



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0005874
(43) 공개일자 2019년01월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/26 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/42 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/26 (2013.01)
C07K 16/4241 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7032683
(22) 출원일자(국제) 2017년04월14일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2018년11월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/027669
(87) 국제공개번호 WO 2017/181039
국제공개일자 2017년10월19일

(30) 우선권주장
62/322,939 2016년04월15일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
엘더 바이오파마슈티컬즈, 인코포레이티드
미국 워싱턴 바슬 노쓰 크릭 파크웨이 싸우스
11804 (우: 98011)

(72) 발명자
루미스, 마리아-크리스티나
미국 98012 워싱턴주 보셀 196번가 사우스이스트
4807
가르시아-마티네즈, 레온, 에프.
미국 98072 워싱턴주 우딘빌 214번가 사우스이스트
4926
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 **인간화 항-PACAP 항체 및 그의 용도**

(57) 요약

본 발명은 PACAP에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 및 이들의 항원 결합 단편에 관계한다. 이들 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 본원에서 설명된 VH, VL 및 CDR 폴리펩티드의 서열, 그리고 이들을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 본원에서 설명된 항체 및 항원 결합 단편은 인간 PACAP 상에서 항-PACAP 항체와 동일한 선형 또 (뒷면에 계속)

대표도

항체 중쇄 단백질 특질

서열 명칭	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab10	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLN	SYYMT	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab20	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLN	SYYMS	WVRQAPGKGLEWIG	FIDTDGSAYYATWAKG
Ab21	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLN	SYYMT	WVRQAPGKGLEWVG	FIDAGGSAYYATWAKG
Ab22	QEQLVESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFS	SNAMC	WVRQAPGKGLEWIG	SIYNADGKNYYAIWAKG
Ab23	QSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLN	NYAMS	WVRQAPGKGLEWIG	IMGVNDITYYASWAKG
Ab10.H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYYMT	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab21.H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLS	SYYMT	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGSAYYATWAKG
Ab10.H2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYYMT	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab10.H3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYYMT	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab10.H4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYYMT	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab10.H5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYYMT	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab10.H6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYYMT	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab21.H2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLS	SYYMT	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGSAYYATWAKG
Ab21.H3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLS	SYYMT	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGSAYYATWAKG
Ab21.H4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLS	SYYMT	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGSAYYATWAKG

는 입체형태적 에피토프(들)에 결합하고 및/또는 이것에 결합에 대해 경쟁한다. 본 발명은 하나 또는 그 이상의 기능적 또는 검출가능한 모이어티에 접합된 항-PACAP 항체 및 이들의 결합 단편의 접합체를 예기한다. 상기 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편을 만드는 방법 또한 예기된다. 본 발명의 다른 구체예는 PACAP와 연관된 질환 및 장애, 그리고 PACAP-관련된 활성, 예를 들면, 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화의 길항작용이 치료적으로 유익할 질환의 진단, 사정 및 치료를 위해 항-PACAP 항체 및 이들의 결합 단편을 이용하는 것을 예기한다.

(52) CPC특허분류

- G01N 33/6854 (2013.01)
- A61K 2039/505 (2013.01)
- C07K 2317/24 (2013.01)
- C07K 2317/34 (2013.01)
- C07K 2317/56 (2013.01)
- C07K 2317/565 (2013.01)
- C07K 2317/76 (2013.01)
- C07K 2317/92 (2013.01)
- G01N 2333/575 (2013.01)

(30) 우선권주장

- 62/322,957 2016년04월15일 미국(US)
- 62/323,495 2016년04월15일 미국(US)
- 62/323,573 2016년04월15일 미국(US)
- 62/366,902 2016년07월26일 미국(US)
- 62/408,347 2016년10월14일 미국(US)

(72) 발명자

뎃자르, 벤자민, 에이치.

미국 98115 워싱턴주 시애틀 노스이스트 81번가 511

엘리슨, 다니엘, 에스.

미국 98155 워싱턴주 레이크 포레스트 파크 55번가 노스이스트 19223

헨드릭스, 캐서린, 리

미국 98011 워싱턴주 보셀 노스 크릭 파크웨이 사우스 11804

오알라, 에단

미국 98290 워싱턴주 스노호미시 네버스 로드 14310

판, 페이

미국 98011 워싱턴주 보셀 노스이스트 158번가 9815

스미스, 제프리, 티.엘.

아일랜드 13 더블린 말라하이드 애빙턴 42

래덤, 존, 에이.

미국 98119 워싱턴주 시애틀 10번가 웨스트 2409

카라섹, 찰리

미국 98101 워싱턴주 시애틀 아파트먼트 709 마이너 애비뉴 1221

멀리건, 제니

미국 98155 워싱턴주 레이크 포레스트 파크 53번가 노스이스트 9512

스칼리-킴, 미셸

미국 98144 워싱턴주 시애틀 19번가 사우스 3002

스튜어트, 에리카

미국 98125 워싱턴주 시애틀 노스이스트 103번가 1030

루빈, 바네사 리즈베스

미국 98133 워싱턴주 시애틀 아파트먼트 205 노스 106번가 2230

빌그렌, 켈스 제이.

미국 98115 워싱턴주 시애틀 #비948 샌드 포인트 웨이 노스이스트 7309

명세서

청구범위

청구항 1

인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하는 인간화 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 2

인간 PACAP 상에서 Ab22 또는 Ab23과 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 혈관작용 장관 펩티드 ("VIP")와 실제적으로 상호작용하지 않는 (이것에 결합하지 않는) 것을 특징으로 하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 4

청구항 1, 2 또는 3 중에서 어느 한 항에 있어서, 다음의 효과 중에서 한 가지를 포함하거나 또는 이끌어내는 것을 특징으로 하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편: (a) PACAP에 의해 유도된 최소한 하나의 생물학적 효과를 저해하거나 또는 중화시키고; (b) PAC1 수용체 ("PAC1-R"), 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 1 ("VPAC1-R") 및/또는 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 2 ("VPAC2-R") 중에서 최소한 하나의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (c) PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R 각각의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (d) PAC1-R의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (e) PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (f) PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 각각에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (g) PAC1-R-발현 세포에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (h) 예로서, 글리코사미노글리칸 ("GAG")을 통한 세포 표면에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (i) 예로서, GAG를 통한 세포 표면에 이런 항체의 PACAP-매개된 결합을 저해하지 않고; (j) 예로서, GAG를 통한 세포 표면에 이런 항체의 PACAP-매개된 결합을 저해하고; (k) PACAP-유도된 cAMP 생산을 저해하고; 및/또는 (l) 개체에 투여될 때, PACAP-유도된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화를 감소시킴.

청구항 5

청구항 1, 2, 3 또는 4 중에서 어느 한 항에 있어서, 증가된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화와 연관된 급성 질환, 삼화적 질환 또는 만성 질환을 앓는 인간 개체를 치료하는데 적합한 것을 특징으로 하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 6

청구항 1, 3, 4 또는 5 중에서 어느 한 항에 있어서, 인간 PACAP 상에서 Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하는 것을 특징으로 하는 인간화 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 7

Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4를 포함하는 항-PACAP 항체의 상보성 결정 영역 ("CDRs") 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 최소한 4개, 최소한 5개, 또는 6개 모두를 포함하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 8

청구항 1, 3, 4 또는 5 중에서 어느 한 항에 있어서, 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5 또는 Ab10.H6과 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하는 것을 특

징으로 하는 인간화 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 9

Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5 또는 Ab10.H6을 포함하는 항-PACAP 항체의 상보성 결정 영역 ("CDRs") 중에서 최소한 2개, 최소한 3개, 최소한 4개, 최소한 5개, 또는 6개 모두를 포함하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 10

Ab22 또는 Ab23에서 선택되는 항-PACAP 항체의 최소한 2개, 최소한 3개, 최소한 4개, 최소한 5개, 또는 6개 모든 상보성 결정 영역 ("CDRs")을 포함하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 11

청구항 1 또는 3 내지 5 중에서 어느 한 항에 있어서, 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편:

- a.) (i) 서열 번호: 962에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 964로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 966으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 968로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (ii) 서열 번호: 982에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 984로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 986으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 988로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 962의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 982의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 962의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 982의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- d.) (i) 서열 번호: 961에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 964로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 966으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 968로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (ii) 서열 번호: 981에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 984로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 986으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 988로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄;
- e.) (i) 서열 번호: 961의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 981의 아미노산 서열을 갖는 경쇄; 및/또는
- f.) (i) 서열 번호: 961의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 981의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 12

청구항 1 또는 3 내지 5 중에서 어느 한 항에 있어서, 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 인간화 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편: (a) 서열 번호: 1204로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1206으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1208로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1224로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1226으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1228로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 1202에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1222에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 1202의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 또는 (ii) 서열 번호: 1222의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 1202의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1222의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

d.) (i) 서열 번호: 1201의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1221의 아미노산 서열을 갖는 경쇄; 또는

e.) (i) 서열 번호: 1201의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1221의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 13

청구항 1 또는 3 내지 5 중에서 어느 한 항에 있어서, 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편:

a.) (i) 서열 번호: 1282에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1284로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1286으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1288로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (ii) 서열 번호: 1302에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1304로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1306으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1308로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄;

b.) (i) 서열 번호: 1282의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1302의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

c.) (i) 서열 번호: 1282의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1302의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

d.) (i) 서열 번호: 1281에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1284로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1286으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1288로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (ii) 서열 번호: 1301에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1304로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1306으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1308로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄;

e.) (i) 서열 번호: 1281의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1301의 아미노산 서열을 갖는 경쇄; 및/또는

f.) (i) 서열 번호: 1281의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1301의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 14

청구항 1 또는 3 내지 5 중에서 어느 한 항에 있어서, 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편:

a.) (i) 서열 번호: 1322에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1324로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1326으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1328로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (ii) 서열 번호: 1342에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1344로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1346으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1348로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄;

b.) (i) 서열 번호: 1322의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1342의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

c.) (i) 서열 번호: 1322의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1342의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

d.) (i) 서열 번호: 1321에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1324로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1326으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1328로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (ii) 서열 번호: 1341에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1344로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1346으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1348로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄;

e.) (i) 서열 번호: 1321의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1341의 아미노산 서열을 갖는 경쇄; 및/또는

f.) (i) 서열 번호: 1321의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1341의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 15

청구항 1 또는 3 내지 5 중에서 어느 한 항에 있어서, 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편:

a.) (i) 서열 번호: 1362에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1364로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1366으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1368로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (ii) 서열 번호: 1382에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1384로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1386으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1388로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄;

b.) (i) 서열 번호: 1362의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1382의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

c.) (i) 서열 번호: 1362의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1382의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

d.) (i) 서열 번호: 1361에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1364로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1366으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1368로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (ii) 서열 번호: 1381에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1384로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1386으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1388로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄;

e.) (i) 서열 번호: 1361의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1381의 아미노산 서열을 갖는 경쇄; 및/또는

f.) (i) 서열 번호: 1361의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1381의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 16

청구항 1 또는 3 내지 5 중에서 어느 한 항에 있어서, 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편:

a.) (i) 서열 번호: 1402에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1404로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1406으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1408로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (ii) 서열 번호: 1422에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1424로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1426으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1428로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄;

b.) (i) 서열 번호: 1402의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1422의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

c.) (i) 서열 번호: 1402의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1422의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

d.) (i) 서열 번호: 1401에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1404로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1406으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1408로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (ii) 서열 번호: 1421에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1424로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1426으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1428로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄;

e.) (i) 서열 번호: 1401의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1421의 아미노산 서열을 갖는

경쇄; 및/또는

f.) (i) 서열 번호: 1401의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1421의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 17

청구항 1 또는 3 내지 5 중에서 어느 한 항에 있어서, 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편:

a.) (i) 서열 번호: 1442에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1444로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1446으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1448로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (ii) 서열 번호: 1462에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1464로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1466으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1468로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄;

b.) (i) 서열 번호: 1442의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1462의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

c.) (i) 서열 번호: 1442의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1462의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

d.) (i) 서열 번호: 1441에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1444로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1446으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1448로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (ii) 서열 번호: 1461에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1464로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1466으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1468로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄;

e.) (i) 서열 번호: 1441의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1461의 아미노산 서열을 갖는 경쇄; 및/또는

f.) (i) 서열 번호: 1441의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1461의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 18

청구항 1 또는 3 내지 5 중에서 어느 한 항에 있어서, 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 인간화 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편: (a) 서열 번호: 1484로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1486으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1488로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1504로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1506으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1508로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

a.) (i) 서열 번호: 1482에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1502에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;

b.) (i) 서열 번호: 1482의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 또는 (ii) 서열 번호: 1502의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

c.) (i) 서열 번호: 1482의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1502의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

d.) (i) 서열 번호: 1481의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1501의 아미노산 서열을 갖는 경쇄; 또는

e.) (i) 서열 번호: 1481의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1501의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 19

청구항 1 또는 3 내지 5 중에서 어느 한 항에 있어서, 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 인간화 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편: (a) 서열 번호: 1524로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1526으로 구성되는 CDR2

서열; 및 서열 번호: 1528로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1544로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1546으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1548로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 1522에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1542에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 1522의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 또는 (ii) 서열 번호: 1542의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 1522의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1542의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- d.) (i) 서열 번호: 1521의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1541의 아미노산 서열을 갖는 경쇄; 또는
- e.) (i) 서열 번호: 1521의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1541의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 20

청구항 1 또는 3 내지 5 중에서 어느 한 항에 있어서, 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 인간화 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편: (a) 서열 번호: 1564로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1566으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1568로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1584로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1586으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1588로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 1562에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1582에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 1562의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 또는 (ii) 서열 번호: 1582의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 1562의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1582의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- d.) (i) 서열 번호: 1561의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1581의 아미노산 서열을 갖는 경쇄; 또는
- e.) (i) 서열 번호: 1561의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 1581의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 21

인간 PACAP 상에서 에피토프, 또는 상응하는 아미노산 잔기를 내포하는 이의 단편 또는 변이체에 특이적으로 결합하는 인간, 인간화 또는 키메라화 항인간 PACAP 또는 항체 단편에 있어서, 상기 에피토프는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 인간, 인간화 또는 키메라화 항인간 PACAP 또는 항체 단편:

- (i) 인간 PACAP의 잔기 22, 23, 27, 28 및 31 중에서 최소한 하나;
- (ii) 인간 PACAP의 잔기 12, 20, 23, 24, 26, 27 및 28 중에서 최소한 하나;
- (iii) 인간 PACAP의 잔기 19, 22, 23 및 27 중에서 최소한 하나;
- (iv) (i), (ii) 또는 (iii)의 잔기 중에서 최소한 2개;
- (v) (i), (ii) 또는 (iii)의 잔기 중에서 최소한 3개;
- (vi) (i), (ii) 또는 (iii)의 잔기 중에서 최소한 4개;
- (vii) (i) 또는 (ii)의 잔기 중에서 최소한 5개;
- (viii) (ii)의 잔기 중에서 최소한 6개;

(ix) (ii)의 잔기 중에서 최소한 7개; 및

(x) 인간 PACAP의 최소한 잔기 23, 27 및 28, 그리고 임의선택적으로, (i) 및/또는 (ii)의 추가 잔기 중에서 1 내지 6개 사이.

청구항 22

청구항 2 내지 21 중에서 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항체 단편은

- a.) 인간 PACAP 상에서 에피토프 (또는 인간 야생형 PACAP38 내에 존재하는 상응하는 아미노산 잔기를 내포하는 이의 단편 또는 변이체)에는 특이적으로 결합하지만 인간 야생형 인간 PACAP27에서는 그렇지 않고;
- b.) 인간 PACAP 상에 에피토프, 또는 상응하는 아미노산 잔기를 내포하는 이의 단편 또는 변이체에 특이적으로 결합하고, 여기서 상기 에피토프는 청구항 21에서 진술된 바와 같은 (i) 또는 (ii) 또는 (iii) 중에서 한 가지의 잔기로 구성되고; 및/또는
- c.) 인간 야생형 PACAP38 내에서 및 인간 야생형 인간 PACAP27 내에서 존재하는 인간 PACAP 상에서 에피토프 (또는 상응하는 아미노산 잔기를 내포하는 이의 단편 또는 변이체)에 특이적으로 결합하는 것을 특징으로 하는 인간, 인간화 또는 키메라화 항인간 PACAP 항체 또는 항체 단편.

청구항 23

청구항 21 내지 22 중에서 어느 한 항에 있어서, 상기 에피토프는 예로서, 본원의 실시예 12에서 개시된 바와 같이 알려진 스캐닝에 의해 확인되는 것을 특징으로 하는 인간, 인간화 또는 키메라화 항인간 PACAP 항체 또는 항체 단편.

청구항 24

청구항 2 내지 5 또는 21 내지 23 중에서 어느 한 항에 있어서, 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 인간화 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편: (a) 서열 번호: 844로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 846으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 848로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 864로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 866으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 868로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 842에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 862에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 842의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 또는 (ii) 서열 번호: 862의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 842의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 862의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- d.) (i) 서열 번호: 841의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 861의 아미노산 서열을 갖는 경쇄; 또는
- e.) (i) 서열 번호: 841의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 861의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 25

청구항 2 내지 5 또는 21 내지 23 중에서 어느 한 항에 있어서, 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 인간화 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편: (a) 서열 번호: 884로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 886으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 888로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 904로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 906으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 908로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 882에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 902에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;

- b.) (i) 서열 번호: 882의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 또는 (ii) 서열 번호: 902의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 882의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 902의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- d.) (i) 서열 번호: 881의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 901의 아미노산 서열을 갖는 경쇄; 또는
- e.) (i) 서열 번호: 881의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 901의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 26

청구항 2 내지 5 또는 21 내지 23 중에서 어느 한 항에 있어서, 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 인간화 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편: (a) 서열 번호: 924로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 926으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 928로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 944로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 946으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 948로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 922에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 942에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 922의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 또는 (ii) 서열 번호: 942의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 922의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 942의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- d.) (i) 서열 번호: 921의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 941의 아미노산 서열을 갖는 경쇄; 또는
- e.) (i) 서열 번호: 921의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (ii) 서열 번호: 941의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 27

진술한 청구항 중에서 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은

- a.) 키메라, 인간 또는 인간화이고;
- b.) scFvs, 카멜바디, 나노바디, 면역글로불린 새로운 항원 수용체 ("IgNAR"), 단편 항원 결합 ("Fab") 단편, Fab' 단편, MetMab 유사 항체, 일가 항원 결합 단편, 그리고 F(ab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되고;
- c.) N-글리코실화 및/또는 O-글리코실화를 실제적으로 또는 완전하게 결여하고;
- d.) 인간 불변 도메인을 포함하고; 임의선택적으로 여기서 상기 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체이고;
- e.) 작동체 기능, 반감기, 단백질분해 또는 글리코실화 중에서 최소한 하나를 변경하기 위해 변형된 Fc 영역을 포함하고, 임의선택적으로 여기서 상기 Fc 영역은 N- 및/또는 O-글리코실화를 변경하거나 또는 제거하는 하나 또는 그 이상의 돌연변이를 내포하고, 및/또는 상기 Fc 영역은 서열 번호:1244, 1245 또는 1246 중에서 한 가지의 서열을 포함하고;
- f.) 25°C 또는 37°C에서 예로서, ELISA, 생물층 간섭측정 ("BLI"), KINEXA 또는 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정될 때, 5×10^{-5} M, 10^{-5} M, 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M, 10^{-8} M, 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 또는 10^{-13} M보다 적거나 또는 이와 동등한 결합 친화성 (K_D)으로 PACAP에 결합하고;
- g.) 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 또는 10^{-12} M보다 적거나 또는 이와 동등한 결합 친화성 (K_D)으로 PACAP에 결합하고;

h.) $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, 10^{-4} s^{-1} , $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, 또는 10^{-5} s^{-1} 보다 적거나 또는 이와 동등한 오프 레이트 (k_d)로 PACAP에 결합하고;

i.) 검출가능한 표지 또는 치료적 작용제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되고;

j.) 약 100 nM, 40 nM, 50 pM, 25pM보다 적거나, 또는 약 10 pM 및 약 100 pM 사이인 K_D 로 PACAP에 결합하고;

k.) VIP와 비교하여 PACAP에 대한 더욱 강한 친화성을 갖고 및/또는 VIP에 결합하지 않고, 임의선택적으로 여기서 PACAP에 대한 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 친화성은 VIP에 대한 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 친화성보다 최소한 10-배, 30-배, 100-배, 300-배, 1000-배, 3000-배, 10000-배, 30000-배, 100000-배, 300000-배, 1000000-배, 3000000-배 또는 그 이상 강하고; 및/또는

l.) 최소한 하나의 작동체 또는 기능적 모이어티 및/또는 하나 또는 그 이상의 검출가능한 모이어티, 예를 들면, 형광 염료, 효소, 기질, 생물발광 물질, 방사성 물질, 화학발광 모이어티, 또는 이들의 혼합물에 부착되는 것을 특징으로 하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 28

진술한 청구항 중에서 어느 한 항에 따른 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편에 대하여 생산된 항이디오타입 항체에 있어서, 자신이 결합하는 항-PACAP 항체의 하나 또는 그 이상의 생물학적 효과를 임의선택적으로 중화시키는 것을 특징으로 하는 항이디오타입 항체.

청구항 29

개체에서 상기 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편의 생체내 수준을 모니터링하거나 또는 개체에서 상기 항-PACAP 항체의 생체내 효과를 중화시키기 위해 청구항 28의 항이디오타입 항체를 이용하는 방법.

청구항 30

청구항 1 내지 28 중에서 어느 한 항에 따른 최소한 하나의 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편 또는 항이디오타입 항체의 치료적으로, 예방적으로 또는 진단적으로 효과량을 포함하는, 치료적, 예방적, 또는 진단적 용도에 적합한 조성물.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 조성물은

a.) 피하 투여에 적합하거나, 또는 정맥내 또는 근육내 투여에 적합하고;

b.) 동결건조되고, 안정되고 및/또는 주사에 의한 투여용으로 조제되고; 및/또는

c.) 제약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 보존제, 또는 이들의 혼합물 및/또는 다른 활성제를 더욱 포함하고, 임의선택적으로 여기서 다른 활성제는 화학요법제, 진통제, 항염증제, 면역억제제, 사이토킨, 항증식제, 항구토제 및 세포독소로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 32

청구항 1 내지 28 중에서 어느 한 항에 따른 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편 또는 항이디오타입 항체를 인코딩하는 단리된 핵산 서열 또는 핵산 서열들, 또는 상기 단리된 핵산 서열 또는 서열들을 내포하는 벡터 또는 벡터들.

청구항 33

청구항 32의 단리된 핵산 서열 또는 서열들, 또는 벡터 또는 벡터들을 포함하는 숙주 세포, 여기서 임의선택적으로:

a.) 상기 숙주 세포는 포유류, 세균, 진균, 효모, 조류, 양서류, 식물 또는 곤충 세포이거나, 또는 CHO 세포이고, 임의선택적으로:

(i) 예로서, 다음의 속에서 선택되는 실모양 균류 또는 효모: 아릭시오지마 (*Arxiozyma*); 아스코보트리오지마

(*Ascobotryozyma*); 시테로미세스 (*Citeromyces*); 데바리오미세스 (*Debaryomyces*); 텍케라 (*Dekkera*); 에레모테시움 (*Eremothecium*); 이스사첸키아 (*Issatchenkia*); 카자흐스타니아 (*Kazachstania*); 클루이베로미세스 (*Kluyveromyces*); 코다마에아 (*Kodamaea*); 로테로미세스 (*Lodderomyces*); 파치솔렌 (*Pachysolen*); 피치아 (*Pichia*); 사카로미세스 (*Saccharomyces*); 사턴니스포라 (*Saturnispora*); 테트라피시스포라 (*Tetrapisispora*); 토룰라스포라 (*Torulasporea*); 윌리옵시스 (*Williopsis*); 및 지고사카로미세스 (*Zygosaccharomyces*), 바람직하게는 피치아 (*Pichia*) 및 더욱 바람직하게는, 피치아 파스토리스 (*Pichia pastoris*), 피치아 메타놀리카 (*Pichia methanolica*) 또는 한세놀라 폴리모르파 (*Hansenula polymorpha*) (피치아 안구스타 (*Pichia angusta*))이거나; 또는

(ii) 예로서, 아기 햄스터 신장 ("BHK") 세포; 중국 햄스터 난소 ("CHO") 세포; 생쥐 세르틀리 세포 ("TM4" 세포); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 ("VERO-76" 세포); 인간 경부 암종 ("HELA") 세포; 개 신장 세포 ("MDCK"); 버팔로 쥐 간 ("BRL") 세포; 인간 폐 세포; 인간 간 ("Hep G2") 세포; 생쥐 유방 종양 ("MMT") 세포; TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포에서 선택되는 포유류 세포이고; 및/또는

b.) 상기 숙주 세포는 다음의 하위클론 또는 하위-세포주 중에서 한 가지에서 선택되는 CHO 세포임: DP12 (CHO K1 dhfr-) 세포주, NS0 세포, CHO-DXB11 (CHO-DUKX), CHO-pro3, CHO-DG44, CHO 1-15, CHO DP-12, Lec2, MIWT3, Lec8, 또는 pgsA-745.

청구항 34

항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편을 발현하는 방법에 있어서, 청구항 33의 숙주 세포를 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 발현을 제공하는 조건 하에 배양하는 것을 포함하고, 여기서 임의선택적으로 상기 숙주 세포는 상기 항체 또는 항원 결합 단편을 안정되게 발현하고 최소한 10-25 mg/리터를 배양 배지 내로 분비하는 다배수체 효모 배양액 또는 CHO 세포이고, 게다가 여기서 임의선택적으로 상기 다배수체 효모, 바람직하게는 피치아 (*Pichia*) 효모는 (i) 프로모터 및 신호 서열에 작동가능하게 연결된 상기 항체를 인코딩하는 하나 또는 그 이상의 이중성 폴리뉴클레오티드를 내포하는 최소한 하나의 발현 벡터를 홀배수체 효모 세포 내로 도입하고; (ii) 교배 또는 스페로플라스트 융합에 의해 상기 첫 번째 및/또는 두 번째 홀배수체 효모 세포로부터 다배수체 효모를 생산하고; (iii) 상기 항체를 안정되게 발현하는 다배수체 효모 세포를 선별하고; 및 (iv) 상기 항체를 배양 배지 내로 안정되게 발현하는 상기 다배수체 효모 세포로부터 안정된 다배수체 효모 배양액을 생산하는 것을 포함하는 방법에 의해 만들어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

개체에서 뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")와 연관된 하나 또는 그 이상의 생물학적 효과를 차단하거나, 저해하거나 또는 중화시키기 위한 방법에 있어서, 청구항 1 내지 27 중에서 어느 한 항에 따른 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 청구항 30 내지 31 중에서 어느 한 항에 따른 조성물의 효과량을 치료에 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 임의선택적으로 여기서

a.) 상기 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 조성물은 인간 PACAP와 연관된 최소한 하나의 생물학적 효과를 길항 작용하거나, 저해하거나, 중화시키거나 또는 차단하고, 그리고 혈관작용 장관 펩티드 ("VIP")와 실제적으로 상호작용하지 않고 (이것에 결합하지 않고); 또는

b.) 상기 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 조성물은 다음 중에서 하나 또는 그 이상을 이끌어내거나 또는 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (i) PACAP에 의해 유도된 최소한 하나의 생물학적 효과를 저해하거나 또는 중화시키고; (ii) PAC1 수용체 ("PAC1-R"), 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 1 ("VPAC1-R") 및/또는 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 2 ("VPAC2-R") 중에서 최소한 하나의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (iii) PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R 각각의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (iv) PAC1-R의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (v) PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (vi) PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 각각에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (vii) PAC1-R-발현 세포에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (viii) 예로서, 글리코사미노글리칸 ("GAG")을 통한 세포 표면에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (ix) 예로서, GAG를 통한 세포 표면에 이런 항체의 PACAP-매개된 결합을 저해하지 않고; (x) 예로서, GAG를 통한 세포 표면에 이런 항체의 PACAP-매개된 결합을 저해하고; (xi) PACAP-유도된 cAMP 생산을 저해하고; 및/또는 (xii) 개체에게 투여될 때, PACAP-유도된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화를 감소시킴.

청구항 36

개체에서 두통 또는 편두통의 개시, 빈도, 심각도 또는 지속 기간을 치료하거나 예방하기 위한 방법에 있어서, 다음 중에서 하나 또는 그 이상을 이끌어내거나 또는 포함하는 청구항 1 내지 27 중에서 어느 한 항에 따른 인간, 인간화 또는 키메라화 항-뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 폴리펩티드 ("PACAP") 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 청구항 30 내지 31 중에서 어느 한 항에 따른 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하고: (a) PACAP에 의해 유도된 최소한 하나의 생물학적 효과를 저해하거나 또는 중화시키고; (b) PAC1 수용체 ("PAC1-R"), 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 1 ("VPAC1-R") 및/또는 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 2 ("VPAC2-R") 중에서 최소한 하나의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (c) PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R 각각의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (d) PAC1-R의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (e) PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (f) PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 각각에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (g) PAC1-R-발현 세포에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (h) 예로서, 글리코사미노글리칸 ("GAG")을 통한 세포 표면에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (i) 예로서, GAG를 통한 세포 표면에 이런 항체의 PACAP-매개된 결합을 저해하지 않고; (j) 예로서, GAG를 통한 세포 표면에 이런 항체의 PACAP-매개된 결합을 저해하고; (k) PACAP-유도된 cAMP 생산을 저해하고; 및/또는 (l) 개체에게 투여될 때, PACAP-유도된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화를 감소시킴;

여기서 임의선택적으로, 두통 또는 편두통은 조짐이 있는 편두통, 조짐이 없는 편두통, 편마비 편두통, 군발 두통, 편두통성 신경통, 만성 두통, 만성 편두통, 약물 과용 두통, 그리고 긴장 두통에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

증가된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및 뉴런 활성화 중에서 최소한 하나 또는 임의의 전술한 것들의 조합과 연관된 급성 질환, 삼화적 질환 또는 만성 질환을 앓는 인간 개체를 치료하는 방법에 있어서, 청구항 1 내지 27 중에서 어느 한 항에 따른 항-뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 폴리펩티드 ("PACAP") 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 청구항 30 내지 31 중에서 어느 한 항에 따른 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")와 연관된 하나 또는 그 이상의 생물학적 효과를 차단하거나, 저해하거나 또는 중화시키기 위한 방법에 있어서, 인간 PACAP 상에서 아래를 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

- a.) Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4;
- b.) Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5 또는 Ab10.H6;
- c.) 청구항 1 내지 27 중에서 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편; 또는
- d.) 청구항 30 내지 31 중에서 어느 한 항에 따른 조성물.

청구항 39

뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")-유도된 PAC1 수용체 ("PAC1-R"), 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 1 ("VPAC1-R") 및/또는 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 2 ("VPAC2-R") 신호전달을 중화시키기 위한 방법에 있어서, 인간 PACAP 상에서 아래를 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

- a.) Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4;

- b.) Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5 또는 Ab10.H6;
- c.) 청구항 1 내지 27 중에서 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편; 또는
- d.) 청구항 30 내지 31 중에서 어느 한 항에 따른 조성물.

청구항 40

뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")-유도된 환상 아데노신 일인산염 ("cAMP") 생산을 저해하기 위한 방법에 있어서, 인간 PACAP 상에서 아래를 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

- a.) Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4;
- b.) Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5 또는 Ab10.H6;
- c.) 청구항 1 내지 27 중에서 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편; 또는
- d.) 청구항 30 내지 31 중에서 어느 한 항에 따른 조성물.

청구항 41

뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")-유도된 혈관확장을 저해하기 위한 방법에 있어서, 인간 PACAP 상에서 아래를 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

- a.) Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4;
- b.) Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5 또는 Ab10.H6;
- c.) 청구항 1 내지 27 중에서 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편; 또는
- d.) 청구항 30 내지 31 중에서 어느 한 항에 따른 조성물.

청구항 42

개체에서 상승된 항-뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP") 수준과 연관된 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법에 있어서, 인간 PACAP 상에서 아래를 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁하는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

- a.) Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4;
- b.) Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5 또는 Ab10.H6;
- c.) 청구항 1 내지 27 중에서 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편; 또는
- d.) 청구항 30 내지 31 중에서 어느 한 항에 따른 조성물.

청구항 43

청구항 35 내지 42 중에서 어느 한 항에 있어서,

- a.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 항체 또는 항원 결합 단편이거나;
- b.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화 항체 또는 항원 결합 단편이거나; 또는
- c.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라 항체 또는 항원 결합 단편인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 44

청구항 35 내지 43 중에서 어느 한 항에 있어서,

- a.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 PACAP27 및/또는 PACAP38에 결합하고, 그리고 PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R에 PACAP27 및/또는 PACAP38 결합을 차단하고;
- b.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 PACAP27 및/또는 PACAP38에 결합하고, 그리고 PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R 각각에 PACAP27 및/또는 PACAP38 결합을 차단하고;
- c.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 PACAP27 및/또는 PACAP38에 결합하고, 그리고 PAC1-R-발현 세포에 PACAP27 및/또는 PACAP38 결합을 차단하고;
- d.) PACAP에 대한 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편의 친화성은 VIP에 대한 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 친화성보다 최소한 10-배, 30-배, 100-배, 300-배, 1000-배, 3000-배, 10000-배, 30000-배, 100000-배, 300000-배, 1000000-배, 3000000-배, 10000000-배, 30000000-배 또는 그 이상 강하고;
- e.) 여기서 개체는 조짐이 있는 편두통, 조짐이 없는 편두통, 편마비 편두통, 군발 두통, 편두통성 신경통, 만성 두통, 만성 편두통, 약제 과용 두통, 긴장 두통, 일반적인 두통, 열감, 광선공포증, 만성 발작성 반두통, 머리에서 근원적인 구조적 문제로 인한 이차성 두통, 목에서 근원적인 구조적 문제로 인한 이차성 두통, 뇌신경통, 부비강 두통, 부비강염과 연관된 두통, 알레르기-유도된 두통, 알레르기-유도된 편두통, 삼차 신경통, 대상 포진후 신경통, 환상 사지 통증, 섬유근통, 반사 교감신경 이상증, 통증, 만성 통증, 염증성 통증, 수술후 절개 통증, 수술후 통증, 외상-관련된 통증, 하부 요통, 눈 통증, 치아 통증, 복합 부위 통증 증후군, 암 통증, 원발성 또는 전이성 골암 통증, 골절 통증, 골다공증성 골절 통증, 화상으로부터 발생하는 통증, 통풍 관절 통증, 겸상 적혈구 발증과 연관된 통증, 측두하악 장애와 연관된 통증, 간경변, 간염, 신경성 통증, 신경병성 통증, 침해수용성 통증, 내장 통증, 월경통, 난소통, 골관절염 통증, 류마티스성 관절염 통증, 당뇨병성 신경병증, 좌골 신경통, 소화불량, 과민성 대장 증후군, 염증성 장 질환, 크론병, 회양염, 궤양성 대장염, 신장 산통, 월경통, 방광염, 간질성 방광염, 월경 기간, 분만, 폐경, 췌장염, 정신분열병, 우울증, 외상 후 스트레스 장애 ("PTSD"), 불안 장애, 자가면역 당뇨병, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 과민성 방광, 기관지 과다반응, 천식, 뇌졸중, 기관지염, 기관지확장, 기증, 만성 폐쇄성 폐 질환 ("COPD"), 염증성 피부염, 보통 여드름, 아토피성 피부염, 두드러기, 켈로이드, 비후 흉터 및 주사비, 내피 기능장애, 레이노 증후군, 관상동맥성 심장 질환 ("CHD"), 관상 동맥 질환 ("CAD"), 심부전, 말초 동맥 질환 ("PAD"), 당뇨병, 폐 고혈압 ("PH"), 결합 조직 장애, 알레르기 피부염, 건선, 가려움증, 신경원성 피부 적열상태, 홍반, 사르코이드증, 쇼크, 패혈증, 아편제 금단 증후군, 모르핀 내성, 그리고 간질로 구성된 군에서 선택되는 질환을 앓고;
- f.) 개체는 편두통, 두통 및 통증 연관된 질환 또는 장애로 구성된 군에서 선택되는 질환을 앓고, 임의선택적으로 여기서 상기 두통 또는 편두통은 조짐이 있는 편두통, 조짐이 없는 편두통, 편마비 편두통, 군발 두통, 편두통성 신경통, 만성 두통, 만성 편두통, 약물 과용 두통, 그리고 긴장 두통으로 구성된 군에서 임의선택적으로 선택되고;
- g.) 개체는 색맹, 무홍채증, 항콜린작용성 약물에 의해 유발된 광선공포증, 무수정체증, 소눈증, 백내장, 추체 이영양증, 눈의 선천성 이상, 바이러스 결막염, 각막 찰과상, 각막 이영양증, 각막 궤양, 각막 상피의 붕괴, 수정체 편위, 안구내염, 질환에 의해 유발된 눈 외상, 손상에 의해 유발된 눈 외상, 감염에 의해 유발된 눈 외상, 산립증, 상공막염, 녹내장, 원추각막, 시신경 형성부전, 수안증, 선천성 녹내장 홍채염, 시신경염, 색소 분산 증후군, 동공 팽창, 망막 박리, 각막, 공막의 흉터형성, 그리고 포도막염으로 구성된 군에서 선택되는 광선공포증과 연관된 안구 장애를 앓고;
- h.) 개체는 자폐증 스펙트럼 장애, 키아리 기형, 난독증, 뇌염, 수막염, 거미막하 출혈, 후두와의 종양, 강직성 척추염, 알비노이드증, 리보플라빈결핍, 벤조디아제핀, 화학요법, 치쿤구니아, 시스틴증, 엘러스 단로스 증후군, 숙취, 인플루엔자, 감염성 단핵구증, 마그네슘 결핍, 수은 중독, 편두통, 광견병, 그리고 티로신혈증 유형 II로 구성된 군에서 선택되는 광선공포증과 연관된 신경계-관련된 또는 신경학적 장애를 앓고;
- i.) 개체는 조짐이 있는 편두통, 조짐이 없는 편두통, 홍채염, 포도막염, 수막염, 우울증, 양극성 장애, 군발 두통 또는 꽃밭 삼차신경성 생리자율신경 두통 ("TAC") 또는 안검경련, 우울증, 광장공포증, 그리고 양극성 장애로 구성된 군에서 선택되는 광선공포증 연관된 장애를 앓고; 및/또는
- j.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23의 2개, 3개, 4

개, 5개 또는 6개 모든 상보성 결정 영역 ("CDRs"), 또는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5 또는 Ab10.H6의 6개 모든 상보성 결정 영역을 포함하고; 여기서 임의선택적으로

상기 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화되고, 그리고 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23에서 선택되는 항-PACAP 항체의 6개 모든 CDRs를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

청구항 35 내지 44 중에서 어느 한 항에 있어서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화되고 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (a) 서열 번호: 964로 구성되는 상보성 결정 영역 ("CDR") CDR1 서열; 서열 번호: 966으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 968로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 984로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 986으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 988로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

a.) (i) 서열 번호: 962에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 982에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;

b.) (i) 서열 번호: 962의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 982의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

c.) (i) 서열 번호: 961에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 981에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

d.) (i) 서열 번호: 961의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 981의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 46

청구항 35 내지 44 중에서 어느 한 항에 있어서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라화, 인간화 또는 인간이고 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (a) 서열 번호: 1204로 구성되는 상보성 결정 영역 ("CDR") CDR1 서열; 서열 번호: 1206으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1208로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1224로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1226으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1228로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

a.) (i) 서열 번호: 1202에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1222에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;

b.) (i) 서열 번호: 1202의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1222의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

c.) (i) 서열 번호: 1201에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1221에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

d.) (i) 서열 번호: 1201의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1221의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 47

청구항 35 내지 44 중에서 어느 한 항에 있어서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라화, 인간화 또는 인간이고 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (a) 서열 번호: 844로 구성되는 상보성 결정 영역 ("CDR") CDR1 서열; 서열 번호: 846으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 848로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 864로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 866으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호

호: 868로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 842에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 862에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 842의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 862의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 841에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 861에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- d.) (i) 서열 번호: 841의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 861의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 48

청구항 35 내지 44 중에서 어느 한 항에 있어서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라화, 인간화 또는 인간이고 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (a) 서열 번호: 884로 구성되는 상보성 결정 영역 ("CDR") CDR1 서열; 서열 번호: 886으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 888로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 904로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 906으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 908로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 882에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 902에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 882의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 902의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 881에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 901에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- d.) (i) 서열 번호: 881의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 901의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 49

청구항 35 내지 44 중에서 어느 한 항에 있어서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 키메라화, 인간화 또는 인간이고 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (a) 서열 번호: 924로 구성되는 상보성 결정 영역 ("CDR") CDR1 서열; 서열 번호: 926으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 928로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 944로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 946으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 948로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 922에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 942에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 922의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 942의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 921에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 941에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- d.) (i) 서열 번호: 921의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 941의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 50

청구항 35 내지 44 중에서 어느 한 항에 있어서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화되고 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (a) 서열 번호: 1284로 구성되는 상보성 결정 영역 ("CDR") CDR1 서열; 서열 번호: 1286으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1288로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1304로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1306으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1308로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 1282에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1302에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 1282의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1302의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 1281에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1301에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- d.) (i) 서열 번호: 1281의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1301의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 51

청구항 35 내지 44 중에서 어느 한 항에 있어서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화되고 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (a) 서열 번호: 1324로 구성되는 상보성 결정 영역 ("CDR") CDR1 서열; 서열 번호: 1326으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1328로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1344로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1346으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1348로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 1322에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1342에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 1322의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1342의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 1321에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1341에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- d.) (i) 서열 번호: 1321의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1341의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 52

청구항 35 내지 44 중에서 어느 한 항에 있어서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화되고 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (a) 서열 번호: 1364로 구성되는 상보성 결정 영역 ("CDR") CDR1 서열; 서열 번호: 1366으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1368로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1384로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1386으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1388로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 1362에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1382에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 1362의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1382의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

c.) (i) 서열 번호: 1361에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1381에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

d.) (i) 서열 번호: 1361의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1381의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 53

청구항 35 내지 44 중에서 어느 한 항에 있어서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화되고 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (a) 서열 번호: 1404로 구성되는 상보성 결정 영역 ("CDR") CDR1 서열; 서열 번호: 1406으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1408로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1424로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1426으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1428로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

a.) (i) 서열 번호: 1402에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1422에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;

b.) (i) 서열 번호: 1402의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1422의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

c.) (i) 서열 번호: 1401에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1421에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

d.) (i) 서열 번호: 1401의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1421의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 54

청구항 35 내지 44 중에서 어느 한 항에 있어서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화되고 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (a) 서열 번호: 1444로 구성되는 상보성 결정 영역 ("CDR") CDR1 서열; 서열 번호: 1446으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1448로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1464로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1466으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1468로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

a.) (i) 서열 번호: 1442에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1462에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;

b.) (i) 서열 번호: 1442의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1462의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;

c.) (i) 서열 번호: 1441에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1461에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

d.) (i) 서열 번호: 1441의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1461의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 55

청구항 35 내지 44 중에서 어느 한 항에 있어서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화되고 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (a) 서열 번호: 1484로 구성되는 상보성 결정 영역 ("CDR") CDR1 서열; 서열 번호: 1486으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1488로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1504로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1506으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1508로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 1482에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1502에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 1482의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1502의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 1481에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1501에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- d.) (i) 서열 번호: 1481의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1501의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 56

청구항 35 내지 44 중에서 어느 한 항에 있어서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화되고 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (a) 서열 번호: 1524로 구성되는 상보성 결정 영역 ("CDR") CDR1 서열; 서열 번호: 1526으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1528로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1544로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1546으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1548로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 1522에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1542에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 1522의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1542의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 1521에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1541에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- d.) (i) 서열 번호: 1521의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1541의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 57

청구항 35 내지 44 중에서 어느 한 항에 있어서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간화되고 아래를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법: (a) 서열 번호: 1564로 구성되는 상보성 결정 영역 ("CDR") CDR1 서열; 서열 번호: 1566으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1568로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1584로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1586으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1588로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄, 여기서 임의선택적으로 상기 항체는 아래를 포함함:

- a.) (i) 서열 번호: 1562에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1582에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄;
- b.) (i) 서열 번호: 1562의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1582의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄;
- c.) (i) 서열 번호: 1561에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1581에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- d.) (i) 서열 번호: 1561의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (ii) 서열 번호: 1581의 아미노산 서열을 갖는 경쇄.

청구항 58

청구항 35 내지 57 중에서 어느 한 항에 있어서,

- a.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 scFvs, 카멜바디, 나노바디, 면역글로불린 새로운 항원 수용체 ("IgNAR"), 단편 항원 결합 ("Fab") 단편, Fab' 단편, MetMab 유사 항체, 일가 항원 결합 단편, 그리고 F(ab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택되고;
- b.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 N-글리코실화 및/또는 O-글리코실화를 실제적으로 또는 완전하게 결여하고;
- c.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 불변 도메인, 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체를 포함하고;
- d.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 작동체 기능, 반감기, 단백질분해 또는 글리코실화 중에서 최소한 하나를 변경하기 위해 변형된 Fc 영역을 포함하고, 여기서 임의선택적으로 상기 Fc 영역은 N- 및/또는 O-글리코실화를 변경하거나 또는 제거하는 하나 또는 그 이상의 돌연변이를 내포하고, 및/또는 상기 Fc 영역은 서열 번호:1244, 1245 또는 1246 중에서 한 가지의 서열을 포함하고;
- e.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 5×10^{-5} M, 10^{-5} M, 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M, 10^{-8} M, 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 또는 10^{-13} M보다 적거나 또는 이와 동등한 결합 친화성 (K_D)으로 PACAP에 결합하고;
- f.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 또는 10^{-12} M보다 적거나 또는 이와 동등한 결합 친화성 (K_D)으로 PACAP에 결합하고 및/또는 5×10^{-4} s⁻¹, 10^{-4} s⁻¹, 5×10^{-5} s⁻¹, 또는 10^{-5} s⁻¹보다 적거나 또는 이와 동등한 오프 레이트 (k_d)로 PACAP에 결합하고;
- g.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 검출가능한 표지 또는 치료적 작용제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되고;
- h.) 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 약 100 nM보다 적거나, 약 40 nM보다 적거나, 약 1 nM보다 적거나, 약 100 pM보다 적거나, 약 50 pM보다 적거나 또는 약 25 pM 보다 적은 K_D , 또는 약 10 pM 및 약 100 pM 사이의 K_D 로 PACAP에 결합하고;
- i.) 상기 방법은 다른 작용제, 예를 들면, 화학요법제, 진통제, 항염증제, 면역억제제, 사이토킨, 항증식제, 항구토제, 세포독소, 진통제를 별개로 투여하거나 또는 공동투여하는 것을 더욱 포함하고, 여기서 임의선택적으로 진통제는 비스테로이드성 항염증성 약물 ("NSAID"), 오피오이드 진통제, 다른 항체 또는 비항체 생물체제, 예를 들면, 항-NGF 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 항-칼시토닌 유전자 관련 펩티드 ("CGRP") 항체 또는 항원 결합 단편이고, 그리고 게다가 여기서 임의선택적으로 NSAID는 시클로옥시게나아제 1 및/또는 시클로옥시게나아제 2 저해제이거나, 또는 (1) 이부프로펜, 나프록센, 나프로신, 디클로페낙 및 케토프로펜을 비롯한 프로피온산 유도체; (2) 톨메틴 및 슴린닥을 비롯한 아세트산 유도체; (3) 메페남산 및 메클로페남산을 비롯한 페남산 유도체; (4) 디플루니살 및 플루페니살을 비롯한 비페닐카르복실산 유도체; 그리고 (5) 피록심, 수독시캄 및 이속시캄을 비롯한 옥시캄으로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 코데인, 디히드로코데인, 디아세틸모르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 레보르파놀, 옥시모르폰, 알펜타닐, 부프레노르핀, 부토르파놀, 펜타닐, 수펜타닐, 메페리딘, 메타돈, 날부핀, 프로폭시펜, 펜타조신 및 이들의 제약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 모르핀 또는 모르핀 유도체 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염으로 구성된 군에서 선택되는 오피오이드 진통제이거나, 또는 임의선택적으로 여기서 오피오이드 진통제 및 PACAP 항체 또는 항원 결합 단편의 조합된 투여는 단독으로 투여된 오피오이드 진통제, 또는 PACAP 항체 또는 항원 결합 단편과 비교하여 진통 효과를 증가시키고; 및/또는
- j.) 개체는 항-CGRP 항체 또는 항원 결합 단편을 이전에 제공받았고 및/또는 항-CGRP 항체 치료에 적절하게 반응하지 않았고 및/또는 이전에 투여된 항-CGRP 항체 또는 항원 결합 단편에 대한 면역 반응이 유도된 편두통환자인 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술분야

- [0001] 관련된 출원에 대한 교차 참조
- [0002] 본 출원은 2016년 4월 15일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 62/322,939 (대리인 안건 번호 43257.5809), 2016년 4월 15일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 62/322,957 (대리인 안건 번호 43257.5810), 2016년 4월 15일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 62/323,495 (대리인 안건 번호 43257.6200), 2016년 4월 15일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 62/323,573 (대리인 안건 번호 43257.6201), 2016년 7월 26일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 62/366,902 (대리인 안건 번호 43257.6202), 그리고 2016년 10월 14일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 62/408,347 (대리인 안건 번호 43257.6203)에 우선권을 주장하고, 이들은 각각 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.
- [0003] 서열 개시
- [0004] 본 출원은 "43257o6374.txt"로 명명되고, 401,549 바이트의 크기를 갖고, 그리고 2017년 4월 12일자에 작성된 전자 서열 목록 텍스트 파일을 개시의 일부로서 포함하고, 이것은 본원에서 전체적으로 편입된다.
- [0005] 발명의 분야
- [0006] 본 발명은 일반적으로, 항체 및 이들의 항원 결합 단편, 바람직하게는 인간화, 키메라화 및 인간 항체 및 이들의 항원 결합 단편, 그리고 이런 항체 및 이들의 항원 결합 단편을 내포하는 조성물, 여기서 이런 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 너하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 폴리펩티드 ("PACAP")에 특이적으로 결합하고, 그리고 상기 항체, 항원 결합 단편 및 이들의 조성물에 대한 치료적 및 진단적 용도와 관련된다.

배경기술

- [0007] **배경**
- [0008] 너하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 폴리펩티드 ("PACAP")는 세크레틴/혈관작용 장관 펩티드 ("VIP")/성장 호르몬-방출 호르몬 ("GHRH") 패밀리의 구성원이다. PACAP는 2가지 α-아미드화된 활성 형태에서 존재하는 다중기능성 혈관확장제 펩티드인데, 한 형태는 38개 아미노산 (PACAP38; 서열 번호: 1241)을 갖고 다른 형태는 27개 아미노산 (PACAP27; 서열 번호: 1242)을 갖는다. 양쪽 펩티드는 동일한 N 말단 27개 아미노산을 갖고, 그리고 동일한 전구체 단백질, preproPACAP로부터 합성된다 (Moody et al., *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 18(1):61-67, 2011을 참조한다). PACAP38은 더욱 유력한 활성 형태이고, 포유류 조직에서 PACAP 형태의 최대 90%를 나타낸다 (Kaiser and Russo, *Neuropeptides*, 47:451-461, 2013을 참조한다). PACAP38의 서열은 모든 포유동물에서 동일하고, 그리고 단지 하나의 아미노산에 의해 조류 및 양서류 오르소그와 상이하다 (Vaudry et al., *Pharmacol. Rev.*, 52:269-324, 2000을 참조한다). 세크레틴/VIP/GHRH 패밀리는 포유류 펩티드 히스티딘 메티온아미드 ("PHM"), 세크레틴, 글루카곤, 글루카곤 유사 펩티드-1 ("GLP1"), 글루카곤 유사 펩티드-2 ("GLP2"), 글루코코스-의존성-인슐린분비촉진-폴리펩티드 ("GIP"), 그리고 성장-호르몬-방출-인자 ("GRF")를 포함한다. PACAP27은 아미노산 수준에서 VIP에 68% 서열 동일성을 갖는다 (Vaudry et al., 2000을 참조한다).
- [0009] PACAP는 뇌 및 말초 장기, 예를 들면, 내분비계, 성선, 교감신경성 뉴런, 호흡계통, 위장관, 심혈관계 및 비노생식로에서 폭넓게 분포된다 (Schytz et al., *Neurotherapeutics*, 7:191-196, 2010을 참조한다). 특히, PACAP는 삼차신경혈관계, 삼차신경성 신경절, 척수, 시상하부 및 너하수체에서 존재를 비롯하여, 신경계 전역에서 발현된다. PACAP는 복수 작용으로 신경발달, 신경보호, 신경조절, 신경원성 염증 및 통각에서 역할을 한다 (Kaiser and Russo, 2013을 참조한다).
- [0010] 광범위한 분포와 일관되게, PACAP는 신경전달물질 방출의 조정, 혈관확장, 기관지확장 및 장 운동성의 활성화, 인슐린 및 히스타민 분비의 증가뿐만 아니라 세포 증식 및/또는 분화의 자극을 비롯한 다면발현성 효과를 발휘한다. PACAP는 다수의 조직에서 호르몬, 신경호르몬, 신경전달물질 및 영양 인자로서 행동하는 것으로 밝혀졌다 (Vaudry et al., *Pharmacological Rev.*, 52(2):269-324, 2000).
- [0011] PACAP의 생물학적 효과는 3개의 상이한 G-단백질 연계된 수용체: PAC1-R, 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 1 ("VPAC1-R") 및 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 2 ("VPAC2-R")를 통해 매개된다. 이들 수용체는 다양한 조직에서 발현된다. PAC1-R은 신경계 (가령, 후구, 시상, 시상하부, 소뇌 및 척추 후각), 너하수체, 그리고 부신에서 특히 풍부하다. 대조적으로, VPAC1-R 및 VPAC2-R은 비록 이들이 다른 조직에서도 검출되긴 하지만, 주로 폐, 간 및 고환에서 발현된다. VPAC1-R 발현은 신경계 (가령, 대뇌 피질 및 해마), 폐의 평활근 세포, 간, 장, 거대

핵세포 및 혈소판에서 검출되었다. VPAC1-R은 수용체-연관된 막 단백질 ("RAMP", 구체적으로 RAMP2)과 연관된다 (Christopoulos et al., *J. Biol. Chem.*, 278:3293-3297, 2002를 참조한다). VPAC2-R 발현 프로파일은 신경 (가령, 시상, 해마, 뇌간 및 배근 신경절 ("DRG")), 심혈관계, 위장관 시스템, 체장 및 생식계를 포함한다 (Usdin et al., *Endocrin.*, 135:2662-2680, 1994; Sheward et al., *Neurosci.*, 67:409-418, 1995를 참조한다).

[0012] PAC1-R은 PACAP38 및 PACAP27에 선별적이다. 특히, PAC1-R은 VIP에 대한 $K_D \sim 500$ nM와 대비하여 PACAP27/PACAP38에 대한 $K_D \sim 0.5$ nM, 다시 말하면, VIP보다 100-1000-배 큰 친화성으로 PACAP에 결합한다. 반대로, VPAC1-R 및 VPAC2-R은 PACAP 및 VIP에 대한 동등한 친화성 ($K_D \sim 1$ nM)을 갖는다 (Schytz et al., 2010을 참조한다). PAC1-R에 결합하는 항체가 개발되었다 (미국 특허 출원 공개 번호 20160251432를 참조한다).

[0013] 활성화 시에, 이들 수용체는 모두 환상 아데노신 일인산염 ("cAMP")의 하류 생산 및/또는 포스포리파아제 C ("PLC")의 활성화 및/또는 포스포리파아제 D ("PLD")의 조정을 유발할 수 있다. 특히, PAC1-R은 cAMP 및 Ca^{2+} 를 통해 작용하는 이중 신호전달 경로에 연계되고, 반면 VPAC1-R 및 VPAC2-R은 주로 아데닐릴 시클라아제에 연계된다. PAC1-R은 G_s 단백질에 연계되는데, 이것은 아데닐릴 시클라아제를 활성화시켜 cAMP를 형성하고, 차례로 단백질 키나아제 A를 활성화시킨다. PAC1-R은 또한, G_q 에 연계되고, 그리고 따라서, PLC를 활성화시키고, 이것은 이노시톨 인산염을 생산하고, 이것은 세포내 칼슘 저장으로부터 세포질 칼슘 방출을 증가시킨다. PLD 활성화에서 PAC1-R의 역할에 대한 일부 증거가 있다 (McCulloch et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 921:175-185, 2000을 참조한다). 다른 PACAP 신호전달 경로는 비선별적인 양이온 통로의 활성화를 통해 세포내 나트륨 수준의 상승을 유발한다 (Roy et al., *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 304(12):R1070-R1084, 2013을 참조한다).

[0014] PACAP는 편두통, 두통 및 통증을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다수의 질환 및 장애에서 일정한 역할을 수행하는 것으로 가정되지만, PACAP의 이런 역할은 임상적으로 증명되지는 않았다. 편두통은 신경혈관 성분을 갖는 것으로 생각된다. 편두통은 미국에서 성인 인구의 대략 10%에 영향을 주고, 그리고 전형적으로 강렬한 두통을 동반한다. 편두통 환자 중에서 대략 20-30%는 사건에 선행하고 및/또는 동행하는 초점 신경학적 현상을 비롯한 조짐을 경험한다. 편두통에서 PACAP의 역할은 여러 관찰 결과에 의해 제안되었다: (1) 인간에서 PACAP의 혈장 수준이 발작간 수준과 비교하여 편두통 발작 (발작성) 동안 상승된다 (Tuka et al., *Cephalalgia*, 33(13):1085-1095, 2013을 참조한다); (2) PACAP38의 주입이 건강한 개체에서 두통, 그리고 편두통환자에서 두통, 그 이후에 편두통-유사 발작을 촉발하였다 (각각, Schytz et al., *Brain*, 132:16-25, 2009; 및 Amin et al., *Brain*, 137:779-794, 2014를 참조한다); (3) PACAP-유도된 혈관확장이 신경원성 염증에서 일정한 역할을 수행할 수 있다 (Kaiser and Russo, *Neuropeptides*, 47:451-461, 2013을 참조한다); 그리고 (4) PACAP-유도된 편두통이 광선공포증, 소리공포증, 메스꺼움과 연관되고 트립탄에 반응한다 (Amin et al., *Brain*, 32:140-149, 2012를 참조한다). PACAP는 혈관확장, 광선공포증뿐만 아니라 비만 세포 탈과립 및 뉴런 활성화를 유도하는 것으로 또한 나타났다 (Markovics et al., *Neurobiology of Disease*, 45:633-644, 2012; Baum et al., *Cephalalgia*, 32(4):337-345, 2012; Chan et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 129:332-351, 2011을 참조한다).

[0015] 편두통에 대한 한 가지 효과적인 치료법은 트립탄의 투여인데, 이들은 수마트립탄 및 리자트립탄을 비롯한 트립타민-기초된 약물의 패밀리이다. 이러한 패밀리의 구성원은 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} 및 5-HT_{1F}를 비롯한 복수 세로토닌 수용체에 대한 친화성을 갖는다. 약물의 이러한 패밀리의 구성원은 대뇌 혈관을 선별적으로 위축시킬 뿐만 아니라 관상 혈관에 대한 혈관수축 효과를 유발한다 (Durham, *New Eng. J. Med.*, 350 (11):1073-75, 2004를 참조한다). 투여 이후에 확립된 심장병을 앓는 환자에서 관상 동맥 연축의 이론적 위험이 있고, 그리고 회귀 사례에서 트립탄을 복용한 후 심장 사건이 일어날 수 있다. 따라서, 이들은 관상 혈관병을 앓는 일부 환자에 대해 사용이 금지된다.

[0016] 유사하게, 통증은 종종, 일정한 마취제 또는 비스테로이드성 항염증성 약물 ("NSAIDs")의 투여를 통해 다뤄질 수 있다. 하지만, 이들 치료제의 투여는 종종 부정적인 결과를 갖는다. NSAID는 신부전, 장관 출혈 및 간 기능 장애를 유발할 가능성이 있다. 마취제는 메스꺼움, 구토, 손상된 정신적 기능 및 중독을 유발할 가능성이 있다. 이런 이유로, 이들 일정한 부정적인 결과를 방지하기 위해 통증에 대한 대안적 치료제를 확인하는 것이 바람직하다.

[0017] PACAP는 또한, 편두통, 두통 및 통증 이외의 질환 및 장애에도 관련될 수 있다. 가령, PACAP는 불안 장애 (WO 2012/106407); 혈소판감소증 (WO 2004/062684); 그리고 염증성 피부 질환 (WO 2010/007175)과 상관하거나 또는

심지어 이들에서 원인 역할을 수행할 수 있다. PACAP 및 PAC1-R 다형성은 여성에서 외상후 스트레스 증후군 ("PTSD"), 주요 우울 장애, 그리고 범불안 장애와 연관되는데, 이것은 이들 질환에서 PACAP의 역할을 암시한다. 게다가, 삼염색체성 18 환자는 과잉 PACAP를 갖고 결합성 거대핵세포 성숙을 전시하는데, 이것은 혈소판감소증에서 PACAP의 역할을 뒷받침한다 (Schytz et al., 2010; 및 Moody et al., *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 18(1):61-67, 2011을 참조한다).

[0018] 또한, PACAP 및 다른 신경펩티드, 예를 들면, 칼시토닌 유전자 관련 펩티드 ("CGRP"), 물질 P, 뉴로키닌 A, 브래디키닌 및 엔도텔린-1은 하부 요도관 ("LUT")에서 발현되고 (Arms and Vizzard, *Handbook Exp. Pharmacol.*, 202:395-423, 2011을 참조한다), 그리고 보고된 바에 따르면, LUT 기능장애 및 요로 장애, 예를 들면, 요로 감염 ("UTI"), 비정상적인 배뇨, 요 절박, 야간뇨, 요실금, 과민성 방광 및 이런 질환과 연관된 통증에서 일정한 역할을 수행할 수 있다.

[0019] PACAP 및 PACAP 수용체는 또한, 염증성 및 신경병성 통증을 조정하는 것으로 제안되었고, 그리고 프로노시셉션 및 안티노시셉션 둘 모두에 연루되었다 (Davis-Taber et al., *J. Pain*, 9(5):449-56, 2008을 참조한다). PACAP는 또한, 척추 탈감각화 및 신경병성 통증을 유도에 필요한 것으로 보고되었다 (Mabuchi et al., *J. Neurosci.*, 24(33):7283-91, 2004를 참조한다). 추가적으로, 모르핀 금단 행동이 보고된 바에 따르면, PACAP-수용체 결합성 생쥐에서 변형되는데, 이것은 모르핀 금단 항불안성 반응에서 PACAP의 역할을 더욱 암시한다 (Martin et al., *Mol. Brain Res.*, 110(1):109-18, 2003을 참조한다).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0020] 발명의 간단한 요약

[0021] 한 양상에서, 본 발명은 일반적으로, 인간 PACAP와 연관된 최소한 하나의 생물학적 효과를 길항작용하거나, 저해하거나, 중화시키거나, 또는 차단하는 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편, 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편에 관계한다. 일정한 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 아래에 논의된 바와 같이, PACAP27 및/또는 PACAP38을 포함하는 PACAP에 의해 유도된 최소한 하나의 생물학적 효과를 저해하거나 또는 중화시킨다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R 각각의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; 및/또는 PAC1-R의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; 및/또는 예로서, 글리코사미노글리칸 ("GAG")을 통한 세포 표면에 PACAP 결합을 저해한다. 또 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나에 PACAP 결합을 저해할 수 있거나; PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 각각에 PACAP 결합을 저해할 수 있거나; 또는 PAC1-R에 PACAP 결합을 저해할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 PACAP-유도된 cAMP 생산을 저해한다. 또 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 단독으로 또는 조합으로, 개체, 예를 들면, 인간에게 투여될 때, PACAP-유도된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화를 감소시킨다. 관련된 구체예에서, 인간 또는 인간화 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 증가된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화와 연관된 급성 질환, 삽화적 질환 또는 만성 질환을 앓는 인간 개체를 치료하는데 적합하다.

[0022] 다른 구체예에서, 상기 방법은 아기 햄스터 신장 ("BHK") 세포; 중국 햄스터 난소 ("CHO") 세포; 생쥐 세르톨리 세포 ("TM4" 세포); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 ("VERO-76" 세포); 인간 경부 암종 ("HELA") 세포; 개 신장 세포 ("MDCK"); 버팔로 쥐 간 ("BRL") 세포; 인간 폐 세포; 인간 간 ("Hep G2") 세포; 생쥐 유방 종양 ("MMT") 세포; TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포로 구성된 군에서 선택되는 포유류의 진핵 숙주 세포를 제공한다. 바람직하게는, 포유류 숙주 세포는 CHO 세포이다. 더욱 바람직하게는, 포유류 숙주 세포는 CHO K1 세포이다.

[0023] 바람직한 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 VIP와 실제적으로 상호작용하지 않는다 (이것에 결합하지 않는다). 본 발명은 또한, 이런 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편의 치료적 용도 (단일요법 또는 복합 요법으로서) 및 진단적 용도를 포괄한다.

[0024] 더욱 구체적으로, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 인간, 인간화 및 키메라화 항체 및 이들의 단편뿐만 아니라 scFvs, 카멜바디, 상어 항체, 나노바디, 면역글로불린 새로운 항원 수용체

("IgNAR"), 단편 항원 결합 ("Fab") 단편, Fab' 단편, MetMab 유사 항체, 이중특이적 항체, 일가 항체 단편, 그리고 F(ab')₂ 단편을 포함할 수 있다. 추가적으로, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 N-글리코실화 및/또는 O-글리코실화를 실제적으로 또는 완전하게 결여할 수 있다. 한 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 인간 불변 도메인, 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체 또는 이의 단편의 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 작동체 기능, 반감기, 단백질분해 또는 글리코실화 중에서 최소한 하나를 변경 (증강 또는 손상)하기 위해 변형된 Fc 영역을 포함할 수 있다. 가령, Fc 영역은 N- 및/또는 O-글리코실화를 변경하거나 또는 제거하는 하나 또는 그 이상의 돌연변이를 내포할 수 있다.

[0025] 일부 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 예로서, 25°C 또는 37°C에서 예로서, ELISA, 생물층 간섭측정 ("BLI"), 동적 배제 검정 (KINEXA®, Sapidyne Instruments, Boise, ID), 또는 SPR에 의해 결정될 때, PACAP에 5×10^{-5} M, 10^{-5} M, 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M, 10^{-8} M, 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 또는 10^{-13} M보다 적거나 또는 이와 동등한 K_D로 결합한다. 바람직하게는, 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 PACAP에 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 또는 10^{-12} M보다 적거나 또는 이와 동등한 K_D로 결합한다. 바람직하게는, 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 PACAP에 약 100 nM보다 적은, 약 40 nM보다 적은, 약 1 nM보다 적은, 약 100 pM보다 적은, 약 50 pM보다 적은, 또는 약 25 pM보다 적은 K_D로 결합한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 PACAP에 약 10 pM 및 약 100 pM 사이인 K_D로 결합한다. 다른 구체예에서, 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 5×10^{-4} s⁻¹, 10^{-4} s⁻¹, 5×10^{-5} s⁻¹, 또는 10^{-5} s⁻¹보다 적거나 또는 이와 동등한 오프 레이트 (k_{off})로 PACAP에 결합한다.

[0026] 또 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 인간 PACAP 상에서 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab21, Ab22 및 Ab23, 바람직하게는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4로 구성된 군에서 선택되는 항-PACAP 항체와 동일한 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁할 것이다 (이들 항-PACAP 항체의 가변과 불변 영역의 특정한 아미노산 서열, 그리고 이런 가변과 불변 영역을 인코딩하는 핵산, 그리고 알려진 스캐닝 방법을 이용하여 결정된 바와 같은 이들에 의하여 결합된 에피토프가 아래에 개시된다). 특히, 본 발명은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab21, Ab22 및 Ab23, 바람직하게는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4로 구성된 군에서 선택되는 항-PACAP 항체와 동일한 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하는 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편을 아우른다. 아래에 개시된 바와 같이, 예시적인 구체예에서, 에피토프(들)는 알려진 스캐닝 돌연변이 전략을 이용하여 결정된다.

[0027] 일부 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab21, Ab22 및 Ab23, 바람직하게는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4로 구성된 군에서 선택되는 항-PACAP 항체의 최소한 2개의 상보성 결정 영역 ("CDRs"), 또는 최소한 3개의 CDRs, 또는 최소한 4개의 CDRs, 또는 최소한 5개의 CDRs, 또는 6개 CDRs 모두를 포함하는 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편, 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편을 제공한다. 6개 CDRs 모두가 존재하지는 않는 사례에서, 바람직하게는 최소한 V_H CDR3 및 V_L CDR3이 존재한다. 예시적인 구체예에서, 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab21, Ab22 및 Ab23, 바람직하게는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4 중에서 한 가지의 가변 중쇄 ("VH") 사슬 및/또는 가변 경쇄 ("VL") 사슬을 포함한다.

[0028] 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 964로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 966으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 968로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 984로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 986으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 988로

구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 962에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 982에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 962의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 982의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 961의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 981의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0029] 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1204로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1206으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1208로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1224로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1226으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1228로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1202에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1222에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1202의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1222의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1201의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1221의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0030] 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1284로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1286으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1288로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1304로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1306으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1308로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1282에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1302에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1282의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1302의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1281의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1301의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0031] 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1324로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1326으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1328로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1344로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1346으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1348로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1322에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1342에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1322의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1342의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1321의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1341의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0032] 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1364로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1366으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1368로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1384로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1386으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1388로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원

결합 단편은 (a) 서열 번호: 1362에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1382에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1362의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1382의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1361의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1381의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0033] 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1404로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1406으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1408로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1424로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1426으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1428로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1402에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1422에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1402의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1422의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1401의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1421의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0034] 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1444로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1446으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1448로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1464로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1466으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1468로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1442에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1462에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1442의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1462의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1441의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1461의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0035] 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1484로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1486으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1488로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1504로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1506으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1508로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1482에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1502에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1482의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1502의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1481의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1501의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0036] 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1524로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1526으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1528로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1544로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1546으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1548로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1522에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노

산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1542에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1522의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1542의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1521의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1541의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0037] 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1564로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1566으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1568로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1584로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1586으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1588로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1562에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1582에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1562의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1582의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1561의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1581의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0038] 또한, 일부 구체예에서 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 돌연변이유발, 예를 들면, 하나 또는 그 이상의 성질, 예를 들면, 결합 친화성 또는 면역원성을 변경하기 위한 친화성 성숙에 의해 변형되는 개시된 항체 중에서 한 가지의 서열 변이체를 포함할 수 있다.

[0039] 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 다른 모이어티, 예를 들면, 검출가능한 표지 또는 치료적 작용제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된다.

[0040] 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 PACAP에 의해 유도된 최소한 하나의 생물학적 효과를 저해하거나 또는 중화시키고; PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R 각각의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; PAC1-R의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 각각에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; PAC1-R에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; 및/또는 예로서, GAG를 통한 세포 표면에 PACAP 결합을 저해하고; PACAP-유도된 cAMP 생산을 저해하고; 및/또는 개체에게 투여될 때, PACAP-유도된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화를 감소시킨다.

[0041] 다른 구체예에서, 인간 또는 인간화 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 증가된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화와 연관된 급성 질환, 삼화적 질환 또는 만성 질환을 앓는 인간 개체를 치료하는데 적합하다.

[0042] 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 VIP와 실제로 상호작용하지 않는다 (이것에 결합하지 않는다). 바람직하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 VIP와 비교하여 PACAP에 대한 더욱 강한 친화성을 갖는다, 다시 말하면, 비록 일부 교차반응성이 있긴 하지만, 상기 항체는 VIP와 비교하여 PACAP에 우선적으로 결합한다. 가령, PACAP에 대한 상기 항체 및 이들의 항원 결합 단편의 친화성은 VIP에 대한 상기 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 친화성보다 최소한 10-배, 30-배, 100-배, 300-배, 1000-배, 3000-배, 10000-배, 30000-배, 100000-배, 300000-배, 1000000-배, 3000000-배, 10000000-배, 30000000-배, 또는 그 이상 강하다 (가령, 인간 PACAP에 결합에 대한 상기 항체 또는 단편의 K_D 는 VIP에 결합에 대한 K_D 보다 10-배, 30-배, 100-배, 300-배, 1000-배, 3000-배, 10000-배, 30000-배, 100000-배, 300000-배, 1000000-배, 3000000-배, 10000000-배, 또는 30000000-배 낮다).

[0043] 한 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 예로서, 화학적 링커를 포함하는 최소한 하나의 작동체 모이어티에 부착된다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 예로서, 형광 염료, 효소, 기질, 생물발광 물질, 방사성 물질, 화학발광 모이어티, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 하나 또는 그 이상의 검출가능한 모이어티에 부착된다.

- [0044] 한 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 하나 또는 그 이상의 기능적 모이어티에 부착된다.
- [0045] 본 발명은 또한, 앞서 설명된 바와 같은 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편에 대항하여 생산된 항체, 예를 들면, 항이디오타입 항체를 예기한다. 게다가, 본 발명은 개체에서 상기 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편의 생체내 수준을 모니터링하거나, 또는 상기 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이 투여된 개체에서 상기 항-PACAP 항체를 중화시키기 위해 항이디오타입 항체를 이용하는 방법을 제공한다.
- [0046] 게다가, 본 발명은 본원에서 설명된 바와 같은 최소한 하나의 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편의 치료적으로, 예방적으로, 또는 진단적으로 효과량을 포함하는, 치료적, 예방적, 또는 진단적 용도에 적합한 조성물을 포괄한다. 특히, 편두통 또는 다른 두통 징조를 치료하거나 예방하는데 이용하기 위한 주제 항-PACAP 항체 또는 이들의 결합 단편을 내포하는 조성물 및 약형이 본원에서 제공된다. 광선공포증을 치료하거나 예방하는데 이용하기 위해 주제 항-PACAP 항체 또는 이들의 결합 단편을 내포하는 약형 역시 본원에서 제공된다. 조성물은 피하 투여, 근육내 투여 및/또는 정맥내 투여에 적합할 수 있다. 조성물은 동결건조될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 제약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 보존제, 또는 이들의 혼합물을 더욱 포함한다.
- [0047] 추가적으로, 일부 구체예에서, 조성물은 다른 활성제, 예를 들면, 화학요법제, 진통제, 항염증제, 면역억제제, 사이토킨, 항증식제 및 항구토제를 더욱 포함한다. 바람직하게는, 다른 치료적 작용제는 진통제, 예를 들면, NSAID, 오피오이드 진통제, 항체 (가령, 항인간 신경 성장 인자 ("NGF") 항체 또는 항체 단편; 또는 항인간 CGRP 또는 항인간 CGRP-수용체 항체 또는 항체 단편); 또는 비항체 생물체제, 예를 들면, NGF 또는 CGRP 폴리펩티드 단편 또는 접합체; 또는 BOTOX® (보툴리눔 독소)이다. 주제 항-PACAP 항체와 조합으로 이용을 위한 적합한 NSAID는 시클로옥시게나아제 1 및/또는 시클로옥시게나아제 2 저해제; 이부프로펜, 나프록센, 나프로신, 디클로페낙 및 케토프로펜을 비롯한 프로피온산 유도체; 톨메틴 및 숄린달을 비롯한 아세트산 유도체; 메페남산 및 메클로페남산을 비롯한 페남산 유도체; 디플루니살 및 플루페니살을 비롯한 비페닐카르복실산 유도체; 그리고 피록심, 수독시캄 및 이속시캄을 비롯한 옥시캄을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 주제 항-PACAP 항체와 조합으로 이용을 위한 적합한 오피오이드 진통제는 예로서, 코데인, 디히드로코데인, 모르핀 또는 모르핀 유도체 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염, 디아세틸모르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 레보르파놀, 옥시모르폰, 알펜타닐, 부프레노르핀, 부토르파놀, 펜타닐, 수펜타닐, 메페리딘, 메타돈, 날부핀, 프로폭시펜, 그리고 펜타조신, 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 오피오이드 진통제 및 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 조합된 투여는 이에 의해서 유도된 진통 효과를 증가시킬 수 있다.
- [0048] 본 발명은 본원에서 설명된 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편을 인코딩하는 단리된 핵산 서열 또는 핵산 서열 들뿐만 아니라 이들 단리된 핵산 서열 또는 서열들을 내포하는 벡터 또는 벡터들을 더욱 예기한다.
- [0049] 추가적으로, 본 발명은 상기 진술된 이들 단리된 핵산 서열 또는 서열들 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 숙주 세포는 아기 햄스터 신장 ("BHK") 세포; 중국 햄스터 난소 ("CHO") 세포; 생쥐 세르톨리 세포 ("TM4" 세포); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 ("VERO-76" 세포); 인간 경부 암종 ("HELA") 세포; 개 신장 세포 ("MDCK"); 버팔로 쥐 간 ("BRL") 세포; 인간 폐 세포; 인간 간 ("Hep G2") 세포; 생쥐 유방 종양 ("MMT") 세포; TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포로 구성된 군에서 선택되는 포유류의 진핵 숙주 세포일 수 있다. 바람직하게는, 포유류 숙주 세포는 CHO 세포이다. 더욱 바람직하게는, 포유류 숙주 세포는 CHO K1 세포이다. 숙주 세포는 원핵 세포, 다시 말하면, 세균 세포, 또는 포유류, 진균, 효모, 조류 또는 곤충 세포를 비롯한 진핵 세포일 수 있다. 한 구체예에서, 숙주 세포는 실모양 균류 또는 효모 세포이다. 바람직하게는, 효모 종은 속 피치아 (*Pichia*)이다. 가장 바람직하게는, 피치아 (*Pichia*)의 종은 피치아 파스토리스 (*Pichia pastoris*), 피치아 메타놀리카 (*Pichia methanolica*), 그리고 한세놀라 폴리모르파 (*Hansenula polymorpha*) (피치아 안구스타 (*Pichia angusta*))에서 선택된다.
- [0050] 본 발명은 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편, 전형적으로 인간, 인간화 또는 키메라 항체 및 이들의 항원 결합 단편을 발현하는 방법을 더욱 제공하고, 상기 방법은 상기 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 발현을 제공하는 조건 하에 본원에서 설명된 숙주 세포를 배양하는 것을 포함한다. 숙주 세포는 최소한 10-25 mg/리터의 상기 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 안정되게 발현하고 이를 배양 배지 내로 분비하는 세포 배양액, 예를 들면, 중국 햄스터 난소 ("CHO") 세포 또는 다배수체 효모 배양액일 수 있다. 다배수체 효모는 (i) 프로모터 및 신호 서열에 작동가능하게 연결된 상기 항체를 인코딩하는 하나 또는 그 이상의 이중성 폴리뉴클레오티드를 내포하는 최소한 하나의 발현 벡터를 홀배수체 효모 세포 내로 도입하고; (ii) 교배 또는 스페로플라스트 융합에 의해 상기 첫 번째 및/또는 두 번째 홀배수체 효모 세포로부터 다배수체 효모를 생산하고; (iii) 상기 항체

를 안정되게 발현하는 다배수체 효모 세포를 선별하고; 및 (iv) 상기 항체를 배양 배지 내로 안정되게 발현하는 상기 다배수체 효모 세포로부터 안정된 다배수체 효모 배양액을 생산하는 것을 포함하는 방법에 의해 만들어질 수 있다. 바람직하게는, 효모 종은 속 피치아 (*Pichia*)이다.

[0051] 다른 구체예에서, 포유류 세포 배양액은 (i) 프로모터 및 신호 서열에 작동가능하게 연결된 상기 항체를 인코딩하는 하나 또는 그 이상의 이중성 폴리뉴클레오티드를 내포하는 최소한 하나의 발현 벡터를 포유류 세포 내로 도입하고; (ii) 상기 항체를 인코딩하는 하나 또는 그 이상의 이중성 폴리뉴클레오티드를 발현하기 위한 배양용 단일 세포를 생산하고; (iii) 상기 항체를 안정되게 발현하는 포유류 세포를 선별하고; 및 (iv) 상기 항체를 배양 배지 내로 안정되게 발현하는 상기 포유류 세포로부터 세포 배양액을 생산하는 것을 포함하는 방법에 의해 만들어질 수 있다. 바람직하게는, 포유류 종은 CHO 세포이다.

[0052] 본 발명은 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편, 바람직하게는 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체, 또는 이들의 단편의 치료적 및 진단적 용도에 더욱 관계한다.

[0053] 한 구체예에서, 본 발명은 개체에서 PACAP와 연관된 하나 또는 그 이상의 생물학적 효과를 차단하거나, 저해하거나, 또는 중화시키기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 인간 PACAP와 연관된 최소한 하나의 생물학적 효과를 길항작용하거나, 저해하거나, 중화시키거나, 또는 차단하는 인간 또는 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정한 구체예에서, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab21, Ab22 및 Ab23, 바람직하게는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4에서 선택되는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁하는 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 이용한다.

[0054] 다른 구체예에서, 본 발명은 개체에서 PACAP와 연관된 하나 또는 그 이상의 생물학적 효과를 차단하거나, 저해하거나, 또는 중화시키기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 인간 PACAP와 연관된 최소한 하나의 생물학적 효과를 길항작용하거나, 저해하거나, 중화시키거나, 또는 차단하고 VIP와 실제적으로 상호작용하지 않는 (이것에 결합하지 않는) 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 예를 들면, 상기 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편은 VIP와 비교하여 PACAP에 대한 더욱 강한 친화성을 갖는다. 다시 말하면, 비록 일부 교차반응성이 있긴 하지만, 상기 항체는 VIP와 비교하여 PACAP에 우선적으로 결합한다. 가령, PACAP에 대한 상기 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 친화성은 VIP에 대한 상기 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 친화성보다 최소한 10-배, 30-배, 100-배, 300-배, 1000-배, 3000-배, 10000-배, 30000-배, 100000-배, 300000-배, 1000000-배, 3000000-배, 10000000-배, 30000000-배, 또는 그 이상 높다 (가령, 인간 PACAP에 결합에 대한 상기 항체 또는 단편의 K_D 는 VIP에 결합에 대한 K_D 보다 10-배, 30-배, 100-배, 300-배, 1000-배, 3000-배, 10000-배, 30000-배, 100000-배, 300000-배, 1000000-배, 3000000-배, 10000000-배, 또는 그 이상 낮다). 특정한 구체예에서, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab21, Ab22 및 Ab23, 바람직하게는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4에서 선택되는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁하는 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 이용한다.

[0055] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 개체에서 PACAP와 연관된 하나 또는 그 이상의 생물학적 효과를 차단하거나, 저해하거나, 또는 중화시키기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 PACAP에 의해 유도된 최소한 하나의 생물학적 효과를 저해하거나 또는 중화시키고; PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R 각각의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; PAC1-R의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 각각에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; PAC1-R에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; 및/또는 예로서, GAG를 통한 세포 표면에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; PACAP-유도된 cAMP 생산을 저해하고; 및/또는 개체에게 투여될 때, PACAP-유도된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화를 감소시키는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정한 구체예에서, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab21,

Ab22 및 Ab23, 바람직하게는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4에서 선택되는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁하는 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 이용한다.

[0056] 다른 구체예에서, 본 발명은 개체에서 두통 또는 편두통의 개시, 빈도, 심각도 또는 지속 기간을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 PACAP에 의해 유도된 최소한 하나의 생물학적 효과를 저해하거나 또는 중화시키고; PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R 각각의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; PAC1-R의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 각각에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; PAC1-R에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; 및/또는 예로서, GAG를 통한 세포 표면에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; PACAP-유도된 cAMP 생산을 저해하고; 및/또는 개체에게 투여될 때, PACAP-유도된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화를 감소시키는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명은 인간 개체에서 증가된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화와 연관된 급성 질환, 삽화적 질환 또는 만성 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0057] 특정한 구체예에서, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab21, Ab22 및 Ab23, 바람직하게는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4에서 선택되는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁하는 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 이용한다. 에피토프는 예로서, 알라닌 스캐닝 돌연변이 전략을 이용하여 확인될 수 있다.

[0058] 특정한 구체예에서, 주제 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편의 투여에 의해 치료되고 및/또는 예방되는 두통 또는 편두통은 조짐이 있거나 또는 없는 편두통, 편마비 편두통, 군발 두통, 편두통성 신경통, 만성 두통 및 긴장 두통에서 선택된다.

[0059] 다른 특정한 구체예에서, 개체는 색맹, 무홍채증, 항콜린작용성 약물에 의해 유발된 광선공포증, 무수정체증 (눈의 렌즈의 부재), 소눈증 (각막 및 홍채 사이에 비정상적으로 협각), 백내장, 주체 이영양증, 눈의 선천성 이상, 바이러스 결막염 ("홍안병"), 각막 찰과상, 각막 이영양증, 각막 궤양, 각막 상피의 붕괴, 수정체 편위, 안구내염, 질환, 손상 또는 감염에 의해 유발된 눈 외상, 예를 들면, 산립증, 상공막염, 녹내장, 원추각막, 또는 시신경 형성부진, 수안증, 또는 선천성 녹내장 홍채염, 시신경염, 색소 분산 증후군, 동공 팽창 (자연적으로 또는 화학적으로 유도된), 망막 박리, 각막 또는 공막의 흉터형성, 그리고 포도막염으로 구성된 군에서 선택되는 광선공포증과 연관된 안구 장애를 앓는다.

[0060] 다른 특정한 구체예에서, 개체는 자폐증 스펙트럼 장애, 키아리 기형, 난독증, 근육통성 뇌척수염 ("만성 피로 증후군"으로서 또한 알려져 있음)을 포함하는 뇌염, 수막염, 거미막하 출혈, 후두와의 종양, 강직성 척추염, 알비노이드증, 리보플라빈결핍, 벤조디아제핀 (벤조디아제핀의 장기간 이용 또는 벤조디아제핀으로부터 금단), 화학요법, 치쿤구니아, 시스틴증, 엘러스 단로스 증후군, 숙취, 인플루엔자, 감염성 단핵구증, 마그네슘 결핍, 수은 중독, 편두통, 광견병, 그리고 티로신혈증 유형 II ("리치너 한하트 증후군"으로서 또한 알려져 있음)으로 구성된 군에서 선택되는 광선공포증과 연관된 신경계-관련된 또는 신경학적 장애를 앓는다.

[0061] 다른 특정한 구체예에서, 개체는 편두통 (조짐이 있거나 또는 없음), 홍채염, 포도막염, 수막염, 우울증, 양극성 장애, 군발 두통 또는 꽃밭 삼차신경성 생리자율신경 두통 ("TAC") 또는 안검경련, 우울증, 광장공포증, 외상후 스트레스 장애 ("PTSD"), 외상성 뇌 손상, 그리고 양극성 장애로 구성된 군에서 선택되는 광선공포증-연관된 장애를 앓는다.

[0062] 다른 구체예에서, 본 발명은 PACAP-유도된 PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 신호전달을 중화시키기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab21, Ab22 및 Ab23, 바람직하게는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4에서 선택되는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁하는 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 효과량을 치료가 필요한 개체

에게 투여하는 것을 포함한다.

[0063] 다른 구체예에서, 본 발명은 PACAP-유도된 cAMP 생산을 저해하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab21, Ab22 및 Ab23, 바람직하게는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4에서 선택되는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁하는 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0064] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 PACAP-유도된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화를 저해하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab21, Ab22 및 Ab23, 바람직하게는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4에서 선택되는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁하는 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0065] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 개체에서 상승된 PACAP 수준과 연관된 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab21, Ab22 및 Ab23, 바람직하게는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4에서 선택되는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합하고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁하는 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함한다. 에피토프는 예로서, 알라닌 스캐닝 돌연변이 전략을 이용하여 확인될 수 있다.

[0066] 본 발명에서 이용에 적합한 예시적인 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 서열 번호: 962, 1282, 1322, 1362, 1402, 1442, 1202, 1482, 1522 및 1562에서 선택되는 V_H 사슬에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 V_H 사슬 및/또는 서열 번호: 982, 1302, 1342, 1382, 1422, 1462, 1222, 1502, 1542 및 1582에서 선택되는 V_L 사슬에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 V_L 사슬 및/또는 그 안에 포함된 최소한 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개 CDRs 모두를 포함한다.

[0067] 한 구체예에서, 이들 방법에서 이용된 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편은 PACAP27 및/또는 PACAP38에 결합하고, 그리고 PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R에 PACAP27 및/또는 PACAP38 결합을 차단한다. 다른 구체예에서, 이들 방법에서 이용된 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편은 PACAP27 및/또는 PACAP38에 결합하고, 그리고 PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R 각각에 PACAP27 및/또는 PACAP38 결합을 차단한다. 바람직하게는, 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편은 PACAP27 및/또는 PACAP38에 결합하고, 그리고 PAC1-R에 PACAP27 및/또는 PACAP38 결합을 차단한다.

[0068] 더욱 구체적으로, 본 발명에 따른 방법에서 이용된 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 인간, 인간화 및 키메라화 항체 및 이들의 단편뿐만 아니라 scFvs, 카멜바디, 상어 항체, 나노바디, IgNAR, Fab 단편, Fab' 단편, MetMab 유사 항체, 이중특이적 항체, 일가 항체 단편, 그리고 $F(ab')_2$ 단편을 포함할 수 있다. 추가적으로, 본 발명에 따른 방법에 의해 이용된 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 N-글리코실화 및/또는 O-글리코실화를 실제적으로 또는 완전하게 결여할 수 있다. 한 구체예에서, 포괄된 방법에서 이용된 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 불변 도메인, 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체를 포함한다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 작동체 기능, 반감기, 단백질분해 또는 글리코실화 중에서 최소한 하나를 변경 (증강 또는 손상)하기 위해 변형된 Fc 영역을 포함한다. 가령, Fc 영역은 N- 및/또는 O-글리코실화를 변경하거나 또는 제거하는 하나 또는 그 이상의 돌연변이를 내포할 수 있다.

[0069] 한 구체예에서, 주제 방법은 PACAP에 5×10^{-5} M, 10^{-5} M, 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M, 10^{-8} M, 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 또는 10^{-13} M보다 적거나 또는 이와 동등한 K_D 로 결합하는 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 이용한다. 바람직하게는, 인간, 인

간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PACAP에 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 또는 10^{-12} M보다 적거나 또는 이와 동등한 K_D 로 결합한다. 더욱 바람직하게는, 이들 방법은 PACAP에 약 100 nM보다 적은, 약 40 nM보다 적은, 약 1 nM보다 적은, 약 100 pM보다 적은, 약 50 pM보다 적은, 또는 약 25 pM보다 적은 K_D 로 결합하는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 이용한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PACAP에 약 10 pM 및 약 100 pM 사이인 K_D 로 결합한다. 다른 구체예에서, 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 5×10^{-4} s⁻¹, 10^{-4} s⁻¹, 5×10^{-5} s⁻¹, 또는 10^{-5} s⁻¹보다 적거나 또는 이와 동등한 오프 레이트 (k_{off})로 PACAP에 결합한다.

[0070] 다른 구체예에서, 주제 방법에서 이용된 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다른 모이어티, 예를 들면, 검출가능한 표지 또는 치료적 작용제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착되고; 예로서, 화학적 링커를 포함하는 최소한 하나의 작용제 모이어티에 부착되고; 및/또는 예로서, 형광 염료, 효소, 기질, 생물발광 물질, 방사성 물질, 화학발광 모이어티, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 하나 또는 그 이상의 검출가능한 모이어티에 부착되고; 및/또는 하나 또는 그 이상의 기능적 모이어티에 부착된다.

[0071] 다른 구체예에서, 상기 방법은 예로서, 화학요법제, 진통제, 항염증제, 면역억제제, 사이토킨, 항증식제 및 항구토제에서 선택되는 다른 작용제를 별개로 투여하거나 또는 공동투여하는 것을 더욱 포함한다. 바람직하게는, 다른 치료적 작용제는 진통제, 예를 들면, NSAID (가령, 시클로옥시게나아제 1 및/또는 시클로옥시게나아제 2 저해제; 이부프로펜, 나프록센, 나프로신, 디클로페낙 및 케토프로펜을 비롯한 프로피온산 유도체; 톨메틴 및 스킬리딘을 비롯한 아세트산 유도체; 페페남산 및 메클로페남산을 비롯한 페남산 유도체; 디플루니살 및 플루페니살을 비롯한 비페닐카르복실산 유도체; 및 피록심, 수독시캄 및 이속시캄을 비롯한 옥시캄), 오피오이드 진통제 (가령, 모르핀 또는 모르핀 유도체 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염; 코데인, 디히드로코데인, 디아세틸 모르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 레보르파놀, 옥시모르폰, 알펜타닐, 부프레노르핀, 부토르파놀, 펜타닐, 수펜타닐, 메페리딘, 메타돈, 날부핀, 프로폭시펜 및 펜타조신 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염), 다른 항체 (가령, 항-NGF 항체 또는 항체 단편 또는 항-CGRP 또는 항-CGRP 수용체 ("항-CGRP-R") 항체 또는 항체 단편), 또는 비항체 생물제제, 예를 들면, BOTOX®이다.

[0072] 한 구체예에서, 오피오이드 진통제 및 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 조합된 투여는 단독 투여된 오피오이드 진통제 또는 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 비교하여 진통 효과를 증가시킨다.

[0073] 다른 구체예에서, 개체는 이전에 치료되었고 ("치료된 개체") 항-CGRP 또는 항-CGRP-R 항체 또는 이의 항체 단편을 제공받았다. 치료된 개체는 항-CGRP 또는 항-CGRP-R 항체 치료에 적합하게 반응하지 않았던 편두통환자 ("불량한 반응자")일 수 있다. 대안으로, 치료된 개체는 최소한 하나의 항-CGRP 항체 또는 항-CGRP-R 또는 이의 항체 단편 투여를 이전에 제공받았을 수 있고, 그리고 상기 항체 또는 이의 항체 단편에 대한 면역 반응이 유발되었다. 예시적인 항-CGRP 및 항-CGRP-R 항체 및 이의 항체 단편은 U.S. 특허 번호 9,102,731; 9,115,194; 8,734,802; 8,623,366; 8,597,649; 및 8,586,045; 그리고 U.S. 특허 출원 공개 번호 20120294822, 20120294802 및 20120294797에서 개시되고, 이들 각각의 내용은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0074] 본 발명의 양상은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있는 인간화 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편에 전반적으로 관계한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 인간 PACAP 상에서 Ab22 또는 Ab23과 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있다. 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 혈관작용 장관 펩티드 ("VIP")와 실제적으로 상호작용하지 않을 수 있다 (이것에 결합하지 않을 수 있다).

[0075] 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 다음의 효과 중에서 한 가지를 포함할 수 있거나 또는 이끌어낼 수 있다: (a) PACAP에 의해 유도된 최소한 하나의 생물학적 효과를 저해하거나 또는 중화시키고; (b) PAC1 수용체 ("PAC1-R"), 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 1 ("VPAC1-R") 및/또는 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 2 ("VPAC2-R") 중에서 최소한 하나의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (c) PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R 각각의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (d) PAC1-R의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (e) PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나에 PACAP 결합을 저해하고; (f) PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 각각에 PACAP 결합을 저해하고; (g) PAC1-R-발현 세포에 PACAP 결합을 저해하고; (h) 가령, 글리코사미노글리칸 ("GAG")을 통한 세포 표면에 PACAP 결합을 저해하고; (i) 예로

서, GAG를 통한 세포 표면에 이런 항체의 PACAP-매개된 결합을 저해하지 않고; (j) 가령, GAG를 통한 세포 표면에 이런 항체의 PACAP-매개된 결합을 저해하고; (k) PACAP-유도된 cAMP 생산을 저해하고; 및/또는 (l) 개체에게 투여될 때, PACAP-유도된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화를 감소시킴. 일부 구체예에서, 상기 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 PACAP38의 존재에서, 가령, GAG를 통해 세포 표면에 결합할 수 없다. 일부 구체예에서, 상기 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 PACAP38의 존재에서, 가령, GAG를 통해 세포 표면에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 PACAP38의 존재에서, 가령, GAG를 통해 세포 표면에 제한된 방식으로 결합할 수 있다.

[0076] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 증가된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화와 연관된 급성 질환, 삽화적 질환 또는 만성 질환을 앓는 인간 개체를 치료하는데 적합할 수 있다. 추가적으로, 본 발명은 인간 PACAP 상에서 Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있는 인간화 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편과 관련된다. 또한, 본 발명은 Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 또는 Ab21.H4를 포함할 수 있는 항-PACAP 항체의 상보성 결정 영역 ("CDRs") 중에서 최소한 2개; 최소한 3개; 최소한 4개; 최소한 5개; 또는 6개 모두를 포함할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편을 포괄한다.

[0077] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 증가된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화와 연관된 급성 질환, 삽화적 질환 또는 만성 질환을 앓는 인간 개체를 치료하는데 적합할 수 있다. 추가적으로, 본 발명은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5 또는 Ab10.H6와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있는 인간화 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편과 관련된다. 또한, 본 발명은 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5 또는 Ab10.H6를 포함할 수 있는 항-PACAP 항체의 상보성 결정 영역 ("CDRs") 중에서 최소한 2개; 최소한 3개; 최소한 4개; 최소한 5개; 또는 6개 모두를 포함할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편을 포괄한다.

[0078] 본 발명의 추가 구체예에서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 Ab22 또는 Ab23에서 선택되는 항-PACAP 항체의 최소한 2개, 최소한 3개, 최소한 4개, 최소한 5개, 또는 6개 모든 상보성 결정 영역 ("CDRs")을 포함할 수 있다.

[0079] 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 964로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 966으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 968로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 984로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 986으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 988로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 962에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 982에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 962의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 982의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 961의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 981의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0080] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1204로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1206으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1208로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1224로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1226으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1228로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1202에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1222에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1202의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1222의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1201의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1221의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

- [0081] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간 화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 844로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 846으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 848로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 864로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 866으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 868로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 842에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 862에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 842의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 862의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 841의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 861의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.
- [0082] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간 화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 884로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 886으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 888로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 904로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 906으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 908로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 882에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 902에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 882의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 902의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 881의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 901의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.
- [0083] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간 화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 924로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 926으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 928로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 944로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 946으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 948로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 922에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 942에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 922의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 942의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 921의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 941의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.
- [0084] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간 화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1284로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1286으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1288로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1304로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1306으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1308로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1282에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1302에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1282의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1302의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1281의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1301의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.
- [0085] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간

열; 서열 번호: 1486으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1488로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1504로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1506으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1508로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1482에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1502에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1482의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1502의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1481의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1501의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0090] 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1524로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1526으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1528로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1544로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1546으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1548로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1522에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1542에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1522의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1542의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1521의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1541의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0091] 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1564로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1566으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1568로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1584로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1586으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1588로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1562에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1582에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1562의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1582의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1561의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1581의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0092] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 962에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 964로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 966으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 968로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 982에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 984로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 986으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 988로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 962의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 982의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 962의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (b) 서열 번호: 982의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 961에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 964로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 966으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 968로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 981에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 984로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 986으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 988로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP

항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 961의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 981의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 961의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 981의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0093] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간 화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1202에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1204로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1206으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1208로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1222에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1224로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1226으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1228로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1202의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1222의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1201에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1204로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1206으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1208로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1221에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1224로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1226으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1228로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1201의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1221의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1201의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1221의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0094] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간 화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1282에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1284로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1286으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1288로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1302에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1304로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1306으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1308로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1282의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1302의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1281에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1284로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1286으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1288로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1301에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1304로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1306으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1308로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1281의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1301의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1281의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1301의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0095] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간 화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1322에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1324로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1326으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1328로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1342에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1344로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1346으로 구성되는

대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1401의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1421의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1401의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1421의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0098]

다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간 화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1442에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1444로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1446으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1448로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1462에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1464로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1466으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1468로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1442의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1462의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1442의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1462의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1441에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1444로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1446으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1448로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1461에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1464로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1466으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1468로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1441의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1461의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1441의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1461의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0099]

다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간 화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1482에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1484로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1486으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1488로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1502에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1504로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1506으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1508로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1482의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1502의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1481에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1484로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1486으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1488로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1501에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1504로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1506으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1508로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1481의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1501의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1481의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1501의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0100]

다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간 화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1522에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1524로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1526으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1528로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1542에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1544로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1546으로 구성되는

CDR2 서열; 및 서열 번호: 1548로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1522의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1542의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1522의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1542의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1521에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1524로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1526으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1528로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1541에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1544로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1546으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1548로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1521의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1541의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1521의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1541의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0101] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1562에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1564로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1566으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1568로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1582에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1584로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1586으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1588로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1562의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1582의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1562의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1582의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1561에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1564로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1566으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1568로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1581에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1584로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1586으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1588로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1561의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1581의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1561의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1581의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0102] 본 발명의 다른 구체예는 인간 PACAP 상에서 에피토프, 또는 상응하는 아미노산 잔기를 내포하는 이의 단편 또는 변이체에 특이적으로 결합하는 인간, 인간화 또는 키메라화 항인간 PACAP 또는 항체 단편과 일반적으로 관련되는데, 여기서 상기 에피토프는 다음과 같이 구성된 군에서 선택될 수 있다:

- [0103] i. 인간 PACAP의 잔기 22, 23, 27, 28 및 31 중에서 최소한 하나;
- [0104] ii. 인간 PACAP의 잔기 12, 20, 23, 24, 26, 27 및 28 중에서 최소한 하나;
- [0105] iii. 인간 PACAP의 잔기 19, 22, 23 및 27 중에서 최소한 하나;
- [0106] iv. (i), (ii) 또는 (iii)의 잔기 중에서 최소한 2개;
- [0107] v. (i), (ii) 또는 (iii)의 잔기 중에서 최소한 3개;
- [0108] vi. (i), (ii) 또는 (iii)의 잔기 중에서 최소한 4개;
- [0109] vii. (i) 또는 (ii)의 잔기 중에서 최소한 5개;
- [0110] viii. (ii)의 잔기 중에서 최소한 6개;
- [0111] ix. (ii)의 잔기 중에서 최소한 7개; 및

- [0112] x. 인간 PACAP의 최소한 잔기 23, 27 및 28, 그리고 임의선택적으로, (i) 및/또는 (ii)의 추가 잔기 중에서 1 내지 6개 사이.
- [0113] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 인간, 인간화 또는 키메라화 항인간 PACAP 항체 또는 항체 단편은 인간 PACAP 상에서 에피토프 (또는 인간 야생형 PACAP38 내에 존재하는 상응하는 아미노산 잔기를 내포하는 이의 단편 또는 변이체)에는 특이적으로 결합할 수 있지만 인간 야생형 인간 PACAP27에서는 그렇지 않다. 또한, 본 발명의 다른 구체예는 인간 PACAP 상에 에피토프, 또는 상응하는 아미노산 잔기를 내포하는 이의 단편 또는 변이체에 특이적으로 결합할 수 있는 인간, 인간화 또는 키메라화 항인간 PACAP 항체 또는 항체 단편에 관계하고, 여기서 상기 에피토프는 (i), (ii) 또는 (iii) 중에서 한 가지의 잔기로 구성된다. 또한, 본 발명의 다른 구체예는 인간 야생형 PACAP38 내에서 및 인간 야생형 인간 PACAP27 내에서 존재하는 인간 PACAP 상에서 에피토프 (또는 상응하는 아미노산 잔기를 내포하는 이의 단편 또는 변이체)에 특이적으로 결합할 수 있는 인간, 인간화 또는 키메라화 항인간 PACAP 항체 또는 항체 단편과 관련된다. 상기 에피토프는 예로서, 본원의 실시예 12에서 개시된 바와 같은 알라닌 스캐닝에 의해, 또는 당해 분야에서 인정된 다른 방법에 의해 확인될 수 있다.
- [0114] 본 발명의 다른 구체예는 키메라, 인간 또는 인간화될 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편에 전반적으로 관계한다. 또 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 scFvs, 카멜바디, 나노바디, 면역글로불린 새로운 항원 수용체 ("IgNAR"), 단편 항원 결합 ("Fab") 단편, Fab' 단편, MetMab 유사 항체, 일가 항원 결합 단편, 그리고 F(ab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택될 수 있다. 추가적으로, 또 다른 구체예는 N-글리코실화 및/또는 O-글리코실화를 실제적으로 또는 완전하게 결여할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합을 포괄한다.
- [0115] 본 발명의 다른 구체예는 인간 불변 도메인, 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체를 포함할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편을 포괄한다. 게다가, 본 발명의 구체예는 작동체 기능, 반감기, 단백질분해 또는 글리코실화 중에서 최소한 하나를 변경하기 위해 변형된 Fc 영역을 포함할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편에 관계하고, 가령 여기서 상기 Fc 영역은 N- 및/또는 O-글리코실화를 변경하거나 또는 제거하는 하나 또는 그 이상의 돌연변이를 내포할 수 있다.
- [0116] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편은 25°C 또는 37°C에서 예로서, ELISA, 생물층 간섭측정 ("BLI"), KINEXA 또는 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정될 때, 5x10⁻⁵ M, 10⁻⁵ M, 5x10⁻⁶ M, 10⁻⁶ M, 5x10⁻⁷ M, 10⁻⁷ M, 5x10⁻⁸ M, 10⁻⁸ M, 5x10⁻⁹ M, 10⁻⁹ M, 5x10⁻¹⁰ M, 10⁻¹⁰ M, 5x10⁻¹¹ M, 10⁻¹¹ M, 5x10⁻¹² M, 10⁻¹² M, 5x10⁻¹³ M, 또는 10⁻¹³ M보다 적거나 또는 이와 동등한 결합 친화성 (K_D)으로 PACAP에 결합할 수 있다. 또한, 본 발명의 다른 구체예는 5x10⁻¹⁰ M, 10⁻¹⁰ M, 5x10⁻¹¹ M, 10⁻¹¹ M, 5x10⁻¹² M, 또는 10⁻¹² M보다 적거나 또는 이와 동등한 결합 친화성 (K_D)으로 PACAP에 결합할 수 있는 항-PACAP항체 또는 항원 결합 단편을 포괄한다. 또한, 본 발명의 추가 구체예는 5x10⁻⁴ s⁻¹, 10⁻⁴ s⁻¹, 5x10⁻⁵ s⁻¹, 또는 10⁻⁵ s⁻¹보다 적거나 또는 이와 동등한 오프 레이트 (k_d)로 PACAP에 결합할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편과 관련된다.
- [0117] 본 발명의 추가 구체예는 검출가능한 표지 또는 치료적 작용제에 직접적으로 또는 간접적으로 부착될 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편에 관계한다. 또한, 본 발명의 다른 구체예는 약 100 nM, 40 nM, 50 pM, 25pM보다 적거나, 또는 약 10 pM 및 약 100 pM 사이인 K_D로 PACAP에 결합할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편과 관련된다. 추가 구체예는 VIP와 비교하여 PACAP에 대한 더욱 강한 친화성을 가질 수 있고 및/또는 VIP에 결합하지 않는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편에 관계하고, 가령 여기서 PACAP에 대한 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 친화성은 VIP에 대한 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 친화성보다 최소한 10-배, 30-배, 100-배, 300-배, 1000-배, 3000-배, 10000-배, 30000-배, 100000-배, 300000-배, 1000000-배, 3000000-배 또는 그 이상 강할 수 있다.
- [0118] 또한, 본 발명의 다른 양상은 최소한 하나의 작동체 또는 기능적 모이어티 및/또는 하나 또는 그 이상의 검출가능한 모이어티, 예를 들면, 형광 염료, 효소, 기질, 생물발광 물질, 방사성 물질, 화학발광 모이어티, 또는 이들의 혼합물에 부착될 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편에 전반적으로 관계한다. 본 발명의 또 다른 구체예는 결합하면 항-PACAP 항체의 하나 또는 그 이상의 생물학적 효과를 임의선택적으로 증화시킬 수 있는, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편에 대하여 생산될 수 있는 항이디오타입 항체와 관련된다. 또한, 상기 항이디오타입 항체는 개체에서 상기 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편의 생체내 수준을 모니터링하거나, 또는 개

체에서 상기 항-PACAP 항체의 생체내 효과를 증화시키는데 이용될 수 있다.

[0119] 본 발명의 다른 구체예에는 최소한 하나의 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편 또는 항이디오타입 항체의 치료적으로, 예방적으로 또는 진단적으로 효과량을 포함할 수 있는, 치료적, 예방적 또는 진단적 용도에 적합할 수 있는 조성물을 포함한다. 상기 조성물은 피하 투여에 적합할 수 있고; 및/또는 정맥내 또는 근육내 투여에 적합할 수 있다. 추가적으로 한 구체예에서 상기 조성물은 동결건조되고, 안정되고 및/또는 주사에 의한 투여용으로 조제될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 제약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 보존제, 또는 이들의 혼합물 및/또는 다른 활성제를 더욱 포함할 수 있고, 가령 여기서 다른 활성제는 화학요법제, 진통제, 항염증제, 면역억제제, 사이토킨, 항증식제, 항구토제 및 세포독소로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

[0120] 또한, 다른 구체예에는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편 또는 항이디오타입 항체를 인코딩할 수 있는 단리된 핵산 서열 또는 핵산 서열들과 관련된다. 본 발명의 한 구체예에서, 벡터 또는 벡터들은 단리된 핵산 서열 또는 서열들을 내포할 수 있다. 게다가, 다른 구체예에는 단리된 핵산 서열 또는 서열들 및/또는 벡터 또는 벡터들을 포함할 수 있는 숙주 세포에 관계한다. 상기 숙주 세포는 포유류, 세균, 진균, 효모, 조류, 양서류, 식물 또는 곤충 세포일 수 있거나, 또는 CHO 세포이다. 또한, 상기 숙주 세포는 예로서, 다음의 속에서 선택되는 실모양 균류 또는 효모일 수 있고: 아릭시오지마 (*Arxiozyma*); 아스코보트리오지마 (*Ascobotryozyma*); 시테로미세스 (*Citeromyces*); 데바리오미세스 (*Debaryomyces*); 텍케라 (*Dekkera*); 에레모테시움 (*Eremothecium*); 이스사첸키아 (*Issatchenkia*); 카자흐스타니아 (*Kazachstania*); 클루이베로미세스 (*Kluyveromyces*); 코다마에아 (*Kodamaea*); 로테로미세스 (*Lodderomyces*); 파치솔렌 (*Pachysolen*); 피치아 (*Pichia*); 사카로미세스 (*Saccharomyces*); 사턴니스포라 (*Saturnispora*); 테트라피시스포라 (*Tetrapisispora*); 토룰라스포라 (*Torulasporea*); 윌리옵시스 (*Williopsis*); 및 지고사카로미세스 (*Zygosaccharomyces*), 바람직하게는 피치아 (*Pichia*) 및 더욱 바람직하게는, 피치아 파스토리스 (*Pichia pastoris*), 피치아 메타놀리카 (*Pichia methanolica*) 또는 한세놀라 폴리모르파 (*Hansenula polymorpha*) (피치아 안구스타 (*Pichia angusta*)); 또는 상기 숙주 세포는 예로서, 아기 햄스터 신장 ("BHK") 세포; 중국 햄스터 난소 ("CHO") 세포; 생쥐 세르톨리 세포 ("TM4" 세포); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 ("VERO-76" 세포); 인간 경부 암종 ("HELA") 세포; 개 신장 세포 ("MDCK"); 버팔로 쥐 간 ("BRL") 세포; 인간 폐 세포; 인간 간 ("Hep G2") 세포; 생쥐 유방 종양 ("MMT") 세포; TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포에서 선택되는 포유류 세포일 수 있다. 추가적으로, 상기 CHO 세포는 다음의 하위클론 또는 하위-세포주 중에서 한 가지에서 선택될 수 있다: DP12 (CHO K1 dhfr-) 세포주, NSO 세포, CHO-DXB11 (CHO-DUKX), CHO-pro3, CHO-DG44, CHO 1-15, CHO DP-12, Lec2, M1WT3, Lec8, 또는 pgsA-745.

[0121] 본 발명의 다른 구체예에는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편을 발현하는 방법에 관계하고, 상기 방법은 상기 항체 또는 항원 결합 단편의 발현을 제공하는 조건 하에 상기 숙주 세포를 배양하는 것을 포함할 수 있다. 추가적으로, 상기 숙주 세포는 최소한 10-25 mg/리터의 상기 항체 또는 항원 결합 단편을 안정되게 발현하고 이를 배양 배지 내로 분비하는 다배수체 효모 배양액 또는 CHO 세포일 수 있다. 또한, 상기 다배수체 효모, 바람직하게는 피치아 (*Pichia*) 효모는 (i) 프로모터 및 신호 서열에 작동가능하게 연결된 상기 항체를 인코딩하는 하나 또는 그 이상의 이중성 폴리뉴클레오티드를 내포하는 최소한 하나의 발현 벡터를 홀배수체 효모 세포 내로 도입하고; (ii) 교배 또는 스페로플라스트 융합에 의해 상기 첫 번째 및/또는 두 번째 홀배수체 효모 세포로부터 다배수체 효모를 생산하고; (iii) 상기 항체를 안정되게 발현하는 다배수체 효모 세포를 선별하고; 및 (iv) 상기 항체를 배양 배지 내로 안정되게 발현하는 상기 다배수체 효모 세포로부터 안정된 다배수체 효모 배양액을 생산하는 것을 포함할 수 있는 방법에 의해 만들어질 수 있다.

[0122] 본 발명의 다른 양상은 개체에서 뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")와 연관된 하나 또는 그 이상의 생물학적 효과를 차단하거나, 저해하거나 또는 증화시키기 위한 방법에 전반적으로 관계하고, 상기 방법은 본원에서 개시된 바와 같은 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 개시된 바와 같은 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명은 개체에서 뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")와 연관된 하나 또는 그 이상의 생물학적 효과를 차단하거나, 저해하거나 또는 증화시키기 위한 방법에 전반적으로 관계하고, 상기 방법은 인간 PACAP와 연관된 최소한 하나의 생물학적 효과를 길항작용하거나, 저해하거나, 증화시키거나 또는 차단할 수 있고 혈관작용 장관 펩티드 ("VIP")와 실제적으로 상호작용하지 않는 (이것에 결합하지 않는) 본원에서 논의된 바와 같은 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 논의된 바와 같은 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0123] 또한, 다른 구체예에는 개체에서 뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")와 연관된 하나 또는 그 이상의 생물학적 효과를 차단하거나, 저해하거나 또는 증화시키기 위한 방법을 포괄하고, 상기 방법은 다음 중

에서 하나 또는 그 이상을 이끌어낼 수 있거나 또는 포함할 수 있는 본원에서 개시된 바와 같은 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 개시된 바와 같은 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다: (a) PACAP에 의해 유도된 최소한 하나의 생물학적 효과를 저해하거나 또는 중화시키고; (b) PAC1 수용체 ("PAC1-R"), 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 1 ("VPAC1-R") 및/또는 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 2 ("VPAC2-R") 중에서 최소한 하나의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (c) PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R 각각의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (d) PAC1-R의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (e) PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (f) PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 각각에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (g) PAC1-R-발현 세포에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (h) 예로서, 글리코사미노글리칸 ("GAG")을 통한 세포 표면에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (i) 예로서, GAG을 통한 세포 표면에 이런 항체의 PACAP-매개된 결합을 저해하지 않고; (j) 예로서, GAG을 통한 세포 표면에 이런 항체의 PACAP-매개된 결합을 저해하고; (k) PACAP-유도된 cAMP 생산을 저해하고; 및/또는 (l) 개체에게 투여될 때, PACAP-유도된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화를 감소시킴.

[0124] 본 발명의 또 다른 구체에는 개체에서 두통 또는 편두통의 개시, 빈도, 심각도 또는 지속 기간을 치료하거나 예방하기 위한 방법과 관련되고, 가령 여기서 두통 또는 편두통은 조짐이 있는 편두통, 조짐이 없는 편두통, 편마비 편두통, 군발 두통, 편두통성 신경통, 만성 두통, 만성 편두통, 약제 과용 두통 및 긴장 두통에서 선택될 수 있고, 상기 방법은 다음 중에서 하나 또는 그 이상을 이끌어낼 수 있거나 또는 포함할 수 있는 본원에서 논의된 바와 같은 인간, 인간화 또는 키메라화 항-뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 폴리펩티드 ("PACAP") 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 논의된 바와 같은 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다: (a) PACAP에 의해 유도된 최소한 하나의 생물학적 효과를 저해하거나 또는 중화시키고; (b) PAC1 수용체 ("PAC1-R"), 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 1 ("VPAC1-R") 및/또는 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 2 ("VPAC2-R") 중에서 최소한 하나의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (c) PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R 각각의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (d) PAC1-R의 PACAP 활성화를 중화시키거나 또는 저해하고; (e) PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 중에서 최소한 하나에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (f) PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R 각각에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (g) PAC1-R-발현 세포에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (h) 예로서, 글리코사미노글리칸 ("GAG")을 통한 세포 표면에 PACAP 결합을 저해할 수 있고; (i) 예로서, GAG를 통한 세포 표면에 이런 항체의 PACAP-매개된 결합을 저해하지 않고; (j) 예로서, GAG를 통한 세포 표면에 이런 항체의 PACAP-매개된 결합을 저해하고; (k) PACAP-유도된 cAMP 생산을 저해하고; 및/또는 (l) 개체에게 투여될 때, PACAP-유도된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화를 감소시킴.

[0125] 본 발명의 또 다른 구체에는 증가된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및 뉴런 활성화 중에서 최소한 하나 또는 임의의 전술한 것들의 조합과 연관된 급성 질환, 삼화적 질환 또는 만성 질환을 앓는 인간 개체를 치료하는 방법과 관련되고, 상기 방법은 본원에서 논의된 바와 같은 항-뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 폴리펩티드 ("PACAP") 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 논의된 바와 같은 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0126] 추가 구체에는 뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")와 연관된 하나 또는 그 이상의 생물학적 효과를 차단하거나, 저해하거나 또는 중화시키기 위한 방법에 관계하고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4를 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 개시된 것, 또는 본원에서 개시된 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0127] 또 다른 구체에는 뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")-유도된 PAC1 수용체 ("PAC1-R"), 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 1 ("VPAC1-R") 및/또는 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 2 ("VPAC2-R") 신호 전달을 중화시키기 위한 방법과 관련되고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4를 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 개시된 것, 또는 본원에서 개시된 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0128] 추가 구체예에서 본 발명은 뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")-유도된 환상 아데노신 일인

산염 ("cAMP") 생산을 저해하기 위한 방법을 포괄하고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4를 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 개시된 것, 또는 본원에서 개시된 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0129] 또 다른 구체예는 뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")-유도된 혈관확장을 저해하기 위한 방법에 관계하고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4를 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 개시된 것, 또는 본원에서 논의된 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0130] 본 발명의 추가 구체예는 개체에서 상승된 항-뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP") 수준과 연관된 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 포괄하고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4를 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 논의된 것, 또는 본원에서 논의된 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0131] 추가 구체예는 뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")와 연관된 하나 또는 그 이상의 생물학적 효과를 차단하거나, 저해하거나 또는 중화시키기 위한 방법에 관계하고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6을 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 개시된 것, 또는 본원에서 개시된 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0132] 또 다른 구체예는 뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")-유도된 PAC1 수용체 ("PAC1-R"), 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 1 ("VPAC1-R") 및/또는 혈관작용 장관 펩티드 수용체 유형 2 ("VPAC2-R") 신호 전달을 중화시키기 위한 방법과 관련되고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6을 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 개시된 것, 또는 본원에서 개시된 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0133] 추가 구체예에서 본 발명은 뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")-유도된 환상 아데노신 일인산염 ("cAMP") 생산을 저해하기 위한 방법을 포괄하고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6을 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 개시된 것, 또는 본원에서 개시된 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0134] 또 다른 구체예는 뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP")-유도된 혈관확장을 저해하기 위한 방법에 관계하고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6을 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 개시된 것, 또는 본원에서 논의된 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0135] 본 발명의 추가 구체예는 개체에서 상승된 항-뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 펩티드 ("PACAP") 수준과 연관된 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 포괄하고, 상기 방법은 인간 PACAP 상에서 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6을 포함하는 항-PACAP 항체와 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 특이적으로 결합할 수 있고 및/또는 동일한 또는 중복 선형 또는 입체형태적 에피토프(들)에 결합에 대해 경쟁할 수 있는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 본원에서 논의된 것, 또는 본원에서 논의된 조성물의 효과량을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

- [0136] 본 발명의 다른 양상은 항-PACAP 항체가 인간 항체 또는 항원 결합 단편일 수 있고; 및/또는 인간화 항체 또는 항원 결합 단편일 수 있고; 및/또는 키메라 항체 또는 항원 결합 단편일 수 있는 방법에 전반적으로 관계한다. 본 발명의 다른 양상은 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편이 PACAP27 및/또는 PACAP38에 결합할 수 있고 PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R에 PACAP27 및/또는 PACAP38 결합을 차단할 수 있는 방법과 전반적으로 관련된다. 또한, 다른 구체에는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편이 PACAP27 및/또는 PACAP38에 결합할 수 있고 PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R 각각에 PACAP27 및/또는 PACAP38 결합을 차단할 수 있는 방법에 관계한다.
- [0137] 본 발명의 또 다른 구체에는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편이 PACAP27 및/또는 PACAP38에 결합할 수 있고 PAC1-R-발현 세포에 PACAP27 및/또는 PACAP38 결합을 차단할 수 있는 방법과 관련된다. 또한, 본 발명의 다른 구체에는 개체가 조짐이 있는 편두통, 조짐이 없는 편두통, 편마비 편두통, 군발 두통, 편두통성 신경통, 만성 두통, 만성 편두통, 약물 과용 두통, 긴장 두통, 일반적인 두통, 열감, 광선공포증, 만성 발작성 반두통, 머리에서 근원적인 구조적 문제로 인한 이차성 두통, 목에서 근원적인 구조적 문제로 인한 이차성 두통, 뇌신경통, 부비강 두통, 부비강염과 연관된 두통, 알레르기-유도된 두통, 알레르기-유도된 편두통, 삼차 신경통, 대상 포진 후 신경통, 환상 사지 통증, 섬유근통, 반사 교감신경 이상증, 통증, 만성 통증, 염증성 통증, 수술 후 절개 통증, 수술 후 통증, 외상-관련된 통증, 하부 요통, 눈 통증, 치아 통증, 복합 부위 통증 증후군, 암 통증, 원발성 또는 전이성 골암 통증, 골절 통증, 골다공증성 골절 통증, 화상으로부터 발생하는 통증, 통풍 관절 통증, 겸상 적혈구 발증과 연관된 통증, 측두하악 장애와 연관된 통증, 간경변, 간염, 신경성 통증, 신경병성 통증, 침해수용성 통증, 내장 통증, 월경통, 난소통, 골관절염 통증, 류마티스성 관절염 통증, 당뇨병성 신경병증, 좌골 신경통, 소화불량, 과민성 대장 증후군, 염증성 장 질환, 크론병, 회장염, 췌장성 대장염, 신장 산통, 월경통, 방광염, 간질성 방광염, 월경 기간, 분만, 폐경, 췌장염, 정신분열병, 우울증, 외상후 스트레스 장애 ("PTSD"), 불안 장애, 자가면역 당뇨병, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 과민성 방광, 기관지 과다반응, 천식, 뇌졸중, 기관지염, 기관지확장, 기종, 만성 폐쇄성 폐 질환 ("COPD"), 염증성 피부염, 보통 여드름, 아토피성 피부염, 두드러기, 켈로이드, 비후 흉터 및 주사비, 내피 기능장애, 레이노 증후군, 관상동맥성 심장 질환 ("CHD"), 관상 동맥 질환 ("CAD"), 심부전, 말초 동맥 질환 ("PAD"), 당뇨병, 폐 고혈압 ("PH"), 결합 조직 장애, 알레르기 피부염, 건선, 가려움증, 신경원성 피부 적열상태, 흥반, 사르코이드증, 쇼크, 패혈증, 아편제 금단 증후군, 모르핀 내성, 그리고 간질로 구성된 군에서 선택되는 질환을 앓을 수 있고; 및/또는 상기 개체가 편두통, 두통 및 통증 연관된 질환 또는 장애로 구성된 군에서 선택될 수 있는 질환을 앓을 수 있고; 및/또는 상기 두통 또는 편두통이 조짐이 있는 편두통, 조짐이 없는 편두통, 편마비 편두통, 군발 두통, 편두통성 신경통, 만성 두통, 만성 편두통, 약물 과용 두통, 그리고 긴장 두통으로 구성된 군에서 선택될 수 있는 방법에 관계한다. 또한, 상기 개체는 색맹, 무홍채증, 항콜린작용성 약물에 의해 유발된 광선공포증, 무수정체증, 소뇌증, 백내장, 추체 이영양증, 눈의 선천성 이상, 바이러스 결막염, 각막 찰과상, 각막 이영양증, 각막 궤양, 각막 상피의 붕괴, 수정체 편위, 안구내염, 질환에 의해 유발된 눈 외상, 손상에 의해 유발된 눈 외상, 감염에 의해 유발된 눈 외상, 산립증, 상공막염, 녹내장, 원추각막, 시신경 형성부전, 수안증, 선천성 녹내장 홍채염, 시신경염, 색소 분산 증후군, 동공 팽창, 망막 박리, 각막, 공막의 흉터형성, 그리고 포도막염으로 구성된 군에서 선택되는 광선공포증과 연관된 안구 장애를 앓을 수 있다.
- [0138] 게다가, 상기 개체는 자폐증 스펙트럼 장애, 키아리 기형, 난독증, 뇌염, 수막염, 거미막하 출혈, 후두와의 종양, 강직성 척추염, 알비노이드증, 리보플라빈결핍, 벤조디아제핀, 화학요법, 치쿤구니아, 시스틴증, 엘러스 단로스 증후군, 숙취, 인플루엔자, 감염성 단핵구증, 마그네슘 결핍, 수은 중독, 편두통, 광견병, 그리고 티로신혈증 유형 II로 구성된 군에서 선택되는 광선공포증과 연관된 신경계-관련된 또는 신경학적 장애를 앓을 수 있고; 및/또는 상기 개체는 조짐이 있는 편두통, 조짐이 없는 편두통, 홍채염, 포도막염, 수막염, 우울증, 양극성 장애, 군발 두통 또는 꽃밭 삼차신경성 생리자율신경 두통 ("TAC") 또는 안검경련, 우울증, 광장공포증, 그리고 양극성 장애로 구성된 군에서 선택되는 광선공포증 연관된 장애를 앓을 수 있다.
- [0139] 본 발명의 다른 구체에는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편이 Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23의 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 모든 상보성 결정 영역 ("CDRs"), 또는 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5 또는 Ab10.H6의 6개 모든 상보성 결정 영역을 포함할 수 있는 방법에 관계한다.
- [0140] 또한, 본 발명의 다른 구체에는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편이 인간화될 수 있고, 그리고 Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23에서 선택되는 항-PACAP 항체의 6개 모든 CDRs를 포함할 수 있는 방법과 관련된다.
- [0141] 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는

이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 964로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 966으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 968로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 984로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 986으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 988로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 962에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 982에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 962의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 982의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 961의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 981의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0142] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1204로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1206으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1208로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1224로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1226으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1228로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1202에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1222에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1202의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1222의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1201의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1221의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0143] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 844로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 846으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 848로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 864로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 866으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 868로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 842에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 862에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 842의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 862의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 841의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 861의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0144] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 884로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 886으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 888로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 904로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 906으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 908로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 882에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 902에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 882의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 902의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 881의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 901의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0145] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체

또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 924로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 926으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 928로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 944로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 946으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 948로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 922에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 942에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 922의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 942의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 921의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 941의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0146] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1284로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1286으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1288로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1304로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1306으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1308로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1282에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1302에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1282의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1302의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1281의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1301의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0147] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1324로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1326으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1328로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1344로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1346으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1348로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1322에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1342에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1322의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1342의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1321의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1341의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0148] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1364로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1366으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1368로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1384로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1386으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1388로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1362에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1382에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1362의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1382의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1361의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1381의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0149] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1404로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1406으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1408로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1424로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1426으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1428로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1402에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1422에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1402의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1422의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1401의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1421의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0150] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1444로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1446으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1448로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1464로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1466으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1468로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1442에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1462에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1442의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1462의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1441의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1461의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0151] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1484로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1486으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1488로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1504로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1506으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1508로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1482에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1502에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1482의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1502의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1481의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1501의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0152] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1524로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1526으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1528로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1544로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1546으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1548로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1522에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1542에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1522의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1542의 아미노산 서열을 갖는

가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1521의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1541의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0153] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1564로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1566으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1568로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1584로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1586으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1588로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1562에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1582에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1562의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1582의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1561의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1581의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0154] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 962에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 964로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 966으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 968로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 982에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 984로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 986으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 988로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 962의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 982의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 962의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (b) 서열 번호: 982의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 961에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 964로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 966으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 968로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 981에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 984로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 986으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 988로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 961의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 981의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 961의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 981의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0155] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1204로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1206으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1208로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1224로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1226으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1228로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1202에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1222에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1202의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1222의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1201의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1221의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0156]

다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1282에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1284로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1286으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1288로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1302에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1304로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1306으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1308로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1282의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1302의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1282의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1302의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1281에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1284로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1286으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1288로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1301에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1304로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1306으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1308로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1281의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1301의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1281의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1301의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0157]

다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1322에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1324로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1326으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1328로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1342에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1344로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1346으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1348로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1322의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1342의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1322의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1342의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1321에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1324로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1326으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1328로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1341에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1344로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1346으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1348로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1321의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1341의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1321의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1341의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0158]

다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1362에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1364로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1366으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1368로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1382에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1384로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1386으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1388로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합

단편은 (a) 서열 번호: 1362의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1382의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1362의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1382의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1361에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1364로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1366으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1368로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1381에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1384로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1386으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1388로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1361의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1381의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1361의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1381의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0159]

다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1402에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1404로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1406으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1408로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1422에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1424로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1426으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1428로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1402의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1422의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1402의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1422의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1401에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1404로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1406으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1408로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1421에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1424로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1426으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1428로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1401의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1421의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1401의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1421의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0160]

다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1442에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1444로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1446으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1448로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1462에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1464로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1466으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1468로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함한다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1442의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1462의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1442의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1462의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1441에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1444로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1446으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1448로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1461에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 서열 번호: 1464로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1466으로 구성되는 CDR2 서

열; 및 서열 번호: 1468로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1441의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1461의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1441의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및 (b) 서열 번호: 1461의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0161] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1484로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1486으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1488로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1504로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1506으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1508로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1482에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1502에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1482의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1502의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1481의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1501의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0162] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1524로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1526으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1528로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1544로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1546으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1548로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1522에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1542에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1522의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1542의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1521의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1541의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0163] 다른 특정한 구체예에서, 본 발명은 또한, 본원에서 개시된 방법 중에서 한 가지를 아우르는데, 여기서 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 바람직하게는 인간, 인간화 또는 키메라화 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이고, 그리고 (a) 서열 번호: 1564로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1566으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1568로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 중쇄; 및/또는 (b) 서열 번호: 1584로 구성되는 CDR1 서열; 서열 번호: 1586으로 구성되는 CDR2 서열; 및 서열 번호: 1588로 구성되는 CDR3 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 대안으로, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1562에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1582에 최소한 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1562의 아미노산 서열을 갖는 가변 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1582의 아미노산 서열을 갖는 가변 경쇄를 포함할 수 있다. 더욱 특정하게는, 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호: 1561의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 및/또는 (b) 서열 번호: 1581의 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함할 수 있다.

[0164] 본 발명의 다른 양상은 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편이 scFvs, 카멜바디, 나노바디, 면역글로불린 새로운 항원 수용체 ("IgNAR"), 단편 항원 결합 ("Fab") 단편, Fab' 단편, MetMab 유사 항체, 일가 항원 결합 단편, 그리고 F(ab')₂ 단편으로 구성된 군에서 선택될 수 있는 방법에 전반적으로 관계한다. 본 발명의 다른 구체예는 또한, 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편이 N-글리코실화 및/또는 O-글리코실화를 실제적으로 또는 완전하게 결여할 수 있는 방법에 전반적으로 관계한다. 또 다른 구체예는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편이 인간 불

변 도메인, 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체를 포함할 수 있는 방법과 관련된다.

[0165] 또한, 본 발명의 다른 구체예는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편이 작동체 기능, 반감기, 단백질분해 또는 글리코실화 중에서 최소한 하나를 변경하기 위해 변형된 Fc 영역을 포함할 수 있는 방법과 전반적으로 관련되고, 가령 여기서 상기 Fc 영역은 N- 및/또는 O-글리코실화를 변경하거나 또는 제거하는 하나 또는 그 이상의 돌연변이를 내포할 수 있다.

[0166] 추가적으로, 본 발명의 다른 구체예는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편이 PACAP에 5×10^{-5} M, 10^{-5} M, 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M, 10^{-8} M, 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 또는 10^{-13} M보다 적거나 또는 이와 동등한 결합 친화성 (K_D)으로 결합할 수 있는 방법과 관련된다. 또한, 본 발명의 다른 구체예는 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편이 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 또는 10^{-12} M보다 적거나 또는 이와 동등한 결합 친화성 (K_D)으로 PACAP에 결합할 수 있고 및/또는 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, 10^{-4} s^{-1} , $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, 또는 10^{-5} s^{-1} 보다 적거나 또는 이와 동등한 오프 레이트 (k_d)로 PACAP에 결합하는 방법에 관계한다.

[0167] 본 발명의 다른 양상은 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편이 검출가능한 표지 또는 치료적 작용체에 직접적으로 또는 간접적으로 부착될 수 있는 방법을 포괄한다. 본 발명의 다른 양상은 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편이 약 100 nM보다 적거나, 약 40 nM보다 적거나, 약 1 nM보다 적거나, 약 100 pM보다 적거나, 약 50 pM보다 적거나 또는 약 25 pM 보다 적은 K_D ; 또는 약 10 pM 및 약 100 pM 사이인 K_D 로 PACAP에 결합할 수 있는 방법을 포괄한다.

[0168] 본 발명의 다른 양상은 다른 작용제, 예를 들면, 화학요법제, 진통제, 항염증제, 면역억제제, 사이토킨, 항증식제, 항구토제, 세포독소, 진통제를 별개로 투여하거나 또는 공동투여하는 것을 더욱 포함할 수 있는 방법을 포괄하고, 가령 여기서 진통제는 비스테로이드성 항염증성 약물 ("NSAID"), 오피오이드 진통제, 다른 항체 또는 비항체 생물제제, 예를 들면, 항-NGF 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 항-칼시토닌 유전자 관련 펩티드 ("CGRP") 항체 또는 항원 결합 단편일 수 있다. 상기 NSAID는 시클로옥시게나아제 1 및/또는 시클로옥시게나아제 2 저해제일 수 있거나, 또는 (1) 이부프로펜, 나프록센, 나프로신, 디클로페낙 및 케토프로펜을 비롯한 프로피온산 유도체; (2) 툴메틴 및 슬린다클을 비롯한 아세트산 유도체; (3) 메페남산 및 메클로페남산을 비롯한 페남산 유도체; (4) 디플루니살 및 플루페니살을 비롯한 비페닐카르복실산 유도체; 및 (5) 피록시, 수독시캄 및 이속시캄을 비롯한 옥시캄으로 구성된 군에서 선택될 수 있거나, 또는 코데인, 디히드로코데인, 디아세틸모르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 레보르파놀, 옥시모르폰, 알펜타닐, 부프레노르핀, 부토르파놀, 펜타닐, 수펜타닐, 메페리딘, 메타돈, 날부핀, 프로폭시펜, 펜타조신, 그리고 이들의 제약학적으로 허용되는 염으로 구성된 군에서 선택되는 오피오이드 진통제, 바람직하게는 모르핀 또는 모르핀 유도체 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염이다.

[0169] 본 발명의 다른 양상은 오피오이드 진통제 및 PACAP 항체 또는 항원 결합 단편의 조합된 투여가 단독 투여된 오피오이드 진통제 또는 PACAP 항체 또는 항원 결합 단편과 비교하여 진통 효과를 증가시킬 수 있는 방법을 포괄한다. 추가적으로, 본 발명의 추가 구체예는 개체가 항-CGRP 항체 또는 항원 결합 단편을 이전에 제공받았을 수 있고 및/또는 항-CGRP 항체 치료에 적절하게 반응할 수 없었고 및/또는 이전에 투여된 항-CGRP 항체 또는 항원 결합 단편에 대한 면역 반응이 유도되었을 수 있는 편두통환자인 방법에 관계한다.

도면의 간단한 설명

[0170] 도면의 간단한 설명

도면 1a-1g는 FRs 및 CDRs 및 불변 영역에 의해 정렬된, 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab10.H, Ab21.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 전장 중쇄의 폴리펩티드 서열 (각각, 서열 번호: 401; 441; 841; 881; 921; 961; 1201; 1281; 1321; 1361; 1401; 1441; 1481; 1521; 및 1561)을 제공한다.

도면 2a-2d는 FRs 및 CDRs 및 불변 영역에 의해 정렬된, 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab10.H, Ab21.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 전장 경쇄의 폴리펩티드

서열 (각각, 서열 번호: 421; 461; 861; 901; 941; 981; 1221; 1301; 1341; 1381; 1421; 1461; 1501; 1541; 및 1581)을 제공한다.

도면 3a-3s는 FRs 및 CDRs 및 불변 영역에 의해 정렬된, 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab10.H, Ab21.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 전장 중쇄를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 (각각, 서열 번호: 411; 451; 851; 891; 931; 971; 1211; 1291; 1331; 1371; 1411; 1451; 1491; 1531; 및 1571)을 제공한다.

도면 4a-4j는 FRs 및 CDRs 및 불변 영역에 의해 정렬된, 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab10.H, Ab21.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 전장 경쇄를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 (각각, 서열 번호: 431; 471; 871; 911; 951; 991; 1231; 1311; 1351; 1391; 1431; 1471; 1511; 1551; 및 1591)을 제공한다.

도면 5는 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab10.H, Ab21.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 중쇄의 가변 영역 및 CDRs을 포함하는 일정한 항체 중쇄 단백질 서열 특질에 대한 폴리펩티드 서열 좌표를 제공한다.

도면 6은 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab10.H, Ab21.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 중쇄의 불변 영역 및 프레임워크 영역 FRs을 포함하는 일정한 항체 중쇄 단백질 서열 특질에 대한 폴리펩티드 서열 좌표를 제공한다.

도면 7은 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab10.H, Ab21.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 경쇄의 가변 영역 및 CDRs을 포함하는 일정한 항체 경쇄 단백질 서열 특질에 대한 폴리펩티드 서열 좌표를 제공한다.

도면 8은 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab10.H, Ab21.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 경쇄의 불변 영역 및 프레임워크 영역 FRs을 포함하는 일정한 항체 경쇄 단백질 서열 특질에 대한 폴리펩티드 서열 좌표를 제공한다.

도면 9는 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab10.H, Ab21.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 중쇄의 가변 영역 및 CDRs을 포함하는 일정한 항체 중쇄 DNA 서열 특질에 대한 폴리뉴클레오티드 서열 좌표를 제공한다.

도면 10은 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab10.H, Ab21.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 중쇄의 불변 영역 및 FRs을 포함하는 일정한 항체 중쇄 DNA 서열 특질에 대한 폴리뉴클레오티드 서열 좌표를 제공한다.

도면 11은 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab10.H, Ab21.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 경쇄의 가변 영역 및 CDRs을 포함하는 일정한 항체 경쇄 DNA 서열 특질에 대한 폴리뉴클레오티드 서열 좌표를 제공한다.

도면 12는 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22, Ab23, Ab10.H, Ab21.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 경쇄의 불변 영역 및 FRs을 포함하는 일정한 항체 경쇄 DNA 서열 특질에 대한 폴리뉴클레오티드 서열 좌표를 제공한다.

도면 13a-f는 아래의 실시예 1에서 프로토콜에 따라서 획득된, Ab10 (**도면 13a**), Ab20 (**도면 13b**), Ab21 (**도면 13c**), Ab1.H (**도면 13d**), Ab22 (**도면 13e**) 및 Ab23 (**도면 13f**)에 대한 대표적인 경쟁적 결합 데이터를 제공한다.

도면 14a-h는 아래의 실시예 5에서 프로토콜에 따라서 획득된, PAC1-R-발현 PC-12 세포에 PACAP38 결합의 Ab10-매개된 (**도면 14a**), Ab20-매개된 (**도면 14b**), Ab21-매개된 (**도면 14c**), Ab1.H-매개된 (**도면 14d**), Ab10.H-매개된 (**도면 14e**), Ab21.H-매개된 (**도면 14f**), Ab22-매개된 (**도면 14g**) 및 Ab23-매개된 (**도면 14h**) 저해를 증명하는 대표적인 데이터를 제공한다.

도면 15a-o는 아래의 실시예 6에서 프로토콜에 따라서 획득된, PACAP38의 존재에서 PAC1-R-발현 PC-12 세포에 Ab10 (**도면 15a**), Ab20 (**도면 15b**), Ab21 (**도면 15c**), Ab1.H (**도면 15d**), Ab10.H (**도면 15e**), Ab21.H (**도면 15f**), Ab22 (**도면 15g**), Ab23 (**도면 15h**), Ab10.H2 (**도면 15i**), Ab10.H3 (**도면 15j**), Ab10.H4 (**도면 15k**), Ab10.H5 (**도면 15l**), Ab21.H2 (**도면 15m**), Ab21.H3 (**도면 15n**) 및 Ab21.H4 (**도면 15o**) 결합을 증명하는 대표적

인 데이터를 제공한다. **도면 15a**에서 파선은 PACAP 없음 및 항체 대조 없음을 나타낸다.

도면 16a-o는 아래의 실시예 1에서 프로토콜에 따라서 획득된, PAC1-R-발현 PC-12 세포를 통한 PACAP38-주동된 cAMP 생산의 Ab10-매개된 (**도면 16a**), Ab20-매개된 (**도면 16b**), Ab21-매개된 (**도면 16c**), Ab1.H-매개된 (**도면 16d**), Ab10.H-매개된 (**도면 16e**), Ab21.H-매개된 (**도면 16f**), Ab22-매개된 (**도면 16g**), Ab23-매개된 (**도면 16h**), Ab10.H2-매개된 (**도면 16i**), Ab10.H3-매개된 (**도면 16j**), Ab10.H4-매개된 (**도면 16k**), Ab10.H5-매개된 (**도면 16l**), Ab21.H2-매개된 (**도면 16m**), Ab21.H3-매개된 (**도면 16n**) 및 Ab21.H4-매개된 (**도면 16o**) 저해를 증명하는 대표적인 데이터를 제공한다.

도면 17a-o는 아래의 실시예 1에서 프로토콜에 따라서 획득된, PAC1-R-발현 PC-12 세포를 통한 PACAP27-주동된 cAMP 생산의 Ab10-매개된 (**도면 17a**), Ab20-매개된 (**도면 17b**), Ab21-매개된 (**도면 17c**), Ab1.H-매개된 (**도면 17d**), Ab10.H-매개된 (**도면 17e**), Ab21.H-매개된 (**도면 17f**), Ab22-매개된 (**도면 17g**), Ab23-매개된 (**도면 17h**), Ab10.H2-매개된 (**도면 17i**), Ab10.H3-매개된 (**도면 17j**), Ab10.H4-매개된 (**도면 17k**), Ab10.H5-매개된 (**도면 17l**), Ab21.H2-매개된 (**도면 17m**), Ab21.H3-매개된 (**도면 17n**) 및 Ab21.H4-매개된 (**도면 17o**) 저해를 증명하는 대표적인 데이터를 제공한다.

도면 18a-l은 아래의 실시예 3에서 프로토콜에 따라서 획득된, VPAC1-R-발현 CHO-K1 세포를 통한 PACAP38-주동된 cAMP 생산의 Ab10-매개된 (**도면 18a**), Ab20-매개된 (**도면 18b**), Ab21-매개된 (**도면 18c**), Ab1.H-매개된 (**도면 18d**), Ab10.H-매개된 (**도면 18e**), Ab21.H-매개된 (**도면 18f**), Ab22-매개된 (**도면 18g**), Ab23-매개된 (**도면 18h**), Ab10.H3-매개된 (**도면 18i**), Ab21.H2-매개된 (**도면 18j**), Ab21.H3-매개된 (**도면 18k**) 및 Ab21.H4-매개된 (**도면 18l**) 저해를 증명하는 대표적인 데이터를 제공한다.

도면 19a-l은 아래의 실시예 4에서 프로토콜에 따라서 획득된, VPAC2-R-발현 CHO-K1 세포를 통한 PACAP38-주동된 cAMP 생산의 Ab10-매개된 (**도면 19a**), Ab20-매개된 (**도면 19b**), Ab21-매개된 (**도면 19c**), Ab1.H-매개된 (**도면 19d**), Ab10.H-매개된 (**도면 19e**), Ab21.H-매개된 (**도면 19f**), Ab22-매개된 (**도면 19g**), Ab23-매개된 (**도면 19h**), Ab10.H3-매개된 (**도면 19i**), Ab21.H2-매개된 (**도면 19j**), Ab21.H3-매개된 (**도면 19k**) 및 Ab21.H4-매개된 (**도면 19l**) 저해를 증명하는 대표적인 데이터를 제공한다.

도면 20은 토끼 모형에서 아래의 실시예 7에서 프로토콜에 따라서 획득된, 운반체 대조에 비하여 PACAP38 투여 이후에 Ab1.H를 투여함으로써 획득된 혈관확장에서 감소를 증명하는 대표적인 데이터를 제공한다.

도면 21은 토끼 모형에서 아래의 실시예 8에서 프로토콜에 따라서 획득된, 아이소타입 항체 대조에 비하여 PACAP38 투여 이후에 Ab10을 투여함으로써 획득된 혈관확장에서 감소를 증명하는 대표적인 데이터를 제공한다.

도면 22a는 아래의 실시예 9에서 프로토콜에 따라서 획득된, 표지화된 Ab1 및 표지화되지 않은 Ab10에 대한 에피토프 비닝 데이터를 제공한다.

도면 22b는 아래의 실시예 9에서 프로토콜에 따라서 획득된, 표지화되지 않은 Ab1 및 표지화된 Ab10에 대한 에피토프 비닝 데이터를 제공한다.

도면 23은 설치류 광선공포증 모형에서 PACAP 및 항-PACAP 항체 Ab1.H의 투여의 생체내 효과를 증명하는 대표적인 데이터를 제공하고, 상기 모형은 아래의 실시예 11에서 프로토콜에 따라서 획득된, 적절한 대조 동물과 비교하여 처리된 동물 (생쥐)이 5 분 간격마다 밝은 곳에서 보내는 시간의 양을 검출한다.

도면 24는 설치류 광선공포증 동물 모형에서 PACAP 및 항-PACAP 항체 Ab1.H의 투여의 생체내 효과를 보여주는 대표적인 데이터를 제공하고, 상기 모형은 아래의 실시예 11에서 프로토콜에 따라서 획득된, 적절한 대조 동물과 비교하여 처리된 동물 (생쥐)이 밝은 곳에서 보내는 시간의 평균량을 검출한다.

도면 25는 설치류 광선공포증 모형에서 PACAP 및 항-PACAP 항체 Ab10.H의 투여의 생체내 효과를 증명하는 대표적인 데이터를 제공하고, 상기 모형은 아래의 실시예 11에서 프로토콜에 따라서 획득된, 적절한 대조 동물과 비교하여 처리된 동물 (생쥐)이 5 분 간격마다 밝은 곳에서 보내는 시간의 양을 검출한다.

도면 26a는 아래의 실시예 12에서 프로토콜에 따라서 획득된, 야생형 PACAP (표지화된 huPACAP (1-38)) (양성 대조) 및 1x 작업 완충액 (음성 대조)을 포함하는 대조와 함께, PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체 19A, 22A, 23A 및 27A에 항-PACAP 항체 Ab10의 결합에 대한 표면 플라즈몬 공명-기초된 결합 동역학 계측의 결과를 제시한다.

도면 26b는 아래의 실시예 12에서 프로토콜에 따라서 획득된, 야생형 PACAP (표지화된 huPACAP (1-38)) (양성 대조) 및 1x 작업 완충액 (음성 대조)을 포함하는 대조와 함께, PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체 1A-18A, 20A,

21A, 24V-26A 및 28A-38A에 항-PACAP 항체 Ab10의 결합에 대한 표면 플라즈몬 공명-기초된 결합 동역학 계측의 결과를 제시한다.

도면 27a는 아래의 실시예 12에서 프로토콜에 따라서 획득된, 야생형 PACAP (표지화된 huPACAP (1-38)) (양성 대조) 및 1x 작업 완충액 (음성 대조)을 포함하는 대조와 함께, PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체 19A, 22A, 23A, 24V 및 27A에 항-PACAP 항체 Ab20의 결합에 대한 표면 플라즈몬 공명-기초된 결합 동역학 계측의 결과를 제시한다.

도면 27b는 아래의 실시예 12에서 프로토콜에 따라서 획득된, 야생형 PACAP (표지화된 huPACAP (1-38)) (양성 대조) 및 1x 작업 완충액 (음성 대조)을 포함하는 대조와 함께, PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체 1A-18A, 20A, 21A, 25A, 26A 및 28A-38A에 항-PACAP 항체 Ab20의 결합에 대한 표면 플라즈몬 공명-기초된 결합 동역학 계측의 결과를 제시한다.

도면 28a는 아래의 실시예 12에서 프로토콜에 따라서 획득된, 야생형 PACAP (표지화된 huPACAP (1-38)) (양성 대조) 및 1x 작업 완충액 (음성 대조)을 포함하는 대조와 함께, PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체 19A, 22A, 23A 및 27A에 항-PACAP 항체 Ab21의 결합에 대한 표면 플라즈몬 공명-기초된 결합 동역학 계측의 결과를 제시한다.

도면 28b는 아래의 실시예 12에서 프로토콜에 따라서 획득된, 야생형 PACAP (표지화된 huPACAP (1-38)) (양성 대조) 및 1x 작업 완충액 (음성 대조)을 포함하는 대조와 함께, PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체 1A-18A, 20A, 21A, 24V-26A 및 28A-38A에 항-PACAP 항체 Ab21의 결합에 대한 결합 동역학 계측의 결과를 제시한다.

도면 29a는 아래의 실시예 12에서 프로토콜에 따라서 획득된, 야생형 PACAP (표지화된 huPACAP (1-38)) (양성 대조) 및 1x 작업 완충액 (음성 대조)을 포함하는 대조와 함께, PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체 22A, 23A, 27A, 28A 및 31A에 항-PACAP 항체 Ab22의 결합에 대한 표면 플라즈몬 공명-기초된 결합 동역학 계측의 결과를 제시한다.

도면 29b는 아래의 실시예 12에서 프로토콜에 따라서 획득된, 야생형 PACAP (표지화된 huPACAP (1-38)) (양성 대조) 및 1x 작업 완충액 (음성 대조)을 포함하는 대조와 함께, PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체 1A-21A, 24V-26A, 29A 및 30A에 항-PACAP 항체 Ab22의 결합에 대한 표면 플라즈몬 공명-기초된 결합 동역학 계측의 결과를 제시한다.

도면 30a는 아래의 실시예 12에서 프로토콜에 따라서 획득된, 야생형 PACAP (표지화된 huPACAP (1-38)) (양성 대조) 및 1x 작업 완충액 (음성 대조)을 포함하는 대조와 함께, PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체 12A, 20A, 23A, 24V, 26A, 27A 및 28A에 항-PACAP 항체 Ab23의 결합에 대한 표면 플라즈몬 공명-기초된 결합 동역학 계측의 결과를 제시한다.

도면 30b는 아래의 실시예 12에서 프로토콜에 따라서 획득된, 야생형 PACAP (표지화된 huPACAP (1-38)) (양성 대조) 및 1x 작업 완충액 (음성 대조)을 포함하는 대조와 함께, PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체 1A-11A, 13A-19A, 21A, 22A, 25V 및 29A-31A에 항-PACAP 항체 Ab23의 결합에 대한 표면 플라즈몬 공명-기초된 결합 동역학 계측의 결과를 제시한다.

도면 31a는 항체 결합에 대한 PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체의 효과의 요약을 제시한다. **도면 31a**의 칼럼 1에서, VIP 잔기는 아미노산 잔기 1-27로부터 VIP 일차 서열을 따라서 그들의 공간 배열의 순서에서 열거된다. **도면 31a**의 칼럼 2에서, PACAP 잔기는 아미노산 잔기 1-27로부터 PACAP 일차 서열을 따라서 그들의 공간 배열의 순서에서 열거된다. **도면 31a**의 칼럼 3은 일차 서열을 따라서 공간적으로 배열될 때, VIP 및 PACAP 둘 모두에 대한 1-27로부터 각 잔기에 상응하는 번호를 제공한다. **도면 31a**의 칼럼 4-8에서, 알라닌 스캐닝 연구 동안 시험된 각 항체 (가령, 예로서 Ab10, Ab20), 그리고 PACAP/항체 결합에 기여하는 것으로 결정된 PACAP 잔기 (가령, 예로서 5A, 6A)가 열거된다.

도면 31b는 항체 결합에 대한 PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체의 효과의 요약을 제시한다. **도면 31b**의 칼럼 1에서, VIP 잔기 28이 열거된다. **도면 31b**의 칼럼 2에서, PACAP 잔기는 아미노산 잔기 28-38로부터 PACAP 일차 서열을 따라서 그들의 공간 배열의 순서에서 열거된다. **도면 31b**의 칼럼 3은 일차 서열을 따라서 공간적으로 배열될 때, VIP의 경우 잔기 28 및 PACAP의 경우 잔기 28-38 각각에 상응하는 번호를 제공한다. **도면 31b**의 칼럼 4-8에서, 알라닌 스캐닝 연구 동안 시험된 각 항체 (가령, 예로서 Ab10, Ab20), 그리고 PACAP/항체 결합에 기여하는 것으로 결정된 PACAP 잔기 (가령, 예로서 5A, 6A)가 열거된다.

도면 32는 설치류 광선공포증 모형에서 PACAP 및 항-PACAP 항체 Ab10.H3의 투여의 생체내 효과를 증명하는 대표

적인 데이터를 제공하고, 상기 모형은 아래의 실시예 11에서 프로토콜에 따라서 획득된, 적절한 대조 동물과 비교하여 처리된 동물 (생쥐)이 5 분 간격마다 밝은 곳에서 보내는 시간의 양을 검출한다.

도면 33a-33b는 기준선, 처리 1 및 처리 2에서 각 개별 동물에 대한 전체 30 분 관찰 기간에 걸쳐 밝은 곳에서 보낸 전체 시간이 아이소타입 항체 군에서 동물 (**도면 33a**) 및 Ab10.H3 군에서 동물 (**도면 33b**)에 대해 제시되도록, **도면 32**에서 제시된 데이터를 요약하는 데이터를 제공한다.

도면 34a-34b는 아래의 실시예 13에서 프로토콜에 따라서 획득된 눈물분비에 대한 항-PACAP 항체 Ab10.H3, 아이소타입 항체, 또는 소유 항-PAC1-R 항체의 투여의 생체내 효과를 보여주는 대표적인 데이터를 제공한다. 치수는 **도면 34a**에서 각 군에서 개별 동물에 대해 플롯팅되었고, 그리고 각 군에서 동물에 대한 평균 치수는 **도면 34b**에서 플롯팅되었다.

도면 35a-35b는 아래의 실시예 13에서 프로토콜에 따라서 획득된 코 온도에서 변화에 대한 항-PACAP 항체 Ab10.H3, 아이소타입 항체, 또는 소유 항-PAC1-R 항체의 투여의 생체내 효과를 보여주는 대표적인 데이터를 제공한다. 치수는 **도면 35a**에서 각 군에서 개별 동물에 대해 플롯팅되었고, 그리고 각 군에서 동물에 대한 평균 치수는 **도면 35b**에서 플롯팅되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0171] 상세한 설명

[0172] 정의

[0173] 본 발명은 설명된 특정 방법, 프로토콜, 세포주, 동물 종 또는 속, 그리고 시약에 한정되지 않고, 따라서 변할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 본원에서 이용된 용어는 단지 특정 구체예를 설명하는 것을 목적으로 하고 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는 것으로 이해되고, 본 발명의 범위는 첨부된 특허청구범위에 의해서만 한정될 것이다. 본원에서 이용된 바와 같이, 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 문맥에서 달리 지시되지 않으면, 복수 지시대상을 포함한다. 따라서 가령, "세포"에 대한 지시는 복수의 이런 세포를 포함하고, 그리고 "단백질"에 대한 지시는 하나 또는 그 이상의 단백질 및 당업자에게 공지된 이들의 등가물을 포함하고, 기타 등등이다. 달리 규정되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 평균적 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0174] *뇌하수체 아데닐산 시클라아제-활성화 폴리펩티드 (PACAP)*: 본원에서 이용된 바와 같이, 달리 명시되지 않으면 PACAP는 PACAP의 임의의 포유류 형태를 포함하고, 그리고 특히, 다음의 호모 사피엔스 (*Homo sapiens*) PACAP27 및 호모 사피엔스 (*Homo sapiens*) PACAP38 아미노산 서열을 포괄한다:

[0175] PACAP38:

[0176] HSDGIFTDSYSRYRKQMAVKKYLA AVL GKRYKQ RVKKNK (서열 번호: 1241), 여기서 C 말단 리신은 아미드화되고; 또한, 이러한 서열의 임의의 돌연변이체, 스플라이스 변이체, 동종형, 오르소로그, 동족체 및 변이체.

[0177] PACAP27:

[0178] HSDGIFTDSYSRYRKQMAVKKYLA AVL (서열 번호: 1242), 여기서 C 말단 류신은 아미드화되고; 또한, 이러한 서열의 임의의 돌연변이체, 스플라이스 변이체, 동종형, 오르소로그, 동족체 및 변이체.

[0179] 본원에서 "광선공포증"은 광에 대한 비정상적인 또는 비합리적인 두려움에 의해, 또는 눈의 실제 물리적 광민감도의 존재에 의해 때때로 부가적으로 규정된, 광의 시지각에 대한 비정상적인 불내성의 증상을 지칭한다. 본 발명에서 광선공포증은 특히, 편두통, 군발 두통, 그리고 편두통 또는 군발 두통을 촉발할 수 있는 광 혐오 행동의 다른 신경학적 원인과 연관된 광 혐오를 포함한다. 환자/개체는 눈 또는 신경계에 관련된 여러 상이한 의학 적 상태의 결과로서 광선공포증이 발생할 수 있다. 광선공포증은 시력 시스템에서 임의의 단계에서 시작되는 광에 대한 증가된 반응, 예를 들면: (i) 눈에 들어가는 너무 많은 광, (ii) 눈이 예로서, 각막 찰과상 및 망막 손상으로 손상되거나, 또는 동공(들)이 정상적으로 수축될 수 없으면 (동안 신경에 대한 손상에서 목격됨), 너무 많은 광이 눈에 들어갈 수 있음, (iii) 망막 내에 광수용기의 과다자극, (iv) 시신경에 대한 과도한 전기 임펄스, 그리고 (v) 중추신경계에서 과도한 반응에 의해 유발될 수 있다.

[0180] 본원에서 "광선공포증의 효과적인 치료 또는 예방"은 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 효과량의 투여 후, 치료가 필요한 개체, 예를 들면, 활성 편두통 발작 또는 군발 두통을 앓는 개체, 또는 편두통 또는 군발 두통, 또는 본원에서 확인된 다른 광선공포증-연관된 장애 중에서 한 가지에 걸리기 쉬운 개

체에서 광 혐오 행동 또는 광선공포증을 저해하거나, 또는 광 혐오 행동 또는 광선공포증의 개시를 저해하는 것을 지칭한다. 치료는 단일요법으로서, 또는 실례로서, 다른 활성제, 예를 들면, 토피라메이트 또는 디히드로에르고타민과 연관하여 달성될 수 있다.

[0181] 용어 "편두통"은 4 시기: 전구증, 조짐, 두통 및 후구증상 동안 진행될 수 있는 복합적인 불능화 신경 질환을 지칭한다. 편두통은 International Headache Society에 의해, 4-72 시간 동안 지속되는 두통으로서 규정되고 다음 중에서 최소한 2가지에 의해 특징화된다: 편측성 국부화, 박동 양상, 중등도 내지 중증도 통증 강도; 및 운동, 예를 들면, 보행에 의한 악화. 이에 더하여, 두통이 다음 중에서 최소한 한 가지를 동반해야 한다: 메스꺼움 및/또는 구토, 광선공포증, 또는 소리공포증. 편두통은 또한, 조짐을 동반할 수 있는데, 이것은 전형적으로, 예감 또는 전구증 시기 동안 최종 기한에 선행하고, 그리고 종종, 시력 변화, 예를 들면, 시야를 교차하여 움직이는 섬광 암점을 유발한다. 전구증은 또한, 다른 증상, 예를 들면, 피로, 위장관 문제 및 기분 변화를 동반할 수 있다. 편두통환자는 종종, 연장된 기간 동안 무능력화된다. 후구증상은 최종 시기이고 발작 후 발생하는데, 이 시간 동안 편두통환자는 탈진하거나 또는 약한 쾌감을 느낄 수 있다.

[0182] 용어 "두통"은 머리의 임의의 영역에서 통증을 지칭한다. 두통은 머리의 어느 한쪽 또는 양쪽 측면에서 일어날 수 있거나, 일정한 위치에 고립되거나, 한 포인트로부터 머리를 교차하여 방사하거나, 또는 바이스-유사 성질을 가질 수 있다. 두통은 심한 통증, 두근거림 또는 둔통일 수 있다. 두통은 점진적으로 또는 갑작스럽게 나타날 수 있고, 그리고 이들은 한 시간보다 적게 또는 여러 일 동안 지속될 수 있다.

[0183] 용어 "통증 연관된 질환 또는 장애"는 전체적으로 또는 부분적으로, 급성 및/또는 만성 통증에 의해 규정된 임의의 질환 또는 장애를 지칭한다. 통증은 일반적으로, 실제 또는 잠재적 조직 손상과 연관된 불쾌한 감각 및 감정적 경험으로서 규정되거나, 또는 이런 피해의 관점에서 설명된다. 통증은 신경원성, 신경병성, 염증성 또는 침해수용성으로서 분류될 수 있다.

[0184] 본원에서 용어 "오피오이드 진통제"는 모르핀-유사 작용을 갖는 자연 또는 합성의 모든 약물을 지칭한다. 합성 및 반합성 오피오이드 진통제는 5가지 화학적 부류의 화합물: 페난트렌; 페닐헵탈아민; 페닐피페리딘; 몰피난; 및 벤조모르판의 유도체인데, 이들 모두 상기 용어의 범위 내에 있다. 예시적인 오피오이드 진통제는 코데인, 디히드로코데인, 디아세틸모르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 레보르파놀, 옥시모르폰, 알펜타닐, 부프레노르핀, 부토르파놀, 펜타닐, 수펜타닐, 메페리딘, 메타돈, 날부핀, 프로폭시펜 및 펜타조신, 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0185] 용어 "NSAID"는 비스테로이드성 항염증성 화합물을 지칭한다. NSAID는 시클로옥시게나아제를 저해하는 그들의 능력에 의해서 분류된다. 시클로옥시게나아제 1 및 시클로옥시게나아제 2는 시클로옥시게나아제의 2가지 주요 동종형이고, 그리고 대부분의 표준 NSAID는 이들 2가지 동종형의 혼합된 저해제이다. 대부분의 표준 NSAID는 다음의 5가지 구조적 범주 중에서 한 가지의 범위에 들어간다: (1) 프로피온산 유도체, 예를 들면, 이부프로펜, 나프록센, 나프로신, 디클로페낙 및 케토프로펜; (2) 아세트산 유도체, 예를 들면, 톨메틴 및 숄린당; (3) 페남산 유도체, 예를 들면, 메페남산 및 메클로페남산; (4) 비페닐카르복실산 유도체, 예를 들면, 디플루니살 및 플루페니살; 및 (5) 옥시카, 예를 들면, 피록심, 수독시카 및 이속시카. 시클로옥시게나아제 2를 선별적으로 저해하는 다른 부류의 NSAID가 설명되었다. COX-2 저해제는 예로서, U.S. 특허 번호 5,616,601; 5,604,260; 5,593,994; 5,550,142; 5,536,752; 5,521,213; 5,475,995; 5,639,780; 5,604,253; 5,552,422; 5,510,368; 5,436,265; 5,409,944; 및 5,130,311에서 설명되었고, 이들 모두 본원에서 참조로서 편집된다. 일정한 예시적인 COX-2 저해제는 셀레쿠시브 (SC-58635), DUP-697, 플로수라이드 (CGP-28238), 멜록시카, 6-메톡시-2 나프틸아세트산 (6-MNA), 로페룩시브, MK-966, 나부메톤 (6-MNA에 대한 전구약물), 니메술리드, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0186] 본원에서 이용된 바와 같이, "치료"는 유익한 또는 원하는 임상적 결과를 획득하기 위한 접근법이다. 본 발명을 위해, 유익한 또는 원하는 임상적 결과는 다음 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: PACAP-관련된 장애, 예를 들면, 편두통 또는 두통의 임의의 양상에서 향상. 가령, 두통 또는 편두통 치료의 맥락에서, 이것은 줄어든 심각도, 통증 강도 및 다른 연관된 증상의 경감, 재발의 빈도 감소, 두통으로 고통받는 개체의 삶의 질 증가, 그리고 두통을 치료하는데 필요한 다른 약제의 용량 감소를 포함한다. 편두통의 경우에, 다른 연관된 증상은 메스꺼움, 구토, 그리고 광, 소리 및/또는 움직임에 대한 감수성을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 군발 두통의 경우에, 다른 연관된 증상은 눈 아래 또는 주변에 종창, 과도한 눈물, 충혈눈, 콧물 또는 코 정체, 그리고 홍조를 띤 얼굴을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0187] "발생 감소" 또는 "예방" 또는 "방지"는 특정 질환, 상태, 증상 또는 장애에 대한 심각도를 감소시키는 것을 의

미한다 (용어 질환, 상태 및 장애는 본 출원 전역에서 교체가능하게 이용된다). 심각도에서 감소는 예로서, 약물 또는 치료제의 양 및/또는 이들에 노출에 대한 필요를 감소시킴으로써, 질환에 일반적으로 이용되는 약물 및/또는 치료제를 감소시키는 것을 포함한다. 심각도에서 감소는 또한, 특정 질환, 증상 또는 장애에 대한 지속 기간 및/또는 빈도를 감소시키는 것을 포함한다 (가령, 개체에서 차기 삽화적 발작까지 시간을 지연시키거나 또는 증가시키는 것을 포함한다).

[0188] 두통, 또는 두통 또는 편두통 또는 다른 PACAP-관련된 질환의 하나 또는 그 이상의 증상을 "개선하는" 것은 항-PACAP 길항제 항체를 투여하지 않는 것과 비교하여, 질환, 예를 들면, 두통 또는 편두통의 하나 또는 그 이상의 증상을 줄이거나 또는 향상시키는 것을 의미한다. "개선하는"은 또한, 증상의 지속 기간에서 단축 또는 감소를 포함한다.

[0189] 본원에서 이용된 바와 같이, "두통을 제어하는" 또는 "편두통을 제어하는" 또는 다른 PACAP-관련된 질환을 "제어하는" 것은 개체에서 질환, 예를 들면, 두통 또는 편두통의 하나 또는 그 이상의 증상의 심각도 또는 지속 기간, 또는 두통 또는 편두통 발작의 빈도를 유지시키거나 또는 감소시키는 것을 지칭한다 (치료 전 수준과 비교하여). 가령, 머리 통증의 지속 기간 또는 심각도, 또는 발작의 빈도는 치료 전 수준과 비교하여 개체에서 최소한 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 감소된다. 머리 통증의 지속 기간 또는 심각도, 또는 발작의 빈도에서 감소는 임의의 기간, 예를 들면, 2 주, 4 주 (1 개월), 8 주 (2 개월), 16 주 (3 개월), 4 개월, 5 개월, 6 개월, 9 개월, 12 개월 등 동안 지속될 수 있다.

[0190] 본원에서 이용된 바와 같이, PACAP-관련된 질환, 예를 들면, 편두통 또는 두통의 발달을 "지연시키는" 것은 상기 장애 또는 질환의 진행을 미루고, 방해하고, 늦추고, 지연시키고, 안정시키고 및/또는 늦추는 것을 의미한다. 이러한 지연은 장애 또는 질환의 병력 및/또는 치료되는 개체에 따라, 시간 길이가 변할 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의미한 지연은 개체에서 두통 (가령, 편두통)이 발달하지 않는다는 점에서, 예방을 실제로 포괄할 수 있다. 증상의 발달을 "지연" 시키는 방법은 이러한 방법을 이용하지 않는 것과 비교할 때, 소정의 시간 프레임에서 증상이 발달하는 확률을 감소시키고 및/또는 소정의 시간 프레임에서 증상의 정도를 감소시키는 방법이다. 이런 비교는 전형적으로, 통계학적으로 유의한 숫자의 피험자를 이용한 임상 연구에 근거된다.

[0191] PACAP-관련된 질환, 예를 들면, 편두통 또는 두통의 "발달" 또는 "진행"은 상기 장애의 초기 현성 및/또는 뒤이은 진행을 의미한다. 두통 또는 편두통의 발달은 당해 분야에서 널리 공지된 바와 같은 표준 임상적 기술을 이용하여 검출되고 사정될 수 있다. 하지만, 발달은 또한, 검출할 수 없는 진행을 지칭한다. 본 발명을 위해, 발달 또는 진행은 증상의 생물학적 코스를 지칭한다. "발달"은 발생, 재발 및 개시를 포함한다. 본원에서 이용된 바와 같이, 질환, 예를 들면, 두통 또는 편두통의 "개시" 또는 "발생"은 초기 개시 및/또는 재발을 포함한다.

[0192] 본원에서 이용된 바와 같이, 약물, 화합물 또는 제약학적 조성물의 "효과적인 용량" 또는 "효과량"은 유익한 또는 원하는 결과를 달성하는데 충분한 양이다. 예방적 용도의 경우에, 유익한 또는 원하는 결과는 위험을 제거하거나 또는 감소시키고, 심각도를 줄이고, 또는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동 증상, 이의 합병증 및 상기 질환의 발달 동안 나타나는 중간 병리학적 표현형을 비롯하여 상기 질환의 착수를 지연시키는 것과 같은 결과를 포함한다. 치료적 용도의 경우에, 유익한 또는 원하는 결과는 두통 발작의 통증 강도, 지속 기간 또는 빈도를 감소시키고, 두통의 합병증 및 두통의 발달 동안 나타나는 중간 병리학적 표현형을 비롯하여 두통으로부터 발생하는 하나 또는 그 이상의 증상 (생화학적, 조직학적 및/또는 행동)을 감소시키고, 상기 질환으로 고통받는 개체의 삶의 질을 증가시키고, 상기 질환을 치료하는데 필요한 다른 약제의 용량을 감소시키고, 다른 약제의 효과를 증강하고 및/또는 환자의 상기 질환의 진행을 지연시키는 것과 같은 임상적 결과를 포함한다. 효과적인 용량은 1회 또는 그 이상의 투여에서 투여될 수 있다. 본 발명을 위해, 약물, 화합물 또는 제약학적 조성물의 효과적인 용량은 예방적 또는 치료적 처치를 직접적으로 또는 간접적으로 달성하는데 충분한 양이다. 임상적 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 제약학적 조성물의 효과적인 용량은 다른 약물, 화합물 또는 제약학적 조성물과 함께 달성되거나 또는 달성되지 않을 수 있다. 따라서, "효과적인 용량"은 하나 또는 그 이상의 치료적 작용제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있고, 그리고 단일 작용제는 하나 또는 그 이상의 다른 작용제와 함께, 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 또는 달성되면, 효과량으로 제공된 것으로 고려될 수 있다.

[0193] "적합한 숙주 세포" 또는 "숙주 세포"는 일반적으로, 주제 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편이 쉽게 가용한 기술 및 재료를 이용하여 재조합적으로 생산될 수 있는 임의의 세포를 포함한다. 가령, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 전통적인 기술에 따라 유전적으로 가공된 숙주 세포에서 생산될 수 있다. 적합한 숙주 세포는 외인성 DNA로 형질전환되거나 또는 형질감염되고 배양액에서 성장될 수 있는 세포 유형

이고, 그리고 세균, 진균 세포 (가령, 효모) 및 배양된 고등 진핵 세포 (다세포 생물체의 배양된 세포 포함), 특히 배양된 포유류 세포, 예를 들면, 인간 또는 비인간 포유류 세포를 포함할 수 있다. 한 예시적인 구체예에서, 이들 항체는 CHO 세포에서 발현될 수 있다. 클로닝된 DNA 분자를 조작하고 외인성 DNA를 다양한 숙주 세포 내로 도입하기 위한 기술은 Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed., Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989), 그리고 *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel et al., editors, New York, NY: Green and Wiley and Sons (1993)에 의해 개시된다.

[0194] 일부 예시적인 구체예에서, 항체는 배양액에서 성장될 수 있는 교배 적격성 효모, 예를 들면, 임의의 홑배수체, 이배수체 또는 사배수체 효모에서 발현될 수 있다. 발효 발현 방법에서 유용한 효모는 홑배수체, 이배수체, 또는 다른 다배수체 형태에서 존재할 수 있다. 소정의 배수성의 세포는 적절한 조건 하에, 상기 형태에서 부정수의 세대 동안 증식할 수 있다. 이배수체 세포는 또한, 포자를 형성하여 홑배수체 세포를 형성할 수 있다. 순차적 교배는 이배수체 균주의 추가 교배 또는 융합을 통해 사배수체 균주를 유발할 수 있다. 본 발명은 홑배수체 효모뿐만 아니라 예로서, 교배 또는 스페로플라스트 융합에 의해 생산된 이배수체 또는 다른 다배수체 효모 세포의 이용을 예기한다. 실례로서, 이런 효모는 사카로미세타시에 (*Saccharomycetaceae*) 과의 구성원을 포함할 수 있는데, 이들은 속 아릭시오지마 (*Arxiozyma*); 아스코보트리오지마 (*Ascobotryozyma*); 시테로미세스 (*Citeromyces*); 데바리오미세스 (*Debaryomyces*); 텍케라 (*Dekkera*); 에레모테시움 (*Eremothecium*); 이스사첸키아 (*Issatchenkia*); 카자흐스타니아 (*Kazachstania*); 클루이베로미세스 (*Kluyveromyces*); 코다마에아 (*Kodamaea*); 로테로미세스 (*Lodderomyces*); 파치솔렌 (*Pachysolen*); 피치아 (*Pichia*); 사카로미세스 (*Saccharomyces*); 사턴니스포라 (*Saturnispora*); 테트라피시스포라 (*Tetrapisispora*); 톨라스포라 (*Torulasporea*); 윌리옵시스 (*Williopsis*); 및 지고사카로미세스 (*Zygosaccharomyces*)를 포함한다. 본 발명에서 잠재적으로 유용한 효모의 다른 유형은 야로위아 (*Yarrowia*); 로도스포리디움 (*Rhodospiridium*); 칸디다 (*Candida*); 한세놀라 (*Hansenula*); 필로바시움 (*filobasium*); 스포리디오볼루스 (*Sporidiobolus*); 부레라 (*Bullera*); 류코스포리디움 (*Leucosporidium*) 및 피로바시테라 (*Filobasidella*)를 포함한다.

[0195] 본 발명의 바람직한 예시적인 구체예에서, 항체 발현에 이용되는 교배 적격성 효모는 속 피치아 (*Pichia*)의 구성원을 포함할 수 있다. 본 발명의 더욱 바람직한 예시적인 구체예에서, 속 피치아 (*Pichia*)의 교배 적격성 효모는 다음의 종 중에서 한 가지이다: 피치아 파스토리스 (*Pichia pastoris*), 피치아 메타놀리카 (*Pichia methanolica*) 및 한세놀라 폴리모르파 (*Hansenula polymorpha*) (피치아 안구스타 (*Pichia angusta*)). 본 발명의 특히 바람직한 구체예에서, 속 피치아 (*Pichia*)의 교배 적격성 효모는 종 피치아 파스토리스 (*Pichia pastoris*)이다.

[0196] 본원에서 "선별가능 마커"는 예로서 형질전환 사건을 통해 유전자를 제공받는 세포에 성장 표현형 (물리적 성장 특징)을 부여하는 유전자 또는 유전자 단편을 지칭한다. 선별가능 마커는 선별가능 마커 유전자를 제공받지 않는 세포가 성장할 수 없는 조건 하에 선별적 성장 배지에서 세포가 생존하고 성장하도록 허용한다. 선별가능 마커 유전자는 일반적으로, 양성 선별가능 마커 유전자, 예를 들면, 항균제 또는 다른 약물, 2개의 온도 민감한 ("ts") 돌연변이체가 교잡되거나 또는 ts 돌연변이체가 형질전환될 때 온도에 대한 내성을 세포에 부여하는 유전자; 음성 선별가능 마커 유전자, 예를 들면, 생합성적 유전자를 갖지 않는 모든 세포에 의해 필요한 특정한 영양소가 없는 배지에서 성장하는 능력을 세포에 부여하는 생합성적 유전자, 또는 야생형 유전자를 갖지 않는 세포에 의해 성장하는 능력 없음을 세포에 부여하는 돌연변이화된 생합성적 유전자; 기타 등등을 비롯한 여러 유형에 속한다. 적합한 마커는 다음을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: ZEO; G418; LYS3; MET1; MET3a; ADE1; ADE3; URA3; 기타 등등.

[0197] 본원에서 "발현 벡터"는 표적 숙주 세포, 예를 들면, 세균, 곤충, 효모, 식물, 양서류, 파충류, 조류 또는 포유류 세포, 그리고 가장 전형적으로, 효모 또는 포유류 세포, 예를 들면, CHO 세포 내에서 외래 단백질의 발현을 위한 조작을 용이하게 하는 요소를 내포하는 DNA 벡터를 지칭한다. 편의하게는, 형질전환을 위한 서열의 조작 및 DNA의 생산은 먼저, 세균 숙주, 예를 들면, 대장균 (*E. coli*)에서 수행되고, 그리고 통상적으로 벡터는 세균 복제 기점 및 적절한 세균 선별 마커를 비롯하여, 이런 조작을 용이하게 하는 서열을 포함할 것이다. 선별 마커는 선별적 배양 배지에서 성장된 형질전환된 숙주 세포의 생존 또는 성장에 필요한 단백질을 인코딩한다. 선별 유전자를 내포하는 벡터로 형질전환되지 않은 숙주 세포는 배양 배지에서 생존하지 못할 것이다. 전형적인 선별 유전자는 (a) 항생제 또는 다른 독소에 내성을 부여하거나, (b) 영양요구성 결함을 보완하거나, 또는 (c) 복합 배지로부터 가용하지 않은 결정적인 영양소를 공급하는 단백질을 인코딩한다. 효모의 형질전환을 위한 예시적인 벡터 및 방법은 예로서, Burke, D., Dawson, D., & Stearns, T., *Methods in yeast genetics: a Cold Spring Harbor Laboratory course manual*, Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press (2000)에서 설명된

다.

- [0198] 본 발명의 방법에서 이용을 위한 발현 벡터는 형질전환된 숙주 균주를 확인하기 위한 선별가능 영양요구성 마커 또는 약물 마커를 비롯하여, 효모 또는 포유류 특정한 서열을 포함할 수 있다. 약물 마커는 효모 숙주 세포에서 벡터의 사본수를 증폭하는데 더욱 이용될 수 있다.
- [0199] 관심되는 폴리펩티드 코딩 서열은 원하는 숙주 세포, 예를 들면, 효모 또는 포유류 세포에서 상기 폴리펩티드의 발현을 제공하는 전사 및 번역 조절 서열에 작동가능하게 연결된다. 이들 벡터 성분은 다음 중에서 하나 또는 그 이상을 포함할 수 있지만 이들에 한정되지 않는다: 인핸서 요소, 프로모터 및 전사 종결 서열. 폴리펩티드의 분비를 위한 서열, 예를 들면, 신호 서열 등이 또한 포함될 수 있다. 복제 기점, 예를 들면, 효모 복제 기점은 임의선택적인데, 그 이유는 발현 벡터가 종종 숙주 세포 유전체 내로 통합되기 때문이다. 본 발명의 한 구체예에서, 관심되는 폴리펩티드는 효모 이배수체 세포로부터 폴리펩티드의 최적화된 분비를 제공하는 서열에 작동가능하게 연결되거나 또는 융합된다.
- [0200] 핵산은 다른 핵산 서열과 기능적 관계에서 배치될 때 "작동가능하게 연결된다". 가령, 신호 서열에 대한 DNA는 이것이 폴리펩티드의 분비에 참여하는 전구단백질로서 발현되면, 상기 폴리펩티드에 대한 DNA에 작동가능하게 연결된다; 프로모터 또는 인핸서는 이것이 코딩 서열의 전사에 영향을 주면, 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다. 일반적으로, "작동가능하게 연결된"은 연결되는 DNA 서열이 인접하고, 그리고 분비성 리더의 경우에, 인접하고 해독틀에 있다는 것을 의미한다. 하지만, 인핸서는 인접할 필요가 없다. 연결하는 것은 편의한 제한 부위에서 결찰에 의해 또는 대안으로 당업자에게 익숙한 PCR/재조합 방법을 통해 달성된다 (GATEWAY[®] Technology; Invitrogen, Carlsbad California). 만약 이런 부위가 존재하지 않으면, 합성 올리고뉴클레오티드 어댑터 또는 링커가 전통적인 관례에 따라서 이용된다.
- [0201] 프로모터는 이들이 작동가능하게 연결되는 특정 핵산 서열의 전사 및 번역을 제어하는, 구조 유전자의 개시 코돈의 상류 (5')에 위치한 번역되지 않는 서열 (일반적으로 약 100 내지 1000 bp 이내)이다. 이런 프로모터는 여러 부류에 속한다: 유도성, 구조성 및 억제가능 프로모터 (억제인자의 부재에 대한 응답으로 전사의 수준을 증가시킨다). 유도성 프로모터는 배양 조건에서 일부 변화, 예를 들면, 영양소의 존재 또는 부재, 또는 온도에서 변화에 대한 응답으로 자신의 제어 하에 DNA로부터 증가된 수준의 전사를 개시할 수 있다.
- [0202] 프로모터 단편은 또한, 숙주 세포, 예를 들면, 효모 세포 유전체 내에 동일한 부위 내로 발현 벡터의 상동성 재조합 및 통합을 위한 부위로서 역할을 할 수 있다; 대안으로, 선별가능 마커는 상동성 재조합을 위한 부위로서 이용될 수 있다. 피치아 (*Pichia*) 형질전환은 Cregg et al., *Mol. Cell. Biol.*, 5:3376-3385 (1985)에서 설명된다.
- [0203] 상이한 진핵 및 원핵 세포에서 이용을 위한 적합한 프로모터는 널리 알려져 있고 상업적으로 가용하다.
- [0204] 관심되는 폴리펩티드는 직접적으로뿐만 아니라 이중성 폴리펩티드, 예를 들면, 성숙 단백질 또는 폴리펩티드의 N 말단에서 특정한 개열 부위를 갖는 신호 서열 또는 다른 폴리펩티드와의 융합 폴리펩티드로서 재조합적으로 생산될 수 있다. 일반적으로, 신호 서열은 벡터의 성분일 수 있거나, 또는 이것은 벡터 내로 삽입되는 폴리펩티드 코딩 서열의 일부분일 수 있다. 선별된 이중성 신호 서열은 바람직하게는, 숙주 세포, 예를 들면, 포유류 세포, 곤충 세포, 또는 효모 세포 내에서 가용한 표준 경로 중에서 한 가지를 통해 인식되고 처리되는 것이다. 추가적으로, 이들 신호 펩티드 서열은 발현 시스템에서 증강된 분비를 제공하도록 가공될 수 있다. 관심되는 분비 신호는 또한, 포유류 및 효모 신호 서열을 포함하는데, 이들은 분비되는 단백질에 이중성일 수 있거나, 또는 분비되는 단백질에 대한 선천적 서열일 수 있다. 신호 서열은 프리-펩티드 서열을 포함하고, 그리고 일부 경우에, 프로펩티드 서열을 포함할 수 있다. 번역글로불린 사슬에서 발견되는 신호 서열, 예를 들면, K28 프레프로독소 서열, PHA-E, FACE, 인간 MCP-1, 인간 혈청 알부민 신호 서열, 인간 Ig 중쇄, 인간 Ig 경쇄, 기타 등등을 비롯한 많은 이런 신호 서열은 당해 분야에서 공지된다. 가령, Hashimoto et. al., *Protein Eng.*, 11(2):75 (1998); 및 Kobayashi et. al., *Therapeutic Apheresis*, 2(4):257 (1998)을 참조한다.
- [0205] 전사는 전사 활성인자 서열을 벡터 내로 삽입함으로써 증가될 수 있다. 이들 활성인자는 통상적으로 약 10 내지 300 bp인, DNA의 시스-작용 요소인데, 이들은 이의 전사를 증가시키도록 프로모터에서 작용한다. 전사 인핸서는 상대적으로 방향 및 위치 독립적이고, 인트론 내에서 뿐만 아니라 코딩 서열 그 자체 내에서 전사 단위의 5' 및 3'에서 발견되었다. 인핸서는 코딩 서열의 위치 5' 또는 3'에서 발현 벡터 내로 스플라이싱될 수 있지만, 바람직하게는 프로모터로부터 부위 5'에서 위치된다.
- [0206] 진핵 숙주 세포에서 이용되는 발현 벡터는 또한, 전사의 종결 및 mRNA 안정화를 위해 필요한 서열을 내포할 수

있다. 이런 서열은 통상적으로, 진핵 또는 바이러스 DNAs 또는 cDNAs의 비번역 영역 내에서, 번역 종결 코돈의 3'로부터 가용하다. 이들 영역은 mRNA의 번역되지 않은 부분에서 폴리아데닐화된 단편으로서 전사된 뉴클레오티드 분절을 내포한다.

[0207] 상기-열거된 성분 중에서 하나 또는 그 이상을 내포하는 적합한 벡터의 작제는 표준 결찰 기술 또는 PCR/재조합 방법을 이용한다. 단리된 플라스미드 또는 DNA 단편은 필요한 플라스미드를 산출하는 원하는 형태에서 또는 재조합 방법을 통해 개열되고, 맞춤되고, 재결찰된다. 작제된 플라스미드에서 정확한 서열을 입증하는 분석을 위해, 결찰 혼합물이 숙주 세포를 형질전환하는데 이용되고, 그리고 성공적인 형질전환체는 적절한 경우에 항생제 내성 (가령, 암피실린 또는 제오신)에 의해 선별된다. 형질전환체로부터 플라스미드는 제조되고, 제한 엔도뉴클레아제 소화에 의해 분석되고 및/또는 염기서열결정된다.

[0208] 단편의 제한 및 결찰에 대한 대안으로서, 특정한 부착 ("att") 부위 및 재조합 효소에 근거된 재조합 방법이 DNA 서열을 벡터 내로 삽입하는데 이용될 수 있다. 이런 방법은 예로서, Landy, *Ann. Rev. Biochem.*, 58:913-949 (1989)에 의해 설명되고; 그리고 당업자에게 공지되어 있다. 이런 방법은 람다 및 대장균 (*E. coli*) -인코딩된 재조합 단백질의 혼합물에 의해 매개되는 분자간 DNA 재조합을 활용한다. 재조합은 상호작용 DNA 분자 상에서 att 부위 사이에서 발생한다. att 부위의 설명을 위해, Weisberg and Landy, *Site-Specific Recombination in Phage Lambda*, in *Lambda II*, p. 211-250, Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Press (1983)를 참조한다. 재조합 부위 측면에서 접하는 DNA 분절은 재조합 후, att 부위가 각 부모 벡터에 의해 기증된 서열로 구성된 하이브리드 서열이 되도록 전환된다. 재조합은 임의의 위상의 DNAs 사이에서 일어날 수 있다.

[0209] Att 부위는 관심되는 서열을 적절한 벡터 내로 결찰하고; att B 부위를 내포하는 PCR 산물을 특정한 프라이머의 이용을 통해 산출하고; att 부위를 내포하는 적절한 벡터 내로 클로닝된 cDNA 라이브러리를 산출하고; 기타 등등에 의해 관심되는 서열 내로 도입될 수 있다.

[0210] 본원에서 이용된 바와 같이, 접힘은 폴리펩티드 및 단백질의 3차원 구조를 지칭하는데, 여기서 아미노산 잔기 사이의 상호작용은 상기 구조를 안정시키는 행동을 한다. 비록 비공유 상호작용이 구조를 결정하는데 중요하긴 하지만, 통상적으로 관심되는 단백질은 2개의 시스테인 잔기에 의해 형성된 분자내 및/또는 분자간 공유 이황화 결합을 가질 것이다. 자연발생 단백질 및 폴리펩티드 또는 이들의 유도체 및 변이체의 경우에, 적절한 접힘은 전형적으로, 최적 생물학적 활성을 유발하는 배열이고, 그리고 활성, 예를 들면, 리간드 결합, 효소 활성 등에 대한 검정에 의해 편의하게 모니터링될 수 있다.

[0211] 일부 경우에, 예로서 원하는 산물이 합성 기원인 경우에, 생물학적 활성에 근거된 검정은 의미가 덜할 것이다. 이런 분자의 적절한 접힘은 물리적 성질, 에너지 고려 사항, 모형화 연구, 기타 등등의 기초에서 결정될 수 있다.

[0212] 발현 숙주는 접힘 및 이황화 결합 형성을 증강하는 하나 또는 그 이상의 효소, 다시 말하면, 폴리아제, 샤페로닌 등을 인코딩하는 서열의 도입에 의해 더욱 변형될 수 있다. 이런 서열은 당해 분야에서 공지된 바와 같은 벡터, 마커 등을 이용하여, 효모 숙주 세포에서 구조적으로 또는 유도성으로 발현될 수 있다. 바람직하게는, 원하는 발현 패턴을 위한 충분한 전사 조절 요소를 포함하는 서열은 표적화된 방법론을 통해, 효모 유전체에서 안정되게 통합된다.

[0213] 가령, 진핵 단백질 이황화물 이성화효소 ("PDI")는 단백질 시스테인 산화 및 이황화 결합 이성화의 효율적인 촉매제일 뿐만 아니라 샤프론 활성을 전시한다. PDI의 공동발현은 복수 이황화 결합을 갖는 활성 단백질의 생산을 용이하게 할 수 있다. 면역글로불린 중쇄 결합 단백질 ("BIP"); 시클로필린; 기타 등등의 발현 또한 관심된다. 본 발명의 한 구체예에서, 각각의 홀배수체 부모 균주는 상이한 접힘 효소를 발현한다, 예를 들면, 한 균주는 BIP를 발현할 수 있고, 그리고 다른 균주는 PDI 또는 이들의 조합을 발현할 수 있다.

[0214] 배양된 포유류 세포는 또한, 개시된 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편의 생산을 위한 바람직한 예시적인 숙주이다. 언급된 바와 같이, CHO 세포가 특히, 항체의 발현에 적합하다. 포유류 세포에서 단일클론 항체를 제조하기 위한 많은 절차가 당해 분야에서 공지된다. (Galfre, G. and Milstein, C., *Methods Enzym.*, 73:3-46, 1981; Basalp et al., *Turk. J. Biol.*, 24:189-196, 2000; Wurm, F.M., *Nat. Biotechnol.*, 22:1393-1398, 2004; 및 Li et al., *mAbs*, 2(5):466-477, 2010을 참조한다). 아래에 더욱 상세하게 언급된 바와 같이, 포유류 단일클론 항체 제조 계획에서 이용되는 통상적인 숙주 세포주는 인간 배아 망막모세포 세포주 PER.C6® (Cruce11 N.V., Leiden, The Netherlands), NS0 뮤린 골수종 세포 (Medical Research Council, London, UK),

CV1 원숭이 신장 세포주, 293 인간 배아 신장 세포주, BHK 아기 햄스터 신장 세포주, VERO 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포주, 인간 경부 암종 세포주 HELA, MDCK 개 신장 세포, BRL 버팔로 쥐 간 세포, W138 인간 폐 세포, HepG2 인간 간 세포, MMT 생쥐 유방 종양 세포, TRI 세포, MRC5 세포, Fs4 세포, 골수종 또는 림프종 세포, 또는 중국 햄스터 (*Cricetulus griseus*) 난소 (CHO) 세포 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 당해 분야에서 공지된 CHO 세포의 많은 상이한 하위클론 또는 하위-세포주, 예를 들면, DP12 (CHO K1 dhfr-) 세포주는 재조합 단일클론 항체의 생산에 유용하고 최적화되고, NSO 세포는 아자구아닌에 내성인 NS-1 세포의 비-Ig 분비, 비-경쇄-합성 하위클론이다. CHO-DXB11 (CHO-DUKX), CHO-pro3, CHO-DG44, CHO 1-15, CHO DP-12, Lec2, MIWT3, Lec8, pgsA-745 등을 비롯한 다른 중국 햄스터 및 CHO 세포는 상업적으로 가용하고 (ATCC 등으로부터), 이들 모두 다양한 파라미터에 대해 세포주를 최적화하기 위해 유전적으로 변경된다. 단일클론 항체는 통상적으로, 유가 방법을 이용하여 제조되는데, 여기서 단일클론 항체 사슬은 포유류 세포주에서 발현되고 생물반응기에서 조직 배양 배지 내로 분비된다. 배지 (또는 공급원료)는 재조합 단백질 발현을 최대화하기 위해 생물반응기에 연속적으로 공급된다. 재조합 단일클론 항체는 이후, 수집된 배지로부터 정제된다. 일부 상황에서, 이황화 결합의 환원 등을 통해 항체를 재조합하는 추가 단계가 필요하다. 이런 생산 방법은 단일 배지에서 10,000 L 또는 그 이상 크기까지 척도화될 수 있다. 현재, 이런 세포주 및 방법론의 이용을 통해 당해는 20 pg/세포/일을 획득하고, 10 kL 내지 25 kL의 생물반응기로부터 15 내지 100 kg에 상당하는, 10 g/L 또는 그 이상의 높은 역가를 제공하는 것은 일과적이다. (Li et al., 2010). 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 발현 벡터 내로 클로닝하고, 세포를 이들 발현 벡터로 형질감염시키고, 형질감염된 세포에 대해 선별하고, 그리고 이들 세포로부터 재조합 단일클론 항체를 발현하고 및 정제하는 것을 비롯하여, 이러한 생산 방법론의 다양한 상세가 아래에 제공된다.

[0215] 포유류 세포에서 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편의 재조합 생산을 위해, 항체 또는 이의 단편을 인코딩하는 핵산은 일반적으로, 추가 클로닝 (DNA의 증폭) 또는 발현을 위해 복제가 가능한 벡터 내로 삽입된다. 항체를 인코딩하는 DNA는 전통적인 절차를 이용하여 (가령, 항체의 중쇄와 경쇄를 인코딩하는 DNAs에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용함으로써) 쉽게 단리되거나 또는 합성된다. 벡터 성분은 일반적으로, 다음 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다: 신호 서열, 복제 기점, 하나 또는 그 이상의 마커 유전자, 인핸서 요소, 프로모터, 그리고 전사 종결 서열. 프로모터, 종결인자, 선별가능 마커, 벡터 및 다른 요소의 선별은 당해 분야에서 일상적인 기술의 수준 내에서 일과적인 설계의 문제이다. 많은 이런 요소는 당해 분야에서 공지되고 상업적인 공급업체를 통해 가용하다.

[0216] 본 발명의 항체는 직접적으로뿐만 아니라 이중성 폴리펩티드, 바람직하게는, 성숙 단백질 또는 폴리펩티드의 N 말단에서 특정한 개열 부위를 갖는 신호 서열 또는 다른 폴리펩티드와의 융합 폴리펩티드로서 재조합적으로 생산될 수 있다. 선별된 상동성 또는 이중성 신호 서열은 바람직하게는, 숙주 세포에 의해 인식되고 처리되는 (다시 말하면, 신호 펩티드분해효소에 의해 개열되는) 것이다. 포유류 세포 발현에서, 포유류 신호 서열뿐만 아니라 바이러스 분비성 리더, 예를 들면, 단순 포진 gD 신호가 가용하다.

[0217] 이런 발현 벡터 및 클로닝 벡터는 일반적으로, 벡터가 하나 또는 그 이상의 선별된 숙주 세포에서 복제될 수 있게 하는 핵산 서열을 내포할 것이다. 전형적으로, 클로닝 벡터에서 이러한 서열은 벡터가 숙주 염색체 DNA와는 관계없이 복제할 수 있게 하고, 그리고 복제 기점 또는 자율적으로 복제하는 서열을 포함하는 것이다. 다양한 세균, 효모 및 바이러스에 대해 이런 서열이 널리 알려져 있다, 예를 들면, 플라스미드 pBR322로부터 복제 기점은 대부분의 그람 음성균에 적합하고, 2 μ 플라스미드 기원은 효모에 적합하고, 그리고 다양한 바이러스 기원 (유인원 바이러스 40 ("SV40"), 폴리오마, 아데노바이러스, 수포성 구내염 바이러스 ("VSV"), 또는 소 유두종 바이러스 ("BPV"))는 포유류 세포에서 클로닝 벡터에 유용하다. 일반적으로, 복제 기점 성분은 포유류 발현 벡터의 경우에 필요하지 않다 (SV40 기원은 단지 이것이 초기 프로모터를 내포하기 때문에, 전형적으로 이용될 수 있다).

[0218] 이들 벡터는 또한, 선별가능 마커로 또한 명명되는 선별 유전자를 전형적으로 내포할 것이다. 전형적인 선별 유전자는 (a) 항생제 또는 다른 독소, 예를 들면, 암피실린, 네오마이신, 메토타렉사트 또는 테트라사이클린에 대한 내성을 부여하거나, (b) 영양요구성 결함을 보완하거나, 또는 (c) 복합 배지로부터 가용하지 않은 결정적인 영양소를 공급하는 (가령, 바실루스의 경우에 D-알라닌 라세미화효소를 인코딩하는 유전자) 단백질을 인코딩한다.

[0219] 선별 계획의 한 가지 실례는 숙주 세포의 성장을 정지시키는 약물을 활용한다. 약물 선별은 일반적으로, 외래 DNA가 삽입된 배양된 포유류 세포에 대해 선별하는데 이용된다. 이런 세포는 "형질감염체"로서 통상적으로 지칭된다. 선택적 작용제의 존재에서 배양되고 관심되는 유전자를 그들의 자손에게 전달할 수 있는 세포는 "안정된 형질감염체"로서 지칭된다. 이런 우성 선별의 실례는 약물 네오마이신, 마이코페놀산 및 히그로마이신을 이용한

다. 예시적인 선별가능 마커는 항균성 네오마이신에 대한 내성을 인코딩하는 유전자이다. 선별은 네오마이신-유형 약물, 예를 들면, G-418 또는 기타 유사한 것의 존재에서 실행된다. 이중성 유전자로 성공적으로 형질전환되는 세포는 약제 내성을 부여하는 단백질을 생산하고, 그리고 따라서, 선별 섭생에서 생존한다.

[0220] 선별 시스템은 또한, "증폭"으로서 지칭되는 과정인, 관심되는 유전자의 발현 수준을 증가시키는데 이용될 수 있다. 형질감염체의 증폭은 전형적으로, 낮은 수준의 선별적 작용제의 존재에서 세포를 배양하고, 그리고 이후, 선별적 작용제의 양을 증가시켜 도입된 유전자의 산물을 높은 수준으로 생산하는 세포에 대해 선별함으로써 발생한다. 포유류 세포에 대한 예시적인 적합한 선별가능 마커는 항체 핵산을 흡수하는데 적극적인 세포의 확인을 할 수 있게 하는 것들, 예를 들면, 디히드로폴레이트 환원 효소 ("DHFR"), 티미딘 키나아제, 메탈로티오네인-I 및 -II, 바람직하게는 영장류 메탈로티오네인 유전자, 아데노신 탈아미노효소, 오르니틴 탈카복실화효소 등이다.

[0221] 가령, 포유류 세포에 대한 증폭가능 선별가능 마커는 메토타렉사트에 대한 내성을 부여하는 디히드로폴레이트 환원 효소이다. 다른 약제 내성 유전자 (가령, 히그로마이신 내성, 다중 약제 내성, 퓨로마이신 아세틸전달효소) 또한 이용될 수 있다. DHFR 선별 유전자로 형질전환된 세포는 먼저 DHFR의 경쟁 길항제인 메토타렉사트 ("MTX")를 내포하는 배양 배지에서 모든 형질전환체를 배양함으로써 확인된다. 야생형 DHFR이 이용될 때 적절한 숙주 세포는 DHFR 활성에서 결합성인 중국 햄스터 난소 ("CHO") 세포주이다.

[0222] 대안으로, 항체, 야생형 DHFR 단백질, 그리고 다른 선별가능 마커, 예를 들면, 아미노글리코시드 3'-인산전달효소 ("APH")를 인코딩하는 DNA 서열로 형질전환된 또는 공동형질전환된 숙주 세포 (특히, 내인성 DHFR을 내포하는 야생형 숙주)는 선별가능 마커, 예를 들면, 아미노글리코시드 항균제, 예를 들면, 카나마이신, 네오마이신 또는 G-418에 대한 선별 작용제를 내포하는 배지에서 세포 성장에 의해 선별될 수 있다. U.S. 특허 번호 4,965,199를 참조한다.

[0223] 이들 벡터는 항체를 인코딩하는 DNA의 전사를 용이하게 하는 인핸서 서열을 포함할 수 있다. 포유류 유전자 (가령, 글로빈, 엘라스타아제, 알부민, 알파 태아단백질 및 인슐린)로부터 많은 인핸서 서열이 알려져 있다. 빈번하게 이용되는 인핸서는 진핵 세포 바이러스로부터 유래된 것이다. 이들의 실례는 복제 기원의 후기 측면에서 SV40 인핸서 (bp 100-270), 시토메갈로바이러스 초기 프로모터 인핸서, 복제 기원의 후기 측면에서 폴리오마 인핸서, 그리고 아데노바이러스 인핸서를 포함한다 (진핵 프로모터의 활성화를 위한 증강 요소에 대해 Yaniv, *Nature*, 297:17-18, 1982를 또한 참조한다). 인핸서는 항체-인코딩 서열의 위치 5' 또는 3'에서 벡터 내로 스플라이싱될 수 있지만, 바람직하게는 프로모터로부터 부위 5'에서 위치된다.

[0224] 발현 및 클로닝 벡터는 또한, 일반적으로 숙주 생명체에 의해 인식되고 항체 핵산에 작동가능하게 연결되는 프로모터를 포함할 것이다. 진핵생물에 대한 프로모터 서열은 알려져 있다. 사실상 모든 진핵 유전자가 전사가 시작되는 부위로부터 대략 25 내지 30개 염기 상류에 위치한 AT-풍부한 영역을 갖는다. 많은 유전자의 전사의 시작으로부터 70 내지 80개 염기 상류에서 발견되는 다른 서열은 CNCAAT 영역인데, 여기서 N은 임의의 뉴클레오티드일 수 있다. 대부분의 진핵 유전자의 3' 단부에는 AATAAA 서열이 있는데, 이것은 코딩 서열의 3' 단부에 폴리 A 꼬리의 부가를 위한 신호일 수 있다. 이들 모든 서열은 진핵 발현 벡터 내로 적절하게 삽입된다.

[0225] 포유류 숙주 세포에서 벡터로부터 항체 전사는 예로서, 바이러스, 예를 들면, 폴리오마 바이러스, 계두바이러스, 아데노바이러스 (가령, 아데노바이러스 2), BPV, 조류 육종 바이러스, 시토메갈로바이러스, 레트로바이러스, 간염-B 바이러스 및 가장 바람직하게는 SV40의 유전체로부터, 이중성 포유류 프로모터, 예를 들면, 액틴 프로모터 또는 면역글로불린 프로모터로부터, 열 충격 프로모터로부터 획득된 프로모터에 의해 제어되는데, 단서로서 이런 프로모터는 숙주 세포 시스템과 양립해야 한다.

[0226] SV40 바이러스의 초기 및 후기 프로모터는 SV40 바이러스 복제 기점을 또한 내포하는 SV40 제한 단편으로서 편의하게 획득된다. 인간 시토메갈로바이러스의 극초기 프로모터는 HindIII E 제한 단편으로서 편의하게 획득된다. BPV를 벡터로서 이용하여 포유류 숙주에서 DNA를 발현하기 위한 시스템은 U.S. 특허 번호 4,419,446에서 개시된다. 이러한 시스템의 변형은 U.S. 특허 번호 4,601,978에서 설명된다. 단순 헤르페스 바이러스로부터 티미딘 키나아제 프로모터의 제어 하에 생쥐 세포에서 인간 베타-인터페론 cDNA의 발현에 관해 Reyes et al., *Nature*, 297:598-601 (1982)을 또한 참조한다. 대안으로, 라우스 육종 바이러스 긴 말단 반복이 프로모터로서 이용될 수 있다.

[0227] 강한 전사 프로모터, 예를 들면, SV40, 시토메갈로바이러스, 또는 골수증식성 육종 바이러스로부터 프로모터가 이용될 수 있다. 가령, U.S. 특허 번호 4,956,288 및 U.S. 특허 공개 번호 20030103986을 참조한다. 다른 적합

한 프로모터는 메탈로티오네인 유전자로부터 것들 (U.S. 특허 번호 4,579,821 및 4,601,978) 및 아데노바이러스 주요 후기 프로모터를 포함한다. 포유류 세포에서 이용을 위한 발현 벡터는 pZP-1, pZP-9 및 pZMP21 (이들은 각각, 수탁 번호 98669, 98668 및 PTA-5266 하에 American Type Culture Collection, 10801 University Blvd., Manassas, VA, USA에 기탁되었다), 그리고 이들 벡터의 유도체를 포함한다.

[0228] 진핵 숙주 세포 (효모, 균류, 곤충, 식물, 동물, 인간, 또는 다른 다세포 생물체로부터 유핵 세포)에서 이용되는 발현 벡터는 또한, 일반적으로 전사의 종결 및 mRNA 안정화에 필요한 서열을 내포할 것이다. 이런 서열은 통상적으로, 진핵 또는 바이러스 DNAs 또는 cDNAs의 5' 및 때때로 3' 비번역 영역으로부터 가용하다. 이들 영역은 항체를 인코딩하는 mRNA의 번역되지 않은 부분에서 폴리아데닐화된 단편으로서 전사된 뉴클레오티드 분절을 내포한다. 한 가지 유용한 전사 종결 성분은 소 성장 호르몬 폴리아데닐화 영역이다. WO 94/11026 및 그 안에 개시된 발현 벡터를 참조한다.

[0229] 주체 항체를 클로닝하거나 또는 발현하기 위한 적합한 숙주 세포는 앞서 설명된 원핵생물, 효모 또는 고등 진핵 생물 세포를 포함한다. 하지만, 척추동물 세포가 가장 많은 관심을 받았고, 그리고 배양액에서 척추동물 세포의 증식은 일과적인 절차가 되고 있다. 유용한 포유류 숙주 세포주의 실례는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 라인 (COS-1 (ATCC 번호 CRL 1650); 및 COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 라인 (현탁 배양에서 성장을 위해 하위클로닝된 293 또는 293 세포, (ATCC 번호 CRL 1573; Graham et al., *J. Gen. Virol.*, 36:59-72 (1977)); 아기 램스터 신장 세포 (BHK, ATCC CCL 10, ATCC 번호 CRL 1632; BHK 570, ATCC 번호 CRL 10314); CHO 세포 (CHO-K1, ATCC 번호 CCL 61; CHO-DG44, Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:4216-4220 (1980)); 생쥐 세르톨리 세포 (TM4, Mather, *Biol. Reprod.*, 23:243-251 (1980)); 원숭이 신장 세포 (CV1 ATCC CCL 70); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76, ATCC CRL-1587); 인간 경부 암종 세포 (HELA, ATCC CCL 2); 개 신장 세포 (MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 쥐 간 세포 (BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포 (W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포 (Hep G2, HB 8065); 생쥐 유방 종양 (MMT 060562, ATCC CCL51); TRI 세포 (Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.*, 383:44-68 (1982)); MRC 5 세포; FS4 세포; 및 인간 간암 라인 (Hep G2)이다. 추가 적합한 세포주는 당해 분야에서 공지되고 공공 보관소, 예를 들면, American Type Culture Collection, Manassas, VA로부터 가용하다.

[0230] 숙주 세포는 항체 생산을 위해 전술한 발현 또는 클로닝 벡터로 형질전환되고, 그리고 프로모터를 유도하거나, 형질전환체를 선별하거나, 또는 위에서 논의된 바와 같이 원하는 서열을 인코딩하는 유전자를 증폭하는데 타당하면 변형된 전통적인 영양 배지에서 배양된다.

[0231] 본 발명의 항체를 생산하는데 이용되는 포유류 숙주 세포는 다양한 배지에서 배양될 수 있다. 상업적으로 가용한 배지, 예를 들면, Ham의 F10 (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO), 최소 필수 배지 ("MEM" (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO), Roswell Park Memorial Institute-1640 배지 ("RPMI-1640", Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO), 그리고 Dulbecco의 변형된 Eagle 배지 ("DMEM" Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO)가 숙주 세포를 배양하는데 적합하다. 이에 더하여, Ham et al., *Meth. Enz.*, 58:44 (1979); Barnes et al., *Anal. Biochem.*, 102:255 (1980); U.S. 특허 번호 4,767,704; 4,657,866; 4,927,762; 4,560,655; 또는 5,122,469; WO 90/03430; WO 87/00195; 또는 U.S. 특허 제심사 번호 30,985에서 설명된 배지 중에서 한 가지가 숙주 세포에 대한 배양 배지로서 이용될 수 있다. 임의의 이들 배지는 필요에 따라, 호르몬 및/또는 다른 성장 인자 (가령, 인슐린, 트랜스페린 또는 표피 성장 인자), 염 (가령, 염화나트륨, 칼슘, 마그네슘 및 인산염), 완충액 (가령, HEPES), 뉴클레오티드 (가령, 아데노신 및 티미딘), 항생제 (가령, 젠타마이신 약물), 미량 원소 (통상적으로 마이크로몰 범위의 최종 농도에서 존재하는 무기 화합물로서 규정됨), 그리고 글루코오스 또는 동등한 에너지 공급원으로 보충될 수 있다. 임의의 다른 필요한 보충물 또한, 당업자에게 공지될 적절한 농도에서 포함될 수 있다. 배양 조건, 예를 들면, 온도, pH 등은 발현을 위해 선별된 숙주 세포에서 기존에 이용된 것들이고, 그리고 당업자에게 명백할 것이다. 배지 및 배양 조건의 개발 및 최적화의 방법은 당해 분야에서 공지된다 (Gronemeyer et al., *Bioengineering*, 1(4):188-212, 2014를 참조한다).

[0232] 배양 조건이 최적화되고 바람직한 세포주 클론이 선별된 후, 이들 세포는 가장 전형적으로, 이런 목적으로 선택되고 선별된 특정 세포주에 대해 최적화된, 배지 및 공급원료를 세포 배양에 연속적으로 공급하는 것을 수반하는 생물반응기 (많은 모형을 상업적으로 가용하다)에서 배치-사양된 과정에서 배양된다 (유착성 세포 또는 현탁 배양액). (Butler, M., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 68:283-291, 2005; 및 Kelley, B., *mAb*, 1(5):443-452, 2009를 참조한다). 관류 시스템 역시 가용한데, 여기서 배지 및 공급원료는 배양액에 연속적으로 공급되고, 반면 동일한 용적의 배지가 생물반응기로부터 제거된다. (Wurm, 2004). 상업적으로 또한 가용한 합성 배지가 예로서, 동물 성분, 예를 들면, 소 혈청 알부민 등의 이용으로 외측 공급원료로부터 오염의 가능성을 방

지하면서, 배치-사양된 배양액에서 세포를 성장시키는데 유용하다. 하지만, 세포 밀도, 배양 생존력 및 생산성을 부양하는데 도움을 주기 위해 동물-성분-없는 가수분해물이 상업적으로 유용하다. (Li et al., 2010). 롤러 병에서 유용한 공간부분, 성장 및 발현 시기 동안 산화환원 전위, 생산 동안 이황화 결합을 유지하기 위한 환원제의 존재 등에 대한 세심한 관심을 비롯하여, 세포 배양 배지를 최적화하기 위한 노력의 일환으로 많은 연구가 수행되었다. (가령, Hutterer et al., *mAbs*, 5(4):608-613, 2013; 및 Mullan et al., *BMC Proceed.*, 5(Suppl 8):P110, 2011을 참조한다). 재조합 단일클론 항체 생산 동안 유해한 산화의 가능성을 다루기 위한 다양한 방법론이 개발되었다 (가령, U.S. 특허 번호 8,574,869를 참조한다). 배양된 세포는 영양소를 연속적으로 또는 별도로 투여된 양으로서 공급함으로써 성장될 수 있다. 종종 다양한 과정 파라미터, 예를 들면, 세포 농도, pH, 온도, CO₂, dO₂, 삼투질농도, 대사산물, 예를 들면, 글루코오스, 젖산염, 글루타민 및 글루타민산염의 양 등은 보정된 분석기에 직접적인 결합에 의해 온라인으로 또는 오퍼레이터의 개입에 의해 오프라인으로, 세포 성장 동안 프로브의 이용에 의해 모니터링된다. 배양하는 단계는 또한, 전형적으로 배양액에서 성장하는 세포가 세포 선별을 위한 당해 분야에서 공지된 임의의 수단에 의해 형질감염된 재조합 유전자를 유지하도록 담보하는 것을 수반한다.

[0233] 발효 이후에, 다시 말하면, 최대 세포 성장 및 재조합 단백질 발현에 도달 시에, 배양하는 단계는 전형적으로, 수확하는 단계가 뒤따르는데, 여기서 세포는 배지로부터 분리되고, 그리고 수확된 세포 배양 배지가 따라서 획득된다. (Liu et al., *mAbs*, 2(5):480-499, 2010을 참조한다). 칼럼 크로마토그래피 등을 수반하는 전형적으로 다양한 정제 단계가 세포 성분 및 세포 배양 배지 성분으로부터 재조합 단일클론 항체를 분리하기 위해 배양하는 것의 뒤를 잇는다. 재조합 단일클론 항체의 생산의 이러한 시기에 필요한 정확한 정제 단계는 단백질의 발현의 부위, 다시 말하면, 세포 그들 자체의 시토졸, 또는 더욱 통상적으로는, 세포 배양 배지 내로 배출된 단백질의 바람직한 루트에 의존한다. 다양한 세포 성분이 당해 분야에서 공지된 기술, 예를 들면, 분별 원심분리 기술, 중력-기초된 세포 침전 및/또는 접선 유동 미세여과 또는 심층 여과를 포함할 수 있는 크기 배제 크로마토그래피/여과 기술을 이용하여 분리될 수 있다. (Pollock et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 110:206-219, 2013, 그리고 Liu et al., 2010을 참조한다). 세포 성분의 원심분리는 연속적 디스크 스택 원심분리기의 이용, 그 이후에 심층 및 막 필터를 이용한 정화에 의해 대규모로 달성될 수 있다. (Kelley, 2009를 참조한다). 수시로, 정화 후, 재조합 단백질은 항체의 Fc 도메인에 대한 단백질 A의 높은 친화성으로 인해 단백질 A 크로마토그래피에 의해 더욱 정제되고, 그리고 전형적으로 낮은 pH/산성화 용리 단계 (전형적으로, 산성화 단계는 예방 조치 바이러스 비활성화 단계와 조합된다)를 이용하여 발생된다. 산성 또는 양이온성 고분자전해질을 이용한 면상반응 및/또는 침전 단계 또한 현탁 배양액에서 가용성 단백질로부터 동물 세포를 분리하는데 이용될 수 있다. (Liu et al., 2010). 마지막으로, 음이온- 및 양이온-교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피 ("HIC"), 소수성 전하 유도 크로마토그래피 (HCIC), 세라믹 수산화인회석 (Ca₅(PO₄)₃OH)₂를 이용한 수산화인회석 크로마토그래피, 그리고 이들 기술의 조합이 재조합 단일클론 항체의 용액을 연마하는데 전형적으로 이용된다. 원하는 단일클론 항체의 최종 형태 및 농도는 초원심분리 기술의 이용에 의해 달성될 수 있다. 정제 수율은 전형적으로 70 내지 80%이다. (Kelley, 2009).

[0234] 용어 "원하는 단백질" 또는 "원하는 항체"는 교체가능하게 이용되고, 그리고 일반적으로, 표적에 특정한 부모 항체, 다시 말하면, 본원에서 설명된 바와 같은 PACAP 또는 그것으로부터 유래된 이의 키메라 또는 인간화 항체 또는 결합 부분을 지칭한다. 용어 "항체"는 에피토프에 적합되고 이를 인식하는 특정한 모양을 갖는 임의의 폴리펩티드 사슬-내포 분자 구조를 포함하는 것으로 의도되는데, 여기서 하나 또는 그 이상의 비공유 결합 상호작용이 분자 구조 및 에피토프 사이에 복합체를 안정시킨다. 원형적 항체 분자는 면역글로불린이고, 그리고 모든 공급원, 예를 들면, 인간, 설치류, 토끼, 소, 양, 돼지, 개, 다른 포유동물, 닭, 다른 조류 등으로부터 모든 유형의 면역글로불린, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD 등이 "항체"인 것으로 고려된다. 본 발명에 따른 시작 물질로서 유용한 항체를 생산하기 위한 바람직한 공급원은 토끼이다. 이들의 실례는 키메라 항체, 인간 항체 및 다른 비인간 포유류 항체, 인간화 항체, 단일 사슬 항체 (가령, scFvs), 카멜바디, 나노바디, IgNAR (예로서, 상어로부터 유래될 수 있는 단일 사슬 항체), 작은-모듈식 면역약제 ("SMIPs"), 그리고 항체 단편, 예를 들면, Fab, Fab', F(ab')₂ 등을 포함한다 (Streltsov et al., *Protein Sci.*, 14(11):2901-9, 2005; Greenberg et al., *Nature*, 374(6518):168-73, 1995; Nuttall et al., *Mol. Immunol.*, 38(4):313-26, 2001; Hamers-Casterman et al., *Nature*, 363(6428):446-8, 1993; Gill et al., *Curr. Opin. Biotechnol.*, (6):653-8, 2006을 참조한다).

[0235] 가령, 항체 또는 이들의 항원 결합 단편은 유전공학에 의해 생산될 수 있다. 이러한 기술에서, 다른 방법에서처럼, 항체 생산 세포는 원하는 항원 또는 면역원에 민감화된다. 항체 생산 세포로부터 단리된 전령 RNA는 PCR 증폭을 이용하여 cDNA를 만들기 위한 주형으로서 이용된다. 초기 항원 특이성을 유지하는 하나의 중쇄 유전자 및

하나의 경쇄 유전자를 각각 내포하는 벡터의 라이브러리는 증폭된 면역글로불린 cDNA의 적절한 섹션의 발현 벡터 내로의 삽입에 의해 생산된다. 조합 라이브러리는 중쇄 유전자 라이브러리를 경쇄 유전자 라이브러리와 조합함으로써 구축된다. 이것은 중쇄와 경쇄를 공동발현하는 클론의 라이브러리 (항체 분자의 Fab 단편 또는 항원 결합 단편과 유사함)를 유발한다. 이들 유전자를 운반하는 벡터는 숙주 세포 내로 동시형질감염된다. 항체 유전자 합성이 형질감염된 숙주에서 유도될 때, 중쇄와 경쇄 단백질은 자가조립하여, 항원 또는 면역원으로 선별검사에 의해 검출될 수 있는 활성 항체를 생산한다.

- [0236] 관심되는 항체 코딩 서열은 선천적 서열에 의해 인코딩된 것들뿐만 아니라 유전자 코드의 축중성에 의해서, 서열에서 개시된 핵산과 동일하지 않은 핵산 및 이들의 변이체를 포함한다. 변이체 폴리펩티드는 아미노산 ("aa") 치환, 부가 또는 결실을 포함할 수 있다. 아미노산 치환은 보존성 아미노산 치환, 또는 예로서, 글리코실화 부위를 변경하거나 또는 기능에 필요하지 않은 하나 또는 그 이상의 시스테인 잔기의 치환 또는 결실에 의한 오점함을 최소화하기 위해 비필수 아미노산을 제거하는 치환일 수 있다. 변이체는 단백질의 특정 영역 (가령, 기능적 도메인, 촉매성 아미노산 잔기 등)을 유지하거나 또는 상기 영역의 증강된 생물학적 활성을 갖도록 설계될 수 있다. 변이체는 또한, 본원에서 개시된 폴리펩티드의 단편, 특히 생물학적으로 활성 단편 및/또는 기능적 도메인에 상응하는 단편을 포함한다. 클로닝된 유전자의 시험관내 돌연변이유발을 위한 기술은 알려져 있다. 단백질 분해 분해에 대한 내성을 향상시키거나 또는 용해도 성질을 최적화하거나 또는 치료적 작용제로서 더욱 적합하도록 만들기 위해, 일상적인 분자 생물학적 기술을 이용하여 변형된 폴리펩티드 역시 본 발명 내에 포함된다.
- [0237] 키메라 항체는 한 가지 종의 항체 생산 세포로부터 획득된 V_L 및 V_H 영역을 다른 종으로부터 불변 경쇄 및 중쇄 영역과 조합함으로써 제조할 수단에 의해 만들어질 수 있다. 전형적으로 키메라 항체는 지배적으로 인간 도메인을 갖는 항체를 생산하기 위해, 설치류 또는 토끼 가변 영역 및 인간 불변 영역을 활용한다. 이런 키메라 항체의 생산은 당해 분야에서 널리 공지되고, 그리고 표준 수단에 의해 달성될 수 있다 (예로서, 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된 U.S. 특허 번호 5,624,659에서 설명된 바와 같이). 본 발명의 키메라 항체의 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역에서 선택될 수 있는 것으로 더욱 예기된다.
- [0238] 인간화 항체는 훨씬 더 인간-유사 면역글로불린 도메인을 내포하고, 그리고 동물-유래된 항체의 상보성 결정 영역만을 통합하도록 가공된다. 이것은 단일클론 항체의 가변 영역의 추가 변 루프의 서열을 세심하게 조사하고 이들을 인간 항체 사슬의 구조에 적합시킴으로써 달성된다. 비록 결과적으로는 복잡적이지만, 상기 과정은 실제로는 단순하다. 가령, 본원에서 완전히 참조로서 편입되는 U.S. 특허 번호 6,187,287을 참조한다.
- [0239] 전체 면역글로불린 (또는 이들의 제조할 대응물)에 더하여, 에피토프 결합 부위를 포함하는 면역글로불린 단편 (가령, Fab', F(ab')₂, 또는 다른 단편)이 합성될 수 있다. "단편" 또는 최소 면역글로불린은 제조할 면역글로불린 기술을 활용하여 설계될 수 있다. 가령, 본 발명에서 이용을 위한 "Fv" 면역글로불린은 융합된 가변 경쇄 영역 및 가변 중쇄 영역을 합성함으로써 생산될 수 있다. 항체의 조합, 예를 들면, 2가지 상이한 Fv 특이성을 포함하는 디아바디 또한 관심된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 소형 분자 면역약제 ("SMIPs"), 카멜바디, 나노바디 및 IgNAR이 면역글로불린 단편에 의해 포괄된다.
- [0240] 면역글로불린 및 이들의 단편은 예로서, 작동체 모이어티, 예를 들면, 화학적 링커, 검출가능한 모이어티, 예를 들면, 형광 염료, 효소, 독소, 기질, 생물발광 물질, 방사성 물질, 화학발광 모이어티, 기타 등등을 추가하기 위해 번역후 변형될 수 있고, 또는 특이적 결합 모이어티, 예를 들면, 스트렙타비딘, 아비딘, 또는 비오틴 등이 본 발명의 방법 및 조성물에서 활용될 수 있다. 추가 작동체 분자의 실례는 아래에 제공된다.
- [0241] 폴리뉴클레오티드 서열은 유전자 코드에 따른 상기 폴리뉴클레오티드 서열의 번역이 폴리펩티드 서열을 산출하면 (다시 말하면, 상기 폴리뉴클레오티드 서열이 상기 폴리펩티드 서열을 "인코딩"하면), 상기 폴리펩티드 서열에 "상응"하고, 폴리뉴클레오티드 서열은 두 서열이 동일한 폴리펩티드 서열을 인코딩하면, 다른 폴리뉴클레오티드 서열에 "상응"한다.
- [0242] DNA 구조체의 "이중성" 영역 또는 도메인은 자연에서 더욱 큰 분자와 연관하여 발견되지 않는, 더욱 큰 DNA 분자 내에 DNA의 인지가능한 분절이다. 따라서, 이중성 영역이 포유류 유전자를 인코딩할 때, 상기 유전자와 측면에서 접하는 DNA는 통상적으로, 공급원 생물체의 유전체 내에서 포유류 유전체 DNA와 측면에서 접하지 않는다. 이중성 영역의 다른 실례는 코딩 서열 그 자체가 자연에서 발견되지 않는 구조체 (가령, 유전체 코딩 서열이 선천적 유전자와 상이한 코돈을 갖는 인트론 또는 합성 서열을 내포하는 cDNA)이다. 대립형질 변이 또는 자연발생 돌연변이 사건은 본원에서 규정된 바와 같은 DNA의 이중성 영역을 발생시키지 못한다.
- [0243] "코딩 서열"은 단백질 또는 펩티드 서열에 상응하거나 또는 이를 인코딩하는 코돈의 인프레임 서열이다. 2개의

코딩 서열은 이들 서열 또는 이들의 상보성 서열이 동일한 아미노산 서열을 인코딩하면, 서로에 상응한다. 적절한 조절 서열과 관련하여 코딩 서열은 전사되고 폴리펩티드로 번역될 수 있다. 폴리아데닐화 신호 및 전사 종결 서열은 통상적으로, 코딩 서열의 3'에 위치될 것이다. "프로모터 서열"은 하류 (3' 방향) 코딩 서열의 전사를 개시할 수 있는 DNA 조절 영역이고, 그리고 전형적으로, 코딩 서열의 전사에 영향을 주는 조절 분자, 예를 들면, 전사 인자의 결합을 위한 추가 부위를 내포한다. 코딩 서열은 RNA 중합효소가 세포 내에 프로모터 서열에 결합하고 코딩 서열을 mRNA로 전사하고, 이것이 이후, 차례로 코딩 서열에 의해 인코딩된 단백질로 번역되면, 프로모터 서열의 "제어 하에" 있거나 또는 프로모터에 "작동가능하게 연결"된다.

[0244] 척추동물에서 항체의 전반적인 구조는 현재 충분히 이해된다. Edelman, G. M., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 190:5 (1971)를 참조한다. 항체는 대략 23,000 달톤 분자량의 2개의 동일한 가벼운 폴리펩티드 사슬 ("경쇄") 및 53,000-70,000 분자량의 2개의 동일한 무거운 사슬 ("중쇄")로 구성된다. 이들 4개의 사슬은 "Y" 형상에서 이황화 결합에 의해 연결되는데, 여기서 경쇄는 "Y" 형상의 입에서 시작되는 중쇄를 팔호로 묶는다. "Y" 형상의 "분지" 부분은 F_{ab} 영역으로 지정된다; "Y" 형상의 줄기 부분은 F_c 영역으로 지정된다. 아미노산 서열 방향은 "Y" 형상의 위쪽에서 N 말단 단부로부터 각 사슬의 아래쪽에 C 말단 단부로 향한다. N 말단 단부는 이것을 유도했던 항원에 대한 특이성을 갖는 가변 영역을 소유하고, 그리고 경쇄와 중쇄 사이에 및 항체마다 약간의 변이가 있지만, 길이에서 대략 100개 아미노산이다.

[0245] 가변 영역은 각 사슬에서, 사슬의 나머지 길이를 연장하고, 그리고 특정 부류의 항체 내에서 항체의 특이성 (다시 말하면, 이것을 이끌어내는 항원)에 따라 변하지 않는 불변 영역에 연결된다. 면역글로불린 분자의 부류 (γ , μ , α , δ 및 ϵ (감마, 뮤, 알파, 델타 또는 엡실론) 중쇄 불변 영역에 상응하는 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE)를 결정하는 불변 영역의 5가지 공지된 주요 부류가 있다. 불변 영역 또는 부류는 보체의 활성화 (Kabat, E. A., *Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry*, 2nd Ed., p. 413-436, New York, NY: Holt, Rinehart, Winston (1976)을 참조한다) 및 다른 세포 반응 (Andrews et al., *Clinical Immunology*, pp. 1-18, W. B. Sanders, Philadelphia, PA (1980); Kohl et al., *Immunology*, 48:187 (1983)을 참조한다)을 비롯하여, 항체의 차후 작동체 기능을 결정하고; 반면 가변 영역은 이것이 반응할 항원을 결정한다. 경쇄는 κ (카파) 또는 λ (람다)로서 분류된다. 각 중쇄 부류는 카파 또는 람다 경쇄로 제조될 수 있다. 경쇄와 중쇄는 서로에 공유 결합되고, 그리고 2개 중쇄의 "꼬리" 부분은 면역글로불린이 하이브리도마에 의해 또는 B-세포에 의해 산출될 때, 공유 이황화 연쇄에 의해 서로 결합된다.

[0246] 표현 "가변 영역" 또는 "VR"은 항체를 항원에 결합시키는데 직접적으로 관여하는, 항체에서 경쇄와 중쇄의 각 쌍 내에 도메인을 지칭한다. 각 중쇄는 한쪽 단부에서 가변 도메인 (V_H), 그 이후에 다수의 불변 도메인을 갖는다. 각 경쇄는 한쪽 단부에서 가변 도메인 (V_L) 및 다른 단부에서 불변 도메인을 갖는다; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 첫 번째 불변 도메인과 함께 정렬되고, 그리고 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 함께 정렬된다.

[0247] 표현 "상보성 결정 영역," "초가변 영역," 또는 "CDR"은 항체의 경쇄 또는 중쇄의 가변 영역에서 발견되는 초가변 또는 상보성 결정 영역 ("CDRs") 중에서 하나 또는 그 이상을 지칭한다 (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 4th ed., Bethesda, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health (1987)를 참조한다). 이들 표현은 Kabat 등 (*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, NIH 공개 번호 91-3242, Bethesda, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health (1983))에 의해 규정된 바와 같은 초가변 영역 또는 항체의 3-차원 구조에서 초가변 루프 (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.*, 196:901-917, 1987)를 포함한다. 각 사슬에서 CDRs는 프레임워크 영역 ("FRs")에 의해 근접 유지되고, 그리고 다른 사슬로부터 CDRs과 함께, 항원 결합 부위의 형성에 기여한다. 이들 CDRs 내에, 항체-항원 상호작용에서 CDR에 의해 이용되는 결정적인 접촉 잔기를 나타내는 선택성 결정 영역 ("SDRs")으로서 설명된 선별 아미노산이 존재한다 (Kashmiri et al., *Methods*, 36(1):25-34, 2005를 참조한다).

[0248] "에피토프" 또는 "결합 부위"는 항원 결합 펩티드 (가령, 항체)가 특이적으로 결합하는 항원 상에 구역 또는 영역이다. 단백질 에피토프는 결합에 직접적으로 관련된 아미노산 잔기 (또한 에피토프의 면역우세 성분으로 불림) 및 결합에 직접적으로 관련되지 않는 다른 아미노산 잔기, 예를 들면, 특이적인 항원 결합 펩티드에 의해 효과적으로 차단되는 아미노산 잔기를 포함할 수 있다 (다시 말하면, 아미노산 잔기는 특이적인 항원 결합 펩티드의 발자국 범위 안에 있다). 본원에서 용어 에피토프는 항-PACAP 항체에 특이적으로 결합하는, PACAP의 임의의 특정 영역에서 양쪽 유형의 아미노산 결합 부위, 다시 말하면, PACAP38 및 PACAP27을 포함한다. PACAP는 다

수의 상이한 에피토프를 포함할 수 있는데, 이들은 제한 없이, (1) 선형 펩티드 항원 결정인자, (2) 성숙 PACAP 입체형태에서 서로 근접하여 위치된 하나 또는 그 이상의 비인접한 아미노산으로 구성되는 입체형태적 항원 결정인자; 및 (3) 전체적으로 또는 부분적으로, PACAP 단백질에 공유 부착된 분자 구조, 예를 들면, 탄수화물 기로 구성되는 번역후 항원 결정인자를 포함할 수 있다. 특히, 용어 "에피토프"는 단백질 또는 펩티드, 예를 들면, PACAP 내에 특정한 잔기를 포함하는데, 이들은 공지되고 인정되는 방법, 예를 들면, 알라닌 스캐닝 기술에 의해 결정될 때 이런 단백질 또는 펩티드에 대한 항체의 결합에 관련된다. 이런 방법은 본원에서 예시된다.

[0249] 항체 (가령, 첫 번째 항체)가 다른 항체 (가령, 두 번째 항체)와 "실제적으로" 또는 "최소한 부분적으로" 동일한 에피토프에 결합한다는 관용구는 첫 번째 항체에 대한 에피토프 결합 부위가 두 번째 항체의 에피토프 결합 부위를 구성하는 항원 상의 아미노산 잔기 중에서 최소한 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 그 이상을 포함한다는 것을 의미한다. 또한, 첫 번째 항체가 두 번째 항체와 실제적으로 또는 부분적으로 동일한 또는 중복 에피토프에 결합한다는 것은 첫 번째와 두 번째 항체가 앞서 설명된 바와 같이, 항원에 대한 결합에서 경쟁한다는 것을 의미한다. 따라서, 단일클론 항체와 "실제적으로 동일한 에피토프 또는 결정인자에 결합한다"라는 용어는 임의의 항체가 상기 항체와 "경쟁한다"라는 것을 의미한다.

[0250] 관심되는 항체와 "동일한 또는 중복 에피토프 또는 결정인자에 결합한다"라는 관용구는 임의의 항체가 관심되는 항체가 특이적으로 결합하는 PACAP 상에 최소한 하나 (가령, 최소한 2개, 최소한 3개, 최소한 4개, 최소한 5개) 또는 모든 잔기에 대해 관심되는 상기 항체와 "경쟁한다"라는 것을 의미한다. 본원에서 설명된 단일클론 항체와 실제적으로 또는 본질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 하나 또는 그 이상의 항체의 확인은 알라닌 스캐닝을 이용하여 쉽게 결정될 수 있다. 추가적으로, 항체 경쟁이 사정될 수 있는 다양한 면역학적 선별검사 검정 중에서 한 가지. 다수의 이런 검정은 일과적으로 실시되고 당해 분야에서 널리 공지된다 (가령, 본원에서 특이적으로 참조로서 편입되는, 1997년 8월 26일자 허여된 U.S. 특허 번호 5,660,827을 참조한다). 본원에서 설명된 항체가 결합하는 에피토프를 실제로 결정하는 것은 본원에서 설명된 단일클론 항체와 동일한 또는 실제적으로 동일한 또는 중복 에피토프에 결합하는 항체를 확인하기 위해 어떤 방식으로든 필요하지 않은 것으로 이해될 것이다.

[0251] 가령, 조사되는 시험 항체가 상이한 공급원 동물로부터 획득되거나, 또는 심지어 상이한 Ig 아이소타입인 경우에, 단순한 경쟁 검정이 이용될 수 있는데, 여기서 대조 항체는 시험 항체와 혼합되고, 그리고 이후, PACAP를 내포하는 표본에 적용된다. ELISAs, 방사면역검정, 웨스턴 블롯팅, 그리고 BIACORE® (GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA) 분석의 이용에 근거된 프로토콜이 이런 단순한 경쟁 연구에서 이용에 적합하다.

[0252] 일정한 구체예에서, 대조 항-PACAP 항체는 PACAP38 또는 PACAP27 항원 표본에 적용하기에 앞서 일정한 기간 동안 변하는 양의 시험 항체와 예혼합된다 (가령, 약 1:1, 1:2, 1:10, 또는 약 1:100의 비율에서). 다른 구체예에서, 대조 및 변하는 양의 시험 항체는 PACAP38 또는 PACAP27 항원 표본에 노출 동안 단순히 별개로 첨가되고 혼합될 수 있다. 결합된 항체가 유리 항체와 구별될 수 있고 (가령, 결합되지 않은 항체를 제거하는 분리 또는 세척 기술을 이용함으로써), 그리고 대조 항체가 시험 항체로부터 구별될 수 있기만 하면 (가령, 중 특이적 또는 아이소타입 특이적 이차 항체를 이용함으로써, 또는 대조 항체를 검출가능한 표지로 특이적으로 표지화함으로써), 시험 항체가 PACAP38 또는 PACAP27 항원에 대한 대조 항체의 결합을 감소시키는 지가 결정될 수 있는데, 이것은 시험 항체가 대조 항-PACAP 항체와 실제적으로 동일한 에피토프를 인식한다는 것을 지시한다. 완전하게 무관한 항체 (PACAP에 결합하지 않는다)의 존재에서 (표지화된) 대조 항체의 결합은 대조 높은 값으로서 역할을 할 수 있다. 대조 낮은 값은 표지화된 대조 항체를 동일하지만 표지화되지 않은 대조 항체와 함께 배양함으로써 획득될 수 있는데, 여기서 경쟁이 발생하고 표지화된 항체의 결합을 감소시킬 것이다. 시험 검정에서, 시험 항체의 존재에서 표지화된 항체 반응성에서 유의미한 감소는 표지화된 대조 항체와 실제적으로 동일한 에피토프를 인식하는, 다시 말하면, 표지화된 대조 항체와 경쟁하는 시험 항체를 지시한다. 가령, 약 1:1 또는 1:10 및 약 1:100 사이에 시험 항체의 임의의 비율에서, PACAP38 또는 PACAP27에 대조 항체의 결합을 최소한 약 50%, 예를 들면, 최소한 약 60%, 또는 더욱 바람직하게는 최소한 약 70% (가령, 약 65-100%) 감소시키는 임의의 시험 항체는 대조 항체와 실제적으로 동일한 또는 중복 에피토프 또는 결정인자에 결합하는 항체인 것으로 고려된다.

[0253] 바람직하게는, 이런 시험 항체는 시험 항체의 부재에서 관찰된 대조 항체의 결합과 비교하여 PACAP38 또는 PACAP27 항원에 대조 항체의 결합을 바람직하게는 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 80%, 또는 최소한 약 90% (가령, 약 95%) 감소시킬 것이다.

[0254] 시험 항체가 PACAP38 또는 PACAP27이 고정되는 표면 위에 포화 농도로 적용되는 단순한 경쟁 검정 역시 유리하

게 이용될 수 있다. 단순한 경쟁 검정에서 표면은 바람직하게는 BIACORE® (GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA) 칩 (또는 표면 플라즈몬 공명 ("SPR") 분석에 적합한 다른 배지)이다. PACAP38 또는 PACAP27에 결합하는 대조 항체의 PACAP-코팅된 표면으로의 결합이 측정된다. 대조 항체 단독의 PACAP38- 또는 PACAP27-내포 표면에 대한 이러한 결합은 시험 항체의 존재에서 대조 항체의 결합과 비교된다. 시험 항체의 존재에서 대조 항체에 의한 PACAP38- 또는 PACAP27-내포 표면에 결합의 유의미한 감소는 시험 항체가 대조 항체와 "경쟁"할 정도로 대조 항체와 실제적으로 동일한 에피토프를 인식한다는 것을 지시한다. 대조 항체의 결합을 최소한 약 20% 또는 그 이상, 최소한 약 40%, 최소한 약 50%, 최소한 약 70%, 또는 그 이상 감소시키는 임의의 시험 항체는 대조 항체와 실제적으로 동일한 에피토프 또는 결정인자에 결합하는 항체인 것으로 고려될 수 있다. 바람직하게는, 이런 시험 항체는 PACAP38 또는 PACAP27에 대조 항체의 결합을 최소한 약 50% (가령, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 또는 그 이상) 감소시킬 것이다. 대조 및 시험 항체의 순서는 역전될 수 있는 것으로 인지될 것이다; 다시 말하면, 경쟁 검정에서 대조 항체가 먼저 표면에 결합될 수 있고, 그리고 이후, 시험 항체가 표면과 차후에 접촉된다. 바람직하게는, 아래의 실시예 9에서 예시되는 "샌드위치-스타일" 결합 검정이 이용된다. 대안으로, PACAP38 또는 PACAP27 항원에 대한 더욱 큰 친화성을 갖는 항체가 먼저 PACAP38- 또는 PACAP27-내포 표면에 결합되는데, 그 이유는 두 번째 항체에 대해 목격되는 결합에서 감소 (이들 항체가 경쟁한다고 가정하면)가 더욱 클 것으로 예상될 것이기 때문이다. 이런 검정의 추가 실례는 예로서, Saunal and Regenmortel, *J. Immunol. Methods*, 183:33-41 (1995)에서 제공되고, 이것의 개시는 본원에서 참조로서 편입된다.

[0255] 이에 더하여, 임의의 항체가 PACAP 상에서 다른 항체와 동일한 또는 중복 에피토프(들) 또는 시험 항체에 의해 결합된 에피토프에 결합하는지의 여부는 특히, 웨스턴-블롯 기초된 검정을 이용하여 결정될 수 있다. 이러한 검정에서, 전형적으로 10-25개, 10-20개, 또는 10-15 아미노산 길이의 PACAP 단백질의 중복 부분을 포함하는, 상기 단백질 항체에 의해 결합되는 항원에 상응하는 펩티드의 라이브러리가 만들어진다. PACAP 서열을 포괄하는 이들 상이한 중복 아미노산 펩티드가 합성되고 PEPSPTS™ 니트로셀룰로오스 막 (JPT Peptide Technologies, Berlin, Germany)에 공유 결합된다. 블롯이 이후, 제조업체의 권고에 따라서 제조되고 탐침된다.

[0256] 본질적으로, 면역블롯 검정은 이후, 라이브러리 내에 어떤 펩티드가 시험 항체에 결합하는지를 형광 수단에 의해 검출하고, 그리고 따라서, 항원, 다시 말하면, PACAP 상에 어떤 잔기가 시험 항체와 상호작용하는지를 확인할 수 있다. (본원에서 참조로서 편입되는 U.S. 특허 번호 7,935,340을 참조한다).

[0257] 다양한 에피토프 지도화 기술이 당해 분야에서 공지된다. 실례로서, 항원 및 항체의 X선 공결정; NMR; SPR (가령, 25°C 또는 37°C에서); 어레이-기초된 올리고-펩티드 스캐닝 (또는 "펩스캔 분석"); 특정 부위 돌연변이 유발 (가령, 알려진 스캐닝); 돌연변이 유발 지도화; 수소-중수소 교환; 과지 전사; 및 제한된 단백질분해 모두 당해 분야에서 널리 공지된 에피토프 지도화 기술이다 (가령, *Epitope Mapping Protocols: Second Edition, Methods in Molecular Biology*, editors Mike Schutkowski and Ulrich Reineke, 2nd Ed., New York, NY: Humana Press, 2009; 및 *Epitope Mapping Protocols, Methods in Molecular Biology*, editor Glenn Morris, 1st Ed., New York, NY: Humana Press, 1996을 참조하고, 이들 둘 모두 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다).

[0258] 본원에서 설명된 단일클론 항체, 예를 들면, Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23과 실제적으로 또는 본질적으로 동일한 에피토프에 결합하는 하나 또는 그 이상의 항체의 확인은 항체 경쟁이 사정될 수 있는 다양한 면역학적 선별검사 검정 중에서 한 가지를 이용하여 쉽게 결정될 수 있다. 다수의 이런 검정은 일과적으로 실시되고 당해 분야에서 널리 공지된다 (가령, 본원에서 참조로서 편입되는 U.S. 특허 번호 5,660,827을 참조한다). 본원에서 설명된 항체가 결합하는 에피토프를 결정하는 것은 본원에서 설명된 단일클론 항체와 동일한 또는 실제적으로 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 확인하기 위해 어떤 방식으로든 필요하지 않은 것으로 이해될 것이다.

[0259] 가령, 조사되는 시험 항체가 상이한 공급원 동물로부터 획득되거나, 또는 심지어 상이한 Ig 아이소타입인 경우에, 단순한 경쟁 검정이 이용될 수 있는데, 여기서 대조 항체 (예로서, Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23 중에서 한 가지)는 시험 항체와 혼합되고, 그리고 이후, PACAP38 및 PACAP27 중에서 어느 하나 또는 둘 모두를 내포하는 표본에 적용되고, 이들은 각각 Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23에 의해 결합되는 것으로 알려져 있다. ELISAs, 방사면역 검정, 웨스턴 블롯팅, 그리고 BIACORE® (GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA) 분석 (본원에서 실시예 섹션에서 설명된 바와 같이)에 근거된 프로토콜이 이런 단순한 경쟁 연구에서 이용에 적합하다.

[0260] 일정한 구체예에서, 상기 방법은 PACAP 항원 표본에 적용하기에 앞서 일정한 기간 동안, 대조 항체를 변하는 양의 시험 항체와 예혼합하는 것을 포함한다 (가령, 약 1:1, 1:2, 1:10, 또는 약 1:100의 비율에서). 다른 구체예에서, 대조 및 변하는 양의 시험 항체는 PACAP 항원 표본에 노출 동안 별개로 첨가되고 혼합될 수 있다. 결합된 항체가 유리 항체와 구별될 수 있고 (가령, 결합되지 않은 항체를 제거하는 분리 또는 세척 기술을 이용함으로써), 그리고 대조 항체가 시험 항체로부터 구별될 수 있지만 하면 (가령, 종 특이적 또는 아이소타입 특이적 이차 항체를 이용함으로써, 또는 대조 항체를 검출가능한 표지로 특이적으로 표지화함으로써), 상기 방법은 시험 항체가 PACAP 항원에 대조 항체의 결합을 감소시킨다는 것을 결정하는데 이용될 수 있는데, 이것은 시험 항체가 대조 항체 (가령, Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23)와 실제적으로 동일한 에피토프를 인식한다는 것을 지시한다. 완전히 무관한 항체 (PACAP에 결합하지 않는다)의 존재에서 (표지화된) 대조 항체의 결합은 대조 높은 값으로서 역할을 할 수 있다. 대조 낮은 값은 표지화된 대조 항체를 동일하지만 표지화되지 않은 대조 항체와 함께 배양함으로써 획득될 수 있는데, 여기서 경쟁이 발생하고 표지화된 항체의 결합을 감소시킬 것이다. 시험 검정에서, 시험 항체의 존재에서 표지화된 항체 반응성에서 유의미한 감소는 표지화된 대조 항체와 실제적으로 동일한 에피토프를 인식하는, 다시 말하면, 표지화된 대조 항체와 경쟁하는 시험 항체를 지시한다. 가령, 약 1:1 또는 1:10 및 약 1:100 사이에 대조 Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23:시험 항체, 또는 Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23:시험 항체의 임의의 비율에서, PACAP38 및 PACAP27 항원 둘 모두에 Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23의 결합을 최소한 약 50%, 예를 들면, 최소한 약 60%, 또는 더욱 바람직하게는 최소한 약 70% (가령, 약 65-100%) 감소시키는 임의의 시험 항체는 Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23 각각과 실제적으로 동일한 에피토프 또는 결정인자에 결합하는 항체인 것으로 고려된다. 바람직하게는, 이런 시험 항체는 시험 항체의 부재에서 관찰된 Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23의 결합과 비교하여 PACAP38 및 PACAP27 항원 중에서 최소한 하나, 바람직하게는 각각에 Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23의 결합을 바람직하게는 최소한 약 50%, 최소한 약 60%, 최소한 약 80% 또는 최소한 약 90% (가령, 약 95%) 감소시킬 것이다. 이들 방법은 다른 대조 항체와 경쟁하는 항체를 확인하고 및/또는 평가하기 위해 변경될 수 있다.

[0261] 시험 항체가 PACAP38 또는 PACAP27, 또는 둘 모두가 고정되는 표면 위에 포화 농도로 적용되는 단순한 경쟁 검정 역시 유리하게 이용될 수 있다. 단순한 경쟁 검정에서 표면은 바람직하게는 OCTET® 및/또는 PROTEON®에 적합한 배지의 표면이다. 대조 항체 (가령, Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23)의 PACAP-코팅된 표면으로의 결합이 측정된다. 대조 항체 단독의 PACAP-내포 표면에 이러한 결합은 시험 항체의 존재에서 대조 항체의 결합과 비교된다. 시험 항체의 존재에서 대조 항체에 의한 PACAP-내포 표면에 결합의 유의미한 감소는 시험 항체가 대조 항체와 "경쟁"할 정도로 대조 항체와 실제적으로 동일한 에피토프를 인식한다는 것을 지시한다. PACAP38 및 PACAP27 항원 둘 모두에 대조 항체 (가령, Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23)의 결합을 최소한 약 20% 또는 그 이상, 최소한 약 40%, 최소한 약 50%, 최소한 약 70%, 또는 그 이상 감소시키는 임의의 시험 항체는 대조 항체 (가령, Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23)와 실제적으로 동일한 에피토프 또는 결정인자에 결합하는 항체인 것으로 고려될 수 있다. 바람직하게는, 이런 시험 항체는 PACAP 항원에 대조 항체 (가령, Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 또는 Ab23)의 결합을 최소한 약 50% (가령, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 또는 그 이상) 감소시킬 것이다. 대조 및 시험 항체의 순서는 역전될 수 있는 것으로 인지될 것이다; 다시 말하면, 경쟁 검정에서 대조 항체가 먼저 표면에 결합될 수 있고, 그리고 이후, 시험 항체가 표면과 차후에 접촉된다. 바람직하게는, PACAP38 또는 PACAP27에 대한 더욱 큰 친화성을 갖는 항체가 먼저 PACAP-내포 표면에 결합되는데, 그 이유는 두 번째 항체에 대해 목격되는 결합에서 감소 (이들 항체가 경쟁한다고 가정하면)가 더욱 클 것으로 예상될 것이기 때문이다. 이런 검정의 추가 실례는 예로서, Sauna1 and Regenmortel, *J. Immunol. Methods*, 183:33-41 (1989)에서 제공되고, 이것의 개시는 본원에서 참조로서 편입된다.

[0262] 항체, 이의 항원 결합 단편, 또는 항체 유도체가 상기 규정된 에피토프 영역 중에서 한 가지 내에 결합하는 지

의 결정은 당업자에게 공지된 방식으로 실행될 수 있다. 이런 지도화/특징화 방법의 다른 실례에서, 항-PACAP 항체에 대한 에피토프 영역은 PACAP38 및 PACAP27 단백질에서 노출된 아민/카르복실의 화학적 변형을 이용한 에피토프 "팟프린팅"에 의해 결정될 수 있다. 이런 팟프린팅 기술의 한 가지 특정한 실례는 질량 분광분석법에 의해 검출되는 수소-중수소 교환 ("HXMS")의 이용인데, 여기서 수용체 및 리간드 단백질 아미드 양성자의 수소/중수소 교환, 결합 및 역 교환이 발생하는데, 여기서 단백질 결합에 참여하는 중추 아미드기가 역 교환으로부터 보호되고, 그리고 이런 이유로, 중수소화된 상태로 남아있을 것이다. 관련한 영역은 이러한 포인트에서 소화성 단백질분해, 빠른 소구경 고성능 액체크로마토그래피 분리 및/또는 전기분무 이온화 질량 분광분석법에 의해 확인될 수 있다 (가령, Ehring H., *Anal. Biochem.*, 267(2):252-259, 1999; 및 Engen, J. R. & Smith, D. L., *Anal. Chem.*, 73:256A-265A, 2001을 참조한다). 적합한 에피토프 확인 기술의 다른 실례는 핵 자기 공명 에피토프 지도화 ("NMR")인데, 여기서 전형적으로 유리 항원 및 항원 결합 펩티드, 예를 들면, 항체와 복합화된 항원의 2차원 NMR 스펙트럼에서 신호의 위치가 비교된다. 항원은 전형적으로, 항원에 상응하는 신호만 NMR-스펙트럼에서 목격되고 항원 결합 펩티드로부터 어떤 신호도 목격되지 않도록, ¹⁵N으로 선별적으로 동위원소 표지화된다. 항원 결합 펩티드와의 상호작용에 관련된 아미노산으로부터 유래하는 항원 신호는 전형적으로, 유리 항원의 스펙트럼과 비교하여 복합체의 스펙트럼에서 위치를 이동할 것이고, 그리고 결합에 관련된 아미노산이 이러한 방식으로 확인될 수 있다. (가령, *Ernst Schering Res. Found. Workshop*, (44):149-67, 2004; Huang et al., *J. Mol. Biol.*, 281(1):61-67, 1998; 및 Saito and Patterson, *Methods*, 9(3):516-24, 1996을 참조한다).

[0263] 에피토프 지도화/특징화는 또한, 질량 분광분석법 ("MS") 방법을 이용하여 수행될 수 있다 (가령, Downard, J. *Mass Spectrom.*, 35(4):493-503, 2000; 및 Kiselar and Downard, *Anal. Chem.*, 71(9):1792-801, 1999를 참조한다).

[0264] 프로테아제 소화 기술 또한, 에피토프 지도화 및 확인의 맥락에서 유용할 수 있다. 항원 결정인자-유관한 영역/서열은 예로서, 37°C 및 pH 7-8에서 PACAP38 또는 PACAP27 하룻밤 ("o/n") 소화에 약 1:50의 비율에서 트립신을 이용한 프로테아제 소화, 그 이후에 펩티드 확인을 위한 질량 분광분석법 ("MS") 분석에 의해 결정될 수 있다. 항-PACAP 항체에 의해 트립신 개열로부터 보호된 펩티드는 차후에, 트립신 소화에 종속된 표본 및 항체와 함께 배양되고, 이후 예로서, 트립신에 의한 소화에 종속된 표본 (따라서, 상기 항체에 대한 발자국을 드러내는)의 비교에 의해 확인될 수 있다. 키모트립신 또는 펩신과 같은 다른 효소가 유사한 에피토프 특징화 방법에서 이용될 수 있다. 게다가, 효소적 소화는 잠재적 항원 결정인자 서열이 PACAP-결합 폴리펩티드의 맥락에서 PACAP의 영역 범위 안에 있는 지를 분석하기 위한 빠른 방법을 제공할 수 있다. 폴리펩티드가 표면 노출되지 않으면, 이것은 아마도, 면역원성/항원성의 면에서 적합하지 않다 (유사한 기술의 논의를 위해, 가령 Manca, *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27(1):15-9, 1991을 참조한다).

[0265] 특정 부위 돌연변이유발은 결합 에피토프의 특징화에 유용한 다른 기술이다. 가령, "알라닌-스캐닝" 특정 부위 돌연변이유발 (예로서, 알라닌 스캐닝, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발, 알라닌 스캐닝 돌연변이, 조합 알라닌 스캐닝, 또는 알라닌 점 돌연변이의 창출로서 또한 알려져 있음)에서, 단백질 분절 내에 각 잔기는 예로서, 직접적인 펩티드 또는 단백질 합성, 특정 부위 돌연변이유발, GENEART™ 돌연변이유발 서비스 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA U.S.A.) 또는 샷건 돌연변이유발과 같은 방법론을 통해 알라닌 잔기 (또는 알라닌이 야생형 서열 내에 존재하는 경우에 다른 잔기, 예를 들면, 발린)로 대체된다. 따라서, 분자의 일련의 단일 점 돌연변이체가 이러한 기술을 이용하여 산출된다; 산출된 돌연변이체의 숫자는 분자 내에 잔기의 숫자에 동등하고, 각 잔기는 단일 알라닌 잔기에 의해 하나씩 대체된다. 알라닌은 일반적으로, 많은 다른 아미노산이 소유할 수 있는 이차 구조 선호를 모의할 수 있는 비-부피가 큰, 화학적으로 비활성, 메틸 기능기로 인해, 선천적 (야생형) 잔기를 대체하는데 이용된다. 차후에, 선천적 잔기를 알라닌으로 대체하는 것이 알라닌 스캐닝 돌연변이체 및 이의 결합 상대의 결합 친화성에 대해 갖는 효과는 제한 없이 SPR 결합 실험과 같은 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 만약 돌연변이가 결합 친화성에서 유의미한 감소를 야기하면, 돌연변이된 잔기가 결합에 관련될 가능성이 매우 높다. 구조적 에피토프에 특정한 단일클론 항체 (다시 말하면, 접하지 않은 단백질에 결합하지 않는 항체)는 알라닌-대체가 단백질의 전반적인 삼차 구조에 영향을 주지 않는다는 것을 실증하기 위한 결합 친화성 실험의 양성 대조로서 이용될 수 있다 (그 이유는 단백질의 전반적인 접힘의 변화가 결합에 간접적으로 영향을 주고, 그리고 따라서, 가양성 결과를 발생시킬 수 있기 때문이다). (가령, Clackson and Wells, *Science*, 267:383-386 (1995); Weiss et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(16):8950-8954 (2000); 및 Wells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:1-6 (1996)을 참조한다). 실시예 12에서 알라닌 스캐닝 방법이 본원에서 개시된 항-PACAP 항체와 특이적으로 상호작용하는 PACAP의 특정한 에피토프 또는 잔기를 확인하는데 이용된다.

- [0266] 전자 현미경검사 역시 에피토프 "풋프린팅" 에 이용될 수 있다. 가령, Wang et al., *Nature*, 355:275-278 (1992)은 선천적 광저기 모자이크 바이러스의 캡시드 표면 상에서 Fab-단편의 물리적 발자국을 결정하기 위해 저온전자 현미경검사, 3차원 이미지 재건 및 X선 결정학의 협조된 적용을 이용하였다.
- [0267] 에피토프 평가의 "표지-없는" 검정의 다른 형태는 SPR (BIACORE® 시스템으로서 상업적으로 판매됨, GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA) 및 반사율계 간섭 분광법 ("RifS")을 포함한다 (가령, Fagerstam et al., *J. Mol. Recogn.*, 3:208-14, 1990; Nice et al., *J. Chromatogr.*, 646:159-168, 1993; Leipert et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:3308-3311, 1998; Kroger et al., *Biosensors and Bioelectronics*, 17:937-944, 2002를 참조한다).
- [0268] 표현 "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 항체의 경쇄와 중쇄의 가변 영역 내에 프레임워크 영역 중에서 하나 또는 그 이상을 지칭한다 (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 4th edition, Bethesda, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1987을 참조한다). 이들 표현은 항체의 경쇄와 중쇄의 가변 영역 내에 CDRs 사이에 삽입된 아미노산 서열 영역을 포함한다.
- [0269] 용어 "Fc 영역"은 면역글로불린 중쇄의 C 말단 영역을 규정하는데 이용된다. "Fc 영역"은 선천적 서열 Fc 영역 또는 변이체 Fc 영역일 수 있다. 비록 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계가 변할 수도 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 위치 Cys226에서 아미노산 잔기로부터, 또는 Pro230으로부터 이들의 카르복실 말단까지 뻗어 있는 것으로 통상적으로 규정된다. Fc 영역에서 잔기의 넘버링은 Kabat (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th edition, Bethesda, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1991을 참조한다)에서처럼 EU 색인의 넘버링이다. 면역글로불린의 Fc 영역은 일반적으로, 2개의 불변 도메인, CH2 및 CH3을 포함한다.
- [0270] 용어 "Fc 수용체" 및 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 설명한다. 바람직한 FcR은 선천적 서열 인간 FcR이다. 게다가, 바람직한 FcR은 IgG 항체 (감마 수용체)에 결합하고, 그리고 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII 하위부류의 수용체뿐만 아니라 이들 수용체의 대립형질 변이체와 대안으로 스플라이싱된 형태를 포함하는 것이다. Fc γ RII 수용체는 Fc γ RIIA ("활성화 수용체") 및 Fc γ RIIB ("저해 수용체")를 포함하는데, 이들은 주로 세포질 도메인에서 다른 유사한 아미노산 서열을 갖는다. FcRs은 Ravetch and Kinet, *Ann. Rev. Immunol.*, 9:457-92 (1991); Capel et al., *Immunomethods*, 4:25-34 (1994); 및 de Haas et al., *J. Lab. Clin. Med.*, 126:330-41 (1995)에서 리뷰된다. "FcR"은 또한, 신생아 수용체, FcRn을 포함하는데, 이것은 모성 IgG의 태아로의 전달을 책임지고 (Guyer et al., *J. Immunol.*, 117:587, 1976; 및 Kim et al., *J. Immunol.*, 24:249, 1994), 그리고 순환 중인 항체의 반감기를 조정하고 및/또는 연장하는데 일차적으로 기능한다. 개시된 항-PACAP 항체가 비글리코실화되는 정도까지, 발현 시스템 및/또는 서열의 결과로서, 주체 항체는 FcRn 수용체에는 결합하지만, Fc γ 수용체에는 결합하지 않는 (또는 최소한으로 결합하는) 것으로 예상된다.
- [0271] "기능적 Fc 영역"은 선천적 서열 Fc 영역의 최소한 하나의 작동체 기능을 소유한다. 예시적인 "작동체 기능"은 C1q 결합; 보체 의존성 세포독성 ("CDC"); Fc 수용체 결합; 항체 의존성 세포 매개된 세포독성 ("ADCC"); 식균 작용; 세포 표면 수용체 (가령, B 세포 수용체 ("BCR"))의 하향조절 등을 포함한다. 이런 작동체 기능은 일반적으로, Fc 영역이 결합 도메인 (가령, 항체 가변 도메인)과 조합되는 것을 필요로 하고, 그리고 이런 항체 작동체 기능을 평가하기 위한 당해 분야에서 공지된 다양한 검정을 이용하여 사정될 수 있다.
- [0272] "선천적 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견된 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. "변이체 Fc 영역"은 최소한 하나의 아미노산 변형에 의해서 선천적 서열 Fc 영역의 것과 상이하지만, 선천적 서열 Fc 영역의 최소한 하나의 작동체 기능을 유지하는 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 변이체 Fc 영역은 선천적 서열 Fc 영역 또는 부모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하여 선천적 서열 Fc 영역 내에 또는 부모 폴리펩티드의 Fc 영역 내에 최소한 하나의 아미노산 치환, 예를 들면, 약 1개 내지 약 10개 아미노산 치환, 그리고 바람직하게는 약 1개 내지 약 5개 아미노산 치환을 갖는다. 본원에서 변이체 Fc 영역은 바람직하게는, 선천적 서열 Fc 영역 및/또는 부모 폴리펩티드의 Fc 영역과 최소한 약 80% 서열 동일성, 그리고 가장 바람직하게는 그것과 최소한 약 90% 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 그것과 최소한 약 95%, 최소한 약 96%, 최소한 약 97%, 최소한 약 98%, 또는 최소한 약 99% 서열 동일성을 소유할 것이다.
- [0273] **PACAP에 대한 결합 활성을 갖는 항-PACAP 항체 및 이들의 결합 단편**
- [0274] PACAP는 중추신경계 ("CNS") 및 말초 전역에서 발견되는 다중기능성 혈관확장제 펩티드이다. PACAP는 세크레틴

/VIP/GRH 패밀리의 구성원이다. PACAP는 2가지 α -아미드화된 활성 형태, PACAP38 (서열 번호: 1241) 및 PACAP27 (서열 번호: 1242)에서 존재한다. 본원에서, 용어 "PACAP"는 달리 명시적으로 지시되지 않으면, PACAP38 및 PACAP27 중에서 어느 하나 또는 둘 모두를 포함한다. PACAP는 종 사이에 고도로 보존된다.

[0275] 인간에서, PACAP는 176개 아미노산 전구체 단백질 (preproPACAP)로부터 유래되고, 그리고 상기 유전자는 염색체 18p11 상에 위치되는데, PACAP38은 엑손 5에 의해 인코딩된다 (Vaudry et al., *Pharmacol. Rev.*, 61:283-357, 2009를 참조한다). PreproPACAP는 N 말단 24개 아미노산 신호 단백질, 29개 아미노산 PACAP-관련된 펩티드 및 C 말단 도메인에서 PACAP를 내포한다. 상기 전구체는 프로호르몬 전환효소 효소에 의해 생물학적으로 활성 PACAP38 및 PACAP27로 물질대사된다.

[0276] VIP (서열 번호: 1243)는 PACAP와 동일한 단백질 패밀리에 속하고 PACAP와 높은 상동성을 공유한다, 다시 말하면, VIP 및 PACAP27은 아미노산 수준에서 68% 서열 상동성뿐만 아니라 유사한 전반적인 이차 구조, 다시 말하면, C 말단에서 긴 알파-나선 구조를 갖는다.

[0277] PACAP의 작용은 3개의 상이한 G-단백질 연계된 수용체: PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R을 통해 매개된다. VPAC1-R은 모든 수용체-연관된 막 단백질과 연관될 수 있다 ("RAMPs", Kaiser and Russo, *Neuropeptides* 47:451-461, 2013을 참조한다). PAC1-R은 PACAP에 선별적이고, 반면 VPAC1-R 및 VPAC2-R은 VIP 및 PACAP 둘 모두에 높은 친화성으로 결합한다. PAC1-R은 VIP에 대한 $K_D \sim 500$ nM와 대비하여 PACAP27/PACAP38에 대한 $K_D \sim 0.5$ nM, 다시 말하면, VIP보다 100-1000-배 큰 친화성으로 PACAP에 결합한다. 반대로, VPAC1-R 및 VPAC2-R은 PACAP 및 VIP에 대한 동등한 친화성 ($K_D \sim 1$ nM)을 갖는다 (Schytz et al., 2010을 참조한다). 3개 수용체 모두 말초 조직 및 CNS 둘 모두에서 폭넓게 발현되는데, PAC1-R은 CNS에서 지배적으로 발현되고, 해마의 후구, 시상, 시상하부, 시상회에서 및 소뇌의 과립 세포에서 가장 풍부하다 (Hashimoto et al., *J. Comp. Neurol.*, 371:567-577, 1996; 및 Shioda et al., *Neurosci. Res.*, 28:345-354, 1997을 참조한다).

[0278] PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R의 활성화는 증가된 아데닐산 시클라아제 활성, 그리고 따라서, 증가된 cAMP 생산을 유발한다. 하지만, PACAP 수용체는 또한, PLC를 통해 그들의 효과를 매개하고, 증가된 Ca^{2+} 수준 및 PLD를 야기할 수 있다.

[0279] PACAP는 신경발달, 신경보호, 신경조절, 신경원성 염증 및 통각에서 역할을 비롯하여, 넓은 범위의 생물학적 효과를 갖는다. PACAP는 또한, 글리코사미노글리칸 ("GAGs")과 상호작용하는 것으로 보고된다. GAGs는 반복 이당류 단위로 구성된 긴, 분지되지 않은 다당류, 예를 들면, 헤파린, 콘드로이틴, 케라틴 및 히알루론산이다. PACAP의 세포 흡수는 GAG 단백질의 발현에 의존하고, 그리고 PACAP가 황산화된 GAGs에 결합하는 것으로 밝혀졌다. 특히, GAGs에 PACAP38 결합은 PACAP38의 수용체-독립된 세포 흡수를 유도할 수 있는 것으로 결정되었다. 본 연구는 PACAP38에서 무작위 코일-투- α -나선 이행이 PACAP38의 GAG-의존성 흡수에 필수적이라는 것을 더욱 증명하였는데, 그 이유는 구조적 이행을 겪을 수 없는 돌연변이체 PACAP38은 PACAP38의 야생형 형태만큼 효율적으로 GAG-내포 세포주에 의해 내재화되지 않았기 때문이다 (Neree et al., *FEBS Lett.*, 588(24):4590-4596, 2014). 추적 연구에서, GAGs, 다시 말하면, 헤파린의 군집을 이루는 PACAP의 능력은 세포 투과성 펩티드 ("CPP")로서 기능하는 이의 능력에 직접적으로 관련되는 것으로 결정되었다. 이러한 활성은 세크레틴/글루카곤/GHRH 패밀리 구성원, 예를 들면, PACAP에서 발견된 헤파린-결합, 또는 Cardin-Weintraub, 모티프에 기인하는 것으로 가정된다 (Neree et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 16:27391-27400, 2015). 흥미롭게도, Neree 등 (2015)은 PACAP38이 시험관내에서 황산화된 GAGs의 군집을 이룰 수 있다는 것을 증명하는 데이터를 제공하였다. 이들 데이터는 관찰된 군집화 효과가 PACAP38의 GAG-매개된 세포 흡수에 중요하다는 것을 제안하였는데, 그 이유는 다른 펩티드, 예를 들면, 글루카곤이 황산화된 GAGs (헤파린)에 대한 더욱 높은 결합 친화성을 전시하지만 PACAP38만큼 효율적으로 세포에 의해 내재화되는 않기 때문이다. 게다가, 세포가 PACAP에 노출되는 시험관내 연구에서, 황산화된 GAG 단백질이 풍부한 연골 바탕질을 비롯하여 연골 형성이 증가되는 것으로 보고되는데, 이것은 다양한 세포 스트레스 반응 동안 발현된 이의 추정 보호 역할과 일치한다 (Juhász et al., *PLoS ONE*, 9(3):e91541, 2014). 원형질막 상에서 PACAP-특이적 수용체를 결여하는 세포 유형, 예를 들면, CHO-K1 세포를 이용하여, Doan 등은 형광으로-표지화된 PACAP38 및 PACAP27의 다양한 형태의 수용체-독립된 세포 흡수에 관여하는 이런 세포의 능력을 증명하는 데이터를 제공하였다 (Doan et al., *Biochem. Biophys. Acta*, 1823:940-949, 2012).

[0280] 본 발명은 인간 PACAP를 비롯한 PACAP에 결합하는 예시적인 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 제공한다. 상이한 CDRs 및 에피토프 특이성을 갖는 것들을 비롯하여, PACAP에 결합하는 다른 항체 또는 이들의 항원 결합 단편은 본 명세서의 개시를 이용하고, 그리고 당해 분야에서 전반적으로 공지되어 있는 방법을 이용하여 획득될 수

있다. 이런 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 생체내에서 PACAP의 생물학적 효과를 길항작용하고, 그리고 이런 이유로, 예로서 두통, 편두통, 통증, 광선공포증, 열감, PTSD 및 불안 장애를 비롯한 PACAP-관련된 질환을 치료하거나 예방하는데 유용하다. 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이들의 항원 결합 단편은 본원에서 설명된 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편의 하나 또는 그 이상의 CDRs, V_L 사슬 및/또는 V_H 사슬을 포함한다.

- [0281] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PACAP 및 이의 수용체(들) (가령, PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R) 사이의 상호작용을 간섭하거나, 차단하거나, 감소시키거나, 또는 조정할 것이다. 일부 경우에, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PACAP의 PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R과의 특정한 상호작용을 "중화"한다, 예를 들면, 완전히 예방한다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 예로서, PACAP가 PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R에 특이적으로 결합하는 것을 예방하는 위치에서 및/또는 방식으로 PACAP에 결합된 상태로 남아있음으로써 PACAP를 중화시킨다.
- [0282] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PACAP-매개된 활성 (PAC1R-발현 세포에 결합 포함)을 저해할 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이들의 항원 결합 단편은 인간화된다, 예를 들면, PACAP에 대한 인간화 토끼 항체이다.
- [0283] 언급된 바와 같이, 본 발명에 따른 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편은 다양한 용도를 갖는다. 가령, 주제 항체 및 단편은 치료적 적용에서뿐만 아니라 결합 검정에서 진단적으로 유용할 수 있다. 주제 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편은 PACAP, 특히 인간 PACAP 또는 이의 리간드의 친화성 정제에, 그리고 PACAP 활성의 다른 길항제를 확인하기 위한 선별검사 검정에서 유용하다. 이들 항체 또는 이들의 항원 결합 단편 중에서 일부는 PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R에 PACAP의 결합을 저해하거나, 또는 PACAP-매개된 활성 및/또는 생물학적 효과를 저해하는데 유용하다.
- [0284] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "PACAP와 연관된 하나 또는 그 이상의 생물학적 효과"는 PACAP에 의해 매개되거나, 유도되거나, 또는 만약 그렇지 않으면 이것에 기인한 임의의 생물학적 효과, 예를 들면, 결합 성질, 기능적 성질, 그리고 생물학적 유의성의 다른 성질을 지칭한다. PACAP의 무제한적 예시적인 생물학적 효과는 PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R에 PACAP 결합; PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R-매개된 신호전달을 활성화하는 PACAP; cAMP 생산에서 PACAP-매개된 증가; PLC 활성화에서 PACAP-매개된 증가; PLD 활성화에서 PACAP-매개된 증가; Ca^{2+} 수준에서 PACAP-매개된 증가; 및 PACAP-매개된 혈관확장, 광선공포증, 비만 세포 탈과립 및/또는 뉴런 활성화를 포함한다. 주제 항-PACAP 항체는 이들 예시적인 PACAP 생물학적 활성 중에서 한 가지, 조합, 또는 이들 모두를 저해할 수 있다. 가령, 본원에서 제공된 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 PACAP-유도된 혈관확장을 저해할 수 있다 (실시예 7 및 실시예 8을 참조한다).
- [0285] 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다양한 치료적 용도에서 이용될 수 있다. 가령, 일부 구체예에서, 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PACAP와 연관된 질환, 예를 들면, 하지만 제한 없이, 편두통 (조짐이 있거나 또는 없음), 편마비 편두통, 군발 두통, 편두통성 신경통, 만성 두통, 긴장 두통, 일반적인 두통, 열감, 광선공포증, 만성 발작성 반두통, 머리 또는 목에서 근원적인 구조적 문제로 인한 이차성 두통, 뇌신경통, 부비강 두통 (가령, 부비강염과 연관된 두통), 알레르기-유도된 두통 또는 편두통, 통증, 만성 통증, 신경염증성 또는 염증성 통증, 수술후 절개 통증, 수술후 통증, 외상-관련된 통증, 눈 통증, 치아 통증, 복합 부위 통증 증후군, 암 통증 (가령, 원발성 또는 전이성 골암 통증), 골절 통증, 골다공증 골절 통증, 화상으로부터 발생하는 통증, 통풍 관절 통증, 겸상 적혈구 발증과 연관된 통증, 측두하악 장애와 연관된 통증, 간경변, 간염, 신경성 통증, 신경병성 통증, 침해수용성 통증, 내장 통증, 삼차 신경통, 대상 포진후 신경통, 환상 사지 통증, 섬유근통, 월경통, 난소통, 반사 교감신경 이상증, 골관절염 또는 류마티스성 관절염 통증, 하부 요통, 당뇨병성 신경병증, 좌골 신경통, 소화불량, 과민성 대장 증후군, 염증성 장 질환, 크론병, 회장염, 궤양성 대장염, 신장 산통, 월경통, 방광염, 간질성 방광염, 월경 기간, 분만, 폐경, 채식염, 정신분열병, 우울증, PTSD, 불안 장애, 당뇨병, 자가면역 당뇨병, 내피 기능장애, 허혈, 레이노 증후군, 관상동맥성 심장 질환 ("CHD"), 관상 동맥 질환 ("CAD"), 심부전, 말초 동맥 질환 ("PAD"), 폐 고혈압 ("PH"), 결합 조직 장애, 뇌졸중, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 기관지 과다반응, 천식, 기관지염, 기관지확장, 기종, 만성 폐쇄성 폐 질환 ("COPD"), 염증성 피부염, 선 조직에서 선암종, 장기의 배아 조직에서 모세포종, 상피 조직에서 암종, 혈액 세포를 형성하는 조직에서 백혈병, 림프 조직에서 림프종, 골수에서 골수종, 결합 또는 지지 조직에서 육종, 부신암, AIDS-관련된 림프종, 빈혈, 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 카르시노이드 종양, 자궁경부암, 화학요법, 결장암, 혈구감소증, 자궁내막암, 식도암, 위암, 두부암, 경부암, 간담도 암, 신장암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 호지킨병,

비호지킨병, 신경계 종양, 구강암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 요도암, 골수의 암, 다발성 골수종, 뼈로 전이하는 종양, 신경 및 유강 장기를 침윤하는 종양, 신경 구조에 근접한 종양, 보통 여드름, 아토피성 피부염, 두드러기, 켈로이드, 비후 흉터 및 주사비, 알레르기 피부염, 건선, 가려움증, 신경원성 피부 적열상태, 홍반, 체중 감소, 식욕부진, 사르코이드증, 쇼크, 폐혈증, 아편제 금단 증후군, 모르핀 내성, 간질, LUT 장애, 예를 들면, 요로 감염, 비정상적인 배뇨, 요 결박, 야간뇨, 요실금, 과민성 방광을 치료하고, 그리고 이런 LUT 질환과 연관된 통증을 예방하거나 또는 경감하는데 유용하다.

[0286] 내장 통증, 다시 말하면, 내장, 또는 신체의 내부 장기와 연관된 통증의 특정한 실례는 장기, 예를 들면, 예로서 심장, 폐, 생식 기관, 방광, 요관, 소화 기관, 간, 췌장, 비장 및 신장에 영향을 주는 통증을 포함한다. 그것과 연관된 질환은 실례로서 췌장염, 분만, 일레우스와 연관된 복부 수술, 방광염, 월경 기간, 또는 월경통을 포함한다. 유사하게, 신장 통증, 심와부 통증, 흉막 통증, 그리고 고통스러운 담석산통, 충수염 통증 모두 내장 통증인 것으로 고려될 수 있다. 초기 심근 경색으로부터 흉골하 통증 또는 압력 또한 내장 통증이다. 위, 십이지장 또는 결장의 질환이 내장 통증을 유발할 수 있다. 내장 통증을 유발하는 통상적으로 목격되는 위장관 ("GI") 장애는 기능적 장 장애 ("FBD") 및 염증성 장 질환 ("IBD")을 포함한다. 이런 GI 장애는 위-식도 역류, 소화불량, 과민성 대장 증후군 ("IBS") 및 기능적 복통 증후군 ("FAPS"), 그리고 IBD에 대하여, 크론병, 회장염 및 궤양성 대장염을 더욱 포함할 수 있다.

[0287] 주체 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 임의의 개체를 치료하기 위해 단독으로 또는 다른 생물체제를 비롯한 다른 활성제 또는 약물과 연관하여 이용될 수 있는데, 여기서 PACAP의 생체내 효과를 차단하거나, 저해하거나 또는 중화하는 것, 또는 PACAP 및 이의 수용체, PAC1-R, VPAC1-R 및 VPAC2-R의 상호작용을 차단하거나 또는 저해하는 것이 치료적으로 바람직하다.

[0288] 본 발명에 따른 예시적인 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편, 그리고 이들의 특정한 CDRs이 본 섹션에서 확인된다. 편의를 위해, 각 예시되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 그리고 상응하는 서열은 특정한 명명법, 다시 말하면, Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab10.H6 Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3, Ab21.H4, Ab22 및 Ab23에 의해 별개로 확인된다.

[0289] 본 발명의 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 PACAP에 대한 결합 친화성을 갖는데, 여기서 결합 친화성은 PACAP38 및 PACAP27에 특이적으로 결합하지만 VIP에 결합하지 않는 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편 및/또는 PACAP38에 특이적으로 결합하지만 PACAP27 또는 VIP에 결합하지 않는 항체 또는 이들의 항원 결합 단편 및/또는 PACAP38 및/또는 PACAP27 내에 선형 및/또는 입체형태적 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 포함한다. 더욱 특정하게는, 본 발명에 따른 길항성 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이 결합하는 PACAP38 및/또는 PACAP27의 에피토프는 실시예 12 (알라닌 스캐닝의 이용에 의해 결정될 때)에서 확인되는 것들 또는 이들의 잔기 및/또는 다른 에피토프 확인 방법에서 확인되는 것들을 포함할 것이다.

[0290] **항-PACAP 항체 폴리펩티드 서열**

[0291] 항체 Ab10.H

[0292] 한 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 970의 중쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 962의 중쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 961의 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.

[0293] 한 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:

[0294] EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGIDLNSYYMTWVRQAPGKGLEWIGFIDAGGDAYYASWAKGRFTISRDNKNTVYLQMSLRAEDTAVYFCARDLLWGQGTILTVVSS (서열 번호: 962).

[0295] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 서열 번호: 1244, 1245 또는 1246의 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:

[0296] ASTKGPSVFLPAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF

SCSVMHEALHNHYTQKSLSPGK (서열 번호: 970).

- [0297] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 990의 경쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 982의 경쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 981의 서열을 포함하는 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0298] 다른 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0299] DAQLTQSPSTLSASVGDVRTITCQSSSESVYGNLAWFQQKPGKAPKFLIYEASKLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCAGGDISEGVAFGGG
GTKVEIKR (서열 번호: 982).
- [0300] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0301] TVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC (서열 번호: 990).
- [0302] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 961의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 964; 서열 번호: 966; 및 서열 번호: 968의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 내포하거나, 또는 서열 번호: 962의 가변 중쇄 서열을 내포하고 및/또는 서열 번호: 981의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 984; 서열 번호: 986; 및 서열 번호: 988의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 더욱 내포하거나, 또는 서열 번호: 982의 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편, 또는 거기에 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열들의 조합을 내포하는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 예시되는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0303] 본 발명은 서열 번호: 961의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 963; 서열 번호: 965; 서열 번호: 967; 및 서열 번호: 969의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 962의 가변 중쇄 서열 및/또는 서열 번호: 981의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 983; 서열 번호: 985; 서열 번호: 987; 및 서열 번호: 989의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 982의 가변 경쇄 서열, 또는 이들 폴리펩티드 서열의 조합, 또는 그것에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 더욱 예기한다.
- [0304] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편 또는 단편은 이들 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0305] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 961의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 962의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 981의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 982의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0306] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 961의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 964; 서열 번호: 966; 및 서열 번호: 968의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 962의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0307] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 981의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 984; 서열 번호: 986; 및 서열 번호: 988의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 982의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0308] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 961의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 963; 서열 번호: 965; 서열 번호: 967; 및 서열 번호: 969의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 962의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한

90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

- [0309] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 주제 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 981의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 983; 서열 번호: 985; 서열 번호: 987; 및 서열 번호: 989의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 982의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0310] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항체 단편 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 962의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 982의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 962의 가변 중쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 964; 서열 번호: 966; 및 서열 번호: 968); 및 서열 번호: 982의 가변 경쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 984; 서열 번호: 986; 및 서열 번호: 988), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열. 본 발명의 다른 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 962의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 982의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 962의 가변 중쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 963; 서열 번호: 965; 서열 번호: 967; 및 서열 번호: 969); 및 서열 번호: 982의 가변 경쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 983; 서열 번호: 985; 서열 번호: 987; 및 서열 번호: 989), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열.
- [0311] 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체는 서열 번호: 961 및 서열 번호: 981, 또는 서열 번호: 962 및 서열 번호: 982를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성되는 Ab10.H, 또는 Ab10.H의 CDRs를 포함하고 본원에서 진술된 생물학적 활성 중에서 최소한 한 가지를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이거나, 또는 PACAP에 결합하는데 Ab10.H와 경쟁하는 항-PACAP 항체, 바람직하게는 Ab10.H의 서열과 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 내포하는 항체, 또는 PACAP 상에서 Ab10.H와 동일한 또는 중복 에피토프(들)에 결합하는 항체이다.
- [0312] 본 발명의 추가의 구체예에서, 항원 결합 단편은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab10.H에 대하여, Fab 단편은 바람직하게는, 서열 번호: 962의 가변 중쇄 서열 및 서열 번호: 982의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 본 발명의 이러한 구체예는 PACAP에 대한 결합 특이성을 유지하는, 서열 번호: 962 및/또는 서열 번호: 982의 부가, 결실 및 변이체를 내포하는 Fabs를 더욱 포함한다.
- [0313] 본원에서 설명된 본 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 Ab10.H의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab10.H 및 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 홀배수체 또는 이배수체 효모, 예를 들면, 홀배수체 또는 이배수체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0314] 추가 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H의 중쇄 및/또는 경쇄뿐만 아니라 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 단편, 변이체 및 조합, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다.
- [0315] 항체 Ab21
- [0316] 한 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 850의 중쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 842의 중쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 841의 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0317] 한 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0318] QSVESGGRLVTPGTPPLTLTCTVSGIDLSSYYMTWVRQAPGKGLEWVGFIDAGGSAYYATWAKGRFTISKASTTVDLKITSPPTTEDATYFCARDL DLWGPGTLVTVSS (서열 번호: 842).

- [0319] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab21과 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 서열 번호: 1244, 1245 또는 1246의 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0320] ASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 850).
- [0321] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 870의 경쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 862의 경쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 861의 서열을 포함하는 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0322] 다른 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0323] AAVLTQTSPVSAAVGGTVSISCKSSSESVYGDYLAWFQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPVSRFKGSGSGTQFTLTI SGVQCDDAATYYCAGGYVSAGVAFGG GTEVVVKR (서열 번호: 862).
- [0324] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab21과 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0325] TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 870).
- [0326] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 841의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 844; 서열 번호: 846; 및 서열 번호: 848의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 내포하거나, 또는 서열 번호: 842의 가변 중쇄 서열을 내포하고 및/또는 서열 번호: 861의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 864; 서열 번호: 866; 및 서열 번호: 868의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 더욱 내포하거나, 또는 서열 번호: 862의 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편, 또는 거기에 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열들의 조합을 내포하는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 예시되는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0327] 본 발명은 서열 번호: 841의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 843; 서열 번호: 845; 서열 번호: 847; 및 서열 번호: 849의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 842의 가변 중쇄 서열 및/또는 서열 번호: 861의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 863; 서열 번호: 865; 서열 번호: 867; 및 서열 번호: 869의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 862의 가변 경쇄 서열, 또는 이들 폴리펩티드 서열의 조합, 또는 그것에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 더욱 예기한다.
- [0328] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편 또는 단편은 이들 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0329] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 841의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 842의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 861의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 862의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0330] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 841의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 844; 서열 번호: 846; 및 서열 번호: 848의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 842의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0331] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 861의 경쇄

서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 864; 서열 번호: 866; 및 서열 번호: 868의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 862의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0332] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 841의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 843; 서열 번호: 845; 서열 번호: 847; 및 서열 번호: 849의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 842의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0333] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 주체 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 861의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 863; 서열 번호: 865; 서열 번호: 867; 및 서열 번호: 869의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 862의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0334] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항체 단편 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 842의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 862의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 842의 가변 중쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 844; 서열 번호: 846; 및 서열 번호: 848); 및 서열 번호: 862의 가변 경쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 864; 서열 번호: 866; 및 서열 번호: 868), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열. 본 발명의 다른 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 842의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 862의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 842의 가변 중쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 843; 서열 번호: 845; 서열 번호: 847; 및 서열 번호: 849); 및 서열 번호: 862의 가변 경쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 863; 서열 번호: 865; 서열 번호: 867; 및 서열 번호: 869), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열.

[0335] 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체는 서열 번호: 841 및 서열 번호: 861, 또는 서열 번호: 842 및 서열 번호: 862를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성되는 Ab21, 또는 Ab21의 CDRs를 포함하고 본원에서 진술된 생물학적 활성 중에서 최소한 한 가지를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이거나, 또는 PACAP에 결합하는데 Ab21과 경쟁하는 항-PACAP 항체, 바람직하게는 Ab21의 서열과 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 내포하는 항체, 또는 PACAP 상에서 Ab21과 동일한 또는 중복 에피토프(들)에 결합하는 항체이다.

[0336] 본 발명의 추가의 구체예에서, 항원 결합 단편은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab21에 대하여, Fab 단편은 바람직하게는, 서열 번호: 842의 가변 중쇄 서열 및 서열 번호: 862의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 본 발명의 이러한 구체예는 PACAP에 대한 결합 특이성을 유지하는, 서열 번호: 842 및/또는 서열 번호: 862의 부가, 결실 및 변이체를 내포하는 Fabs를 더욱 포함한다.

[0337] 본원에서 설명된 본 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 Ab21의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab21 및 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 홀배수체 또는 이배수체 효모, 예를 들면, 홀배수체 또는 이배수체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0338] 추가 구체예에서, 본 발명은 Ab21의 중쇄 및/또는 경쇄뿐만 아니라 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 단편, 변이체 및 조합, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다.

[0339] 항체 Ab21.H

[0340] 한 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1210의 중쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1202의 중쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1201의 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.

- [0354] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1201의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1204; 서열 번호: 1206; 및 서열 번호: 1208의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1202의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0355] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1221의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1224; 서열 번호: 1226; 및 서열 번호: 1228의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1222의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0356] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1201의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1203; 서열 번호: 1205; 서열 번호: 1207; 및 서열 번호: 1209의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1202의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0357] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 주체 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1221의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1223; 서열 번호: 1225; 서열 번호: 1227; 및 서열 번호: 1229의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1222의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0358] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항체 단편 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1202의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1222의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1202의 가변 중쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1204; 서열 번호: 1206; 및 서열 번호: 1208); 및 서열 번호: 1222의 가변 경쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1224; 서열 번호: 1226; 및 서열 번호: 1228), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열. 본 발명의 다른 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1202의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1222의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1202의 가변 중쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1203; 서열 번호: 1205; 서열 번호: 1207; 및 서열 번호: 1209); 및 서열 번호: 1222의 가변 경쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1223; 서열 번호: 1225; 서열 번호: 1227; 및 서열 번호: 1229), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열.
- [0359] 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체는 서열 번호: 1201 및 서열 번호: 1221, 또는 서열 번호: 1202 및 서열 번호: 1222를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성되는 Ab21.H, 또는 Ab21.H의 CDRs를 포함하고 본원에서 진술된 생물학적 활성 중에서 최소한 한 가지를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이거나, 또는 PACAP에 결합하는데 Ab21.H와 경쟁하는 항-PACAP 항체, 바람직하게는 Ab21.H의 서열과 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 내포하는 항체, 또는 PACAP 상에서 Ab21.H와 동일한 또는 중복 에피토프(들)에 결합하는 항체이다.
- [0360] 본 발명의 추가의 구체예에서, 항원 결합 단편은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab21.H에 대하여, Fab 단편은 바람직하게는, 서열 번호: 1202의 가변 중쇄 서열 및 서열 번호: 1222의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 본 발명의 이러한 구체예는 PACAP에 대한 결합 특이성을 유지하는, 서열 번호: 1202 및/또는 서열 번호: 1222의 부가, 결실 및 변이체를 내포하는 Fabs를 더욱 포함한다.
- [0361] 본원에서 설명된 본 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 Ab21.H의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab21.H 및 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 홀배수체 또는 이배수체 효모, 예를 들면, 홀배수체 또는 이배수체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0362] 추가 구체예에서, 본 발명은 Ab21.H의 중쇄 및/또는 경쇄뿐만 아니라 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 단편, 변이체 및 조합, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서

열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다.

- [0363] 항체 Ab22
- [0364] 한 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 890의 중쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 882의 중쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 881의 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0365] 한 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0366] QEQLVESGGGLVQPEGLTLTCTASGFDFSSNAMCWVRQAPGKGLEWIGSIYNADGKNYYAIWAKGRFTISRTSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARDFDLWGGTGLVTVSS (서열 번호: 882).
- [0367] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab22와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 서열 번호: 1244, 1245 또는 1246의 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0368] ASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWVNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNYHQKSLSLSPGK (서열 번호: 890).
- [0369] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 910의 경쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 902의 경쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 901의 서열을 포함하는 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0370] 다른 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0371] AAVLTQTPSPVSAAVGGTVTINCQSSQSVYDNDWLAWFQQKPGQPPELLIYLSTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCLGGYDEDGDTHVFGGGTEVVVKKR (서열 번호: 902).
- [0372] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab22와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0373] TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 910).
- [0374] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 881의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 884; 서열 번호: 886; 및 서열 번호: 888의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 내포하거나, 또는 서열 번호: 882의 가변 중쇄 서열을 내포하고 및/또는 서열 번호: 901의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 904; 서열 번호: 906; 및 서열 번호: 908의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 더욱 내포하거나, 또는 서열 번호: 902의 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편, 또는 거기에 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열들의 조합을 내포하는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 예시되는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0375] 본 발명은 서열 번호: 881의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 883; 서열 번호: 885; 서열 번호: 887; 및 서열 번호: 889의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 882의 가변 중쇄 서열 및/또는 서열 번호: 901의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 903; 서열 번호: 905; 서열 번호: 907; 및 서열 번호: 909의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 902의 가변 경쇄 서열, 또는 이들 폴리펩티드 서열의 조합, 또는 그것에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 더욱 예기한다.
- [0376] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편 또는 단편은 이들 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄

서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

- [0377] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 881의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 882의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 901의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 902의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0378] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 881의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 884; 서열 번호: 886; 및 서열 번호: 888의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 882의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0379] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 901의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 904; 서열 번호: 906; 및 서열 번호: 908의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 902의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0380] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 881의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 883; 서열 번호: 885; 서열 번호: 887; 및 서열 번호: 889의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 882의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0381] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 주체 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 901의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 903; 서열 번호: 905; 서열 번호: 907; 및 서열 번호: 909의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 902의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0382] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항체 단편 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 882의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 902의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 882의 가변 중쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 884; 서열 번호: 886; 및 서열 번호: 888); 및 서열 번호: 902의 가변 경쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 904; 서열 번호: 906; 및 서열 번호: 908), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열. 본 발명의 다른 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 882의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 902의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 882의 가변 중쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 883; 서열 번호: 885; 서열 번호: 887; 및 서열 번호: 889); 및 서열 번호: 902의 가변 경쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 903; 서열 번호: 905; 서열 번호: 907; 및 서열 번호: 909), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열.
- [0383] 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체는 서열 번호: 881 및 서열 번호: 901, 또는 서열 번호: 882 및 서열 번호: 902를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성되는 Ab22, 또는 Ab22의 CDRs를 포함하고 본원에서 진술된 생물학적 활성 중에서 최소한 한 가지를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이거나, 또는 PACAP에 결합하는데 Ab22와 경쟁하는 항-PACAP 항체, 바람직하게는 Ab22의 서열과 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 내포하는 항체, 또는 PACAP 상에서 Ab22와 동일한 또는 중복 에피토프(들)에 결합하는 항체이다.
- [0384] 본 발명의 추가의 구체예에서, 항원 결합 단편은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab22에 대하여, Fab 단편은 바람직하게는, 서열 번호: 882의 가변 중쇄 서열 및 서열 번호: 902의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 본 발명의 이러한 구체예는 PACAP에 대한 결합 특이성을 유지하는, 서열 번호: 882 및/또는 서열 번호: 902의 부가, 결실 및 변이체를 내포하는 Fabs를 더욱 포함한다.
- [0385] 본원에서 설명된 본 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 Ab22의 효소적 소화 (가령, 과파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab22 및 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 홀베수체 또는 이

배수체 효모, 예를 들면, 효배수체 또는 이배수체 피치아 (Pichia) 및 다른 효모 균주에서 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

- [0386] 추가 구체예에서, 본 발명은 Ab22의 중쇄 및/또는 경쇄뿐만 아니라 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 단편, 변이체 및 조합, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다.
- [0387] 항체 Ab23
- [0388] 한 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 930의 중쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 922의 중쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 921의 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0389] 한 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0390] QSVESGGRLVTPGTPPLTLTCTVSGFSLNNYAMSWVRQAPGKGLEWIGIMGVNDITYYASWAKGRFTISKSTSTVDLKMSTLTEDTATYFCTREIRDDGDS
SDKLWGPGLVTVSS (서열 번호: 922).
- [0391] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab23과 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 서열 번호: 1244, 1245 또는 1246의 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0392] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKS
CDKTHCTCPPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDNLNGKEYKC
KVSNAKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
SCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 930).
- [0393] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 950의 경쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 942의 경쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 941의 서열을 포함하는 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0394] 다른 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0395] AIKMTQTPSSVSAAVGGTVTINCQASEDIYTNLAWYQQKPGQPPLL IYDASDLASGVPSRFSGSGDGTQFTLTI SAVQCEDAATYYCQGVAVSSNTGYGSA
FGGGTEVVVKR (서열 번호: 942).
- [0396] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab23과 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0397] TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC (서열 번호: 950).
- [0398] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 921의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 924; 서열 번호: 926; 및 서열 번호: 928의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 내포하거나, 또는 서열 번호: 922의 가변 중쇄 서열을 내포하고 및/또는 서열 번호: 941의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 944; 서열 번호: 946; 및 서열 번호: 948의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 더욱 내포하거나, 또는 서열 번호: 942의 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편, 또는 거기에 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열들의 조합을 내포하는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 예시되는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열들의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0399] 본 발명은 서열 번호: 921의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 923; 서열 번호: 925; 서열 번호: 927; 및 서열 번호: 929의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 922의 가변 중쇄 서열 및/또는 서열 번호: 941의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 943; 서열 번호:

945; 서열 번호: 947; 및 서열 번호: 949의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 942의 가변 경쇄 서열, 또는 이들 폴리펩티드 서열의 조합, 또는 그것에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 더욱 예기한다.

- [0400] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편 또는 단편은 이들 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0401] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 921의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 922의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 941의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 942의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0402] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 921의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 924; 서열 번호: 926; 및 서열 번호: 928의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 922의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0403] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 941의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 944; 서열 번호: 946; 및 서열 번호: 948의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 942의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0404] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 921의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 923; 서열 번호: 925; 서열 번호: 927; 및 서열 번호: 929의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 922의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0405] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 주체 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 941의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 943; 서열 번호: 945; 서열 번호: 947; 및 서열 번호: 949의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 942의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0406] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항체 단편 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 922의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 942의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 922의 가변 중쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 924; 서열 번호: 926; 및 서열 번호: 928); 및 서열 번호: 942의 가변 경쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 944; 서열 번호: 946; 및 서열 번호: 948), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열. 본 발명의 다른 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 922의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 942의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 922의 가변 중쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 923; 서열 번호: 925; 서열 번호: 927; 및 서열 번호: 929); 및 서열 번호: 942의 가변 경쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 943; 서열 번호: 945; 서열 번호: 947; 및 서열 번호: 949), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열.
- [0407] 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체는 서열 번호: 921 및 서열 번호: 941, 또는 서열 번호: 922 및 서열 번호: 942를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성되는 Ab23, 또는 Ab23의 CDRs를 포함하고 본원에서 진술된 생물학적 활성 중에서 최소한 한 가지를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이거나, 또는 PACAP에 결합하는데 Ab23과 경쟁하는 항-PACAP 항체, 바람직하게는 Ab23의 서열과 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 내포하는 항체, 또는 PACAP 상에서 Ab23과 동일한 또는 중복 에피토프(들)에 결합하는 항체이다.
- [0408] 본 발명의 추가의 구체예에서, 항원 결합 단편은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab23에 대하여, Fab 단편은 바람직하게는, 서열 번호: 922의 가변 중쇄 서열 및 서열 번호: 942의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함

한다. 본 발명의 이러한 구체예는 PACAP에 대한 결합 특이성을 유지하는, 서열 번호: 922 및/또는 서열 번호: 942의 부가, 결실 및 변이체를 내포하는 Fabs를 더욱 포함한다.

- [0409] 본원에서 설명된 본 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 Ab23의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab23 및 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 홀배수체 또는 이배수체 효모, 예를 들면, 홀배수체 또는 이배수체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0410] 추가 구체예에서, 본 발명은 Ab23의 중쇄 및/또는 경쇄뿐만 아니라 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중 하나 또는 그 이상의 단편, 변이체 및 조합, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다.
- [0411] 항체 Ab10.H2
- [0412] 한 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1290의 중쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1282의 중쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1281의 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0413] 한 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0414] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLNSYYMTWVRQAPGKGLEWIGFIDAGGDAYYASWAKGRFTISRDNKNTVYLQMSLRAEDTAVYFCARDLDLWGQGTILVTVSS (서열 번호: 1282).
- [0415] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H2와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 서열 번호: 1244, 1245 또는 1246의 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0416] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTWVNSWNGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (서열 번호: 1290).
- [0417] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1310의 경쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1302의 경쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1301의 서열을 포함하는 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0418] 다른 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0419] AVLTQSPSTLSASVGRVITTCQSSSEVYGNLAWFQQKPKGKAPFLIYEASKLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTITSSLPQDDFATYYCAGGDISEGVAFGGG TKVEIKR (서열 번호: 1302).
- [0420] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H2와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0421] TVAAPSVMIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYVEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 1310).
- [0422] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1281의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1284; 서열 번호: 1286; 및 서열 번호: 1288의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 내포하거나, 또는 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 서열을 내포하고 및/또는 서열 번호: 1301의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1304; 서열 번호: 1306; 및 서열 번호: 1308의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 더욱 내포하거나, 또는 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편, 또는 거기에 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열들의 조합을 내포하는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 예

시되는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

- [0423] 본 발명은 서열 번호: 1281의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1283; 서열 번호: 1285; 서열 번호: 1287; 및 서열 번호: 1289의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 서열 및/또는 서열 번호: 1301의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1303; 서열 번호: 1305; 서열 번호: 1307; 및 서열 번호: 1309의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 서열, 또는 이들 폴리펩티드 서열의 조합, 또는 그것에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 더욱 예기한다.
- [0424] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편 또는 단편은 이들 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0425] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1281의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1282의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1301의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1302의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0426] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1281의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1284; 서열 번호: 1286; 및 서열 번호: 1288의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0427] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1301의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1304; 서열 번호: 1306; 및 서열 번호: 1308의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0428] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1281의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1283; 서열 번호: 1285; 서열 번호: 1287; 및 서열 번호: 1289의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0429] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 주체 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1301의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1303; 서열 번호: 1305; 서열 번호: 1307; 및 서열 번호: 1309의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0430] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항체 단편 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1284; 서열 번호: 1286; 및 서열 번호: 1288); 및 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1304; 서열 번호: 1306; 및 서열 번호: 1308), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열. 본 발명의 다른 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1283; 서열 번호: 1285; 서열 번호: 1287; 및 서열 번호: 1289); 및 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1303; 서열 번호: 1305; 서열 번호: 1307; 및 서열 번호: 1309), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열.
- [0431] 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체는 서열 번호: 1281 및 서열 번호: 1301, 또는 서열 번호: 1282 및 서열 번호: 1302를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성되는 Ab10.H2, 또는 Ab10.H2의 CDRs를 포함하고 본원에서 진술된 생물학적 활성 중에서 최소한 한 가지를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이거나, 또는 PACAP에 결합

하는데 Ab10.H2와 경쟁하는 항-PACAP 항체, 바람직하게는 Ab10.H2의 서열과 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 내포하는 항체, 또는 PACAP 상에서 Ab10.H2와 동일한 또는 중복 에피토프(들)에 결합하는 항체이다.

- [0432] 본 발명의 추가의 구체예에서, 항원 결합 단편은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab10.H2에 대하여, Fab 단편은 바람직하게는, 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 서열 및 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 본 발명의 이러한 구체예는 PACAP에 대한 결합 특이성을 유지하는, 서열 번호: 1282 및/또는 서열 번호: 1302의 부가, 결실 및 변이체를 내포하는 Fabs를 더욱 포함한다.
- [0433] 본원에서 설명된 본 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 Ab10.H2의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab10.H2 및 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 홀배수체 또는 이배수체 효모, 예를 들면, 홀배수체 또는 이배수체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0434] 추가 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H2의 중쇄 및/또는 경쇄뿐만 아니라 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 단편, 변이체 및 조합, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다.
- [0435] 항체 Ab10.H3
- [0436] 한 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1330의 중쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1322의 중쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1321의 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0437] 한 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0438] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLNSYYMTWVRQAPGKGLEWIGFIDAGGDAYYASWAKGRFTISRDNKNTVYLQMSLRAEDTAVYFCARDLDLWGQGTLVTVSS (서열 번호: 1322).
- [0439] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H3과 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 서열 번호: 1244, 1245 또는 1246의 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0440] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCTPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK (서열 번호: 1330).
- [0441] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1350의 경쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1342의 경쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1341의 서열을 포함하는 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0442] 다른 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0443] DIQLTQSPSTLSASVGDRTITCQSSESVYGNLAWFQQKPGKAPKFLIYEASKLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTITSSLQPDFATYYCAGGDISEGVAFFGGTKVEIKR (서열 번호: 1342).
- [0444] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H3과 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0445] TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 1350).

- [0446] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1321의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1324; 서열 번호: 1326; 및 서열 번호: 1328의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 내포하거나, 또는 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 서열을 내포하고 및/또는 서열 번호: 1341의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1344; 서열 번호: 1346; 및 서열 번호: 1348의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 더욱 내포하거나, 또는 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 결합 단편, 또는 거기에 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열들의 조합을 내포하는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 예시되는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0447] 본 발명은 서열 번호: 1321의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1323; 서열 번호: 1325; 서열 번호: 1327; 및 서열 번호: 1329의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 서열 및/또는 서열 번호: 1341의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1343; 서열 번호: 1345; 서열 번호: 1347; 및 서열 번호: 1349의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 서열, 또는 이들 폴리펩티드 서열의 조합, 또는 그것에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 더욱 예기한다.
- [0448] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편 또는 단편은 이들 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0449] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1321의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1322의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1341의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1342의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0450] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1321의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1324; 서열 번호: 1326; 및 서열 번호: 1328의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0451] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1341의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1344; 서열 번호: 1346; 및 서열 번호: 1348의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0452] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1321의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1323; 서열 번호: 1325; 서열 번호: 1327; 및 서열 번호: 1329의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0453] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 주제 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1341의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1343; 서열 번호: 1345; 서열 번호: 1347; 및 서열 번호: 1349의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0454] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항체 단편 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1324; 서열 번호: 1326; 및 서열 번호: 1328); 및 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1344; 서열 번호: 1346; 및 서열 번호: 1348), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열. 본 발명의 다른 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호:

1322의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1323; 서열 번호: 1325; 서열 번호: 1327; 및 서열 번호: 1329); 및 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1343; 서열 번호: 1345; 서열 번호: 1347; 및 서열 번호: 1349), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열.

[0455] 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체는 서열 번호: 1321 및 서열 번호: 1341, 또는 서열 번호: 1322 및 서열 번호: 1342를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성되는 Ab10.H3, 또는 Ab10.H3의 CDRs를 포함하고 본원에서 진술된 생물학적 활성 중에서 최소한 한 가지를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이거나, 또는 PACAP에 결합하는데 Ab10.H3과 경쟁하는 항-PACAP 항체, 바람직하게는 Ab10.H3의 서열과 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 내포하는 항체, 또는 PACAP 상에서 Ab10.H3과 동일한 또는 중복 에피토프(들)에 결합하는 항체이다.

[0456] 본 발명의 추가의 구체예에서, 항원 결합 단편은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab10.H3에 대하여, Fab 단편은 바람직하게는, 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 서열 및 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 본 발명의 이러한 구체예는 PACAP에 대한 결합 특이성을 유지하는, 서열 번호: 1322 및/또는 서열 번호: 1342의 부가, 결실 및 변이체를 내포하는 Fabs를 더욱 포함한다.

[0457] 본원에서 설명된 본 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 Ab10.H3의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab10.H3 및 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 홉배수체 또는 이배수체 효모, 예를 들면, 홉배수체 또는 이배수체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0458] 추가 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H3의 중쇄 및/또는 경쇄뿐만 아니라 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 단편, 변이체 및 조합, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다.

[0459] 항체 Ab10.H4

[0460] 한 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1370의 중쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1362의 중쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1361의 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.

[0461] 한 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:

[0462] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSNYMTWVRQAPGKGLEWIGFIDAGGDAYYASWAKGRFTISRDNKNTVYLQMSLRAEDTAVYFCARDLDLWGQGTILVTVSS (서열 번호: 1362).

[0463] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H4와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 서열 번호: 1244, 1245 또는 1246의 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:

[0464] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHITCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCEVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 1370).

[0465] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1390의 경쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1382의 경쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1381의 서열을 포함하는 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.

[0466] 다른 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:

- [0467] DIVLTQSPSTLSASVGDVRTITCQSSSESVYGNLAWFQQKPGKAPKFLIYEASKLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCAGGDISEGVAFGG
GTKVEIKR (서열 번호: 1382).
- [0468] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H4와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 아래에 진술된 서열을 포함하는 불
변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0469] TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC (서열 번호: 1390).
- [0470] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1361의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1364;
서열 번호: 1366; 및 서열 번호: 1368의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 내포하거나, 또는 서열
번호: 1362의 가변 중쇄 서열을 내포하고 및/또는 서열 번호: 1381의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하
는 서열 번호: 1384; 서열 번호: 1386; 및 서열 번호: 1388의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 더
욱 내포하거나, 또는 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원
결합 단편, 또는 거기에 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열들의 조합을 내포하
는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 예
시되는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거
기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0471] 본 발명은 서열 번호: 1361의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1363; 서열 번호: 1365; 서
열 번호: 1367; 및 서열 번호: 1369의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1362
의 가변 중쇄 서열 및/또는 서열 번호: 1381의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1383; 서열
번호: 1385; 서열 번호: 1387; 및 서열 번호: 1389의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서
열 번호: 1382의 가변 경쇄 서열, 또는 이들 폴리펩티드 서열의 조합, 또는 그것에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%,
97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 더욱 예기한다.
- [0472] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편 또는 단편은 이들 FRs, CDRs, 가변 중
쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄
서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0473] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1361의 폴리펩티드
서열, 또는 서열 번호: 1362의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하
거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 서열
번호: 1381의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1382의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동
일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0474] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1361의 중쇄
서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1364; 서열 번호: 1366; 및 서열 번호: 1368의 폴리펩티드
서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1362의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동
일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0475] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1381의 경쇄
서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1384; 서열 번호: 1386; 및 서열 번호: 1388의 폴리펩티드
서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동
일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0476] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1361의 중쇄
서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1363; 서열 번호: 1365; 서열 번호: 1367; 및 서열 번호: 1369
의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1362의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최
소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0477] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 주체 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1381의
경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1383; 서열 번호: 1385; 서열 번호: 1387; 및 서열 번호:
1389의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에
최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0478] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항체 단편 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합

단편을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1362의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1362의 가변 중쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1364; 서열 번호: 1366; 및 서열 번호: 1368); 및 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1384; 서열 번호: 1386; 및 서열 번호: 1388), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열. 본 발명의 다른 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1362의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1362의 가변 중쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1363; 서열 번호: 1365; 서열 번호: 1367; 및 서열 번호: 1369); 및 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1383; 서열 번호: 1385; 서열 번호: 1387; 및 서열 번호: 1389), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열.

[0479] 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체는 서열 번호: 1361 및 서열 번호: 1381, 또는 서열 번호: 1362 및 서열 번호: 1382를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성되는 Ab10.H4, 또는 Ab10.H4의 CDRs를 포함하고 본원에서 진술된 생물학적 활성 중에서 최소한 한 가지를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이거나, 또는 PACAP에 결합하는데 Ab10.H4와 경쟁하는 항-PACAP 항체, 바람직하게는 Ab10.H4의 서열과 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 내포하는 항체, 또는 PACAP 상에서 Ab10.H4와 동일한 또는 중복 에피토프(들)에 결합하는 항체이다.

[0480] 본 발명의 추가의 구체예에서, 항원 결합 단편은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab10.H4에 대하여, Fab 단편은 바람직하게는, 서열 번호: 1362의 가변 중쇄 서열 및 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 본 발명의 이러한 구체예는 PACAP에 대한 결합 특이성을 유지하는, 서열 번호: 1362 및/또는 서열 번호: 1382의 부가, 결실 및 변이체를 내포하는 Fabs를 더욱 포함한다.

[0481] 본원에서 설명된 본 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 Ab10.H4의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab10.H4 및 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 홀배수체 또는 이배수체 효모, 예를 들면, 홀배수체 또는 이배수체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0482] 추가 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H4의 중쇄 및/또는 경쇄뿐만 아니라 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 단편, 변이체 및 조합, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다.

[0483] 항체 Ab10.H5

[0484] 한 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1410의 중쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1402의 중쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1401의 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.

[0485] 한 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:

[0486] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLNSYYMTWVRQAPGKGLEWIGFIDAGGDAYYASWAKGRFTISRDNKNTVYLQMNLSRAEDTAVYFCARDLDLWGQGTILTVVSS (서열 번호: 1402).

[0487] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H5와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 서열 번호: 1244, 1245 또는 1246의 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:

[0488] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDNLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF

SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 1410).

- [0489] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1430의 경쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1422의 경쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1421의 서열을 포함하는 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0490] 다른 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0491] QLTQSPSTLSASVGRVTITTCQSSSEVYGNLAWFQKPKGKAPKFLIYEASKLESGVPSRFRSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCAGGDISEGVAFGGGTKVEIKR (서열 번호: 1422).
- [0492] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H5와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0493] TVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 1430).
- [0494] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1401의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1404; 서열 번호: 1406; 및 서열 번호: 1408의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 내포하거나, 또는 서열 번호: 1402의 가변 중쇄 서열을 내포하고 및/또는 서열 번호: 1421의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1424; 서열 번호: 1426; 및 서열 번호: 1428의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 더욱 내포하거나, 또는 서열 번호: 1422의 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편, 또는 거기에 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열들의 조합을 내포하는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 예시되는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0495] 본 발명은 서열 번호: 1401의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1403; 서열 번호: 1405; 서열 번호: 1407; 및 서열 번호: 1409의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1402의 가변 중쇄 서열 및/또는 서열 번호: 1421의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1423; 서열 번호: 1425; 서열 번호: 1427; 및 서열 번호: 1429의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1422의 가변 경쇄 서열, 또는 이들 폴리펩티드 서열의 조합, 또는 그것에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 더욱 예기한다.
- [0496] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편 또는 단편은 이들 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0497] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1401의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1402의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1421의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1422의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0498] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1401의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1404; 서열 번호: 1406; 및 서열 번호: 1408의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1402의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0499] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1421의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1424; 서열 번호: 1426; 및 서열 번호: 1428의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1422의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0500] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1401의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1403; 서열 번호: 1405; 서열 번호: 1407; 및 서열 번호: 1409의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1402의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최

- [0511] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H6과 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 서열 번호: 1244, 1245 또는 1246의 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0512] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTWVNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGVNFCSCVMHEALHNYHTQKSLSPGK (서열 번호: 1450).
- [0513] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1470의 경쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1462의 경쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1461의 서열을 포함하는 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0514] 다른 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0515] QVLTQPSTLSASVGRVITTCQSSSEVYGNLAWFQKPKGKPKFLIYEASKLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCAGGDISEGVAFGGG TKVEIKR (서열 번호: 1462).
- [0516] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H6과 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0517] TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 1470).
- [0518] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1441의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1444; 서열 번호: 1446; 및 서열 번호: 1448의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 내포하거나, 또는 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 서열을 내포하고 및/또는 서열 번호: 1461의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1464; 서열 번호: 1466; 및 서열 번호: 1468의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 더욱 내포하거나, 또는 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편, 또는 거기에 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열들의 조합을 내포하는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 예시되는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0519] 본 발명은 서열 번호: 1441의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1443; 서열 번호: 1445; 서열 번호: 1447; 및 서열 번호: 1449의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 서열 및/또는 서열 번호: 1461의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1463; 서열 번호: 1465; 서열 번호: 1467; 및 서열 번호: 1469의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 서열, 또는 이들 폴리펩티드 서열의 조합, 또는 그것에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 더욱 예기한다.
- [0520] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편 또는 단편은 이들 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0521] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1441의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1442의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1461의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1462의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0522] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1441의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1444; 서열 번호: 1446; 및 서열 번호: 1448의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0523] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1461의 경쇄

서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1464; 서열 번호: 1466; 및 서열 번호: 1468의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0524] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1441의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1443; 서열 번호: 1445; 서열 번호: 1447; 및 서열 번호: 1449의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0525] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 주체 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1461의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1463; 서열 번호: 1465; 서열 번호: 1467; 및 서열 번호: 1469의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0526] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항체 단편 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1444; 서열 번호: 1446; 및 서열 번호: 1448); 및 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1464; 서열 번호: 1466; 및 서열 번호: 1468), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열. 본 발명의 다른 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1443; 서열 번호: 1445; 서열 번호: 1447; 및 서열 번호: 1449); 및 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1463; 서열 번호: 1465; 서열 번호: 1467; 및 서열 번호: 1469), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열.

[0527] 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체는 서열 번호: 1441 및 서열 번호: 1461, 또는 서열 번호: 1442 및 서열 번호: 1462를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성되는 Ab10.H6, 또는 Ab10.H6의 CDRs를 포함하고 본원에서 진술된 생물학적 활성 중에서 최소한 한 가지를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이거나, 또는 PACAP에 결합하는데 Ab10.H6과 경쟁하는 항-PACAP 항체, 바람직하게는 Ab10.H6의 서열과 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 내포하는 항체, 또는 PACAP 상에서 Ab10.H6과 동일한 또는 중복 에피토프(들)에 결합하는 항체이다.

[0528] 본 발명의 추가의 구체예에서, 항원 결합 단편은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab10.H6에 대하여, Fab 단편은 바람직하게는, 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 서열 및 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 본 발명의 이러한 구체예는 PACAP에 대한 결합 특이성을 유지하는, 서열 번호: 1442 및/또는 서열 번호: 1462의 부가, 결실 및 변이체를 내포하는 Fabs를 더욱 포함한다.

[0529] 본원에서 설명된 본 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 Ab10.H6의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab10.H6 및 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 홉배수체 또는 이배수체 효모, 예를 들면, 홉배수체 또는 이배수체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0530] 추가 구체예에서, 본 발명은 Ab10.H6의 중쇄 및/또는 경쇄뿐만 아니라 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 단편, 변이체 및 조합, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다.

[0531] 항체 Ab21.H2

[0532] 한 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1490의 중쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1482의 중쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1481의 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원

결합 단편을 포함한다.

- [0533] 한 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0534] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSSYYMTWVRQAPGKGLEWIGFIDAGGSAYYATWAKGRFTISRDN SKNTVYLQMNLSRAEDTAVYFCARDL DLWGQGTLVTVSS (서열 번호: 1482).
- [0535] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab21.H2와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 서열 번호: 1244, 1245 또는 1246의 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0536] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHITCPCCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 1490).
- [0537] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1510의 경쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1502의 경쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1501의 서열을 포함하는 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0538] 다른 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0539] AVL TQSPSTLSASV GDRVTITCKSSESVYGDYLAWFQQKPGKAPKQLIYDASTLASGVSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFFATYYCAGGVVSAGVAFGGG TKVEIKR (서열 번호: 1502).
- [0540] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab21.H2와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0541] TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 1510).
- [0542] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1481의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1484; 서열 번호: 1486; 및 서열 번호: 1488의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 내포하거나, 또는 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 서열을 내포하고 및/또는 서열 번호: 1501의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1504; 서열 번호: 1506; 및 서열 번호: 1508의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 더욱 내포하거나, 또는 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편, 또는 거기에 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열들의 조합을 내포하는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 예시되는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0543] 본 발명은 서열 번호: 1481의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1483; 서열 번호: 1485; 서열 번호: 1487; 및 서열 번호: 1489의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 서열 및/또는 서열 번호: 1501의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1503; 서열 번호: 1505; 서열 번호: 1507; 및 서열 번호: 1509의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 서열, 또는 이들 폴리펩티드 서열의 조합, 또는 그것에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 더욱 예기한다.
- [0544] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편 또는 단편은 이들 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0545] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1481의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1482의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1501의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1502의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동

일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

- [0546] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1481의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1484; 서열 번호: 1486; 및 서열 번호: 1488의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0547] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1501의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1504; 서열 번호: 1506; 및 서열 번호: 1508의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0548] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1481의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1483; 서열 번호: 1485; 서열 번호: 1487; 및 서열 번호: 1489의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0549] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 주체 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1501의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1503; 서열 번호: 1505; 서열 번호: 1507; 및 서열 번호: 1509의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0550] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항체 단편 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1484; 서열 번호: 1486; 및 서열 번호: 1488); 및 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1504; 서열 번호: 1506; 및 서열 번호: 1508), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열. 본 발명의 다른 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1483; 서열 번호: 1485; 서열 번호: 1487; 및 서열 번호: 1489); 및 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1503; 서열 번호: 1505; 서열 번호: 1507; 및 서열 번호: 1509), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열.
- [0551] 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체는 서열 번호: 1481 및 서열 번호: 1501, 또는 서열 번호: 1482 및 서열 번호: 1502를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성되는 Ab21.H2, 또는 Ab21.H2의 CDRs를 포함하고 본원에서 진술된 생물학적 활성 중에서 최소한 한 가지를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이거나, 또는 PACAP에 결합하는데 Ab21.H2와 경쟁하는 항-PACAP 항체, 바람직하게는 Ab21.H2의 서열과 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 내포하는 항체, 또는 PACAP 상에서 Ab21.H2와 동일한 또는 중복 에피토프(들)에 결합하는 항체이다.
- [0552] 본 발명의 추가의 구체예에서, 항원 결합 단편은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab21.H2에 대하여, Fab 단편은 바람직하게는, 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 서열 및 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 본 발명의 이러한 구체예는 PACAP에 대한 결합 특이성을 유지하는, 서열 번호: 1482 및/또는 서열 번호: 1502의 부가, 결실 및 변이체를 내포하는 Fabs를 더욱 포함한다.
- [0553] 본원에서 설명된 본 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 Ab21.H2의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab21.H2 및 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 홉배수체 또는 이배수체 효모, 예를 들면, 홉배수체 또는 이배수체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0554] 추가 구체예에서, 본 발명은 Ab21.H2의 중쇄 및/또는 경쇄뿐만 아니라 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열

중에서 하나 또는 그 이상의 단편, 변이체 및 조합, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다.

- [0555] 항체 Ab21.H3
- [0556] 한 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1530의 중쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1522의 중쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1521의 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0557] 한 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0558] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLSSYYMTWVRQAPGKGLEWIGFIDAGGSAYYATWAKGRFTISRDN SKNTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARDLDLW GQGTLVTVSS (서열 번호: 1522).
- [0559] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab21.H3과 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 서열 번호: 1244, 1245 또는 1246의 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0560] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS CDKTHICTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNYHTQKSLSPGK (서열 번호: 1530).
- [0561] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1550의 경쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1542의 경쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1541의 서열을 포함하는 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0562] 다른 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0563] DIQLTQSPSTLSASVGDRTVITCKSSESVYGDYLAWFQQKPGKAPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFATYYCAGGYVSAGVAFGG GTKVEIKR (서열 번호: 1542).
- [0564] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab21.H3과 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:
- [0565] TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (서열 번호: 1550).
- [0566] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1521의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1524; 서열 번호: 1526; 및 서열 번호: 1528의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 내포하거나, 또는 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 서열을 내포하고 및/또는 서열 번호: 1541의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1544; 서열 번호: 1546; 및 서열 번호: 1548의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 더욱 내포하거나, 또는 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편, 또는 거기에 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열들의 조합을 내포하는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 예시되는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0567] 본 발명은 서열 번호: 1521의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1523; 서열 번호: 1525; 서열 번호: 1527; 및 서열 번호: 1529의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 서열 및/또는 서열 번호: 1541의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1543; 서열 번호: 1545; 서열 번호: 1547; 및 서열 번호: 1549의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 서열, 또는 이들 폴리펩티드 서열의 조합, 또는 그것에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 더욱 예기한다.
- [0568] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편 또는 단편은 이들 FRs, CDRs, 가변 중

쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

- [0569] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1521의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1522의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1541의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1542의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0570] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1521의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1524; 서열 번호: 1526; 및 서열 번호: 1528의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0571] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1541의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1544; 서열 번호: 1546; 및 서열 번호: 1548의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0572] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1521의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1523; 서열 번호: 1525; 서열 번호: 1527; 및 서열 번호: 1529의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0573] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 주체 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1541의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1543; 서열 번호: 1545; 서열 번호: 1547; 및 서열 번호: 1549의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0574] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항체 단편 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1524; 서열 번호: 1526; 및 서열 번호: 1528); 및 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1544; 서열 번호: 1546; 및 서열 번호: 1548), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열. 본 발명의 다른 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1523; 서열 번호: 1525; 서열 번호: 1527; 및 서열 번호: 1529); 및 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1543; 서열 번호: 1545; 서열 번호: 1547; 및 서열 번호: 1549), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열.
- [0575] 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체는 서열 번호: 1521 및 서열 번호: 1541, 또는 서열 번호: 1522 및 서열 번호: 1542를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성되는 Ab21.H3, 또는 Ab21.H3의 CDRs를 포함하고 본원에서 진술된 생물학적 활성 중에서 최소한 한 가지를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이거나, 또는 PACAP에 결합하는데 Ab21.H3과 경쟁하는 항-PACAP 항체, 바람직하게는 Ab21.H3의 서열과 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 내포하는 항체, 또는 PACAP 상에서 Ab21.H3과 동일한 또는 중복 에피토프(들)에 결합하는 항체이다.
- [0576] 본 발명의 추가의 구체예에서, 항원 결합 단편은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab21.H3에 대하여, Fab 단편은 바람직하게는, 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 서열 및 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 본 발명의 이러한 구체예는 PACAP에 대한 결합 특이성을 유지하는, 서열 번호: 1522 및/또는 서열 번호: 1542의 부가, 결실 및 변이체를 내포하는 Fabs를 더욱 포함한다.
- [0577] 본원에서 설명된 본 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 Ab21.H3의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될

수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab21.H3 및 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 홉배수체 또는 이배수체 효모, 예를 들면, 홉배수체 또는 이배수체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0578] 추가 구체예에서, 본 발명은 Ab21.H3의 중쇄 및/또는 경쇄뿐만 아니라 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 단편, 변이체 및 조합, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다.

[0579] 항체 Ab21.H4

[0580] 한 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1570의 중쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1562의 중쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1561의 서열을 포함하는 중쇄 서열을 소유하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.

[0581] 한 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:

[0582] EVQLVESGGGLVQPQGLRLSCAASGIDLSYYMTWVRQAPGKLEWIGFIDAGGSAYYATWAKGRFTISRDNKNTVYLQMSLRAEDTAVYFCARDLWVGQGLVTVSS (서열 번호: 1562).

[0583] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab21.H4와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 서열 번호: 1244, 1245 또는 1246의 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 중쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:

[0584] ASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGLCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHITCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK (서열 번호: 1570).

[0585] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1590의 경쇄 불변 영역에 연결된 서열 번호: 1582의 경쇄 가변 영역으로 구성되는 서열 번호: 1581의 서열을 포함하는 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다.

[0586] 다른 구체예에서, 본 발명은 아래에 진술된 서열을 포함하는 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:

[0587] DIVLTQSPSTLSASVGDRTITCKSESIVYGDYLAWFQKPKGKAPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCAGGYVSAGVAFGGGTKVEIKR (서열 번호: 1582).

[0588] 다른 구체예에서, 본 발명은 Ab21.H4와 동일한 에피토프에 결합하고, 그리고 아래에 진술된 서열을 포함하는 불변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편을 포함한다:

[0589] TVAAPSIVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYVEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 1590).

[0590] 다른 구체예에서, 본 발명은 서열 번호: 1561의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1564; 서열 번호: 1566; 및 서열 번호: 1568의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 내포하거나, 또는 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 서열을 내포하고 및/또는 서열 번호: 1581의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1584; 서열 번호: 1586; 및 서열 번호: 1588의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개를 더욱 내포하거나, 또는 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 서열을 내포하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편, 또는 거기에 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열들의 조합을 내포하는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 예시되는 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0591] 본 발명은 서열 번호: 1561의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1563; 서열 번호: 1565; 서

열 번호: 1567; 및 서열 번호: 1569의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 서열 및/또는 서열 번호: 1581의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1583; 서열 번호: 1585; 서열 번호: 1587; 및 서열 번호: 1589의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 서열, 또는 이들 폴리펩티드 서열의 조합, 또는 그것에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 더욱 예기한다.

- [0592] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편 또는 단편은 이들 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0593] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1561의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1562의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1581의 폴리펩티드 서열, 또는 서열 번호: 1582의 폴리펩티드 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 폴리펩티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0594] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1561의 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1564; 서열 번호: 1566; 및 서열 번호: 1568의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0595] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1581의 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1584; 서열 번호: 1586; 및 서열 번호: 1588의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개 또는 3개, 또는 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0596] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1561의 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1563; 서열 번호: 1565; 서열 번호: 1567; 및 서열 번호: 1569의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0597] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 주체 항체 및 항원 결합 단편은 서열 번호: 1581의 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1583; 서열 번호: 1585; 서열 번호: 1587; 및 서열 번호: 1589의 폴리펩티드 서열 중에서 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0598] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항체 단편 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 및 항원 결합 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1564; 서열 번호: 1566; 및 서열 번호: 1568); 및 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 영역의 상보성 결정 영역 (서열 번호: 1584; 서열 번호: 1586; 및 서열 번호: 1588), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열. 본 발명의 다른 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체의 단편은 다음의 항체 단편 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 영역; 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 영역; 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1563; 서열 번호: 1565; 서열 번호: 1567; 및 서열 번호: 1569); 및 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 영역의 프레임워크 영역 (서열 번호: 1583; 서열 번호: 1585; 서열 번호: 1587; 및 서열 번호: 1589), 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열.
- [0599] 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체는 서열 번호: 1561 및 서열 번호: 1581, 또는 서열 번호: 1562 및 서열 번호: 1582를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성되는 Ab21.H4, 또는 Ab21.H4의 CDRs를 포함하고 본원에서 진술된 생물학적 활성 중에서 최소한 한 가지를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이거나, 또는 PACAP에 결합하는데 Ab21.H4와 경쟁하는 항-PACAP 항체, 바람직하게는 Ab21.H4의 서열과 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 내포하는 항체, 또는 PACAP 상에서 Ab21.H4와 동일한 또는 중복 에피토프(들)에 결합하는 항체이다.

- [0600] 본 발명의 추가의 구체예에서, 항원 결합 단편은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab21.H4에 대하여, Fab 단편은 바람직하게는, 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 서열 및 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 본 발명의 이러한 구체예는 PACAP에 대한 결합 특이성을 유지하는, 서열 번호: 1562 및/또는 서열 번호: 1582의 부가, 결실 및 변이체를 내포하는 Fabs를 더욱 포함한다.
- [0601] 본원에서 설명된 본 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 Ab21.H4의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab21.H4 및 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충, 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 홉배수체 또는 이배수체 효모, 예를 들면, 홉배수체 또는 이배수체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0602] 추가 구체예에서, 본 발명은 Ab21.H4의 중쇄 및/또는 경쇄뿐만 아니라 FRs, CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 단편, 변이체 및 조합, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열, 또는 거기에 최소한 90% 또는 95% 동일한 서열을 포함하는, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다.
- [0603] 다른 구체예에서, 본 발명은 다음에서 선택되는 V_H 폴리펩티드 서열: 서열 번호: 962; 서열 번호: 1282; 서열 번호: 1322; 서열 번호: 1362; 서열 번호: 1402; 서열 번호: 1442; 서열 번호: 842; 서열 번호: 1202; 서열 번호: 1482; 서열 번호: 1522; 서열 번호: 1562 서열 번호: 882; 서열 번호: 922, 또는 이들의 변이체를 포함하고; 그리고 다음에서 선택되는 V_L 폴리펩티드 서열: 서열 번호: 982; 서열 번호: 1302; 서열 번호: 1342; 서열 번호: 1382; 서열 번호: 1422; 서열 번호: 1462; 서열 번호: 862; 서열 번호: 1222; 서열 번호: 1502; 서열 번호: 1542; 서열 번호: 1582; 서열 번호: 902; 서열 번호: 942, 또는 이들의 변이체를 더욱 포함하는 단리된 항-PACAP 항체를 예기하는데, 여기서 상기 V_H 또는 V_L 폴리펩티드 내에 프레임워크 영역 잔기 ("FR 잔기") 및/또는 CDR 잔기 중에서 하나 또는 그 이상이 PACAP에 특이적으로 결합하는 항-PACAP 항체를 유발하는 다른 아미노산 잔기로 치환되었다. 본 발명은 또한, 이들 항체의 인간화 및 키메라 형태를 포함한다. 키메라 및 인간화 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 불변 영역으로부터 유래된 Fc를 포함할 수 있다.
- [0604] 본 발명의 한 구체예에서, 키메라 또는 인간화 항체 또는 단편 또는 V_H 또는 V_L 폴리펩티드는 하나 또는 그 이상의 토끼 항체, 예를 들면, 클론 토끼 B 세포 개체군으로부터 단리된 토끼 항체로부터 기원하거나 또는 유래된다.
- [0605] 일부 양상에서, 본 발명은 본원에서 개시된 바와 같은 항-PACAP 항체 또는 이의 단편을 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 본원에서 개시된 바와 같은 항-PACAP 항체 또는 이의 단편을 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0606] 일부 양상에서, 본 발명은 본원에서 개시된 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 PACAP에 결합에 대해 경쟁하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0607] 일부 양상에서, 본 발명은 본원에서 개시된 바와 같은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다.
- [0608] 일부 양상에서, 본 발명은 본원에서 개시된 바와 같은 최소한 하나의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 포함하는 제약학적 또는 진단적 조성물을 제공한다.
- [0609] 일부 양상에서, 본 발명은 개체에서 상승된 PACAP 수준과 연관된 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에서 개시된 바와 같은 최소한 하나의 단리된 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 효과량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0610] 일부 양상에서, 본 발명은 개체에서 PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R에 대한 PACAP의 결합을 저해하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에서 개시된 바와 같은 최소한 하나의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 효과량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0611] 일부 양상에서, 본 발명은 PACAP에 선별적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하는데, 여기서 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PACAP에 5×10^{-5} M, 10^{-5} M, 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M,

10^{-8} M, 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 또는 10^{-13} M보다 적거나 또는 이와 동등한 K_D ; 바람직하게는, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 또는 10^{-12} M보다 적거나 또는 이와 동등한 K_D ; 더욱 바람직하게는, 약 100 pM보다 적거나, 약 50 pM보다 적거나, 약 40 pM보다 적거나, 약 25 pM보다 적거나, 약 1 pM보다 적거나, 약 10 pM 및 약 100 pM 사이에서, 약 1 pM 및 약 100 pM 사이에서, 또는 약 1 pM 및 약 10 pM 사이에서 K_D 로 결합한다. 바람직하게는, 항-PACAP 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 VIP와 교차반응성을 갖지 않거나 또는 최소 교차반응성을 갖는다.

[0612] 본 발명 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 작동체 모이어티, 예를 들면, 화학적 링커, 검출가능한 모이어티, 예를 들면, 예로서 형광 염료, 효소, 기질, 생물발광 물질, 방사성 물질, 그리고 화학발광 모이어티, 또는 기능적 모이어티, 예를 들면, 예로서 스트렙타비딘, 아비딘, 비오틴, 세포독소, 세포독성 작용제 및 방사성 물질을 추가하기 위해 변역후 변형될 수 있다.

[0613] 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 또한, 추가 이점, 예를 들면, 폴리펩티드의 증가된 용해도, 안정성 및 순환 시간 (생체내 반감기), 또는 감소된 면역원성을 제공하기 위해 화학적으로 변형될 수 있다 (U.S. 특허 번호 4,179,337을 참조한다). 유도체화를 위한 화학적 모이어티는 수용성 중합체, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜 공중합체, 카르복시메틸셀룰로오스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 기타 등등에서 선택될 수 있다. 항체 및 이들의 단편은 분자 내에 무작위 위치에서, 또는 분자 내에 미리 결정된 위치에서 변형될 수 있고, 그리고 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 부착된 화학적 모이어티를 포함할 수 있다.

[0614] 중합체는 임의의 분자량일 수 있고, 그리고 분지되거나 또는 분지되지 않을 수 있다. 폴리에틸렌 글리콜의 경우에, 바람직한 분자량은 취급 및 제조에서 용이함을 위해 약 1 kDa 및 약 100 kDa 사이이다 (용어 "약"은 폴리에틸렌 글리콜의 제조물에서, 일부 분자가 진술된 분자량보다 다소 많거나 적은 무게가 나갈 것이라는 것을 지시한다). 원하는 치료적 프로파일 (가령, 원하는 지속된 방출의 지속 기간, 생물학적 활성에 대한 효과 (만약 있다면), 취급에서 용이함, 항원성의 정도 또는 결여, 그리고 치료적 단백질 또는 유사체에 대한 폴리에틸렌 글리콜의 다른 공지된 효과)에 따라, 다른 크기가 이용될 수 있다. 가령, 폴리에틸렌 글리콜은 약 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10,000, 10,500, 11,000, 11,500, 12,000, 12,500, 13,000, 13,500, 14,000, 14,500, 15,000, 15,500, 16,000, 16,500, 17,000, 17,500, 18,000, 18,500, 19,000, 19,500, 20,000, 25,000, 30,000, 35,000, 40,000, 50,000, 55,000, 60,000, 65,000, 70,000, 75,000, 80,000, 85,000, 90,000, 95,000, 또는 100,000 kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 분지된 폴리에틸렌 글리콜은 예로서, U.S. 특허 번호 5,643,575; Morpurgo et al., *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 56:59-72 (1996); Vorobjev et al., *Nucleosides and Nucleotides*, 18:2745-2750 (1999); 및 Caliceti et al., *Bioconjug. Chem.*, 10:638-646 (1999)에서 설명되고, 이들 발명은 각각 본원에서 참조로서 편입된다.

[0615] 당업자에게 가용한 다수의 부착 방법이 있다 (가령, PEG를 G-CSF에 연계하는 방법을 개시하는, 본원에서 참조로서 편입된 EP 0,401,384; 및 Malik et al., *Exp. Hematol.*, 20:1028-1035 (1992) (트레일 염화물을 이용한 GM-CSF의 폐길화를 보고함)를 참조한다). 가령, 폴리에틸렌 글리콜은 반응성 기, 예를 들면, 유리 아미노 또는 카르복실 기를 거쳐 아미노산 잔기를 통해 공유 결합될 수 있다. 반응성 기는 활성화된 폴리에틸렌 글리콜 분자가 결합될 수 있는 것들이다. 유리 아미노 기를 갖는 아미노산 잔기는 리신 잔기 및 N 말단 아미노산 잔기를 포함할 수 있다; 유리 카르복실 기를 갖는 것들은 아스파르트산 잔기 글루타민산 잔기 및 C 말단 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 술폰드릴 기 또한 폴리에틸렌 글리콜 분자를 부착하기 위한 반응성 기로서 이용될 수 있다. 아미노 기에서 부착, 예를 들면, N 말단 또는 리신 기에서 부착이 치료적 목적을 위해 바람직하다.

[0616] 상기에서 제안된 바와 같이, 폴리에틸렌 글리콜은 다수의 아미노산 잔기 중에서 한 가지에 연쇄를 통해 단백질에 부착될 수 있다. 가령, 폴리에틸렌 글리콜은 리신, 히스티딘, 아스파르트산, 글루타민산 또는 시스테인 잔기에 공유 결합을 통해 폴리펩티드에 연결될 수 있다. 하나 또는 그 이상의 반응 화학이 폴리에틸렌 글리콜을 특정한 아미노산 잔기 (가령, 리신, 히스티딘, 아스파르트산, 글루타민산 또는 시스테인)에 또는 하나 이상의 유형의 아미노산 잔기 (가령, 리신, 히스티딘, 아스파르트산, 글루타민산, 시스테인 및 이들의 조합)에 부착하는데 이용될 수 있다.

[0617] 대안으로, 항체 또는 이들의 항원 결합 단편은 알부민 (재조합 인간 혈청 알부민 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함하지만 이들에 한정되지 않음 (가령, 본원에서 전체적으로 참조로서 편입되는 U.S. 특허 번호 5,876,969, EP 0,413,622, 그리고 U.S. 특허 번호 5,766,883을 참조한다)), 또는 다른 순환하는 혈액 단백질, 예를 들면,

트랜스페린 또는 페리틴과의 융합을 통해 증가된 생체내 반감기를 가질 수 있다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 폴리펩티드 및/또는 항체 (이들의 단편 또는 변이체 포함)는 성숙 형태의 인간 혈청 알부민 (다시 말하면, 본원에서 전체적으로 참조로서 편입되는 EP 0,322,094의 **도면 1** 및 **2**에서 보여지는 바와 같은 인간 혈청 알부민의 아미노산 1-585)과 융합된다. 본 발명의 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 역시 본 발명에 의해 포괄된다.

- [0618] 검출가능한 모이어티에 관하여, 다른 예시적인 효소는 양고추냉이 과산화효소, 아세틸콜린 에스테라아제, 알칼리 인산분해효소, *베타*-갈락토시다아제, 그리고 루시페라아제를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 다른 예시적인 형광 물질은 로다민, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시안산염, 옴벨리페론, 디클로로트리아지닐아민, 피코에리트린, 그리고 단일 염화물을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 다른 예시적인 화학발광 모이어티는 루미놀을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 예시적인 방사성 물질은 요오드 125 (¹²⁵I), 탄소 14 (¹⁴C), 황 35 (³⁵S), 삼중수소 (³H) 및 인 32 (³²P)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0619] 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 검출가능한 모이어티 등에 접합하기 위한 방법은 당해 분야에서 공지된다, 예를 들면, 예로서 이들 방법은 Hunter et al., *Nature*, 144:945 (1962); David et al., *Biochemistry*, 13:1014 (1974); Pain et al., *J. Immunol. Meth.*, 40:219 (1981); 및 Nygren, J., *Histochem. and Cytochem.*, 30:407 (1982)에 의해 설명된다.
- [0620] 본원에서 설명된 구체예는 본원에서 진술된 항체, 항체 단편, 디아바디, SMIPs, 카멜바디, 나노바디, IgNAR, 폴리펩티드, 가변 영역 및 CDRs에 실제적으로 상동한 변이체 및 등가물을 더욱 포함한다. 이들은 예로서, 보존성 치환 돌연변이 (다시 말하면, 유사한 아미노산에 의한 하나 또는 그 이상의 아미노산의 치환)를 내포할 수 있다. 가령, 보존성 치환은 동일한 일반적인 부류 내에 다른 아미노산으로 아미노산의 치환, 예를 들면, 다른 산성 아미노산으로 산성 아미노산의 치환, 다른 염기성 아미노산으로 염기성 아미노산의 치환, 또는 다른 중성 아미노산으로 중성 아미노산의 치환을 지칭한다. 보존성 아미노산 치환에 의해 의도되는 것은 당해 분야에서 널리 공지된다.
- [0621] 다른 구체예에서, 본 발명은 본원에서 진술된 항원 결합 단편, 가변 영역 및 CDRs의 폴리펩티드 서열 중에서 임의의 한 가지 또는 그 이상에 최소한 90% 또는 그 이상의 서열 상동성을 갖는 폴리펩티드 서열을 예기한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명은 본원에서 진술된 항원 결합 단편, 가변 영역 및 CDRs의 폴리펩티드 서열 중에서 임의의 한 가지 또는 그 이상에 최소한 95% 또는 그 이상의 서열 상동성, 이보다 더욱 바람직하게는 최소한 98% 또는 그 이상의 서열 상동성, 그리고 훨씬 바람직하게는 최소한 99% 또는 그 이상의 서열 상동성을 갖는 폴리펩티드 서열을 예기한다.
- [0622] 핵산 및 아미노산 서열 사이에 상동성을 결정하기 위한 방법은 당업자에게 널리 알려져 있다.
- [0623] 다른 구체예에서, 본 발명은 항-PACAP 활성을 더욱 갖는 본원에서 진술된 항원 결합 단편, 가변 영역 및 CDRs의 상기-언급된 폴리펩티드 동족체를 더욱 예기한다. 항-PACAP 활성의 무제한적 실례, 예를 들면, PAC1-R, VPAC1-R 및/또는 VPAC2-R에 PACAP 결합을 저해하고, 따라서 cAMP의 감소된 생산을 유발하는 능력이 본원에서 진술된다.
- [0624] 다른 구체예에서, 본 발명은 항이디오타입 항체를 포함하지만 이들에 한정되지 않는, 임의의 진술한 서열에 결합하는 항체의 산출 및 용도를 더욱 예기한다. 한 예시적인 구체예에서, 이런 항이디오타입 항체는 항-PACAP 항체의 효과를 조정하거나, 감소시키거나, 또는 중화시키기 위해, 항-PACAP 항체를 제공받은 개체에 투여될 수 있었다. 이런 항체는 또한, 항-PACAP 항체의 존재에 의해 특징화되는 자가면역 질환의 치료에 유용할 수 있었다. 이런 항체, 예를 들면, 항이디오타입 항체의 다른 예시적인 용도는 예로서, 개체의 혈액 또는 다른 체액 내에 존재하는 항-PACAP 항체의 수준을 모니터링하기 위한 본 발명의 항-PACAP 항체의 검출이다. 가령, 한 구체예에서, 본 발명은 개체에서 상기 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편의 생체내 수준을 모니터링하거나, 또는 상기 항-PACAP 항체 또는 이들의 항원 결합 단편이 투여된 개체에서 상기 항-PACAP 항체를 중화시키기 위해 항이디오타입 항체를 이용하는 방법을 제공한다.
- [0625] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 임의의 다른 폴리뉴클레오티드 서열을 대체하는, 본원에서 설명된 임의의 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 항-PACAP 항체를 예기한다. 가령, 거기에 제한 없이, 본 발명은 본원에서 설명된 임의의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 서열의 조합을 포함하는 항체를 예기하고, 그리고 본원에서 설명된 임의의 다른 CDR 서열에 대한 본원에서 설명된 임의의 CDR 서열의 치환으로부터 발생하는 항체를 더욱

예기한다.

[0626] 항-PACAP 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 예시적인 폴리뉴클레오티드

[0627] 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다.

[0628] 항체 Ab10.H

[0629] 한 구체예에서, 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 961의 중쇄 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 972의 중쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 980의 중쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 971의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0630] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 962의 가변 중쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0631] gaggtgcagcttgtggagctctgggggaggcttgggtccagcctggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcaatagctactacatgacctgggtccgtcaggctccaggaagggtggagtgatcggattcattgatgctggtggtgacgcatactacgcgagctggcgaaaggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacctgtatctcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattctgtgctagagatcttgacttgtgggccaaggaccctcgtcaccgtctcgagc (서열 번호: 972).

[0632] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 970의 불변 중쇄 사슬 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0633] gcctccaccaaggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcactctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtctacagtctcaggactctactcctcagcagcgtgtgacctgtccctccagcagcttgggaccacagacctacatctgcaactggaatcacaagcccagcaaccaaggtggacaagaagttagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcactgaaactcctggggggaccgtcagctcttctcttcccccaaacccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccgaggagagcagtagcagcagcactacgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcgaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaacctctccaagccaaaggcagccccgagaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggtctctatcccagcagatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggaacgtcttctcatgctcgtgatgcatgaggctctgcacaacctacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호: 980).

[0634] 본 발명의 다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 981의 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 992의 경쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1000의 경쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 991의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0635] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 982의 가변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0636] gacgcccagctgaccagctctcttccacctgtctgcatctgtaggagacagagtcacatcacttgtcagtcagtgagagtggttacggtaactacttagcctggtttcagcagaaaccaggaagccctaaagtctctgatctatgaagcatccaaactggaatctggagtcctcaaggttcagcggcagtggtctggaacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgatttgcaacttactactgtgcaggcggatattagtgaaaggtgtgcttctcgccgga ggaaccaaggtggaatcaaact (서열 번호: 992).

[0637] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 990의 불변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0638] acggtagcggcccatctgtcttcatcttcccgcctctgatgagcagtgaaactggaactgcctctgttgtgtgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggttaactcccagagagtggtcacagagcaggacagcaaggacagcactacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaagctacgcctgcgaagtcacccatcaggcctgagctcgcccgtcacaagagcttcaacaggggagagtggt (서열 번호: 1000).

[0639] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 961의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 962의 가변 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 974; 서열 번호: 976; 및 서열 번호: 978의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 981의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 982의 가변 경쇄 서열의 CDRs (초가

변 영역)에 상응하는 서열 번호: 994; 서열 번호: 996; 및 서열 번호: 998의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0640] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 961의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 962의 가변 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 973; 서열 번호: 975; 서열 번호: 977; 및 서열 번호: 979의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 981의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 982의 가변 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 993; 서열 번호: 995; 서열 번호: 997; 및 서열 번호: 999의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 FRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0641] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항원 결합 단편을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 961의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 971; 서열 번호: 962의 가변 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 972; 서열 번호: 981의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 991; 서열 번호: 982의 가변 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 992; 서열 번호: 961의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 962의 가변 중쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 974; 서열 번호: 976; 및 서열 번호: 978); 서열 번호: 981의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 982의 가변 경쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 994; 서열 번호: 996; 및 서열 번호: 998); 서열 번호: 961의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 962의 가변 중쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 973; 서열 번호: 975; 서열 번호: 977; 및 서열 번호: 979); 및 서열 번호: 981의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 982의 가변 경쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 993; 서열 번호: 995; 서열 번호: 997; 및 서열 번호: 999).

[0642] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab10.H에 대하여, 전장 Ab10.H 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 961의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 971 및 서열 번호: 981의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 991을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0643] 본 발명의 다른 구체예는 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK-293 세포에서, 또는 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포, 예를 들면, 효모 피치아 (Pichia)에서 발현을 위한 발현 벡터 내로 통합된 이들 폴리뉴클레오티드를 예기한다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 설명된 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오티드의 발현 이후에 Ab10.H의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab10.H 또는 이의 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 이배체 효모, 예를 들면, 이배체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 Ab10.H 폴리뉴클레오티드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0644] 항체 Ab21

[0645] 한 구체예에서, 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 841의 중쇄 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 852의 중쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 860의 중쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 851의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0646] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 842의 가변 중쇄 폴리펩티드 서열을 인

코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

- [0647] cagtcggtggaggagtcgggggctcgctggtcacgcctgggacacccctgacactcacctgcacagtctctggaatcgacctcagtagctactacatgacctgggtccgccaggctccagggaagggtggaatgggtcggtatctattgatgctggtgtagcgcatactacgcgacctgggcaaaaggccgattcaccatctccaaagcctcgaccacggtggatctgaaaatcaccagtcgacaaccaggacacggccacctattctgtgccagagatcttgacttgtggggcccgggacacctggtcaccgtctcgagc (서열 번호: 852).
- [0648] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 850의 불변 중쇄 사슬 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:
- [0649] gcctccaccaagggccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccaaccggtgacggtgtctggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtctacagtcctcaggactctactcctcagcagcgtgtgacccgtgcctccagcagcttgggacaccagacctacatctgcaactggaatcacaagcccagcaaccaagggtggacaagaagttagcctccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaaactcctggggggaccgtcagcttctcttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccggggaggagcagtagccagcacgtacctggtggtcagcgtcctcacgctcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaacctctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcagatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctctacagcaagctcacggtggacaagagcaggtggcagcagggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacctacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호: 860).
- [0650] 본 발명의 다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 861의 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 872의 경쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 880의 경쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 871의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.
- [0651] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 862의 가변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:
- [0652] gccgctgtgaccagactccatctcccgtgtctgcagctgtgggagccacagtcagcatcagttgcaagtccagtgagagcgtttatggtgactacttagcctggtttcagcagaaaccagggcagcctcccagcaactgatctatgatgcatccactctggcatctggggtcccctcgcggttcaaaggcagtggtctgggacacagttactctcaccatcagcggcgtgcagctgtgacgatgctgccacttactactgtgcaggcggttatggttagtcaggtgtgcttccggcggaaggaccgaggtggtggtcaaact (서열 번호: 872).
- [0653] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 870의 불변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:
- [0654] acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgctgctgaaataacttctatcccagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggttaactcccaggagagtggtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaaagcagactacgagaacacaaagtctacgctgcgaagtacccatcaggccctgagctcgcccgtcacaagagcttcaacaggggagagtggt (서열 번호: 880).
- [0655] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 841의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 842의 가변 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 854; 서열 번호: 856; 및 서열 번호: 858의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 861의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 862의 가변 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 874; 서열 번호: 876; 및 서열 번호: 878의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0656] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 841의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 842의 가변 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 853; 서열 번호: 855; 서열 번호: 857; 및 서열 번호: 859의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 861의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 862의 가변 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 873; 서열 번호: 875; 서열 번호: 877; 및 서열 번호: 879의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로

로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 FRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0657] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항원 결합 단편을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 841의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 851; 서열 번호: 842의 가변 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 852; 서열 번호: 842의 가변 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 851; 서열 번호: 842의 가변 중쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 854; 서열 번호: 856; 및 서열 번호: 858); 서열 번호: 861의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 862의 가변 경쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 874; 서열 번호: 876; 및 서열 번호: 878); 서열 번호: 841의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 842의 가변 중쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 853; 서열 번호: 855; 서열 번호: 857; 및 서열 번호: 859); 및 서열 번호: 861의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 862의 가변 경쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 873; 서열 번호: 875; 서열 번호: 877; 및 서열 번호: 879).

[0658] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab21에 대하여, 전장 Ab21 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 841의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 851 및 서열 번호: 861의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 871을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0659] 본 발명의 다른 구체예는 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK-293 세포에서, 또는 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포, 예를 들면, 효모 피치아 (Pichia)에서 발현을 위한 발현 벡터 내로 통합된 이들 폴리뉴클레오티드를 예기한다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 설명된 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오티드의 발현 이후에 Ab21의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab21 또는 이의 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 이배체 효모, 예를 들면, 이배체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 Ab21 폴리뉴클레오티드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0660] 항체 Ab21.H

[0661] 한 구체예에서, 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1201의 중쇄 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1212의 중쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1220의 중쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1211의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0662] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1202의 가변 중쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0663] gaggtgcagcttgtggagctctggggaggcttggccagcctgggggctccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcagtagctactacatgacctgggtccgtcaggctccaggaagggtctggagtgatcggatctatctgatgctgggtggtagcgcactactacgcgacctgggcaaaagccgatcaccatctccagagacaatccaagaacacctgtatctcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatctctgtgctagagatctgacttggggccaaggaccctcgtcaccgtctcgagc (서열 번호: 1212).

[0664] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1210의 불변 중쇄 사슬 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0665] gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcactctgggggcacagcggcctgggctgcctggtcaaggactactccccgaaccggtgacgggtgctggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacacctcccggctgtcctacagtctcaggactctactcctcagcagcgtgtgaccgtgcctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaactggaatcacaagccagcaacaccaaggtggacaagaagttagcccaatct

tgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctctctccccccaaaaccaaggacacctcatgatc
tccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggcggcgtggagtgcataatgcc
aagacaaagccgaggaggagcagtagccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgc
aaggtctccaacaaagccctcccagcccccacgagaaaacatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccg
gaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcagcatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttc
tcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagacctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호: 1220).

[0666] 본 발명의 다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1221의 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1232의 경쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1240의 경쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1231의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0667] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1222의 가변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0668] gagccccagctgaccagctctcttccacctgtctgcatctgtaggagacagagtaccatcacttgttaagtcagtgagagcgtttatggtgactacttagcctggtttcagcagaaaccaggaagccctaaagcaactgatctatgatgcatccactctggcatctggagtccatcaaggttcagcggcagtggtctggaacagaattcactctaccatcagcagcctgcagcctgatgatgttgaacttactactgtgcagggcgttatgttagtgaggtgttcttccggcgga ggaaccaaggtggaatcaaact (서열 번호: 1232).

[0669] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1230의 불변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0670] acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggttaactcccaggagagtgacagagcaggacagcaaggacagcactacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctcggaagtcacccatcagggcctgagctcgccccgcacaaagagcttcaac aggggagagtg (서열 번호: 1240).

[0671] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1201의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1202의 가변 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1214; 서열 번호: 1216; 및 서열 번호: 1218의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1221의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1222의 가변 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1234; 서열 번호: 1236; 및 서열 번호: 1238의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0672] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1201의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1202의 가변 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1213; 서열 번호: 1215; 서열 번호: 1217; 및 서열 번호: 1219의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1221의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1222의 가변 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1233; 서열 번호: 1235; 서열 번호: 1237; 및 서열 번호: 1239의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 FRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0673] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항원 결합 단편을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1201의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1211; 서열 번호: 1202의 가변 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1212; 서열 번호: 1221의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1231; 서열 번호: 1222의 가변 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1232; 서열 번호: 1201의

중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1202의 가변 중쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1214; 서열 번호: 1216; 및 서열 번호: 1218); 서열 번호: 1221의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1222의 가변 경쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1234; 서열 번호: 1236; 및 서열 번호: 1238); 서열 번호: 1201의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1202의 가변 중쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1213; 서열 번호: 1215; 서열 번호: 1217; 및 서열 번호: 1219); 및 서열 번호: 1221의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1222의 가변 경쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1233; 서열 번호: 1235; 서열 번호: 1237; 및 서열 번호: 1239).

[0674] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab21.H에 대하여, 전장 Ab21.H 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1201의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1211 및 서열 번호: 1221의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1231을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0675] 본 발명의 다른 구체예는 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK-293 세포에서, 또는 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포, 예를 들면, 효모 피치아 (Pichia)에서 발현을 위한 발현 벡터 내로 통합된 이들 폴리뉴클레오티드를 예기한다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 설명된 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오티드의 발현 이후에 Ab21.H의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab21.H 또는 이의 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 이배체 효모, 예를 들면, 이배체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 Ab21.H 폴리뉴클레오티드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0676] 항체 Ab22

[0677] 한 구체예에서, 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 881의 중쇄 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 892의 중쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 900의 중쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 891의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0678] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 882의 가변 중쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0679] caggagcagctggtggagtccgggggaggcctggtccagcctgagggatccctgacactcacctgcacagcctctggattcgacttcagtagcaatgcaatgtgctgggtccgccaggctccaggaaggcctggagtgatcggatccattataatgctgatggaagaattattacgcgatttggcgaaaggccgattcccatctccagaacctcgtcgaccacggctgactctgcaaatgaccagctctgacagcccgggacacggccacctatttctgtgcgagagactttgacttgtggggcaggccaccctcgtcaccgtctcgagc (서열 번호: 892).

[0680] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 890의 불변 중쇄 사슬 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0681] gcctccaccaaggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctggggggcacagcggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccgcctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgtgacccgtgcctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaactggaatcacaagcccagcaacccaaggtggacgcgagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcaccctgaactcctggggggaccgtcagctcttctcttcccccaaaaaccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccggggaggagcagtagccagcacgtaccgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagcagctggctgaatggcaaggagtaacagtgcaaggtctccaacaagccctcccagecccatcgagaaaacctctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaagcttctatcccagcagatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacctacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호: 900).

[0682] 본 발명의 다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 901의 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 912의 경쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 920의 경쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 911의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

- [0683] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 902의 가변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:
- [0684] gcagccgtgctgaccagacaccatcgcccgtgtctgcagctgtgggaggcacagtcccatcaatgcccagtcagtcagagtggttatgataaacgactggttagcctggttcagcagaaccaggcagcctccaagctcctgatctatctgacatccactctggcatctggagtcacatcgcggttcagcggcagtgga tctgggacacagtcactctcaccatcagtggtgtgcagtgacgatgctgccacttactactgtctaggcggctatgatgaagatggtgatagcagatgtt ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaact (서열 번호: 912).
- [0685] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 910의 불변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:
- [0686] acggtagcggcccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccaga gaggcctaaagtacagtggaagtggtaacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtggtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagc agcaccctgacgctgagcaaacagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtacccatcaggcctgagctcgcccgtcacaagagcttcaac aggggagagtggt (서열 번호: 920).
- [0687] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 881의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 882의 가변 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)을 인코딩하는 폴리 뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 894; 서열 번호: 896; 및 서열 번호: 898의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 901의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 902의 가변 경쇄 서열의 CDRs (초가 변 영역)에 상응하는 서열 번호: 914; 서열 번호: 916; 및 서열 번호: 918의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0688] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 881의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 882의 가변 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클 레오티드에 상응하는 서열 번호: 893; 서열 번호: 895; 서열 번호: 897; 및 서열 번호: 899의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 901의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 902의 가변 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 913; 서열 번호: 915; 서열 번호: 917; 및 서열 번호: 919의 폴리뉴클 레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으 로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오 티드는 FRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에 서 하나 또는 그 이상의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0689] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이 상을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항원 결합 단편을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 881의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 891; 서열 번호: 882의 가변 중쇄 서열을 인코딩하는 폴 리뉴클레오티드 서열 번호: 892; 서열 번호: 901의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 911; 서열 번호: 902의 가변 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 912; 서열 번호: 881의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 882의 가변 중쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 894; 서열 번 호: 896; 및 서열 번호: 898); 서열 번호: 901의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 902의 가변 경쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 914; 서열 번호: 916; 및 서열 번호: 918); 서열 번호: 881의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 882의 가변 중쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 893; 서열 번 호: 895; 서열 번호: 897; 및 서열 번호: 899); 및 서열 번호: 901의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 902의 가변 경쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 913; 서열 번호: 915; 서열 번호: 917; 및 서열 번호: 919).
- [0690] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab22에 대하여, 전장 Ab22 항체를 인코 딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 881의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 891 및 서 열 번호: 901의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 911을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로

구성된다.

[0691] 본 발명의 다른 구체예에는 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK-293 세포에서, 또는 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포, 예를 들면, 효모 피치아 (Pichia)에서 발현을 위한 발현 벡터 내로 통합된 이들 폴리뉴클레오티드를 예기한다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 설명된 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오티드의 발현 이후에 Ab22의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab22 또는 이의 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 이배체 효모, 예를 들면, 이배체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 Ab22 폴리뉴클레오티드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0692] 항체 Ab23

[0693] 한 구체예에서, 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 921의 중쇄 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 932의 중쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 940의 중쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 931의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0694] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 922의 가변 중쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0695] cagtcggtggaggagtcgggggtcgctggtcacgcctgggacaccctgacactcacctgcaccgtctctggattctccctcaataactatgcaatgagctgggtccgccaggctccagggaagggtggaatggatcggatcatgggtgttaatgatcacatactacgcgagctggcgaaaggccgattcaccatctccaaaacctcgaccacggtggatctgaaaatgaccagctctgacaaccgaggacacggccacctattctgtactagagagatccgtgatgatggtgatagttctgataagttgtggggccccggcaccctctgaccgtctcgagc (서열 번호: 932).

[0696] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 930의 불변 중쇄 사슬 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0697] gcctccaccaaggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcaccctctgggggcacagcggccctgggetgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacgggtgtgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgtgaccgtgcctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaactgtaatcacaagcccagcaacaccaagggtggagcgcgagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcaccctgaactcctggggggaccgtcagctcttctcttcccccaaaaaccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggagcggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgggaggagcagtagccagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagcagctggctgaatggcaaggagtagcaagtagcaaggtctccaacaagccctccagcaccatcgagaaaacatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacccctgccccatccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcagatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccagcctccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccctacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호: 940).

[0698] 본 발명의 다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 941의 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 952의 경쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 960의 경쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 951의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0699] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 942의 가변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0700] gccatcaaaatgaccagactccatcctccgtgtctgcagctgtgggagccacagtcacatcaatggccaggccagtgaggacatttacaccaatttagcctgggtatcagcagaaccaggcagcctcccaacctcctgatctatgatgcatccgatctggcatctgggtcccgtcgccgtctcagcggcagtgagatgggacacagttactctcaccatcagcgcctgagctgtgaagatgctgccacttactactgtcaaggtgtgcttggagtagtaatactggttatggttccgcttccggcggaggaccaggtgggtgggtcaaacgt (서열 번호: 952).

[0701] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 950의 불변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0702] acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgcctctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggttaactcccaggagaggtgtcacagagcaggacagcaaggacagcaccctacagcctcagc

agcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaacacaaagtctacgctgcgaagtacccatcagggcctgagctcgcccgctcacaagagcttcaac
aggggagagtgt (서열 번호: 960).

[0703] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 921의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 922의 가변 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 934; 서열 번호: 936; 및 서열 번호: 938의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 941의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 942의 가변 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 954; 서열 번호: 956; 및 서열 번호: 958의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0704] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 921의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 922의 가변 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 933; 서열 번호: 935; 서열 번호: 937; 및 서열 번호: 939의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 941의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 942의 가변 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 953; 서열 번호: 955; 서열 번호: 957; 및 서열 번호: 959의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 FRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0705] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항원 결합 단편을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 921의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 931; 서열 번호: 922의 가변 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 932; 서열 번호: 941의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 951; 서열 번호: 942의 가변 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 952; 서열 번호: 921의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 922의 가변 중쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 934; 서열 번호: 936; 및 서열 번호: 938); 서열 번호: 941의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 942의 가변 경쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 954; 서열 번호: 956; 및 서열 번호: 958); 서열 번호: 921의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 922의 가변 중쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 933; 서열 번호: 935; 서열 번호: 937; 및 서열 번호: 939); 및 서열 번호: 941의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 942의 가변 경쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 953; 서열 번호: 955; 서열 번호: 957; 및 서열 번호: 959).

[0706] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab23에 대하여, 전장 Ab23 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 921의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 931 및 서열 번호: 941의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 951을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0707] 본 발명의 다른 구체예는 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK-293 세포에서, 또는 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포, 예를 들면, 효모 피치아 (Pichia)에서 발현을 위한 발현 벡터 내로 통합된 이들 폴리뉴클레오티드를 예기한다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 설명된 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오티드의 발현 이후에 Ab23의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab23 또는 이의 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 이배체 효모, 예를 들면, 이배체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 Ab23 폴리뉴클레오티드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

- [0708] 항체 Ab10.H2
- [0709] 한 구체예에서, 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1281의 중쇄 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1292의 중쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1300의 중쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1291의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.
- [0710] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:
- [0711] gaggtgcagcttgtggagcttggggaggcttgggtccagcctggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcaatagctactacatgacctgggtccgtcaggctccaggaagggtggagtgatcggtatcattgatgctgggtggacgcatactacgcgagctggcgaaaggccgatccaccatctccagagacaattccaagaacacctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattctgtgctagagatcttgacttgtgggccaaggaccctcgtcacctctcgagc (서열 번호: 1292).
- [0712] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1290의 불변 중쇄 사슬 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:
- [0713] gcctccaccaaggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcactctggggggcacagggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtgtgacctgacctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaactggaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcagcctgaactcctggggggaccgtcagctctcctcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatcgctggtggtagcgtgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactggtacgtggcggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccggaggagcagtagcagcagcagctacgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccagagaaaacctctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcagatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacctctctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacctacacgcagaagacctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호: 1300).
- [0714] 본 발명의 다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1301의 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1312의 경쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1320의 경쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1311의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.
- [0715] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:
- [0716] gccgtgctgaccagctctccttccacctgtctgcatctgtaggagacagagtcacatcacttgtcagtcagtgagagtggttacggtaactacttagcctgggttcagcagaaccaggaaaagccctaagttcctgatctatgaagcatccaaactggaatctggagtcctcaaggttcagcggcagtggtctggaacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgatcttgaacttactactgtgcaggcggatgatagtgagggtgtgcttccggcgaggacaaggtggaatcaaacgt (서열 번호: 1312).
- [0717] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1310의 불변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:
- [0718] acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtgaaactggaactgcctctgttgtgtgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaaccccaggagagtgacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcaagtcacccatcaggcctgagctcgcccgtcacaagagcttcaacaggggagagtg (서열 번호: 1320).
- [0719] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1281의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1294; 서열 번호: 1296; 및 서열 번호: 1298의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1301의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1314; 서열 번호: 1316; 및 서열 번호: 1318의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에

서 하나 또는 그 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0720] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1281의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1293; 서열 번호: 1295; 서열 번호: 1297; 및 서열 번호: 1299의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1301의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1313; 서열 번호: 1315; 서열 번호: 1317; 및 서열 번호: 1319의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 FRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0721] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항원 결합 단편을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1281의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1291; 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1292; 서열 번호: 1301의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1311; 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1312; 서열 번호: 1281의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1294; 서열 번호: 1296; 및 서열 번호: 1298); 서열 번호: 1301의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1314; 서열 번호: 1316; 및 서열 번호: 1318); 서열 번호: 1281의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1282의 가변 중쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1293; 서열 번호: 1295; 서열 번호: 1297; 및 서열 번호: 1299); 및 서열 번호: 1301의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1302의 가변 경쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1313; 서열 번호: 1315; 서열 번호: 1317; 및 서열 번호: 1319).

[0722] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab10.H2에 대하여, 전장 Ab10.H2 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1281의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1291 및 서열 번호: 1301의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1311을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0723] 본 발명의 다른 구체예는 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK-293 세포에서, 또는 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포, 예를 들면, 효모 피치아 (Pichia)에서 발현을 위한 발현 벡터 내로 통합된 이들 폴리뉴클레오티드를 예기한다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 설명된 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오티드의 발현 이후에 Ab10.H2의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab10.H2 또는 이의 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 이배체 효모, 예를 들면, 이배체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 Ab10.H2 폴리뉴클레오티드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0724] 항체 Ab10.H3

[0725] 한 구체예에서, 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1321의 중쇄 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1332의 중쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1340의 중쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1331의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0726] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0727] gaggtgcagcttgtggagctctggggaggcttgggtccagcctggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcaatagctactacatgacctgggtccgtcaggctccaggaaggggctggagtgatcggatctatgatgctgggtgacgcatactacgagctggcgaaaggccgatcacc

atctccagagacaattccaagaacacctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacctgctgtgtatttctgtgctagagatcttgacttgtgg
ggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc (서열 번호: 1332).

[0728] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1330의 불변 중쇄 사슬 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0729] gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcactctgggggacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc
gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactcctcagcagcgtg
gtgaccgtgcccctccagcagcttgggacccagacctacatctgcaactggaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaagttagcccaaatct
tgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaaactcctgggggaccgtcagcttctcttcccccaaaaaccaaggacacctcatgatc
tccccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaagccggggaggagcagtagccagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgc
aaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaacctctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccg
gaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaagcttctatcccagcagatcgccgtggagtgggagagcaatgggagccgggaaac
aactacaagaccacgctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaactctt
tcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacctacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호: 1340).

[0730] 본 발명의 다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1341의 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1352의 경쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1360의 경쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1351의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0731] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0732] gacatccagctgaccagctccttccacctgtctgcatctgtaggagacagagtcacatcacttgtcagtcagtgagagtggttacggtaactactta
gcctggtttcagcagaaaccaggaagccctaaagtctctgatctatgaagcatccaaactggaatctggagtccatcaaggtcagcggcagtgatct
ggaacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgatgttgaacttactactgtgcaggcggatattagtgaaaggtgtgcttccggcgga
ggaaccaaggtggaatcaacgt (서열 번호: 1352).

[0733] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1350의 불변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0734] acggtagcggcccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaactggaactgcctctgttgtgtgctgctgaataacttctatcccaga
gaggccaaagtacagtggaaggtggataaacgcctccaatcgggttaactcccaggagagtgctcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagc
agcacctgacgctgagcaaagcagactacgagaacacaaaagctacgcctgcgaagtcacccatcaggcctgagctcgcccgtcacaagagcttcaac
aggggagagtg (서열 번호: 1360).

[0735] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1321의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1334; 서열 번호: 1336; 및 서열 번호: 1338의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1341의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1354; 서열 번호: 1356; 및 서열 번호: 1358의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0736] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1321의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1333; 서열 번호: 1335; 서열 번호: 1337; 및 서열 번호: 1339의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1341의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1353; 서열 번호: 1355; 서열 번호: 1357; 및 서열 번호: 1359의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 FRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0737] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항원 결합 단편을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1321의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1331; 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1332; 서열 번호: 1341의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1351; 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1352; 서열 번호: 1321의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1334; 서열 번호: 1336; 및 서열 번호: 1338); 서열 번호: 1341의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1354; 서열 번호: 1356; 및 서열 번호: 1358); 서열 번호: 1321의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1322의 가변 중쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1333; 서열 번호: 1335; 서열 번호: 1337; 및 서열 번호: 1339); 및 서열 번호: 1341의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1342의 가변 경쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1353; 서열 번호: 1355; 서열 번호: 1357; 및 서열 번호: 1359).

[0738] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab10.H3에 대하여, 전장 Ab10.H3 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1321의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1331 및 서열 번호: 1341의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1351을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0739] 본 발명의 다른 구체예는 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK-293 세포에서, 또는 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포, 예를 들면, 효모 피치아 (Pichia)에서 발현을 위한 발현 벡터 내로 통합된 이들 폴리뉴클레오티드를 예기한다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 설명된 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오티드의 발현 이후에 Ab10.H3의 효소적 소화 (가령, 과파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab10.H3 또는 이의 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 이배체 효모, 예를 들면, 이배체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 Ab10.H3 폴리뉴클레오티드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0740] 항체 Ab10.H4

[0741] 한 구체예에서, 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1361의 중쇄 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1372의 중쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1380의 중쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1371의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0742] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1362의 가변 중쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0743] gaggtgcagcttgtggagctctggggaggcttggccagcctgggggctccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcaatagctactacatgacctgggtccgtcaggctccagggaagggtggagtgatcggatctattgatgctgggtggtagcgcatactacgcgagctggcgaaaggccgatcaccatctccagagacaatccaagaacacctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattctgtgctagagatcttgacttgtgggccaaggaccctcgtcaccgtctcgagc (서열 번호: 1372).

[0744] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1370의 불변 중쇄 사슬 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0745] gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtgctggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgtgaccgtgcctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaactgaaatcacaagccagcaacaccaaggtggacaagaagttagcccaaatctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcactgaactcctgggggaccgtcagctctcctcttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatcgctgggtggagctgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagcaagccgcgggaggagcagtagcaccagcactaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagcactggctgaatggcaaggagtacaagtgcc

aaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacatctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacctggacaagagcaggtggcagcaggggaactcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacctacacgcagaagacctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호: 1380).

[0746] 본 발명의 다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1381의 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1392의 경쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1400의 경쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1391의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0747] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0748] gacatcgtgctgaccagctctcttccacctgtctgcatctgtaggagacagagtcacatcacttgtcagtcagtgagagtgtttacggtaactacttagcctggtttcagcagaaaccaggaagccctaatctctgatctatgaagcatccaaactggaatctggagtcctcaaggttcagcggcagtggtctggaacagaattcactctcacatcagcagcctgcagcctgatgatcttgcaacttactactgtgcaggcggatattagtgaaggtgtgctttcggcgga ggaaccaaggtggaatcaaact (서열 번호: 1392).

[0749] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1390의 불변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0750] acggtagcggccccctctgtcttctcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgctctgttgtgctgctgtaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggttaactcccaggagaggtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagc agcacctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcaggcctgagctcgcccgtcacaagagcttcaac aggggagagtg (서열 번호: 1400).

[0751] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1361의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1362의 가변 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1374; 서열 번호: 1376; 및 서열 번호: 1378의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1381의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1394; 서열 번호: 1396; 및 서열 번호: 1398의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0752] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1361의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1362의 가변 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1373; 서열 번호: 1375; 서열 번호: 1377; 및 서열 번호: 1379의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1381의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1393; 서열 번호: 1395; 서열 번호: 1397; 및 서열 번호: 1399의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 FRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0753] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항원 결합 단편을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1361의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1371; 서열 번호: 1362의 가변 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1372; 서열 번호: 1381의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1391; 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1392; 서열 번호: 1361의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1362의 가변 중쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1374; 서열 번호: 1376; 및 서열 번호: 1378); 서열 번호: 1381의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1394; 서열 번호: 1396; 및 서열 번호: 1398); 서열 번호:

1361의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1362의 가변 중쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1373; 서열 번호: 1375; 서열 번호: 1377; 및 서열 번호: 1379); 및 서열 번호: 1381의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1382의 가변 경쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1393; 서열 번호: 1395; 서열 번호: 1397; 및 서열 번호: 1399).

[0754] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab10.H4에 대하여, 전장 Ab10.H4 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1361의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1371 및 서열 번호: 1381의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1391을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0755] 본 발명의 다른 구체예에는 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK-293 세포에서, 또는 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포, 예를 들면, 효모 피치아 (Pichia)에서 발현을 위한 발현 벡터 내로 통합된 이들 폴리뉴클레오티드를 예기한다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 설명된 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오티드의 발현 이후에 Ab10.H4의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab10.H4 또는 이의 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 이배체 효모, 예를 들면, 이배체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 Ab10.H4 폴리뉴클레오티드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0756] 항체 Ab10.H5

[0757] 한 구체예에서, 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1401의 중쇄 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1412의 중쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1420의 중쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1411의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0758] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1402의 가변 중쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0759] gaggtgcagcttgtggagctctggggaggcttgggtccagcctggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcaatagctactacatgacctgggtccgtcaggctccaggaaggggctggagtgatcggatctatctgatgctgggtggtagcgcactactacgcgagctggcgaaaggccgatcaccatctccagagacaattccaagaacacctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattctgtgctagagatcttgacttgtgggccaaggaccctcgtcaccgtctcgagc (서열 번호: 1412).

[0760] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1410의 불변 중쇄 사슬 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0761] gcctccaccaagggccatcggctcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacgggtgtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtgtgacagctgcctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaactggaatcacaagcccagcaaccaaggtggacaagaagttagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcactgaactcctgggggaccgtcagctcttctcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccgcgggaggagcagtagcagcagcgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagcagctggctgaatggcaaggagtagcaagtagcaaggtctccaacaagccctcccagccccaatcgagaaaacatctccaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcagatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctctcatgctccgtgatgcagaggtctgcacaacctacacgcagaagacctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호: 1420).

[0762] 본 발명의 다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1421의 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1432의 경쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1440의 경쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1431의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0763] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1422의 가변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

- [0764] cagctgaccagctctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgtcagtcagtgagagtggttaccggaactacttgcctggtttcagcagaaccaggaaaagcccctaaagtctctgatctatgaagcatccaactggaatctggagtcctcaaggttcagcggcagtggtctggaaca gaattcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttactactgtgcaggcggatattagtgaaaggtgtgtcttccggcggaggaacc aaggtggaatacaacgt (서열 번호: 1432).
- [0765] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1430의 불변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인 코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:
- [0766] accgtagcggccccctctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgtgcctgctgaataacttctatcccaga gagcccaaagtagcagtggaaggtggat aacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagc agcacctgacgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtacccatcaggcctgagctgcgccgtcacaagagcttcaac aggggagagtg (서열 번호: 1440).
- [0767] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1401의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1402의 가변 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)을 인코딩하는 폴 리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1414; 서열 번호: 1416; 및 서열 번호: 1418의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1421의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1422의 가변 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1434; 서열 번호: 1436; 및 서열 번호: 1438의 폴리뉴클레오티드 서 열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오 티드는 CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에 서 하나 또는 그 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0768] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1401의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1402의 가변 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴 클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1413; 서열 번호: 1415; 서열 번호: 1417; 및 서열 번호: 1419의 폴리뉴클레 오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1421의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1422의 가변 경 쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1433; 서열 번호: 1435; 서열 번호: 1437; 및 서열 번호: 1439의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거 나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하 는 폴리뉴클레오티드는 FRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0769] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이 상을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항원 결합 단편을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1401의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1411; 서열 번호: 1402의 가변 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1412; 서열 번호: 1421의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1431; 서열 번호: 1422의 가변 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1432; 서열 번호: 1401의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1402의 가변 중쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1414; 서열 번호: 1416; 및 서열 번호: 1418); 서열 번호: 1421의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1422의 가변 경쇄 서열 의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1434; 서열 번호: 1436; 및 서열 번호: 1438); 서열 번호: 1401의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1402의 가변 중쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1413; 서열 번호: 1415; 서열 번호: 1417; 및 서열 번호: 1419); 및 서열 번호: 1421의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1422의 가변 경쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1433; 서열 번호: 1435; 서열 번호: 1437; 및 서열 번호: 1439).
- [0770] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab10.H5에 대하여, 전장 Ab10.H5 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1401의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1411 및 서열 번호: 1421의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1431을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0771] 본 발명의 다른 구체예는 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK-293 세포에서, 또는 진균, 곤충 또는 미

생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포, 예를 들면, 효모 피치아 (Pichia)에서 발현을 위한 발현 벡터 내로 통합된 이들 폴리뉴클레오티드를 예기한다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 설명된 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오티드의 발현 이후에 Ab10.H5의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab10.H5 또는 이의 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 이배체 효모, 예를 들면, 이배체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 Ab10.H5 폴리뉴클레오티드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0772] 항체 Ab10.H6

[0773] 한 구체예에서, 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1441의 중쇄 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1452의 중쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1460의 중쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1451의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0774] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0775] gaggtgcagcttgtggagctctgggggaggcttgggtccagcctggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcaatagctactacatgacctgggtccgtcaggctccaggaagggtctggagtgatcggatctcatctgatgctgggtggcagcactactacgcgagctggcgaaaggccgatcaccatctccagagacaattccaagaacacctgtatctcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattctgtgctagagatcttgacttgtgggccaaggaccctcgtcaccgtctcgagc (서열 번호: 1452).

[0776] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1450의 불변 중쇄 사슬 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0777] gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcactctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtctacagtcctcaggactctactcctcagcagcgtgtgacagctgcctccagcagcttgggacaccagacctacatctgcaactggaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgcccagcactgaaactcctggggggaccgtcagctcttctcttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccggggagagcagtagccagcagcactacagctgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaacctctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaagcttctatcccagcagatcgccgtggagtgaggagcaatggcgagccggagaacaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaaactcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccctacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호: 1460).

[0778] 본 발명의 다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1461의 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1472의 경쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1480의 경쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1471의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0779] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0780] caggtgctgaccagctctccttccacctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgtcagtcagtgagagtggttacggttaactacttagcctgggttcagcagaaaccaggaaagccctaaagttcctgatctatgaagcatccaaactggaatctggagtcctcaaggttcagcggcagtggtctggacagaatctactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgatcttgcaacttactactgtgcaggcggatagtagtgaaggtgtgcttctcgcgagggaaccaaggtggaatcaaacgt (서열 번호: 1472).

[0781] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1470의 불변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0782] acggtagcggccccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtgaaactggaactgcctctgttgtgctgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggttaactcccaggagagtgctcacagagcaggacagcaaggacagcactacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaagcagactacgagaacacaaagctctacgcctgcaagtcacccatcaggcctgagctcgccctcacaagagcttcaacaggggagagtg (서열 번호: 1480).

- [0783] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1441의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1454; 서열 번호: 1456; 및 서열 번호: 1458의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1461의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1474; 서열 번호: 1476; 및 서열 번호: 1478의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0784] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1441의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1453; 서열 번호: 1455; 서열 번호: 1457; 및 서열 번호: 1459의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1461의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1473; 서열 번호: 1475; 서열 번호: 1477; 및 서열 번호: 1479의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 FRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0785] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항원 결합 단편을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1441의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1451; 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1452; 서열 번호: 1461의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1471; 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1472; 서열 번호: 1441의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1454; 서열 번호: 1456; 및 서열 번호: 1458); 서열 번호: 1461의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1474; 서열 번호: 1476; 및 서열 번호: 1478); 서열 번호: 1441의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1442의 가변 중쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1453; 서열 번호: 1455; 서열 번호: 1457; 및 서열 번호: 1459); 및 서열 번호: 1461의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1462의 가변 경쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1473; 서열 번호: 1475; 서열 번호: 1477; 및 서열 번호: 1479).
- [0786] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab10.H6에 대하여, 전장 Ab10.H6 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1441의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1451 및 서열 번호: 1461의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1471을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0787] 본 발명의 다른 구체예는 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK-293 세포에서, 또는 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포, 예를 들면, 효모 피치아 (Pichia)에서 발현을 위한 발현 벡터 내로 통합된 이들 폴리뉴클레오티드를 예기한다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 설명된 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오티드의 발현 이후에 Ab10.H6의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab10.H6 또는 이의 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 이배체 효모, 예를 들면, 이배체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 Ab10.H6 폴리뉴클레오티드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0788] 항체 Ab21.H2
- [0789] 한 구체예에서, 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱

관계한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1481의 중쇄 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1492의 중쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1500의 중쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1491의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0790] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0791] gaggtgcagcttgtggagctgggggaggcttgggtccagcctggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcagtagctactacatgacctgggtccgtcaggctccaggaagggtggagtggatcggatctcatctgatgctggtagcgcatactacgcgacctgggcaaaaggccgatcaccatctccagagacaattccaagaacacctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattctgtgctagagatcttgacttgtgggccaaggaccctcgtcacctctcgagc (서열 번호: 1492).

[0792] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1490의 불변 중쇄 사슬 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0793] gcctccaccaaggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcactctggggggcacagcggcctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccggtgacgggtgctggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgctctacagtcctcaggactctactcctcagcagcgtgtgacctgacctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaactggaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcactgaaactcctgggggaccgtcagctctcctcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatcgctgggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtcaactggtagctggagggcgtggaggtgcaatgccaaagacaagccggggaggagcagtagccagcagctacctgtgggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacctctccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgggtcaaaggcttctatcccagcagatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaaactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaactcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaacctacacgcagaagacctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호: 1500).

[0794] 본 발명의 다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1501의 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1512의 경쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1520의 경쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1511의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0795] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0796] gccgtgctgaccagctctccttccacctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgaagtccagtgagagcgtttatgggtgactacttagcctgggtttcagcagaaccaggaaaagccctaagcaactgatctatgatgcatccactctggcatctggagtcccatcaaggttcagcggcagtgatctgggaacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgatcttgcaacttactactgtgcaggcgggtatgttagtgaggtgtgcttccggcgaggacaaggtggaaatcaaacgt (서열 번호: 1512).

[0797] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1510의 불변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0798] acggtagcggccccctctgtcttctatcttcccgccatctgatgagcagtgaaatctggaactgctctgttgtgtgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggttaactcccaggagagtgacacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaagctctacgcctgcgaagtacccatcaggcctgagctcgcccgtcacaagagcttcaacaggggagagtg (서열 번호: 1520).

[0799] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1481의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1494; 서열 번호: 1496; 및 서열 번호: 1498의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1501의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1514; 서열 번호: 1516; 및 서열 번호: 1518의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0800] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는

서열 번호: 1481의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1493; 서열 번호: 1495; 서열 번호: 1497; 및 서열 번호: 1499의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1501의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1513; 서열 번호: 1515; 서열 번호: 1517; 및 서열 번호: 1519의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 FRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0801] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항원 결합 단편을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1481의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1491; 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1492; 서열 번호: 1501의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1511; 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1512; 서열 번호: 1481의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1494; 서열 번호: 1496; 및 서열 번호: 1498); 서열 번호: 1501의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1514; 서열 번호: 1516; 및 서열 번호: 1518); 서열 번호: 1481의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1482의 가변 중쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1493; 서열 번호: 1495; 서열 번호: 1497; 및 서열 번호: 1499); 및 서열 번호: 1501의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1502의 가변 경쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1513; 서열 번호: 1515; 서열 번호: 1517; 및 서열 번호: 1519).

[0802] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab21.H2에 대하여, 전장 Ab21.H2 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1481의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1491 및 서열 번호: 1501의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1511을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0803] 본 발명의 다른 구체예에는 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK-293 세포에서, 또는 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포, 예를 들면, 효모 피치아 (*Pichia*)에서 발현을 위한 발현 벡터 내로 통합된 이들 폴리뉴클레오티드를 예기한다. 적합한 피치아 (*Pichia*) 종은 피치아 파스토리스 (*Pichia pastoris*)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 설명된 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오티드의 발현 이후에 Ab21.H2의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab21.H2 또는 이의 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 이배체 효모, 예를 들면, 이배체 피치아 (*Pichia*)) 및 다른 효모 균주에서 Ab21.H2 폴리뉴클레오티드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (*Pichia*) 종은 피치아 파스토리스 (*Pichia pastoris*)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0804] 항체 Ab21.H3

[0805] 한 구체예에서, 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1521의 중쇄 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1532의 중쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1540의 중쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1531의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0806] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0807] gaggtgcagctgtggagctctggggaggcttgggtccagcctgggggctccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcagtagctactacatgacctgggtccgtcaggctccaggaaggggctggagtggatcggatctcatctgatgctgggtgtagcgcactactacgcacctgggcaaaagccgatcaccatctccagagacaattccaagaacacctgtatctcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattctgtgctagagatcttgacttggggccaagggaccctcgtcaccgtctcgagc (서열 번호: 1532).

- [0808] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1530의 불변 중쇄 사슬 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:
- [0809] gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctggggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacgggtgctggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccctgcctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaactggaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccacacgtgccagcagcctgaactcctggggggaccgtcagctcttctcttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtccaactggtacgtggcggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccggggaggagcagtagccagcagcctacgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccagcagcgtggtgaatggcaaggagtacaagtgc aaggtctccaacaaagccctcccagccccaatcgagaaaacatctccaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcagcatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac aactacaagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggetctgcacaacctacacgcagaagaccctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호: 1540).
- [0810] 본 발명의 다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1541의 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1552의 경쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1560의 경쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1551의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.
- [0811] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:
- [0812] gacatccagctgaccagctctccttccaccctgtctgcactgtaggagacagagtcacatcacttgttaagtccagtgagagcgtttatggtgactacttagcctggtttcagcagaaaccaggaaaagccctaaagcaactgatctatgatgcatccactctggcatctggagtcccatcaaggttcagcggcagtggtctggaacagaattcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgatattgcaacttactactgtgcaggcggttatgtagtgagggtgtgctttcggcgga ggaaccaaggtggaatcaaact (서열 번호: 1552).
- [0813] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1550의 불변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:
- [0814] acggtagcggcccccctctgtcttcatcttcccggcctctgatgagcagttgaaacttggaaactgcctctgttgtgctgctggaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggat aacgccctccaactcgggttaactcccaggagagtgacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtacccatcagggcctgagctgcgccgtcacaagagcttcaac aggggagagtg (서열 번호: 1560).
- [0815] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1521의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1534; 서열 번호: 1536; 및 서열 번호: 1538의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1541의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1554; 서열 번호: 1556; 및 서열 번호: 1558의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0816] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1521의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1533; 서열 번호: 1535; 서열 번호: 1537; 및 서열 번호: 1539의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1541의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1553; 서열 번호: 1555; 서열 번호: 1557; 및 서열 번호: 1559의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 FRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.
- [0817] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원

결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항원 결합 단편을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1521의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1531; 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1532; 서열 번호: 1541의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1551; 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1552; 서열 번호: 1521의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1534; 서열 번호: 1536; 및 서열 번호: 1538); 서열 번호: 1541의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1554; 서열 번호: 1556; 및 서열 번호: 1558); 서열 번호: 1521의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1522의 가변 중쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1533; 서열 번호: 1535; 서열 번호: 1537; 및 서열 번호: 1539); 및 서열 번호: 1541의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1542의 가변 경쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1553; 서열 번호: 1555; 서열 번호: 1557; 및 서열 번호: 1559).

[0818] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab21.H3에 대하여, 전장 Ab21.H3 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1521의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1531 및 서열 번호: 1541의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1551을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0819] 본 발명의 다른 구체예는 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK-293 세포에서, 또는 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포, 예를 들면, 효모 피치아 (Pichia)에서 발현을 위한 발현 벡터 내로 통합된 이들 폴리뉴클레오티드를 예기한다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 설명된 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오티드의 발현 이후에 Ab21.H3의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab21.H3 또는 이의 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 이배체 효모, 예를 들면, 이배체 피치아 (Pichia)) 및 다른 효모 균주에서 Ab21.H3 폴리뉴클레오티드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (Pichia) 종은 피치아 파스토리스 (Pichia pastoris)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0820] 항체 Ab21.H4

[0821] 한 구체예에서, 본 발명은 PACAP에 결합 특이성을 갖는 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 더욱 관계한다. 본 발명의 한 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1561의 중쇄 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1572의 중쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1580의 중쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1571의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0822] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0823] gaggtgcagcttgtggagtctggggaggcttgggtccagcctggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggaatcgacctcagtagctactacatgacctgggtccgtcaggctccaggaagggtctggagtggatcggatctattgatgctgggtgtagcgcactactacgcgacctgggcaaaaggccgatcaccatctccagagacaattccaagaacacctgtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtattctgtgctagagatcttgacttgtgggccaaggaccctcgtcaccgtctcgagc (서열 번호: 1572).

[0824] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1570의 불변 중쇄 사슬 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0825] gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcactctggggggcacagcggcctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactcctcagcagcgtgtgacctgcctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaaccaaggtggacaagaaagttagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcactgaactcctgggggaccgtcagctcttctcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggtcacatcgctggtggtggacgtgagccagaaagacctgaggtcaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagcaaaagccgaggagcagtagcagcagcagctacgctggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacctctccaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaagcttctatcccagcagatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac

aactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttc
tcatgctccggtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtctccgggtaaa (서열 번호: 1580).

[0826] 본 발명의 다른 구체예에서, 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1581의 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하고, 그리고 서열 번호: 1592의 경쇄 가변 영역 코딩 서열 및 서열 번호: 1600의 경쇄 불변 영역 코딩 서열로 구성되는 서열 번호: 1591의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다.

[0827] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0828] gacatcgtgctgaccagctctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtaccatcacttgttaagtccagtgagagcgtttatggtgactacttagcctggtttcagcagaaaccaggaagccctaaagcaactgatctatgatgcatccactctggcatctggagtccatcaaggttcagcggcagtggtatctggaacagaattcactctaccatcagcagcctgcagcctgatgatcttgaacttactactgtgcaggcgggtatgttagtgagggttctctccggcgga ggaaccaaggtggaatcaaact (서열 번호: 1592).

[0829] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1590의 불변 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 또는 대안으로 이것으로 구성된다:

[0830] acggtagcggcccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggttaactcccaggagagtgccacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagc agcacctgacgctgagcaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtacccatcaggcctgagctcgccctcacaagagcttcaac aggggagagtg (서열 번호: 1600).

[0831] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1561의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1574; 서열 번호: 1576; 및 서열 번호: 1578의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1581의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 서열의 CDRs (초가변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1594; 서열 번호: 1596; 및 서열 번호: 1598의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 CDRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0832] 본 발명의 추가의 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1561의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 서열의 FRs (불변 영역)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드에 상응하는 서열 번호: 1573; 서열 번호: 1575; 서열 번호: 1577; 및 서열 번호: 1579의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상 및/또는 서열 번호: 1581의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 서열의 FRs (불변 영역)에 상응하는 서열 번호: 1593; 서열 번호: 1595; 서열 번호: 1597; 및 서열 번호: 1599의 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상, 또는 이들 폴리뉴클레오티드 서열의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 FRs, 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열, 그리고 이들 모두를 포함하는 상기 진술된 중쇄 및 경쇄 서열 중에서 하나 또는 그 이상의 조합을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0833] 본 발명은 또한, 본원에서 설명된 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 중에서 하나 또는 그 이상을 포함하는 폴리뉴클레오티드 서열을 예기한다. 본 발명의 한 구체예에서, PACAP에 결합 특이성을 갖는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 항원 결합 단편을 인코딩하는 다음의 폴리뉴클레오티드 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두를 비롯한 그 이상을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다: 서열 번호: 1561의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1571; 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1572; 서열 번호: 1581의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1591; 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1592; 서열 번호: 1561의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1574; 서열 번호: 1576; 및 서열 번호: 1578); 서열 번호: 1581의 경쇄 서열, 또는 서열 번호: 1582의 가변 경쇄 서열의 CDRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1594; 서열 번호: 1596; 및 서열 번호: 1598); 서열 번호: 1561의 중쇄 서열, 또는 서열 번호: 1562의 가변 중쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1573; 서열 번호: 1575; 서열 번호: 1577; 및 서열 번호: 1579); 및 서열 번호: 1581의 경쇄 서열, 또는 서열

번호: 1582의 가변 경쇄 서열의 FRs를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 (서열 번호: 1593; 서열 번호: 1595; 서열 번호: 1597; 및 서열 번호: 1599).

[0834] 본 발명의 다른 구체예에서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 PACAP에 결합 특이성을 갖는 Fab 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다. 항체 Ab21.H4에 대하여, 전장 Ab21.H4 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 서열 번호: 1561의 중쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1571 및 서열 번호: 1581의 경쇄 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 번호: 1591을 포함하거나, 또는 대안으로 이들로 구성된다.

[0835] 본 발명의 다른 구체예에는 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK-293 세포에서, 또는 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포, 예를 들면, 효모 피치아 (*Pichia*)에서 발현을 위한 발현 벡터 내로 통합된 이들 폴리뉴클레오티드를 예기한다. 적합한 피치아 (*Pichia*) 종은 피치아 파스토리스 (*Pichia pastoris*)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 설명된 발명의 한 구체예에서, Fab 단편은 적합한 숙주에서 전장 폴리뉴클레오티드의 발현 이후에 Ab21.H4의 효소적 소화 (가령, 파파인)에 의해 생산될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에서, 항-PACAP 항체, 예를 들면, Ab21.H4 또는 이의 Fab 단편은 포유류 세포, 예를 들면, CHO, NSO 또는 HEK 293 세포, 진균, 곤충 또는 미생물 시스템, 예를 들면, 효모 세포 (가령, 이배체 효모, 예를 들면, 이배체 피치아 (*Pichia*)) 및 다른 효모 균주에서 Ab21.H4 폴리뉴클레오티드의 발현을 통해 생산될 수 있다. 적합한 피치아 (*Pichia*) 종은 피치아 파스토리스 (*Pichia pastoris*)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0836] 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 숙주 세포 및 벡터 또한 예기된다.

[0837] 본 발명은 본원에서 진술된 바와 같은 개별 CDRs (초가변 영역)뿐만 아니라 가변 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 벡터, 그리고 상기 벡터 서열을 포함하는 숙주 세포를 더욱 예기한다. 본 발명의 구체예에서, 숙주 세포는 포유류 세포, 예를 들면, CHO 세포이다. 본 발명의 구체예에서, 숙주 세포는 효모 세포, 예를 들면, 속 피치아 (*Pichia*)의 효모 세포이다.

[0838] **B-세포 선별검사 및 단리**

[0839] 한 구체예에서, 본 발명은 원하는 PACAP 항원에 특이적인, PACAP에 대한 단일클론 항체, 또는 이런 항체에 상응하는 핵산 서열을 생산하는데 이용될 수 있는 최소한 하나의 PACAP 항원 특이적 세포를 단리하는데 이용될 수 있는 항원 특이적 B-세포의 클론 개체군의 제조 및 단리를 예기한다. 항원 특이적 B-세포의 상기 클론 개체군을 제조하고 단리하는 방법은 예로서, U.S. 특허 공개 번호 2007/0269868 (Carvalho-Jensen et al.)에서 교시되고, 이것의 개시는 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다. 항원 특이적 B-세포의 상기 클론 개체군을 제조하고 단리하는 방법은 또한, 본원의 실시예에서 교시된다. 세포 개체군을 크기 또는 밀도에 의해 "농축하는" 방법은 당해 분야에서 공지된다 (가령, U.S. 특허 번호 5,627,052를 참조한다). 이들 단계는 항원 특이성에 의해 세포 개체군을 농축하는 것에 더하여 이용될 수 있다.

[0840] **항체를 인간화하는 방법**

[0841] 다른 구체예에서, 본 발명은 항체 중쇄와 경쇄를 인간화하기 위한 방법을 예기한다. 항-PACAP 항체에 적용될 수 있는 항체 중쇄와 경쇄를 인간화하기 위한 방법은 예로서, U.S. 특허 공개 번호 2009/0022659 (Olson et al.) 및 U.S. 특허 번호 7,935,340 (Garcia-Martinez et al.)에서 교시되고, 이들 각각의 발명은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0842] **항체 및 이들의 단편을 생산하는 방법**

[0843] 다른 구체예에서, 본 발명은 항-PACAP 항체 및 이들의 단편을 생산하기 위한 방법을 예기한다. 교배 적격성 효모의 다배수체, 바람직하게는 이배체 또는 사배수체 균주로부터 분비된 항-PACAP 항체 및 이들의 단편을 생산하기 위한 방법은 예로서, U.S. 특허 공개 번호 2009/0022659 (Olson et al.) 및 U.S. 특허 번호 7,935,340 (Garcia-Martinez et al.)에서 교시되고, 이들 각각의 발명은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

[0844] 항체를 생산하는 다른 방법이 당업자에게 널리 알려져 있다. 가령, 키메라 항체를 생산하는 방법은 현재, 당해 분야에서 널리 공지된다 (가령, U.S. 특허 번호 4,816,567 (Cabilly et al.); Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 81:8651-55, 1984; Neuberger et al., *Nature*, 314:268-270, 1985; 및 Boulianne et al., *Nature*, 312:643-46, 1984를 참조하고, 이들 각각의 발명은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다).

[0845] 유사하게, 인간화 항체를 생산하는 다른 방법은 현재, 당해 분야에서 널리 공지된다 (가령, U.S. 특허 번호 5,530,101, 5,585,089, 5,693,762 및 6,180,370 (Queen et al.); U.S. 특허 번호 5,225,539 및 6,548,640

(Winter); U.S. 특허 번호 6,054,297, 6,407,213 및 6,639,055 (Carter et al); U.S. 특허 번호 6,632,927 (Adair); Jones, P.T. et al., *Nature*, 321:522-525 (1986); Reichmann, L. et al., *Nature*, 332:323-327 (1988); Verhoeyen, M. et al., *Science*, 239:1534-36 (1988)을 참조하고, 이들 각각의 발명은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다).

[0846] PACAP 결합 특이성을 갖는 본 발명의 항체 폴리펩티드 역시 당업자에게 널리 공지된 전통적인 기술을 이용하여, 프로모터 (임의선택적으로, 진핵 또는 원핵 오페론의 성분으로서) 및 항체 중쇄를 인코딩하는 DNA 서열을 내포하는 발현 벡터를 작제함으로써 생산될 수 있는데, 여기서 항체 특이성에 필요한 CDRs를 인코딩하는 DNA 서열은 비인간 세포 공급원, 바람직하게는 토끼 B-세포 공급원으로부터 유래되고, 반면 항체 사슬의 나머지 부분을 인코딩하는 DNA 서열은 인간 세포 공급원으로부터 유래된다.

[0847] 두 번째 발현 벡터는 당업자에게 널리 공지된 동일한 전통적인 수단을 이용하여 생산되고, 상기 발현 벡터는 프로모터 (임의선택적으로, 진핵 또는 원핵 오페론의 성분으로서) 및 항체 경쇄를 인코딩하는 DNA 서열을 내포하는데, 여기서 항체 특이성에 필요한 CDRs를 인코딩하는 DNA 서열은 비인간 세포 공급원, 바람직하게는 토끼 B-세포 공급원으로부터 유래되고, 반면 항체 사슬의 나머지 부분을 인코딩하는 DNA 서열은 인간 세포 공급원으로부터 유래된다.

[0848] 발현 벡터는 형질감염된 숙주 세포를 생산하기 위한 당업자에게 널리 공지된 전통적인 기술에 의해 숙주 세포 내로 형질감염되고, 상기 형질감염된 숙주 세포는 상기 항체 폴리펩티드를 생산하기 위한 당업자에게 널리 공지된 전통적인 기술에 의해 배양된다.

[0849] 숙주 세포는 앞서 설명된 2개의 발현 벡터, 프로모터 (임의선택적으로, 진핵 또는 원핵 오페론의 성분으로서) 및 경쇄-유래된 폴리펩티드를 인코딩하는 DNA를 내포하는 첫 번째 발현 벡터, 그리고 프로모터 (임의선택적으로, 진핵 또는 원핵 오페론의 성분으로서) 및 중쇄-유래된 폴리펩티드를 인코딩하는 DNA를 내포하는 두 번째 벡터로 동시형질감염될 수 있다. 이들 2개의 벡터는 상이한 선별가능 마커를 내포하지만, 바람직하게는 중쇄와 경쇄 폴리펩티드의 실제적으로 동등한 발현을 달성한다. 대안으로, 단일 벡터가 이용될 수 있고, 상기 벡터는 중쇄와 경쇄 폴리펩티드 둘 모두를 인코딩하는 DNA를 포함한다. 중쇄와 경쇄에 대한 코딩 서열은 cDNA, 유전체 DNA, 또는 둘 모두를 포함할 수 있다.

[0850] 항체 폴리펩티드를 발현하는데 이용된 숙주 세포는 세균 세포, 예를 들면, 대장균 (*E. coli*), 또는 진핵 세포, 예를 들면, 피치아 파스토리스 (*P. pastoris*)일 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 이런 목적으로 충분히 규정된 유형의 포유류 세포, 예를 들면, 골수종 세포, CHO 세포주, NSO 세포주, 또는 HEK293 세포주가 이용될 수 있다.

[0851] 벡터가 작제될 수 있는 일반적인 방법, 숙주 세포를 생산하는데 필요한 형질감염 방법, 그리고 상기 숙주 세포로부터 항체 폴리펩티드를 생산하는데 필요한 배양하는 방법 모두 전통적인 기술을 포함한다. 비록 바람직하게는, 항체를 생산하는데 이용되는 세포주가 포유류 세포주이지만, 임의의 다른 적합한 세포주, 예를 들면, 세균 세포주, 예를 들면, 대장균 (*E. coli*)-유래된 세균 균주, 또는 효모 세포주가 대안적으로 이용될 수 있다.

[0852] 유사하게, 일단 생산되면 항체 폴리펩티드는 당해 분야의 표준 절차, 예를 들면, 예로서 직교류 여과, 암모늄 황산염 침전, 친화성 칼럼 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피 ("HIC"), 기타 등등에 따라 정제될 수 있다.

[0853] 본원에서 설명된 항체 폴리펩티드는 또한, 본 발명의 항체 폴리펩티드와 동일한 치료적 적용에 유용할 펩티드 또는 비펩티드 모방체의 설계 및 합성에 이용될 수 있다 (가령, Saragobi et al., *Science*, 253:792-795, 1991을 참조하고, 이의 내용은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다).

[0854] **선별검사 검정**

[0855] 본원에서 설명된 선별검사 검정은 PACAP 연관된 질환 또는 장애의 증상을 전시하는 개체에서 PACAP와 연관된 질환 및 장애의 치료에서 유용할 수 있는 높은 친화성 항-PACAP Abs를 확인하도록 설계된다.

[0856] 일부 구체예에서, 항체는 진단적 도구로서 이용된다. 항체는 표본 및/또는 개체 내에 존재하는 PACAP의 양을 검정하는데 이용될 수 있다. 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 이런 항체는 중화 항체일 필요가 없다. 일부 구체예에서, 진단용 항체는 중화 항체가 아니다. 일부 구체예에서, 진단용 항체는 중화 항체가 결합하는 것과 상이한 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 이들 두 항체는 서로 경쟁하지 않는다.

[0857] 일부 구체예에서, 본원에서 개시된 항체는 PACAP의 수준에서 변화와 연관된 질환 또는 장애를 선별검사/진단하

기 위해 포유류 조직 또는 세포에서 PACAP의 검출을 위한 검정 키트 및/또는 방법에서 이용되거나 또는 제공된다. 키트는 PACAP에 결합하는 항체, 그리고 항체와 PACAP의 결합 (존재하면) 및 임의선택적으로, PACAP 단백질 수준을 지시하기 위한 수단을 포함한다. 항체의 존재를 지시하기 위한 다양한 수단이 이용될 수 있다. 가령, 형광단, 다른 분자 프로브, 또는 효소가 항체에 연결될 수 있고, 그리고 항체의 존재가 다양한 방식으로 관찰될 수 있다. 이런 장애를 선별검사하기 위한 방법은 키트의 이용, 또는 단순히, 개시된 항체 중에서 한 가지의 이용 및 항체가 표본 내에 PACAP에 결합하는지의 결정을 수반할 수 있다. 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, PACAP의 높은 또는 상승된 수준은 표본 내에 PACAP에 더욱 많은 양의 항체 결합을 유발할 것이다. 따라서, 항체 결합의 정도는 표본 내에 얼마나 많은 PACAP가 있는지를 결정하는데 이용될 수 있다. 미리 결정된 양 (가령, PACAP-관련된 장애가 없는 개체가 가질 양 또는 범위)보다 큰 PACAP의 양을 갖는 개체 또는 표본은 PACAP-매개된 장애, 예를 들면, 편두통, 두통, 통증, 또는 다른 질환을 앓는 것으로 특징화될 수 있다.

[0858] 본 발명은 PACAP에 본 발명의 항-PACAP 항체의 결합을 검출하기 위한 키트를 더욱 제공한다. 특히, 키트는 본 발명의 항-PACAP 항체 또는 이들의 면역반응성 단편과 특이적으로 반응성인 PACAP의 존재를 검출하는데 이용될 수 있다. 키트는 또한, 기질에 결합된 항체, 항원과 반응성인 이차 항체, 그리고 이차 항체와 항원의 반응을 검출하기 위한 시약을 포함할 수 있다. 이런 키트는 ELISA 키트일 수 있고, 그리고 예로서 본원에서 설명된 바와 같이, 기질, 일차와 이차 항체 (적절하면), 그리고 임의의 다른 필요한 시약, 예를 들면, 검출가능한 모이어티, 효소 기질 및 컬러 시약을 포함할 수 있다. 진단 키트는 또한, 면역블롯 키트의 형태일 수 있다. 진단 키트는 또한, 화학발광 키트 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD)의 형태일 수 있다. 진단 키트는 또한, 란탄족-기초된 검출 키트 (PerkinElmer, San Jose, CA)일 수 있다.

[0859] 숙련된 임상의는 생물학적 표본이 혈청, 혈장, 소변, 타액, 점액, 흉수, 윤활액 및 척수액을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다는 것을 이해할 것이다.

[0860] **PACAP와 연관된 질환 및 장애의 증상을 개선하거나 또는 감소시키거나, 또는 이들을 치료하거나 예방하는 방법**

[0861] 본 발명의 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 항-PACAP 항체, 또는 이들의 항원 결합 단편은 PACAP와 연관된 질환 및 장애의 증상을 개선하거나 또는 감소시키거나, 또는 이들을 치료하거나 예방하는데 유용하다. 본원에서 설명된 항-PACAP 항체, 또는 이들의 항원 결합 단편뿐만 아니라 조합은 또한, 아래에 더욱 상세하게 설명된 바와 같은 제약학적 조성물의 형태에서 PACAP와 연관된 질환 및 장애의 치료가 필요한 환자에 치료 효과량으로 투여될 수 있다.

[0862] 본 발명의 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 항-PACAP 항체, 또는 이들의 항원 결합 단편은 PACAP와 연관된 질환 또는 장애의 증상을 개선하거나 또는 감소시키거나, 또는 이들을 치료하거나 예방하는데 유용하다 (단독으로 또는 다른 작용제와 조합으로).

[0863] 본 발명의 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 항-PACAP 항체, 또는 이들의 항원 결합 단편은 두 번째 작용제가 있거나 또는 없이, 질환 및 장애의 다음의 무제한적 목록의 증상을 개선하거나 또는 감소시키거나, 또는 이들을 치료하거나 예방하는데 유용하고: 편두통 (조짐이 있거나 또는 없음), 편마비 편두통, 군발 두통, 편두통성 신경통, 만성 두통, 긴장 두통, 일반적인 두통, 열감, 광선공포증, 만성 발작성 반두통, 머리 또는 목에서 근원적인 구조적 문제로 인한 이차성 두통, 뇌신경통, 부비강 두통 (가령, 부비강염과 연관된 두통), 알레르기-유도된 두통 또는 편두통, 통증, 만성 통증, 신경염증성 또는 염증성 통증, 수술후 절개 통증, 수술후 통증, 외상-관련된 통증, 눈 통증, 치아 통증, 복합 부위 통증 증후군, 암 통증 (가령, 원발성 또는 전이성 골암 통증), 골절 통증, 골다공증 골절 통증, 화상으로부터 발생하는 통증, 통풍 관절 통증, 겸상 적혈구 발증과 연관된 통증, 측두하악 장애와 연관된 통증, 간경변, 간염, 신경성 통증, 신경병성 통증, 침해수용성 통증, 내장 통증, 삼차 신경통, 대상 포진후 신경통, 환상 사지 통증, 섬유근통, 월경통, 난소통, 반사 교감신경 이상증, 골관절염 또는 류마티스성 관절염 통증, 허부 요통, 당뇨병성 신경병증, 좌골 신경통, 소화불량, 과민성 대장 증후군, 염증성 장 질환, 크론병, 회양염, 궤양성 대장염, 신장 산통, 월경통, 방광염, 간질성 방광염, 월경 기간, 분만, 폐경, 체장염, 정신분열병, 우울증, 외상후 스트레스 장애, 불안 장애, 당뇨병, 자가면역 당뇨병, 내피 기능장애, 허혈, 레이노 증후군, 관상동맥성 심장 질환 ("CHD"), 관상 동맥 질환 ("CAD"), 심부전, 말초 동맥 질환 ("PAD"), 폐 고혈압 ("PH"), 결합 조직 장애, 뇌졸중, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 기관지 과다반응, 천식, 기관지염, 기관지확장, 기종, 만성 폐쇄성 폐 질환 ("COPD"), 염증성 피부염, 선 조직에서 선암증, 장기의 배아 조직에서 모세포종, 상피 조직에서 암증, 혈액 세포를 형성하는 조직에서 백혈병, 림프 조직에서 림프종, 골수에서 골수종, 결합 또는 지지 조직에서 육종, 부신암, AIDS-관련된 림프종, 빈혈, 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 카르시노이드 종양, 자궁경부암, 화학요법, 결장암, 혈구감소증, 자궁내막암, 식도암, 위암, 두부암, 경부암, 간담도

암, 신장암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 호지킨병, 비호지킨병, 신경계 종양, 구강암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 요도암, 골수의 암, 다발성 골수종, 뼈로 전이하는 종양, 신경 및 유방 장기를 침윤하는 종양, 신경 구조에 근접한 종양, 보통 여드름, 아토피성 피부염, 두드러기, 켈로이드, 비후 흉터 및 주사비, 알레르기 피부염, 건선, 가려움증, 신경원성 피부 적열상태, 홍반, 체중 감소, 식욕부진, 사르코이드증, 쇼크, 폐혈증, 아편제 금단 증후군, 모르핀 내성, 간질, 하부 요도관 ("LUT") 장애, 예를 들면, 요로 감염, 비정상적인 배뇨, 요 절박, 야간뇨, 요실금, 과민성 방광, 그리고 이런 LUT 장애와 연관된 통증을 예방하거나 또는 경감하는데 유용하다. 바람직하게는, 본원에서 설명된 주제 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 편두통, 두통 및 통증 연관된 질환 또는 장애의 증상을 개선하거나 또는 감소시키거나, 또는 이것을 치료하거나 예방하는데 유용하다.

[0864] 특히, 주제 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 또한, 두통 및/또는 편두통과 함께 발생할 뿐만 아니라 두통 및/또는 편두통과는 관계없이 발생하는 광선공포증의 증상을 개선하거나 또는 감소시키거나, 또는 이것을 치료하거나 예방하는데 유용할 수 있다.

[0865] 편두통환자는 전형적으로, 광에 노출될 때, 광선공포증으로서 알려져 있는 현상인 악화되는 통증 및 편두통 증상이 발달한다. 광선공포증은 또한, 안구 장애, 예를 들면, 홍채염 및 포도막염, 그리고 두개내 장애, 예를 들면, 수막염에서 통상적이다. 고전적인 시각 경로에서, 광은 망막 내에 간상체와 추상체를 활성화시키고, 이들은 시신경을 통해, 편측 무릎핵, 위 둔덕, 그리고 이후 시각 피질로 투영하는 망막신경절 세포를 활성화시킨다. 이러한 경로는 이미지-형성 및 비-이미지-형성 데이터를 포함한다. 새로운 경로 (비-이미지-형성 정보)는 시교차상 핵을 통해 정상적인 하루 주기 리듬의 유지를 허용하고, 그리고 내재적으로 광민감성 망막신경절 세포 (ipRGCs)에 의해 조절된다. 이들 ipRGCs는 간상체와 추상체와는 관계가 없고 광색소인 멜라닌을 내포한다.

[0866] Nosedá, R. et al., *Nat. Neurosci.*, 13:239-245 (2010)는 편두통을 앓는 맹인 개체를 연구하고, 그리고 이들 조사 결과를 경질막으로부터 통증을 인지하는 구역으로 ipRGC 투영의 추적을 수반하는 쥐 모형과 상관시켰다. 편두통을 앓는 맹인 환자 중에서, 6명은 심각한 시신경 피해 또는 양측 적출로 인해 광 인지가 없었다. 이들 개체는 비정상적인 수면 패턴 및 불량한 동공 광 반응을 경험하였다. 이들의 편두통은 광 노출로 더욱 악화되지 않았다. 대조적으로, 이미지의 최소 인지에도 불구하고 광을 감지할 수 있는 14명의 맹인 개체는 정상적인 수면 패턴 및 정상적인 동공 광 반응을 가졌다. 광범위한 간상체와 추상체 변성에도 불구하고, 이들 환자는 편두통 발작 동안 광 노출로 악화된 편두통 증상을 가졌는데, 이것은 간상체와 추상체가 아닌 ipRGCs가 광선공포증에서 중요하다는 것을 암시한다.

[0867] 비-이미지-형성 뇌 구역의 이들 망막 투영은 쥐에서 선행 추적에 의해 증명된 바와 같이, 후부 시상의 대측성 배등후부 영역으로 투영된다. 이러한 구역에 ipRGC 입력은 경질막-민감성 통증 뉴런을 조정하는데, 이들 역시 이러한 영역으로 투영된다. 경질막 통증 및 광 입력에 이응으로 민감한 시상 뉴런은 일차 체성 감각 피질, 일차와 이차 운동 피질, 두정 연합 피질 및 일차와 이차 시각 피질을 비롯한 복수 피질성 영역에 폭넓게 투영된다. 이들 피질성 투영은 광선공포증에 더하여 다른 통상적인 편두통 증상, 예를 들면, 운동 허약 또는 불균형, 시력 장애 및 불량한 집중도를 설명하는데 도움을 줄 수 있다.

[0868] 광선공포증은 또한, 다른 덜 빈번하지만 유사한 불능화 장애, 예를 들면, 군발 두통 및 다른 삼차신경성 생리자율신경 두통 및 안검경련을 동행한다. 광선공포증의 근원적인 기전은 삼차신경 시스템을 수반한다. 맹인 환자에서 광선공포증은 비시각 경로로부터 기여를 암시한다. 이에 더하여, 일차성 두통 장애의 덜 통상적인 그룹인 삼차신경성 생리자율신경 두통은 동측 광선공포증과 빈번하게 연관된 편측성 삼차신경성-매개된 통증에 의해 특징화된다.

[0869] 광선공포증의 통상적인 원인은 편두통, 백내장, 또는 심각한 안과 질환, 예를 들면, 포도막염 또는 각막 찰과상을 포함한다. 광선공포증과 연관된 장애의 더욱 광범위한 목록은 눈 관련된 원인, 예를 들면, 색맹, 무홍채증, 동공 괄약근을 마비시킴으로써 광선공포증을 유발할 수 있는 항콜린작용성 약물, 무수정체증 (눈의 렌즈의 부재), 소눈증 (각막 및 홍채 사이에 비정상적으로 협각), 백내장, 추체 이영양증, 눈의 선천성 이상, 바이러스 결막염 ("홍안병"), 각막 찰과상, 각막 이영양증, 각막 궤양, 각막 상피의 붕괴, 예를 들면, 각막 이물 또는 각막염에 의해 유발된 것, 수정체 편위, 안구내염, 질환, 손상 또는 감염에 의해 유발된 눈 외상, 예를 들면, 산립종, 상공막염, 녹내장, 원추각막, 또는 시신경 형성부전, 수안증, 또는 선천성 녹내장 홍채염, 시신경염, 색소 분산 증후군, 동공 팽창 (자연적으로 또는 화학적으로 유도된), 망막 박리, 각막 또는 공막의 흉터형성 및 포도막염을 포함한다.

[0870] 이에 더하여, 광선공포증은 다음을 비롯한 신경계-관련된 또는 신경학적 원인: 자폐증 스펙트럼 장애, 키아리

기형, 난독증, 만성 피로 증후군으로도 알려진 근육통성 뇌척수염을 비롯한 뇌염, 수막염, 거미막하 출혈, 후두와의 종양뿐만 아니라 다른 원인, 예를 들면, 강직성 척추염, 알비노이드증, 리보플라빈결핍, 벤조디아제핀 (벤조디아제핀의 장기간 이용 또는 이것으로부터 금단), 화학요법, 치쿤구니아, 시스틴증, 엘러스 단로스 증후군, 숙취, 인플루엔자, 감염성 단핵구증, 마그네슘 결핍, 수은 중독, 편두통, 광견병, 그리고 티로신혈증 유형 II ("리치너 한하트 증후군"으로서 또한 알려져 있음)를 갖는다.

- [0871] 추가적으로, 광선공포증은 우울증, 양극성 장애 및 광장공포증에서 상승되는 것으로 알려져 있다.
- [0872] 본원에서 설명된 주제 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 바람직하게는, 외상후 스트레스 장애 ("PTSD")를 앓는 개체에서 또는 외상성 뇌 손상을 앓는 개체에서 이들 장애 중에서 한 가지에서 광선공포증을 치료하거나 또는 예방하는데 효과적일 수 있다.
- [0873] 두통은 아래에 논의된 바와 같이, 원인에 의해 분류될 수 있다.
- [0874] 일차성 두통. 일차성 두통은 머리에서 통증-민감성 구조에 문제 또는 이들 구조의 과다활동에 의해 유발된다. 일차성 두통은 일반적으로, 기초 질환의 증상인 것으로 고려되지 않는다. 그 대신에, 뇌, 두개골 외부에 머리의 신경 또는 혈관, 또는 두경부의 근육에서 화학적 활성화, 또는 이들 인자의 일부 조합이 일차성 두통에서 일정한 역할을 수행할 수 있다. 일부 사람들은 그들에서 이런 두통이 발달할 개연성이 더욱 높도록 만드는 유전자를 보유할 수 있다. 예시적인 통상적인 일차성 두통은 군발 두통; 긴장 두통 (또는 긴장-유형 두통); 및 발작성 반두통을 비롯한 삼차신경성 생리자율신경 두통 ("TAC")을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일차성 두통의 유형으로 고려될 수 있는 다른 두통 패턴, 예를 들면, 만성 매일 두통, 기침 두통, 운동 두통 및 성관계 두통이 있다. 이들 두통은 덜 통상적이고 상이한 특징, 예를 들면, 일정한 활동과 연관된 특이한 지속 기간 또는 통증을 갖는다. 비록 이들 두통은 일반적으로, 일차성인 것으로 고려되긴 하지만, 이들 각각은 기초 질환의 증상일 수 있었다. 추가적으로, 일부 일차성 두통은 다음을 비롯한 생활양식 인자에 의해 촉발될 수 있다: 알코올; 일정한 식품 (가령, 질산염을 내포하는 가공육); 수면에서 변화 또는 수면의 결여; 불량한 자세; 식사 거름; 및 스트레스.
- [0875] 이차성 두통. 이차성 두통은 머리의 통증-민감성 신경을 활성화시킬 수 있는 질환의 증상이다. 심각도에서 크게 변할 수 있는 수많은 질환이 이차성 두통을 유발할 수 있다. 이차성 두통의 예시적인 출처는 급성 부비강염; 동맥 파열 (경동맥 또는 척추골 절개); 뇌에서 정맥혈전증; 뇌 동맥류; 뇌 동정맥 기형; 일산화탄소 중독; 키아리 기형; 진탕증; 탈수; 치아 문제; 귀 감염 (중이); 뇌염; 거대 세포 동맥염; 녹내장; 숙취; 인플루엔자 (플루); 두개내 혈종; 다른 장애를 치료하기 위한 약제; 수막염; 글루타민산모노나트륨 ("MSG"); 통증 약제의 과용; 공황 발작; 진탕증후 증후군; 꼭 맞는 헤드기어, 예를 들면, 헬멧 또는 고글로부터 압력; 가성뇌종양; 독소포자충증; 및 삼차 신경통을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 이차성 두통의 특정한 유형은 외부 압박 두통 (압력-유발 헤드기어의 결과); 아이스크림 두통 (통상적으로 "브레인 프리즈"로 불림); 반동성 두통 (통증 약제의 과용에 의해 유발됨); 부비강 두통 (부비동에서 염증 및 정체에 의해 유발됨); 척추 두통 (낮은 수준의 뇌척수액에 의해 유발됨, 아마도 외상, 척수천자 또는 척수 마취의 결과); 및 벼락 두통 (갑작스러운, 심각한 두통을 수반하는 일군의 장애)을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0876] 본 발명의 항-PACAP 항체의 투여에 의해 치료되고 및/또는 예방될 수 있는 예시적인, 무제한적 통증 연관된 질환 및 장애는 신경원성, 신경병성, 염증성 또는 침해수용성 통증과 연관된 임의의 장애로부터 발생하는 통증을 포함한다. 바람직하게는, 통증-연관된 장애는 통증 부위에서 증가된 PACAP와 연관될 것이다.
- [0877] 일정한 구체예에서, 치료되는 통증 연관된 장애는 악성으로부터 또는 다음 중에서 하나 또는 그 이상에서 선택되는 암으로부터 발생하는 암 통증이다: 선 조직에서 선암종, 장기의 배아 조직에서 모세포종, 상피 조직에서 암종, 혈액 세포를 형성하는 조직에서 백혈병, 림프 조직에서 림프종, 골수에서 골수종, 결합 또는 지지 조직에서 육종, 부신암, AIDS-관련된 림프종, 빈혈, 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 카르시노이드 종양, 자궁경부암, 화학요법, 결장암, 혈구감소증, 자궁내막암, 식도암, 위암, 두부암, 경부암, 간담도 암, 신장암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 호지킨병, 비호지킨병, 신경계 종양, 구강암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암, 요도암, 골수의 암, 다발성 골수종, 뼈로 전이하는 종양, 신경 및 유강 장기를 침윤하는 종양, 신경 구조에 근접한 종양. 게다가 바람직하게는, 암 통증은 복부에서 내장 통증, 바람직하게는 췌장암 및/또는 전이로부터 발생하는 내장 통증을 포함한다. 게다가 바람직하게는, 암 통증은 체성통, 바람직하게는 뼈에서 전이, 수술후 통증, 결합 조직의 육종 암, 뼈 조직의 암, 골수의 혈액-형성 세포의 암, 다발성 골수종, 백혈병, 원발성 또는 이차성 골암 중에서 하나 또는 그 이상으로 인한 체성통을 포함한다.

- [0878] 다른 구체예에서, 치료되는 통증 연관된 장애는 신경병성 통증과 연관되고, 그리고 실례로서, 삼차 신경통, 대상 포진후 신경통, 환상 사지 통증, 섬유근통 및 반사 교감신경 이상증이 바람직하게는 치료된다.
- [0879] 다른 예시적인 통증 연관된 질환 또는 장애는 일반적인 통증, 만성 통증, 염증성 통증, 수술후 절개 통증, 수술 후 통증, 외상-관련된 통증, 하부 요통, 눈 통증, 치아 통증, 복합 부위 통증 증후군, 암 통증 (가령, 원발성 또는 전이성 골암 통증), 골절 통증, 골다공증 골절 통증, 화상으로부터 발생하는 통증, 통풍 관절 통증, 겸상 적혈구 발증과 연관된 통증, 측두하악 장애와 연관된 통증, 간경변, 간염, 신경성 통증, 신경병성 통증, 침해수 용성 통증, 내장 통증, 삼차 신경통, 대상 포진후 신경통, 환상 사지 통증, 섬유근통, 월경통, 난소통, 반사 교감신경 이상증, 골관절염 또는 류마티스성 관절염 통증, 하부 요통, 당뇨병성 신경병증, 좌골 신경통, 소화불량, 과민성 대장 증후군, 염증성 장 질환, 크론병, 회장염, 궤양성 대장염, 신장 산통, 월경통, 방광염, 간질성 방광염, 월경 기간, 분만, 폐경, 췌장염, 정신분열병, 우울증, 외상후 스트레스 장애, 불안 장애, 당뇨병, 자가면역 당뇨병, 내피 기능장애, 허혈, 레이노 증후군, 관상동맥성 심장 질환 ("CHD"), 관상 동맥 질환 ("CAD"), 심부전, 말초 동맥 질환 ("PAD"), 폐 고혈압 ("PH"), 결합 조직 장애, 뇌졸중, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 과민성 방광, 기관지 과다반응, 천식, 기관지염, 기관지확장, 기종, 만성 폐쇄성 폐 질환 ("COPD"), 염증성 피부염, 보통 여드름, 아토피성 피부염, 두드러기, 켈로이드, 비후 흉터 및 주사비, 알레르기 피부염, 건선, 가려움증, 신경원성 피부 적열상태, 홍반, 사르코이드증, 쇼크, 패혈증, 그리고 어떤제 금단 증후군을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.
- [0880] 따라서, 본 발명은 본 발명의 항체 및 항원 결합 단편의 이용을 통해, PACAP 활성 또는 PACAP 상향조절과 연관된 임의의 질환 또는 장애 (전술한 예시적인 통증 연관된 임의의 질환, 장애 및 상태 포함)를 치료하고, 예방하고 및/또는 개선하는 방법을 포함한다.
- [0881] 또한, 주제 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편은 단독으로, 또는 진통을 이끌어 내거나 또는 다른 진통의 효력을 강력하게 만드는 다른 활성제, 예를 들면, 오피오이드 및 비오피오이드 진통제, 예를 들면, NSAID와 함께 이용될 수 있다.
- [0882] 주제 항체는 통증 관리를 증가시키거나 또는 증강하기 위해, 잠재적으로 임의의 오피오이드 진통제 또는 NSAID 또는 다른 진통제, 잠재적으로 다른 항체 또는 다른 생물체제, 예를 들면, 예로서 항-NGF 또는 항-CGRP 또는 항-CGRP-R 항체 또는 항체 단편, 또는 NGF, CGRP 또는 CGRP-R 폴리펩티드 단편 또는 접합체와 조합될 수 있다. 이것은 이런 진통 화합물이 더욱 긴 지속 기간 동안 또는 감소된 용량에서 투여되도록 허용하고, 따라서 그것과 연관된 불리한 부작용을 잠재적으로 경감할 수 있다.
- [0883] 주제 항-PACAP 항체 및 항체 단편의 항-CGRP 항체 (가령, ALD403) 또는 항-CGRP-R 항체 또는 항체 단편과의 공동투여, 그리고 더 나아가, 항-CGRP 또는 항-CGRP-R 항체 또는 항체 단편을 이전에 제공받았던 개체를 치료하기 위한 주제 항-PACAP 항체 및 항체 단편의 이용이 특히 관심된다. 가령, 이전에 치료된 개체 (최소한 하나의 항-CGRP 또는 항-CGRP-R 항체 또는 항체 단편 투여를 이전에 제공받았던 개체)는 항-CGRP 또는 항-CGRP-R 항체 치료에 적합하게 반응하지 않았고 ("불량한 반응자") 및/또는 항-CGRP 또는 항-CGRP-R 항체 또는 항체 단편에 대한 면역 반응이 유도된 편두통환자일 수 있다.
- [0884] 유사하게, 주제 항-PACAP 항체 및 항원 결합 단편의 BOTOX® (보툴리눔 독소)와의 공동투여 또한, 예로서 편두통을 치료하는데 있어서 특히 관심된다. 일부 경우에, 편두통환자는 이전 치료에 적합하게 반응할 수 없었고 ("불량한 반응자") 및/또는 이전 치료에 대한 면역 반응이 유도되었다.
- [0885] 일부 구체예에서, 아스피린 및/또는 아세트아미노펜이 주제 항-PACAP 항체 또는 항원 결합 단편과 함께 섭취될 수 있다. 아스피린은 다른 유형의 비스테로이드성 항염증성 화합물이다.
- [0886] 제약학적 제제가 투여되는 개체는 예로서, 이런 치료, 예방 및/또는 개선이 필요하거나, 또는 만약 그렇지 않으면, PACAP-매개된 활성의 저해 또는 약화로부터 이익을 얻을 임의의 인간 또는 비인간 동물일 수 있다. 가령, 개체는 전술한 임의의 질환 또는 장애로 진단되거나, 또는 이들에 의해 고통받을 위험에 처해있는 것으로 간주되는 개체일 수 있다. 본 발명은 PACAP 활성과 연관된 임의의 질환 또는 장애 (전술한 임의의 예시적인 질환, 장애 및 상태 포함)의 치료, 예방 및/또는 개선을 위한 약제의 제조에서 본원에서 개시된 임의의 제약학적 제제의 이용을 더욱 포함한다.
- [0887] **투여**
- [0888] 본 발명의 한 구체예에서, 본원에서 설명된 항-PACAP 항체 또는 이들의 PACAP 결합 단편뿐만 아니라 상기 항체

또는 이들의 항원 결합 단편의 조합은 0.1 mg/ml 및 약 0.5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 mg/ml 중에서 한 가지 사이의 농도에서 개체에게 투여된다 (+/-10% 오차).

- [0889] 본 발명의 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 항-PACAP 항체 및 이들의 단편은 수용자 개체의 체중의 약 0.01 및 100.0 또는 200.0 mg/kg 사이의 용량에서 개체에게 투여된다. 일정한 구체예에서, PACAP-관련된 질환의 유형 및 심각도에 따라, 예로서, 1회 또는 그 이상의 별개 투여에 의해, 또는 연속 주입에 의해서인 지에 상관없이, 약 1 µg/kg 내지 50 mg/kg (가령, 0.1-20 mg/kg)의 항체가 환자에게 투여를 위한 초기 후보 용량이다. 다른 구체예에서, 약 1 µg/kg 내지 15 mg/kg (가령, 0.1 mg/kg-10 mg/kg)의 항체가 환자에게 투여를 위한 초기 후보 용량이다. 전형적인 일일 용량은 여러 인자, 예를 들면, 치료되는 특정 포유동물, 개별 환자의 임상적 상태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여의 일정, 그리고 의사에게 공지된 다른 인자에 따라, 약 1 µg/kg 내지 100 mg/kg 또는 그 이상의 범위에서 변할 수 있을 지도 모른다. 하지만, 다른 투약 섭생이 유용할 수 있다.
- [0890] 가령, 본원에서 논의된 상대적 용량 (mg/kg)에 더하여, 주제 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 절대적 용량 (mg)에서 개체에게 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 구체예에서, 본원에서 설명된 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편은 투여 루트에 상관없이, 약 1 마이크로그램 및 약 1000 밀리그램 사이의 용량에서 개체에게 투여된다.
- [0891] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 본원에서 설명된 항-PACAP 항체 또는 이들의 항-PACAP 항원 결합 단편뿐만 아니라 상기 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 조합은 26 주마다 1회 또는 그 이하, 예를 들면, 16 주마다 1회 또는 그 이하, 8 주마다 1회 또는 그 이하, 4 주마다 1회 또는 그 이하, 2 주마다 1회 또는 그 이하, 1 주마다 1회 또는 그 이하, 또는 하루 1회 또는 그 이하의 빈도로 수용자 개체에게 투여된다.
- [0892] 바람직한 구체예에 따라, 항체 내포 약제 또는 제약학적 조성물은 다음 중에서 하나 또는 그 이상에서 선택되는 루트를 통해 개체에 말초적으로 투여된다: 경구, 설하, 협측, 국소, 직장, 흡입을 통해, 경피, 피하, 정맥내, 동맥내, 또는 근육내, 심장내 투여를 통해, 골내, 피내, 복막내, 경점막, 질, 유리체내, 피부외층, 관절내, 관절주위, 또는 국부.
- [0893] Fab 단편은 2 주마다 또는 그 이하, 1 주마다 또는 그 이하, 하루 1회 또는 그 이하, 하루에 수 회 및/또는 몇 시간마다 투여될 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 환자는 원하는 결과를 획득하는데 효과적인 하루 1회 내지 6회의 분할 용량에서, 또는 연속적 관류 형태에서 제공된 하루 0.1 mg/kg 내지 40 mg/kg의 Fab 단편을 제공받는다.
- [0894] 소정의 환자에게 투여되는 항체 또는 Fab의 농도는 상기 진술된 예시적인 투여 농도보다 크거나 또는 적을 수 있는 것으로 이해된다.
- [0895] 당업자는 예로서, 본원에서 개시, 그리고 *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Brunton, L.L. et al. editors, 11th edition, New York, New York: McGraw-Hill (2006); Howland, R. D. et al., *Pharmacology, Volume 864, Lippincott's illustrated reviews.*, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins (2006); 및 Golan, D. E., *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins (2007)에서 교시에 의해 보도된 일과적인 실험을 통해 효과적인 용량 및 투여 빈도를 결정할 수 있을 것이다.
- [0896] 본 발명의 다른 구체예에서, 본원에서 설명된 항-PACAP 항체, 또는 이들의 PACAP 결합 단편뿐만 아니라 상기 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 조합은 제약학적 제제에서 개체에게 투여된다. 바람직한 구체예에서, 개체는 인간이다.
- [0897] "제약학적 조성물" 또는 "약제"는 개체, 바람직하게는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간에게 투여에 적합한 화학적 또는 생물학적 조성물을 지칭한다. 이런 조성물은 협측, 피부외층, 경막외, 흡입, 동맥내, 심장내, 뇌실내, 피내, 근육내, 비내, 안구내, 복막내, 척주내, 척수강내, 정맥내, 경구, 비경구, 관장 또는 좌약을 통해 직장, 피하, 피하, 설하, 경피 및 경점막을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 다수의 루트 중에서 하나 또는 그 이상을 통해 투여용으로 특이적으로 조제될 수 있다. 이에 더하여, 투여는 주사, 분말, 액체, 겔, 점적제, 또는 다른 투여 수단에 의하여 일어날 수 있다.
- [0898] 본 발명의 한 구체예에서, 본원에서 설명된 항-PACAP 항체 또는 이들의 PACAP 결합 단편뿐만 아니라 상기 항체

또는 이들의 항원 결합 단편의 조합은 임의선택적으로, 하나 또는 그 이상의 활성제와 조합으로 투여될 수 있다. 이런 활성제는 진통제, 항히스타민제, 해열제, 항염증제, 항균제, 항바이러스제 및 항사이토킨 작용제를 포함한다. 활성제는 TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN- α , IFN- γ , BAFF, CXCL13, IP-10, VEGF, EPO, EGF, HRG, 간세포 성장 인자 ("HGF"), 헵시딘, NGF, 임의의 전술한 것들에 대하여 반응성인 CGRP 포함 항체, 그리고 이들의 임의의 수용체에 대하여 반응성인 항체의 효현제, 길항제 및 조절인자를 포함한다. 활성제는 또한, 2-아릴프로피온산, 아세클로페낙, 아세메타신, 아세틸살리실산 (아스피린), 알클로페낙, 알미노프로펜, 아목시프린, 암피론, 아릴알칼산, 아자프로파존, 베노틸레이트/베노틸레이트, 베크사프로펜, 브롬페낙, 카르프로펜, 셀레콕시브, 콜린 마그네슘 살리실산염, 클로페존, COX-2 저해제, 텍시부프로펜, 텍스케토프로펜, 디클로페낙, 디플루니살, 드록시캄, 에텐자미드, 에토돌락, 에토리콕시브, 파이슬라민, 페담산, 펜부펜, 페노프로펜, 플루페나믹산, 플로낙사프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 이부프로삼, 인도메타신, 인도프로펜, 케부존, 케토프로펜, 케톨락, 로르녹시캄, 록소프로펜, 루미라콕시브, 마그네슘 살리실산염, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캄, 메타미졸, 메틸 살리실산염, 모페부타존, 나부메톤, 나프록센, N-아릴안트라닐산, NGF, 옥사메타신, 옥사프로진, 옥시캄, 옥시펜부타존, 옥시토신, 파레콕시브, 페나존, 페닐부타존, 페닐부타존, 피록시캄, 피르프로펜, 프로펜, 프로글루메타신, 피라졸리딘 유도체, 로페콕시브, 살리실 살리실산염, 살리실아미드, 살리실산염, 물질 P, 술폰피라존, 숀린닥, 수프로펜, 테녹시캄, 티아프로페닉산, 톨페나믹산, 톨메틴 및 발데콕시브를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 가령, 신별된 항-PACAP 항체 또는 이들의 PACAP-결합 단편뿐만 아니라 이들 항체 또는 항원 결합 단편의 조합은 임의선택적으로, 예로서 비내 전달을 위한 코제제에서 투여되는 옥시토신과 조합으로 투여될 수 있다.

[0899] 항히스타민제는 세포 (가령, 비만 세포)로부터 히스타민의 작용 또는 이의 방출을 방해하는 임의의 화합물일 수 있다. 항히스타민제는 아크리바스틴, 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 베타타스틴, 브롬페니라민, 부클리진, 세티리진, 세티리진 유사체, 클로르페니라민, 클레마스틴, CS 560, 시프로헵타딘, 데스로라타딘, 텍스클로르페니라민, 에바스틴, 에피나스틴, 팩소페나딘, HSR 609, 히드록시진, 레보카바스틴, 로라타딘, 메트스코폴라민, 미졸라스틴, 노라스테미졸, 페니다민, 프로메타진, 피릴아민, 테르페나딘 및 트라닐라스트를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0900] 항생제는 아미카신, 아미노글리코시드, 아목시실린, 암피실린, 안사마이신, 아르스페나민, 아지트로마이신, 아즐로실린, 아스트레오남, 바시트라신, 카르바세뎀, 카르바페뎀, 카르베니실린, 세파클로르, 세파드록실, 세팔렉신, 세팔로틴, 세팔로틴, 세파만돌, 세파졸린, 세프디니르, 세프디토렌, 세페파임, 세픽사임, 세포페라존, 세포탁심, 세콕시틴, 세프포독심, 세프프로질, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티족심, 세프토비프롤, 세프트리악손, 세푸록심, 세팔로스포린, 클로람페니콜, 실라스타틴, 시프로플록사신, 클라리트로마이신, 클린다마이신, 클록사실린, 콜리스틴, 코-트리목사졸, 달포프리스틴, 데메클로사이클린, 디클록사실린, 디리트로마이신, 도리페뎀, 독시사이클린, 에녹사신, 엘타페뎀, 에리트로마이신, 에탐부톨, 플루클록사실린, 포스포마이신, 푸라졸리돈, 푸시딘산, 가티플록사신, 겔다나마이신, 젠타마이신, 당펩티드, 허비마이신, 이미페뎀, 이소니아지드, 카나마이신, 레보플록사신, 린코마이신, 리네졸리드, 로메플록사신, 로라카르베프, 마크로라이드, 마페나이드, 메로페뎀, 메티실린, 메트로니다졸, 메즐로실린, 미노사이클린, 모노박탐, 목시플록사신, 무피로신, 나프실린, 네오마이신, 네틸마이신, 니트로푸란토인, 노르플록사신, 오픈록사신, 옥사실린, 옥시테트라사이클린, 파로모마이신, 페니실린, 페니실린, 피페라실린, 플라텐시마이신, 폴리믹신 B, 폴리펩티드, 프론토실, 피라지나미드, 퀴놀론, 퀴누프리스틴, 리팜피신, 리팜핀, 록시트로마이신, 스펙티노마이신, 스트렙토마이신, 술폰세타미드, 술폰메티졸, 술폰닐라미드, 술폰살라진, 술폰속사졸, 술폰아미드, 테이코플라닌, 텔리트로마이신, 테트라사이클린, 테트라사이클린, 티카르실린, 티니다졸, 토브라마이신, 트리메토프림, 트리메토프림-술폰메톡사졸, 트루레안도마이신, 트로바플록사신 및 반코마이신을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다.

[0901] 활성제는 또한, 알도스테론, 베클로메타손, 베타메타손, 코르티코스테로이드, 코티솔, 코르티손 아세트산염, 데옥시코르티코스테론 아세트산염, 텍사메타손, 플루드로콜리손 아세트산염, 글루코코르티코이드, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 스테로이드 및 트리암시놀론을 포함한다. 이들 활성제의 임의의 적합한 조합 또한 예기된다.

[0902] "계약학적 부형제" 또는 "계약학적으로 허용되는 부형제"는 활성 치료적 작용제가 조제되는 담체, 통상적으로 액체이다. 본 발명의 한 구체예에서, 활성 치료적 작용제는 본원에서 설명된 인간화 항체, 또는 하나 또는 그 이상의 이들의 단편이다. 부형제는 비록 이것이 화학적 및/또는 생물학적 안정성 및 방출 특징을 제공할 수도 있지만, 일반적으로는 어떤 약리학적 활성도 제제에 제공하지 않는다. 예시적인 제제는 예로서, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Gennaro, A. editor, 19th edition, Philadelphia, PA: Williams and Wilkins

(1995)에서 발견될 수 있는데, 이것은 참조로서 편입된다.

- [0903] 본원에서 이용된 바와 같이, "제약학적으로 허용되는 담체" 또는 "부형제"는 생리학적으로 양립성인 임의의 모든 용매, 분산 매체, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장성 작용제, 그리고 흡수 지연제를 포함한다. 한 구체예에서, 담체는 비경구 투여에 적합하다. 대안으로, 담체는 정맥내, 복막내, 근육내, 또는 설하 투여에 적합할 수 있다. 제약학적으로 허용되는 담체는 무균 주사가능 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 무균 수성 용액 또는 분산액 및 무균 분말을 포함한다. 제약학적으로 활성 물질에 대한 이런 매체와 작용제의 이용은 당해 분야에서 널리 공지된다. 임의의 전통적인 매체 또는 작용제가 활성 화합물과 양립하지 않는 경우가 아닌 한에 있어서, 본 발명의 제약학적 조성물에서 이들의 이용이 예기된다. 보충 활성 화합물이 또한, 조성물 내로 통합될 수 있다.
- [0904] 제약학적 조성물은 제조 및 보관의 조건 하에 전형적으로 무균이고 안정되어야 한다. 본 발명은 제약학적 조성물이 동결건조된 형태로 존재하는 것으로 예기한다. 조성물은 용액, 마이크로유제, 리포솜, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 정연한 구조로서 조제될 수 있다. 담체는 예로서, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 (가령, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 그리고 이들의 적합한 혼합물을 내포하는 용매 또는 분산 매체일 수 있다. 본 발명은 제약학적 조성물 내에 안정제의 포함을 더욱 예기한다. 적절한 유동성은 예로서, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 이용에 의해 유지될 수 있다.
- [0905] 많은 경우에, 등장성 작용제, 예를 들면, 당, 다가알코올, 예를 들면, 만니톨 및 소르비톨, 또는 염화나트륨을 조성물 내에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가능 조성물의 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들면, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 포함함으로써 연장될 수 있다. 게다가, 알칼리성 폴리펩티드가 시간-방출 제제에서, 예를 들면, 느린 방출 중합체를 포함하는 조성물에서 조제될 수 있다. 활성 화합물은 화합물을 급속한 방출로부터 보호할 담체, 예를 들면, 이식물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 비롯한 제어된 방출 제제로 제조될 수 있다. 생물분해성, 생체적합성 중합체, 예를 들면, 에틸렌 비닐 아세트산염, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 폴리유산, 폴리유산 및 폴리글리콜산 공중합체 ("PLG")가 이용될 수 있다. 이런 제제의 제조를 위한 많은 방법이 당해 분야에서 공지된다.
- [0906] 언급된 구체예 각각에 대해, 화합물은 다양한 약형에 의해 투여될 수 있다. 당업자에게 공지된 임의의 생물학적으로 허용되는 약형 및 이들의 조합이 예기된다. 이런 약형의 실례는 제한 없이, 재구성가능 분말, 엘릭시르, 액체, 용액, 현탁액, 유제, 분말, 과립, 입자, 마이크로입자, 분산가능한 과립, 교감, 흡입제, 에어로졸 흡입제, 패치, 입자 흡입제, 이식물, 저장소 이식물, 주사가능물질 (피하, 근육내, 정맥내 및 피내 포함), 주입, 그리고 이들의 조합을 포함한다.
- [0907] 본 발명의 다양한 예시된 구체예에 관한 상기 설명은 완전하거나, 또는 본 발명을 개시된 정밀한 형태로만 한정하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 특정한 구체예 및 실례가 예시 목적으로 본원에서 설명되긴 하지만, 당해 분야에서 평균적 지식을 가진 자가 인지하는 바와 같은 다양한 동등한 변형이 발명의 범위 내에서 가능하다. 본 발명에서 제공된 교시는 앞서 설명된 실례 이외에, 다른 목적에 적용될 수 있다.
- [0908] 상기 상세한 설명에 비추어, 본 발명에 이런 저런 변화가 만들어질 수 있다. 일반적으로, 아래 청구항에서, 이용된 용어는 본 발명을 본 명세서 및 특허청구범위에서 개시된 특정한 구체예로만 한정하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 따라서, 본 발명은 개시에 의해 제한되지 않고, 그 대신에 발명의 범위는 아래 청구항에 의해서 완전하게 결정될 것이다.
- [0909] 본 발명은 전술한 설명 및 실례에서 특히 설명된 것들 이외의 방식으로 실시될 수 있다. 상기 교시에 비추어, 본 발명의 다양한 변형 및 변이가 가능하고, 그리고 이런 이유로, 첨부된 청구항의 범위 내에 있다.
- [0910] 항원 특이적 B-세포의 클론 개체군을 획득하기 위한 방법에 관련된 일정한 교시는 U.S. 특허 공개 번호 2013/0316353에서 개시되었는데, 이것의 개시는 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.
- [0911] 항원 결합 친화성을 유지하기 위한 토끼-유래된 단일클론 항체의 인간화 및 바람직한 서열 변형에 관련된 일정한 교시는 2008년 5월 21일자 제출된, *신규한 토끼 항체 인간화 방법 및 인간화 토끼 항체*라는 발명의 명칭의 국제 공개 번호 WO 2008/144757에서 개시되었는데, 이것의 개시는 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.
- [0912] 교배 적격성 효모 및 상응하는 방법을 이용하여 항체 또는 이들의 단편을 생산하는 것에 관련된 일정한 교시는 U.S. 특허 공개 번호 US2006/0270045에서 개시되었는데, 이것의 개시는 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.

- [0913] 피치아 (*Pichia*)에서 항체 또는 이들의 단편의 생산, 그리고 항체를 획득하고 정제하기 위한 바람직한 방법에 관련된 일정한 교시 역시 U.S. 특허 공개 번호 2014/0288272; 2014/0287952; 2013/0055888; 및 2012/0277408에서 개시되는데, 이들 각각의 발명은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.
- [0914] CHO 세포에서 항체 또는 이들의 단편의 생산, 그리고 항체를 획득하고 정제하기 위한 예시적인 방법에 관련된 일정한 교시 역시 U.S. 특허 및 공개 번호 7,932,087; 2009/0285795; 9,090,672; 및 2010/0221781에서 개시되는데; 이들 각각의 발명은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.
- [0915] 일정한 항-PACAP 항체 폴리뉴클레오티드와 폴리펩티드 및 이들의 용도는 2015년 4월 16일자 제출된 공유 U.S. 가출원 일련 번호 62/148,550, 2015년 4월 16일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 62/148,557, 2015년 4월 16일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 62/148,562, 2015년 4월 16일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 62/148,596, 2015년 4월 16일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 62/148,643, 2015년 4월 16일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 62/148,583, 2015년 4월 16일자 제출된 U.S. 가출원 일련 번호 62/148,640, 2016년 4월 15일자 제출된 U.S. 일련 번호 15/130,263 및 2016년 4월 15일자 제출된 U.S. 일련 번호 15/130,848에서 개시되는데, 이들은 각각 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.
- [0916] 발명의 배경, 상세한 설명, 그리고 실시예에서 인용된 각 문서의 전체 개시 (특허, 특허 출원, 학술지 논문, 초록, 매뉴얼, 서적, 또는 다른 개시 포함)는 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다.
- [0917] 다음 실시예는 당업자에게 본 발명을 만들고 이용하는 방법에 관한 완전한 개시와 설명을 제공하기 위해 제안되고, 그리고 본 발명으로서 간주되는 것의 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않는다. 이용된 숫자 (가령, 양, 온도, 농도 등)에 대하여 정확도를 담보하기 위한 노력이 이루어졌지만, 일부 실험 오차와 편차가 고려되어야 한다. 달리 지시되지 않으면, 분율은 중량에 의한 분율이고, 분자량은 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고, 그리고 압력은 대기압이거나 또는 이에 가깝다.
- [0918] 실시예
- [0919] **실시예 1: PACAP에 선별적으로 결합하는 항체의 제조**
- [0920] 실제로 본원에서 설명된 바와 같은 항체 선별 프로토콜을 이용함으로써, PACAP38 및 PACAP27에 특이적인 항체의 패널 및 단지 PACAP38에만 특이적인 항체의 패널이 생산되었다.
- [0921] 면역화 전략
- [0922] 토끼는 PACAP38 (American Peptide, Vista, CA) (서열 번호: 1241)로 면역화되었다. 펩티드는 아래와 같이 면역화를 위해 준비되었다. 1M NaCl까지 보충된 Dulbecco의 인산염 완충된 식염수 ("DPBS")에서 용해된 0.15 ml 용적의 10 mg/ml 키홀 림펩 헴모시아닌 ("KLH")이 1.0 ml의 1 mg/ml 펩티드 (탈이온수에서 용해됨)와 조합되었다. 이후, 1.0 ml의 40 mM 카르보다이미드가 부드럽게 혼합하면서, 실온에서 12-시간 배양에 앞서 첨가되었다. 과잉 카르보다이미드 및 접합되지 않은 펩티드는 무균 여과에 앞서 DPBS에 투석에 의해 제거되었다. 그 다음, 초기 질량의 KLH에 동등한 접합되지 않은 펩티드가 토끼 내로 주사를 위해 제조에 앞서 첨가되었다. 대안으로, 동등한 질량의 무균 KLH 및 펩티드가 카르보다이미드 화학 없이 혼합되었다.
- [0923] 면역화는 200 µg의 항원을 DPBS로 0.5 ml까지 희석하고, 그리고 1 일자에 피하 1 ml 주사를 위해 동등한 용적의 완전한 프로인드 어쥬번트와 혼합함으로써 수행되었다.
- [0924] 100 µg의 추가 주사는 21 및 42 일자에 불완전 프로인드 어쥬번트로 수행되었다.
- [0925] 항체 선별 기능적 역가 사정
- [0926] PAC1-R을 통한 PACAP38 (서열 번호: 1241) 유도된 신호전달을 증화시키는 항체를 확인하기 위해, 다중클론 항체 용액이 먼저 단백질 A를 통해 정제되고 중성 완충액 내로 투석되었다. 간단히 말하면, 항체 용액이 4x 최종 농도 (100 pM)에서 1 시간 동안 PACAP38 (서열 번호: 1241)과 함께 배양되었다. 항체/항원 복합체가 배양되는 동안, PAC1-R 발현 PC-12 세포 (Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank)가 세척되고 세포 배양 배지에서 ml당 2×10^6 세포로 재현탁되었다. 세포 (10 µl) 및 항원/항체 복합체 (40 µl)는 균질한 시간 분해된 형광 ("HTRF") 평판으로 이전되고 실온에서 30 분 동안 진탕되었다. 배양 이후에, 용해 완충액에서 20 µl의 (1:20 희석된) Eu³⁺ 크립테이트-표지화된 mAb 항-cAMP 및 20 µl의 (1:20 희석된) d2-표지화된 cAMP가 첨가되었고, 그리고 평판이 진탕하면서 1 시간 동안 배양되었다. 배양 이후에, 평판이 판독되었고 (여기 330 nm, 방

출 620/665 nm), 그리고 620:665 신호의 비율이 결정되었다.

[0927] 조직 수확

[0928] 일단 허용되는 역가가 확립되면, 토끼(들)는 희생되었다. 비장, 림프절 및 전혈이 수확되고 아래와 같이 처리되었다:

[0929] 비장 및 림프절은 조직을 분리하고, 그리고 70 μ m에서 무균 와이어 그물망 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)을 20 cc 주입기의 플런저로 추진함으로써 단일 세포 현탁액 내로 처리되었다. 세포는 인산염 완충된 식염수 ("PBS")에서 수집되었다. 세포는 이후, 원심분리에 의해 2회 세척되었다. 최종 세척 후, 세포 밀도가 트리판 블루에 의해 결정되었다. 세포는 1500 RPM에서 10 분 동안 원심분리되었다; 상층액은 이후 폐기되었다. 세포는 소 태아 혈청 ("FBS" HYCLONE™, GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)에서 적절한 용적의 10% 디메틸설폭사이드 ("DMSO", Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO)에서 재현탁되고 1 ml/바이알에서 분여되었다. 바이알은 느린 동결 챔버에서 -70°C에서 24 시간 동안 보관되고 액체 질소에서 저장되었다.

[0930] 말초혈 단핵 세포 ("PBMCs")는 전혈을 동등한 분율의 PBS와 혼합함으로써 분리되었다. 35 ml의 전혈 혼합물은 45 ml 원뿔형 튜브 (Corning, Corning, NY) 내로 8 ml의 LYMPHOLYTE® Rabbit (Cedarlane Laboratories, Burlington, Ontario) 위에 조심스럽게 층화되고, 그리고 제동 없이 실온에서 30 분 동안 2500 RPM에서 원심분리되었다. 원심분리 후, PBMC 층이 유리 파스투르 피펫 (VWR International, Radnor, PA)을 이용하여 조심스럽게 제거되고, 조합되고, 그리고 깨끗한 50 ml 바이알 내로 배치되었다. 세포는 실온에서 10 분 동안 1500 RPM으로 원심분리에 의해 PBS로 2회 세척되었고, 그리고 세포 밀도가 트리판 블루 염색에 의해 결정되었다. 최종 세척 후, 세포는 적절한 용적의 10% DMSO/FBS 배지에서 재현탁되고 앞서 설명된 바와 같이 동결되었다.

[0931] B-세포 선별, 농축 및 배양 조건

[0932] B-세포 배양을 설정하는 일자에, PBMC, 비장세포, 또는 림프절 바이알이 이용을 위해 해동되었다. 바이알은 액체 질소 탱크로부터 제거되고, 그리고 해동될 때까지 37°C 수조 내에 배치되었다. 바이알의 내용물은 15 ml 원뿔형 원심분리기 튜브 (Corning, Inc., Corning, NY) 내로 이전되고, 그리고 10 ml의 변형된 RPMI가 튜브에 천천히 첨가되었다. 세포는 5 분 동안 2000 RPM으로 원심분리되고, 그리고 상층액이 폐기되었다. 세포는 10 ml의 신선한 배지에서 재현탁되었다. 세포 밀도 및 생존력이 트리판 블루에 의해 결정되었다.

[0933] 항-PACAP38 생산 B-세포의 양성 선별을 위해, 비오틴화된 PACAP38 (서열 번호: 1241)이 아래와 같이 스트랩타비딘 비드 위에 전부하였다. 75 μ l의 스트랩타비딘 비드 (Miltenyi Biotec, Auburn, CA)가 N 말단에서 비오틴화된 PACAP38 (10 μ g/ml 최종 농도), 그리고 0.5% 비오틴 유리 소 혈청 알부민 ("BSA") 및 2 mM EDTA ("PBF")로 보충된 300 μ l의 PBS와 혼합되었다. 이러한 혼합물은 4°C에서 30 분 동안 배양되었고, 그리고 결합되지 않은 비오틴화된 PACAP38 (AnaSpec, Fremont, CA)이 결합되지 않은 물질을 제거하기 위한 1 ml 린스를 포함하는 MACS® 분리 칼럼 (Miltenyi Biotec, Auburn, CA)을 이용하여 제거되었다. 결합된 물질은 자석으로부터 분리하여 의해 급락되고, 그리고 1X10⁷ 세포당 100 μ l에서 위에서부터 세포를 재현탁하는데 이용되었다. 혼합물은 이후, 4°C에서 30 분 동안 배양되고 10 ml의 PBF로 1회 세척되었다. 세척한 후, 세포는 500 μ l의 PBF에서 재현탁되고 한쪽으로 치워두었다. MACS® MS 칼럼 (Miltenyi Biotec, Auburn, CA)은 자석 스탠드 (Miltenyi Biotec, Auburn, CA)에서 500 μ l의 PBF로 예비 행굼되었다. 세포 현탁액은 프리필터를 통해 칼럼에 적용되었고, 그리고 결합되지 않은 분획물이 수집되었다. 칼럼은 2.5 ml의 PBF 완충액으로 세척되었다. 칼럼은 자석 스탠드로부터 제거되고 깨끗한, 무균 1.5 ml EPPENDORF™ 튜브 위에 배치되었다. 1 ml의 PBF 완충액이 칼럼의 상부에 첨가되었고, 그리고 양성 선별된 세포가 수집되었다. 양성 세포 분획물의 수율 및 생존력이 트리판 블루 염색에 의해 결정되었다. 양성 선별은 평균 1%의 시작 세포 농도를 산출하였다.

[0934] 배양을 위한 파종 수준에 관한 정보를 제공하기 위해 파일럿 세포 스크린이 확립되었다. 평판은 5, 10, 25, 50, 100, 또는 200 농축된 B-세포/웰에서 파종되었다. 이에 더하여, 각 웰은 250 μ l/웰의 최종 부피에서 높은 글루코오스 변형된 RPMI 배지에서 25-50K 세포/웰의 방사선조사된 EL-4.B5 세포 (5,000 Rads) 및 적절한 수준의 활성화된 토끼 T-세포 상층액 (U.S. 특허 출원 공개 번호 20070269868을 참조한다) (제조에 따라 1-5% 범위에서 변함)을 내포하였다. 배양액은 37°C에서 4% CO₂에서 5 내지 7 일 동안 배양되었다.

[0935] 항원 인식에 의한 B-세포 배양 선별검사 (ELISA)

[0936] 항-PACAP38 항체를 생산하는 웰을 확인하기 위해, B-세포 상층액이 항원 인식 (ELISA)에 의해 시험되었다. 간단히 말하면, NEUTRAVIDIN™-코팅된 평판 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)은 실온에서 대략 1 시간 또

는 대안으로, 4°C에서 하룻밤 동안, ELISA 완충액 (PBS pH 7.4에서 0.5% 어류 피부 젤라틴)에서 희석된 N-말단 또는 C-말단 비오틴화된 PACAP38 (AnaSpec Inc., Fremont, CA) (웰마다 50 μ l; 1 μ g/ml)로 코팅되었다. 평판은 이후, 실온에서 1 시간 동안 ELISA 완충액으로 더욱 차단되고 0.05% Tween 20을 포함하는 PBS ("세척 완충액")를 이용하여 세척되었다. B-세포 상층액 표본 (50 μ l)이 웰 위에 이전되고 실온에서 1 시간 동안 배양되었다. 이러한 배양 후, 평판은 세척 완충액으로 세척되었다. 현상을 위해, 항토끼 특이적 Fc-양교추냉이 과산화효소 ("Fc-HRP") (ELISA 완충액에서 1:5000 희석)가 웰 위에 첨가되고 실온에서 45 분 동안 배양되었다. 세척 용액으로 3X 세척 단계 후, 평판은 실온에서 2 분 동안 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 ("TMB") 기질을 이용하여 현상되고, 그리고 반응이 0.5M HCl을 이용하여 퀸칭되었다. 웰 흡광도는 450 nm에서 판독되었다.

[0937] VIP (서열 번호: 1243)를 인식하지 않는 항-PACAP38 항체를 생산하는 웰을 확인하기 위해, ELISA에 의해 PACAP38 결합에 대해 양성인 웰로부터 상층액이 VIP에 결합에 대해 ELISA에 의해 시험되었다. 간단히 말하면, 비오틴화된 VIP (AnaSpec Inc., Fremont, CA)가 NEUTRAVIDIN™ 코팅된 평판 위에 결합되었다 (웰마다 50 μ g, 1 μ g/ μ l 각 펩티드). B-세포 상층액 표본 (50 μ l)은 사전 희석 없이 시험되었다. 이러한 검정에서 인식은 밀접하게 관련된 펩티드, VIP와의 교차반응성을 지시할 수 있다.

[0938] 하나 또는 그 이상의 검정을 이용하여 B-세포 상층액에서 기능적 활성의 확인

[0939] PAC1-R을 통한 PACAP38의 신호전달을 차단하는 항-PACAP38 항체를 생산하는 웰을 확인하기 위해, ELISA에 의해 PACAP38 결합에 대해 양성인 웰로부터 상층액이 cAMP HTRF 검정 (Cisbio US, Bedford, MA)에서 시험되었다. 상층액 (78 μ l)은 37°C에서 1 시간 동안 2 μ l 5 nM PACAP38 (American Peptide Company, Sunnyvale, CA)과 함께 전배양되었다. 배양 동안, PC-12 세포는 역가 사정에 대해 설명된 바와 같이 준비되었다. 세포 (10 μ l) 및 항원/항체 복합체 (40 μ l)는 HTRF 평판으로 이전되고 실온에서 30 분 동안 진탕되었다. 배양 이후에, 용해 완충액에서 20 μ l의 (1:20 희석된) Eu³⁺ 크립테이트-표지화된 mAb 항-cAMP 및 20 μ l의 (1:20 희석된) d2-표지화된 cAMP가 첨가되었고, 그리고 평판이 진탕하면서 1 시간 동안 배양되었다. 배양 이후에, 평판이 판독되었고 (여기 330 nm, 방출 620/665 nm), 그리고 620:665 신호의 비율이 결정되었다.

[0940] 항원 특이적 B-세포의 단리

[0941] 항원 특이적 B-세포가 단리되었다 (일반적인 방법에 대해, 공유 공개 번호 WO 2014/146074를 참조하고, 이것은 본원에서 전체적으로 참조로서 편입된다). 관심되는 웰을 내포하는 평판은 -70°C로부터 제거되고, 그리고 각 웰로부터 세포는 웰마다 200 μ l의 배지 (10% RPMI 완전, 55 μ M β -메르캅토에탄올 ("BME"))의 5회 세척을 이용하여 회수되었다. 회수된 세포는 원심분리에 의해 펠렛화되고, 그리고 상층액이 조심스럽게 제거되었다. 각 웰로부터 세포는 이후, 100 μ l의 배지에서 재현탁되고 96 웰 평판으로 이전되었다. 세포는 37°C에서 90 분 동안 배양되었다. 배양 이후에, 세포는 원심분리에 의해 펠렛화되고, 플루오레세인 이소티오시안산염-표지화된 ("FITC-표지화된") 항토끼 IgG (최종 농도 6.25 μ g/ml) (Creative Diagnostics, Shirley, NY)로 염색되고, 그리고 최대 2 ml 형광-활성화된 세포 분류 완충액 ("FACS 완충액") (Dulbecco의 PBS w/ 2% FBS)으로 세척되고 250 μ l의 FACS 완충액에서 재현탁되었다.

[0942] 관심되는 모아진 웰과 조성에서 유사한 동일한 배양 세트로부터 대조 웰은 표적 웰과 함께 해동되고 염색되었다. 이들 표본은 초기에, FACS (BD INFLUX™, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ)에서 이행되고, 그리고 게이트가 IgG, 생존력 및 B-세포를 묶인 EL4 세포로부터 구별시키는 물리적 파라미터 (전방 산란 ("FSC")/측면 산란 ("SSC"))에 대해 확립되었다. 일단 게이트가 확립되면, 관심되는 표본이 이행되었고, 그리고 일관된 물리적 (FSC/SSC) 개체군인 IgG 양성, 생존가능 세포는 RT-PCR 마스터 믹스로 전부 하된 96 웰 평판의 웰 내로 개별적으로 분류되었다. 웰마다 8개 세포 이상이 분류되었다. 분류된 평판은 분류기로부터 제거되고 PCR을 위한 유전자증폭기에 직접적으로 이전되었다.

[0943] FACS-분류된 B-세포로부터 항체 서열의 증폭 및 서열 결정

[0944] 항체 서열은 단일 세포 분류된 B-세포로부터 조합된 RT-PCR 기초된 방법을 이용하여 회수되었다. 제한 효소를 내포하는 프라이머는 표적 면역글로불린 유전자의 보존된 불변 영역 (중쇄 및 경쇄), 예를 들면, 토끼 면역글로불린 서열에서 어닐링하도록 설계되고, 그리고 2-단계 내포된 PCR 회수가 항체 서열을 증폭하는데 이용되었다. 각 웰로부터 앰플리콘은 염기서열화되고 분석되었다. 결과의 서열 클러스터로부터 대표적인 항체가 재조합 단백질 발현을 위해 선택되었다. 토끼 세포로부터 증폭된 본래 중쇄 및 경쇄 가변 영역이 제한 효소 소화 및 걸찰을 통해, 그리고 Gibson 방법을 통해 인간 중쇄와 경쇄 불변 영역 발현 벡터 내로 클로닝되었다. 하위클로닝된 DNA 단편을 내포하는 벡터는 증폭되고 정제되었다. 하위클로닝된 중쇄와 경쇄의 서열은 발현에 앞서 실증되었다.

- [0945] 원하는 항원 특이성 및/또는 기능적 성질의 단일클론 항체의 재조합 생산
- [0946] 특정한 B-세포로부터 회수된 항체의 항원 특이성 및 기능적 성질을 결정하기 위해, 시험을 위한 토끼/인간 키메라 항체를 산출하는 중쇄와 경쇄 플라스미드가 동시형질감염되었다. 간단히 말하면, 중쇄 및 경쇄 키메라 플라스미드는 HEK-293 세포 내로 일시적으로 형질감염되었다. 형질감염체는 5-7 일 동안 배양이 허용되었고, 그리고 수확 시에, 세포가 원심분리에 의해 펠렛화되었다. 상층액이 단백질 A를 통한 정제를 위해 제출되었다. 결과의 정제된 키메라 항체는 이후, 특이성 및 효능을 입증하기 위한 다양한 검정에서 평가되었다.
- [0947] 전술한 방법을 이용하여, PACAP38 및 PACAP27에 결합하거나, 또는 PACAP38에만 결합하고 VIP에 결합하지 않거나 또는 눈에 띄게 결합하지 않는 다양한 기능적 (길항성) 항체가 확인되었다. 예시적인 길항성 항-PACAP 항체의 폴리펩티드 및 예시적인 코딩 서열은 포함된 생물학적 서열 목록에서 내포된다.
- [0948] 이들 실험에서 이용된 전장 항체 Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab22, Ab23, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4는 각각, 서열 번호: 401; 961; 1281; 1321; 1361; 1401; 441; 841; 1201; 881; 921; 1481; 1521; 및 1561의 서열을 갖는 중쇄 폴리펩티드, 그리고 각각, 서열 번호: 421; 981; 1301; 1341; 1381; 1421; 461; 861; 1221; 901; 941; 1501; 1541; 및 1581의 경쇄 폴리펩티드로서 발현되었다. 항체 Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab22, Ab23, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4의 중쇄 폴리펩티드는 각각, 서열 번호: 411; 971; 1291; 1331; 1371; 1411; 451; 851; 1211; 891; 931; 1491; 1531; 및 1571의 폴리뉴클레오티드로부터 발현되었다. 항체 Ab10, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab20, Ab21, Ab21.H, Ab22, Ab23, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4의 경쇄 폴리펩티드는 각각, 서열 번호: 431; 991; 1311; 1351; 1391; 1431; 471; 871; 1231; 911; 951; 1511; 1551; 및 1591의 폴리뉴클레오티드로부터 발현되었다. 상기 항체의 추가 특질은 **도면 1-12**에서 서열 번호에 의해 확인된다.
- [0949] 경쟁적 HTRF 결합 검정에 의한 항체의 항원 결합 특이성
- [0950] 본 발명에 따라 생산된 예시적인 항-PACAP38 및 항-PACAP27 항체의 결합 및 기능적 성질이 아래에 더욱 설명된다.
- [0951] PACAP38 (서열 번호: 1241) 및 PACAP27 (서열 번호: 1242)에는 우선적으로 결합하지만, VIP (서열 번호: 1243)에는 결합하지 않는 항체를 확인하거나, 또는 PACAP38에는 특이적으로 결합하지만, PACAP27에는 눈에 띄게 결합하지 않거나 또는 VIP에는 눈에 띄게 결합하지 않는 항체를 확인하기 위해, 경쟁 HTRF 결합 검정이 수행되었다.
- [0952] 병렬적으로, 10 μ l의 항체 희석 계열 (100 nM의 가장 높은 최종 농도)이 HTRF 평판에서, 단독으로, 또는 PACAP27 (350 nM 최종) 또는 VIP (350 nM 최종), 다시 말하면, 각각 10x PACAP27 또는 10x VIP와 조합으로 10 μ l의 N 말단 또는 C 말단 비오티화된 PACAP38 (35 nM 최종)과 함께 배양되었다. 20 μ l의 Eu^{3+} 크립테이트 표지화된 항-hu Fc 공여자 및 20 μ l의 d2-표지화된 스트렙타비딘 수용자가 각 웰에 첨가되고 실온에서 1 시간 동안 배양되었다. 형광은 300 μ sec의 지연으로, 620 및 665 nm에서 측정되었다.
- [0953] **도면 13a-d**는 PACAP38 및 PACAP27에 대한 Ab10, Ab20, Ab21 및 Ab1.H의 대표적인 결합 데이터, 그리고 PACAP38의 결합과 경쟁하는 VIP의 능력 없음을 제시한다. **도면 13e** 및 **도면 13f**는 PACAP38에 대한 항-PACAP 항체 Ab22 및 Ab23의 대표적인 결합 데이터, 그리고 PACAP38의 결합과 경쟁하는 PACAP27 또는 VIP의 능력 없음을 제시한다. PACAP38에 결합에 대한 VIP의 효과의 결여는 PACAP38의 결합과 경쟁하는 이의 능력 없음을 지지하였다. 이들 결과는 Ab10, Ab20, Ab21 및 Ab1.H가 PACAP38 및 PACAP27에는 결합하지만, VIP에는 결합하지 않는다는 (또는 눈에 띄게 결합하지 않는다는) 것을 증명하였다. 이들 결과는 또한, Ab22 및 Ab23이 PACAP38에는 결합하지만, PACAP27 또는 VIP에는 결합하지 않는다는 (또는 눈에 띄게 결합하지 않는다는) 것을 증명하였다.
- [0954] EC_{50} 값, 다시 말하면, 특정된 기간 내에 기준선 및 최대 값 사이에 중간의 반응을 산출하는 항체의 농도가 그들의 결합 곡선에 근거하여 각 항체에 대해 연산되고 아래의 표 1에서 도시된다. 이들 결과는 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22 및 Ab23이 인간 PACAP38에 높은 친화성으로 결합하고 이를 인식한다는 것을 증명하였다. 부가된 ".H"에 의해 확인된 항체 Ab1의 인간화 형태, 다시 말하면, Ab1.H 또한 PACAP38에 높은 친화성으로 결합하였다.
- [0955] 표 1
- [0956] 항-PACAP 항체에 의한 PACAP38의 결합 (EC_{50})

표 1

[0957]

항체	PACAP38-결합 EC ₅₀ (nM)
Ab10	0.36
Ab20	0.38
Ab21	0.84
Ab1.H	0.46
Ab22	0.57
Ab23	0.56

[0958]

PACAP38-유도된 및 PACAP27-유도된 cAMP 생산을 중화시키는 항-PACAP 항체의 능력

[0959]

PACAP38-유도된 및 PACAP27-유도된 PAC1-R 신호전달을 중화시키는 항-PACAP 항체의 능력이 세포-기초된 검정에서 시험되었다.

[0960]

PAC1-R을 통한 PACAP38-유도된 및 PACAP27-유도된 신호전달을 중화시키는 항체를 확인하기 위해, 항체 용액이 4x 최종 농도 (Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab22, Ab23, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4의 경우에 100 pM)에서 1 시간 동안 PACAP38과 함께, 또는 4x 최종 농도 (Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab22 및 Ab23의 경우에 100 pM; 그리고 Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4의 경우에 1 nM)에서 1 시간 동안 PACAP27과 함께 배양되었다. 항체/항원 복합체가 배양되는 동안, PAC1-R 발현 PC-12 세포 (Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank)가 세척되고 세포 배양 배지에서 ml당 2×10^6 세포로 재현탁되었다. 세포 (10 μ l) 및 항원/항체 복합체 (40 μ l)는 HTRF 평판으로 이전되고 실온에서 30 분 동안 진탕되었다. 배양 이후에, 용해 완충액에서 20 μ l의 (1:20 희석된) Eu³⁺ 크립테이트-표지화된 mAb 항-cAMP 및 20 μ l의 (1:20 희석된) d2-표지화된 cAMP가 첨가되었고, 그리고 평판이 진탕하면서 1 시간 동안 배양되었다. 배양 이후에, 평판이 판독되었고 (여기 330 nm, 방출 620/665 nm), 그리고 620:665 신호의 비율이 결정되었다. 각 웰에서 PACAP38의 최종 농도는 0.1 nM이었고, 그리고 각 웰에서 PACAP27의 최종 농도는 Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab22 및 Ab23의 경우에 0.1 nM; 및 Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4의 경우에 1 nM이었다.

[0961]

도면 16a-o (PACAP38) 및 **도면 17a-o** (PACAP27)는 시험된 항체로 획득된 저해 곡선을 대표하는 저해 곡선 (Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab22, Ab23, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한)을 보여준다. 저해 결과는 IC₅₀ 값을 산출하기 위해 각 항체에 대해 정량되었는데, 이들은 아래의 표 2와 3에서 요약된다. 이들 결과는 항-PACAP 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab22, Ab23, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4가 PAC1-R을 발현하는 세포에서 PACAP38-유도된 cAMP 증가를 저해한다는 것을 증명하였다 (**도면 16a-o**를 참조한다). 추가적으로, 이들 결과는 항-PACAP 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4가 PAC1-R을 발현하는 세포에서 PACAP27-유도된 cAMP 증가를 저해하지만, Ab22 또는 Ab23은 그렇지 않다는 것을 증명하였다 (**도면 17a-o**를 참조한다).

[0962]

표 2

[0963]

항-PACAP 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab22 및 Ab23에 의한, PAC1-R을 발현하는 세포에서 PACAP38-유도된 및 PACAP27-유도된 cAMP 증가의 저해 (IC₅₀)

표 2

[0964]

항체	0.1 nM PACAP38-유도된 PAC1-R 매개된 cAMP 증가의 저해 IC ₅₀ (pM)	0.1 nM PACAP27-유도된 PAC1-R 매개된 cAMP 증가의 저해 IC ₅₀ (pM)
Ab10	180.3	227.0
Ab20	368.2	187.8
Ab21	239.1	140.2

Ab1.H	259.6	57.7
Ab10.H	163.4	84.0
Ab21.H	246.0	203.6
Ab22	101.4	n/a*
Ab23	114.9	n/a*

[0965] * n/a: 이들 Ab는 PACAP38에 특이적이기 때문에 활성이 없음

[0966] 표 3

[0967] 항-PACAP 항체 Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 의한, PAC1-R을 발현하는 세포에서 PACAP38-유도된 및 PACAP27-유도된 cAMP 증가의 저해 (IC₅₀)

표 3

항체	0.1 nM PACAP38-유도된 PAC1-R 매개된 cAMP 증가의 저해 IC ₅₀ (pM)	1 nM PACAP27-유도된 PAC1-R 매개된 cAMP 증가의 저해 IC ₅₀ (pM)
Ab10.H2	21.3	466
Ab10.H3	30.7	321
Ab10.H4	22.8	329
Ab10.H5	22.7	733
Ab21.H2	28.5	274
Ab21.H3	65.3	318
Ab21.H4	83.4	275

[0969] 실시예 2: 항-PACAP 항체의 결합 친화성

[0970] 인간 PACAP에 대한 단일클론 항체의 결합 친화성은 PROTEON™ XPR36 (Bio-Rad, Hercules, CA)에서 SPR을 이용하여 추정되었다. 항체는 일반적인 아민 연계 ("GLC" 또는 "GLM") 칩 (Bio-Rad, Hercules, CA)의 표면에 고정되었다. Teknova (Cat# P1192, Teknova, Hollister, CA)로부터 구입되고, 0.25 M 아르기닌 (J.T. BAKER®로부터), 0.2 mg/ml BSA (Jackson Immuno Research Labs, West Grove, PA) 및 0.005% 아지드화나트륨 (VWR International, Radnor, PA)으로 보충되고, 그리고 pH가 7로 조정된 1 x PBST 완충액 (4.3 mM Na 인산염, 1.4 mM K 인산염, 135 mM NaCl, 2.7 mM KCl 0.05% 폴리소르베이트-20)에서 제조된 인간 PACAP38 (서열 번호: 1241)의 희석 계열이 항체를 조희하는데 이용되었다. 항원 (1.23 nM 내지 100 nM 범위에서 변함)은 PROTEON™ 관리자 소프트웨어 (v3.1.0.6 (Bio-Rad, Hercules, CA))로 균화된 2-4 분의 연관 시간 및 3-120 분의 해리 시간에서 전형적으로 순차적으로 이행되고, 그리고 1:1 랭뮤어 결합 모형을 이용하여 적합되었다. 표면은 0.85% 인산을 이용하여 피분석물 조희 사이에 재생되었다. 단일 K_D는 확산의 비율 (1.0 X 10⁶)에 가깝게 한정된 연관 시간 및 식별가능한 해리가 관찰되지 않는 1.5 X 10⁻⁵에 한정된 해리 시간에서 각 항체에 대해 계산되었다.

[0971] 비록 펩티드 농도가 200 초의 연관 시간 및 3-120 분의 해리 시간에서 1.23 nM 내지 1000 nM의 범위에서 변하긴 하지만, 동일한 절차가 인간 VIP (서열 번호: 1243) 및 PACAP27 (서열 번호: 1242)에 대한 항체의 결합 친화성을 결정하는데 이용되었다.

[0972] PACAP38에 대한 계측된 항체 친화성은 표 4에서 열거된다.

[0973] 표 4

[0974] PACAP38에 대한 항체 친화성 상수

표 4

항체	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K _D (M)
Ab10	2.6E+05	2.0E-05	7.5E-11
Ab20	1.2E+05	2.4E-05	2.1E-10
Ab21	3.7E+05	1.0E-05	2.7E-11
Ab22	3.7E+05	1.0E-05	2.7E-11
Ab23	5.1E+05	3.6E-05	7.1E-11
Ab1.H	4.7E+05	1.0E-05	2.1E-11
Ab10.H	3.4E+05	1.0E-05	2.9E-11
Ab21.H	4.8E+05	1.0E-05	2.1E-11
Ab10.H2	6.3E+05	1.4E-05	2.2E-11
Ab10.H3	4.5E+05	1.0E-05	2.2E-11
Ab10.H4	5.3E+05	1.0E-05	1.9E-11

[0975]

[0976] VIP에 대한 항체 친화성 상수의 실례는 표 5에서 열거된다.

[0977] 표 5

[0978] VIP에 대한 항체 친화성 상수

표 5

항체	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K _D (M)
Ab10	3.7E+04	1.0E-02	2.8E-07
Ab20	4.5E+05	4.8E-01	1.1E-06
Ab21	1.7E+03	5.4E-04	3.1E-07
Ab22	2.7E+05	1.8E-01	6.9E-07
Ab23	4.3E+05	3.2E-01	7.3E-07
Ab1.H	3.8E+04	1.8E-01	4.8E-06
Ab10.H	3.8E+05	3.9E-02	1.0E-07
Ab21.H	1.4E+05	5.9E-02	4.4E-07
Ab10.H2	2.0E+05	4.6E-02	2.3E-07
Ab10.H3	1.4E+05	1.3E-02	9.1E-08
Ab10.H4	1.5E+05	1.5E-02	9.8E-08

[0979]

[0980] PACAP27에 대한 항체 친화성 상수의 실례는 표 6에서 열거된다.

[0981] 표 6

[0982] PACAP27에 대한 항체 친화성 상수

표 6

항체	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K _D (M)
Ab10	1.0E+06	1.0E-05	1.0E-11
Ab20	3.2E+05	2.2E-05	7.0E-11
Ab21	7.9E+05	1.0E-05	1.3E-11
Ab22	1.0E+00	1.0E-01	1.0E-01
Ab23	8.9E+05	3.1E-02	3.5E-08
Ab1.H	7.6E+05	1.0E-05	1.3E-11
Ab10.H	5.3E+05	1.8E-05	3.3E-11
Ab21.H	6.3E+05	1.0E-05	1.6E-11

[0983]

Ab10.H2	2.1E+05	1.7E-05	7.8E-11
Ab10.H3	1.7E+05	1.0E-05	5.9E-11
Ab10.H4	1.9E+05	1.7E-05	9.3E-11

[0984] 표 4 및 6의 결합 친화성 결과는 Ab23이 PACAP38에 대한 이의 결합 친화성과 비교하여 PACAP27에 약하게 결합한다는 것을 증명하는 데이터를 제시한다. 표 4 및 6은 Ab22가 PACAP27을 특이적으로 인식하지 않지만, Ab22가 PACAP38에 특이적으로 결합한다는 것을 증명하는 데이터를 부가적으로 제시한다.

[0985] **실시예 3: VPAC1-R을 통한 PACAP38-유도된 신호전달의 저해**

[0986] 인간 VPAC1-R을 통한 PACAP38-유도된 신호전달을 증화시키는 항체를 확인하기 위해, 인간 VPAC1-R을 발현하는 CHO-K1 세포가 cAMP HTRF 세포-기초된 검정에서 이용되었다. 항체 희석액은 4x 최종 농도 (5 nM)에서 1 시간 동안 PACAP38과 함께 배양되었다. 항체/항원 복합체가 1 시간 동안 배양되는 동안, VPAC1-R 발현 CHO-K1 세포 (인간 VPAC1-R cDNA로 CHO-K1 세포 (ATCC, 카탈로그 # CCL-61)의 안정된 형질감염에 의해, Alder Biopharmaceuticals에서 산출됨; 선별된 클론 1이 시험관내 세포 기초된 검정에 이용되었다)가 4 분 동안 0.25% 트립신으로 분리되었다. 이들 세포는 세척되고 배양 배지 ml당 1×10^6 세포로 재현탁되었다. 20 μ l의 Ab/항원 혼합물은 HTRF 평판에서 20 μ l의 세포와 혼합되고, 그리고 진탕하면서 30 분 동안 배양되었다. 용해 완충액에서 20 μ l의 Eu³⁺ 크립테이트 표지화된 항-cAMP mAb (1:20 희석된) 및 20 μ l의 (1:20 희석된) d2-표지화된 cAMP가 각 웰에 첨가되고, 그리고 진탕하면서 1 시간 동안 배양되었다. 각 웰에서 PACAP38의 최종 농도는 5 nM이었다. 배양 이후에, 평판이 판독되었고 (여기 330 nm, 방출 620/665 nm), 그리고 620:665 신호의 비율이 결정되었다.

[0987] 도면 18a-1은 이러한 방법에 의해 획득된 저해 곡선을 대표한다 (각각, Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab22, Ab23, Ab10.H3, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 결과가 도시된다). 아래의 표 7에서 도시되는, 각 항체에 대한 연산된 IC₅₀ 값은 Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab22, Ab23, Ab10.H3, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4가 인간 VPAC1-R을 발현하는 세포에서 PACAP38-유도된 cAMP 증가를 저해한다는 것을 증명하였다.

[0988] 표 7

[0989] 항-PACAP 항체에 의한, 인간 VPAC1-R을 발현하는 세포에서 PACAP38-유도된 cAMP 증가의 저해 (IC₅₀)

표 7

항체	5 nM PACAP38-유도된 인간 VPAC1-R 매개된 cAMP 증가의 저해 IC ₅₀ (pM)
Ab10	649.1
Ab20	3889.0
Ab21	2846.0
Ab1.H	1021.1
Ab10.H	1336.0
Ab21.H	2105.0
Ab22	1300.0
Ab23	2667.0
Ab10.H3	1516.0
Ab21.H2	2484.0
Ab21.H3	2518.0
Ab21.H4	2832.0

[0991] **실시예 4: VPAC2-R을 통한 PACAP38-유도된 신호전달의 저해**

[0992] 인간 VPAC2-R을 통한 PACAP38-유도된 신호전달을 증화시키는 항체를 확인하기 위해, 인간 VPAC2-R을 발현하는 CHO-K1 세포가 cAMP HTRF 세포-기초된 검정에서 이용되었다. 항체 희석액은 4x 최종 농도 (1 nM)에서 1 시간 동안 PACAP38과 함께 배양되었다. 항체/항원 복합체가 1 시간 동안 배양되는 동안, VPAC2-R 발현 CHO-K1 세포 (인간 VPAC2-R cDNA로 CHO-K1 세포 (ATCC, 카탈로그 # CCL-61)의 안정된 형질감염에 의해, Alder Biopharmaceuticals에서 산출됨; 선별된 클론 8이 시험관내 세포 기초된 검정에 이용되었다)가 4 분 동안 0.25% 트립신으로 분리되었다. 이들 세포는 세척되고 배양 배지 ml당 1×10^6 세포로 재현탁되었다. 20 μ l의 Ab/항원 혼합물은 HTRF 평판에서 20 μ l의 세포와 혼합되고, 그리고 진탕하면서 30 분 동안 배양되었다. 용해 완충액에서 20 μ l의 Eu^{3+} 크립테이트 표지화된 항-cAMP mAb (1:20 희석된) 및 20 μ l의 (1:20 희석된) d2-표지화된 cAMP가 각 웰에 첨가되고, 그리고 진탕하면서 1 시간 동안 배양되었다. 웰에서 PACAP38의 최종 농도는 1 nM이었다. 배양 이후에, 평판이 판독되었고 (여기 330 nm, 방출 620/665 nm), 그리고 620:665 신호의 비율이 결정되었다.

[0993] 도면 19a-1은 이러한 방법에 의해 획득된 저해 곡선을 대표한다 (각각, Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab22, Ab23, Ab10.H3, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 결과가 도시된다). 아래의 표 8에서 도시되는, 각 항체에 대한 연산된 IC_{50} 값은 Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab22, Ab23, Ab10.H3, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4가 인간 VPAC2-R을 발현하는 세포에서 PACAP38-유도된 cAMP 증가를 저해한다는 것을 증명하였다.

[0994] 표 8

[0995] 항-PACAP 항체에 의한, 인간 VPAC2-R을 발현하는 세포에서 PACAP38-유도된 cAMP 증가의 저해 (IC_{50})

표 8

[0996]

항체	1 nM PACAP38-유도된 인간 VPAC2-R 매개된 cAMP 증가의 저해 IC_{50} (pM)
Ab10	188.5
Ab20	14570.0
Ab21	5215.0
Ab1.H	983.0
Ab10.H	988.0
Ab21.H	1507.0
Ab22	515.0
Ab23	1789.0
Ab10.H3	301.0
Ab21.H2	1060.0
Ab21.H3	1529.0
Ab21.H4	2879.0

[0997] 실시예 5: PAC1-R-발현 세포에 PACAP38 결합의 저해

[0998] PAC1-R-발현 세포에 PACAP38 결합을 차단하는 항체를 확인하기 위해, PAC1-R을 발현하는 유착성 PC-12 세포 (ATCC, Manassas, VA)가 유로폼-기초된 PAC1-R-발현 세포 결합 검정에서 이용되었다. 항체 용액은 10x 최종 농도 (100 nM 또는 30 nM)에서 1 시간 동안 N 말단 비오틴화된 PACAP38과 함께 배양되고, 이후 흑색 투명한 바닥 96 웰 평판 (COSTAR™, Corning Incorporated, Corning, NY)에서 24 시간 전에 도말된 PC-12 세포에 첨가되고 실온에서 1 시간 동안 더욱 배양되었다. 3회 세척 후, 이들 세포는 실온에서 1 시간 동안 20 μ l 유로폼-표지화된 스트렙타비딘 (PerkinElmer, Waltham, MA)과 함께 배양되었다. 세포는 3회 세척되고, 이후 20 μ l DELFIA® 증강 용액 (PerkinElmer, Waltham, MA)이 각 웰에 첨가되고 온건하게 진탕하면서 15 분 동안 배양되었다. 평판은 SPECTRAMAX® (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 평판 판독기에서 판독되었다 (시간 분해된 형광 ("TRF")).

[0999] **도면 14a-h**는 이러한 방법에 의해 획득된 저해 곡선을 대표하는데 (각각, Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab22 및 Ab23에 대한 결과가 도시된다), 여기서 PAC1-R 발현 세포는 PC-12 세포이었다. 아래의 표 9에서 도시되는, 각 항체에 대한 연산된 IC₅₀ 값은 Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab22 및 Ab23이 PAC1-R 발현 PC-12 세포에 PACAP38 결합을 저해한다는 것을 증명하였다.

[1000] 표 9

[1001] 항-PACAP 항체에 의한, PAC1-R-발현 PC-12 세포에 PACAP38 결합의 저해 (IC₅₀)

표 9

항체	PAC1R-발현 PC-12 세포에 100 nM 비오틴화된 PACAP38 결합의 저해 IC ₅₀ (nM)
Ab10	17.8
Ab20	32.7
항체	PAC1R-발현 PC-12 세포에 30 nM 비오틴화된 PACAP38 결합의 저해 IC ₅₀ (nM)
Ab21	20.3
Ab1.H	56.3
Ab10.H	14.5
Ab21.H	12.7
Ab22	13.8
Ab23	14.9

[1003] **실시예 6: PAC1-R 발현 세포의 세포 표면에 항-PACAP 항체의 PACAP38-매개된 결합**

[1004] PACAP38을 통해, PAC1-R 발현 세포의 세포 표면에 결합하는 항-PACAP 항체를 확인하기 위해, PAC1-R을 발현하는 유착성 PC-12 세포 (Japanese Collection of Research Bioresources Cell Bank)가 세포 표면 결합-기초된 검정에서 이용되었다. 결합 실험을 수행하기 위해, PAC1-R 발현 PC-12 세포는 먼저 Corning 96 웰 백색 고체 바닥 평판 (Corning, Corning, NY) 내로 파종되었다. 세포는 초기에 완전한 RPMI ("cRPMI": 10% 무균 열-비활성화된 FBS 및 1% 무균 항균제/항진균제로 보충된 RPMI 배지) + 10% FBS의 용액에서 1x10⁵ 세포/웰에서 파종되고, 그리고 평판은 37°C에서 하룻밤 동안 배양이 허용되었다. 결합 검정의 일자에, 15 µg/ml의 초기 농도에서 항체는 별개의 96 웰 등근 바닥 평판에서 60 µL의 총 부피까지 DELFIA® 결합 완충액 (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 0.1% 아지드, 2% 말 혈청) (Perkin-Elmer, Waltham, MA)에서 1:3 비율로 희석되었다. PACAP38은 이것을 DELFIA® 결합 완충액에서 200 nM의 농도까지 희석함으로써 결합 검정에 대해 준비되고, 그리고 이후 60 µl의 희석된 PACAP38이 항체:항원 복합체를 형성하기 위해 각각의 항체-내포 웰에 첨가되었다. PACAP38의 첨가 이후에, 항체:항원 복합체는 실온에서 1 시간 동안 진탕기에서 배양되었다. 별도로, PC-12 세포는 이들 세포를 DELFIA® 세척 완충액 (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 0.1 % 아지드) (Perkin-Elmer, Waltham, MA)으로 2회 세척함으로써 항체:항원 복합체의 첨가에 대해 준비되었다. 세포를 2회 세척한 후, 그리고 항체:항원 복합체의 1 시간 실온 배양 이후에, 50 µl의 항체:항원 복합체가 세포를 내포하는 각 웰에 첨가되었다. 세포 및 항체:항원 복합체의 혼합물은 이후, 실온에서 30 분 동안 배양되었다. 이러한 30 분 배양 이후에, 각 혼합물은 DELFIA® 세척 완충액 (Perkin-Elmer, Waltham, MA)으로 2회 세척되었다.

[1005] DELFIA® 유틸리티 표지화된 항인간 IgG 검출 시약 (Cat # 1244-330, Perkin-Elmer, Waltham, MA)은 DELFIA® 결합 완충액에서 300 ng/ml의 농도로 희석되었다. 희석 이후에, 50 µl의 항인간 IgG 검출 시약이 세포를 내포하는 각 웰에 첨가되었고, 그리고 실온에서 30 분 배양이 IgG 검출 시약의 이러한 첨가를 뒤따랐다. 30 분 실온 배양의 완결 후, 세포는 이후, DELFIA® 세척 완충액으로 2회 세척되었다. 그 다음, 50 µl의 DELFIA® 증강 용액 (Cat # 1244-105, Perkin-Elmer, Waltham, MA)이 진탕하면서 최종 15 분 실온 배양을 위해 세포를 내포하는

각 웰에 첨가되었다. 평판은 이후, SPECTRAMAX® (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 평판 판독기에서 판독되었다 (TRF, 여기 330nm, 방출 620nm).

- [1006] **도면 15a-o**는 이러한 방법에 의해 획득된 결합 곡선을 대표하는데 (각각, Ab10, Ab20, Ab21, Ab1.H, Ab10.H, Ab21.H, Ab22, Ab23, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4에 대한 결과가 도시된다), 여기서 PAC1-R 발현 세포는 PC-12 세포이었다. Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4는 PACAP38의 존재에서 PAC1-R 발현 세포의 표면에 한정된 결합을 보여주었다. 이러한 검정을 이용하여, Ab1.H는 PACAP38의 존재에서 PAC1-R 발현 세포의 표면에 강한 결합을 보여주는 반면, Ab20, Ab21, Ab10.H, Ab21.H, Ab22, Ab23, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4 및 Ab10.H5는 PAC1-R 발현 세포의 표면에 눈에 띄게 결합하는 것으로 보이지 않았다. PAC1-R 세포의 세포 표면에 항체 Ab1.H의 강한 결합, 그리고 Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4의 한정된 결합은 단지 PACAP38의 존재에서만 관찰되었다. 이론에 의해 한정됨 없이, 세포 표면에 항체의 결합 (강한 또는 한정된)은 세포 표면 상에 존재하는 GAGs에 PACAP38의 결합에 의해 매개되었던 것으로 가정되는데, 그 이유는 GAGs에 의한 PACAP38의 결합이 PC-12 세포에 의한 PACAP38 결합 및 내재화의 PAC1-R 수용체 독립된 기전으로서 이전에 증명되었기 때문이다 (Doan et al. (2012), Juhász et al. (2014) 및 Neree et al. (2015)를 참조한다).
- [1007] **실시예 7: 항-PACAP 항체 Ab1.H에 의한, 토끼에서 PACAP38-유도된 진피 혈관확장의 저해**
- [1008] PACAP38의 피내 주사는 토끼 및 인간에서 국부화된 혈관확장을 이끌어내는 것으로 밝혀졌다 (Warren et al., *J. Cardio. Pharmacol.*, 29(1): 83-87 (1992); 및 Seelinger et al., *Am. J. Path.*, 177(5):2563-2575, 2010). 생체내 효력 연구가 수컷 뉴질랜드 백색 토끼에서 PACAP38의 피내 주사에 의해 유도된 국부화된 진피 혈관확장을 저해하는 Ab1.H의 활성을 결정하기 위해 수행되었다.
- [1009] 4마리 토끼의 군들은 90 mg/kg의 Ab1.H 또는 음성 대조 운반제 (25 mM 히스티딘, 250 mM 소르비톨, pH 6.0)가 투약되었다. 주사는 0 일자에 IV (귀 정맥) 일시 투여에 의해 수행되었다. 각 토끼 PACAP38 공격에 앞서, 각 동물의 견갑부는 털이 깎여지고 물에서 20% (v/v) 알코올로 닦아졌다. 2 일자에, 이들 동물은 케타민 염산염으로 미리 마취되고 이소플루란 가스로 깊은 마취 하에 유지되었다. 주사를 위한 4 부위 (관심 영역 ("ROI"))가 SHARPIE® 영구 마커를 이용하여 각 동물의 배부에서 확인되었다. 진피 혈관확장 및 혈액 관류가 피내 PACAP38 공격 이전 (기준선) 및 이후 35 분 동안 레이저 스펙클 대비 분석 ("LASCA") 영상화를 위한 PeriCam PSI NR 시스템 (Perimed, Järfälla, Sweden)을 이용하여 모니터링되었다. 피내 PACAP38 공격은 아래와 같이 수행되었다: 각 동물은 운반제 (1 부위 또는 ROI) 및 30 pmole/부위에서 PACAP38 (3 부위 또는 3 ROI)의 단일 피내 투여 (100 µl/부위)를 제공받았다. 각 ROI에 대한 혈액 관류 속도는 관류 단위 ("PU")에서 PeriCam PSI NR 시스템에 의해 보고되고 PIMSoft (버전 1.5, Perimed, Järfälla, Sweden)를 이용하여 분석되었다.
- [1010] 각 처리군의 경우에, 기준선과 비교하여 Ab1.H 또는 음성 대조 투여 이후에 상대적 %PU 변화가 각 ROI에 대해 계산되었다 (각 PACAP38 공격 부위에 대한 %PU 변화 - 운반제 부위에 대한 %PU 변화). Ab1.H 군에서 상대적 %PU 변화는 GraphPad Prism (버전 5.0d, GraphPad Software, La Jolla, CA) 소프트웨어를 이용한 양측 비대칭 t 검 증 통계학적 평가를 수행함으로써 음성 대조 군에서 상대적 %PU 변화와 비교되었다.
- [1011] **도면 20**은 Ab1.H가 토끼에서 PACAP38-유도된 진피 혈관확장을 저해한다는 것을 증명하고, 이것은 생체내에서 PACAP38 활성을 중화하는데 있어서 상기 항체의 유용성을 지시한다.
- [1012] **실시예 8: 항-PACAP 항체 Ab10에 의한, 토끼에서 PACAP38-유도된 진피 혈관확장의 저해**
- [1013] PACAP38의 피내 주사는 토끼 및 인간에서 국부화된 혈관확장을 이끌어내는 것으로 밝혀졌다 (Warren et al., 1992; 그리고 Seelinger et al., 2010). 생체내 효력 연구가 수컷 뉴질랜드 백색 토끼에서 PACAP38의 피내 주사에 의해 유도된 국부화된 진피 혈관확장을 저해하는 Ab10의 활성을 결정하기 위해 수행되었다.
- [1014] 4마리 토끼의 군들은 72 mg/kg의 Ab10 또는 아이소타입 항체 대조가 투약되었다. 주사는 0 일자에 (귀 정맥) 일시 정맥내 투여에 의해 수행되었다. 각 토끼 PACAP38 공격에 앞서, 각 동물의 견갑부는 털이 깎여지고 물에서 20% (v/v) 알코올로 닦아졌다. 2 일자에, 이들 동물은 케타민 염산염으로 미리 마취되고 이소플루란 가스로 깊은 마취 하에 유지되었다. 주사를 위한 4 부위 (ROI)가 SHARPIE® 영구 마커를 이용하여 각 동물의 배부에서 확인되었다. 진피 혈관확장 및 혈액 관류가 피내 PACAP38 공격 이전 (기준선) 및 이후 35 분 동안 LASCA 영상화를 위한 PeriCam PSI NR 시스템 (Perimed, Järfälla, Sweden)을 이용하여 모니터링되었다. 피내 PACAP38 공격은 아래와 같이 수행되었다: 각 동물은 운반제 (1 부위 또는 ROI) 및 30 pmole/부위에서 PACAP38 (3 부위 또는 3

ROI)의 단일 피내 투여 (100 μ l/부위)를 제공받았다. 각 ROI에 대한 혈액 관류 속도는 PU에서 PeriCam PSI NR 시스템에 의해 보고되고 PIMSoft (버전 1.5 (Perimed, Järfälla, Sweden))를 이용하여 분석되었다.

[1015] 각 처리군의 경우에, 기준선과 비교하여 Ab10 또는 아이소타입 Ab 대조 투여 이후에 상대적 %PU 변화가 각 ROI에 대해 계산되었다 (각 PACAP38 공격 부위에 대한 %PU 변화 - 운반제 부위에 대한 %PU 변화). Ab10 군에서 상대적 %PU 변화는 GraphPad Prism (버전 5.0d, GraphPad Software, La Jolla, CA) 소프트웨어를 이용한 양측 비대칭 t 검증 통계학적 평가를 수행함으로써 아이소타입 Ab 대조 군에서 상대적 %PU 변화와 비교되었다.

[1016] **도면 21**은 Ab10이 토끼에서 PACAP38-유도된 진피 혈관확장을 저해한다는 것을 증명하고, 이것은 생체내에서 PACAP38 활성을 중화하는데 있어서 상기 항체의 유용성을 지시한다.

[1017] **실시예 9: 항-PACAP 항체, Ab1 및 Ab10의 에피토프 비닝**

[1018] Ab1은 제조업체 지침에 따라 비오틴 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)으로 10:1 몰 비율에서 비오틴화되었다. 5 단계 생물층 간섭측정 실험이 아래와 같이 수행되었다: 단계 1에서, 스트랩타비딘 바이오센서 (Pall ForteBio LLC, Menlo Park, CA)가 1x 동역학 완충액 (Pall ForteBio LLC, Menlo Park, CA, cat# 18-5032의 DBS에서 1:10 희석)에서 50 초 동안 평형화되었다. 단계 2에서, 1x 동역학 완충액에서 비오틴화된 항체 Ab1의 2 μ g/ml 희석액이 스트랩타비딘 바이오센서 위에 500 초 동안 고정되었다. 단계 3에서, 항체-기능화된 바이오센서가 1x 동역학 완충액에서 2 μ M 표지화되지 않은 PACAP 펩티드 (American Peptide Company, Sunnyvale, CA, catalog # 34-0-20)의 용액에서 200 초 동안 배양되었다. 단계 4에서, 이들 센서는 1000 초 연관 단계를 위해 1x 동역학 완충액에서 표지화되지 않은 항체 Ab10 (**도면 22a**) 또는 대조로서 표지화되지 않은 항체 Ab1 (**도면 22b**)의 67 nM 용액 내로 배치되었다. 결합의 안정성은 1x 동역학 완충액에서 1000 초 해리를 위한 단계 5 동안 모니터링되었다. **도면 22a**에서, Ab1-포획된 PACAP를 통한 Ab10의 "샌드위치-스타일" 포획은 PACAP에 이들 두 항체의 동시적 및 비경쟁적 결합을 지시한다. **도면 22b**에서 대조 실험은 Ab1-포획된 PACAP를 통한 Ab1의 최소 "샌드위치-스타일" 포획을 보여준다. 실험은 30°C 및 1000 RPM에서 ForteBio OCTET® QK 기기 (Pall ForteBio LLC, Menlo Park, CA)에서 수행되었다.

[1019] **실시예 10: 항-PACAP 항체에 의한, 인간 PAC1-R에 PACAP27 결합의 저해**

[1020] PAC1-R에 PACAP27 결합을 차단하는 항체를 확인하기 위해, 30 nM의 초기 농도에서 항체가 배양 완충액 (50 mM HEPES pH 7.4, 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 0.2% BSA)에서 희석되고 연속 1:3 희석이 수행되었다. 항체 희석액 (30 nM, 10 nM, 3 nM, 1 nM, 0.3 nM, 0.1 nM, 0.03 nM, 0.01 nM, 0.003 nM 및 0.001 nM)은 이후, 혼합되고 배양 완충액에서 0.1 nM의 ¹²⁵I-표지화된 PACAP27와 함께 25°C에서 30 분 동안 전배양되었다. 항체: ¹²⁵I-표지화된 PACAP27 혼합물은 이후, 배양 완충액에서 인간 재조합 PAC1-R 긴 동종형을 발현하는 Chem-1 세포로부터 유래된 세포막의 0.5 μ g 분취량에 첨가되었다. 상기 혼합물은 이후, 25°C에서 1 시간 동안 배양되었다. 배양 이후에, 표본은 여과되고 세척되었다. 그 후에, ¹²⁵I-표지화된 PACAP27을 정량하기 위해 필터가 계수되었다. 실험적 대조로서, 세포막에 비특이적 결합이 0.1 μ M의 표지화된 PACAP27을 이용하여 추정되었다. 이들 결과는 Ab1.H, Ab10.H, Ab10.H3 및 Ab21.H가 PAC1-R에 PACAP27 결합을 차단할 수 있다는 것을 지시하고, 따라서 표 10에서 제공된 시험된 항체에 의한 리간드-수용체 결합의 저해를 증명하였다.

[1021] 표 10

[1022] 항-PACAP 항체에 의한, PAC1-R에 0.1 nM ¹²⁵I-PACAP27 결합의 저해 (IC₅₀)

표 10

항체	IC ₅₀ (nM)
Ab1.H	0.70
Ab10.H	0.22
Ab10.H3	0.21
Ab21.H	0.39

[1024] **실시예 11: 광 혐오에 대한 항-PACAP 항체의 효과**

- [1025] 광선공포증에 대한 항-PACAP 항체의 효과를 조사하기 위해, 생쥐 모형이 이용되었는데, 여기서 생쥐는 광선공포증을 촉발하기 위해 PACAP가 투여되었다. 광선공포증은 Kaiser et al., *J. Neurosci.*, 32(44):15439-15449, 2012에서 설명된 바와 같이 명암 상자를 이용한 광 혐오 검정을 이용하여 검출되었다. 생쥐는 이후, 항-PACAP 항체 Ab1.H, Ab10.H 또는 Ab10.H3 또는 관련 없는 대조 항체가 투여되고 광에 대한 그들의 혐오가 정량되었다. 결과는 **도면 23-25**, **도면 32** 및 **도면 33a-33b**에서 반영된다.
- [1026] 광 혐오 검정
- [1027] Kaiser 등에서 설명된 바와 같이, 시험 챔버는 16 빔 적외선 어레이 (생쥐 위치 및 이동을 검출하기 위한 1.0 cm의 높이에서 교차하는 직각 빔의 2 세트, 그리고 수직 활동을 검출하기 위해 7.3 cm의 높이에서 챔버의 너비를 교차하는 세 번째 빔)의 3가지 세트를 내포하는 플렉시유리 오픈 필드 (27 cm 너비 x 27 cm 깊이 x 20.3 cm 높이)이었다. 필드는 어두운 삽입물에 의해 2개의 동등한 크기산정된 구역에서 분할되었고, 상기 삽입물은 지붕은 있지만 바닥이 없는 5-면, 흑색-착색된 플렉시유리 상자이다. 적외선 빔의 이용은 양쪽 구역에서 추적을 허용하였다. 어두운 삽입물에서 개구부 (5.2 cm x 6.8 cm)는 구역 사이에 자유로운 움직임을 허용하였다. 어두운 삽입물이 직사광을 차단하긴 하지만, 일부 광은 개구부를 통해 여전히 들어올 수 있었다. 각 시험 챔버는 통풍을 위한 팬이 있는 소리-감쇠 작은방 (56 cm 너비 x 38 cm 깊이 x 36 cm 높이) (Med Associates, Inc.®, St. Albans, VT)에서 위치되었다. 액티비티 모니터 v6.02 (Med Associated Inc.)를 이용한 컴퓨터가 6개 챔버로부터 데이터를 기록하는데 이용되었다.
- [1028] 각 챔버의 경우에, LED 패널이 소리-감쇠 작은방의 천장에 부착되었다. LED 패널은 36개의 시준된 1 와트 LED (5500k 일광 화이트) (LEDwholesalers.com, Burlingame, CA)를 내포한다. 광 강도를 제어하기 위해, 각 LED 패널은 3.0×10^2 내지 2.7×10^4 lx의 잠재적 범위의 광 강도를 야기하는 흐릿하게 될 수 있는 LED 드라이버 (LINEARdrive®; eldoLED America Inc., San Jose, CA)에 연결되었다. 수준은 LED 아래에 투명한 플렉시유리 트레이 상에 배치된 왁스 페이퍼를 이용하여 5.5×10^1 lx까지 더욱 감쇠되었다. 광 강도는 시험 챔버의 바닥 상에 배치된 추적가능 이중-디스플레이 조도계 (Control Company, Friendswood, TX)로 측정되었다. 2.7×10^4 lx에서, LED 광은 어두운 구역에서 ~25 °C 및 밝은 구역에서 ~27 °C로, 소리 감쇠 챔버에서 일부 열을 발생시켰다.
- [1029] 실험 당일에, 생쥐는 동물 하우스로부터 수송되고, 그리고 표준 오버헤드 형광 광원 (하우스 케이지 내부에 ~200 lx)에서 최소한 30 내지 60 분 동안 실험실 (~22 °C)에 순화하도록 허용되었다. 실내전등은 달리 언급되지 않으면, 켜진 상태로 있었다. 이에 더하여, 모든 소리-발생 설비가 순화 동안 켜졌고, 그리고 시험이 완결될 때까지 켜진 상태로 있었다. 순화 동안 실험실에는 최소한의 인원만 존재하였다. 행동 시험은 0800 CST 및 1400 CST 사이에 수행되었다. 임의의 비정상적인 신체 상태 (가령, 시력 결여)가 통지되었다.
- [1030] 10 주령 수컷 및 암컷 CD1 생쥐가 연구에 이용되었다 (계통 #022, Charles River, Wilmington, MA, US). 생쥐는 시험하기에 앞서 1 내지 2 주 동안 운송으로부터 회복하도록 허용되었다.
- [1031] 순화
- [1032] 모든 생쥐는 명암 챔버 내에 배치되기에 앞서 최소한 30 내지 60 분에 실험실에서 순화되었다. 챔버에서 광 강도는 초기에 2.7×10^3 lx로 설정되었다. 생쥐는 그들이 명암 챔버에 노출된 날마다 챔버에서 30 분 동안 시험되었다. 각 생쥐에 대한 광에서 기준선 시간은 생쥐를 명암 챔버에 2회 노출함으로써 획득되었는데, 기준선 측정 사이에 3 일의 안정 기간이 있었다 (**도면 23** 및 **25**, 각각 "기준선1" 및 "기준선2," 또는 "기준선", 그리고 **도면 32**, "기준선").
- [1033] 처리
- [1034] **도면 25** 및 **32**에서, 생쥐는 i.p. 주사에 의해 0.6 mg/kg PACAP가 투여되고 30 분 동안 안정되었다. 생쥐는 이후, 30 분 동안 명암 챔버 내에 배치되었다 (**도면 25** 및 **32**, "처리 1"). **도면 23**의 기준선 1 및 기준선 2 측정, 또는 **도면 25** 및 **32**의 처리 1 측정에 뒤따르는 3 일의 휴지기 후, 생쥐는 i.p. 주사에 의해 30 mg/kg의 항-PACAP 항체 또는 대조 IgG 항체 (시험된 항체와 동일한 프레임워크를 갖고 다이크시제닌을 인식하는 음성 대조 항체)가 투여되었다. 생쥐는 이후, 시험하기에 앞서 1 일 (24 시간) 동안 안정을 위해 그들의 홈 케이지로 복귀되었다. 생쥐는 이후, i.p. 주사에 의해 0.6 mg/kg PACAP 또는 운반체가 투여되고 30 분 동안 안정되었다. 생쥐는 이후, 30 분 동안 명암 챔버 내에 배치되었다 (**도면 23**, "처리", **도면 25** 및 **32**, "처리 2"). 각 생쥐가 명암 챔버에 노출된 후에, 명암 챔버 및 성분은 살균 와이프로 청소되고 건조되었다. 생쥐가 명암 챔버에 배치된 후

약 5 내지 7 분에, 시험되는 다음 생쥐에 앞서 설명된 바와 같이 PACAP 또는 운반체가 주사되었다. 이러한 간격은 실험 사이에 명암 챔버를 청소하는데 필요한 시간의 양과 거의 일치하였다.

[1035] 운동성 계측

[1036] 운동성은 Kaiser et al., *J. Neurosci.*, 2012에서 설명된 바와 같이 30 분 시험 기간에 걸쳐 5 분 간격에서 계측되었다. 간단히 말하면, 수직 운동, 예를 들면, 뒷다리로 서기, 보행 거리 (cm, 보행 운동 상태 동안 이동된 전체 거리), 이행 및 안정 (새로운 빔을 깨뜨리지 않으면서 소모된 시간의 백분율)의 횡수가 광선에 의해 계측되었다. 모든 운동성 파라미터는 구역에서 소모된 시간의 상이한 양을 설명하기 위해 각 구역에서 소모된 시간에 대해 정규화되었다; 따라서, 각 파라미터에 대한 미가공 값은 5 분 간격 동안 상기 구역에서 소모된 시간에 의해 나뉘었다. 각 챔버에서 소모된 시간은 GraphPad Prism 소프트웨어 (GraphPad Software, San Diego, CA)를 이용하여 분석되고, 그리고 평균 \pm 평균의 표준 오차 ("SEM")로서 보고되었다. 비교는 사후 분석을 위한 본페로니 다중 비교 검증과 함께, 2-원 반복 측정 ANOVA에 의해 계산되었다.

[1037] 생쥐는 3가지 규준에 근거하여 배제되었다: (1) 상자에 첫 2회 노출 후, 광에서 기준선 시간이 분석되었고, 그리고 기준선에서 광에서 \pm 1 표준 편차의 평균 시간을 소모한 임의의 생쥐는 실험으로부터 제거되고 소정의 약물 치료가 제공되지 않았고, (2) 생쥐는 이들이 통계학적 이상점 (상자 그림, 10-90%)으로서 확인되면 분석으로부터 배제되었고, 그리고 (3) 생쥐는 이들이 10%보다 적은 시간 동안 이동하면 배제되었다 (명암 조합).

[1038] 항체 Ab1.H, Ab10.H 또는 Ab10.H3이 투여된 생쥐의 반응을 대조 IgG와 비교하는 3가지 실험에서, 결과는 PACAP 항체 Ab1.H, Ab10.H 또는 Ab10.H3이 투여된 생쥐가 IgG 대조 생쥐와 비교하여 광에서 더욱 많은 시간을 소모한다는 것을 지시한다. **도면 23**은 생쥐가 양쪽 기준선 계측에서 정상적으로 및 유사하게 행동하였다는 것을 보여준다. 다른 한편, **도면 23**에서 제공된 데이터는 대조 IgG 항체 및 이후, PACAP로 처리된 생쥐 (삼각형)가 항-PACAP 항체 Ab1.H 및 이후, PACAP가 투여된 생쥐 (원)보다 광에서 통계학적으로 더욱 적은 시간을 소모했다는 것을 보여준다. (**도면 23**, "처리"를 참조한다). **도면 25**에서 제공된 데이터 역시 생쥐가 기준선 계측에서 정상적으로 및 유사하게 행동하였다는 것을 보여준다. 다른 한편, **도면 25**에서 제공된 데이터는 대조 IgG 항체 및 이후, PACAP로 처리된 생쥐 (삼각형)가 항-PACAP 항체 Ab10.H 및 이후, PACAP가 투여된 생쥐 (반전된 삼각형)보다 광에서 통계학적으로 더욱 적은 시간을 소모했다는 것을 보여준다. (**도면 25**, "처리 2"를 참조한다). 각 계측 사이에, 예를 들면, 기준선 및 처리 1 (PACAP 단독) 사이에, 예를 들면, 처리 1 (PACAP 단독) 및 처리 2 (항체, 그 이후에 PACAP) 사이에 시간은 3 일이었다. **도면 32**에서 제공된 데이터 역시 생쥐가 기준선 계측에서 정상적으로 및 유사하게 행동하였다는 것을 보여준다. 다른 한편, **도면 32**에서 제공된 데이터는 대조 IgG 항체 및 이후, PACAP로 처리된 생쥐 (삼각형)가 항-PACAP 항체 Ab10.H3 및 이후, PACAP가 투여된 생쥐 (반전된 삼각형)보다 광에서 통계학적으로 더욱 적은 시간을 소모했다는 것을 보여준다. (**도면 32**, "처리 2"를 참조한다). 각 계측 사이에, 예를 들면, 기준선 및 처리 1 (PACAP 단독) 사이에, 예를 들면, 처리 1 (PACAP 단독) 및 처리 2 (항체, 그 이후에 PACAP) 사이에 시간은 3 일이었다. 평균 \pm SEM이 각 5-분 간격에 대해 제공된다. 운반체만 투여된 생쥐는 정상적인 대조로서 행동하였다. **도면 24**에서 제공된 데이터는 항-PACAP 항체 Ab1.H, 또는 대조 IgG, 그리고 운반체 (각각, "Veh + PAC Ab" 및 "Veh + Con Ab,")의 투여가 생쥐 행동을 현저하게 변화시키지 않는다는 것을 보여준다. **도면 24**는 또한, PACAP 및 대조 IgG ("PACAP + Con Ab")가 투여될 때 광에서 생쥐의 평균 시간은 감소하였고, 반면 항-PACAP 항체 Ab1.H 및 PACAP가 투여된 생쥐 ("PACAP + PAC Ab")는 정상적인, 비-광-민감성 행동을 전시하였다는 것을 보여준다.

[1039] **도면 33a-33b**는 기준선, 처리 1 및 처리 2에서 각 개별 동물에 대한 전체 30 분 관찰 기간에 걸쳐 밝은 곳에서 보낸 전체 시간이 아이소타입 항체 군에서 동물 (**도면 33a**) 및 Ab10.H3 군에서 동물 (**도면 33b**)에 대해 제시되도록, **도면 32**에서 제시된 데이터를 요약한다.

[1040] 실시예 12: 항-PACAP 항체의 에피토프 지도화

[1041] 본 발명의 항-PACAP 항체 및 이들의 항원 결합 단편이 결합하는 PACAP 내에 내포된 에피토프를 결정하기 위해, 알라닌 스캐닝 실험이 이용되었다. 이들 실험을 수행하기 위해, PACAP 펩티드가 선천적 아미노산을 알라닌 ("Ala")으로 대체하는, 각 위치에서 단일 점 돌연변이로 합성되었고, 그리고 이것이 PACAP 및 항체의 결합 친화성에 관계하기 때문에, 단일 점 돌연변이의 결과가 계측되었다. 알라닌 잔기가 야생형 PACAP의 위치 18, 24 및 25를 이미 점유하고 있기 때문에, 관례에 따라, 이들 Ala 잔기는 PACAP에 주체 항-PACAP 항체의 결합에 대한 이들 위치에서 알라닌의 제거의 가능한 효과를 결정하기 위해 발린 ("Val")으로 대체되었다. 상용의 규약에 따라, 이들 Ala 돌연변이체는 PACAP 1-38에서 위치, 그 이후에 치환된 아미노산에 대한 문자 코드에 따라 표지화되었다, 예를 들면, 10A는 아미노산 위치 10에서 알라닌으로 치환된 PACAP 1-38을 지시한다. 인간 PACAP 및 각 돌연

변이체 펩티드에 대한 단일클론 항체의 결합은 PROTEON™ XRP36 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)에서 SPR을 이용하여 검출되었다. 표본 및 표본 대조는 표준 아민 연계를 이용하여 단일 밀도에서 PROTEON™ GLC 센서 칩 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) 위에 고정되었다. 고정에 이용된 작업 완충액은 DPBS/변형된 (HYCLONE™, GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)이었고, 그리고 고정은 25°C에서 수행되었다. PROTEON™ GLC 센서 칩 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)은 제조업체의 프로토콜에 따라 초기화되고 전처리되었다 (0.5% SDS, 50 mM NaOH, 100 mM HCl의 양지향성 주사). 고정 과정은 PROTEON™ 칩 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)의 스팟 상에 독특한 항체를 담보하기 위해 단계별로 수행되었다. 칩의 표면은 30 μL/분 x 5 분의 유속에서 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드/N-히드록시숙신이미드 ("EDAC/NHS")의 1:1 혼합물로 활성화되었다. 항체 표본은 미리 투석되거나 또는 10 mM HEPES 150 mM NaCl pH 7.2로 교환되었고, 그리고 항체 농도는 NANODROP™2000 분광광도계 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)를 이용하여 정량되었다. 이러한 고정은 2000-3000 반응 단위 ("RU")를 표적으로 하였다. 10 mM 아세트산나트륨, pH 5.5에서 항체 표본 (5 μg/ml)은 30 μL/분 x 4 분에서 유동되었다. 불활성화는 다음 활성화에 부수적으로, 0.3 M 에탄올아민을 이용하여 5 분 동안 30 μL/분의 유속에서 달성되었다.

[1042] 고정 이후에, 작업 완충액은 0.2 M 아르기닌 HCl (비특이적 결합을 감소시키기 위해), BSA (0.2 mg/ml, 담체로서) 및 PROCLIN300® (보존제로서 0.005%, Sigma Aldrich, St. Louis, MO)을 포함하는 1x PBST (4.3 mM 인산나트륨, 1.4 mM 인산칼륨, 135 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 0.05% TWEEN®)로 교체되었고, 그리고 칩 표면은 새로운 작업 완충액의 주입과 재평형하도록 허용되었다. 1 mg/ml의 농도에서 인간 PACAP 펩티드 (1-38) 및 알라닌/발린 돌연변이체 펩티드 (분자량(들): 4.5 kD)의 원액이 0.45 μg/ml (100 nM)의 최종 농도까지 작업 완충액에 첨가되었다. 이들 혼합물은 이후, 100 μL/분 x 2 분의 유속에서 칩 표면 상에 개별 스팟을 조희하는데 이용되고 600 초 동안 해리하도록 허용되었다. 칩 표면은 0.85% 인산의 첨가에 의해 분석 사이에 재생되었다. 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22 및 Ab23 각각은 본원에서 설명된 바와 동일한 조건 하에 조사되었다.

[1043] 항체의 패널에 돌연변이체 펩티드 결합의 친화성 데이터를 나타내는 센서그램은 복수 파라미터를 이용하여 사정되었다. 야생형 PACAP 펩티드 (1-38)에 비하여 겉보기 최대 반응 ("R_{최대}")을 사정하기 위해 각 센서그램에 대한 시각적 검사가 먼저 수행되었다. 두 번째로, 야생형 PACAP 펩티드에 비하여 곡선 모양에 주안점을 두고, 해리 시기의 시각적 검사가 수행되었다. 오프 레이트 (해리율)가 야생형 PACAP 펩티드, 그리고 항체의 패널에 각 돌연변이체 펩티드의 결합에 대해 계산되었다. 최종적으로, 각 펩티드 변이체 (야생형 또는 돌연변이체)의 완전성을 입증하기 위한 대조 실험으로서, 각 A1a 돌연변이체 PACAP 펩티드가 야생형 PACAP 펩티드의 결합 친화성과 유사한 결합 친화성을 진시하도록 담보하기 위해, 펩티드 라이브러리의 각 구성원의 결합 친화성이 야생형 PACAP에 결합하는 것으로 알려져 있는 항체의 패널의 각 구성원에 대해 개별적으로 결정되었다. 모든 설명된 파라미터의 집합적인 사정은 PACAP/항체 결합에 중요한 PACAP 아미노산 잔기를 확인하였다.

[1044] 결합 및 해리 데이터는 야생형 PACAP 및 PACAP 돌연변이체에 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22 및 Ab23의 결합에 대해 **도면 26a-30b**에서 도시된다. 각 도면에서 위쪽 패널은 항체 결합에 중요한 것으로 보였던 PACAP 내에 잔기에 대한 결합 데이터 (그래프의 오른쪽 끝에서 표지화됨, 예를 들면, "10A"는 PACAP의 위치 10에서 알라닌을 내포하는 돌연변이체에 대한 결합 데이터를 지시한다)를 내포한다. 아래쪽 패널은 나머지 PACAP 알라닌 돌연변이체, 다시 말하면, 야생형 PACAP와 유사한 시험된 항체에 결합한 PACAP 알라닌 돌연변이체의 결합의 정도를 나타내는 데이터 포인트를 제공한다. 그것에 기초하여, 상기 잔기는 아마도 항체 결합에 중요하지 않은 것으로 결정되었다. 양성 대조로서, 각 도면에 대한 위쪽 및 아래쪽 패널 둘 모두 야생형 PACAP (표지화된 huPACAP(1-38))를 이용하여 획득된 결합 데이터를 또한 개시한다.

[1045] **도면 31a-b**는 이들 알라닌 스캐닝 연구에서 획득된 데이터에 근거하여 항체 결합 친화성에 기여하는 것으로 결정된 PACAP 잔기 위치를 요약한다. 각 칼럼에서 열거된 위치는 돌연변이가 PACAP/항체 결합 친화성에서 감소를 야기한 PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체를 확인한다. 이들 잔기 위치는 PACAP 일차 서열을 따라서 (아미노산 잔기 1-38로부터), 잔기의 공간 배열에 따라 **도면 31a-b**의 칼럼 3에서 열거된다. 항체 결합에 가장 많이 기여하는 PACAP 잔기 위치는 각 항체에 의해 결합된 에피토프를 공동으로 포함하는 것으로 해석되었다. 이들 알라닌 스캐닝 연구에서 획득된 데이터에 근거하여, 각 항체에 의해 결합된 에피토프는 다음의 잔기를 포함하는 것으로 결론되었다:

[1046] (i) Ab10: 인간 PACAP의 잔기 19, 22, 23 및 27.

[1047] (ii) Ab20: 인간 PACAP의 잔기 19, 22, 23, 24 및 27.

- [1048] (iii) Ab21: 인간 PACAP의 잔기 19, 22, 23 및 27.
- [1049] (iv) Ab22: 인간 PACAP의 잔기 22, 23, 27, 28 및 31.
- [1050] (v) Ab23: 인간 PACAP의 잔기 12, 20, 23, 24, 26, 27 및 28.
- [1051] 알려진 스캐닝 실험적 결과에 근거하여, PACAP에 대한 항체 Ab10, Ab20, Ab21, Ab22 및 Ab23 각각의 친화성은 인간 PACAP의 잔기 19, 22, 23 및/또는 27을 수반하거나 또는 이들에 의존하는 것으로 더욱 확인되었다.
- [1052] 추가적으로, PACAP에 항체 Ab22 및 Ab23 각각의 친화성은 인간 야생형 PACAP38 내에 존재하지만, 인간 야생형 PACAP27에서는 존재하지 않는 특정한 아미노산 잔기, 예를 들면, PACAP38의 잔기 28 및 31을 수반하거나 또는 필요로 하는 것으로 관찰되었다.
- [1053] 전술한 알려진 스캐닝 결과에 대하여, 주체 항-PACAP 항체의 인간화 변이체는 인간 PACAP의 동일한 또는 실제적으로 동일한 잔기와 상호작용할 것인데, 그 이유는 인간화가 부모 (비인간화) 항체와 비교하여 인간 PACAP에 인간화 항-PACAP 항체의 결합의 특이성에 눈에 띄게 충격을 주지는 않을 것이기 때문이다. 특히, Ab10.H, Ab10.H2, Ab10.H3, Ab10.H4, Ab10.H5 및 Ab10.H6는 인간 PACAP 상에서 Ab10과 동일한 잔기와 상호작용할 것이고, 그리고 Ab21.H, Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4는 인간 PACAP 상에서 Ab21과 동일한 잔기와 상호작용할 것이다.
- [1054] 인간 PACAP 상에서 주체 항체와 동일한 또는 중복 에피토프에 결합하는 항체는 본원에서 설명된 방법을 이용하여 생산되고 확인될 수 있다. 본원에서 확인된 항체 중에서 한 가지와 동일한 또는 중복 에피토프에 결합하는 항체가 아마도, 결합 동역학에서 의미있는 차이 없이 유사한 생물학적 활성을 소유할 것으로 기대하는 것은 합리적이다. 특히, 이런 항체는 이들 에피토프에 결합하는 예시된 항-PACAP 항체와 유사하게, PACAP에 의해 유도된 생물학적 효과 중에서 하나 또는 그 이상을 길항작용할 것이다. 추가적으로, 이들 동일한 또는 중복 에피토프, 또는 이들의 잔기의 부분집합에 결합하는 항체는 주체 항체의 결합 특징을 모의할 것으로 기대된다. 가령, 이런 항체는 PACAP에 선별적으로 결합하고, 그리고 VIP 또는 신경펩티드의 이러한 패밀리 내에 다른 펩티드에 결합하지 않거나 또는 훨씬 적은 (더욱 약한) 친화성으로 결합할 것으로 예상된다.
- [1055] **실시예 13: 움벨롤론의 비내 전달 시에 눈물분비의 유도 및 안면 온도의 증가에 대한 항-PACAP 항체의 효과**
- [1056] 쥐 안면 점막층의 유해한 화학적 자극은 삼차신경-부교감신경 반사의 활성화를 통해 안면 및 두개내 혈류뿐만 아니라 눈물분비를 증가시키는 것으로 밝혀졌고, 그리고 이런 이유로, 군발 두통, 삼차 신경통 및 아마도 편두통에서 혈관 기능장애에 대한 실험적 모형으로서 역할을 할 수 있다. (Gottselig & Messlinger, Cephalalgia 2004, 24, 206-214; Nassini et al., Brain 2012, 135, 376-390; Khan et al., Cephalalgia 2014, 34(5), 382-391). 비내 자극제-유도된 눈물분비에 대한 항-PACAP 항체의 효과를 조사하기 위해, 생체내 눈물분비 검정이 쥐 모형에서 수행되었다. 상기 검정에서, 눈물분비는 유해한 화학적 작용제인 움벨롤론 (Sigma Aldrich, St. Louis, MO)의 비내 투여를 통해 촉발되었다. 눈물분비는 아래에 설명된 바와 같이, Schirmer의 검사 스트립에서 적십의 거리에 의해 결정되었고, 그리고 상기 눈물분비에 대한 항-PACAP 또는 항-PAC1R 항체의 효과가 계측되었다. 추가적으로, 움벨롤론의 비내 투여는 IR 온도계에 의해 계측될 때, 동물의 코에서 증가된 피부 온도를 유발하였다. 움벨롤론의 투여 후, 콧패드에서 어떤 변화 온도도 관찰되지 않았다. 코 피부 온도에서 변화에 대한 항-PACAP 또는 항-PAC1R 항체의 효과 또한, 모니터링되었다. 눈물분비 및 안면 온도에 대한 움벨롤론 효과의 이들 계측은 출원인이 아는 한에서는, 화학적 자극제의 이용을 통한 내생적으로 방출된 PACAP의 길항작용을 보여주는 첫 번째 모형을 나타낸다.
- [1057] 본 검정을 위해, 60마리 수컷 SPRAGUE DAWLEY® 쥐 (Envigo, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom) 플러스 무작위화를 위한 3마리 추가의 쥐가 이용되었다. 이들 쥐는 그들의 도착의 시점에서 250-275 그램 사이에 계량되었고, 그리고 이들은 시험실에서 그들의 도착 후 최소한 7 일 동안 순화되었다.
- [1058] -1 연구 일자에, 이들 쥐는 체중에 의해 처리군으로 무작위화되었다. 처리군 배정 이후에, 이들 쥐는 20mg/kg에서 정맥내 투여된 항-PACAP 항체 Ab10.H3, 아이소타입-정합된 대조 항체, 또는 소유 항-PAC1-R 항체로 처리되었다.
- [1059] 0 연구 일자에, 신선한 움벨롤론은 움벨롤론 오일을 앰버 유리 바이알 내에 물에서 0.5% DMSO에서 0.2 $\mu\text{mol/kg}$ 로 희석함으로써 제조되었다. 눈물 생산을 계측하는데 이용되는 Schirmer의 검사 스트립은 공급된 5mm 너비 검사 스트립으로부터 2 mm의 너비로 절단함으로써 변형되었는데, 이것은 ~3 mm 너비의 검사 스트립 ("변형된 Schirmer의 검사 스트립)을 유발하였다. 투약 전, 이들 쥐는 그들의 코 및 오른쪽 발 온도가 0.97에 세팅된 방

사율을 갖는 Thermoworks (American Fork, UT) TW2 IR 온도계로 측정되었다. 온도계는 관독을 위해 코 또는 풋 패드의 ~2.5 cm 내에 유지되었다. 동물은 흡입된 이소플루란으로 마취되었다. 마취 이후에, 50 μ l의 0.2 μ mol의 움벨롤론 또는 50 μ l의 0.5% DMSO (운반제 대조)가 5 초 기간에 걸쳐 오른쪽 비공 내로 2 mm 지점에 비내 투여되었다. 비내 투약후 5 분에, 이들 쥐의 온도가 앞서 설명된 과정을 이용하여 다시 한 번 측정되었다.

[1060] 비내-투약후 60 분에, 이들 쥐는 마취되고, 그리고 변형된 Schirmer의 검사 스트립이 5 분의 기간 동안 우하측 안검의 내측 측면에서 배치되었다. 5 분 후, 검사 스트립은 스트립 상에서 미리 인쇄된 헤시 표시 (밀리미터 세분)를 이용하여 눈물 생산에 대해 관독되었다.

[1061] 항-PACAP 항체 Ab10.H3 및 소유 항-PAC1R 항체는 아이소타입-정합된 대조 항체로 처리된 동물과 비교하여 움벨롤론의 비내 투여로부터 발생하는, 눈물 생산에서 통계학적으로 유의한 감소를 보였다 (도면 34a-b). 추가적으로, 움벨롤론이 투여된, Ab10.H3 및 항-PAC1R 항체로 처리된 동물은 아이소타입-정합된 대조 항체로 처리되고 움벨롤론이 투여된 동물과 비교하여 코에서 통계학적으로 유의한 더욱 낮은 피부 온도를 보였다 (도면 35a-b). 이들 결과는 항-PACAP 항체 Ab10.H3 또는 소유 항-PAC1R 항체가 움벨롤론의 비내 투여 시에 눈물분비 및 코 온도에 의해 측정될 때, 삼차신경성 부교감신경 반사를 성공적으로 감소시킬 수 있다는 것을 암시하였다.

[1062] **실시예 14: 항-PACAP 항체 Ab21.H2, Ab21.H3 및 Ab21.H4의 결합 친화성**

[1063] 인간 PACAP에 대한 단일클론 항체의 결합 친화성은 PROTEON™ XPR36 (Bio-Rad, Hercules, CA)에서 SPR을 이용하여 추정되었다. 항체는 일반적인 아민 연계 ("GLC" 또는 "GLM") 칩 (Bio-Rad, Hercules, CA)의 표면에 고정되었다. Teknova (Cat# P1192, Teknova, Hollister, CA)로부터 구입되고, 0.25 M 아르기닌 (J.T. BAKER®로부터), 0.2mg/ml BSA (Jackson Immuno Research Labs, West Grove, PA) 및 0.005% 아지드화나트륨 (VWR International, Radnor, PA)으로 보충되고, 그리고 pH가 6.8-7.45로 조정된 1 x PBST 완충액 (4.3 mM Na 인산염, 1.4 mM K 인산염, 135 mM NaCl, 2.7 mM KCl 0.05% 폴리소르베이트-20)에서 제조된 인간 PACAP38 (서열 번호: 1241)의 희석 계열이 항체를 조희하는데 이용되었다. 항원 (1.23 nM 내지 100 nM 범위에서 변함)은 PROTEON™ 관리자 소프트웨어 (v3.1.0.6 (Bio-Rad, Hercules, CA))로 균화된 2-4 분의 연관 시간 및 3-120 분의 해리 시간에서 전형적으로 순차적으로 이행되고, 그리고 1:1 랭뮤어 결합 모형을 이용하여 적합되었다. 표면은 0.85% 인산, 0.5% SDS 및 0.1N NaOH를 이용하여 피분석물 조희 사이에 재생되었다. 단일 K_D 는 확산의 비율 (1.0×10^6)에 가깝게 한정된 연관 시간 및 식별가능한 해리가 관찰되지 않는 1.5×10^{-5} 에 한정된 해리 시간에서 각 항체에 대해 계산되었다.

[1064] 비록 펩티드 농도가 240 초의 연관 시간 및 3-120 분의 해리 시간에서 1.23 nM 내지 1000 nM의 범위에서 변하긴 하지만, 동일한 절차가 인간 VIP (서열 번호: 1243) 및 PACAP27 (서열 번호: 1242)에 대한 항체의 결합 친화성을 결정하는데 이용되었다.

[1065] PACAP38에 대한 측정된 항체 친화성은 표 11에서 열거된다.

[1066] 표 11

[1067] PACAP38에 대한 항체 친화성 상수

표 11

항체	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
Ab21.H2	5.86E+05	1.00E-05	1.71E-11
Ab21.H3	4.49E+05	1.00E-05	2.23E-11
Ab21.H4	4.20E+05	1.00E-05	2.38E-11

[1069] VIP에 대한 항체 친화성 상수의 실례는 표 12에서 열거된다.

[1070] 표 12

[1071] VIP에 대한 항체 친화성 상수

표 12

[1072]

항체	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
Ab21.H2	4.88E+04	1.10E-02	2.25E-07
Ab21.H3	5.87E+04	2.49E-02	4.24E-07
Ab21.H4	5.53E+04	2.89E-02	5.23E-07

[1073] PACAP27에 대한 항체 친화성 상수의 실례는 표 13에서 열거된다.

[1074] 표 13

[1075] PACAP27에 대한 항체 친화성 상수

표 13

[1076]

항체	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
Ab21.H2	4.30E+05	1.00E-05	2.33E-11
Ab21.H3	3.22E+05	1.00E-05	3.11E-11
Ab21.H4	2.85E+05	1.00E-05	3.51E-11

[1077] 본 발명을 완전히 설명하고 가능하게 하였으며, 본 발명은 다음의 특허청구범위에 의해 더욱 설명된다.

도면

도면1a

항체 중쇄 단백질 특징

서열 명칭	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab10	QSVESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLN	SYMT WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab20	QSVESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLN	SYMS WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	FIDTGGSAYYATWAKG
Ab21	QSVESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLN	SYMT WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGSAYYATWAKG
Ab22	QQLVESGGGLVQPEGSLTLCFASGFDFS	SNAMC WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	SIYNADGKNYYAIWAKG
Ab23	QSVESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLN	NYAMS WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	IMGVNDITYYASWAKG
Ab10.H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYMT WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab21.H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYMT WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGSAYYATWAKG
Ab10.H2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYMT WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab10.H3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYMT WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab10.H4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYMT WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab10.H5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYMT WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab10.H6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYMT WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGDAYYASWAKG
Ab21.H2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYMT WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGSAYYATWAKG
Ab21.H3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYMT WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGSAYYATWAKG
Ab21.H4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIDLN	SYMT WVRQAPGKGLEWIG	WVRQAPGKGLEWIG	FIDAGGSAYYATWAKG

도면1b

항체 중쇄 단백질 특질

항체 서열 명칭	FR3	CDR3	FR4
Ab10	RFTISKTSITVDLKIITSPTEEDTATYFCAR	DLDL	WGQGTFLVTVSS
Ab20	RFTISKTSITVDLKIITSPTEEDTATYFCAR	DLDL	WGPGTFLVTVSS
Ab21	RFTISKASTIVDLKIITSPTEEDTATYFCAR	DLDL	WGPGTFLVTVSS
Ab22	RFTISRTSITVTLQMTSLTRAADTATYFCAR	DFDL	WGQGTFLVTVSS
Ab23	RFTISKTSITVDLKIITSPTEEDTATYFCAR	EIRDDGDSSDKL	WGPGTFLVTVSS
Ab10.H	RFTISRDNRSKNTVYLQMNLSRAEDTAVYFCAR	DLDL	WGQGTFLVTVSS
Ab21.H	RFTISRDNRSKNTVYLQMNLSRAEDTAVYFCAR	DLDL	WGQGTFLVTVSS
Ab10.H2	RFTISRDNRSKNTVYLQMNLSRAEDTAVYFCAR	DLDL	WGQGTFLVTVSS
Ab10.H3	RFTISRDNRSKNTVYLQMNLSRAEDTAVYFCAR	DLDL	WGQGTFLVTVSS
Ab10.H4	RFTISRDNRSKNTVYLQMNLSRAEDTAVYFCAR	DLDL	WGQGTFLVTVSS
Ab10.H5	RFTISRDNRSKNTVYLQMNLSRAEDTAVYFCAR	DLDL	WGQGTFLVTVSS
Ab10.H6	RFTISRDNRSKNTVYLQMNLSRAEDTAVYFCAR	DLDL	WGQGTFLVTVSS
Ab21.H2	RFTISRDNRSKNTVYLQMNLSRAEDTAVYFCAR	DLDL	WGQGTFLVTVSS
Ab21.H3	RFTISRDNRSKNTVYLQMNLSRAEDTAVYFCAR	DLDL	WGQGTFLVTVSS
Ab21.H4	RFTISRDNRSKNTVYLQMNLSRAEDTAVYFCAR	DLDL	WGQGTFLVTVSS

도면1c

항체 중쇄 단백질 특질 서열	불변 영역
Ab10	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab20	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab21	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab22	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab23	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab10.H	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab21.H	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab10.H2	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab10.H3	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab10.H4	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab10.H5	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab10.H6	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab21.H2	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab21.H3	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL
Ab21.H4	ASTKGPSVFFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSNWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVFSSSL

도면1d

항체 중쇄 단백질 특징	서열 명칭	불변 영역
Ab10	Ab10	GTQYICNVNHHKPSNTKVDARVEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab20	Ab20	GTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab21	Ab21	GTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab22	Ab22	GTQYICNVNHHKPSNTKVDARVEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab23	Ab23	GTQYICNVNHHKPSNTKVDARVEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab10.H	Ab10.H	GTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab21.H	Ab21.H	GTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab10.H2	Ab10.H2	GTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab10.H3	Ab10.H3	GTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab10.H4	Ab10.H4	GTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab10.H5	Ab10.H5	GTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab10.H6	Ab10.H6	GTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab21.H2	Ab21.H2	GTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab21.H3	Ab21.H3	GTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI
Ab21.H4	Ab21.H4	GTQYICNVNHHKPSNTKVDKKEPKSCKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMI

도면1e

항제 중쇄 단백질 특징	서열	분류 영역
Ab10	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	불변 영역
Ab20	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	
Ab21	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	
Ab22	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	
Ab23	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	
Ab10 . H	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	
Ab21 . H	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	
Ab10 . H2	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	
Ab10 . H3	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	
Ab10 . H4	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	
Ab10 . H5	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	
Ab10 . H6	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	
Ab21 . H2	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	
Ab21 . H3	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	
Ab21 . H4	EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP	

도면1f

항체 중쇄 단백질 특징

서열
번호

클론 영역

Ab10	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab20	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab21	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab22	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab23	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab10.H	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab21.H	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab10.H2	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab10.H3	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab10.H4	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab10.H5	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab10.H6	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab21.H2	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab21.H3	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ
Ab21.H4	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ

도면1g

항제 서열 명칭	중쇄 단백질 특질	불변 영역	(서열 번호)
Ab10	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 401)	
Ab20	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 441)	
Ab21	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 841)	
Ab22	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 881)	
Ab23	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 921)	
Ab10.H	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 961)	
Ab21.H	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 1201)	
Ab10.H2	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 1281)	
Ab10.H3	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 1321)	
Ab10.H4	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 1361)	
Ab10.H5	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 1401)	
Ab10.H6	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 1441)	
Ab21.H2	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 1481)	
Ab21.H3	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 1521)	
Ab21.H4	QGNVFCSCVMHEALHNHHTQKSLSLSPGK	(서열 번호: 1561)	

도면2a

항체 경쇄 단백질 특징

항체 명칭	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab10	AAVLTQTTPSPVSAAVGGTVTINC	QSSSVYGNVLA	WFOQKPGQPPKLLIY	EASKLES
Ab20	AAVLTQTTPSPVSAAVGGTVSISC	QSSSVYSNVLA	WFOQKPGQPPKFLIY	EASKLAS
Ab21	AAVLTQTTPSPVSAAVGGTVSISC	KSSSVYGDVLA	WFOQKPGQPPKQLIY	DASTLAS
Ab22	AAVLTQTTPSPVSAAVGGTVTINC	QSSSVYDNDVLA	WFOQKPGQPPKLLIY	LTSTLAS
Ab23	AIKMTQTTPSSVSAAVGGTVTINC	QASEDIYTNLA	WYQQKPGQPPNLLIY	DASDLAS
Ab10.H	DAQLTQSPSTLSASVGDRTVITC	QSSSVYGNVLA	WFOQKPGKAPKFLIY	EASKLES
Ab21.H	DAQLTQSPSTLSASVGDRTVITC	KSSSVYGDVLA	WFOQKPGKAPKQLIY	DASTLAS
Ab10.H2	AVLTQSPSTLSASVGDRTVITC	QSSSVYGNVLA	WFOQKPGKAPKFLIY	EASKLES
Ab10.H3	DIQLTQSPSTLSASVGDRTVITC	QSSSVYGNVLA	WFOQKPGKAPKFLIY	EASKLES
Ab10.H4	DIVLTQSPSTLSASVGDRTVITC	QSSSVYGNVLA	WFOQKPGKAPKFLIY	EASKLES
Ab10.H5	QLTQSPSTLSASVGDRTVITC	QSSSVYGNVLA	WFOQKPGKAPKFLIY	EASKLES
Ab10.H6	QVLTQSPSTLSASVGDRTVITC	QSSSVYGNVLA	WFOQKPGKAPKFLIY	EASKLES
Ab21.H2	AVLTQSPSTLSASVGDRTVITC	KSSSVYGDVLA	WFOQKPGKAPKQLIY	DASTLAS
Ab21.H3	DIQLTQSPSTLSASVGDRTVITC	KSSSVYGDVLA	WFOQKPGKAPKQLIY	DASTLAS
Ab21.H4	DIVLTQSPSTLSASVGDRTVITC	KSSSVYGDVLA	WFOQKPGKAPKQLIY	DASTLAS

도면2b

항체 경쇄 단백질 특징

서열 명칭	FR3	FR4	CDR3	FR4
Ab10	GVPFRFSGSGSGTQFTLTISDLQCDDAATYYC	FGGTEVVVVKR	AGGDISEGVA	FGGTEVVVVKR
Ab20	GVPFRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAGATYYC	FGGTEVVVVKR	AGGYSSEGVA	FGGTEVVVVKR
Ab21	GVPFRFKGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	FGGTEVVVVKR	AGGYSAGVA	FGGTEVVVVKR
Ab22	GVPFRFSGSGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	FGGTEVVVVKR	LGGYDEDDGTHV	FGGTEVVVVKR
Ab23	GVPFRFSGSGSGTQFTLTISAVQCEDAATYYC	FGGTEVVVVKR	QGVAMSSNTGYGSA	FGGTEVVVVKR
Ab10.H	GVPFRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEATYYC	FGGTKVEIKR	AGGDISEGVA	FGGTKVEIKR
Ab21.H	GVPFRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEATYYC	FGGTKVEIKR	AGGYSAGVA	FGGTKVEIKR
Ab10.H2	GVPFRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEATYYC	FGGTKVEIKR	AGGDISEGVA	FGGTKVEIKR
Ab10.H3	GVPFRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEATYYC	FGGTKVEIKR	AGGDISEGVA	FGGTKVEIKR
Ab10.H4	GVPFRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEATYYC	FGGTKVEIKR	AGGDISEGVA	FGGTKVEIKR
Ab10.H5	GVPFRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEATYYC	FGGTKVEIKR	AGGDISEGVA	FGGTKVEIKR
Ab10.H6	GVPFRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEATYYC	FGGTKVEIKR	AGGDISEGVA	FGGTKVEIKR
Ab21.H2	GVPFRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEATYYC	FGGTKVEIKR	AGGYSAGVA	FGGTKVEIKR
Ab21.H3	GVPFRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEATYYC	FGGTKVEIKR	AGGYSAGVA	FGGTKVEIKR
Ab21.H4	GVPFRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEATYYC	FGGTKVEIKR	AGGYSAGVA	FGGTKVEIKR

도면2c

항제 경색 단백질 특질

서열 명칭

불변 영역

Ab10 TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab20 TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab21 TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab22 TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab23 TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab10.H TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab21.H TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab10.H2 TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab10.H3 TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab10.H4 TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab10.H5 TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab10.H6 TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab21.H2 TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab21.H3 TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

Ab21.H4 TVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKA

도면2d

항제 경쇄 단백질 특질 서열 명칭	불변 영역	서열 번호
Ab10	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 421)
Ab20	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 461)
Ab21	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 861)
Ab22	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 901)
Ab23	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 941)
Ab10.H	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 981)
Ab21.H	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 1221)
Ab10.H2	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 1301)
Ab10.H3	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 1341)
Ab10.H4	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 1381)
Ab10.H5	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 1421)
Ab10.H6	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 1461)
Ab21.H2	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 1501)
Ab21.H3	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 1541)
Ab21.H4	DYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	(서열 번호: 1581)

도면3a

환체 중쇄 DNA 특질

서열

FR1

Ab10 cagtcggtggaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctggaa
 cagtcggtggaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctggaa
 Ab20 cagtcggtggaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctggaa
 Ab21 cagtcggtggaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctggaa
 Ab22 cagtcggtggaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctggat
 Ab23 gagtgcagcttgaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctg
 Ab10.H gagtgcagcttgaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctg
 Ab21.H gagtgcagcttgaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctg
 Ab10.H2 gagtgcagcttgaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctg
 Ab10.H3 gagtgcagcttgaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctg
 Ab10.H4 gagtgcagcttgaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctg
 Ab10.H5 gagtgcagcttgaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctg
 Ab10.H6 gagtgcagcttgaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctg
 Ab21.H2 gagtgcagcttgaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctg
 Ab21.H3 gagtgcagcttgaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctg
 Ab21.H4 gagtgcagcttgaggagtcgccccggtcgccctggtcacgcctgggacacccctgacactcaacctgcacagtcctctg

도면3b

항체 중쇄 DNA 특질 서열

항체 명칭	FR1	CDRI	FR2
Ab10	tcgacctcaat	agctactacatgacc	tgggtccgcccaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab20	tcgacctcaagt	agctactacatgacc	tgggtccgcccaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab21	tcgacctcagt	agctactacatgacc	tgggtccgcccaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab22	gattcgacctcagt	agcaatgcaatgagc	tgggtccgcccaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab23	tctccctcaat	aactatgcaatgagc	tgggtccgcccaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab10.H	gaatcgacctcaat	agctactacatgacc	tgggtccgctcaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab21.H	gaatcgacctcagt	agctactacatgacc	tgggtccgctcaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab10.H2	gaatcgacctcaat	agctactacatgacc	tgggtccgctcaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab10.H3	gaatcgacctcaat	agctactacatgacc	tgggtccgctcaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab10.H4	gaatcgacctcaat	agctactacatgacc	tgggtccgctcaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab10.H5	gaatcgacctcaat	agctactacatgacc	tgggtccgctcaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab10.H6	gaatcgacctcaat	agctactacatgacc	tgggtccgctcaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab21.H2	gaatcgacctcagt	agctactacatgacc	tgggtccgctcaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab21.H3	gaatcgacctcagt	agctactacatgacc	tgggtccgctcaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga
Ab21.H4	gaatcgacctcagt	agctactacatgacc	tgggtccgctcaggctccagggaaaggggctggaatgga tcgga

도면3c

항체 중쇄 DNA 특질

서열 명칭	CDR2	FR3
Ab10	ttcattgatgctggtgtagcgcatactacgcgagctggcgaaaggc	cgattcacccatctccaaaaacctcga
Ab20	ttcattgatactgtagcgcatactacgcgacctggcgaaaggc	cgattcacccatctccaaaaacctcga
Ab21	ttcattgatgctggtgtagcgcatactacgcgacctggcgaaaggc	cgattcacccatctccaaaaacctcga
Ab22	lccattataatgctgtagtaagaattattacgcgatttggcgaaaggc	cgattcacccatctccagaagacctcgt
Ab23	atcatgggtgttaatgatatacacatactacgcgagctggcgaaaggc	cgattcacccatctccaaaaacctcga
Ab10.H	ttcattgatgctggtgtagcgcatactacgcgacctggcgaaaggc	cgattcacccatctccagagacaatt
Ab21.H	ttcattgatgctggtgtagcgcatactacgcgacctggcgaaaggc	cgattcacccatctccagagacaatt
Ab10.H2	ttcattgatgctggtgtagcgcatactacgcgagctggcgaaaggc	cgattcacccatctccagagacaatt
Ab10.H3	ttcattgatgctggtgtagcgcatactacgcgagctggcgaaaggc	cgattcacccatctccagagacaatt
Ab10.H4	ttcattgatgctggtgtagcgcatactacgcgagctggcgaaaggc	cgattcacccatctccagagacaatt
Ab10.H5	ttcattgatgctggtgtagcgcatactacgcgagctggcgaaaggc	cgattcacccatctccagagacaatt
Ab10.H6	ttcattgatgctggtgtagcgcatactacgcgagctggcgaaaggc	cgattcacccatctccagagacaatt
Ab21.H2	ttcattgatgctggtgtagcgcatactacgcgacctggcgaaaggc	cgattcacccatctccagagacaatt
Ab21.H3	ttcattgatgctggtgtagcgcatactacgcgacctggcgaaaggc	cgattcacccatctccagagacaatt
Ab21.H4	ttcattgatgctggtgtagcgcatactacgcgacctggcgaaaggc	cgattcacccatctccagagacaatt

도면3d

항체 중쇄 DNA 특징

FR3
 Ab10 ccacggtggatctgaaaaatcaccagtcacccagtcacgaacaaccgagagacacgcccacccatttctgtgccaga
 Ab20 ccacggtggatctgaaaaatcaccagtcacccagtcacgaacaaccgagagacacgcccacccatttctgtgccaga
 Ab21 ccacggtggatctgaaaaatcaccagtcacccagtcacgaacaaccgagagacacgcccacccatttctgtgccaga
 Ab22 cgaccacggtagctctgaaaatgaccagtcctgaaagccgaggacaagccacccatttctgtgccaga
 Ab23 ccacggtggatctgaaaaatgaccagtcctgaaagccgaggacacgcccacccatttctgtactaga
 Ab10.H ccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatttctgtgctaga
 Ab21.H ccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatttctgtgctaga
 Ab10.H2 ccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatttctgtgctaga
 Ab10.H3 ccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatttctgtgctaga
 Ab10.H4 ccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatttctgtgctaga
 Ab10.H5 ccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatttctgtgctaga
 Ab10.H6 ccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatttctgtgctaga
 Ab21.H2 ccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatttctgtgctaga
 Ab21.H3 ccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatttctgtgctaga
 Ab21.H4 ccaagaacaccgtgtatcttcaaatgaaacagcctgagagctgaggacactgctgtgtatttctgtgctaga

도면3e

항체 중쇄 DNA 특징

서열 명칭	CDR3	FR4
Ab10	gatcttgacttg	tggggccaagggcaccctggtcacogtctcgagc
Ab20	gatcttgacttg	tggggcccggggaaccctcctggtcacogtctcgagc
Ab21	gatcttgacttg	tggggcccggggaaccctcctggtcacogtctcgagc
Ab22	gactttgacttg	tggggccaagggcaccctcctggtcacogtctcgagc
Ab23	gagatccgtgatgatggatgatagttcttgataaagttag	tggggcccggggaaccctcctggtcacogtctcgagc
Ab10.H	gatcttgacttg	tggggccaaggggaccctcctggtcacogtctcgagc
Ab21.H	gatcttgacttg	tggggccaaggggaccctcctggtcacogtctcgagc
Ab10.H2	gatcttgacttg	tggggccaaggggaccctcctggtcacogtctcgagc
Ab10.H3	gatcttgacttg	tggggccaaggggaccctcctggtcacogtctcgagc
Ab10.H4	gatcttgacttg	tggggccaaggggaccctcctggtcacogtctcgagc
Ab10.H5	gatcttgacttg	tggggccaaggggaccctcctggtcacogtctcgagc
Ab10.H6	gatcttgacttg	tggggccaaggggaccctcctggtcacogtctcgagc
Ab21.H2	gatcttgacttg	tggggccaaggggaccctcctggtcacogtctcgagc
Ab21.H3	gatcttgacttg	tggggccaaggggaccctcctggtcacogtctcgagc
Ab21.H4	gatcttgacttg	tggggccaaggggaccctcctggtcacogtctcgagc

도면3f

합체 중쇄 DNA 특질

서열

블변 영역

Ab10 gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab20 gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab21 gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab22 gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab23 gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab10.H gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab21.H gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab10.H2 gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab10.H3 gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab10.H4 gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab10.H5 gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab10.H6 gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab21.H2 gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab21.H3 gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg
 Ab21.H4 gcctccaccaaggcccatcgggtcttccccctggaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg

도면3g

환체 중쇄 DNA 특징

서열 명칭

블렌 영역

Ab10 getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab20 getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab21 getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab22 getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab23 getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab10.H getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab21.H getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab10.H2 getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab10.H3 getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab10.H4 getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab10.H5 getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab10.H6 getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab21.H2 getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab21.H3 getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc
 Ab21.H4 getgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcgcggtgc

도면3h

항체 중쇄 DAN 특질

서열 명칭

불변 영역

Ab10 acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab20 acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab21 acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab22 acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab23 acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab10.H acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab21.H acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab10.H2 acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab10.H3 acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab10.H4 acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab10.H5 acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab10.H6 acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab21.H2 acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab21.H3 acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct
 Ab21.H4 acaccttcccgggtgtcctacagtcctcagtcctcaggaactactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagct

도면3i

항체 중쇄 DNA 특징

서열 명칭

불변 영역

Ab10 tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacgogagagttgagccca
 Ab20 tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacagaaaagttgagccca
 Ab21 tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacagaaaagttgagccca
 Ab22 tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacgogagagttgagccca
 Ab23 tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacgogagagttgagccca
 Ab10.H tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacagaaaagttgagccca
 Ab21.H tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacagaaaagttgagccca
 Ab10.H2 tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacagaaaagttgagccca
 Ab10.H3 tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacagaaaagttgagccca
 Ab10.H4 tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacagaaaagttgagccca
 Ab10.H5 tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacagaaaagttgagccca
 Ab10.H6 tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacagaaaagttgagccca
 Ab21.H2 tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacagaaaagttgagccca
 Ab21.H3 tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacagaaaagttgagccca
 Ab21.H4 tgggcaccagacctacatctgcaacgctgaatcacaagcccgcaaccaccccaaggtggacagaaaagttgagccca

도면3j

항체 중쇄 DNA 특질

서열번호

불변 영역

Ab10 aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab20 aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab21 aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab22 aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab23 aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab10.H aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab21.H aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab10.H2 aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab10.H3 aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab10.H4 aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab10.H5 aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab10.H6 aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab21.H2 aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab21.H3 aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct
 Ab21.H4 aatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaactgaaactcctgggggaccgtcagttctctct

도면3k

항체 중쇄 DNA 특징

서열 명칭

블변 영역

Ab10 tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab20 tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab21 tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab22 tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab23 tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab10.H tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab21.H tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab10.H2 tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab10.H3 tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab10.H4 tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab10.H5 tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab10.H6 tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab21.H2 tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab21.H3 tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

Ab21.H4 tcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggaactgagcc

도면31

항체 중쇄 DNA 특징	
서열 명칭	불변 영역
Ab10	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab20	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab21	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab22	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab23	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab10.H	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab21.H	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab10.H2	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab10.H3	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab10.H4	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab10.H5	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab10.H6	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab21.H2	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab21.H3	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg
Ab21.H4	acgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggg

도면3m

합체 중쇄 DNA 특징

서열 명칭

블랜 영역

Ab10 aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab20 aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab21 aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab22 aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab23 aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab10.H aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab21.H aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab10.H2 aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab10.H3 aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab10.H4 aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab10.H5 aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab10.H6 aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab21.H2 aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab21.H3 aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg
 Ab21.H4 aggagcagtacgccagcacgtacogtgggtcagcgtcctcacogtccctgccaccaggactggctgaatggcaagg

도면3n

항체 증쇄 DNA 특질

시열

번호

불변 영역

Ab10 agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab20 agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab21 agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab22 agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab23 agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab10.H agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab21.H agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab10.H2 agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab10.H3 agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab10.H4 agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab10.H5 agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab10.H6 agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab21.H2 agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab21.H3 agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc
 Ab21.H4 agtacaagtgcaagggtctccaacaagaagcctccagccccctcgagaaaaacccatctccaagcctcaaaagggcagc

도면3p

항체 중쇄 DNA 특질

시열
번호

변역 영역

Ab10 tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab20 tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab21 tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab22 tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab23 tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab10.H tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab21.H tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab10.H2 tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab10.H3 tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab10.H4 tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab10.H5 tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab10.H6 tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab21.H2 tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab21.H3 tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga
 Ab21.H4 tgggtcaaaaggcttctctatccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaaacaactacaaga

도면3q

항체 중쇄 DNA 특질

서열 명칭

불변 영역

Ab10 ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab20 ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab21 ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab22 ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab23 ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab10.H ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab21.H ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab10.H2 ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab10.H3 ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab10.H4 ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab10.H5 ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab10.H6 ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab21.H2 ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab21.H3 ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

Ab21.H4 ccacgctcccgtgctggactccgacggctccttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc

도면3r

항체 중쇄 DNA 특징 서열 명칭	불변 영역
Ab10	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab20	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab21	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab22	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab23	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab10.H	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab21.H	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab10.H2	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab10.H3	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab10.H4	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab10.H5	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab10.H6	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab21.H2	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab21.H3	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc
Ab21.H4	agcaggggaacgctcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcaaacaccactacacgcagaagagcctctccc

도면3s

항체 중쇄 DNA 특징 서열 명칭	불변 영역	(서열 번호 : 411)
Ab10	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 451)
Ab20	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 851)
Ab21	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 891)
Ab22	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 931)
Ab23	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 971)
Ab10.H	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 1211)
Ab21.H	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 1291)
Ab10.H2	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 1331)
Ab10.H3	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 1371)
Ab10.H4	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 1411)
Ab10.H5	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 1451)
Ab10.H6	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 1491)
Ab21.H2	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 1531)
Ab21.H3	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 1571)
Ab21.H4	tgtctccgggtaaa	(서열 번호 : 1571)

도면4a

항체 경쇄 DNA 특질

항체 서열 명칭	FRI
Ab10	gcccgcgtgctgacccagactccatctcccgtgtctgcagctgtggagggcacagtcaccatcaattgc
Ab20	gcccgcgtgctgacccagactccatctcccgtgtctgcagctgtggagggcacagtcagcatcagttgc
Ab21	gcccgcgtgctgacccagactccatctcccgtgtctgcagctgtggagggcacagtcagcatcagttgc
Ab22	gcccgcgtgctgacccagactccatctcccgtgtctgcagctgtggagggcacagtcaccatcaattgc
Ab23	gcccgcgtgctgacccagactccatctcccgtgtctgcagctgtggagggcacagtcaccatcaattgc
Ab10.H	gacgcccagctgacccagctccttccaccctgtctgcactctgtaggagacagagtcaccatcacttgt
Ab21.H	gacgcccagctgacccagctccttccaccctgtctgcactctgtaggagacagagtcaccatcacttgt
Ab10.H2	gacatccagctgacccagctccttccaccctgtctgcactctgtaggagacagagtcaccatcacttgt
Ab10.H3	gacatccagctgacccagctccttccaccctgtctgcactctgtaggagacagagtcaccatcacttgt
Ab10.H4	gacatccagctgacccagctccttccaccctgtctgcactctgtaggagacagagtcaccatcacttgt
Ab10.H5	gacatccagctgacccagctccttccaccctgtctgcactctgtaggagacagagtcaccatcacttgt
Ab10.H6	gacatccagctgacccagctccttccaccctgtctgcactctgtaggagacagagtcaccatcacttgt
Ab21.H2	gacatccagctgacccagctccttccaccctgtctgcactctgtaggagacagagtcaccatcacttgt
Ab21.H3	gacatccagctgacccagctccttccaccctgtctgcactctgtaggagacagagtcaccatcacttgt
Ab21.H4	gacatccagctgacccagctccttccaccctgtctgcactctgtaggagacagagtcaccatcacttgt

도면4b

항체 경쇄 DNA 특질

서열 명칭	CDR1	CDR2
Ab10	cagtcagtgagagtggttttacggttaactacttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagctcc
Ab20	cagtcagtgagagtggtttatagtaactacttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagttct
Ab21	aagtcagtgagagcgtttatggtgactacttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagcaac
Ab22	cagtcagtcagagtggtttatgatacagactggttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagctcc
Ab23	cagtcagtgagacatttacccaatttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagctcc
Ab10.H	cagtcagtgagagtggttttacggttaactacttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagctcc
Ab21.H	aagtcagtgagagcgtttatggtgactacttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagctcc
Ab10.H2	cagtcagtgagagtggttttacggttaactacttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagctcc
Ab10.H3	cagtcagtgagagtggttttacggttaactacttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagctcc
Ab10.H4	cagtcagtgagagtggttttacggttaactacttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagctcc
Ab10.H5	cagtcagtgagagtggttttacggttaactacttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagctcc
Ab10.H6	cagtcagtgagagtggttttacggttaactacttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagctcc
Ab21.H2	aagtcagtgagagcgtttatggtgactacttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagctcc
Ab21.H3	aagtcagtgagagcgtttatggtgactacttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagctcc
Ab21.H4	aagtcagtgagagcgtttatggtgactacttagcc	tggtttcagcagaaaaccaggcagcctccaagctcc

도면4c

항체 경쇄 DNA 특질
서열 명칭

항체 경쇄 DNA 특질 서열 명칭	FR2	CDR2	FR3
Ab10	tgatctac	gaagcatccaaactggaatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab20	tgatctac	gaagcatccaaactggaatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab21	tgatctat	gatgcatccactctggcatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab22	tgatctat	ctgacatccactctggcatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab23	tgatctat	gatgcatccgactctggcatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab10.H	tgatctat	gaagcatccaaactggaatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab21.H	tgatctat	galgcatccactctggcatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab10.H2	tgatctat	gaagcatccaaactggaatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab10.H3	tgatctat	gaagcatccaaactggaatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab10.H4	tgatctat	gaagcatccaaactggaatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab10.H5	tgatctat	gaagcatccaaactggaatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab10.H6	tgatctat	gaagcatccaaactggaatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab21.H2	tgatctat	gatgcatccactctggcatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab21.H3	tgatctat	gatgcatccactctggcatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca
Ab21.H4	tgatctat	gatgcatccactctggcatct	gggtcccatcgcggttcagcggcagtggaatctgggacacacagtcca

도면4d

항체 경쇄 DNA 특질
서열

명칭	FR3	CDR3
Ab10	ctctcaccatcagcagccttgagtgacgatgctgccacttactactgt	gcaggcggatgatattagtgagggtg
Ab20	ctctcaccatcagcagcctgacgtgacgatgctgccacttactactgt	gcaggcggctatagtgagggtg
Ab21	ctctcaccatcagcggcgtgacgtgacgatgctgccacttactactgt	gcaggcgggttatgttagtgagggtg
Ab22	ctctcaccatcagtggtgacgtgacgatgctgccacttactactgt	ctaggcggctatgataagatggtg
Ab23	ctctcaccatcagcggcgtgacgtgacgatgctgccacttactactgt	caaggtgtgcttgagtgaggtaata
Ab10.H	ctctcaccatcagcagcctgagcctgatgatttgcaacttactactgt	gcaggcggctgatalatagtgagggtg
Ab21.H	ctctcaccatcagcagcctgagcctgatgatttgcaacttactactgt	gcaggcgggttatgttagtgagggtg
Ab10.H2	ctctcaccatcagcagcctgagcctgatgatttgcaacttactactgt	gcaggcggctgatalatagtgagggtg
Ab10.H3	ctctcaccatcagcagcctgagcctgatgatttgcaacttactactgt	gcaggcgggtgatalatagtgagggtg
Ab10.H4	ctctcaccatcagcagcctgagcctgatgatttgcaacttactactgt	gcaggcgggtgatalatagtgagggtg
Ab10.H5	ctctcaccatcagcagcctgagcctgatgatttgcaacttactactgt	gcaggcgggtgatalatagtgagggtg
Ab10.H6	ctctcaccatcagcagcctgagcctgatgatttgcaacttactactgt	gcaggcgggtgatalatagtgagggtg
Ab21.H2	ctctcaccatcagcagcctgagcctgatgatttgcaacttactactgt	gcaggcgggttatgttagtgagggtg
Ab21.H3	ctctcaccatcagcagcctgagcctgatgatttgcaacttactactgt	gcaggcgggttatgttagtgagggtg
Ab21.H4	ctctcaccatcagcagcctgagcctgatgatttgcaacttactactgt	gcaggcgggttatgttagtgagggtg

도면4e

항체 경쇄 DNA 특징 서열	CDR3	FR4	불변 영역
Ab10	ttgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab20	ttgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab21	ttgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab22	atacgcattgtt	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab23	ctggttatggttccgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab10.H	ttgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab21.H	ttgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab10.H2	ttgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab10.H3	ttgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab10.H4	ttgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab10.H5	ttgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab10.H6	ttgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab21.H2	ttgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab21.H3	ttgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca
Ab21.H4	ttgct	ttcggcggaggaccgaggtggtggtcaaacgt	acggtagcggcccccatctgtcttca

도면4f

항체 경쇄 DNA 특질

서열 명칭

불변 영역

Ab10 tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab20 tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab21 tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab22 tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab23 tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab10.H tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab21.H tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab10.H2 tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab10.H3 tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab10.H4 tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab10.H5 tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab10.H6 tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab21.H2 tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab21.H3 tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

Ab21.H4 tcttcccccatctgatatgagcagttgaaatctggaactgacctctgttgtgacctgctgataaacttctatcccc

도면4h

합체 경쇄 DNA 특질
시열
번호

불변 영역

Ab10 acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab20 acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab21 acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab22 acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab23 acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab10.H acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab21.H acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab10.H2 acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab10.H3 acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab10.H4 acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab10.H5 acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab10.H6 acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab21.H2 acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab21.H3 acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct
 Ab21.H4 acagcaaggacagcaccctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcgaagcagactacgagaaacacaaaagtct

도면5

항체 중쇄 단백질 특징

서열 명칭	가변 영역 좌표	서열 번호:	CDR1 좌표	서열 번호:	CDR2 좌표	서열 번호:	CDR3 좌표	서열 번호:
Ab10	1-109	402	30-34	404	49-64	406	95-98	408
Ab20	1-109	442	30-34	444	49-64	446	95-98	448
Ab21	1-109	842	30-34	844	49-64	846	95-98	848
Ab22	1-112	882	31-35	884	50-66	886	98-101	888
Ab23	1-117	922	30-34	924	49-64	926	95-106	928
Ab10.H	1-112	962	31-35	964	50-65	966	98-101	968
Ab21.H	1-112	1202	31-35	1204	50-65	1206	98-101	1208
Ab10.H2	1-112	1282	31-35	1284	50-65	1286	98-101	1288
Ab10.H3	1-112	1322	31-35	1324	50-65	1326	98-101	1328
Ab10.H4	1-112	1362	31-35	1364	50-65	1366	98-101	1368
Ab10.H5	1-112	1402	31-35	1404	50-65	1406	98-101	1408
Ab10.H6	1-112	1442	31-35	1444	50-65	1446	98-101	1448
Ab21.H2	1-112	1482	31-35	1484	50-65	1486	98-101	1488
Ab21.H3	1-112	1522	31-35	1524	50-65	1526	98-101	1528
Ab21.H4	1-112	1562	31-35	1564	50-65	1566	98-101	1568

도면6

항체 중쇄 단백질 특징

서열 명칭	FR1 좌표	서열 번호:	FR2 좌표	서열 번호:	FR3 좌표	서열 번호:	FR4 좌표	서열 번호:	불변 영역 좌표	서열 번호:	서열 번호:
Ab10	1-29	403	35-48	405	65-94	407	99-109	409	110-439	410	410
Ab20	1-29	443	35-48	445	65-94	447	99-109	449	110-439	450	450
Ab21	1-29	843	35-48	845	65-94	847	99-109	849	110-439	850	850
Ab22	1-30	883	36-49	885	67-97	887	102-112	889	113-442	890	890
Ab23	1-29	923	35-48	925	65-94	927	107-117	929	118-447	930	930
Ab10.H	1-30	963	36-49	965	66-97	967	102-112	969	113-442	970	970
Ab21.H	1-30	1203	36-49	1205	66-97	1207	102-112	1209	113-442	1210	1210
Ab10.H2	1-30	1283	36-49	1285	66-97	1287	102-112	1289	113-442	1290	1290
Ab10.H3	1-30	1323	36-49	1325	66-97	1327	102-112	1329	113-442	1330	1330
Ab10.H4	1-30	1363	36-49	1365	66-97	1367	102-112	1369	113-442	1370	1370
Ab10.H5	1-30	1403	36-49	1405	66-97	1407	102-112	1409	113-442	1410	1410
Ab10.H6	1-30	1443	36-49	1445	66-97	1447	102-112	1449	113-442	1450	1450
Ab21.H2	1-30	1483	36-49	1485	66-97	1487	102-112	1489	113-442	1490	1490
Ab21.H3	1-30	1523	36-49	1525	66-97	1527	102-112	1529	113-442	1530	1530
Ab21.H4	1-30	1563	36-49	1565	66-97	1567	102-112	1569	113-442	1570	1570

도면7

항체 경쇄 단백질 특징

서열 명칭	가변 영역 좌표	서열 번호	CDR1 좌표	서열 번호	CDR2 좌표	서열 번호	CDR3 좌표	서열 번호
Ab10	1-110	422	24-35	424	51-57	426	90-99	428
Ab20	1-110	462	24-35	464	51-57	466	90-99	468
Ab21	1-110	862	24-35	864	51-57	866	90-99	868
Ab22	1-113	902	24-36	904	52-58	906	91-102	908
Ab23	1-113	942	24-34	944	50-56	946	89-102	948
Ab10.H	1-110	982	24-35	984	51-57	986	90-99	988
Ab21.H	1-110	1222	24-35	1224	51-57	1226	90-99	1228
Ab10.H2	1-109	1302	23-34	1304	50-56	1306	89-98	1308
Ab10.H3	1-110	1342	24-35	1344	51-57	1346	90-99	1348
Ab10.H4	1-110	1382	24-35	1384	51-57	1386	90-99	1388
Ab10.H5	1-108	1422	22-33	1424	49-55	1426	88-97	1428
Ab10.H6	1-109	1462	23-34	1464	50-56	1466	89-98	1468
Ab21.H2	1-109	1502	23-34	1504	50-56	1506	89-98	1508
Ab21.H3	1-110	1542	24-35	1544	51-57	1546	90-99	1548
Ab21.H4	1-110	1582	24-35	1584	51-57	1586	90-99	1588

도면8

항체 경쇄 단백질 특질

서열 명칭	FR1 좌표	서열 번호:	FR2 좌표	서열 번호:	FR3 좌표	서열 번호:	FR4 좌표	서열 번호:	불변 영역 좌표	서열 번호:
Ab10	1-23	423	36-50	425	58-89	427	100-110	429	111-216	430
Ab20	1-23	463	36-50	465	58-89	467	100-110	469	111-216	470
Ab21	1-23	863	36-50	865	58-89	867	100-110	869	111-216	870
Ab22	1-23	903	37-51	905	59-90	907	103-113	909	114-219	910
Ab23	1-23	943	35-49	945	57-88	947	103-113	949	114-219	950
Ab10.H	1-23	983	36-50	985	58-89	987	100-110	989	111-216	990
Ab21.H	1-23	1223	36-50	1225	58-89	1227	100-110	1229	111-216	1230
Ab10.H2	1-22	1303	35-49	1305	57-88	1307	99-109	1309	110-215	1310
Ab10.H3	1-23	1343	36-50	1345	58-89	1347	100-110	1349	111-216	1350
Ab10.H4	1-23	1383	36-50	1385	58-89	1387	100-110	1389	111-216	1390
Ab10.H5	1-21	1423	34-48	1425	56-87	1427	98-108	1429	109-214	1430
Ab10.H6	1-22	1463	35-49	1465	57-88	1467	99-109	1469	110-215	1470
Ab21.H2	1-22	1503	35-49	1505	57-88	1507	99-109	1509	110-215	1510
Ab21.H3	1-23	1543	36-50	1545	58-89	1547	100-110	1549	111-216	1550
Ab21.H4	1-23	1583	36-50	1585	58-89	1587	100-110	1589	111-216	1590

도면9

항체 중쇄 DNA 특징

서열 명칭	가변 영역 좌표	서열 번호	CDR1 좌표	서열 번호	CDR2 좌표	서열 번호	CDR3 좌표	서열 번호
Ab10	1-327	412	88-102	414	145-192	416	283-294	418
Ab20	1-327	452	88-102	454	145-192	456	283-294	458
Ab21	1-327	852	88-102	854	145-192	856	283-294	858
Ab22	1-336	892	91-105	894	148-198	896	292-303	898
Ab23	1-351	932	88-102	934	145-192	936	283-318	938
Ab10.H	1-336	972	91-105	974	148-195	976	292-303	978
Ab21.H	1-336	1212	91-105	1214	148-195	1216	292-303	1218
Ab10.H2	1-336	1292	91-105	1294	148-195	1296	292-303	1298
Ab10.H3	1-336	1332	91-105	1334	148-195	1336	292-303	1338
Ab10.H4	1-336	1372	91-105	1374	148-195	1376	292-303	1378
Ab10.H5	1-336	1412	91-105	1414	148-195	1416	292-303	1418
Ab10.H6	1-336	1452	91-105	1454	148-195	1456	292-303	1458
Ab21.H2	1-336	1492	91-105	1494	148-195	1496	292-303	1498
Ab21.H3	1-336	1532	91-105	1534	148-195	1536	292-303	1538
Ab21.H4	1-336	1572	91-105	1574	148-195	1576	292-303	1578

도면10

항체 중쇄 DNA 특징

서열 명칭	FR1 좌표	서열 번호:	FR2 좌표	서열 번호:	FR3 좌표	서열 번호:	FR4 좌표	서열 번호:	불변 영역 좌표	서열 번호:	서열 번호:
Ab10	1-87	413	103-144	415	193-282	417	295-327	419	328-1317	420	420
Ab20	1-87	453	103-144	455	193-282	457	295-327	459	328-1317	460	460
Ab21	1-87	853	103-144	855	193-282	857	295-327	859	328-1317	860	860
Ab22	1-90	893	106-147	895	199-291	897	304-336	899	337-1326	900	900
Ab23	1-87	933	103-144	935	193-282	937	319-351	939	352-1341	940	940
Ab10.H	1-90	973	106-147	975	196-291	977	304-336	979	337-1326	980	980
Ab21.H	1-90	1213	106-147	1215	196-291	1217	304-336	1219	337-1326	1220	1220
Ab10.H2	1-90	1293	106-147	1295	196-291	1297	304-336	1299	337-1326	1300	1300
Ab10.H3	1-90	1333	106-147	1335	196-291	1337	304-336	1339	337-1326	1340	1340
Ab10.H4	1-90	1373	106-147	1375	196-291	1377	304-336	1379	337-1326	1380	1380
Ab10.H5	1-90	1413	106-147	1415	196-291	1417	304-336	1419	337-1326	1420	1420
Ab10.H6	1-90	1453	106-147	1455	196-291	1457	304-336	1459	337-1326	1460	1460
Ab21.H2	1-90	1493	106-147	1495	196-291	1497	304-336	1499	337-1326	1500	1500
Ab21.H3	1-90	1533	106-147	1535	196-291	1537	304-336	1539	337-1326	1540	1540
Ab21.H4	1-90	1573	106-147	1575	196-291	1577	304-336	1579	337-1326	1580	1580

도면11

항체 경쇄 DNA 특질

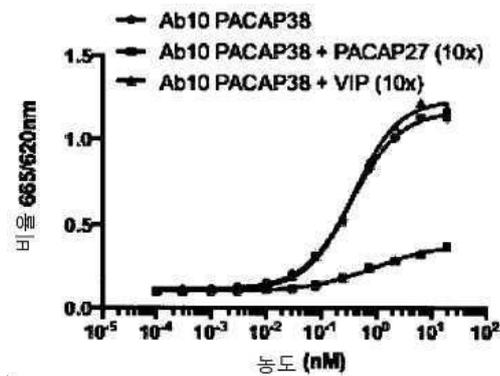
서열 명칭	가변 영역 좌표	서열 번호:	CDR1 좌표	서열 번호:	CDR2 좌표	서열 번호:	CDR3 좌표	서열 번호:
Ab10	1-330	432	70-105	434	151-171	436	268-297	438
Ab20	1-330	472	70-105	474	151-171	476	268-297	478
Ab21	1-330	872	70-105	874	151-171	876	268-297	878
Ab22	1-339	912	70-108	914	154-174	916	271-306	918
Ab23	1-339	952	70-102	954	148-168	956	265-306	958
Ab10.H	1-330	992	70-105	994	151-171	996	268-297	998
Ab21.H	1-330	1232	70-105	1234	151-171	1236	268-297	1238
Ab10.H2	1-327	1312	67-102	1314	148-168	1316	265-294	1318
Ab10.H3	1-330	1352	70-105	1354	151-171	1356	268-297	1358
Ab10.H4	1-330	1392	70-105	1394	151-171	1396	268-297	1398
Ab10.H5	1-324	1432	64-99	1434	145-165	1436	262-291	1438
Ab10.H6	1-327	1472	67-102	1474	148-168	1476	265-294	1478
Ab21.H2	1-327	1512	67-102	1514	148-168	1516	265-294	1518
Ab21.H3	1-330	1552	70-105	1554	151-171	1556	268-297	1558
Ab21.H4	1-330	1592	70-105	1594	151-171	1596	268-297	1598

도면12

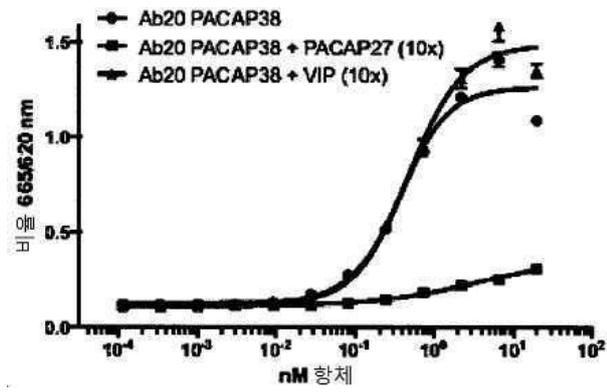
항체 경쇄 DNA 특징

서열 명칭	FR1 좌표	서열 번호:	FR2 좌표	서열 번호:	FR3 좌표	서열 번호:	FR4 좌표	서열 번호:	불변 영역 좌표	서열 번호:
Ab10	1-69	433	106-150	435	172-267	437	298-330	439	331-648	440
Ab20	1-69	473	106-150	475	172-267	477	298-330	479	331-648	480
Ab21	1-69	873	106-150	875	172-267	877	298-330	879	331-648	880
Ab22	1-69	913	109-153	915	175-270	917	307-339	919	340-657	920
Ab23	1-69	953	103-147	955	169-264	957	307-339	959	340-657	960
Ab10.H	1-69	993	106-150	995	172-267	997	298-330	999	331-648	1000
Ab21.H	1-69	1233	106-150	1235	172-267	1237	298-330	1239	331-648	1240
Ab10.H2	1-66	1313	103-147	1315	169-264	1317	295-327	1319	328-645	1320
Ab10.H3	1-69	1353	106-150	1355	172-267	1357	298-330	1359	331-648	1360
Ab10.H4	1-69	1393	106-150	1395	172-267	1397	298-330	1399	331-648	1400
Ab10.H5	1-63	1433	100-144	1435	166-261	1437	292-324	1439	325-642	1440
Ab10.H6	1-66	1473	103-147	1475	169-264	1477	295-327	1479	328-645	1480
Ab21.H2	1-66	1513	103-147	1515	169-264	1517	295-327	1519	328-645	1520
Ab21.H3	1-69	1553	106-150	1555	172-267	1557	298-330	1559	331-648	1560
Ab21.H4	1-69	1593	106-150	1595	172-267	1597	298-330	1599	331-648	1600

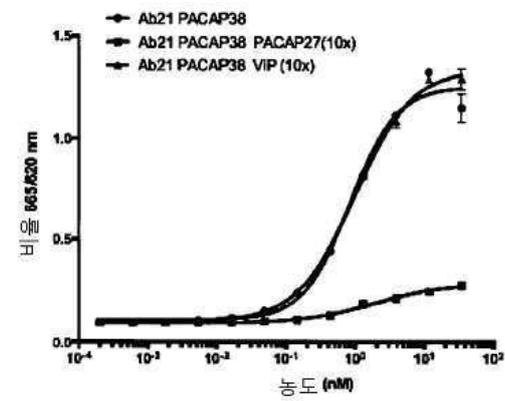
도면13a



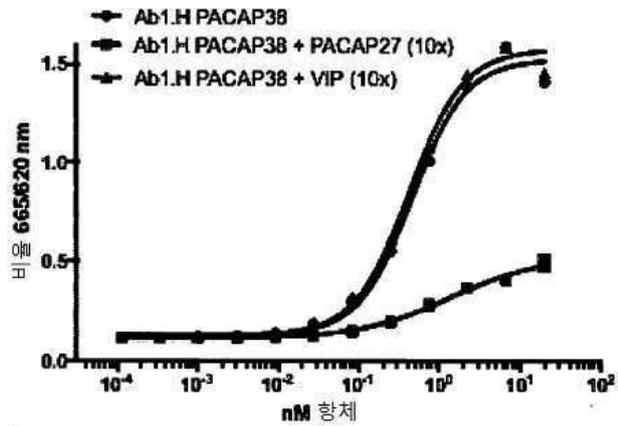
도면13b



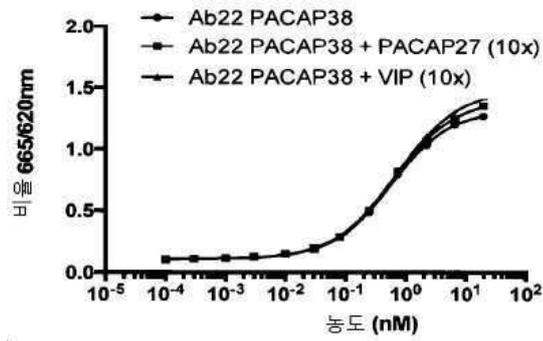
도면13c



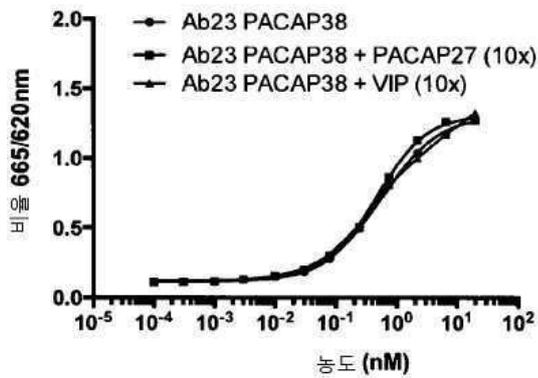
도면13d



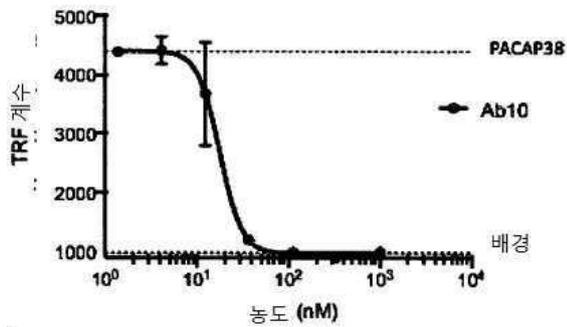
도면13e



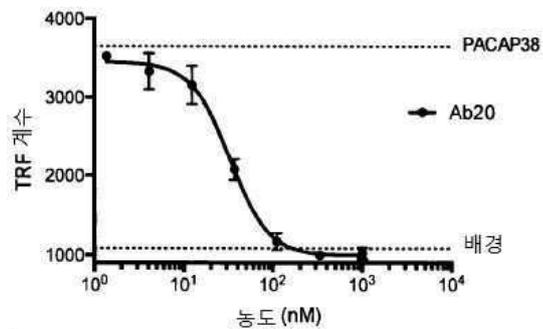
도면13f



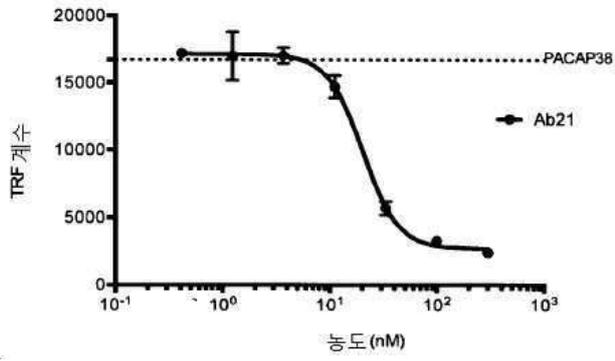
도면14a



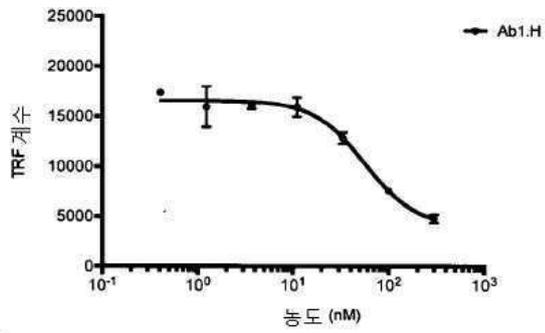
도면14b



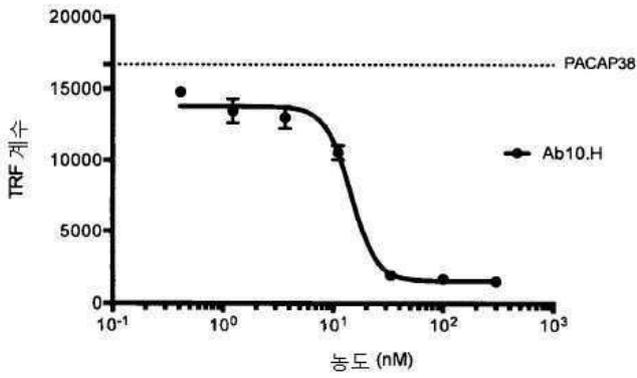
도면14c



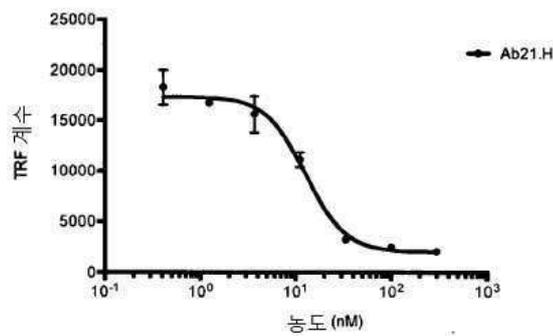
도면14d



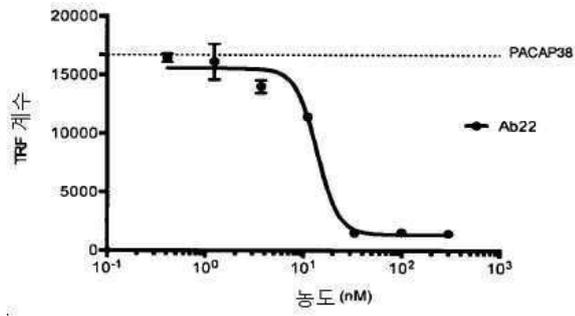
도면14e



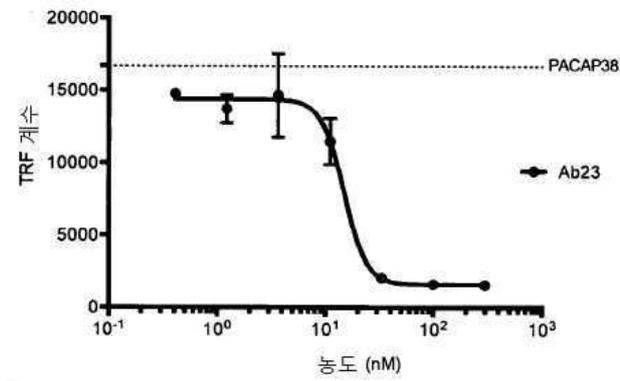
도면14f



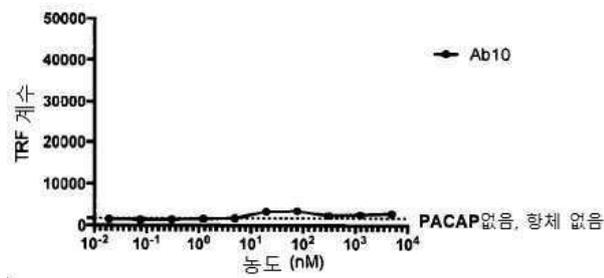
도면14g



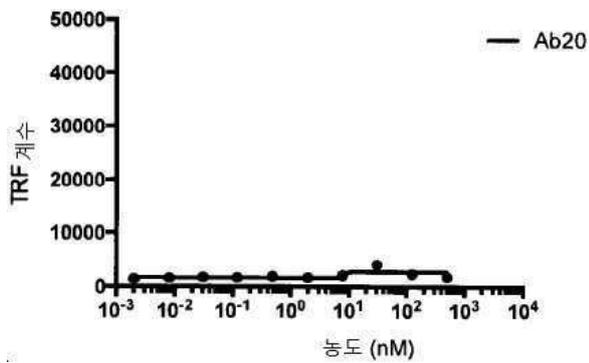
도면14h



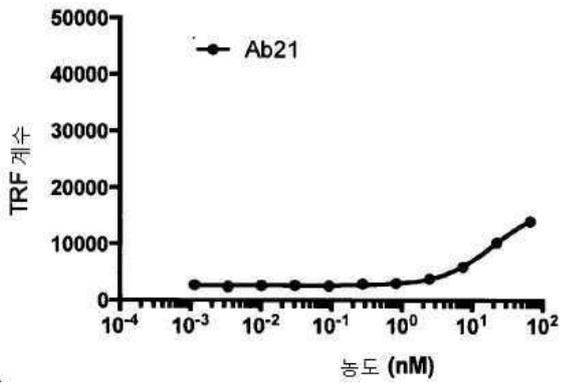
도면15a



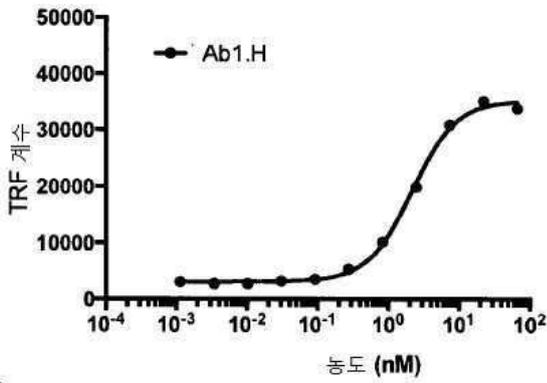
도면15b



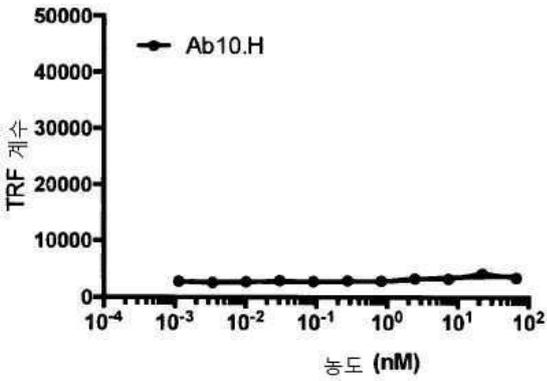
도면15c



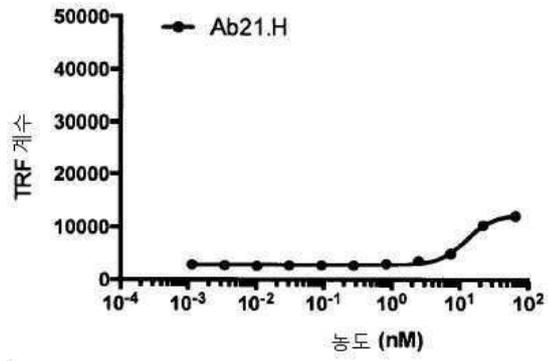
도면15d



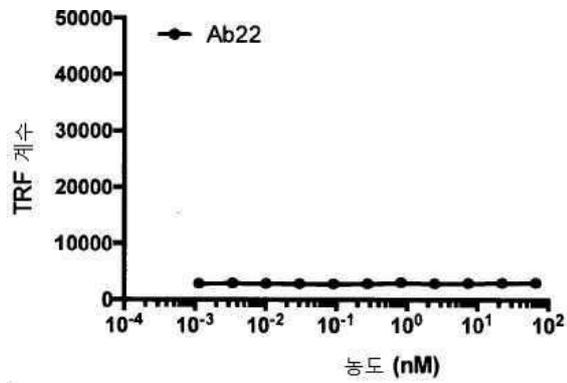
도면15e



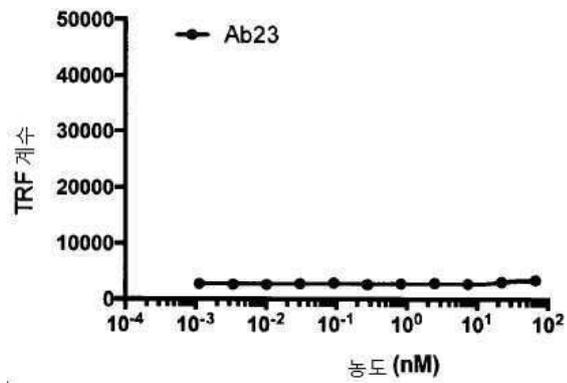
도면15f



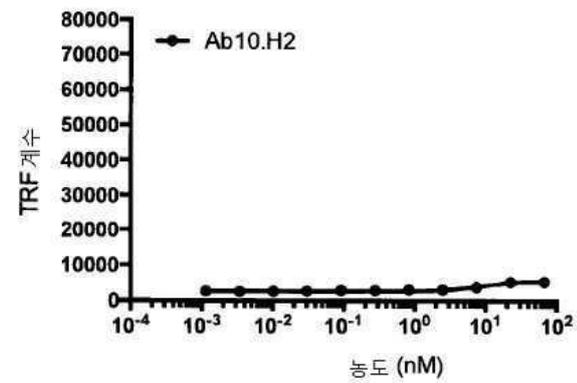
도면15g



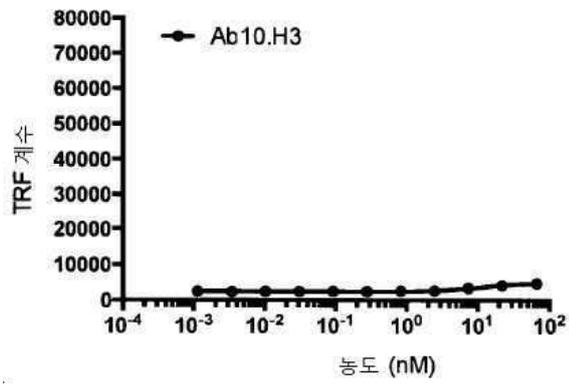
도면15h



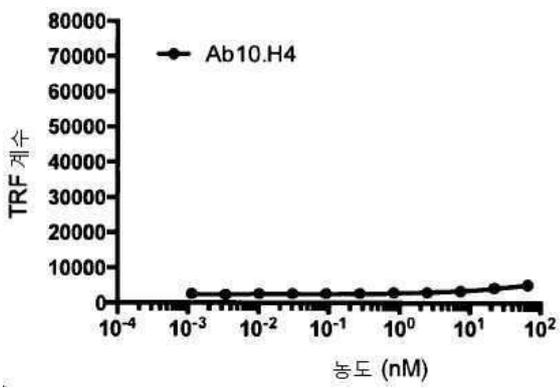
도면15i



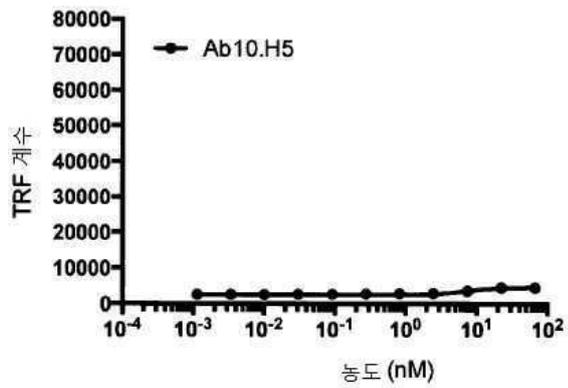
도면15j



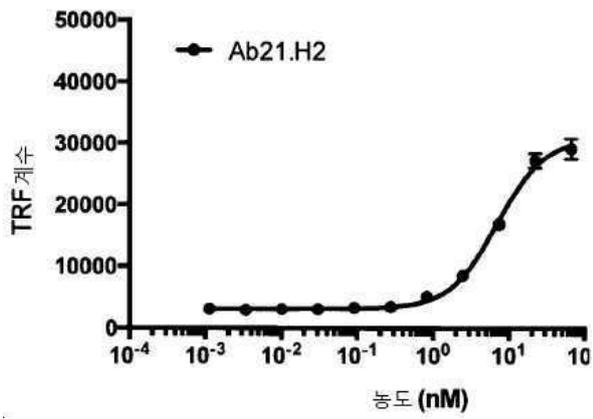
도면15k



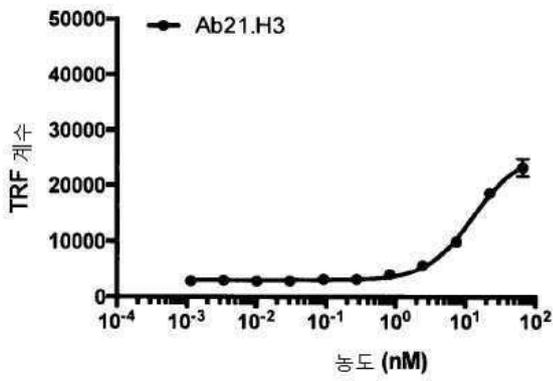
도면15l



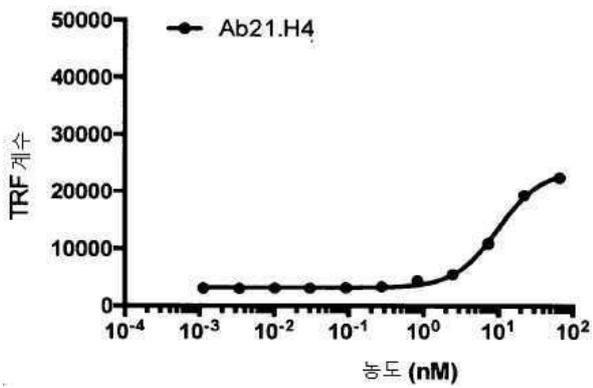
도면15m



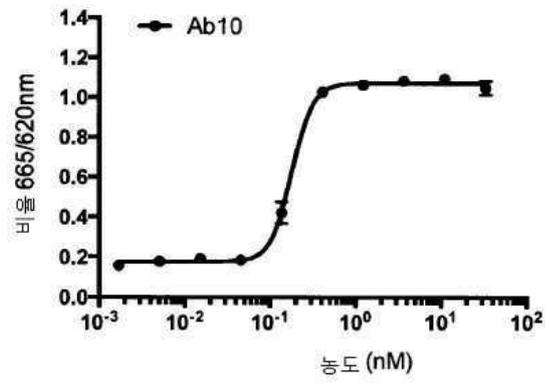
도면15n



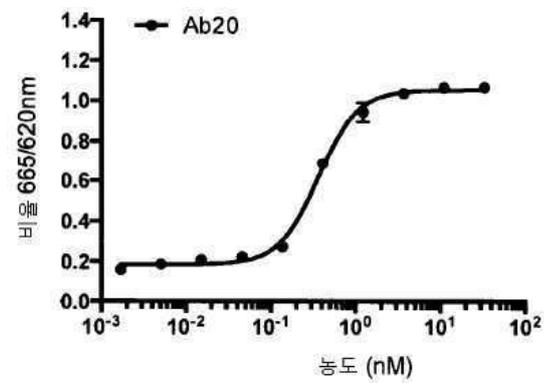
도면15o



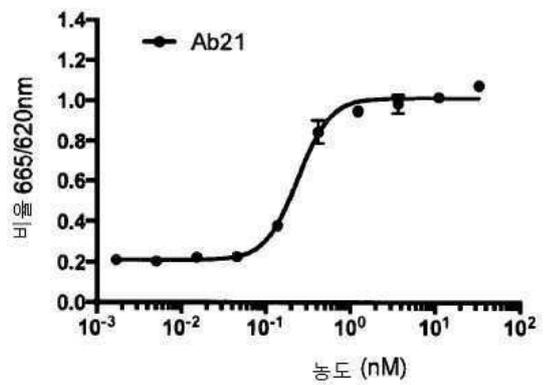
도면16a



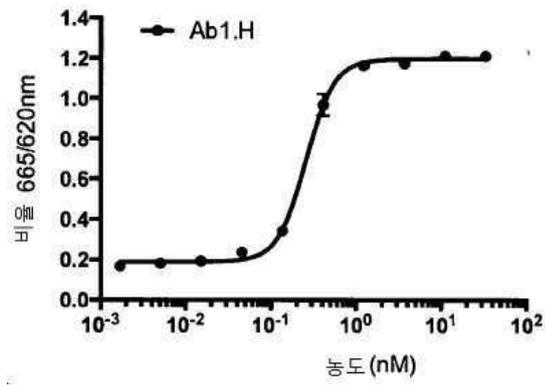
도면16b



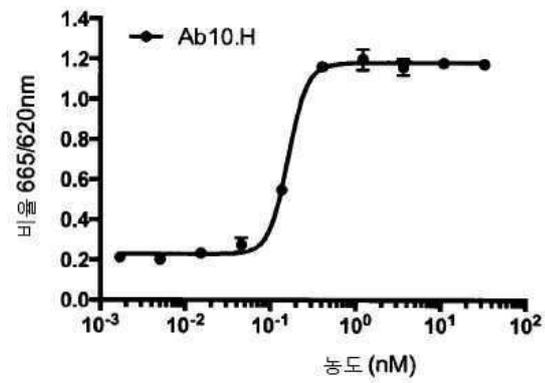
도면16c



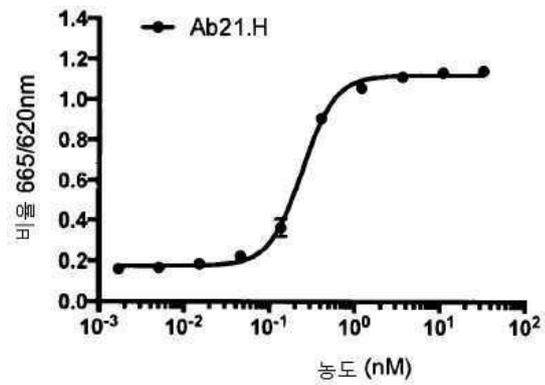
도면16d



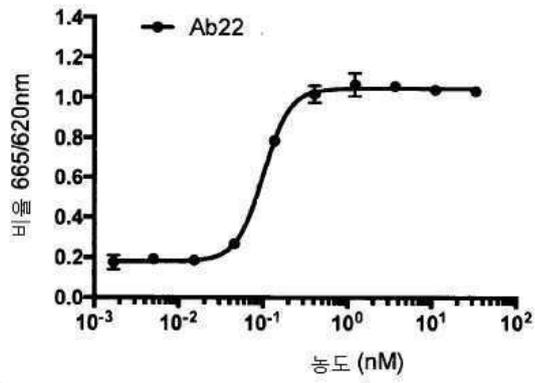
도면16e



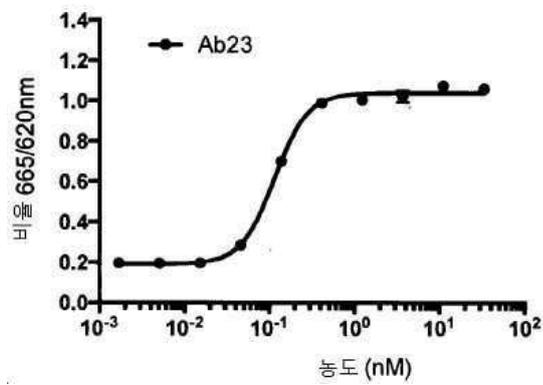
도면16f



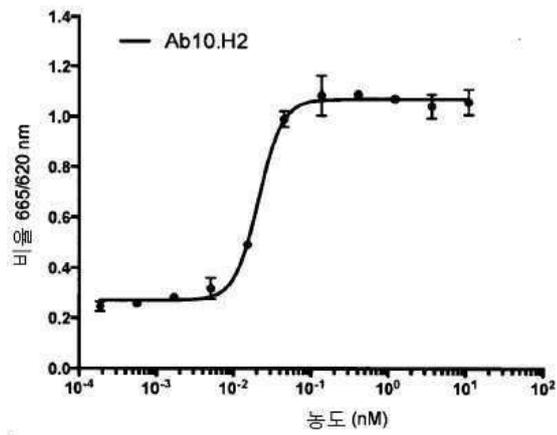
도면16g



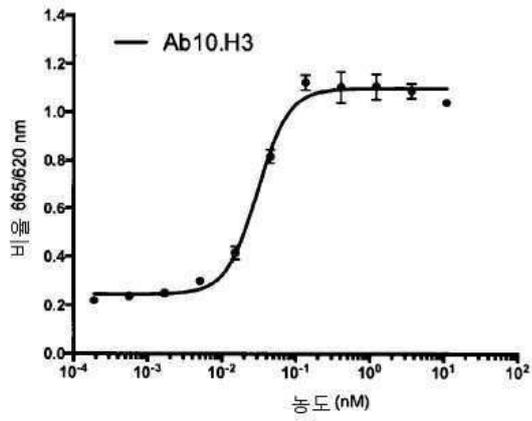
도면16h



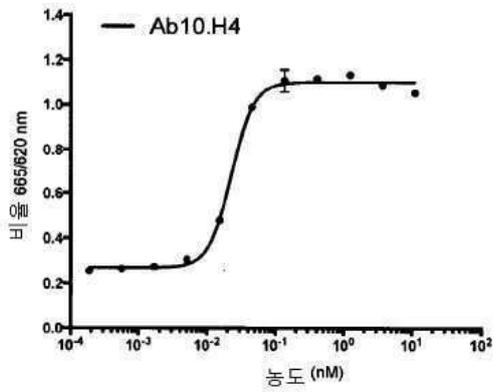
도면16i



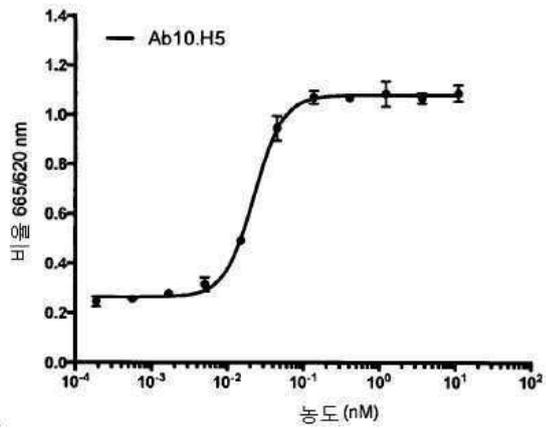
도면16j



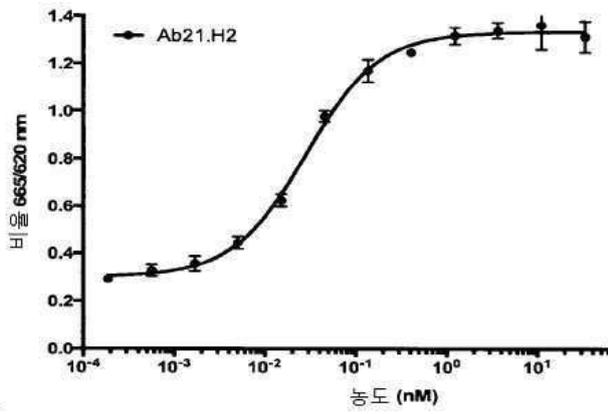
도면16k



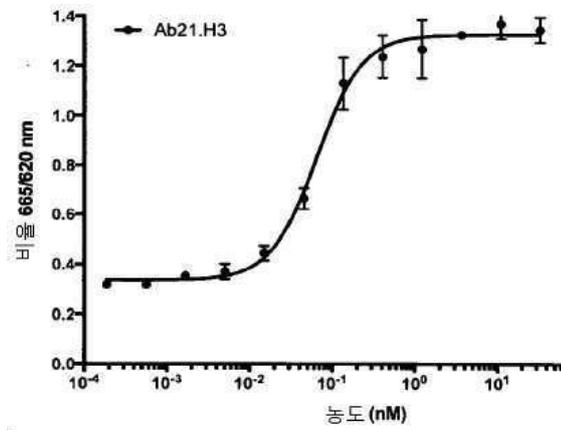
도면16l



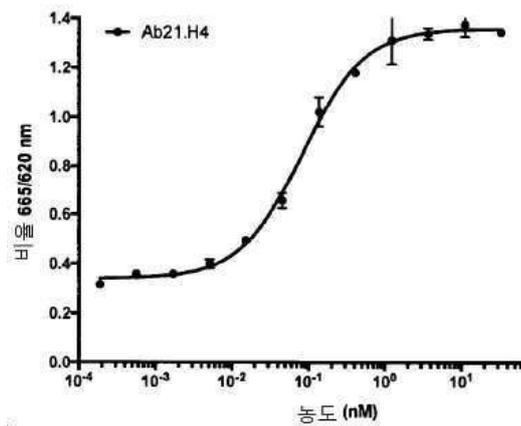
도면16m



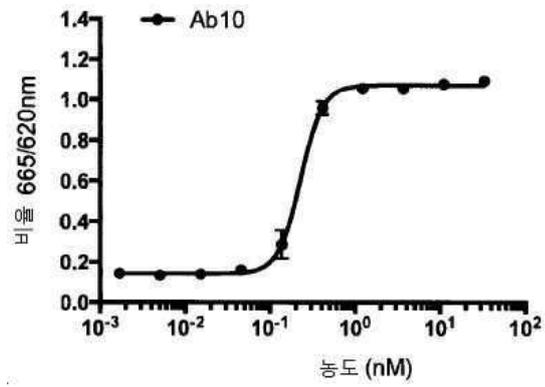
도면16n



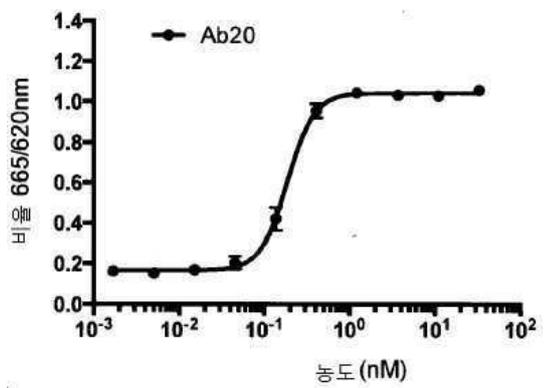
도면16o



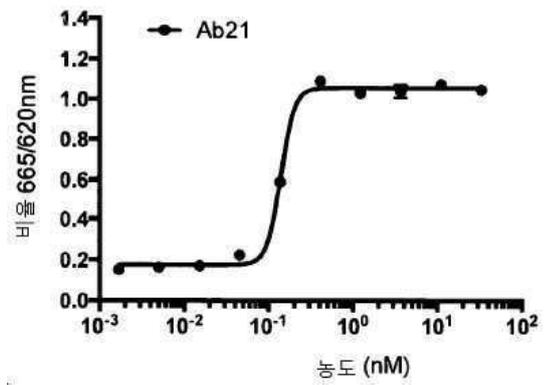
도면17a



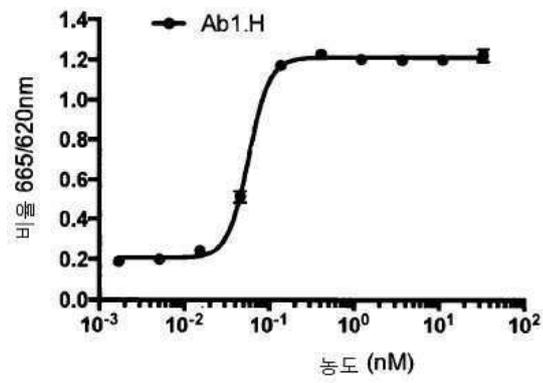
도면17b



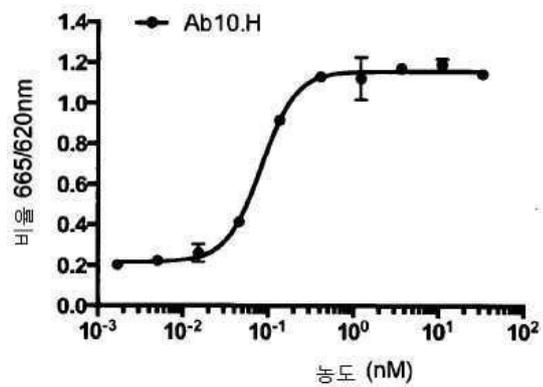
도면17c



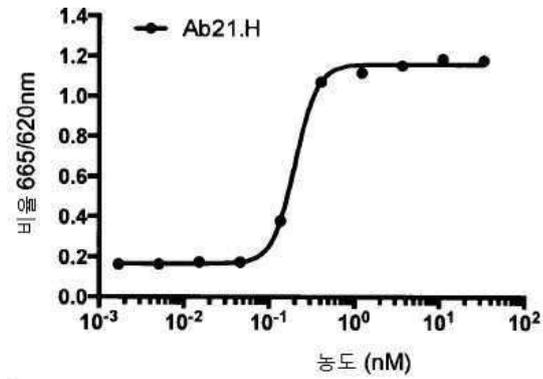
도면17d



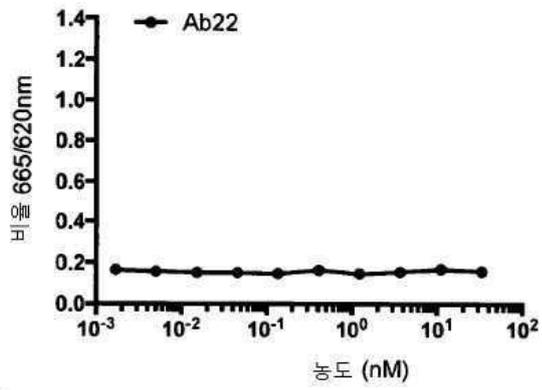
도면17e



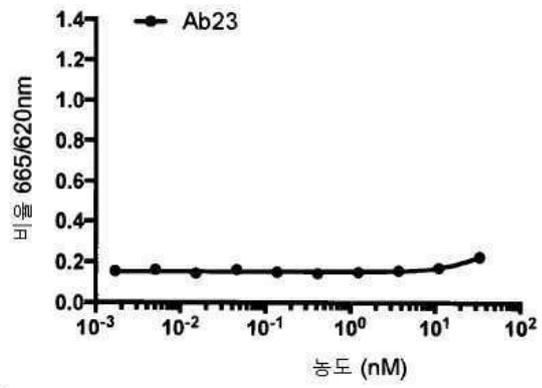
도면17f



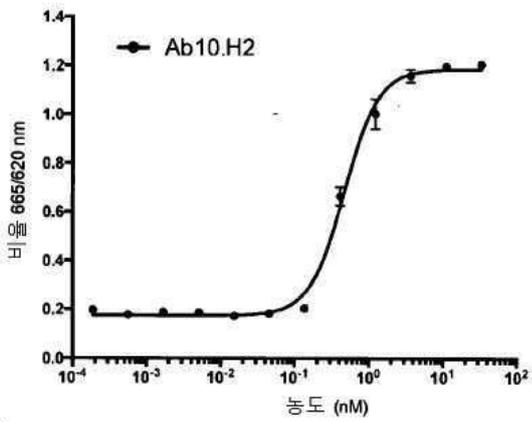
도면17g



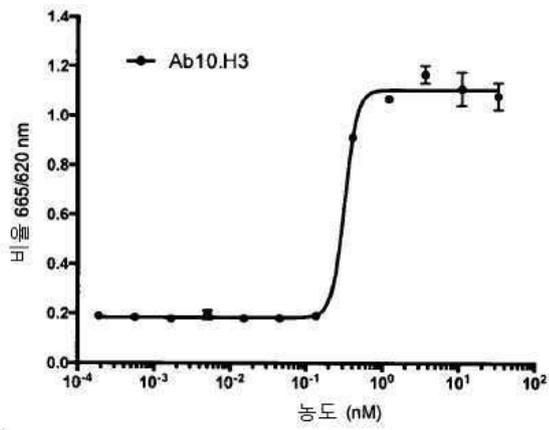
도면17h



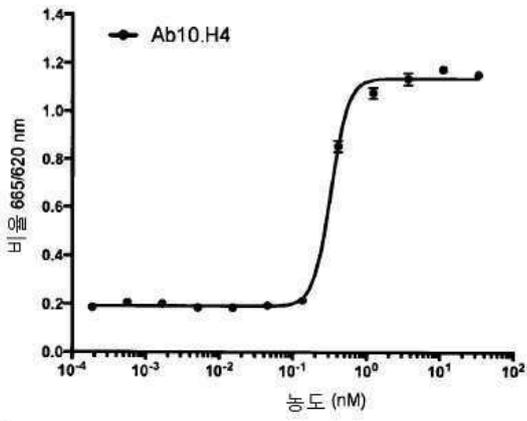
도면17i



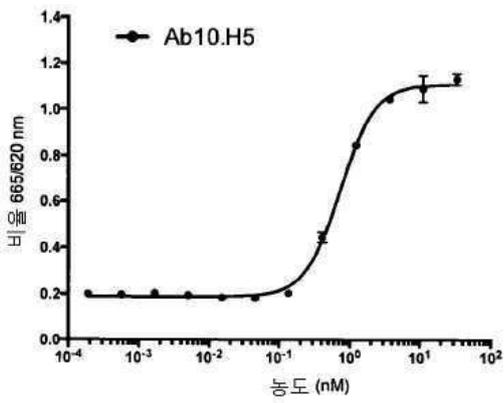
도면17j



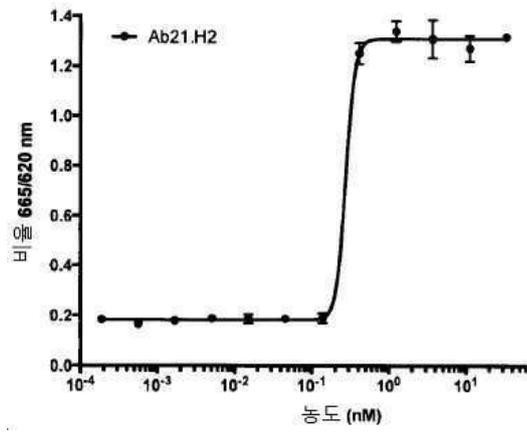
도면17k



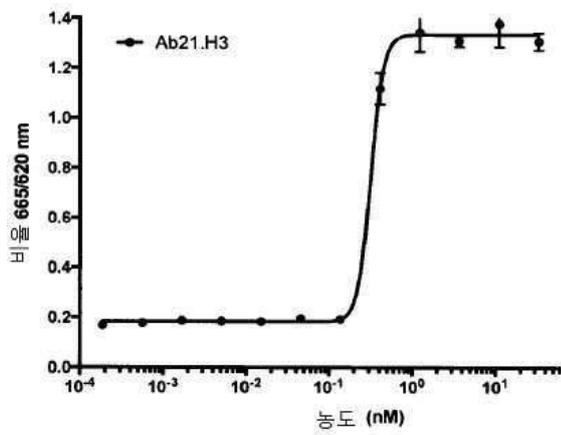
도면17l



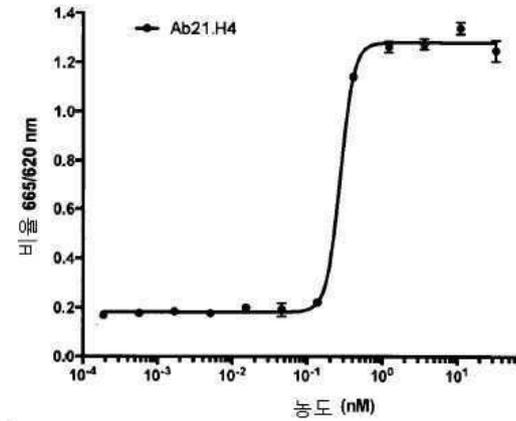
도면17m



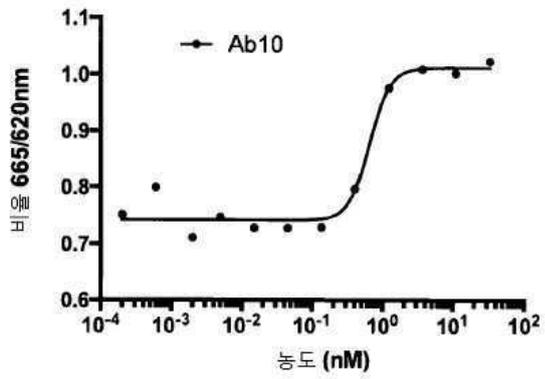
도면17n



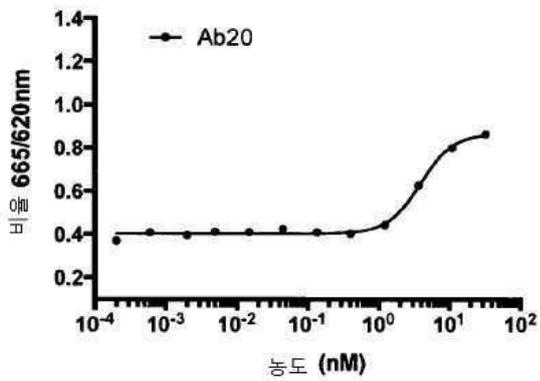
도면17o



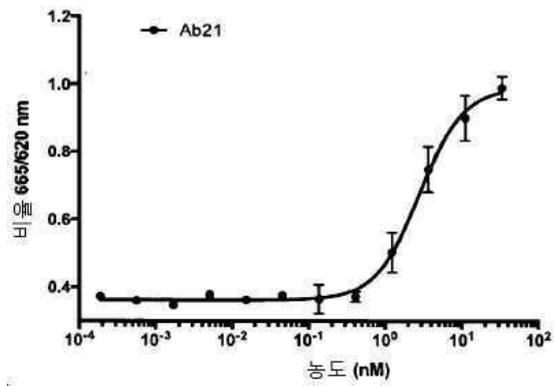
도면18a



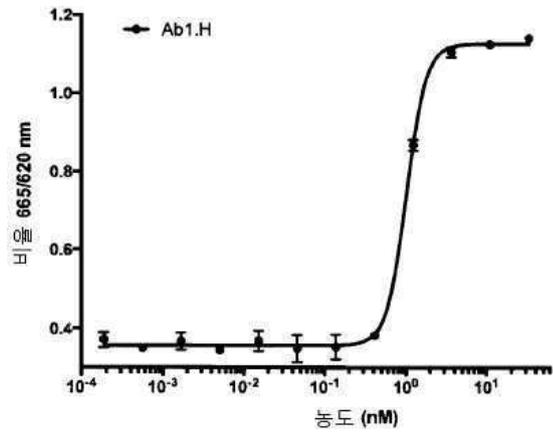
도면18b



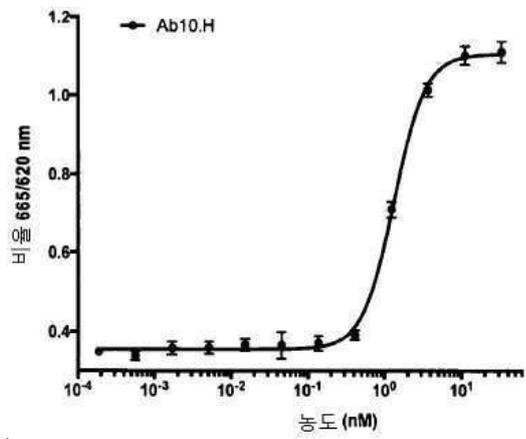
도면18c



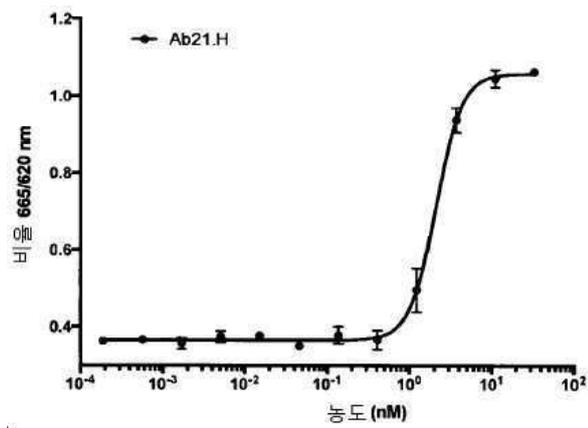
도면18d



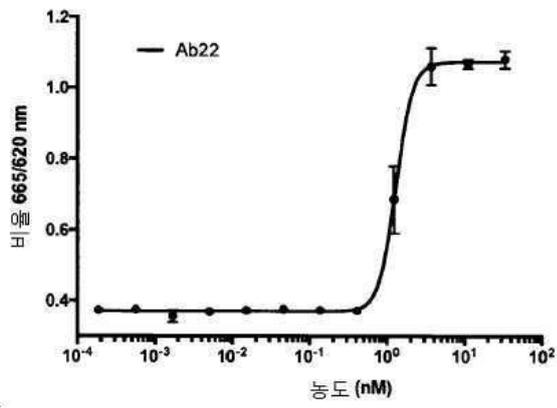
도면18e



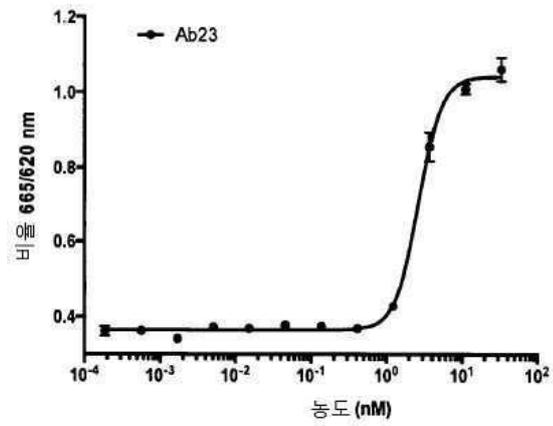
도면18f



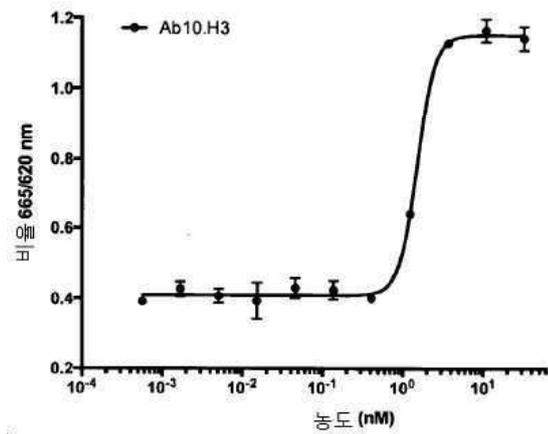
도면18g



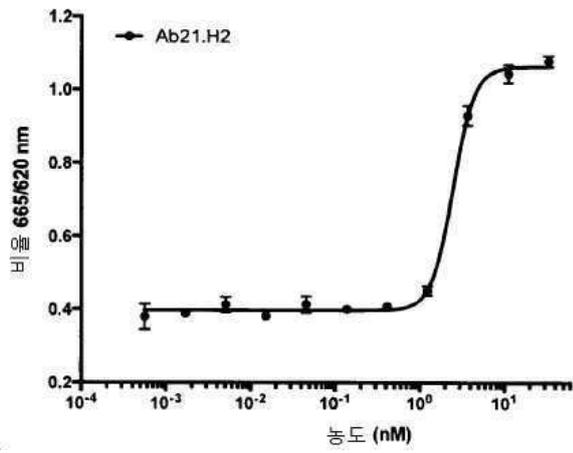
도면18h



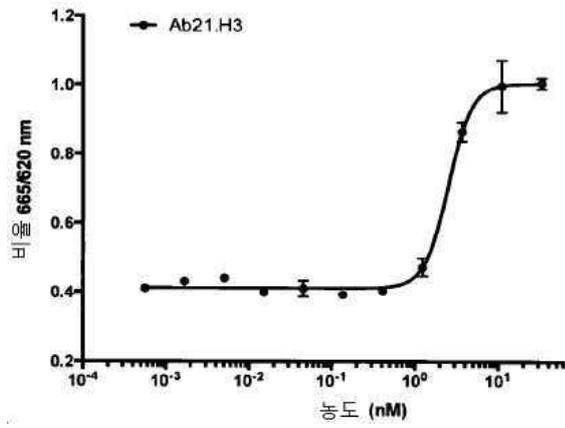
도면18i



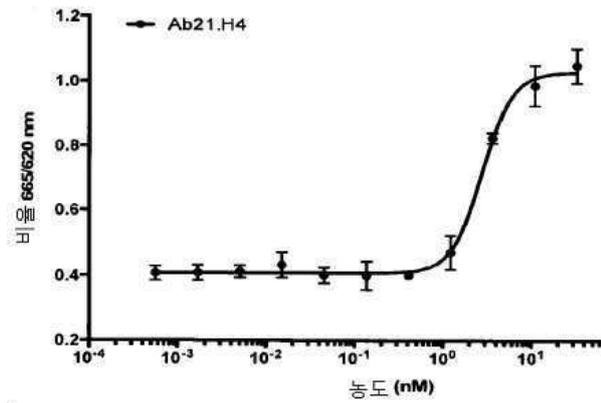
도면18j



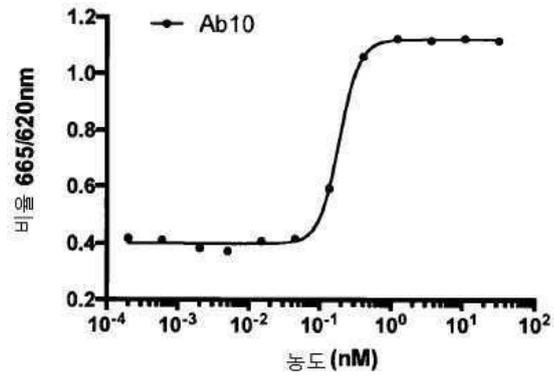
도면18k



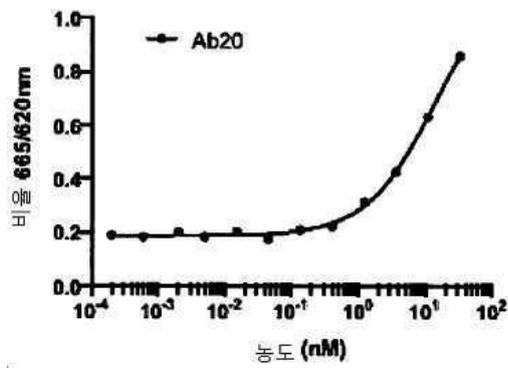
도면18l



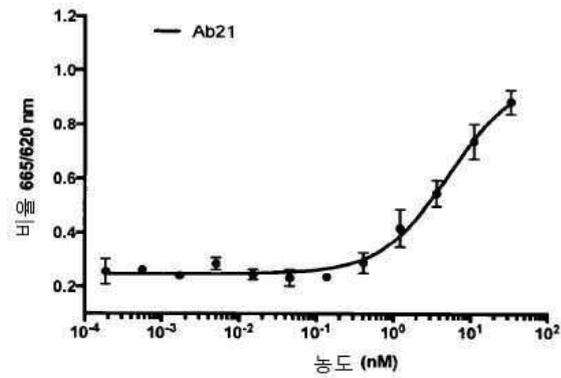
도면19a



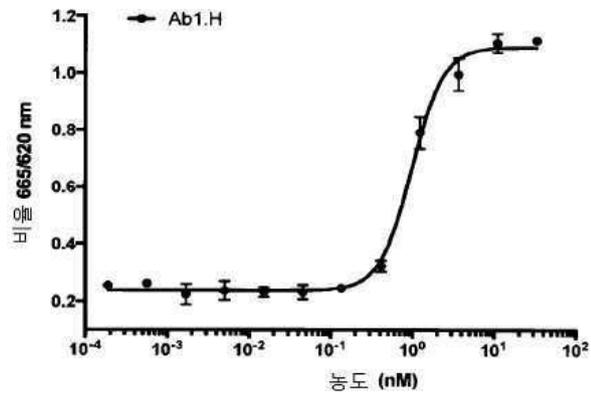
도면19b



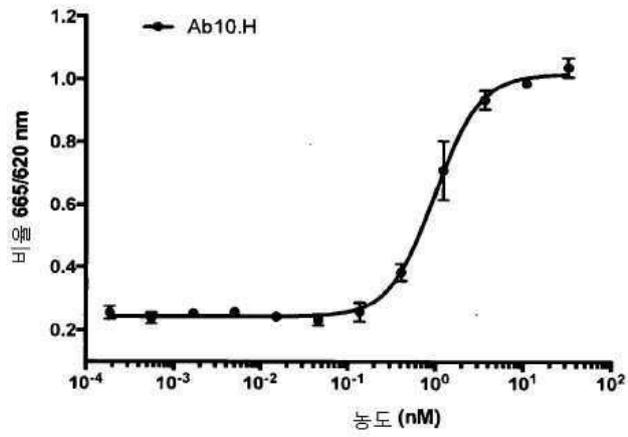
도면19c



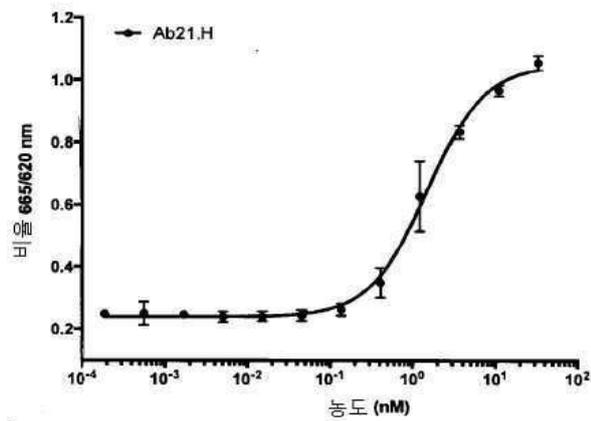
도면19d



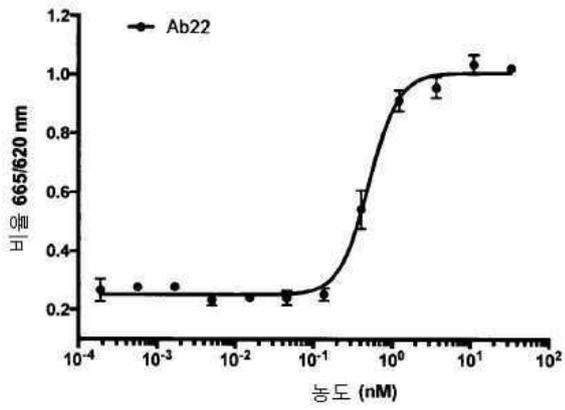
도면19e



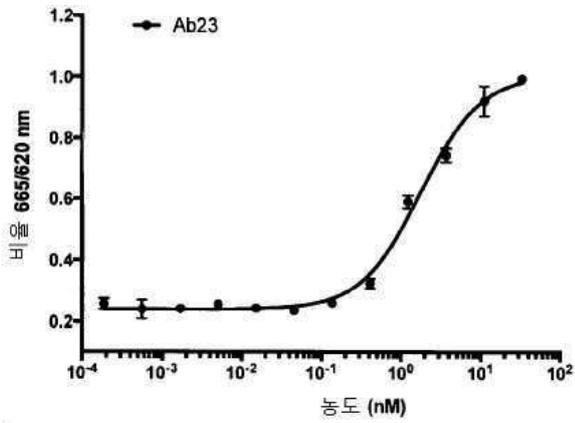
도면19f



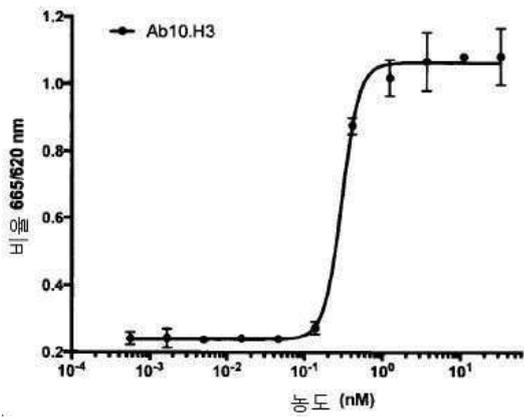
도면19g



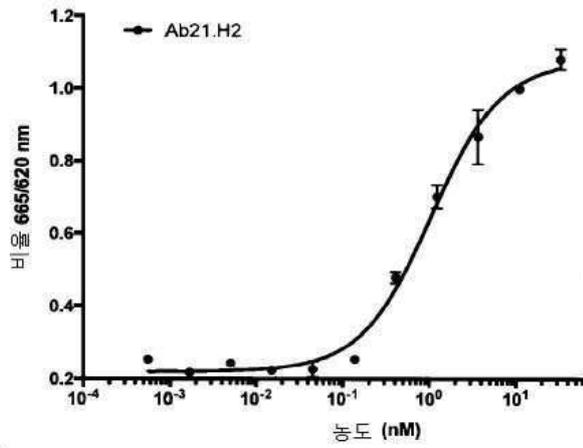
도면19h



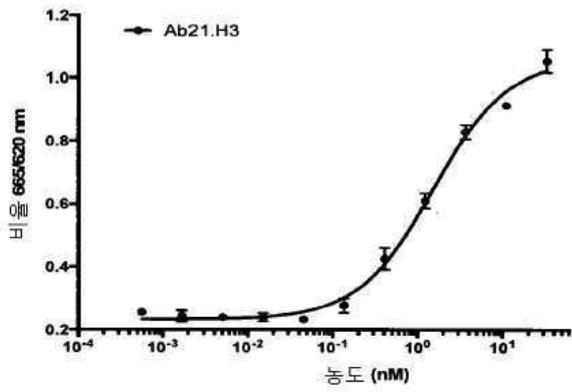
도면19i



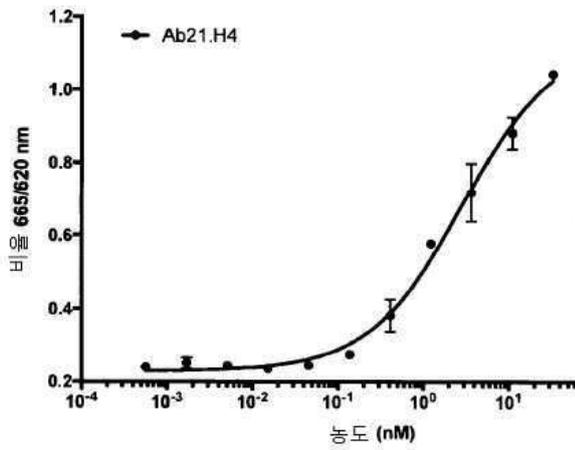
도면19j



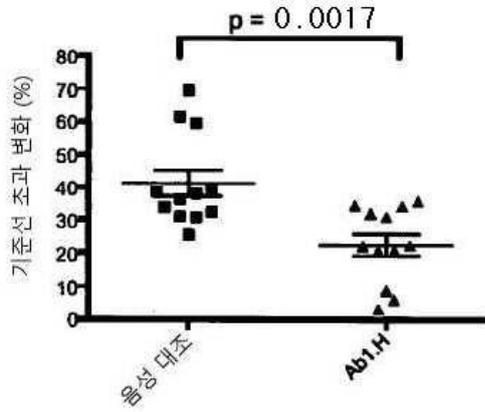
도면19k



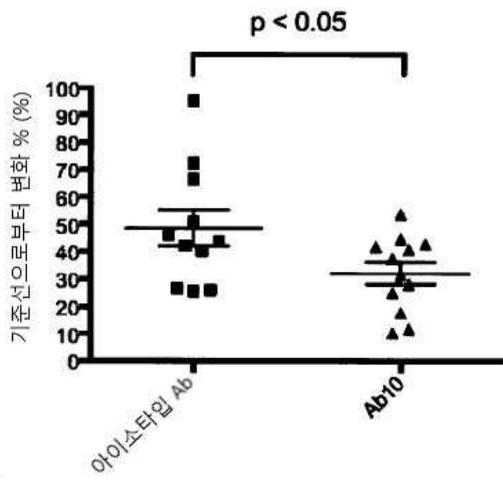
도면19l



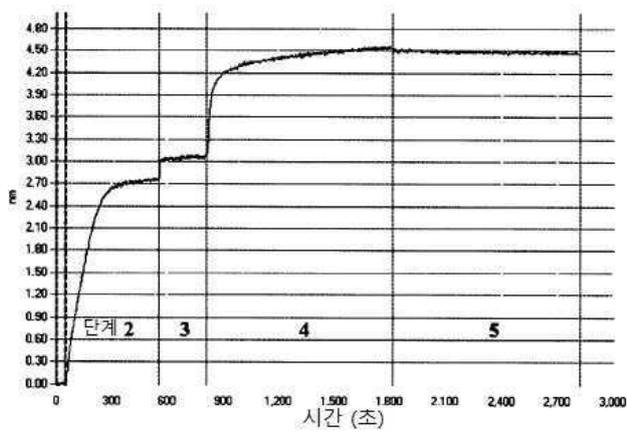
도면20



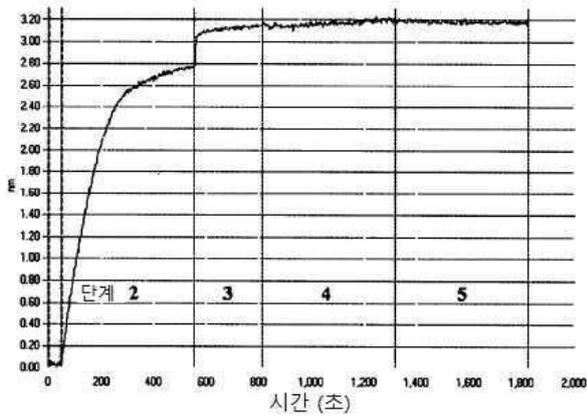
도면21



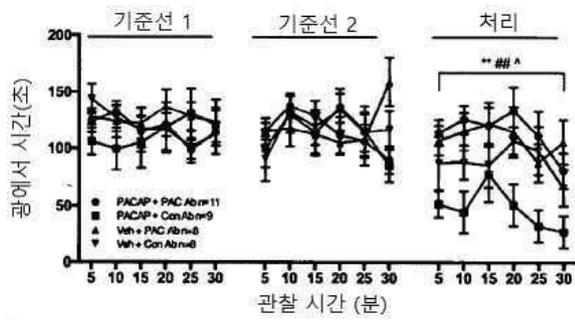
도면22a



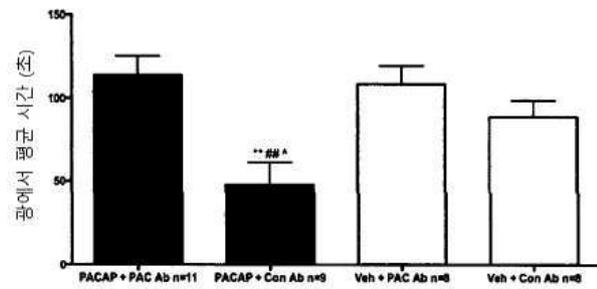
도면22b



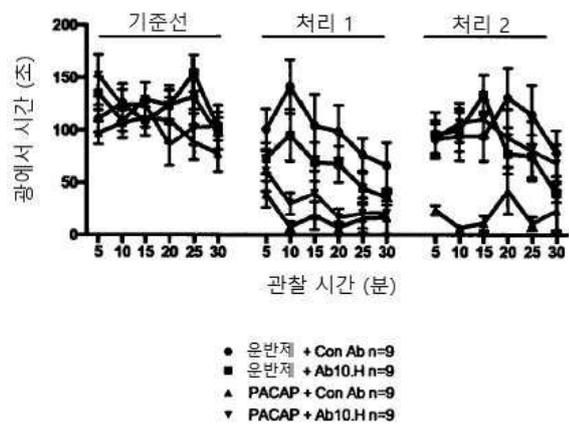
도면23



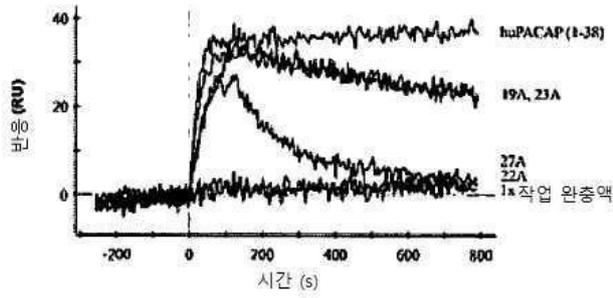
도면24



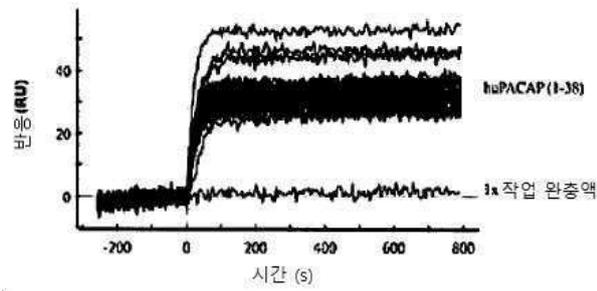
도면25



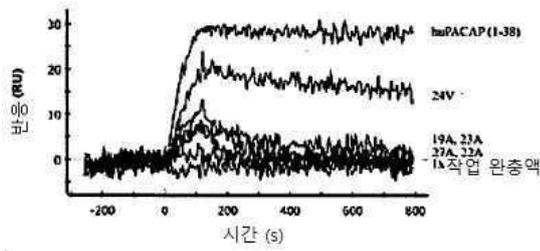
도면26a



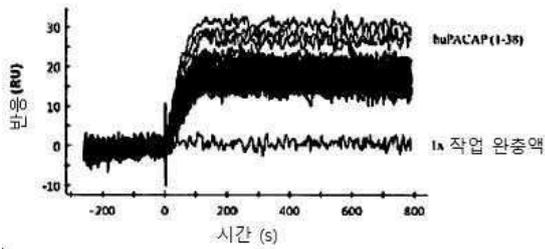
도면26b



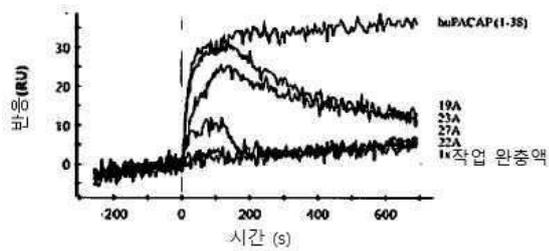
도면27a



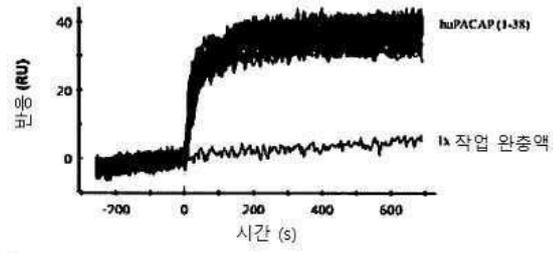
도면27b



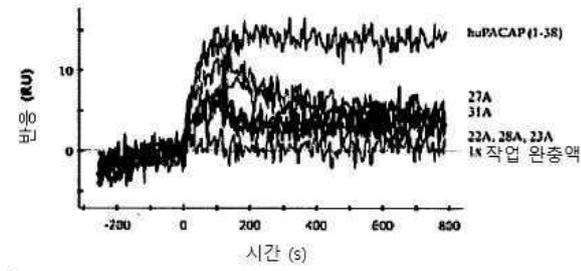
도면28a



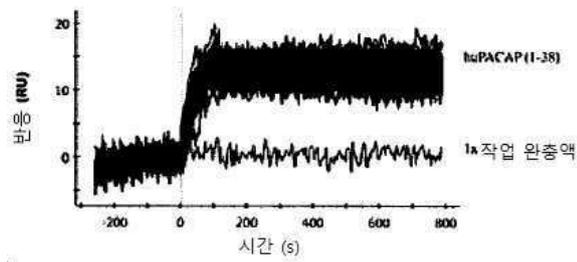
도면28b



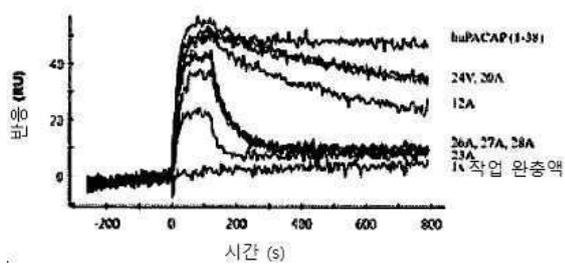
도면29a



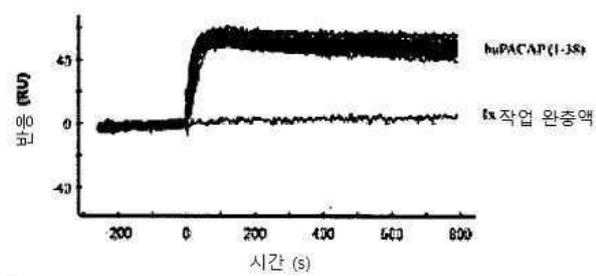
도면29b



도면30a



도면30b



도면31a

항체 결합에 대한 PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체의 효과의 요약

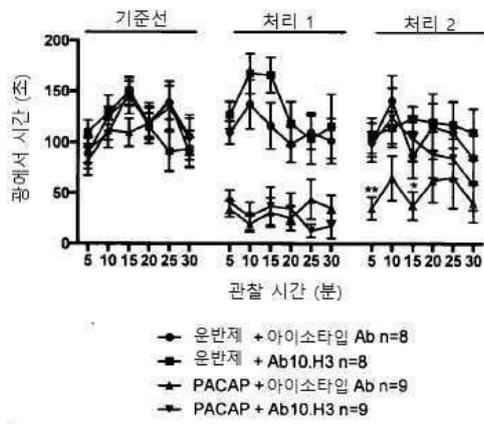
VIP	PACAP		Ab10	Ab20	Ab21	Ab22	Ab23
H	H	1					
S	S	2					
D	D	3					
A	G	4					
V	I	5					
F	F	6					
T	T	7					
D	D	8					
N	S	9					
Y	Y	10					
T	S	11					
R	R	12					12A
L	Y	13					
R	R	14					
K	K	15					
Q	Q	16					
M	M	17					
A	A	18					
V	V	19	19A	19A	19A		
K	K	20					20A
K	K	21					
Y	Y	22	22A	22A	22A	22A	
L	L	23	23A	23A	23A	23A	23A
N	A	24		24V			24V
S	A	25					
I	V	26					26A
L	L	27	27A	27A	27A	27A	27A

도면31b

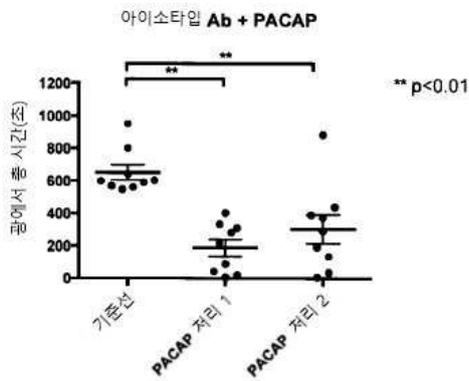
항체 결합에 대한 PACAP 알라닌 스캐닝 돌연변이체의 효과의 요약

VIP	PACAP		Ab10	Ab20	Ab21	Ab22	Ab23
N	G	28				28A	28A
	K	29					
	R	30					
	Y	31				31A	
	K	32					
	Q	33					
	R	34					
	V	35					
	K	36					
	N	37					
	K	38					

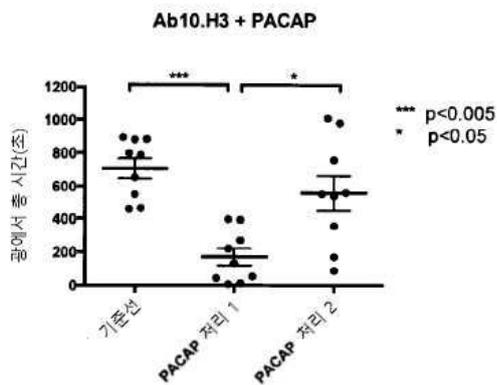
도면32



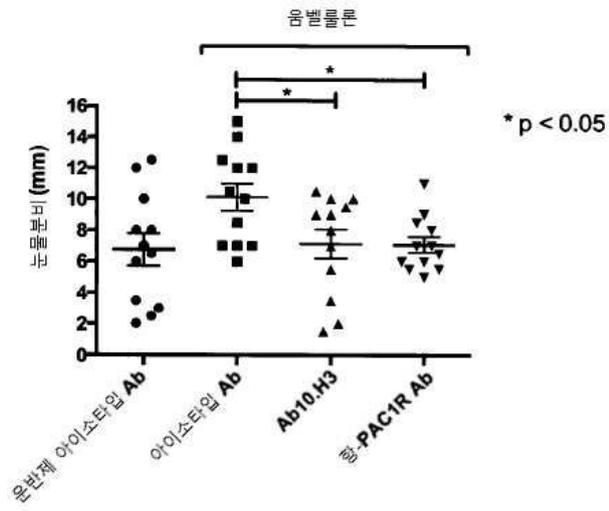
도면33a



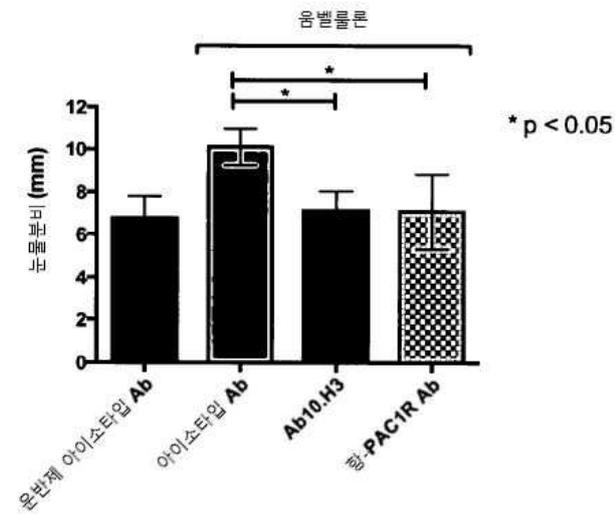
도면33b



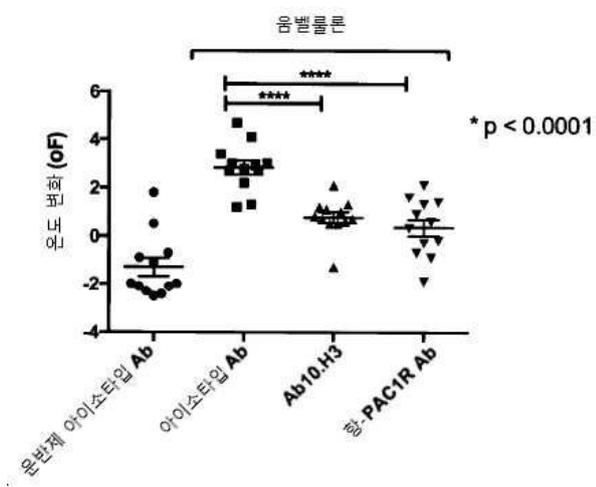
도면34a



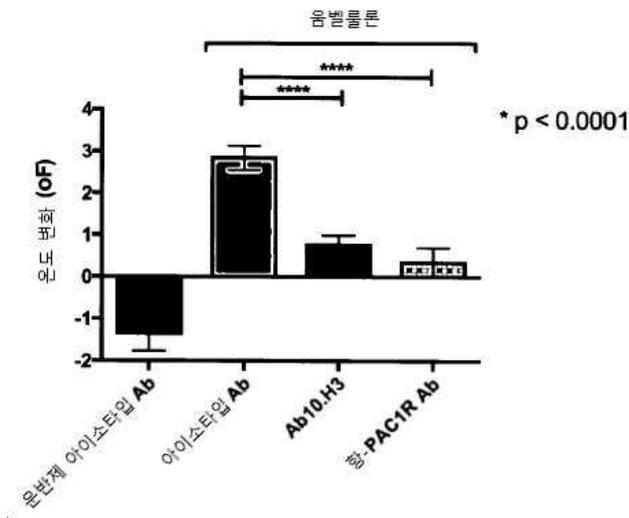
도면34b



도면35a



도면35b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Alder Biopharmaceuticals, Inc.
- <120> Humanized Anti-PACAP Antibodies and Uses Thereof
- <130> 43257.6374
- <140> TBA
- <141> 2017-04-14
- <150> 62/322,939
- <151> 2016-04-15
- <150> 62/322,957
- <151> 2016-04-15
- <150> 62/323,495
- <151> 2016-04-15
- <150> 62/323,573
- <151> 2016-04-15
- <150> 62/366,902
- <151> 2016-07-26
- <150> 62/408,347
- <151> 2016-10-14
- <160> 1600
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <400> 1

000

<210

> 2

<400> 2

000

<210> 3

<400> 3

000

<210> 4

<400> 4

000

<210> 5

<400> 5

000

<210> 6

<400> 6

000

<210> 7

<400> 7

000

<210> 8

<400> 8

000

<210> 9

<400> 9

000

<210> 10

<400> 10

000

<210> 11

<400> 11

000

<210> 12

<400> 12

000

<210> 13

<400> 13
000
<210> 14
<400> 14
000
<210> 15
<400> 15
000
<210> 16
<400> 16
000
<210> 17
<400> 17
000
<210> 18
<400> 18
000
<210> 19
<400> 19

000
<210> 20
<400> 20
000
<210> 21
<400> 21
000
<210> 22
<400> 22
000
<210> 23
<400> 23
000
<210> 24
<400> 24

000
<210> 25
<400> 25
000
<210> 26
<400> 26
000
<210> 27
<400> 27
000
<210> 28
<400> 28
000
<210> 29
<400> 29
000
<210> 30
<400> 30
000
<210> 31
<400> 31
000
<210> 32
<400> 32
000
<210> 33
<400> 33
000
<210> 34
<400> 34
000
<210> 35
<400> 35
000
<210> 36
<400> 36

000

<210> 37

<400> 37

000

<210> 38

<400> 38

000

<210> 39

<400> 39

000

<210> 40

<400> 40

000

<210> 41

<400> 41

000

<210> 42

<400> 42

000

<210> 43

<400> 43

000

<210> 44

<400> 44

000

<210> 45

<400> 45

000

<210> 46

<400> 46

000

<210> 47

<400> 47

000

<210> 48
<400> 48
000
<210> 49
<400> 49
000
<210> 50
<400> 50
000
<210> 51
<400> 51
000
<210> 52
<400> 52
000
<210> 53
<400> 53
000
<210
> 54
<400> 54
000
<210> 55
<400> 55
000
<210> 56
<400> 56
000
<210> 57
<400> 57
000
<210> 58
<400> 58
000
<210> 59

<400> 59
000
<210> 60
<400> 60
000
<210> 61
<400> 61
000
<210> 62
<400> 62
000
<210> 63
<400> 63
000
<210> 64
<400> 64
000
<210> 65
<400> 65
000
<210> 66
<400> 66
000
<210> 67
<400> 67
000
<210> 68
<400> 68
000
<210> 69
<400> 69
000
<210> 70
<400> 70
000

<210> 71

<400> 71
000
<210> 72
<400> 72
000
<210> 73
<400> 73
000
<210> 74
<400> 74
000
<210> 75
<400> 75
000
<210> 76
<400> 76
000
<210> 77
<400> 77
000
<210> 78
<400> 78
000
<210> 79
<400> 79
000
<210> 80
<400> 80
000
<210> 81
<400> 81
000
<210> 82

<400> 82
000
<210> 83
<400> 83
000
<210> 84
<400> 84
000
<210> 85
<400> 85
000
<210> 86
<400> 86
000
<210> 87
<400> 87
000
<210> 88
<400
> 88
000
<210> 89
<400> 89
000
<210> 90
<400> 90
000
<210> 91
<400> 91
000
<210> 92
<400> 92
000
<210> 93
<400> 93

000

<210> 94

<400> 94

000

<210> 95

<400> 95

000

<210> 96

<400> 96

000

<210> 97

<400> 97

000

<210> 98

<400> 98

000

<210> 99

<400> 99

000

<210> 100

<400> 100

000

<210> 101

<400> 101

000

<210> 102

<400> 102

000

<210> 103

<400> 103

000

<210> 104

<400> 104

000

<210> 105

<400> 105
000
<210> 106
<400> 106
000
<210> 107
<400> 107
000
<210> 108
<400> 108
000
<210> 109
<400> 109
000
<210> 110
<400> 110
000
<210> 111
<400> 111
000
<210> 112
<400> 112
000
<210> 113
<400> 113
000
<210> 114
<400> 114
000
<210> 115
<400> 115
000
<210> 116

<400> 116
000
<210> 117
<400> 117
000
<210> 118
<400> 118
000
<210> 119
<400> 119
000
<210> 120
<400> 120
000
<210> 121
<
400> 121
000
<210> 122
<400> 122
000
<210> 123
<400> 123
000
<210> 124
<400> 124
000
<210> 125
<400> 125
000
<210> 126
<400> 126
000
<210> 127
<400> 127

000

<210> 128

<400> 128

000

<210> 129

<400> 129

000

<210> 130

<400> 130

000

<210> 131

<400> 131

000

<210> 132

<400> 132

000

<210> 133

<400> 133

000

<210> 134

<400> 134

000

<210> 135

<400> 135

000

<210> 136

<400> 136

000

<210> 137

<400

> 137

000

<210> 138

<400> 138

000

<210> 139
<400> 139
000
<210> 140
<400> 140
000
<210> 141
<400> 141
000
<210> 142
<400> 142
000
<210> 143
<400> 143
000
<210> 144
<400> 144
000
<210> 145
<400> 145
000
<210> 146
<400> 146
000
<210> 147
<400> 147
000
<210> 148
<400> 148
000
<210> 149
<400> 149
000
<210> 150
<400> 150
000

<210> 151
<400> 151
000
<210> 152
<400> 152
000
<210> 153
<400>
153
000
<210> 154
<400> 154
000
<210> 155
<400> 155
000
<210> 156
<400> 156
000
<210> 157
<400> 157
000
<210> 158
<400> 158
000
<210> 159
<400> 159
000
<210> 160
<400> 160
000
<210> 161
<400> 161
000
<210> 162

<400> 162
000
<210> 163
<400> 163
000
<210> 164
<400> 164
000
<210> 165
<400> 165
000
<210> 166
<400> 166
000
<210> 167
<400> 167
000
<210> 168
<400> 168
000
<210> 169
<400> 169

000
<210> 170
<400> 170
000
<210> 171
<400> 171
000
<210> 172
<400> 172
000
<210> 173
<400> 173

000

<210> 174

<400> 174

000

<210> 175

<400> 175

000

<210> 176

<400> 176

000

<210> 177

<400> 177

000

<210> 178

<400> 178

000

<210> 179

<400> 179

000

<210> 180

<400> 180

000

<210> 181

<400> 181

000

<210> 182

<400> 182

000

<210> 183

<400> 183

000

<210> 184

<400> 184

000

<210> 185

<400> 185

000

<210> 186

<400> 186

000

<210> 187

<400> 187

000

<210> 188

<400> 188

000

<210> 189

<400> 189

000

<210> 190

<400> 190

000

<210> 191

<400> 191

000

<210> 192

<400> 192

000

<210> 193

<400> 193

000

<210> 194

<400> 194

000

<210> 195

<400> 195

000

<210> 196

<400> 196

000

<210> 197
<400> 197
000
<210> 198
<400> 198
000
<210> 199
<400> 199
000
<210> 200
<400> 200
000
<210> 201
<400> 201
000
<
210> 202
<400> 202
000
<210> 203
<400> 203
000
<210> 204
<400> 204
000
<210> 205
<400> 205
000
<210> 206
<400> 206
000
<210> 207
<400> 207
000
<210> 208

<400> 208
000
<210> 209
<400> 209
000
<210> 210
<400> 210
000
<210> 211
<400> 211
000
<210> 212
<400> 212
000
<210> 213
<400> 213
000
<210> 214
<400> 214
000
<210> 215
<400> 215
000
<210> 216
<400> 216
000
<210> 217
<400> 217
000
<210
> 218
<400> 218
000
<210> 219
<400> 219

000

<210> 220

<400> 220

000

<210> 221

<400> 221

000

<210> 222

<400> 222

000

<210> 223

<400> 223

000

<210> 224

<400> 224

000

<210> 225

<400> 225

000

<210> 226

<400> 226

000

<210> 227

<400> 227

000

<210> 228

<400> 228

000

<210> 229

<400> 229

000

<210> 230

<400> 230

000

<210> 231

<400> 231

000

<210> 232

<400> 232

000

<210> 233

<400> 233

000

<210>

234

<400> 234

000

<210> 235

<400> 235

000

<210> 236

<400> 236

000

<210> 237

<400> 237

000

<210> 238

<400> 238

000

<210> 239

<400> 239

000

<210> 240

<400> 240

000

<210> 241

<400> 241

000

<210> 242

<400> 242

000

<210> 243
<400> 243
000
<210> 244
<400> 244
000
<210> 245
<400> 245
000
<210> 246
<400> 246
000
<210> 247
<400> 247
000
<210> 248
<400> 248
000
<210> 249
<400> 249
000
<210> 250

<400> 250
000
<210> 251
<400> 251
000
<210> 252
<400> 252
000
<210> 253
<400> 253
000
<210> 254

<400> 254
000
<210> 255
<400> 255
000
<210> 256
<400> 256
000
<210> 257
<400> 257
000
<210> 258
<400> 258
000
<210> 259
<400> 259
000
<210> 260
<400> 260
000
<210> 261
<400> 261
000
<210> 262
<400> 262
000
<210> 263
<400> 263
000
<210> 264
<400> 264
000
<210> 265
<400> 265
000
<210> 266

<

400> 266

000

<210> 267

<400> 267

000

<210> 268

<400> 268

000

<210> 269

<400> 269

000

<210> 270

<400> 270

000

<210> 271

<400> 271

000

<210> 272

<400> 272

000

<210> 273

<400> 273

000

<210> 274

<400> 274

000

<210> 275

<400> 275

000

<210> 276

<400> 276

000

<210> 277

<400> 277

000

<210> 278

<400> 278

000

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<400> 280

000

<210> 281

<400> 281

000

<210> 282

<400

> 282

000

<210> 283

<400> 283

000

<210> 284

<400> 284

000

<210> 285

<400> 285

000

<210> 286

<400> 286

000

<210> 287

<400> 287

000

<210> 288

<400> 288

000

<210> 289
<400> 289
000
<210> 290
<400> 290
000
<210> 291
<400> 291
000
<210> 292
<400> 292
000
<210> 293
<400> 293
000
<210> 294
<400> 294
000
<210> 295
<400> 295
000
<210> 296
<400> 296
000
<210> 297
<400> 297
000
<210> 298
<400>
298
000
<210> 299
<400> 299
000
<210> 300

<400> 300
000
<210> 301
<400> 301
000
<210> 302
<400> 302
000
<210> 303
<400> 303
000
<210> 304
<400> 304
000
<210> 305
<400> 305
000
<210> 306
<400> 306
000
<210> 307
<400> 307
000
<210> 308
<400> 308
000
<210> 309
<400> 309
000
<210> 310
<400> 310
000
<210> 311
<400> 311
000
<210> 312

<400> 312
000
<210> 313
<400> 313
000
<210> 314
<400> 314

000
<210> 315
<400> 315
000
<210> 316
<400> 316
000
<210> 317
<400> 317
000
<210> 318
<400> 318
000
<210> 319
<400> 319
000
<210> 320
<400> 320
000
<210> 321
<400> 321
000
<210> 322
<400> 322
000
<210> 323
<400> 323

000

<210> 324

<400> 324

000

<210> 325

<400> 325

000

<210> 326

<400> 326

000

<210> 327

<400> 327

000

<210> 328

<400> 328

000

<210> 329

<400> 329

000

<210> 330

<400> 330

000

<210> 331

<400> 331

000

<210> 332

<400> 332

000

<210> 333

<400> 333

000

<210> 334

<400> 334

000

<210> 335
<400> 335
000
<210> 336
<400> 336
000
<210> 337
<400> 337
000
<210> 338
<400> 338
000
<210> 339
<400> 339
000
<210> 340
<400> 340
000
<210> 341
<400> 341
000
<210> 342
<400> 342
000
<210> 343
<400> 343
000
<210> 344
<400> 344
000
<210> 345
<400> 345
000
<210> 346
<400> 346
000

<

210> 347

<400> 347

000

<210> 348

<400> 348

000

<210> 349

<400> 349

000

<210> 350

<400> 350

000

<210> 351

<400> 351

000

<210> 352

<400> 352

000

<210> 353

<400> 353

000

<210> 354

<400> 354

000

<210> 355

<400> 355

000

<210> 356

<400> 356

000

<210> 357

<400> 357

000

<210> 358

<400> 358
000
<210> 359
<400> 359
000
<210> 360
<400> 360
000
<210> 361
<400> 361
000
<210> 362
<400> 362
000
<210
> 363
<400> 363
000
<210> 364
<400> 364
000
<210> 365
<400> 365
000
<210> 366
<400> 366
000
<210> 367
<400> 367
000
<210> 368
<400> 368
000
<210> 369
<400> 369

000

<210> 370

<400> 370

000

<210> 371

<400> 371

000

<210> 372

<400> 372

000

<210> 373

<400> 373

000

<210> 374

<400> 374

000

<210> 375

<400> 375

000

<210> 376

<400> 376

000

<210> 377

<400> 377

000

<210> 378

<400> 378

000

<210>

379

<400> 379

000

<210> 380

<400> 380

000

<210> 381
<400> 381
000
<210> 382
<400> 382
000
<210> 383
<400> 383
000
<210> 384
<400> 384
000
<210> 385
<400> 385
000
<210> 386
<400> 386
000
<210> 387
<400> 387
000
<210> 388
<400> 388
000
<210> 389
<400> 389
000
<210> 390
<400> 390
000
<210> 391
<400> 391
000
<210> 392
<400> 392
000

<210> 393

<400> 393

000

<210> 394

<400> 394

000

<210> 395

<400> 395

000

<210> 396

<400> 396

000

<210> 397

<400> 397

000

<210> 398

<400> 398

000

<210> 399

<400> 399

000

<210> 400

<400> 400

000

<210> 401

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 401

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

1 5 10 15

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

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 275 280 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 290 295 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 305 310 315 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 355 360 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 370 375 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 385 390 395 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435

<210> 402

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 402

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15

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

20 25 30

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
 65 70 75 80
 Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Leu
 85 90 95

Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105

<210> 403

<211> 29

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 403

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Asn
 20 25

<210> 404

<211> 5

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 404

Ser Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 405

<211> 14

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 405

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

1 5 10

<210> 406

<211> 16

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 406

Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 407

<211> 30

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 407

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr

1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg

 20 25 30

<210> 408

<211> 4

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 408

Asp Leu Asp Leu

1

<210> 409

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 409

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 410

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 410

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45

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

 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala

 85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

 130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

 165 170 175

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

 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 411

<211> 1317

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 411

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
 tgcacagtct ctggaatcga cctcaatagc tactacatga cctgggtccg ccaggctcca 120
 gggaaggggc tggaatgat cggattcatt gatgctggtg gtgacgcata ctaccgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggatgatct gaaaatcacc 240
 agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat tctgtgcca gagatcttga cttgtggggc 300
 cagggcacc cttgacacgt ctcgagcgc tccaccaagg gcccatcggg cttcccctg 360
 gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcgccc tgggctgcct ggtcaaggac 420
 tacttcccc aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480
 accttccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac 600

accaaggtgg acgcgagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttccccc aaaaccaag 720

gacacctca tgatctccc gaccctgag gtcacatgcg tgggggtgga cgtgagccac 780

gaagacctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

acaaagccgc gggaggagca gtacccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtga aggtctcaa caaagcctc 960

ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacacctgc ccccatccc ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatccag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aaactaca agaccacgcc tccctgctg gactccgacg gctcttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgag aagacctct ccctgtctcc gggtaaa 1317

<210> 412

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 412

cagtcggtgg aggagtccgg gggctgcctg gtcacgctg ggacaccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcaatagc tactacatga cctgggtccg ccaggtcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggattcatt gatgctggtg gtgacgata ctacgcgagc 180

tggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cgggggatct gaaaatcacc 240

agtccgaaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatcttga cttgtggggc 300

cagggcacce tggtcaccgt ctcgagc 327

<210> 413

<211> 87

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 413

cagtcggtgg aggagtccgg gggctgcctg gtcacgctg ggacaccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcaat	87
<210> 414	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 414	
agctactaca tgacc	15
<210> 415	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 415	
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga	42
<210> 416	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 416	
ttcattgatg ctggtggtga cgcatactac gcgagctggg cgaaaggc	48
<210> 417	
<211> 90	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 417	
cgattcacca tctccaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacaacc	60
gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga	90
<210> 418	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 418	
gatcttgact tg	12
<210> 419	
<211> 33	

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 419

tggggccagg gcaccctggt caccgtctcg agc 33

<210> 420

<211> 990

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 420

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgcctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaaagc cgcgaggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccctg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gacaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccaactacag 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 421

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 421

Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu
 85 90 95

Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 422

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 422

Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Gln
 65 70 75 80
 Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu
 85 90 95
 Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

100 105 110

<210> 423

<211> 23

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 423

Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys
 20

<210> 424

<211> 12

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 424

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

1 5 10

<210> 425

<211> 15

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 425

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 426

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 426

Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser

1 5

<210> 427

<211> 32

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 427

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 428

<211> 10

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 428

Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu Gly Val Ala

1 5 10

<210> 429

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 429
 Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
 1 5 10
 <210> 430

<211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 430
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 431
 <211> 648
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence

<400> 431

gccgccgtgc tgaccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
 atcaattgcc agtccagtga gagtgtttac ggtaactact tagcctggtt tcagcagaaa 120
 ccagggcagc ctccaagct cctgatctac gaagcatcca aactggaatc tggggtccca 180
 tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacttgag 240
 tgtgacgatg ctgccactta ctactgtgca ggcggtgata ttagtgaagg tgttgctttc 300
 ggccggaggga ccgaggtggt ggtcaaactc acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360
 ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgcctcca atcgggtaac 480
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacagagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600
 cagggcctga gctcgcctgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 432

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 432

gccgccgtgc tgaccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
 atcaattgcc agtccagtga gagtgtttac ggtaactact tagcctggtt tcagcagaaa 120
 ccagggcagc ctccaagct cctgatctac gaagcatcca aactggaatc tggggtccca 180
 tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacttgag 240
 tgtgacgatg ctgccactta ctactgtgca ggcggtgata ttagtgaagg tgttgctttc 300
 ggccggaggga ccgaggtggt ggtcaaactc 330

<210> 433

<211> 69

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 433

gccgccgtgc tgaccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
 atcaattgc 69

<210> 434

<211> 36
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 434
 cagtccagtg agagtgttta cggtaactac ttagcc 36
 <210> 435
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 435
 tggtttcagc agaaaccagg gcagcctccc aagtcctga tctac 45
 <210> 436
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 436
 gaagcatcca aactggaatc t 21
 <210> 437
 <211> 96
 <212> DNA

 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 437
 ggggtcccat cgcggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60
 gacttgacagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96
 <210> 438
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 438
 gcaggcggtg atattagtga aggtgttgct 30
 <210> 439
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 439

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 440

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 440

acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc cgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 441

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 441

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
 20 25 30
 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Phe Ile Asp Thr Asp Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
 65 70 75 80
 Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Leu

85 90 95
 Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 100 105 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 115 120 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 130 135 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 145 150 155 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 180 185 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 195 200 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 210 215 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 225 230 235 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 245 250 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 260 265 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 275 280 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 290 295 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 305 310 315 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 340 345 350
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 355 360 365

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

 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435
 <210> 442
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 442

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

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

Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100

105

<210>

443

<211> 29

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 443

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

1

5

10

15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser

20

25

<210> 444

<211> 5

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 444

Ser Tyr Tyr Met Ser

1

5

<210> 445

<211> 14

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 445

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

1

5

10

<210> 446

<211> 16

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 446

Phe Ile Asp Thr Asp Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1

5

10

15

<210> 447

<211> 30
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 447
 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
 1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 448
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 448

Asp Leu Asp Leu
 1

<210> 449
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 449

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 450
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence

<400> 450
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

gtcaaaggct tciatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gtccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1317

<210> 452

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 452

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtagc tactacatga gctgggtccg ccaggtcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggattcatt gatactgatg gtagcgcata ctacgcgacc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cgggtgatct gaaaatcacc 240

agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatcttga cttgtggggc 300

ccgggcaccc tcgtaccgt ctcgagc 327

<210> 453

<211> 87

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 453

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagt 87

<210> 454

<211> 15

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 454

agctactaca tgagc 15

<210> 455

<211> 42

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 455
 tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42
 <210> 456
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 456
 ttcattgata ctgatgtag cgcatactac gcgacctggg cgaaaggc 48
 <210> 457
 <211> 90
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 457
 cgattcacca tcicaaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacaacc 60
 gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90
 <210> 458
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 458
 gatcttgact tg 12
 <210> 459
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 459
 tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33
 <210> 460
 <211> 990
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 460

```

gcctccacca agggcccac cgtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg      60
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg    120
tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctctca   180
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc     240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc     300
aaatcttgta acaaaaacta cacatgcca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga     360
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatct cgggaccct      420

gaggtcacat gcgtgggtg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg     480
tacgtggagc gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgggggagga gcagtacgcc     540
agcacgtacc gtgtggctcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag     600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc     660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcacctc cggggaggag     720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtaaaag gcttctatcc cagcgacatc     780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg     840

ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gacaggtgg      900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg     960
cagaagagcc tctccctgtc tccggtaaa

```

<210> 461

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 461

```

Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1           5           10          15
Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Ser Asn

                20           25           30
Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Phe Leu
                35           40           45

```

Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
 65 70 75 80
 Cys Asp Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Ser Glu
 85 90 95
 Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr Val
 100 105 110
 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 462

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 462

Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Ser Asn
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Phe Leu
 35 40 45

Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
 50 55 60

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

Cys Asp Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Ser Glu
 85 90 95

Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
 100 105 110

<210> 463

<211> 23

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 463

Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15

Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys
 20

<210> 464

<211> 12

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 464

Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Ser Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 465

<211> 15

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 465

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Phe Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 466

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 466

Glu Ala Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 467

<211> 32

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 467

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 468

<211> 10

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 468

Ala Gly Gly Tyr Ser Ser Glu Gly Val Ala

1 5 10

<210> 469

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 469

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

1 5 10

<210> 470

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 470

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 471

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 471

gccgcgctgc tgaccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcagc 60

atcagttgcc agtccagtga gagtgtttat agtaactact tagcctggtt tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctctaagtt cttgatctac gaagcatcca aactggcatc tggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctggcactta ctactgtgca ggcggctata gtagtgaagg tgttgctttc 300

ggcggaggga ccgaggtggt ggtcaaact acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360

ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtgata acgccctcca atcgggtaac 480

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540

ctgacgctga gcaaagcaga ctacagagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 472

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 472

gccgcctgctc tgaccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcagc 60

atcagttgcc agtccagtga gagtgtttat agtaactact tagcctggtt tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctctaagtt cttgatctac gaagcatcca aactggcatc tgggggtccca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctggcactta ctactgtgca ggcggctata gtagtgaagg tgttgctttc 300

ggcggaggga ccgaggtggt ggtcaaactg 330

<210> 473

<211> 69

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 473

gccgcctgctc tgaccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcagc 60

atcagttgc 69

<210> 474

<211> 36

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 474

cagtccagtg agagtgttta tagtaactac ttagcc 36

<210> 475

<211> 45

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 475
 tggtttcagc agaaaccagg gcagcctcct aagttcttga tctac 45
 <210> 476
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 476
 gaagcatcca aactggcatc t 21
 <210> 477
 <211> 96
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 477
 ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60
 gacgtgcagt gtgacgatgc tggcacttac tactgt 96
 <210> 478
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 478
 gcaggcggct atagtagtga aggtgttgct 30
 <210> 479
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 479
 ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33
 <210> 480
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 480

acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgct gctgaataac ttctatcca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aaggtggata acgcctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 481

<400> 481

000

<210> 482

<400> 482

000

<210> 483

<400> 483

000

<210> 484

<400> 484

000

<210> 485

<400> 485

000

<210> 486

<400> 486

000

<210> 487

<400> 487

000

<210> 488

<400> 488

000

<210> 489

<400> 489
000
<210> 490
<400> 490
000
<210> 491
<400> 491
000
<210> 492
<400> 492
000
<210> 493
<400> 493
000
<210> 494
<400> 494
000
<210> 495
<400> 495
000
<210> 496
<400> 496
000
<210> 497
<400> 497
000
<210> 498
<
400> 498
000
<210> 499
<400> 499
000
<210> 500
<400> 500

000

<210> 501

<400> 501

000

<210> 502

<400> 502

000

<210> 503

<400> 503

000

<210> 504

<400> 504

000

<210> 505

<400> 505

000

<210> 506

<400> 506

000

<210> 507

<400> 507

000

<210> 508

<400> 508

000

<210> 509

<400> 509

000

<210> 510

<400> 510

000

<210> 511

<400> 511

000

<210> 512

<400> 512

000

<210> 513

<400> 513

000

<210> 514

<400

> 514

000

<210> 515

<400> 515

000

<210> 516

<400> 516

000

<210> 517

<400> 517

000

<210> 518

<400> 518

000

<210> 519

<400> 519

000

<210> 520

<400> 520

000

<210> 521

<400> 521

000

<210> 522

<400> 522

000

<210> 523

<400> 523

000

<210> 524
<400> 524
000
<210> 525
<400> 525
000
<210> 526
<400> 526
000
<210> 527
<400> 527
000
<210> 528
<400> 528
000
<210> 529
<400> 529
000
<210> 530
<400>
530
000
<210> 531
<400> 531
000
<210> 532
<400> 532
000
<210> 533
<400> 533
000
<210> 534
<400> 534
000
<210> 535

<400> 535
000
<210> 536
<400> 536
000
<210> 537
<400> 537
000
<210> 538
<400> 538
000
<210> 539
<400> 539
000
<210> 540
<400> 540
000
<210> 541
<400> 541
000
<210> 542
<400> 542
000
<210> 543
<400> 543
000
<210> 544
<400> 544
000
<210> 545
<400> 545
000
<210> 546
<400> 546

000

<210> 547

<400> 547

000

<210> 548

<400> 548

000

<210> 549

<400> 549

000

<210> 550

<400> 550

000

<210> 551

<400> 551

000

<210> 552

<400> 552

000

<210> 553

<400> 553

000

<210> 554

<400> 554

000

<210> 555

<400> 555

000

<210> 556

<400> 556

000

<210> 557

<400> 557

000

<210> 558

<400> 558

000

<210> 559

<400> 559

000

<210> 560

<400> 560

000

<210> 561

<400> 561

000

<210> 562

<400> 562

000

<210> 563

<400> 563

000

<210> 564

<400> 564

000

<210> 565

<400> 565

000

<210> 566

<400> 566

000

<210> 567

<400> 567

000

<210> 568

<400> 568

000

<210> 569

<400> 569

000

<210> 570
<400> 570
000
<210> 571
<400> 571
000
<210> 572
<400> 572
000
<210> 573
<400> 573
000
<210> 574
<400> 574
000
<210> 575
<400> 575
000
<210> 576
<400> 576
000
<210> 577
<400> 577
000
<210> 578
<400> 578
000
<
210> 579
<400> 579
000
<210> 580
<400> 580
000
<210> 581

<400> 581
000
<210> 582
<400> 582
000
<210> 583
<400> 583
000
<210> 584
<400> 584
000
<210> 585
<400> 585
000
<210> 586
<400> 586
000
<210> 587
<400> 587
000
<210> 588
<400> 588
000
<210> 589
<400> 589
000
<210> 590
<400> 590
000
<210> 591
<400> 591
000
<210> 592
<400> 592
000
<210> 593

<400> 593
000
<210> 594
<400> 594
000
<210
> 595
<400> 595
000
<210> 596
<400> 596
000
<210> 597
<400> 597
000
<210> 598
<400> 598
000
<210> 599
<400> 599
000
<210> 600
<400> 600
000
<210> 601
<400> 601
000
<210> 602
<400> 602
000
<210> 603
<400> 603
000
<210> 604
<400> 604

000

<210> 605

<400> 605

000

<210> 606

<400> 606

000

<210> 607

<400> 607

000

<210> 608

<400> 608

000

<210> 609

<400> 609

000

<210> 610

<400> 610

000

<210>

611

<400> 611

000

<210> 612

<400> 612

000

<210> 613

<400> 613

000

<210> 614

<400> 614

000

<210> 615

<400> 615

000

<210> 616
<400> 616
000
<210> 617
<400> 617
000
<210> 618
<400> 618
000
<210> 619
<400> 619
000
<210> 620
<400> 620
000
<210> 621
<400> 621
000
<210> 622
<400> 622
000
<210> 623
<400> 623
000
<210> 624
<400> 624
000
<210> 625
<400> 625
000
<210> 626
<400> 626
000
<210> 627

<400> 627
000
<210> 628
<400> 628
000
<210> 629
<400> 629
000
<210> 630
<400> 630
000
<210> 631
<400> 631
000
<210> 632
<400> 632
000
<210> 633
<400> 633
000
<210> 634
<400> 634
000
<210> 635
<400> 635
000
<210> 636
<400> 636
000
<210> 637
<400> 637
000
<210> 638
<400> 638
000
<210> 639

<400> 639
000
<210> 640
<400> 640
000
<210> 641
<400> 641
000
<210> 642
<400> 642
000
<210> 643
<
400> 643
000
<210> 644
<400> 644
000
<210> 645
<400> 645
000
<210> 646
<400> 646
000
<210> 647
<400> 647
000
<210> 648
<400> 648
000
<210> 649
<400> 649
000
<210> 650
<400> 650

000

<210> 651

<400> 651

000

<210> 652

<400> 652

000

<210> 653

<400> 653

000

<210> 654

<400> 654

000

<210> 655

<400> 655

000

<210> 656

<400> 656

000

<210> 657

<400> 657

000

<210> 658

<400> 658

000

<210> 659

<400

> 659

000

<210> 660

<400> 660

000

<210> 661

<400> 661

000

<210> 662
<400> 662
000
<210> 663
<400> 663
000
<210> 664
<400> 664
000
<210> 665
<400> 665
000
<210> 666
<400> 666
000
<210> 667
<400> 667
000
<210> 668
<400> 668
000
<210> 669
<400> 669
000
<210> 670
<400> 670
000
<210> 671
<400> 671
000
<210> 672
<400> 672
000
<210> 673
<400> 673
000

<210> 674
<400> 674
000
<210> 675
<400>
675
000
<210> 676
<400> 676
000
<210> 677
<400> 677
000
<210> 678
<400> 678
000
<210> 679
<400> 679
000
<210> 680
<400> 680
000
<210> 681
<400> 681
000
<210> 682
<400> 682
000
<210> 683
<400> 683
000
<210> 684
<400> 684
000
<210> 685

<400> 685
000
<210> 686
<400> 686
000
<210> 687
<400> 687
000
<210> 688
<400> 688
000
<210> 689
<400> 689
000
<210> 690
<400> 690
000
<210> 691
<400> 691

000
<210> 692
<400> 692
000
<210> 693
<400> 693
000
<210> 694
<400> 694
000
<210> 695
<400> 695
000
<210> 696
<400> 696

000

<210> 697

<400> 697

000

<210> 698

<400> 698

000

<210> 699

<400> 699

000

<210> 700

<400> 700

000

<210> 701

<400> 701

000

<210> 702

<400> 702

000

<210> 703

<400> 703

000

<210> 704

<400> 704

000

<210> 705

<400> 705

000

<210> 706

<400> 706

000

<210> 707

<400> 707

000

<210> 708
<400> 708
000
<210> 709
<400> 709
000
<210> 710
<400> 710
000
<210> 711
<400> 711
000
<210> 712
<400> 712
000
<210> 713
<400> 713
000
<210> 714
<400> 714
000
<210> 715
<400> 715
000
<210> 716
<400> 716
000
<210> 717
<400> 717
000
<210> 718
<400> 718
000
<210> 719
<400> 719
000

<210> 720
<400> 720
000
<210> 721
<400> 721
000
<210> 722
<400> 722
000
<210> 723
<400> 723
000
<
<210> 724
<400> 724
000
<210> 725
<400> 725
000
<210> 726
<400> 726
000
<210> 727
<400> 727
000
<210> 728
<400> 728
000
<210> 729
<400> 729
000
<210> 730
<400> 730
000
<210> 731

<400> 731
000
<210> 732
<400> 732
000
<210> 733
<400> 733
000
<210> 734
<400> 734
000
<210> 735
<400> 735
000
<210> 736
<400> 736
000
<210> 737
<400> 737
000
<210> 738
<400> 738
000
<210> 739
<400> 739
000
<210
> 740
<400> 740
000
<210> 741
<400> 741
000
<210> 742
<400> 742

000

<210> 743

<400> 743

000

<210> 744

<400> 744

000

<210> 745

<400> 745

000

<210> 746

<400> 746

000

<210> 747

<400> 747

000

<210> 748

<400> 748

000

<210> 749

<400> 749

000

<210> 750

<400> 750

000

<210> 751

<400> 751

000

<210> 752

<400> 752

000

<210> 753

<400> 753

000

<210> 754

<400> 754

000

<210> 755

<400> 755

000

<210>

756

<400> 756

000

<210> 757

<400> 757

000

<210> 758

<400> 758

000

<210> 759

<400> 759

000

<210> 760

<400> 760

000

<210> 761

<400> 761

000

<210> 762

<400> 762

000

<210> 763

<400> 763

000

<210> 764

<400> 764

000

<210> 765

<400> 765

000

<210> 766
<400> 766
000
<210> 767
<400> 767
000
<210> 768
<400> 768
000
<210> 769
<400> 769
000
<210> 770
<400> 770
000
<210> 771
<400> 771
000
<210> 772

<400> 772
000
<210> 773
<400> 773
000
<210> 774
<400> 774
000
<210> 775
<400> 775
000
<210> 776
<400> 776
000
<210> 777

<400> 777
000
<210> 778
<400> 778
000
<210> 779
<400> 779
000
<210> 780
<400> 780
000
<210> 781
<400> 781
000
<210> 782
<400> 782
000
<210> 783
<400> 783
000
<210> 784
<400> 784
000
<210> 785
<400> 785
000
<210> 786
<400> 786
000
<210> 787
<400> 787
000
<210> 788
<
400> 788

000

<210> 789

<400> 789

000

<210> 790

<400> 790

000

<210> 791

<400> 791

000

<210> 792

<400> 792

000

<210> 793

<400> 793

000

<210> 794

<400> 794

000

<210> 795

<400> 795

000

<210> 796

<400> 796

000

<210> 797

<400> 797

000

<210> 798

<400> 798

000

<210> 799

<400> 799

000

<210> 800

<400> 800

000

<210> 801

<400> 801

000

<210> 802

<400> 802

000

<210> 803

<400> 803

000

<210> 804

<400

> 804

000

<210> 805

<400> 805

000

<210> 806

<400> 806

000

<210> 807

<400> 807

000

<210> 808

<400> 808

000

<210> 809

<400> 809

000

<210> 810

<400> 810

000

<210> 811

<400> 811

000

<210> 812
<400> 812
000
<210> 813
<400> 813
000
<210> 814
<400> 814
000
<210> 815
<400> 815
000
<210> 816
<400> 816
000
<210> 817
<400> 817
000
<210> 818
<400> 818
000
<210> 819
<400> 819
000
<210> 820
<400>
820
000
<210> 821
<400> 821
000
<210> 822
<400> 822
000
<210> 823

<400> 823
000
<210> 824
<400> 824
000
<210> 825
<400> 825
000
<210> 826
<400> 826
000
<210> 827
<400> 827
000
<210> 828
<400> 828
000
<210> 829
<400> 829
000
<210> 830
<400> 830
000
<210> 831
<400> 831
000
<210> 832
<400> 832
000
<210> 833
<400> 833
000
<210> 834
<400> 834
000
<210> 835

<400> 835

000

<210> 836

<400> 836

000

<210> 837

<400> 837

000

<210> 838

<400> 838

000

<210> 839

<400> 839

000

<210> 840

<400> 840

000

<210> 841

<211> 439

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 841

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

 35 40 45

Phe Ile Asp Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

 50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Leu
85 90 95

Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
100 105 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
130 135 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145 150 155 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
180 185 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
195 200 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
210 215 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225 230 235 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
245 250 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
260 265 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
275 280 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
290 295 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305 310 315 320

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

325 330 335
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 355 360 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 370 375 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 385 390 395 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435

<210> 842

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 842

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
 20 25 30

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

Phe Ile Asp Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
 50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Leu

85

90

95

Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100

105

<210> 843

<211> 29

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 843

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

1

5

10

15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser

20

25

<210> 844

<211> 5

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 844

Ser Tyr Tyr Met Thr

1

5

<210> 845

<211> 14

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 845

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1

5

10

<210> 846

<211> 16

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 846

Phe Ile Asp Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1

5

10

15

<210> 847

<211> 30

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 847

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

1 5 10 15

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg

 20 25 30

<210> 848

<211> 4

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 848

Asp Leu Asp Leu

1

<210> 849

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 849

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 850

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 850

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

1 5 10 15

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

20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

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

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

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 851

<211> 1317

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 851

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
 tgcacagtct ctggaatcga cctcagtagc tactacatga cctgggtccg ccaggctcca 120
 gggaaggggc tggaatgggt cggattcatt gatgctggtg gtagcgcata ctacgcgacc 180

 tgggcaaaag gccgattcac catctccaaa gcctcgacca cggaggatct gaaaatcacc 240
 agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatcttga cttgtggggc 300
 ccgggacacc tggtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccacgggt cttcccctg 360
 gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420
 tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480
 accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540
 ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac 600

 accaaggtgg acaagaaagt tgagccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660
 tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 720
 gacacctca tgatctcccg gacctctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 780
 gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840
 acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctc 900
 ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtca aggtctccaa caaagccctc 960
 ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacacctgc ccccatccc ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080
 gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140
 aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gtccttctt cctctacagc 1200
 aagctcaccg tggacaagag caggiggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260
 catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1317

<210> 852

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 852

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagtagc tactacatga cctgggtccg ccaggctcca 120
 gggaaggggc tggaatgggt cggattcatt gatgctggtg gtagcgcata ctacgcgacc 180
 tgggcaaaag gccgattcac catctcaaaa gcctcgacca cggaggatct gaaaatcacc 240
 agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gagatcttga cttgtggggc 300
 ccgggcaccc tggtcaccgt ctcgagc 327

<210> 853

<211> 87

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 853

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cctcagt 87

<210> 854

<211> 15

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 854

agctactaca tgacc 15

<210> 855

<211> 42

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 855
 tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatgggtcg ga 42
 <210> 856
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 856
 ttcattgatg ctggtggtag cgcatactac gcgacctggg caaaaggc 48

 <210> 857
 <211> 90
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 857
 cgattcacca tctccaaagc ctcgaccacg gtggatctga aaatcaccag tccgacaacc 60
 gaggacacgg ccacctattt ctgtgccaga 90
 <210> 858
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 858
 gatcttgact tg 12
 <210> 859
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 859
 tggggcccgg gcaccctggt caccgtctcg agc 33

 <210> 860
 <211> 990
 <212> DNA
 <213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 860

```

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggg      60
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtaaac gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg    120
tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctctca   180
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc     240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc     300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgcca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga      360

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatct cgggaccct       420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg     480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc     540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag     600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc     660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc cggggaggag     720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtaaac gcttctatcc cagcgacatc     780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg     840
ctggactccg acggctcctt ctctcttac agcaagctca ccgtggacaa gacgaggtgg     900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg     960
cagaagagcc tctccctgtc tccggtaaa

```

<210> 861

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 861

```

Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1           5           10          15

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

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
          35           40           45

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

```

50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
 65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Val Ser Ala
 85 90 95
 Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr Val
 100 105 110
 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140

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

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 862

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 862

Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asp
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

100 105 110

<210> 863

<211> 23

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 863

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

1 5 10 15

Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys

20

<210> 864

<211> 12

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 864

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

1 5 10

<210> 865

<211> 15

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 865

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 866

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 866

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 867

<211> 32

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 867

Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 868

<211> 10

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 868

Ala Gly Gly Tyr Val Ser Ala Gly Val Ala

1 5 10

<210> 869

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 869

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

1 5 10

<210> 870

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 870

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 871

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 871

gccgcctgac tgaccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcagc 60
 atcagttgca agtccagtga gacggtttat ggtgactact tagcctggtt tcagcagaaa 120
 ccagggcagc ctccaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcacc tgggggtccca 180
 tcgcggttca aaggcagtggt atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240
 tgtgacgatg ctgccactta ctactgtgca ggcggttatg ttagtgcagg tgttgctttc 300
 ggccggaggga ccgaggtggt ggtcaaactg acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360
 ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtgata acgcctcca atcgggtaac 480
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600
 cagggcctga gctcgccctg cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 872

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 872

gccgccgtgc tgaccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcagc 60
 atcagttgca agtcagtgga gagcgtttat ggtgactact tagcctggtt tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctccaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggcccac 180
 tcgcggttca aaggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240
 tgtgacgatg ctgccactta ctactgtgca ggcggttatg ttagtgcagg tgttgctttc 300
 ggccgaggga ccgaggtggt ggtcaaactg 330

<210> 873

<211> 69

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 873

gccgccgtgc tgaccagac tccatctccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcagc 60
 atcagttgc 69

<210> 874

<211> 36

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 874

aagtccagtg agagcgttta tgggtgactac ttagcc 36

<210> 875

<211> 45

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 875	
tggtttcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat	45
<210> 876	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> <i>Oryctolagus cuniculus</i>	
<400> 876	
gatgcatcca ctctggcatc t	21
<210> 877	
<211> 96	
<212> DNA	
<213> <i>Oryctolagus cuniculus</i>	
<400> 877	
ggggtcccat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	60
ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt	96
<210> 878	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> <i>Oryctolagus cuniculus</i>	
<400> 878	
gcaggcggtt atgttagtgc aggtgttgct	30
<210> 879	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized antibody sequence	
<400> 879	
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33
<210> 880	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized antibody sequence	

<400> 880
 acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc cgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacagaaaa 240
 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 881

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 881

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

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

 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 115 120 125
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 130 135 140
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

145 150 155 160
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 165 170 175

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

 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 245 250 255
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 260 265 270
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 275 280 285
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 290 295 300

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

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 370 375 380
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 882

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 882

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn
 20 25 30

Ala Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ser Ile Tyr Asn Ala Asp Gly Lys Asn Tyr Tyr Ala Ile Trp Ala
 50 55 60

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

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

Arg Asp Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 883

<211> 30

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 883

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

1 5 10 15
 Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser
 20 25 30

<210> 884
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 884

Ser Asn Ala Met Cys
 1 5

<210> 885
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 885

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 886
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 886

Ser Ile Tyr Asn Ala Asp Gly Lys Asn Tyr Tyr Ala Ile Trp Ala Lys
 1 5 10 15

Gly
 <210> 887
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 887

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met
 1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 888

<211> 4

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 888

Asp Phe Asp Leu

1

<210> 889

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 889

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 890

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 890

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

325

330

<210> 891

<211> 1326

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 891

```

caggagcagc tggtagcgc cgggggagc ctggtccagc ctgaggatc cctgacactc      60
acctgcacag cctctggatt cgacttcagt agcaatgcaa tgtgctgggt ccgccaggct      120
ccaggaagg gcctggagtg gatcggatcc atttataatg ctgatggtaa gaattattac      180

gcgatttggg cgaaggccg attcaccatc tccagaacct cgtcgaccac ggtgactctg      240
caaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tctgtgcgag agactttgac      300
ttgtggggcc agggcacctc cgtcaccgtc tcgagcgctt ccaccaaggc cccatcggtc      360
ttcccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggctgctg      420
gtcaaggact acttcccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc      480
ggcgtgcaca cttcccggc tgtctacag tctcaggac tctactcct cagcagcgtg      540
gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaactg gaatcacaag      600

cccagcaaca ccaaggtgga cgcgagagt gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca      660
tgcccaccgt gccagcacc tgaactctg gggggaccgt cagtcttctt cttccccca      720
aaaccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac      780
gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat      840
aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc      900
ctcaccttc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac      960
aaagccctc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaagggca gccccagaa      1020

ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg      1080
acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg      1140
cagccggaga acaactaaa gaccagcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc      1200
ctctacagca agctcacct ggacaagagc aggtggcagc aggggaactt cttctcatgc      1260
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg      1320
ggtaaa                                             1326

```

<210> 892

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 892

caggagcagc tggtaggagtc cgggggaggc ctggtccagc ctgagggatc cctgacactc 60
 acctgcacag cctctggatt cgacttcagt agcaatgcaa tgtgctgggt cgcaccagct 120
 ccaggaagg gcctggagtg gatcggatcc atttataatg ctgatggtaa gaattattac 180
 gcgatttggg cgaaggccg attcaccatc tccagaacct cgtcgaccac ggtgactctg 240
 caaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tctgtgcgag agactttgac 300
 ttgtggggcc agggcacctc cgtcacctgc tcgagc 336

<210> 893

<211> 90

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 893

caggagcagc tggtaggagtc cgggggaggc ctggtccagc ctgagggatc cctgacactc 60
 acctgcacag cctctggatt cgacttcagt 90

<210> 894

<211> 15

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 894

agcaatgcaa tgtgc 15

<210> 895

<211> 42

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 895

tgggtccgcc aggtccagg gaaggcctg gattggatcg ga 42

<210> 896

<211> 51

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 896
 tccatttata atgctgatgg taagaattat tacgcgattt gggcgaaaagg c 51
 <210> 897
 <211> 93
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 897
 cgattcacca tctccagaac ctcgctgacc acggtgactc tgcaaatgac cagtctgaca 60
 gccgaggaca cggccaccta tttctgtgcg aga 93
 <210> 898
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 898
 gactttgact tg 12

 <210> 899
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 899
 tggggccagg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33
 <210> 900
 <211> 990
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 900
 gcctccacca agggcccatc ggtcttccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60
 ggacacagcgg cctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
 tggaaactcag gcgcctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 180

 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300
 aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
 ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacaccc tcatgatctc cggaccct 420
 gaggtcacat gcgtgggtt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaagc cgcgggagga gcagtacgc 540
 agcacgtacc gtgtggtcag cgctctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc cgggaggag 720
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggctcctt cttctctac agcaagctca ccgtggacia gagcaggtgg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacia ccactacacg 960
 cagaagagcc tctcctgtc tccgggtaaa 990

<210> 901

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 901

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

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

<400> 906

Leu Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 907

<211> 32

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 907

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210> 908

<211> 12

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 908

Leu Gly Gly Tyr Asp Glu Asp Gly Asp Thr His Val

1 5 10

<210> 909

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 909

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

1 5 10

<210> 910

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 910

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

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

 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 911

<211> 657

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 911

gcagccgtgc tgaccagac accatcgccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
 atcaattgcc agtccagtc gagtgtttat gataacgact ggtagcctg gttccagcag 120
 aaaccagggc agcctcccaa gtcctgatc tatctgacat ccactctggc atctggagtc 180
 ccatcgcggt tcagcggcag tggatctggg acacagtca ctctcacat cagtgggtgtg 240

 cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ctaggcggct atgatgaaga tggtgatacg 300
 catgttttcg gggaggagac cgaggtgggt gtcaaacgta cggtagcggc cccatctgtc 360
 ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
 ctgaataact tctatccag agaggccaaa gtacagtga aggtggataa cgcctccaa 480
 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
 agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
 gtccccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 912

<211> 339
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 912
 gcagccgtgc tgaccagac accatcgccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
 atcaattgcc agtccagtc gagtgttat gataacgact ggtagcctg gttccagcag 120
 aaaccagggc agcctccaa gctcctgatc tatctgacat ccactctggc atctggagtc 180
 ccatcgcggt tcagcggcag tggatctggg acacagtcca ctctcacat cagtgggtgtg 240
 cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ctaggcggct atgatgaaga tggatgacg 300
 catgttttcg gcggaggac cgaggtggtg gtcaaactg 339

<210> 913
 <211> 69
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 913
 gcagccgtgc tgaccagac accatcgccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
 atcaattgc 69

<210> 914
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 914
 cagtccagtc agagtgttta tgataacgac tggtagcc 39

<210> 915
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 915
 tggttccagc agaaaccagg gcagcctccc aagctcctga tctat 45

<210> 916
 <211> 21
 <212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 916	
ctgacatcca ctctggcatc t	21
<210> 917	
<211> 96	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 917	
ggagtcccat cgcggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagt	60
ggtgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt	96
<210> 918	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 918	
ctaggcggct atgatgaaga tggatgatac catgtt	36
<210> 919	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized antibody sequence	
<400> 919	
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33
<210> 920	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized antibody sequence	
<400> 920	
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc cgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
actgcctctg ttgtgtgect gctgaataac ttctatcca gagaggccaa agtacagtgg	120
aaggtggata acgcccctca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgtga gcaaagcaga ctacgagaaa	240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 921
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 921

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Tyr Ala
 20 25 30
 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Ile Met Gly Val Asn Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
 65 70 75 80
 Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Glu Ile
 85 90 95
 Arg Asp Asp Gly Asp Ser Ser Asp Lys Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Ala Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445
 <210> 922
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 922

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Tyr Ala
 20 25 30

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

Ile Met Gly Val Asn Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60

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

Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Glu Ile
 85 90 95

Arg Asp Asp Gly Asp Ser Ser Asp Lys Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 923
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 923

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn
 20 25

<210> 924

<211> 5

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 924

Asn Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 925

<211> 14

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 925

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

1 5 10

<210> 926

<211> 16

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 926

Ile Met Gly Val Asn Asp Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 927

<211> 30

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 927

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr

1 5 10 15

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

 20 25 30

<210> 928

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 928

Glu Ile Arg Asp Asp Gly Asp Ser Ser Asp Lys Leu

1 5 10

<210> 929

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 929

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 930

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 930

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45

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

 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala

 85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 931

<211> 1341

<212>

> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 931

```

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc      60
tgcaccgtct ctggattctc cctcaataac tafgcaatga gctgggtccg ccaggtcca      120
gggaaggggc tggaatggat cggaatcatg ggtgttaatg atatcacata ctacgcgagc      180
tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc      240
agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtacta gagagatccg tgatgatggt      300
gatagtcttg ataagttgtg gggcccgggc acctcgtca ccgtctcgag cgcctccacc      360

aagggcccat cggtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg      420
gccctgggct gcctggtcaa ggactactc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca      480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacacctc cggctgtcc tacagtctc aggactctac      540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctc agcagcttg gcaccagac ctacatctgc      600
aacgtgaate acaagcccag caacaccaag gtggacgca gaggtagacc caaatctgt      660
gacaaaactc acacatgcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc      720
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca      780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac      840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgaggagg agcagtacgc cagcacgtac      900
cgtgtggtca gcgtctcac cgtctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag      960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa      1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag      1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggtttctatc ccagcgacat cgccgtggag      1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc      1200

gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg      1260
aacgtcttct catgctcgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc      1320
ctctcctgt ctccgggtaa a      1341

```

<210> 932

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 932

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
 tgcaccgtct ctggattctc cctcaataac tatgcaatga gctgggtccg ccaggctcca 120
 gggaaggggc tggaatggat cggaatcatg ggtgttaatg atatcacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggaggatct gaaaatgacc 240
 agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtacta gagagatccg tgatgatggt 300
 gatagtcttg ataagttgtg gggcccgggc accctcgtca ccgtctcgag c 351

<210> 933
 <211> 87
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 933

cagtcggtgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
 tgcaccgtct ctggattctc cctcaat 87

<210> 934
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 934

aactatgcaa tgagc 15

<210> 935
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 935

tgggtccgcc aggtccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 936
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 936

atcatgggtg ttaatgatat cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 937
 <211> 90

<212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 937
 cgattcacca tciccaaac ctcgaccacg gtggatctga aaatgaccag tctgacaacc 60

 gaggacacgg ccacctatct ctgtactaga 90
 <210> 938
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 938
 gagatccgtg atgatgggtga tagttctgat aagttg 36
 <210> 939
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 939
 tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33
 <210> 940
 <211> 990
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence

 <400> 940
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtctc 120
 tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctctct acagtcctca 180
 ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300
 aaatcttgtg acaaaactca cacatgcca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
 ccgtcagtet tctcttccc cccaaaacc aaggacacce tcatgatctc cggaccct 420

 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacgcc 540
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc cggggaggag 720
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gacaggtgg 900
 cagcagggga acgtttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacag 960
 cagaagagcc tctcccctgc tccgggtaaa 990

<210> 941

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 941

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

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

 85 90 95
 Thr Gly Tyr Gly Ser Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 942

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 942

Ala Ile Lys Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Thr Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Asn Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Asp Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ala Val Gln Cys
 65 70 75 80
 Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Val Ala Trp Ser Ser Asn
 85 90 95
 Thr Gly Tyr Gly Ser Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

Arg

<210> 943

<211> 23

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 943

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

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys

20

<210> 944

<211> 11

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 944

Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Thr Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 945

<211> 15

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 945

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 946

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 946

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser

1 5

<210> 947

<211> 32

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 947

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Asp Gly Thr Gln Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 948

<211> 14

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 948

Gln Gly Val Ala Trp Ser Ser Asn Thr Gly Tyr Gly Ser Ala

1 5 10

<210> 949

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 949

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg

1 5 10

<210> 950

<211> 106

<212> PRT

<213>

> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 950

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 951

<211> 657

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 951

gccatcaaaa tgaccagac tccatcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
 atcaattgcc aggccagtga ggacatttac accaatntag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggcagcctc ccaacctct gatctatgat gcatccgac tggcatctgg ggtcccgtcg 180
 cggttcagcg gcagtggaga tgggacacag ttcactctca ccatcagcgc cgtgcagtgt 240
 gaagatgctg ccaattacta ctgtcaaggt gttgcttga gtagtaatac tggttatggt 300
 tccgctttcg gcggaggag cgaggtggtg gtcaaactga cggtagcggc cccatctgtc 360
 ttcactctcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgcctccaa 480
 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
 agcagcacce tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
 gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 952

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 952

gccatcaaaa tgaccagac tccatcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
atcaattgcc aggccagtga ggacatttac accaatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggcagcctc ccaacctcct gatctatgat gcatccgac tggcatctgg ggtcccgtcg 180
cggttcagcg gcagtggaga tgggacacag ttactctca ccatcagcgc cgtgcagtgt 240
gaagatgctg ccacttacta ctgtcaaggt gttgcttga gtagtaatac tggttatggt 300
tccgctttcg gggaggagac cgaggtggtg gtcaaactg 339

<210> 953
<211> 69
<212> DNA
<213> *Oryctolagus cuniculus*
<400> 953

gccatcaaaa tgaccagac tccatcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
atcaattgc 69

<210> 954
<211> 33
<212> DNA
<213> *Oryctolagus cuniculus*
<400> 954

caggccagtg aggacattta caccaattta gcc 33

<210> 955
<211> 45
<212> DNA
<213> *Oryctolagus cuniculus*
<400> 955

tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aacctcctga tctat 45

<210> 956
<211> 21
<212> DNA
<213> *Oryctolagus cuniculus*
<400> 956

gatgcatccg atctggcacc t 21

<210> 957
<211> 96

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 957

ggggtcccgt cgcggttcag cggcagtgga gatgggacac agttcactct caccatcagc 60

gccgtgcagt gtgaagatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 958

<211> 42

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 958

caaggtgttg cttggagtag taatactggt tatggttccg ct 42

<210> 959

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 959

ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 960

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 960

acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc cgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac ttctatcca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcggccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 961

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 961

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

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

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

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

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 962

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 963

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 963

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Asn
 20 25 30

<210> 964

<211> 5

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 964

Ser Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 965

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 965

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

1 5 10

<210> 966

<211> 16

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 966

Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 967

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 967

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 968

<211> 4

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 968

Asp Leu Asp Leu

1

<210> 969

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 969

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 970

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 970

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

 165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

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

 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 971

<211> 1326

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 971

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagactc

60

tctgtgcag cctctggaat cgacctcaat agctactaca tgacctgggt cegtacggct 120

ccaggaagg ggctggagt gatcggattc attgatctg gtggtgacgc atactacgcg 180

agctgggca aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300

ttgtggggcc aaggaccct cgtcaccgtc tcgagcgct ccaccaagg cccatcggtc 360

ttccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggtgcctg 420

gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc 480

ggcgtgcaca cttccccgc tgtctacag tcctcaggac tctactcct cagcagcgtg 540

gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag 600

cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt gagcccaat cttgtgacaa aactcacaca 660

tgccaccgt gccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttct cttccccca 720

aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggaggac 780

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 840

aatgccaaga caaagccgag ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 900

ctcacctcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 960

aaagcctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaaggga gccccagaa 1020

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1080

acctgctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1140

cagccggaga acaactaaa gaccagcct cccgtgctgg actccgacgg ctctctctc 1200

ctctacagca agctcacctg ggacaagagc aggtggcagc aggggaactt cttctcatgc 1260

tccgtgatgc atgagctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1320

ggtaaa 1326

<210> 972

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 972

gaggtgcagc ttgtggagt tgggggagc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggaat cgacctcaat agctactaca tgacctgggt cegtacggct 120

ccaggaagg ggctggagt gatcggattc attgatctg gtggtgacgc atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300
 ttgtggggcc aagggaccct cgtcaccgtc tcgagc 336

<210> 973

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 973

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggaat cgacctcaat 90

<210> 974

<211> 15

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 974

agctactaca tgacc 15

<210> 975

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 975

tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 976

<211> 48

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 976

ttcattgatg ctggtgtga cgcatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 977

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 977
 cgattcacca tciccagaga caattccaag aacaccgtgt atcttcaaat gaacagcctg 60
 agagctgagg aactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 978
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 978
 gatcttgact tg 12

<210> 979
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 979
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 980
 <211> 990
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 980
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtcgc 120
 tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctcct acagtctca 180
 ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300
 aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcca cgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
 ccgtcagtct tcctttccc cccaaaacc aaggacacce tcatgatctc cggaccct 420
 gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgaggagga gcagtacgcc 540
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc cgggaggag 720
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gacgaggtgg 900

cagcagggga acgtttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctcccctgc tccgggtaaa 990

<210> 981

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 981

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu

85 90 95

Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

115 120 125

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

130 135 140
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 982

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 982

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu
 35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu
 85 90 95

Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 983

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 987

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210> 988

<211> 10

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 988

Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu Gly Val Ala

1 5 10

<210> 989

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 989

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 990

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 990

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

 20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 991
 <211> 648
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence

<400> 991
 gacgcccagc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc agtcaggga gagtggttac ggtaactact tagcctgggt tcagcagaaa 120
 ccaggaaaag ccctaagtt cctgatctat gaagcatcca aactggaatc tggagtccca 180
 tcaaggttca gcggcagtg atctggaaca gaattcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgatgatt ttgcaactta ctactgtgca ggcggtgata ttagtgaagg tgttgctttc 300
 ggccggaggaa ccaaggtgga aatcaaacgt acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360
 ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

 ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtgata acgccctcca atcgggtaac 480
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacagagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600
 cagggcctga gctgcgccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 992
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence

<400> 992
gacgcccagc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc agtccagtga gagtgtttac ggtaactact tagcctggtt tcagcagaaa 120

ccaggaag ccctaagtt cctgatctat gaagcatcca aactggaatc tggagtcca 180
tcaagttca gcggcagtg atctggaaca gaattcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgatgatt ttgcaactta ctactgtgca ggcggtgata ttagtgaagg tgttgccttc 300
ggcggaggaa ccaaggtgga aatcaaactg 330

<210> 993
<211> 69
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 993
gacgcccagc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgt 69

<210> 994
<211> 36
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 994
cagtccagtg agagtgttta cggtaactac ttagcc 36

<210> 995
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 995
tggtttcagc agaaaccagg aaaagcccet aagttcctga tctat 45

<210> 996
<211> 21
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 996

gaagcatcca aactggaatc t 21

<210>

997

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 997

ggagtcccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttac tactgt 96

<210> 998

<211> 30

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 998

gcaggcgggtg atattagtga aggtgttgct 30

<210> 999

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 999

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 1000

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1000

acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 1001
 <400> 1001
 000

<210> 1002
 <400> 1002
 000

<210> 1003
 <400> 1003
 000

<210> 1004
 <400> 1004
 000

<210> 1005
 <400> 1005
 000

<210> 1006
 <400> 1006
 000

<210> 1007
 <400> 1007
 000

<210> 1008
 <400> 1008
 000

<210> 1009
 <400> 1009
 000

<210> 1010
 <400> 1010
 000

<210> 1011
 <400>
 1011

000

<210> 1012

<400> 1012

000

<210> 1013

<400> 1013

000

<210> 1014

<400> 1014

000

<210> 1015

<400> 1015

000

<210> 1016

<400> 1016

000

<210> 1017

<400> 1017

000

<210> 1018

<400> 1018

000

<210> 1019

<400> 1019

000

<210> 1020

<400> 1020

000

<210> 1021

<400> 1021

000

<210> 1022

<400> 1022

000

<210> 1023

<400> 1023

000

<210> 1024

<400> 1024

000

<210> 1025

<400> 1025

000

<210> 1026

<400> 1026

000

<210> 1027

<400> 1027

000

<210> 1028

<400> 1028

000

<210> 1029

<400> 1029

000

<210> 1030

<400> 1030

000

<210> 1031

<400> 1031

000

<210> 1032

<400> 1032

000

<210> 1033

<400> 1033

000

<210> 1034

<400> 1034

000

<210> 1035
<400> 1035
000
<210> 1036
<400> 1036
000
<210> 1037
<400> 1037
000
<210> 1038
<400> 1038
000
<210> 1039
<400> 1039
000
<210> 1040
<400> 1040
000
<210> 1041
<400> 1041
000

<210> 1042
<400> 1042
000
<210> 1043
<400> 1043
000
<210> 1044
<400> 1044
000
<210> 1045
<400> 1045
000
<210> 1046

<400> 1046
000
<210> 1047
<400> 1047
000
<210> 1048
<400> 1048
000
<210> 1049
<400> 1049
000
<210> 1050
<400> 1050
000
<210> 1051
<400> 1051
000
<210> 1052
<400> 1052
000
<210> 1053
<400> 1053
000
<210> 1054
<400> 1054
000
<210> 1055
<400> 1055
000
<210> 1056
<400> 1056
000
<210
> 1057
<400> 1057

000

<210> 1058

<400> 1058

000

<210> 1059

<400> 1059

000

<210> 1060

<400> 1060

000

<210> 1061

<400> 1061

000

<210> 1062

<400> 1062

000

<210> 1063

<400> 1063

000

<210> 1064

<400> 1064

000

<210> 1065

<400> 1065

000

<210> 1066

<400> 1066

000

<210> 1067

<400> 1067

000

<210> 1068

<400> 1068

000

<210> 1069

<400> 1069

000

<210> 1070

<400> 1070

000

<210> 1071

<400> 1071

000

<210> 1072

<400> 1072

000

<210> 1073

<400> 1073

000

<210> 1074

<400> 1074

000

<210> 1075

<400> 1075

000

<210> 1076

<400> 1076

000

<210> 1077

<400> 1077

000

<210> 1078

<400> 1078

000

<210> 1079

<400> 1079

000

<210> 1080

<400> 1080

000

<210> 1081
<400> 1081
000
<210> 1082
<400> 1082
000
<210> 1083
<400> 1083
000
<210> 1084
<400> 1084
000
<210> 1085
<400> 1085
000
<210> 1086
<400> 1086
000
<210> 1087
<400>
> 1087
000
<210> 1088
<400> 1088
000
<210> 1089
<400> 1089
000
<210> 1090
<400> 1090
000
<210> 1091
<400> 1091
000
<210> 1092

<400> 1092
000
<210> 1093
<400> 1093
000
<210> 1094
<400> 1094
000
<210> 1095
<400> 1095
000
<210> 1096
<400> 1096
000
<210> 1097
<400> 1097
000
<210> 1098
<400> 1098
000
<210> 1099
<400> 1099
000
<210> 1100
<400> 1100
000
<210> 1101
<400> 1101
000
<210> 1102
<400> 1102

000
<210> 1103
<400> 1103

000

<210> 1104

<400> 1104

000

<210> 1105

<400> 1105

000

<210> 1106

<400> 1106

000

<210> 1107

<400> 1107

000

<210> 1108

<400> 1108

000

<210> 1109

<400> 1109

000

<210> 1110

<400> 1110

000

<210> 1111

<400> 1111

000

<210> 1112

<400> 1112

000

<210> 1113

<400> 1113

000

<210> 1114

<400> 1114

000

<210> 1115

<400> 1115

000

<210> 1116

<400> 1116

000

<210> 1117

<400> 1117

000

<210> 1118

<400> 1118

000

<210> 1119

<400> 1119

000

<210> 1120

<400> 1120

000

<210> 1121

<400> 1121

000

<210> 1122

<400> 1122

000

<210> 1123

<400> 1123

000

<210> 1124

<400> 1124

000

<210> 1125

<400> 1125

000

<210> 1126

<400> 1126

000

<210> 1127
<400> 1127
000
<210> 1128
<400> 1128
000
<210> 1129
<400> 1129
000
<210> 1130
<400> 1130
000
<210> 1131
<400> 1131
000
<210> 1132
<400> 1132
000
<210
> 1133
<400> 1133
000
<210> 1134
<400> 1134
000
<210> 1135
<400> 1135
000
<210> 1136
<400> 1136
000
<210> 1137
<400> 1137
000
<210> 1138

<400> 1138
000
<210> 1139
<400> 1139
000
<210> 1140
<400> 1140
000
<210> 1141
<400> 1141
000
<210> 1142
<400> 1142
000
<210> 1143
<400> 1143
000
<210> 1144
<400> 1144
000
<210> 1145
<400> 1145
000
<210> 1146
<400> 1146
000
<210> 1147
<400> 1147
000
<210> 1148

<400> 1148
000
<210> 1149
<400> 1149

000

<210> 1150

<400> 1150

000

<210> 1151

<400> 1151

000

<210> 1152

<400> 1152

000

<210> 1153

<400> 1153

000

<210> 1154

<400> 1154

000

<210> 1155

<400> 1155

000

<210> 1156

<400> 1156

000

<210> 1157

<400> 1157

000

<210> 1158

<400> 1158

000

<210> 1159

<400> 1159

000

<210> 1160

<400> 1160

000

<210> 1161

<400> 1161

000

<210> 1162

<400> 1162

000

<210> 1163

<400

> 1163

000

<210> 1164

<400> 1164

000

<210> 1165

<400> 1165

000

<210> 1166

<400> 1166

000

<210> 1167

<400> 1167

000

<210> 1168

<400> 1168

000

<210> 1169

<400> 1169

000

<210> 1170

<400> 1170

000

<210> 1171

<400> 1171

000

<210> 1172

<400> 1172

000

<210> 1173
<400> 1173
000
<210> 1174
<400> 1174
000
<210> 1175
<400> 1175
000
<210> 1176
<400> 1176
000
<210> 1177
<400> 1177
000
<210> 1178
<400> 1178
000
<210> 1179
<400> 1179
000
<210> 1180
<400> 1180
000
<210> 1181
<400> 1181
000
<210> 1182
<400> 1182
000
<210> 1183
<400> 1183
000
<210> 1184

<400> 1184
000
<210> 1185
<400> 1185
000
<210> 1186
<400> 1186
000
<210> 1187
<400> 1187
000
<210> 1188
<400> 1188
000
<210> 1189
<400> 1189
000
<210> 1190
<400> 1190
000
<210> 1191
<400> 1191
000
<210> 1192
<400> 1192
000
<210> 1193
<400> 1193
000

<210> 1194
<400> 1194
000
<210> 1195
<400> 1195

000

<210> 1196

<400> 1196

000

<210> 1197

<400> 1197

000

<210> 1198

<400> 1198

000

<210> 1199

<400> 1199

000

<210> 1200

<400> 1200

000

<210> 1201

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1201

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95
 Arg Asp Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 115 120 125
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 130 135 140
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

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

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

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

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

340 345 350

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

355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 1202

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1202

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95
 Arg Asp Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 1203
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 1203

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser
 20 25 30

<210> 1204
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 1204

Ser Tyr Tyr Met Thr
 1 5

<210> 1205
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 1205

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 1206
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 1206

Phe Ile Asp Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 1207

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1207

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

 20 25 30

<210> 1208

<211> 4

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1208

Asp Leu Asp Leu

1

<210> 1209

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1209

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 1210

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1210

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

1 5 10 15

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

 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

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

 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 1211

<211> 1326

<212>

> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1211

```

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct      120
ccagggaagg ggctggagtg gatcggattc attgatgctg gtggtagcgc atactacgcg      180
acctgggcaa aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt      240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac      300
ttgtggggcc aagggacctt cgtcaccgtc tcgagcgctt ccaccaaggg cccatcggtc      360

ttccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggtgcctg      420
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcagcgc cctgaccagc      480
ggcgtgcaca cttccccgc tgctctacag tctcaggac tctactcct cagcagcgtg      540
gtgacctgac cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag      600
cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt gagcccaat cttgtgacaa aactcacaca      660
tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttctt cttcccccca      720
aaaccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac      780

gtgagccagc aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat      840
aatgccaaga caagcccgcg ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc      900
    
```

ctcacctcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 960
 aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaaggga gccccgagaa 1020
 ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1080
 acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1140
 cagccggaga acaactacaa gaccacgct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1200

ctctacagca agctcacctg ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc 1260
 tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1320
 ggtaaa 1326

<210> 1212

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1212

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg gatcggattc attgatgctg gtggtagcgc atactacgcg 180

acctgggcaa aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300
 ttgtggggcc aagggaccct cgtcaccgtc tcgagc 336

<210> 1213

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1213

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt 90

<210> 1214

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1214	
agctactaca tgacc	15
<210> 1215	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized antibody sequence	
<400> 1215	
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gaggatcg ga	42
<210> 1216	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 1216	
ttcattgatg ctggtgtag cgcatactac ggcacctggg caaaaggc	48
<210> 1217	
<211> 96	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized antibody sequence	
<400> 1217	
cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccgtgt atcttcaaat gaacagcctg	60
agagctgagg aactgctgt gtatttctgt gctaga	96
<210> 1218	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 1218	
gatcttgact tg	12
<210> 1219	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial	

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1219

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 1220

<211> 990

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1220

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg cctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc cggaccct 420

gaggtcacat gctggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggtc gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 660

aaagccaaag ggcagcccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc cgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gacgaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgtcccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaa 990

<210> 1221

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1221

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

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

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

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

<210> 1222

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1222

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asp
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Val Ser Ala
 85 90 95

Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 1223

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1223

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 1224

<211> 12

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1224

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

1 5 10

<210> 1225

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1225

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 1226

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1226

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 1227

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1227

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210> 1228

<211> 10

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1228

Ala Gly Gly Tyr Val Ser Ala Gly Val Ala

1 5 10

<210> 1229

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1229

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 1230

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1230

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 1231

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 1231
 gacgcccagc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgta agtccagtg gagcgtttat ggtgactact tagcctggtt tcagcagaaa 120
 ccaggaaaag ccctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggagtcca 180

 tcaagttca gcggcagtgg atctggaaca gaattcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgatgatt ttgcaactta ctactgtgca ggcggttatg ttagtgcagg tgttgctttc 300
 ggccggaggaa ccaaggtgga aatcaaacgt acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360
 ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420
 ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtgata acgccctcca atcgggtaac 480
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacagaaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600

 cagggcctga gctcggccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648
 <210> 1232
 <211> 330
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 1232
 gacgcccagc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgta agtccagtg gagcgtttat ggtgactact tagcctggtt tcagcagaaa 120
 ccaggaaaag ccctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggagtcca 180
 tcaagttca gcggcagtgg atctggaaca gaattcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgatgatt ttgcaactta ctactgtgca ggcggttatg ttagtgcagg tgttgctttc 300

 ggccggaggaa ccaaggtgga aatcaaacgt 330
 <210> 1233
 <211> 69
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized antibody sequence
 <400> 1233
 gacgcccagc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgt 69

<210> 1234

<211> 36

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1234

aagtccagtg agagcgttta tggtgactac ttagcc 36

<210> 1235

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1235

tggtttcagc agaaaccagg aaaagcccct aagcaactga tctat 45

<210> 1236

<211> 21

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1236

gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 1237

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1237

ggagtcccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttac tactgt 96

<210> 1238

<211> 30

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1238

gcaggcggtt atgttagtgc aggtgttgct 30

<210> 1239

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1239

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 1240

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1240

acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgct gctgaataac ttctatcca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgcctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgctgcca agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 1241

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> AMIDATION

<400> 1241

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu Gly Lys Arg Tyr Lys

20 25 30

Gln Arg Val Lys Asn Lys

35

<210> 1242

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> AMIDATION

<400> 1242

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu

 20 25

<210> 1243

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> AMIDATION

<400> 1243

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn

 20 25

<210> 1244

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1244

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 1245

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized antibody sequence

<400> 1245

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala
 85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

000

<210> 1255

<400> 1255

000

<210> 1256

<400> 1256

000

<210> 1257

<400> 1257

000

<210> 1258

<400> 1258

000

<210> 1259

<400> 1259

000

<210> 1260

<400> 1260

000

<210> 1261

<400> 1261

000

<210> 1262

<400> 1262

000

<210> 1263

<400> 1263

000

<210> 1264

<400> 1264

000

<210> 1265

<400> 1265

000

<210> 1266
<400> 1266
000
<210> 1267
<400> 1267
000
<210> 1268
<400> 1268
000
<210> 1269
<400> 1269
000
<210> 1270
<400> 1270
000
<210> 1271
<400> 1271
000
<210> 1272
<400> 1272
000

<210> 1273
<400> 1273
000
<210> 1274
<400> 1274
000
<210> 1275
<400> 1275
000
<210> 1276
<400> 1276
000
<210> 1277

<400> 1277

000

<210> 1278

<400> 1278

000

<210> 1279

<400> 1279

000

<210> 1280

<400> 1280

000

<210> 1281

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1281

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 130 135 140
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 145 150 155 160
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 180 185 190
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 195 200 205
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 245 250 255
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 260 265 270
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 275 280 285
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 290 295 300
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 305 310 315 320
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 325 330 335
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 340 345 350
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 355 360 365
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

<213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1283
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Asn
 20 25 30

<210> 1284
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 1284
 Ser Tyr Tyr Met Thr
 1 5

<210> 1285
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1285
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

<210> 1286
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 1286
 Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 1287
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1287

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

 20 25 30

<210> 1288

<211> 4

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400>

1288

Asp Leu Asp Leu

1

<210> 1289

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1289

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 1290

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1290

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290	295	300	
Val Phe Ser Cys Ser	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
305	310	315	320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	325	330	
<210>	1291		
<211>	1326		
<212>	DNA		
<213>	Artificial		
<220><223>	Humanized Antibody		
<400			
>	1291		
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc			60
tcctgtgcag cctctggaat cgacctcaat agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct			120
ccagggaagg ggctggagtg gatcggattc attgatgctg gtggtgacgc atactacgcg			180
agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt			240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac			300
ttgtggggcc aagggacctc cgteaccgtc tcgagcgcct ccaccaaggg cccatcggtc			360
ttccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggtgcctg			420
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc			480
ggcgtgcaca ccttccccgc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg			540
gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag			600
cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca			660
tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttctt cttccccca			720
aaaccaaggg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac			780
gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat			840
aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc			900
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac			960
aaagcctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaagggca gccccgagaa			1020
ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg			1080
acctgctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcggcg tggagtggga gagcaatggg			1140
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc			1200

ctctacagca agctcacctg ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1260

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1320

ggtaaa 1326

<210> 1292

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1292

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaat cgacctcaat agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg gatcggattc attgatgctg gtggtgacgc atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240

caaatgaaca gctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300

ttgtggggcc aaggaccct cgtcacctgc tcgagc 336

<210> 1293

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1293

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaat cgacctcaat 90

<210> 1294

<211> 15

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1294

agctactaca tgacc 15

<210> 1295

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1295
 tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gaggatcg ga 42
 <210> 1296
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1296
 ttcatgatg ctggtggtga cgcatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
 <210> 1297
 <211> 96
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1297
 cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccgtgt atcttcaat gaacagcctg 60
 agagctgagg aactgctgt gtatttctgt gctaga 96
 <210> 1298
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1298
 gatcttgact tg 12
 <210> 1299
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1299
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33
 <210> 1300
 <211> 990
 <212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1300

```

gctccacca agggcccatc ggtcttccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg      60
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg    120
tggaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggetgtcct acagtctca      180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc      300
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcca cctgcccag cacctgaact cctgggggga      360
ccgtcagtct tccttctccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct      420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc      540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag      600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctec      660
aaagccaaag ggagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc cgggaggag      720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccctg      840

ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gacaggtgg      900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg      960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa                                     990

```

<210> 1301

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1301

```

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

                20           25           30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile

```


<400> 1305

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 1306

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1306

Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser

1 5

<210> 1307

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1307

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 1308

<211> 10

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1308

Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu Gly Val Ala

1 5 10

<210> 1309

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1309

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 1310

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1310

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 1311

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1311

gccgtgctga cccagtctcc ttccacctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

acttgtcagt ccagtgagag tgtttacggt aactacttag cctggtttca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagttcct gatctatgaa gcatccaaac tggaatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgtgcaggc ggtgatatta gtgaaggtgt tgctttcggc 300
 ggaggaacca aggtggaat caaacgtacg gtagcgcccc catctgtctt catcttcccg 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc ggtaactcc 480
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg 540

acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
 gcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 1312

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1312

gccgtgctga cccagtctcc ttccaccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 acttgtcagt ccagtgagag tgtttacggt aactacttag cctggtttca gcagaaacca 120
 ggaaaagccc ctaagttcct gatctatgaa gcatccaaac tggaatctgg agtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttacta ctgtgcaggc ggtgatatta gtgaaggtgt tgctttcggc 300
 ggaggaacca aggtggaat caaacgt 327

<210> 1313

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1313

gccgtgctga cccagtctcc ttccaccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 acttgt 66

<210> 1314

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1314

cagtccagtg agagtgttta cggtaactac ttagcc	36
<210> 1315	
<211> 45	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1315	
tggtttcagc agaaccagg aaaagcccct aagttcctga tctat	45
<210> 1316	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> <i>Oryctolagus cuniculus</i>	
<400> 1316	
gaagcatcca aactggaatc t	21
<210> 1317	
<211> 96	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1317	
ggagtcccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc	60
agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttac tactgt	96
<210> 1318	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> <i>Oryctolagus cuniculus</i>	
<400> 1318	
gcaggcgggtg atattagtga aggtgttgc	30
<210> 1319	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	

<400> 1319
 ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33
 <210> 1320
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody

<400> 1320
 acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgct gctgaataac ttctatcca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aaggtggata acgcctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgt 318
 <210> 1321
 <211> 442
 <212> PRT

<213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody

<400> 1321
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 115 120 125
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 130 135 140
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 145 150 155 160
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 180 185 190
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 195 200 205
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 245 250 255
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 260 265 270
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 275 280 285
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 290 295 300
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 305 310 315 320
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 325 330 335
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

340 345 350
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

370 375 380
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 1322

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1322

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Asn Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

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

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

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

100 105 110

<210> 1323

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1323

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Asn

20 25 30

<210> 1324

<211> 5

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1324

Ser Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 1325

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1325

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

1 5 10

<210> 1326

<211> 16

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1326

Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 1327

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1327

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 1328

<211> 4

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1328

Asp Leu Asp Leu

1

<210> 1329

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1329

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 1330

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1330

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 1331

<211> 1326

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1331

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggaat cgacctcaat agctactaca tgacctgggt cegtccagct 120
 ccaggaagg ggctggagtg gatcggattc attgatgctg gtggtgacgc atactacgcg 180
 agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300
 ttgtggggcc aagggacctc cgtcaccgtc tcgagcgctt ccaccaaggc cccatcggtc 360
 ttccccctgg caccctcctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggtgcctg 420
 gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc 480
 ggctgcaca ccttccccgc tgctctacag tcctcaggac tctactcctc cagcagcgtg 540
 gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag 600
 cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca 660

tgccccaccg gccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttctt cttccccca 720
 aaaccaagg acaccctcat gatctccccg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 780
 gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 840
 aatgccaaga caaagccg cgaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 900
 ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 960
 aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaaggca gccccgagaa 1020

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1080

acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1140

cagccggaga acaactacaa gaccacgect cccgtgetgg actccgacgg ctctttcttc 1200

ctctacagca agctcacctg ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1260

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctcgg 1320

ggtaaa 1326

<210> 1332

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1332

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggaat cgacctcaat agctactaca tgacctgggt cegtacagct 120

ccaggaagg ggctggagtg gatcgattc attgatctg gtggtgacgc atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240

caaatgaaca gectgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300

ttgtggggcc aaggaccct cgtcacctgc tcgagc 336

<210> 1333

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1333

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggaat cgacctcaat 90

<210> 1334

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1334

agctactaca tgacc 15

<210> 1335
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1335
 tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gaggatcg ga 42
 <210> 1336
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1336
 ttcatgatg ctggtggtga cgcatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

 <210> 1337
 <211> 96
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1337
 cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccgtgt atcttcaat gaacagcctg 60
 agagctgagg aactgctgt gtatttctgt gctaga 96
 <210> 1338
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1338
 gatcttgact tg 12
 <210> 1339
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1339

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 1340

<211> 990

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1340

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg cctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgcca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtet tctcttccc cccaaaacce aaggacacce tcatgatctc ccggaccct 420

gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttctctac agcaagetca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 1341

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1341

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

1 5 10 15

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

 65 70 75 80
 Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu
 85 90 95
 Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110
 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg

 130 135 140
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr

 195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 1342
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1342

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu
 85 90 95
 Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

 100 105 110

<210> 1343

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1343

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 1344

<211> 12

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1344

Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 1345

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1345
 Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 1346
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 1346

Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser
 1 5

<210> 1347
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1347

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 1348
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 1348

Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu Gly Val Ala
 1 5 10

<210> 1349
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1349

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 1350

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1350

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

 20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

 100 105

<210> 1351

<211> 648

<212>

> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1351

gacatccagc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc

60

atcacttgtc agtccagtga gagtgtttac ggtaactact tagcctggtt tcagcagaaa 120
 ccaggaaaag ccctaagtt cctgatctat gaagcatcca aactggaatc tggagtccca 180
 tcaaggttca gcggcagtgg atctggaaca gaattcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgatgatt ttgcaactta ctactgtgca ggcggtgata ttagtgaagg tgttgctttc 300
 ggccggaggaa ccaaggtgga aatcaaacgt acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct getgaataac 420
 ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtgata acgccctcca atcgggtaac 480
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacagagaaa cacaaagtct acgctgcga agtcacccat 600
 cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 1352

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1352

gacatccagc tgaccagtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc agtccagtga gagtgtttac ggtaactact tagcctggtt tcagcagaaa 120
 ccaggaaaag ccctaagtt cctgatctat gaagcatcca aactggaatc tggagtccca 180
 tcaaggttca gcggcagtgg atctggaaca gaattcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgatgatt ttgcaactta ctactgtgca ggcggtgata ttagtgaagg tgttgctttc 300
 ggccggaggaa ccaaggtgga aatcaaacgt 330

<210> 1353

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1353

gacatccagc tgaccagtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgt 69

<210> 1354

<211> 36

<212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1354
 cagtccagtg agagtgttta cggtaactac ttagcc 36
 <210> 1355
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1355
 tggtttcagc agaaaccagg aaaagcccct aagttcctga tctat 45
 <210> 1356
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1356
 gaagcatcca aactggaatc t 21
 <210> 1357
 <211> 96
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1357
 ggagtccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc 60
 agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttac tactgt 96
 <210> 1358
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1358
 gcaggcgggtg atattagtgga aggtgttgct 30
 <210> 1359
 <211> 33
 <212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1359

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 1360

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1360

acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc cgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgect gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcggccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 1361

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1361

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 115 120 125
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 130 135 140
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 145 150 155 160
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 180 185 190
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 195 200 205
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 245 250 255
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 260 265 270
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 275 280 285
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 290 295 300
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 305 310 315 320
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

85

90

95

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

100

105

110

<210> 1363

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1363

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Asn

20

25

30

<210> 1364

<211> 5

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1364

Ser Tyr Tyr Met Thr

1

5

<210> 1365

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1365

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

1

5

10

<210> 1366

<211> 16

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1366

Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 1367

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1367

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 1368

<211> 4

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1368

Asp Leu Asp Leu

1

<210> 1369

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1369

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 1370

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1370

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330
 <210> 1371
 <211> 1326
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1371

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggaat cgacctcaat agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct 120

ccaggggaagg ggctggagtg gatcggattc attgatgctg gtggtgacgc atactacgcg 180

agctggcgca aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300

ttgtggggcc aagggacctc cgtcaccgic tcgagcgctt ccaccaaggg cccatcggtc 360

ttccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcggcctt gggctgcctg 420

gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc 480

ggcgtgcaca cttccccggc tgcctacag tctcaggac tctactcct cagcagcgtg 540

gtgacctgic cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaact gaatcacaag 600

cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca 660

tgccaccgt gccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttctt cttccccca 720

aaaccaagg acacctcat gatctccgg acccctgagg tcacatgctt ggtggtggac 780

gtgagccagc aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 840

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 900

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 960

aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1020

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1080

acctgctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1140

cagccggaga acaactacaa gaccacgect cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc 1200

ctctacagca agctcacctg ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1260

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1320

ggtaaa 1326

<210> 1372

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1372

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaat cgacctcaat agctactaca tgacctgggt cegtcagget 120

ccaggggaagg ggctggagtg gatcgattc attgatctg gtggtgacgc atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300

ttgtggggcc aaggaccct cgtcaccgtc tcgagc 336

<210> 1373

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1373

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaat cgacctcaat 90

<210> 1374

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1374
 agctactaca tgacc 15
 <210> 1375
 <
 211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1375
 tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gaggatcg ga 42
 <210> 1376
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1376
 ttcattgatg ctggtgggta cgcatactac gcgagctggg cgaaaggc 48
 <210> 1377
 <211> 96
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1377
 cgattcacca tcctcagaga caattccaag aacacctgt atcttcaat gaacagcctg 60
 agagctgagg aactgctgt gtatttctgt gctaga 96
 <210> 1378
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1378
 gatcttgact tg 12
 <210> 1379
 <211> 33
 <212> DNA

<213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1379
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33
 <210> 1380
 <211> 990
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1380
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60

 ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 120
 tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtctgctt acagtcctca 180
 ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300
 aaatcttgtg acaaaactca cacatgcca cctgcccag cacctgaact cctgggggga 360
 ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 420
 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc cgggaggag 720
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggctcctt ctctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg 960
 cagaagagcc tctcctgtc tccgggtaa 990
 <210> 1381
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody

<400> 1381

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu
 35 40 45

Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu
 85 90 95

Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 1382

<211> 110

<212> PRT

<213>

Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1382

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu
 85 90 95
 Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 1383

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Humanized Antibody

<400> 1383

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 1384

<211> 12

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1384

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

1 5 10

<210> 1385

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1385

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 1386

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1386

Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser

1 5

<210> 1387

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1387

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210> 1388

<211> 10

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1388

Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu Gly Val Ala

1 5 10

<210> 1389

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1389

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 1390

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1390

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 1391

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400

> 1391

gacatcgtgc tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc agtccagtga gagtgtttac ggtaactact tagcctggtt tcagcagaaa 120
 ccaggaaaag ccctaagtt cctgatctat gaagcatcca aactggaatc tggagtccca 180
 tcaaggttca gcggcagtgg atctggaaca gaattcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgatgatt ttgcaactta ctactgtgca ggcggtgata ttagtgaagg tgttgctttc 300
 ggccggaggaa ccaaggtgga aatcaaactg acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360
 ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

 ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtgata acgcctcca atcgggtaac 480
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540
 ctgacgctga gaaagcaga ctacagagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600
 cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 1392

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1392

gacatcgtgc tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc agtccagtga gagtgtttac ggtaactact tagcctggtt tcagcagaaa 120

 ccaggaaaag ccctaagtt cctgatctat gaagcatcca aactggaatc tggagtccca 180
 tcaaggttca gcggcagtgg atctggaaca gaattcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgatgatt ttgcaactta ctactgtgca ggcggtgata ttagtgaagg tgttgctttc 300
 ggccggaggaa ccaaggtgga aatcaaactg 330

<210> 1393

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1393

gacatcgtgc tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgt	69
<210> 1394	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 1394	
cagtccagtg agagtgttta cggtaactac ttagcc	36
<210> 1395	
<211> 45	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1395	
tggtttcagc agaaaccagg aaaagcccct aagttcctga tctat	45
<210> 1396	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 1396	
gaagcatcca aactggaatc t	21
<210> 1397	
<211> 96	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1397	
ggagtcccat caagttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc	60
agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttac tactgt	96
<210> 1398	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 1398	

gcaggcgggtg atattagtga aggtgttgct 30
 <210> 1399
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1399

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33
 <210> 1400
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1400

acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgct gctgaataac ttctatcca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aagggtgata acgcctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318
 <210> 1401
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1401

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

Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 115 120 125
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 130 135 140
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 145 150 155 160
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 180 185 190
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 195 200 205
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 245 250 255
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 260 265 270
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 275 280 285
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

<211> 16

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1406

Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 1407

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1407

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 1408

<211> 4

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1408

Asp Leu Asp Leu

1

<210> 1409

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1409

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 1410

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1410

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210	215	220	
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
225	230	235	240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
	245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
	260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
	275	280	285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
	290	295	300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
305	310	315	320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	325	330	
<210>	1411		
<211>	1326		
<212>	DNA		
<213>	Artificial		
<220><223>	Humanized Antibody		
<400>	1411		
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc			60
tctgtgcag ccctcggaaat cgacctcaat agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct			120
ccaggaagg ggctggagtg gatcggattc attgatgctg gtggtgacgc atactacgcg			180
agctggcgga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt			240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac			300
ttgtggggcc aagggacct ctgcaccgtc tcgagcgct ccaccaagg cccatcggtc			360
ttccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcgccct gggctgctg			420
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc			480
ggcgtgcaca ccttccccgc tgctctacag tctcaggac tctactcct cagcagcgtg			540
gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag			600

cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca 660
 tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttctt cttccccca 720
 aaaccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgctg ggtggtggac 780
 gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggatgcat 840
 aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 900

ctcacctgct tgcaccagga ctggetgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 960
 aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaaggca gccccagaa 1020
 ccacagtggt acacctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1080
 acctgctgg tcaaaggett ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1140
 cagccggaga acaactacaa gaccacgctt cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1200
 ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc 1260
 tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1320

ggtaaa 1326

<210> 1412

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1412

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggaat cgacctcaat agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg gatcggattc attgatgctg gtggtgacgc atactacgcg 180
 agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300

ttgtggggcc aaggaccct cgteaccgtc tcgagc 336

<210> 1413

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1413

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaat cgacctcaat 90

<210> 1414

<211> 15

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1414

agctactaca tgacc 15

<210> 1415

<

211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1415

tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gaggatcg ga 42

<210> 1416

<211> 48

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1416

ttcattgatg ctggtggtga cgcatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 1417

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1417

cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccgtgt atcttcaat gaacagcctg 60

agagctgagg aactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 1418

<211> 12

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1418

gatcttgact tg 12

<210> 1419

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1419

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 1420

<211> 990

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1420

gcctccacca agggcccac cgtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc eggetgtcct acagtctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgceca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 660

aaagccaaag ggacgccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccctg 840

ctggactccg acggctcctt cttctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 1421

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1421

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

1 5 10 15

Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn Tyr Leu

 20 25 30

Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr

 35 40 45

Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

 100 105 110

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

 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 1422

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1422

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

1 5 10 15

Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn Tyr Leu

 20 25 30

Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr

 35 40 45

Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

 100 105

<210> 1423

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1423

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

1 5 10 15

Val Thr Ile Thr Cys

 20

<210> 1424

<211> 12

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1424

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

1 5 10

<210> 1425

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1425

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 1426

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1426

Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser

1 5

<210> 1427

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1427

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210> 1428

<211> 10

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1428

Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu Gly Val Ala

1 5 10

<210> 1429

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1429

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 1430

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1430

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

 20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

 100 105

<210> 1431
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1431

cagctgacc agtctccttc caccctgtct gcatctgtag gagacagagt caccatcact 60
 tgtcagtcca gtgagagtgt ttacggtaac tacttagcct ggtttcagca gaaaccagga 120

aaagccccta agttcctgat ctatgaagca tccaaactgg aatctggagt cccatcaagg 180
 ttcagcggca gtggatctgg aacagaattc actctcacca tcagcagcct gcagcctgat 240
 gatattgcaa cttactactg tgcagcggt gatattagtg aaggtgttgc tttcggcgga 300
 ggaaccaagg tggaaatcaa acgtacggta gcggcccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcgaagtac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 1432
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1432

cagctgacc agtctccttc caccctgtct gcatctgtag gagacagagt caccatcact 60
 tgtcagtcca gtgagagtgt ttacggtaac tacttagcct ggtttcagca gaaaccagga 120
 aaagccccta agttcctgat ctatgaagca tccaaactgg aatctggagt cccatcaagg 180
 ttcagcggca gtggatctgg aacagaattc actctcacca tcagcagcct gcagcctgat 240

gatattgcaa cttactactg tgcagcggt gatattagtg aaggtgttgc tttcggcgga 300
 ggaaccaagg tggaaatcaa acgt 324

<210> 1433
 <211> 63
 <212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1433

cagctgaccc agctccttc caccctgtct gcatctgtag gagacagagt caccatcact 60

tgt 63

<210> 1434

<211> 36

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1434

cagtccagtg agagtgttta cggtactac ttagcc 36

<210> 1435

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1435

tggtttcagc agaaaccagg aaaagcccct aagttcctga tctat 45

<210> 1436

<211> 21

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1436

gaagcatcca aactggaatc t 21

<210> 1437

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1437

ggagtccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttac tactgt 96

<210> 1438

<211> 30
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1438
 gcaggcgggtg atattagtga aggtgttgct 30
 <210> 1439
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1439
 ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33
 <210> 1440
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1440
 acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc cgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgt 318
 <210> 1441
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1441
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Asn Ser Tyr

20 25 30
 Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 115 120 125
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 130 135 140
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 145 150 155 160
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 180 185 190
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 195 200 205
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 245 250 255
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 275 280 285
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 290 295 300
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

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

 370 375 380
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 385 390 395 400
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 405 410 415
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 420 425 430
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 1442

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1442

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Asn Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 1443
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1443
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Asn
 20 25 30

<210> 1444
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1444
 Ser Tyr Tyr Met Thr
 1 5

<210> 1445
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1445

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

1 5 10

<210> 1446

<211> 16

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1446

Phe Ile Asp Ala Gly Gly Asp Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 1447

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1447

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

 20 25 30

<210> 1448

<211> 4

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1448

Asp Leu Asp Leu

1

<210> 1449

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1449

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 1450

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1450

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 1451

<211> 1326

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1451

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagge ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cccttggaat cgacctcaat agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg gatcggattc attgatgctg gtggtgacgc atactacgcg 180
 agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240

 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300
 ttgtggggcc aagggaccct cgtcaccgtc tcgagcgct ccaccaaggg cccatcggtc 360
 ttccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggctgcctg 420
 gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc 480

ggcgtgcaca ccttcccggc tgtctacag tctcaggac tctactcct cagcagcgtg 540
 gtgacctgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag 600
 cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca 660

tgcccaccgt gccacgacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttct cttccccca 720
 aaaccaag acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgctg ggtggtggac 780
 gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 840
 aatgccaaga caaagcccg ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 900
 ctaccgttc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 960
 aaagcctcc cagccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaggga gccccgagaa 1020
 ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1080

acctgctgg tcaaagctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1140
 cagccggaga acaactaca gaccacgct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1200
 ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc 1260
 tccgtgatgc atgagctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1320
 ggtaaa 1326

<210> 1452

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1452

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggaat cgacctcaat agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct 120
 ccaggaag ggctggagtg gatcggattc attgatctg gtggtgacgc atactacgcg 180
 agctggcgga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacct gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300
 ttgtggggcc aaggaccct cgtcaccgtc tcgagc 336

<210> 1453

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1453
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggaat cgacctcaat 90

<210> 1454
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1454
agctactaca tgacc 15

<210> 1455
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Humanized Antibody

<400> 1455
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 1456
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1456
ttcattgatg ctggtggtga cgcatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 1457
<211> 96
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Humanized Antibody

<400> 1457
cgattcacca tctccagaga caattccaag aacaccgtgt atcttcaaat gaacagcctg 60
agagctgagg aactgtctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 1458
<211> 12
<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 1458	
gatcttgact tg	12
<210> 1459	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1459	
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
<210> 1460	
<211> 990	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1460	
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
ggcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg	120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtcctca	180
ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc	240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc	300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgcca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct	420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag	600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc	660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacce tgcceccatc ccgggaggag	720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	840
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa

990

<210> 1461

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1461

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

1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn Tyr

 20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile

 35 40 45
Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu Gly

 85 90 95
Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

 100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

 115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

 130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

 165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

 180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 1462

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1462

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu Gly

85 90 95

Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 1463

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1463

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 1464

<211> 12

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1464

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

1

5

10

<210> 1465

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1465

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr

1

5

10

15

<210> 1466

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1466

Glu Ala Ser Lys Leu Glu Ser

1

5

<210> 1467

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1467

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1

5

10

15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 1468
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1468
 Ala Gly Gly Asp Ile Ser Glu Gly Val Ala
 1 5 10
 <210> 1469
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1469
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1 5 10
 <210> 1470
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1470
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

	85	90	95	
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys				
	100	105		
<210> 1471				
<211> 645				
<212>				
> DNA				
<213> Artificial				
<220><223> Humanized Antibody				
<400> 1471				
caggtgctga cccagtcctc ttccaccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc				60
acttgtcagt ccagtgagag tgtttacggt aactacttag cctggtttca gcagaaacca				120
ggaaaagccc ctaagttcct gatctatgaa gcatccaaac tggaatctgg agtcccatca				180
aggttcagcg gcagtgatc tggaacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct				240
gatgatattg caacttacta ctgtgcaggc ggtgatatta gtgaaggtgt tgctttcggc				300
ggaggaacca aggtggaat caaacgtacg gtagcggccc catctgtctt catcttccc				360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc				420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc ggtaactec				480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg				540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag				600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt				645
<210> 1472				
<211> 327				
<212> DNA				
<213> Artificial				
<220><223> Humanized Antibody				
<400> 1472				
caggtgctga cccagtcctc ttccaccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc				60
acttgtcagt ccagtgagag tgtttacggt aactacttag cctggtttca gcagaaacca				120
ggaaaagccc ctaagttcct gatctatgaa gcatccaaac tggaatctgg agtcccatca				180
aggttcagcg gcagtgatc tggaacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct				240
gatgatattg caacttacta ctgtgcaggc ggtgatatta gtgaaggtgt tgctttcggc				300
ggaggaacca aggtggaat caaacgt				327

<210> 1473
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1473
 caggtgctga cccagctctcc ttccaccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

 acttgt 66
 <210> 1474
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1474
 cagtccagtg agagtgttta cggtactac ttagcc 36
 <210> 1475
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1475
 tggtttcagc agaaaccagg aaaagcccct aagttcctga tctat 45
 <210> 1476
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1476
 gaagcatcca aactggaatc t 21

 <210> 1477
 <211> 96
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1477

ggagtcccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc	60
agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttac tactgt	96
<210> 1478	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 1478	
gcaggcggtg atattagtgga aggtgttgct	30
<210> 1479	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1479	
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt	33
<210> 1480	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1480	
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc cgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc	300
ttcaacaggg gagagtgt	318
<210> 1481	
<211> 442	
<212> PRT	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1481	

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 115 120 125
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 130 135 140
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 145 150 155 160
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 180 185 190
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 195 200 205
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 1483
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1483

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser
 20 25 30

<210> 1484
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1484

Ser Tyr Tyr Met Thr
 1 5
 <210> 1485
 <211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1485

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

1 5 10

<210> 1486

<211> 16

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1486

Phe Ile Asp Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 1487

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1487

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

 20 25 30

<210> 1488

<211> 4

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1488

Asp Leu Asp Leu

1

<210> 1489

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1489

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 1490

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1490

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45

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

 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

 130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

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

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

<210> 1491

<211> 1326

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1491

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggagge ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct 120

ccaggggaagg ggctggagtg gatcgattc attgatgctg gtggtagcgc atactacgcg 180

acctgggcaa aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300

ttgtggggcc aagggacctt cgtcaccgtc tcgagcgctt ccaccaaggg cccatcggtc 360
 ttccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcggcctt gggctgcctg 420
 gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcagcgc cctgaccagc 480

 ggctgcaca ccttccccgc tgtcctacag tctcaggac tctactcctt cagcagcgtg 540
 gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaactt gaatcacaag 600
 cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt ttagcccaat cttgtgacaa aactcacaca 660
 tgcccaccgt gccccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttctt cttccccca 720
 aaaccaaggg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 780
 gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 840
 aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 900

 ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 960
 aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctcaaag ccaaagggca gccccgagaa 1020
 ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1080
 acctgctgg tcaaagctt ctatcccagc gacatcggcg tggagtggga gagcaatggg 1140
 cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1200
 ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaactt ctctcatgc 1260
 tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1320

 ggtaaa 1326
 <210> 1492
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1492
 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg gatcggattc attgatctg gtggtagcgc atactacgcg 180
 acctgggcaa aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300

 ttgtggggcc aagggacctt cgtcaccgtc tcgagc 336
 <210> 1493

<211> 90
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1493
 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt 90
 <210> 1494
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 1494
 agctactaca tgacc 15
 <210> 1495
 <
 211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1495
 tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42
 <210> 1496
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 1496
 ttcatgatg ctggtggtag cgcatactac gcgacctggg caaaaggc 48
 <210> 1497
 <211> 96
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1497
 cgattcacca tctccagaga caattccaag aacacctgt atcttcaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gctaga	96
<210> 1498	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 1498	
gatcttgact tg	12
<210> 1499	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1499	
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
<210> 1500	
<211> 990	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1500	
gcctccacca agggcccatc ggtcttccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg	60
ggcacagcgg cctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca	180
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc	240
tacatctgca acgtgaatca caagcccage aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc	300
aaatcttgtg acaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	360
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct	420
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctcgcacc aggactggtc gaatggcaag	600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc	660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag	720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagetca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 1501

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1501

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 1502
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1502

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

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

<210> 1503
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1503

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 1504

<211> 12

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1504

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

1 5 10

<210> 1505

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1505

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 1506

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1506

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 1507

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1507

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 1508

<211> 10

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1508

Ala Gly Gly Tyr Val Ser Ala Gly Val Ala
 1 5 10

<210> 1509

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1509

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1 5 10

<210> 1510

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1510

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 1511

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1511

gccgtgctga cccagtcctc ttccaccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

acttgtaagt ccagtgagag cgtttatggt gactacttag cctggtttca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagcaact gatctatgat gcatccactc tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggaacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatTTTT caacttacta ctgtgcaggc ggttatgtta gtgcaggtgt tgctttcggc 300

ggaggaacca aggtggaat caaacgtacg gtagcggccc catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540

acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 1512

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1512

gccgtgctga cccagtcctc ttccaccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

acttgtaagt ccagtgagag cgtttatggt gactacttag cctggtttca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagcaact gatctatgat gcatccactc tggcatctgg agtcccatca 180

aggttcagcg gcagtgatc tggaacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatattg caacttacta ctgtgcagc ggttatgtta gtcaggtgt tgctttcgcc 300

ggaggaacca aggtggaat caaacgt 327

<210> 1513

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1513

gccgtgctga ccagctccc ttccacctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

acttgt 66

<210> 1514

<211> 36

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1514

aagtccagt agagcgttta tggtagctac ttagcc 36

<210> 1515

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1515

tggtttcagc agaaccagg aaaagcccct aagcaactga tctat 45

<210> 1516

<211> 21

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1516

gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 1517

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1517

ggagtcccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttac tactgt 96

<210> 1518

<211> 30

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1518

gcaggcggtt atgttagtgc aggtgttgct 30

<210> 1519

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1519

ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 1520

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1520

acggtagcgg ccccatctgt ctteatcttc cgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac ttctatcca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgetga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcggccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 1521

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1521

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

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

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

 180 185 190
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 195 200 205
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1522

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

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

<210> 1523

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1523

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser
 20 25 30

<210> 1524

<211> 5

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1524

Ser Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 1525

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1525

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

1 5 10

<210> 1526

<211> 16

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1526

Phe Ile Asp Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 1527

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1527

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 1528

<211> 4

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1528

Asp Leu Asp Leu

1

<210> 1529

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1529

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 1530

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1530

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

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

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

245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 1531

<211> 1326

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1531

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc

60

tcctgtgcag cccttggaat cgacctcagt agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct 120
 ccaggaagg ggctggagt gatcggattc attgatctg gtgtagcgc atactacgcg 180
 acctgggcaa aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240

 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300
 ttgtggggcc aaggaccct cgtcaccgtc tcgagcgct ccaccaagg cccatcggtc 360
 ttccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggtgcctg 420
 gtcaaggact actccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcagcgc cctgaccagc 480
 ggctgcaca cttccccgc tgtctacag tcctcaggac tctactcct cagcagcgtg 540
 gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag 600
 ccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt gagcccaat cttgtgaaa aactcacaca 660

 tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttct cttccccca 720
 aaaccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgctg gttggtggac 780
 gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 840
 aatgccaaga caaagccgag ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 900
 ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 960
 aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaaggga gccccagaa 1020
 ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1080

 acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1140
 cagccggaga acaactaaa gaccagcct cccgtgctgg actccgacgg ctctttctt 1200
 ctctacagca agctcacctg ggacaagagc aggtggcagc aggggaactt cttctcatgc 1260
 tccgtgatgc atgagctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1320
 ggtaaa 1326

 <210> 1532
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1532
 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

 tcctgtgcag cccttggaat cgacctcagt agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct 120
 ccaggaagg ggctggagt gatcggattc attgatctg gtgtagcgc atactacgcg 180

acctgggcaa aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300

ttgtggggcc aagggaccct cgtcaccgtc tcgagc 336

<210> 1533

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1533

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggaat cgacctcagt 90

<210> 1534

<211> 15

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1534

agctactaca tgacc 15

<210> 1535

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1535

tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 1536

<211> 48

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1536

ttcattgatg ctggtggtag cgcatactac gcgacctggg caaaaggc 48

<210> 1537

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1537
 cgattcacca tciccagaga caattccaag aacaccgtgt atcttcaaat gaacagcctg 60
 agagctgagg aactgctgt gtatttctgt gctaga 96
 <210> 1538
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1538
 gatcttgact tg 12
 <210> 1539
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1539
 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33
 <210> 1540
 <211> 990
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1540
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60
 ggcacagcgg cctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 120
 tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300
 aaatctgtg aaaaaactca cacatgcca cgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
 ccgtcagtet tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc cggaccct 420
 gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggagc gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggctc caacaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc cgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggctcctt ctctcttac agcaagetca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 1541

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1541

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

115 120 125

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

130 135 140
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr

195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 1542
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1542
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asp
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu

35 40 45
 Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Val Ser Ala
 85 90 95
 Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 1543

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1543

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 1544

<211> 12

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1544

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

1 5 10

<210> 1545

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1545

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 1546

<211> 7

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1546

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 1547

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1547

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210> 1548

<211> 10

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1548

Ala Gly Gly Tyr Val Ser Ala Gly Val Ala

1 5 10

<210> 1549

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1549

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 1550

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1550

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

1 5 10 15

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

 20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

gacatccagc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgta agtccagtga gagcgtttat ggtgactact tagcctggtt tcagcagaaa 120
ccaggaaaag ccctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcacc tggagtccca 180
tcaaggttca gcggcagtgg atctggaaca gaattcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgatgatt ttgcaactta ctactgtgca ggcggttatg ttagtgcagg tgttgctttc 300
ggcggaggaa ccaaggtgga aatcaaacgt 330

<210> 1553
<211> 69
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Humanized Antibody
<400> 1553

gacatccagc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgt 69

<210> 1554
<211> 36
<212> DNA
<213> *Oryctolagus cuniculus*
<400> 1554

aagtccagtg agagcgttta tggtagtac ttagcc 36

<210> 1555
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Humanized Antibody
<400> 1555

tggtttcagc agaaaccagg aaaagcccct aagcaactga tctat 45

<210> 1556
<211> 21
<212> DNA
<213> *Oryctolagus cuniculus*
<400> 1556

gatgcatcca ctctggcatc t	21
<210> 1557	
<211> 96	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1557	
ggagtcccat caagttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc	60
agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttac tactgt	96
<210> 1558	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Oryctolagus cuniculus	
<400> 1558	
gcaggcggtt atgttagtgc aggtgttgct	30
<210> 1559	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1559	
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt	33
<210> 1560	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Humanized Antibody	
<400> 1560	
acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgt 318

<210> 1561

<211> 442

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1561

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

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

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

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

 355 360 365
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 370 375 380
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 385 390 395 400
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 405 410 415
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

 420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 1562

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1562

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Asp Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

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

100 105 110

<210> 1563

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1563

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Leu Ser

20 25 30

<210> 1564

<211> 5

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1564

Ser Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 1565

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1565

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

1 5 10

<210> 1566

<211> 16

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1566

Phe Ile Asp Ala Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 1567

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1567

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

 20 25 30

<210> 1568

<211> 4

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1568

Asp Leu Asp Leu

1

<210> 1569

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1569

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 1570

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1570

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

 35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1571

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgcag cctctggaat cgacctcagt agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct 120

ccaggggaagg ggctggagtg gatcggattc attgatgctg gtggtagcgc atactacgcg 180

acctgggcaa aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300

ttgtggggcc aagggacctc cgtcaccgtc tcgagcgctt ccaccaaggc cccatcggtc 360

ttccccctgg caccctcctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggtgcctg 420

gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc 480

ggcgtgcaca ccttccccgc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg 540

gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag 600

cccagcaaca ccaagggtga caagaaagt gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca 660

tgccccaccgt gcccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttctt cttccccca 720

aaaccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 780

gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 840

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacgccagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 900

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggetgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 960

aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaggga gccccgagaa 1020

ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1080

acctgectgg tcaaaggett ctateccagc gacatgcccg tggagtggga gagcaatggg 1140

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc 1200

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt ctctcatgc 1260

tccgtgatgc atgaggetct gcacaaccac tacaccgaga agagcctctc cctgtctccg 1320

ggtaaa 1326

<210> 1572

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1572
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt agctactaca tgacctgggt ccgtcaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg gatcggattc attgatgctg gtggtagcgc atactacgcg 180
acctgggcaa aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacaact gctgtgtatt tctgtgctag agatcttgac 300

ttgtggggcc aaggaccct cgtcacctgc tcgagc 336

<210> 1573
<211> 90
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Humanized Antibody

<400> 1573
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cgacctcagt 90

<210> 1574
<211> 15
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1574
agctactaca tgacc 15

<210> 1575
<
211> 42
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Humanized Antibody

<400> 1575
tgggtccgtc aggtccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 1576
<211> 48
<212> DNA
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1576

ttcattgatg ctggtggtag cgcatactac gcgacctggg caaaaggc 48

<210> 1577

<211> 96

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1577

cgattcacca tctccagaga caattccaag aacacctgtg atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg aactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 1578

<211> 12

<212> DNA

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 1578

gatcttgact tg 12

<210> 1579

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1579

tggggccaag ggacctctgt caccgtctcg agc 33

<210> 1580

<211> 990

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1580

gectccacca agggcccacg ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg cctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccgt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggetgtcct acagtctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360
 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420
 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctec 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag 720
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccctg 840
 ctggactccg acggctcctt cttctctac agcaagctca ccgtggacaa gacaggtgg 900

 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 1581

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1581

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

100 105 110
 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 130 135 140
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 1582

<211> 110

<212> PRT

<213>

Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1582

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asp
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Val Ser Ala

85 90 95
 Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 1583
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Humanized Antibody
 <400> 1583

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 1584
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 1584

Lys Ser Ser Glu Ser Val Tyr Gly Asp Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 1585
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody

<400> 1585

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 1586
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 1586

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 1587

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1587

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 1588

<211> 10

<212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 1588

Ala Gly Gly Tyr Val Ser Ala Gly Val Ala

1 5 10

<210> 1589

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1589

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 1590

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400> 1590

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 1591

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Humanized Antibody

<400

> 1591

gacatcgtgc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgta agtccagtga gagcgtttat ggtgactact tagcctggtt tcagcagaaa 120
 ccaggaaaag ccctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcacc tggagtccca 180
 tcaaggttca gcggcagtgg atctggaaca gaattcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgatgatt ttgcaactta ctactgtgca ggcggttatg ttagtgcagg tgttgctttc 300
 ggcggaggaa ccaaggtgga aatcaaactg acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc 360
 ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

 ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgcctcca atcgggtaac 480
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacagaaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600
 cagggcctga gctcgcctgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 1592

<211> 330
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1592
 gacatcgtgc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttcta agtccagtg gagcgtttat ggtgactact tagcctggtt tcagcagaaa 120

 ccaggaaaag ccctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcacc tggagtccca 180
 tcaaggttca gcggcagtg atctggaaca gaattcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgatgatt ttgcaactta ctactgtgca ggcggttatg ttagtgcagg tgttgctttc 300
 ggcggaggaa ccaaggtgga aatcaaactg 330

 <210> 1593
 <211> 69
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1593
 gacatcgtgc tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgt 69

 <210> 1594
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> *Oryctolagus cuniculus*
 <400> 1594
 aagtccagtg agagcgttta tggtagtac ttagcc 36

 <210> 1595
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1595
 tggtttcagc agaaaccagg aaaagcccct aagcaactga tctat 45
 <210> 1596

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1596
 gatgcatcca ctctggcatc t 21
 <210> 1597

 <211> 96
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1597
 ggagtcccat caaggttcag cggcagtgga tctggaacag aattcactct caccatcagc 60
 agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttac tactgt 96
 <210> 1598
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Oryctolagus cuniculus
 <400> 1598
 gcaggcggtt atgtagtgc aggtgttgct 30
 <210> 1599
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1599

 ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33
 <210> 1600
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Humanized Antibody
 <400> 1600
 acggtagcgg ccccatctgt cttcatcttc cgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgect gctgaataac ttctatcca gagaggccaa agtacagtgg	120
aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
cacaaagtct acgctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc	300
ttcaacaggg gagagtgt	318