



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0135460
(43) 공개일자 2018년12월20일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 35/17 (2014.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01) C12N 5/0783 (2010.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
A61K 35/17 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7031618</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2017년04월13일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년10월31일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/CA2017/050463</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2017/177337
국제공개일자 2017년10월19일</p> <p>(30) 우선권주장
62/323,432 2016년04월15일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
자임워크스 인코포레이티드
캐나다 브리티시 콜럼비아 브이6에이치 3브이9 밴
쿠버 웨스트 8번 애비뉴 540-1385</p> <p>(72) 발명자
밀스, 데이비드 엠.
캐나다 브리티시 콜럼비아 브이6에이치 3브이9 밴
쿠버 웨스트 8번 애비뉴 540-1385 자임워크스 인
코포레이티드 사내</p> <p>(74) 대리인
김영철, 김 순 영</p> |
|---|--|

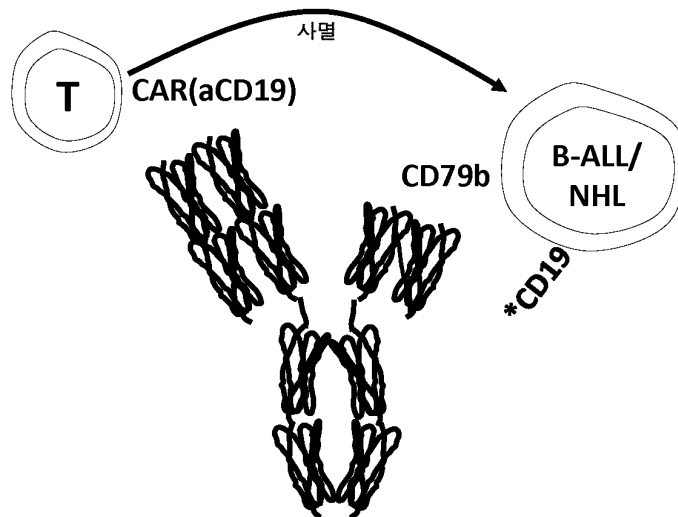
전체 청구항 수 : 총 62 항

(54) 발명의 명칭 면역치료제를 표적으로 하는 다중-특이적 항원-결합 작제물

(57) 요약

면역치료제를 표적하는 다중-특이적 항원-결합 작제물이 기재된다. 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물은 면역치
료제 (예컨대 CAR-T 세포 또는 이중특이적 T-세포 관여체)에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 그리
고 종양-관련 항원에 결합하는 제2 항원 결합 폴리펩타이드 작제물을 포함한다. 종양 세포에 면역치료제의 결합
을 재유도 또는 향상시키기 위한 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물의 이용 방법, 그리고 면역치료제로부터 재
발하거나 상기로 치료에 실패한 환자의 치료 방법이 또한 기재된다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/2878 (2013.01)
C07K 16/30 (2013.01)
C12N 5/0636 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2319/03 (2013.01)
C07K 2319/033 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

면역치료제에 의한 종양 세포 결합의 재유도 방법으로서, 상기 방법이 상기 면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하는 다중-특이적 항원-결합 작제물과 상기 면역치료제의 접촉을 포함하고, 상기 면역치료제가 하기:

i) 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포, 또는

ii) T-세포에 그리고 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제이고,

상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프가 상이한, 방법.

청구항 2

상기 면역치료제로 치료를 받고 있거나 받았던 환자에서 면역치료제의 상기 치료 효과의 연장 방법으로서, 상기 방법이 상기 면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하는 다중-특이적 항원-결합 작제물의 유효량을 상기 환자에 투여하는 것을 포함하고, 상기 면역치료제가 하기:

i) 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포, 또는

ii) T-세포에 그리고 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제이고,

상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프가 상이한, 방법.

청구항 3

면역치료제로 치료를 받고 있거나 받았던 환자에서 암의 치료 방법으로서, 상기 방법이 상기 환자에 다중-특이적 항원-결합 작제물의 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물이 상기 면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하고, 상기 면역치료제가 하기:

i) 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포, 또는

ii) T-세포에 그리고 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제이고,

상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프가 상이한, 방법.

청구항 4

청구항 2 또는 3에 있어서, 상기 환자가 상기 면역치료제로 사전 치료를 받았던, 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 환자가 상기 사전 치료로부터 재발하였거나 상기에 반응하는데 실패하였던, 방법.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 환자가 상기 제2 종양-관련 항원 에피토프에서 감소, 또는 상기의 발현의 손실로 인해 상기 사전 치료로부터 재발하였거나 상기에 반응하는데 실패하였던, 방법.

청구항 7

청구항 5에 있어서, 상기 환자가 상기 제2 종양-관련 항원 에피토프의 발현의 불균질성으로 인해 상기 사전 치료로부터 재발하였거나 상기에 반응하는데 실패하였던, 방법.

청구항 8

청구항 2 또는 3에 있어서, 상기 환자가 상기 면역치료제로 치료를 받고 있고 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물이 상기 면역치료제에 부속 치료로서 투여되는, 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 면역치료제가 조작된 T-세포 또는 조작된 NK 세포이고 상기 T-세포 또는 NK 세포가 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물을 공-발현시키도록 추가로 조작되는, 방법.

청구항 10

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역치료제가 조작된 T-세포 또는 조작된 NK 세포인, 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 조작된 T-세포 또는 조작된 NK 세포가 상기 항원-결합 도메인을 포함하는 T-세포 수용체 (TCR) 또는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 발현시키도록 조작되는, 방법.

청구항 12

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역치료제가 T-세포 및 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제인, 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 치료제가 이중특이적 항체인, 방법.

청구항 14

청구항 12에 있어서, 상기 치료제가 이중특이적 T-세포 관여체 (BiTE)인, 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 상기 면역치료제의 상기 항원-결합 도메인에 결합하는, 방법.

청구항 16

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 항원-결합에 관여되지 않는 상기 면역치료제의 영역에 결합하는, 방법.

청구항 17

상기 CAR 또는 TCR에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하는 다중-특이적 항원-결합 작제물과 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T-세포 수용체 (TCR)을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포의 접촉을 포함하는 T-세포 또는 NK 세포의 활성화 방법으로서, 상기 CAR 또는 TCR이 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 세포가 T-세포인, 방법.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 상기 T-세포가 CAR을 발현시키도록 조작되는, 방법.

청구항 20

청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프가 상기 동일한 항원의 에피토프인, 방법.

청구항 21

청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프가 상이한 항원의 에피토프인, 방법.

청구항 22

청구항 1 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 종양-관련 항원 에피토프가 혈액 암과 관련되는, 방법.

청구항 23

청구항 1 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 종양-관련 항원 에피토프가 혈액 암과 관련되는, 방법.

청구항 24

청구항 1 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 종양-관련 항원 에피토프가 악성 B-세포로 표현되는, 방법.

청구항 25

청구항 1 내지 21 및 24 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 종양-관련 항원 에피토프가 악성 B-세포로 표현되는, 방법.

청구항 26

청구항 1 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 종양-관련 항원 에피토프가 고형 종양과 관련되는, 방법.

청구항 27

청구항 1 내지 21 및 26 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 종양-관련 항원 에피토프가 고형 종양과 관련되는, 방법.

청구항 28

청구항 1 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다중-특이적 항원 결합 작제물이 추가로 스캐폴드를 포함하고 상기 제1 및 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 상기 스캐폴드에 연결되는, 방법.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 스캐폴드가 Fc를 포함하는, 방법.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 Fc가, CH3 서열을 각각 포함하는, 제1 Fc 폴리펩타이드 및 제2 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 상기 제1 Fc 폴리펩타이드에 연결되고 상기 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 상기 제2 Fc 폴리펩타이드에 연결되는, 방법.

청구항 32

청구항 30 또는 31에 있어서, 상기 Fc가 적어도 하나의 CH3 서열에서 아미노산 변형을 포함하는 이중이량체 Fc인, 방법.

청구항 33

청구항 1 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 링커에 의해 연결되는, 방법.

청구항 34

청구항 1 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 각각 독립적으로 Fab, scFv 또는 단일 도메인 항체 (sdAb)인, 방법.

청구항 35

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물이 추가로 하나 이상의 추가의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하는, 방법.

청구항 36

하기를 포함하는, 다중-특이적 항원-결합 작제물로서:

면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물, 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원 결합 폴리펩타이드 작제물,

상기 면역치료제가 하기:

- i) 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포, 또는
- ii) T-세포에 그리고 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제이고,

상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프가 상이한, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 37

청구항 36에 있어서, 상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프가 상기 동일한 항원의 에피토프인, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 38

청구항 36에 있어서, 상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프가 상이한 항원의 에피토프인, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 39

청구항 36 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역치료제 및 상기 제1 종양-관련 항원 에피토프에 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물의 결합이 상기 조작된 T-세포 또는 조작된 NK 세포, 또는 상기 치료제에 의해 결합된 T-세포를 활성화시키는, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 40

청구항 36 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역치료제가 조작된 T-세포 또는 조작된 NK 세포인, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 41

청구항 40에 있어서, 상기 조작된 T-세포 또는 조작된 NK 세포가 상기 항원-결합 도메인을 포함하는 T-세포 수용체 (TCR) 또는 키메라 항원 수용체 (CAR)을 발현시키도록 조작되는, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 42

청구항 36 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역치료제가 T-세포 및 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제인, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 43

청구항 42에 있어서, 상기 치료제가 이중특이적 항체인, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 44

청구항 42에 있어서, 상기 치료제가 이중특이적 T-세포 관여체 (BiTE)인, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 45

청구항 36 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 상기 면역치료제의 상기 항원-결합 도메인에 결합하는, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 46

청구항 36 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 항원-결합에 관여되지 않는 상기 면역치료제의 영역에 결합하는, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 47

청구항 36 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물이 추가로 스캐폴드를 포함하고 상기 제1 및 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 상기 스캐폴드에 연결되는, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 48

청구항 47에 있어서, 상기 스캐폴드가 Fc인, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 상기 Fc가, CH3 서열을 각각 포함하는, 제1 Fc 폴리펩타이드 및 제2 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 50

청구항 49에 있어서, 상기 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 상기 제1 Fc 폴리펩타이드에 연결되고 상기 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 상기 제2 Fc 폴리펩타이드에 연결되는, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 51

청구항 49 또는 50에 있어서, 상기 Fc가 적어도 하나의 CH3 서열에서 아미노산 변형을 포함하는 이중이량체 Fc인, 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 52

청구항 36 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 링커에 의해 연결되는, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 53

청구항 36 내지 52 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 각각 독립적으로 Fab, scFv 또는 단일 도메인 항체 (sdAb)인, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 54

청구항 36 내지 53 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물이 추가로 하나 이상의 추가의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하는, 다중-특이적 항원-결합 작제물.

청구항 55

청구항 36 내지 53 중 어느 한 항에 따른 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물, 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 56

청구항 36 내지 53 중 어느 한 항에 따른 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물을 인코딩하는, 핵산.

청구항 57

청구항 36 내지 53 중 어느 한 항에 따른 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물을 인코딩하는 핵산을 포함하는, 숙주 세포.

청구항 58

약제의 상기 제조에서 청구항 36 내지 53 중 어느 한 항에 따른 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물의, 용도.

청구항 59

청구항 58에 있어서, 상기 약제가 면역치료제에 의한 종양 세포 결합 재유도용인, 용도.

청구항 60

청구항 58에 있어서, 상기 약제가 상기 면역치료제로 치료를 받고 있거나 받았던 환자에서 면역치료제의 상기 치료 효과의 연장용인, 용도.

청구항 61

청구항 58에 있어서, 상기 약제가 면역치료제로 치료를 받고 있거나 받았던 환자에서 암의 치료용인, 용도.

청구항 62

청구항 58에 있어서, 상기 약제가 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T-세포 수용체 (TCR)을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포의 활성화용인, 용도.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001] 종래의 항-암 화학치료제에 비교하여, 면역치료제는 종양 유전적 저항 기전 및 감소된 건강한 조직 독성 프로파일을 극복하기 위해 향상된 능력을 발휘한다. 특히, 종양-관련 항원 (TAAs)에 대한 면역-매개된 종양 세포용해 유도는, 많은 환자에서 오래 지속되는 차도를 제공하는, 조혈 및 고형 조직 신생물 치료 프로토콜을 혁신시켰다. 그러나, 항원-유도된 면역요법 저항 기전은, 정제된 치료 선택의 개발을 필요로 하는, TAA 하향조절을 포함하여, 부각되었다.

[0002] 조작된, TAA-특이적, 키메라 항원 수용체 (CARs)를 발현시키는 T 림프구로 자가조직 입양 세포 요법은 재발성/난치성 B 세포 급성 림프아구성 백혈병 (B-ALL) 환자에서 특히 효과적인 치료 양식이고, 수많은 종양학 징후를 현재 추적하고 있다. 유사하게, 이중특이적 T-세포 관여체 (BiTE) 생물학은 TAAs로 TCR CD3 신호전달 서브유닛의 공-관여에 의해 표적된 세포독성 반응을 촉진시키고, B-ALL 치료에 대하여 승인된다. 이들 접근법이 항원-특이적 세포독성 및 장수하는 면역적 메모리에 대하여 적응성 면역 잠재력을 이용할 수 있어도, BiTE 및 CAR-T 요법 환자의 상당한 백분율은 TAA-음성 종양 변이체 결과물로 인해 재발한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0003] 요약

[0004] 면역치료제를 표적하는 다중-특이적 항원-결합 작제물 그리고 동일한 것의 사용 방법이 본 명세서에서 기재된다. 본 개시내용의 특정 측면은 면역치료제에 의한 종양 세포 결합의 재유도 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하는 다중-특이적 항원-결합 작제물과 면역치료제의 접촉을 포함하고, 상기 면역치료제는 하기: i) 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포, 또는 ii) T-세포에 그리고 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제이고, 상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프는 상이하다.

[0005] 본 개시내용의 일부 측면은 면역치료제로 치료를 받고 있거나 받았던 환자에서 면역치료제의 치료 효과의 연장 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하는 다중-특이적 항원-결합 작제물의 유효량을 환자에 투여하는 것을 포함하고, 상기 면역치료제는 하기: i) 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포, 또는 ii) T-세포에 그리고 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제이고, 상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프는 상이하다.

[0006] 본 개시내용의 일부 측면은 면역치료제로 치료를 받고 있거나 받았던 환자에서 암의 치료 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 환자에 다중-특이적 항원-결합 작제물의 유효량의 투여를 포함하고, 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물은 면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하고, 상기 면역치료제는 하기: i) 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포, 또는 ii) T-세포에 그리고 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제이고, 상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프는 상이하다.

[0007] 본 개시내용의 일부 측면은 CAR 또는 TCR에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하는 다중-특이적 항원-결합 작제물과 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T-세포 수용체 (TCR)을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포의 접촉을 포함하는 T-세포 또는 NK 세포의 활성화 방법에 관한 것이고, 상기 CAR 또는 TCR은 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 포함한다.

[0008] 본 개시내용의 일부 측면은 하기: 면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물, 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하는 다중-특이적 항원-결합 작제물에 관한 것이고, 상기 면역치료제는 하기: i) 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포, 또는 ii) T-세포에 그리고 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제이고, 상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프는 상이하다.

[0009] 본 개시내용의 일부 측면은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 다중-특이적 항원-결합 작제물을 인코딩하는 핵산에 관한 것이다. 일부 측면은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 다중-특이적 항원-결합 작제물을 인코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다.

[0010] 본 개시내용의 특정 측면은 면역치료제에 의한 종양 세포 결합을 재유도하기 위한 다중-특이적 항원-결합 작제물의 용도에 관한 것이고, 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물은 면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물, 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하고, 상기 면역치료제는 하기: i) 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포, 또는 ii) T-세포에 그리고 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제이고, 상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프는 상이하다.

[0011] 본 개시내용의 일부 측면은 면역치료제로 치료를 받고 있거나 받았던 환자에서 면역치료제의 치료 효과를 연장시키기 위한 다중-특이적 항원-결합 작제물의 용도에 관한 것이고, 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물은 면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물, 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하고, 상기 면역치료제는 하기: i) 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포, 또는 ii) T-세포에 그리고 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제이고, 상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프는 상이하다.

[0012] 본 개시내용의 일부 측면은 면역치료제로 치료를 받고 있거나 받았던 환자에서 암을 치료하기 위한 다중-특이적 항원-결합 작제물의 용도에 관한 것이고, 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물은 면역치료제에 결합하는 제1 항

원-결합 폴리펩타이드 작제물, 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하고, 상기 면역치료제는 하기: i) 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포, 또는 ii) T-세포에 그리고 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제이고, 상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프는 상이하다.

[0013] 본 개시내용의 일부 측면은 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T-세포 수용체 (TCR)을 발현시키도록 조작되는 T-세포 또는 NK 세포를 활성화시키기 위한 다중-특이적 항원-결합 작제물의 용도에 관한 것이고, 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물은 CAR 또는 TCR에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하고, 상기 CAR 또는 TCR은 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 포함한다.

[0014] 본 개시내용의 일부 측면은 다중-특이적 항원-결합 작제물 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물은 면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물, 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하고, 상기 면역치료제는 하기: i) 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포, 또는 ii) T-세포에 그리고 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제이고, 상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프는 상이하다.

[0015] 본 개시내용의 일부 측면은 약제의 제조에서 다중-특이적 항원-결합 작제물의 용도에 관한 것이고, 상기 다중-특이적 항원-결합 작제물은 면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물, 그리고 제1 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하고, 상기 면역치료제는 하기: i) 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포, 또는 ii) T-세포에 그리고 제2 종양-관련 항원 에피토프에 결합할 수 있는 치료제이고, 상기 제1 및 제2 종양-관련 항원 에피토프는 상이하다.

도면의 간단한 설명

[0016] **도 1**은 (A) 종양-관련 항원으로서 항-CD 19 CAR-T 및 CD79b를 표적하는 다중-특이적 항원-결합 작제물의 하나의 구현예의 개략도, 및 (B) 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물용 일부 예시적인 포맷을 도시한다.

도 2는, 대조군 RPMI8226 세포 (A)가 아닌, MSLN+ A1847 세포에 항-FLAG x 항-메소텔린 (MSLN) 이중특이적 항체 및 항-FMC63id x 항-MSLN 이중특이적 항체의 결합, 그리고 대조군 A1847 세포 (B)가 아닌, BCMA+ RPMI8226 세포에 항-FLAG x 항-BCMA 이중특이적 항체 및 항-FMC63id x 항-BCMA 이중특이적 항체의 결합을 도시한다.

도 3은 어느 한쪽 HEK293 (A) 또는 일차 CAR-T 세포 (B)에서 안정적으로 발현되는 FMC63을 함유하는 항-CD 19 CAR 작제물에 항-FMC63id x 항-메소텔린 및 항-FMC63id x 항-BCMA 이중특이적 항체의 선택적 결합을 도시한다.

도 4는 CD19-CAR-T 세포가 (A) CD 19-음성 SKOV3 세포가 아닌, CD 19+ Raji 세포로 공-배양시 확고하게 활성화되고, (B) 항-FMC63id x 항-메소텔린 이중특이적 항체가 CAR-T 세포를 재유도하였고 MSLN+ SKOV3 세포의 존재 하에서 활성화를 강력하게 하였고, 항-FMC63id x 항-BCMA 이중특이적 항체가 CAR-T 세포를 재유도하였고 BCMA+ RPMI8226 세포의 존재 하에서 활성화를 강력하게 하였다는 것을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] **상세한 설명**

[0018] 면역치료제를 표적하는 다중-특이적 항원-결합 작제물이 본 명세서에서 기재된다. 특이적으로, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 면역치료제에 그리고 적어도 하나의 종양-관련 항원에 결합할 수 있다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물, 그리고 종양-관련 항원에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함한다. 일부 구현예에서, 면역치료제는, 종양-관련 항원에 결합하는 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작되는 효과기 세포, 예컨대 T-세포 또는 NK 세포일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 T-세포에 그리고 종양-관련 항원에 결합할 수 있는 치료제일 수 있다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 표적되는 종양-관련 항원은 면역치료제에 의해 표적되는 종양-관련 항원과 상이하다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 표적되는 종양-관련 항원은 면역치료제에 의해 표적된 종양-관련 항원과 동일하지만, 다중-특이적 항원-결합 작제물 및 면역치료제는 종양-관련 항원에서 상이한 에피토프에 결합한다.

- [0019] 종양 세포에 면역치료제의 결합을 재유도 또는 향상시키기 위한 다중-특이적 항원-결합 작제물의 사용 방법이 본 명세서에서 또한 기재된다. 이들 방법에 따르면, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 통해 면역치료제에 결합하고, 제2 항원-결합 폴리펩타이드를 통해 종양 세포에서 종양-관련 항원에 결합한다. 제2 항원-결합 폴리펩타이드는 어느 한쪽 면역치료제에 의해 표적된 상이한 종양-관련 항원에 결합하거나, 면역치료제에 의해 표적된 종양-관련 항원에서 상이한 에피토프에 결합한다. 따라서, 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 그것의 동족 종양-관련 항원 또는 에피토프부터 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물에 의해 표적된 종양-관련 항원 또는 에피토프까지 면역치료제의 결합을 재유도시킨다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 종양 세포에서 그것의 동족 종양-관련 항원 또는 에피토프에 결합을 보유하고, 또한 다중-특이적 항원-결합 작제물 및 그것의 동족 종양-관련 항원 또는 에피토프를 통해 종양 세포를 결합시킨다. 이러한 구현예에서, 면역치료제에 의한 종양 세포의 결합은 따라서 향상될 수 있다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 후속 또는 부속 요법으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 면역치료제로 치료를 경합하고 있거나, 이전에 경험하였던 그리고 면역치료제 표적 종양-관련 항원의, 발현에서 감소 또는, 손실의 위험에 처한 환자에 대하여, 면역치료제-유도된 세포용해에 대체 기전을 통해 미반응성일 수 있는 환자에 대하여, 또는 면역치료제 표적 종양-관련 항원의 발현에서 상당한 불균질성을 발휘하는 환자에 대하여.
- [0020] 정의
- [0021] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당해 분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.
- [0022] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 주어진 값으로부터 대략 +/-10% 변화를 지칭한다. 구체적으로 지칭되든 아니든, 그와 같은 변화가 본 명세서에서 제공된 임의의 주어진 값에서 항상 포함되는 것이 이해되어야 한다.
- [0023] 일정 범위의 값이 제공되는 경우, 문맥이 다르게 명확히 지시하지 않는 한 하한의 단위의 10분의 1까지, 그 범위의 상한과 하한 사이 각각의 개입 값이 그 범위 내에 포괄되는 것 그리고 각각의 이들 개입 값이 본 개시내용의 구현예를 형성한다는 것이 이해되어야 한다. 이들 개입 값은 또한 상기 언급된 범위 내에 포함된 더 작은 범위의 상한 및 하한을 나타낼 수 있고 각각의 그와 같은 더 작은 범위는 또한 본 개시내용의 구현예를 형성하여, 상기 언급된 범위에서 한계를 임의의 특이적으로 배제시키도록 한다.
- [0024] 용어 "포괄하는"과 함께 본 명세서에서 사용된 단어 "한" 또는 "그"의 용도는 "하나"를 의미하지만, "하나 이상의", "적어도 하나의" 및 "하나 또는 하나 초과"와 또한 일치한다.
- [0025] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "포괄하는", "갖는", "포괄하는" 및 "함유하는", 그리고 이의 문법적 변화는 포괄적이거나 개방형이고 추가의, 미인용된 요소 및/또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 조성물, 용도 또는 방법과 함께 본 명세서에서 사용된 경우 용어 "으로 본질적으로 구성되는"은 추가의 요소 및/또는 방법 단계가 존재할 수 있다는 것, 그러나 인용된 조성물, 방법 또는 용도가 기능하는 방식에 이들 첨가가 물질적으로 영향을 주지 않는다는 것을 나타낸다. 조성물, 용도 또는 방법과 함께 본 명세서에서 사용된 용어 "으로 구성되는"은 추가의 요소 및/또는 방법 단계의 존재를 배제시킨다. 특정 요소 및/또는 단계를 포함하는 경우 본 명세서에서 기재된 조성물, 용도 또는 방법은 또한, 이들 구현예가 특이적으로 지칭되든 아니든, 특정 구현예에서 본질적으로 그들 요소 및/또는 단계로, 그리고, 다른 구현예에서 그들 요소 및/또는 단계로 구성될 수 있다.
- [0026] 본 명세서에서 논의된 임의의 구현예가 본 명세서에서 개시된 임의의 방법, 용도 또는 조성물에 관하여 시행될 수 있다는 것이 고려되고, 반대도 마찬가지이다.
- [0027] **다중-특이적 항원-결합 작제물**
- [0028] 면역치료제 및 적어도 하나의 종양-관련 항원에 결합할 수 있는 다중-특이적 항원-결합 작제물이 본 명세서에서 기재된다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 면역치료제에 결합하는 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물, 그리고 종양-관련 항원에 결합하는 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 종양-관련 항원에 결합하는 각각의 하나 이상의 추가의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 포함된 각각의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 그것의 표적 항원에 특이적으로 결합한다.
- [0029] 용어 "항원-결합 작제물"은, 항원에 결합할 수 있는, 제제, 예를 들면 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 복합체를 지칭한다. 일부 측면에서, 항원-결합 작제물은 관심의 표적 항원에 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드일 수

있다. 항원-결합 작제물은 단량체, 이량체, 다량체, 단백질, 펩타이드, 단백질 또는 펩타이드 복합체, 항체, 항체 단편, Fab, scFv, 단일 도메인 항체 (sdAb), VHH, 또는 기타 동종일 수 있다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 스캐폴드에 연결된 하나 이상의 항원-결합 모이어티 (예를 들면 Fabs, scFvs, VHHs 또는 sdAbs)를 포함할 수 있다. 다중-특이적 항원-결합 작제물의 예는 아래 기재되고 실시예 섹션에서 제공된다. 다중-특이적 항원-결합 작제물의 일부 예시적인, 비-제한, 포맷은 도 1B에서 보여진다.

[0030] 본 문맥에서, 항원-결합 작제물은 다중-특이적 항원-결합 작제물이다. 용어 "다중-특이적 항원-결합 작제물"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 특유의 결합 특이성을 각각 가진, 둘 이상의 항원-결합 모이어티를 갖는 항원-결합 작제물 (예를 들면 항원-결합 폴리펩타이드 작제물)이다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 2 항원-결합 모이어티를 포함한다 (즉 이중특이적이다). 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 3 항원-결합 모이어티를 포함한다 (즉 삼중특이적이다). 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 3 초과 항원-결합 모이어티, 예를 들어, 4 항원-결합 모이어티를 포함한다.

[0031] 본 개시내용의 특정 구현예는 이중특이적 항원-결합 작제물에 관한 것이다. 용어 "이중특이적 항원-결합 작제물"은, 특유의 결합 특이성을 각각 가진, 2 항원-결합 모이어티를 갖는 항원-결합 작제물 (예를 들면 항원-결합 폴리펩타이드 작제물)을 지칭한다. 예를 들어, 이중특이적 항원-결합 작제물은 제1 항원에서 에피토프에 결합하는 제1 항원-결합 모이어티 그리고 제2 항원에서 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 모이어티를 포함할 수 있거나, 이중특이적 항원-결합 작제물은 제1 항원에서 에피토프에 결합하는 제1 항원-결합 모이어티 그리고 제1 항원에서 상이한 에피토프에 결합하는 제2 항원-결합 모이어티를 포함할 수 있다. 용어 "비파라토프"은 제1 항원-결합 모이어티 및 제2 항원-결합 모이어티가 동일한 항원에서 상이한 에피토프에 결합하는 이중특이적 항원-결합 작제물을 지칭하는데 사용될 수 있다. 비파라토프 항원-결합 작제물은 2 에피토프를 거쳐 단일 항원 분자에 결합할 수 있거나, 상이한 에피토프를 통해 2 별개의 항원 분자, 각각에 결합할 수 있다.

[0032] 일부 구현예에서, 항원-결합 작제물은 항원-결합 폴리펩타이드 작제물인 둘 이상의 항원-결합 모이어티를 포함하고, 각각의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은, 임의로 낙타과 기원 (VHH)의, 독립적으로 Fab, scFv 또는 sdAb 이다.

[0033] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 추가로 스캐폴드를 포함하고 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 스캐폴드에 작동가능하게 연결된다. 용어 "작동가능하게 연결된"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 기재된 성분이 그것의 의도된 방식으로 이들을 기능하게 하는 관계인 것을 의미한다.

[0034] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 항체 또는 항원-결합 항체 단편일 수 있다. 용어 "항체" 및 "면역글로불린"은, 폴리펩타이드가 피분석물 (예를 들면 항원)을 특이적으로 결합하고 인식하는, 면역글로불린 유전자 또는 유전자, 또는 면역글로불린 유전자의 변형된 버전에 의해 인코딩된 폴리펩타이드를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 인식된 면역글로불린 유전자는 카파, 람다, 알파, 감마, 델타, 엡실론 및 뮤 불변 영역 유전자, 뿐만 아니라 무수한 면역글로불린 가변 영역 유전자를 포함한다. 경쇄는 어느 한쪽 카파 또는 람다로서 분류된다. 항체 또는 면역글로불린의 "부류"는 그것의 중쇄에 의해 소유되는 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 지칭한다. 항체의 5 주요 부류가 있고: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM, 몇 개의 이들은 서브클래스 (아이소타입), 예를 들면 IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 및 IgA₂로 추가로 분할될 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 α , δ , ϵ , γ 및 μ , 각각으로 불리운다.

[0035] 예시적인 면역글로불린 (항체) 구조 단위는 폴리펩타이드 쇠의 2 쌍으로 구성되고, 각각의 쌍은 하나의 "경" 쇠 (약 25 kD) 및 하나의 "중" 쇠 (약 50-70 kD)를 갖는다. 각각의 쇠의 N-말단 도메인은 항원 인식을 주로 책임지는 약 100 내지 110 또는 초과 아미노산의 가변 영역을 정의한다. 용어 가변 경쇄 (VL) 및 가변 중쇄 (VH)는 이들 경쇄 및 중쇄 도메인 각각을 지칭한다. IgG1 중쇄는, N- 내지 C-말단으로부터, VH, CH1, CH2 및 CH3 도메인, 각각을 포함한다. 경쇄는 N- 내지 C-말단으로부터 VL 및 CL 도메인을 포함한다. IgG1 중쇄는 CH1과 CH2 도메인 사이 힌지를 포함한다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 IgG, IgM, IgA, IgD 또는 IgE로부터 적어도 하나의 면역글로불린 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 면역글로불린-기반 작제물 예컨대 디아바디 또는 나노바디로부터 또는 상이한 유래된 하나 이상의 면역글로불린 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 중쇄 항체 예컨대 낙타과 항체로부터 적어도 하나의 면역글로불린 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 포유류 항체 예컨대 소 항체, 인간 항체, 낙타과 항체, 마우스 항체 또는 임의의 키메라 항체로부터 적어도 하나의 면역글로불린 도메인을 포함한다.

[0036] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "초가변 영역" (HVR)은 서열에서 초가변이고/이거나 구조적으로 정의된

루프 ("초가변 루프")를 형성하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역을 지칭한다. 일반적으로, 원상태 4-쇄 항체는 6 HVRs; VH에서 3 (H1, H2, H3), 및 VL에서 3 (L1, L2, L3)을 포함한다. HVRs는 일반적으로 아미노산 잔기를 초가변 루프로부터 및/또는 상보성 결정 영역 (CDRs)로부터 포함하고, 후자는 최고 서열 가변성이고/이거나 항원 인식에서 관여된다. VH에서 CDR1을 예외로, CDRs는 일반적으로 초가변 루프를 형성하는 아미노산 잔기를 포함한다. 용어 초가변 영역 (HVRs) 및 상보성 결정 영역 (CDRs)은 항원-결합 영역을 형성하는 가변 영역의 부분에 관련하여 상호교환적으로 본 명세서에서 사용된다. 이 특정 영역은 하기에 의해 기재되어 있고: Kabat 등, U.S. Dept. of Health and Human Services, Sequences of Proteins of Immunological Interest (1983) 및 Chothia 등, J Mol Biol, 196:901-917 (1987), 여기에서 정의는 서로에 대해 비교된 경우 아미노산 잔기의 중첩 또는 서브셋을 포함한다. 그럼에도 불구하고, CDR을 지칭하기 위한 어느 한쪽 정의의 적용은 본 명세서에서 정의된 및 사용된 바와 같이 용어의 범위 내인 것으로 의도된다.

- [0037] 항원-결합 폴리펩타이드 작제물
- [0038] 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 둘 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하고, 이들 중 하나는 면역치료제에 결합 (예를 들면 특이적으로 결합)하고, 이들의 하나 이상은 각각 독립적으로 중양-관련 항원에 결합 (예를 들면 특이적으로 결합)한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 면역글로불린-기반 작제물, 예를 들어, 항체 단편이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은, 비제한적으로, 안티칼린, 과미노머, 아피머, 알파바디, DARPin 또는 아비머를 포함하는, 비-면역글로불린 기반 항체 모방체 포맷일 수 있다.
- [0039] 특정 구현예에서, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 각각 독립적으로, 다중-특이적 항원-결합 작제물의 의도된 적용에 의존하여, Fab, scFv 또는 sdAb일 수 있다.
- [0040] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 포함된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물의 적어도 하나는 Fab 단편일 수 있다. "단편" (또한 단편 항원-결합으로 칭함)은 경쇄 및 중쇄, 각각에서 가변 도메인 VL 및 VH와 함께 중쇄의 제1 불변 도메인 (CH1) 및 경쇄의 불변 도메인 (CL)을 함유한다. 가변 도메인은, 항원-결합에서 관여되는, CDRs를 포함한다. Fab' 단편은, 항체 힌지 영역으로부터 하나 이상의 시스테인을 포함하는, 중쇄 CH1 도메인의 C-말단에서 몇몇 아미노산 잔기의 첨가에 의해 Fab 단편과 상이하다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 포함된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 중 하나는 Fab' 단편일 수 있다.
- [0041] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "단일-쇄"는 펩타이드 결합에 의해 선형으로 연결된 아미노산 단량체를 포함하는 분자를 지칭한다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 포함된 하나 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 단일-쇄 Fab 분자, 즉 Fab 경쇄 및 Fab 중쇄가 단일 펩타이드 쇠를 형성하기 위해 펩타이드 링커에 의해 연결되는 Fab 분자일 수 있다. 예를 들어, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 포함된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 단일-쇄 Fab 분자인 일부 구현예에서에서, Fab 경쇄의 C-말단은 단일-쇄 Fab 분자에서 Fab 중쇄의 N-말단에 연결될 수 있다.
- [0042] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 포함된 적어도 하나의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 단일-쇄 Fv (scFv)일 수 있다. "scFv"는 단일 폴리펩타이드 쇠에서 항체의 중쇄 가변 도메인 (VH) 및 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함한다. scFv는 항원 결합을 위하여 scFv가 원하는 구조를 형성하게 하는 VH와 VL 도메인 사이 폴리펩타이드 링커를 임의로 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, scFv는 폴리펩타이드 링커에 의해 VH의 그것의 C-말단부터 N-말단까지 연결된 VL을 포함할 수 있다. 대안적으로, scFv는 폴리펩타이드 쇠 또는 링커에 의해 VL의 N-말단에 그것의 C-말단을 통해 연결된 VH를 포함할 수 있다. scFvs의 검토를 위하여 하기 참조: Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994).
- [0043] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 포함된 적어도 하나의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 단일 도메인 항체 (sdAb) 포맷일 수 있다. sdAb 포맷은 단일 면역글로불린 도메인을 지칭한다. sdAb는, 예를 들어, 낙타과 기원일 수 있다. 낙타과 항체는 경쇄가 부족하고 그것의 항원-결합 부위는 단일 도메인, 일명 "VHH"로 구성된다. sdAb는 3 항원-결합 부위: CDR1, CDR2 및 CDR3을 형성하는 3 CDR/초가변 루프를 포함한다. SdAbs는 상당히 안정하고, 예를 들어, 항체의 Fc 쇠와 융합으로서 발현하기 쉽다 (참조, 예를 들어, Harmsen & De Haard, *Appl. Microbiol Biotechnol.* 77(1): 13-22 (2007)).
- [0044] 특정 구현예에서, 중양-관련 항원을 결합시키는 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 포함된 적어도 하나의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 중양-관련 항원용 천연 리간드, 또는 그와 같은 리간드의 기능적 단편일 수 있

다. 그 예는, 비제한적으로, 플레이트 (FR α 용 리간드), 재조합 EGF (EGFR용 리간드) 또는 Wnt5a (ROR1용 리간드)를 포함한다.

- [0045] 포맷
- [0046] 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 둘 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 모듈 및 선택적인 스캐폴드 모듈을 포함하는 모듈러 구조를 갖는 것으로 간주될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 이들 모듈이 상이한 포맷을 갖는 다중-특이적 항원-결합 작제물을 제공하기 위해 다양한 방식으로 조합될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 이들 포맷은 일반적으로 기술-공지된 항체 포맷에 기반되고 (참조, 예를 들어, 하기에 의한 검토: Brinkmann & Kontermann, MABS, 9(2): 182-212 (2017), 및 Muller & Kontermann, "Bispecific Antibodies" in Handbook of Therapeutic Antibodies, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. (2014)), 상기 기재된 것 그리고 도 1B에서 보여진 다중-특이적 항원-결합 작제물의 예시적인, 비-제한, 포맷을 포함한다.
- [0047] 스캐폴드가 부족한 다중-특이적 항원-결합 작제물은 전형적으로 하나 이상의 링커에 의해 작동가능하게 연결된 둘 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함한다. 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 scFvs, Fabs, sdAbs, 또는 이의 조합의 형태일 수 있다. 예를 들어, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물로서 scFvs를 사용하여, 포맷 예컨대 탠덤 scFv ((scFv)₂ 또는 taFv) 또는 트리플바디 (3 scFvs)는 작제될 수 있고, 여기에서 scFvs는 가요성 링커에 의해 함께 연결된다. scFvs는 또한, 짧은 링커 (일반적으로 길이 약 5 아미노산)에 의해 연결된, 2, 3 및 4 scFvs, 각각을 포함하는, 디아바디, 트리아바디 및 테트라바디 (탠덤 디아바디 또는 TandAbs) 포맷을 작제하는데 사용될 수 있다. 링커의 제한된 길이는 헤드-투-테일 방식으로 scFvs의 이량체화를 초래한다. 임의의 이전의 포맷에서, scFvs는 영역간 디설파이드 결합의 봉입체에 의해 추가로 안정화될 수 있다. 예를 들어, 디설파이드 결합은 각각의 쇄에서 (예를 들어, VH내 위치 44 및 VL내 100에서) 추가의 시스테인 잔기의 도입을 통해 VL과 VH 사이 도입될 수 있거나 (참조, 예를 들어, Fitzgerald 등, Protein Engineering, 10:1221-1225 (1997)), 디설파이드 결합은 DART 포맷을 갖는 작제물을 제공하기 위해 2 VHs 사이 도입될 수 있다 (참조, 예를 들어, Johnson 등, J Mol. Biol., 399:436-449 (2010)).
- [0048] 유사하게, 적합한 링커를 통해 함께 연결된, 둘 이상의 sdAbs, 예컨대 VHs 또는 VHHs를 포함하는 포맷은 다중-특이적 항원-결합 작제물을 위하여 사용될 수 있다.
- [0049] 스캐폴드가 부족한 다중-특이적 항원-결합 작제물 포맷의 다른 예는, Fab 단편이 링커 또는 IgG 힌지 영역을 통해 연결되는, Fab 단편, 예를 들어, Fab2, F(ab')₂ 및 F(ab')₃ 포맷에 기반된 것을 포함한다.
- [0050] 상이한 형태로 항원-결합 폴리펩타이드 작제물의 조합은 대체 스캐폴드-없는 포맷을 생성하는데 또한 이용될 수 있다. 예를 들어, scFv 또는 sdAb는 2가 (Fab-scFv/sdAb) 또는 3가 (Fab-(scFv)₂ 또는 Fab-(sdAb)₂) 작제물을 초래하는 Fab 단편의 경쇄 및 중쇄의 어느 한쪽 또는 양쪽의 C-말단에 융합될 수 있다. 유사하게, 1 또는 2 scFvs 또는 sdAbs는 F(ab') 단편의 힌지 영역에서 융합되어 3가 또는 4가 F(ab')₂-scFv/sdAb 작제물을 생산할 수 있다.
- [0051] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 둘 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 및 하나 이상의 링커를 포함하고, 스캐폴드를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 scFvs, Fabs, sdAbs, 또는 이의 조합인, 둘 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 및 하나 이상의 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 scFvs인, 둘 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 및 하나 이상의 링커를 포함한다.
- [0052] 스캐폴드를 포함하는 다중-특이적 항원-결합 작제물은 적합한 스캐폴드에 둘 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 연결시킴으로써 작제될 수 있다. 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 상기 기재된 형태 (예를 들면 scFvs, Fabs 및/또는 sdAbs)의 하나 또는 조합일 수 있다. 적합한 스캐폴드의 예는 아래에 더 상세히 기재되고, 비제한적으로, 면역글로불린 Fc 영역, 알부민, 알부민 유사체 및 유도체, 이중이량체화 펩타이드 (예컨대 류신 지퍼, Jun 및 Fos에서 유래된 이중이량체-형성 "지퍼" 펩타이드, IgG CH1 및 CL 도메인 또는 바마세-바스타 독소), 사이토카인, 케모카인 또는 성장 인자를 포함한다. 다른 예는 IBC Pharmaceuticals, Inc. 및 Immunomedics에 의해 개발된 DOCK-및-LOCK™(DNL™) 기술에 기반된 다중-특이적 항원-결합 작제물을 포함한다 (참조, 예를 들어, Chang, 등, Clin Cancer Res 13:5586s-5591s (2007)).
- [0053] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 둘 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 및 스캐폴드를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 둘 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 그리고

IgG Fc 영역에서 기반되는 스캐폴드, 알부민 또는 알부민 유사체 또는 유도체를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은, CH3 서열, 및 임의로 CH2 서열을 각각 포함하는, 제1 Fc 폴리펩타이드 및 제2 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 이량체 또는 이종이량체 Fc일 수 있는, Fc에 기반되는 스캐폴드를 포함한다.

[0054] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 제1 및 제2 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 Fc를 포함하고, 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 제1 Fc 폴리펩타이드에 작동가능하게 연결되고 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 제2 Fc 폴리펩타이드에 작동가능하게 연결된다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 제1 및 제2 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 Fc를 포함하고, 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은, 링커와 함께 또는 링커 없이, 제1 Fc 폴리펩타이드 또는 제2 Fc 폴리펩타이드의 C-말단에 작동가능하게 연결된다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 CH1 및 VH를 포함하는 중쇄 폴리펩타이드 그리고 CL 및 VL을 포함하는 경쇄 폴리펩타이드를 포함하고, 여기에서 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 VL의 N-말단, CL의 C-말단, 또는 VH의 N-말단에, 링커와 함께 또는 링커 없이, 작동가능하게 연결된다.

[0055] "항체" 또는 "이중-가변 도메인 면역글로불린" (DVD) 포맷에서 다중-특이적 항원-결합 작제물을 포함하는, 3 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하는 다중-특이적 항원-결합 작제물이 본 명세서에서 또한 고려된다 (참조, 예를 들면 미국 특허 출원 공개 번호 US2006/0025576, 및 Wu 등, Nature Biotechnology 25:1290-1297 (2007)).

[0056] 특정 구현예는 다중-특이적 항원-결합 작제물이 또한 면역치료제에 뿐만 아니라 상기 표적 종양-관련 항원에 결합하는 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하는 "이중 작용 Fc" 또는 "DAF"를 포함할 수 있다는 것을 고려한다 (참조, 미국 특허 출원 공개 번호 US2008/0069820, 예를 들어).

[0057] 스캐폴드

[0058] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 스캐폴드를 포함한다. 스캐폴드는 펩타이드, 폴리펩타이드, 폴리머, 나노입자 또는 다른 화학 독립체일 수 있다. 스캐폴드가 폴리펩타이드인 경우, 다중-특이적 항원-결합 작제물의 각각의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 폴리펩타이드 스캐폴드의 N- 또는 C-말단 어느 한쪽에 연결될 수 있다. 하나 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이, 예를 들어, 링커와 함께 또는 링커 없이 아미노산의 측쇄를 통해 N- 또는 C-말단 이외 영역에 연결되는 폴리펩타이드 스캐폴드를 포함하는 다중-특이적 항원-결합 작제물은 특정 구현예에서 또한 고려된다.

[0059] 스캐폴드가 펩타이드 또는 폴리펩타이드인 구현예에서, 항원-결합 작제물은 유전적 융합 또는 화학 콘주게이션에 의해 스캐폴드에 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 스캐폴드가 폴리머 또는 나노입자인 경우, 항원-결합 작제물은 화학 콘주게이션에 의해 스캐폴드에 연결될 수 있다.

[0060] 수많은 단백질 도메인은 2 상이한 항원-결합 폴리펩타이드의 선택적 쌍을 포함하는 그리고 스캐폴드를 형성하는데 사용될 수 있는 당해 기술에 공지되어 있다. 일 예는 함께 선택적으로 짝짓기하는 류신 지퍼 도메인 예컨대 Fos 및 Jun이다 (Kostelny, 등, J Immunol, 148:1547-53 (1992); Wranik, 등, J. Biol. Chem., 287: 43331-43339 (2012)). 다른 선택적으로 짝짓기 분자 쌍은, 예를 들어, 바마세 바스타 쌍 (Deyev, 등, Nat Biotechnol, 21:1486-1492 (2003)), DNA 가닥 쌍 (Chaudri, 등, FEBS Letters, 450(1-2):23-26 (1999)) 및 분할 형광 단백질 쌍 (국제 특허 공개 번호 WO 2011/13504)를 포함한다.

[0061] 단백질 스캐폴드의 다른 예는 면역글로불린 Fc 영역, 알부민, 알부민 유사체 및 유도체, 독소, 사이토카인, 케모카인 및 성장 인자를 포함한다. 항원-결합 모이어티와 조합으로 단백질 스캐폴드의 용도는, 예를 들어, 하기에 기재되어 있다: Müller 등, J Biol Chem, 282:12650-12660 (2007); McDonough 등, Mol Cancer Ther, 11:582-593 (2012); Vallera 등, Clin Cancer Res, 11:3879-3888 (2005); Song 등, Biotech Appl Biochem, 45:147-154 (2006), 및 미국 특허 출원 공개 번호 US2009/0285816.

[0062] 예를 들어, 알부민에 항원-결합 모이어티 예컨대 scFvs, 디아바디 또는 단일 쇠 디아바디 융합은 항원-결합 모이어티의 혈청 반감기를 개선하는 것으로 나타났다 (Müller 등, 앞에서 언급한 것). 항원-결합 모이어티는, 임의로 링커를 통해, 알부민의 N- 및/또는 C- 말단에 융합될 수 있다.

[0063] 수송체 폴리펩타이드가 준-원상태 알부민을 형성하기 위해 자가-조립하는 정도로 알부민 단백질의 분절화에 의해 수득된 2 수송체 폴리펩타이드를 포함하는 이종다량체의 형태로 알부민의 유도체는 기재되어 있다 (참조 국제 특허 공개 번호 WO 2012/116453 및 WO 2014/012082). 알부민의 분절화의 결과로서, 이종다량체는 4 말단을 포함하고 따라서, 임의로 링커를 통해, 최대 4 상이한 항원-결합 모이어티에 융합될 수 있다.

- [0064] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 단백질 스캐폴드를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 (아래 기재된 바와 같이) Fc 영역, 알부민 또는 알부민 유사체 또는 유도체에 기반되는 단백질 스캐폴드를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민 (HSA), 또는 알부민 유사체 또는 유도체에 기반되는 단백질 스캐폴드를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 국제 특허 공개 번호 WO 2012/116453 또는 WO 2014/012082에서 기재된 바와 같이 알부민 유도체에서 기반되는 단백질 스캐폴드를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 scFvs의 형태인 둘 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 그리고 국제 특허 공개 번호 WO 2012/116453 또는 WO 2014/012082에서 기재된 바와 같이 알부민 유도체에 기반되는 단백질 스캐폴드를 포함한다.
- [0065] Fc 영역
- [0066] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 Fc 영역에 기반되는 스캐폴드를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "Fc 영역", "Fc" 또는 "Fc 도메인"은 불변 영역의 적어도 한 부분을 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 지칭한다. 용어는 원상태 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 본 명세서에서 다르게 특정되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은, 하기에서 기재된 바와 같이, EU 지수로 또한 불리우는, EU 넘버링 시스템에 따른 것이다: Kabat 등, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). 이량체 Fc의 "Fc 폴리펩타이드"는 이량체 Fc 도메인을 형성하는 2 폴리펩타이드 중 하나, 즉 안정한 자가-회합할 수 있는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 불변 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 지칭한다. 예를 들어, 이량체 IgG Fc의 Fc 폴리펩타이드는 IgG CH2 및 IgG CH3 불변 도메인 서열을 포함한다.
- [0067] Fc 도메인은 어느 한쪽 CH3 도메인 또는 CH3 및 CH2 도메인을 포함한다. CH3 도메인은, 이량체 Fc의 각각의 2 Fc 폴리펩타이드로부터의 것인, 2 CH3 서열을 포함한다. CH2 도메인은, 이량체 Fc의 각각의 2 Fc 폴리펩타이드로부터의 것인, 2 CH2 서열을 포함한다.
- [0068] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 1 또는 2 CH3 서열을 포함하는 Fc를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc는, 하나 이상의 링커와 함께 또는 없이, 제1 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 및 제2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물에 커플링된다. 일부 구현예에서, Fc는 인간 Fc에 기반된다. 일부 구현예에서, Fc는 인간 IgG Fc, 예를 들어 인간 IgG1 Fc에 기반된다. 일부 구현예에서, Fc는 이종이량체 Fc이다. 일부 구현예에서, Fc는 1 또는 2 CH2 서열을 포함한다.
- [0069] 일부 구현예에서, Fc는 1 또는 2 CH3 서열을 포함하고 이들 중 적어도 하나는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc는 1 또는 2 CH2 서열을 포함하고, 이들 중 적어도 하나는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc는 단일 폴리펩타이드로 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, Fc는 다중 펩타이드, 예를 들면 2 폴리펩타이드로 구성될 수 있다.
- [0070] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 국제 특허 공개 번호 WO 2012/058768 또는 국제 특허 공개 번호 WO 2013/063702에서 기재된 바와 같이 Fc를 포함한다.
- [0071] 변형된 CH3 도메인
- [0072] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 변형된 CH3 도메인을 포함하는 이종이량체 Fc를 포함하고, 여기서 변형된 CH3 도메인은 비대칭으로 변형된 CH3 도메인이다. 이종이량체 Fc는 2 중쇄 불변 도메인 폴리펩타이드: 상호교환적으로 사용될 수 있는 단 Fc가 하나의 제1 Fc 폴리펩타이드 및 하나의 제2 Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 Fc 폴리펩타이드 및 제2 Fc 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 일반적으로, 제1 Fc 폴리펩타이드는 제1 CH3 서열을 포함하고 제2 Fc 폴리펩타이드는 제2 CH3 서열을 포함한다.
- [0073] 비대칭 방식으로 도입된 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 2 CH3 서열은, 2 CH3 서열이 이량체화하는 경우, 동종이량체 보다는, 이종이량체 Fc를 일반적으로 초래한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "비대칭 아미노산 변형"은 제1 CH3 서열상의 특정 위치에서 아미노산이 동일한 위치에서 제2 CH3 서열상의 아미노산과 상이한 변형을 지칭한다. 비대칭 아미노산 변형을 포함하는 CH3 서열에 대하여, 제1 및 제2 CH3 서열은, 동종이량체 보다는, 이종이량체를 형성하기 위해 전형적으로 우선적으로 짝짓기할 것이다. 이들 비대칭 아미노산 변형은 각각의 서열상의 동일한 각각의 아미노산 위치에서 2 아미노산 중 단 하나의 변형, 또는 각각의 제1 및 제2 CH3 서열상의 동일한 각각의 위치에서 각각의 서열상의 양쪽 아미노산의 상이한 변형의 결과일 수 있다. 이종이량체 Fc의 제1 및 제2 CH3 서열은 하나의 또는 하나 초과개의 비대칭 아미노산 변형을 포함할 수 있다.

- [0074] 표 A는, 전장 인간 IgG1 중쇄의 아미노산 231 내지 447에 상응하는, 인간 IgG1 Fc 서열의 아미노산 서열을 제공한다. CH3 서열은 전장 인간 IgG1 중쇄의 아미노산 341-447을 포함한다.
- [0075] 전형적으로, Fc는 이량체화할 수 있는 2 중쇄 폴리펩타이드 서열 (A 및 B)를 포함한다. 일부 구현예에서, Fc의 한쪽 또는 양쪽 폴리펩타이드 서열은, EU 넘버링을 사용하여, 하나 이상의 하기 위치: L351, F405, Y407, T366, K392, T394, T350, S400 및/또는 N390에서 변형을 포함할 수 있다.
- [0076] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 위치 F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 포함하는 제1 폴리펩타이드 서열을 갖는 변형된 CH3 도메인을 포함하는 이종이량체 Fc를 포함하고, 임의로 추가로 위치 L351에서 아미노산 변형, 및 위치 T366 및 T394에서 아미노산 변형을 포함하는 제2 폴리펩타이드 서열을 포함하고, 임의로 추가로 위치 K392에서 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 변형된 CH3 도메인의 제1 폴리펩타이드 서열은 위치 F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 포함하고, 임의로 추가로 위치 L351에서 아미노산 변형을 포함하고, 변형된 CH3 도메인의 제2 폴리펩타이드 서열은 위치 T366 및 T394에서 아미노산 변형을 포함하고, 임의로 추가로 위치 K392에서 아미노산 변형을 포함하고, 위치 F405에서 아미노산 변형은 F405A, F405I, F405M, F405S, F405T 또는 F405V이고; 위치 Y407에서 아미노산 변형은 Y407I 또는 Y407V이고; 위치 T366에서 아미노산 변형은 T366I, T366L 또는 T366M이고; 위치 T394에서 아미노산 변형은 T394W이고; 위치 L351에서 아미노산 변형은 L351Y이고, 위치 K392에서 아미노산 변형은 K392F, K392L 또는 K392M이다.
- [0077] 일부 구현예에서, Fc의 제1 폴리펩타이드 서열은 위치 F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 포함하고, 임의로 추가로 위치 L351에서 아미노산 변형을 포함하고, Fc의 제2 폴리펩타이드 서열은 위치 T366 및 T394에서 아미노산 변형을 포함하고, 임의로 추가로 위치 K392에서 아미노산 변형을 포함하고, 위치 F405에서 아미노산 변형은 F405A, F405I, F405M, F405S, F405T 또는 F405V이고; 위치 Y407에서 아미노산 변형은 Y407I 또는 Y407V이고; 위치 T366에서 아미노산 변형은 T366I, T366L 또는 T366M이고; 위치 T394에서 아미노산 변형은 T394W이고; 위치 L351에서 아미노산 변형은 L351Y이고, 위치 K392에서 아미노산 변형은 K392F, K392L 또는 K392M이고, Fc의 제1 및 제2 폴리펩타이드 서열의 한쪽 또는 양쪽은 추가로 아미노산 변형 T350V를 포함한다.
- [0078] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 위치 F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 포함하는 제1 폴리펩타이드 서열을 갖는 변형된 CH3 도메인을 포함하는 이종이량체 Fc를 포함하고, 임의로 추가로 위치 L351에서 아미노산 변형을 포함하고, 위치 T366 및 T394에서 아미노산 변형을 포함하는 제2 폴리펩타이드 서열, 및 임의로 추가로 위치 K392에서 아미노산 변형을 포함하고, 제1 폴리펩타이드 서열은 추가로 위치 S400 또는 Q347의 한쪽 또는 양쪽에서 아미노산 변형을 포함하고/하거나 제2 폴리펩타이드 서열은 추가로 위치 K360 또는 N390의 한쪽 또는 양쪽에서 아미노산 변형을 포함하고, 여기에서 위치 S400에서 아미노산 변형은 S400E, S400D, S400R 또는 S400K이고; 위치 Q347에서 아미노산 변형은 Q347R, Q347E 또는 Q347K이고; 위치 K360에서 아미노산 변형은 K360D 또는 K360E이고, 위치 N390에서 아미노산 변형은 N390R, N390K 또는 N390D이다.
- [0079] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은, 표 A에서 나타낸 바와 같이, 변이체 1, 변이체 2, 변이체 3, 변이체 4 또는 변이체 5 중 어느 하나의 변형을 포함하는 변형된 CH3 도메인을 포함하는 이종이량체 Fc를 포함한다.

표 A: IgG1 Fc 서열

인간 IgG1 Fc 서열 231-447 (EU-넘버링)	APELLGGP S VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDV SH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV S VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREP QVYTLPP S RDELTKNQ V S LTCLVKGF YP S DIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 식별 번호: 9)	
변이체 IgG1 Fc 서열 (231-447)	쇄	돌연변이
1	A	L351Y_F405A_Y407V
	B	T3 66LK3 92M_T394W
2	A	L351Y_F405A_Y407V
	B	T3 66LK3 92LT3 94W
3	A	T350V_L351Y_F405A_Y407V
	B	T350V_T3 66L_K3 92L_T3 94W
4	A	T350V_L351Y_F405A_Y407V
	B	T350V_T3 66L_K3 92M_T3 94W
5	A	T350V_L351Y_S400E_F405A_Y407V
	B	T350V_T3 66L_N3 90R_K3 92M_T3 94W

[0080]

[0081]

일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 위치 F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열, 및 위치 T394에서 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열을 갖는 변형된 CH3 도메인을 포함하는 이중이량체 Fc를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중이량체 Fc는 L351Y, F405A, 및 Y407V로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열, 및 T366L, T366I, K392L, K392M, 및 T394W로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열을 가진 변형된 CH3 도메인을 포함한다.

[0082]

일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 위치 L351, F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열, 및 위치 T366, K392, 및 T394에서 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열, 그리고 위치 Q347에서 아미노산 변형을 추가로 포함하는 제1 또는 제2 CH3 서열 중 하나, 그리고 위치 K360에서 아미노산 변형을 추가로 포함하는 다른 CH3 서열을 갖는 변형된 CH3 도메인을 포함하는 이중이량체 Fc를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중이량체 Fc는 위치 L351, F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열, 및 위치 T366, K392, 및 T394에서 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열, 위치 Q347에서 아미노산 변형을 추가로 포함하는 제1 또는 제2 CH3 서열 중 하나, 그리고 위치 K360에서 아미노산 변형을 추가로 포함하는 다른 CH3 서열을 가진 변형된 CH3 도메인을 포함하고 상기 CH3 서열의 한쪽 또는 양쪽은 추가로 아미노산 변형 T350V를 포함한다.

[0083]

일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 위치 L351, F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열, 및 위치 T366, K392, 및 T394에서 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열 그리고 D399R 또는 D399K의 아미노산 변형을 추가로 포함하는 상기 제1 및 제2 CH3 서열 중 하나 그리고 하나 이상의 T411E, T411D, K409E, K409D, K392E 및 K392D를 포함하는 다른 CH3 서열을 갖는 변형된 CH3 도메인을 포함하는 이중이량체 Fc를 포함한다. 일부 구현예에서, 이중이량체 Fc는 위치 L351, F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열, 및 위치 T366, K392, 및 T394에서 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열, D399R 또는 D399K의 아미노산 변형을 추가로 포함하는 상기 제1 및 제2 CH3 서열 중 하나 그리고 하나 이상의 T411E, T411D, K409E, K409D, K392E 및 K392D를 포함하는 다른 CH3 서열을 가진 변형된 CH3 도메인을 포함하고, 상기 CH3 서열 중 한쪽 또는 양쪽은 추가로 아미노산 변형 T350V를 포함한다.

[0084]

일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 위치 L351, F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 갖는 제1 CH3 서열, 및 위치 T366, K392, 및 T394에서 아미노산 변형을 갖는 제2 CH3 서열을 갖는 변형된 CH3 도메인을 포함

하는 이종이량체 Fc를 포함하고, 상기 CH3 서열의 한쪽 또는 양쪽은 추가로 T350V의 아미노산 변형을 포함한다.

- [0085] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 위치 Y407에서 아미노산 변형을 포함하는 제1 폴리펩타이드 서열, 및 위치 T366 및 K409에서 아미노산 변형을 포함하는 제2 폴리펩타이드 서열을 갖는 변형된 CH3 도메인을 포함하는 이종이량체 Fc를 포함한다. 일부 구현예에서, 변형된 CH3 도메인의 제1 폴리펩타이드 서열은 위치 Y407에서 아미노산 변형을 포함하고, 변형된 CH3 도메인의 제2 폴리펩타이드 서열은 위치 T366 및 K409에서 아미노산 변형을 포함하고, 위치 Y407에서 아미노산 변형은 Y407A, Y407I, Y407L 또는 Y407V이고; 위치 T366에서 아미노산 변형은 T366A, T366I, T366L, T366M 또는 T366V이거나, 위치 K409에서 아미노산 변형은 K409F, K409I, K409S 또는 K409W이다.
- [0086] 특정 구현예에서, Fc에 의해 포함된 하나 이상의 비대칭 아미노산 변형은 이종이량체 CH3 도메인이 야생형 동종이량체 CH3 도메인에 비교할만한 안정성을 갖는 이종이량체 Fc의 형성을 촉진시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 비대칭 아미노산 변형은 이종이량체 Fc 도메인이 야생형 동종이량체 Fc 도메인에 비교할만한 안정성을 갖는 이종이량체 Fc 도메인의 형성을 촉진시킨다.
- [0087] 일부 구현예에서, CH3 도메인의 안정성은, 예를 들어 시차 주사 열량측정 (DSC)에 의해, CH3 도메인의 용융 온도 (Tm) 측정에 의해 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 비대칭 아미노산 변형은 CH3 도메인이 상응하는 대칭 야생형 동종이량체 CH3 도메인에 대하여 관측하였던 것의, 약 8°C 이내, 예를 들어, 약 7°C, 약 6°C, 약 5°C, 또는 약 4°C 이내인 시차 주사 열량측정 연구에서 용융 온도 (Tm)을 통해 관측된 경우 안정성을 갖는 이종이량체 Fc 도메인의 형성을 촉진시킨다.
- [0088] 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc의 CH3 도메인은 약 68°C 이상, 약 70°C 이상, 약 72°C 이상, 73°C 이상, 약 75°C 이상, 약 78°C 이상, 약 80°C 이상, 약 82°C 이상, 또는 약 84°C 이상의 용융 온도 (Tm)을 가질 수 있다.
- [0089] 일부 구현예에서, 변형된 CH3 서열을 포함하는 이종이량체 Fc는 발현된 생성물에서 동종이량체 Fc에 비교된 경우 적어도 약 75%의 순도로 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 이종이량체 Fc는 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과 또는 약 97% 초과 순도로 형성된다. 일부 구현예에서, Fc는 발현된 경우 약 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 초과 순도로 형성된 이종이량체이다.
- [0090] 이종이량체 Fc 형성을 촉진시키기 위해 모노머성 Fc 폴리펩타이드의 추가의 변형 방법은 당해 기술에 공지되어 있고, 예를 들어, 하기에서 기재된 것을 포함한다: 국제 특허 공개 번호 WO 96/027011 (놈 인투 홀), Gunasekaran 등, 15 J Biol Chem, 285, 19637-46 (2010) (선택적 이종이량체화를 달성하기 위한 정전 설계), Davis 등, Prot Eng Des Sel, 23(4): 195-202 (2010) (가닥 교환 조각된 도메인 (SEED) 기술), 및 Labrijn 등, Proc Natl Acad Sci USA, 110(13):5145-50 (2013) (Fab-아암 교환).
- [0091] CH2 도메인
- [0092] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 CH2 도메인을 포함하는 Fc를 포함한다. Fc의 CH2 도메인의 하나의 예는 표 A에서 보여준 서열의 아미노산 231-340이다. 몇 개의 효과기 기능은, 항체의 Fc에 결합하는, Fc 수용체 (FcRs)에 의해 매개된다.
- [0093] 용어 "Fc 수용체" ("FcR")은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기재하는데 사용된다. 예를 들어, FcR은 원상태 서열 인간 FcR이다. 일반적으로, FcR은 IgG 항체 (감마 수용체)에 결합하는 것이고, 대립유전자 변이체 및 대안적으로 이들 수용체의 스플라이싱된 형태를 포함하는, Fc γ RI, Fc γ RII, 및 Fc γ RIII 서브클래스의 수용체를 포함한다. Fc γ RII 수용체는, 이의 세포질 도메인에서 주로 상이한 유사한 아미노산 서열을 갖는, Fc γ RIIA ("활성화 수용체") 및 Fc γ RIIB ("억제 수용체")를 포함한다. 다른 아이소타입의 면역글로불린은 또한 특정 FcRs에 의해 결합될 수 있다 (참조, 예를 들면, Janeway 등, Immuno Biology: the immune system in health and disease, (Elsevier Science Ltd., NY) (4th ed., 1999)). 용어 "FcR"은 또한, 태아에 모계 IgGs의 전이를 책임지는, 신생아 수용체, FcRn을 특정 구현예에서 포함한다 (Guyer 등, J. Immunol. 117:587 (1976) 및 Kim 등, J. Immunol. 24:249 (1994)).
- [0094] CH2 도메인에서 변형은 Fc에 FcRs의 결합에 영향을 줄 수 있다. Fc 영역에서 수많은 아미노산 변형은 상이한 Fc 감마 수용체용 Fc의 친화도의 선택적으로 변경에 대하여 당해 기술에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 포함된 Fc는 Fc-감마 수용체의 선택적 결합을 촉진시키기 위해 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다.

- [0095] FcRs에 의해 Fc의 결합을 변경시키는 변형의 비-제한 예는 하기를 포함한다: S298A/E333A/K334A 및 S298A/E333A/K334A/K326A (Lu, 등, J Immunol Methods, 365(1-2): 132-41 (2011)); F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L 및 F243L/R292P/Y300L/L235V/P396L (Stavnhagen, 등, Cancer Res, 67(18):8882-90 (2007) 및 Nordstrom JL, 등, Breast Cancer Res, 13(6):R123 (2011)); F243L (Stewart, 등, Protein Eng Des Sel. 24(9):671-8 (2011)); S298A/E333A/K334A (Shields, 등, J Biol Chem, 276(9):6591-604 (2001)); S239D/I332E/A330L 및 S239D/I332E (Lazar, 등, Proc Natl Acad Sci USA, 103(11):4005-10 (2006)); S239D/S267E 및 S267E/L328F (Chu, 등, Mol Immunol, 45(15):3926-33 (2008)). 다른 예는 하기를 포함한다: S239D/D265S/S298A/I332E; S239E/S298A/K326A/A327H; G237F/S298A/A330L/I332; S239D/I332E/S298A; S239D/K326E/A330L/I332E/S298A; G236A/S239D/D270L/I332E; S239E/S267E/H268D; L234F/S267E/N325L; G237F/V266L/S267D, 및 국제 특허 공개 번호 WO 2011/120134에서 기재된 다른 돌연변이.
- [0096] FcRs에 의해 결합하는 Fc에 영향을 주는 추가의 변형은 하기에서 기재된다: *Therapeutic Antibody Engineering* (Strohl & Strohl, Woodhead Publishing series in Biomedicine No 11, ISBN 1 907568 37 9, Oct 2012, page 283).
- [0097] FcRs에 의한 결합에 영향을 주는 비대칭 변형을 포함하는 Fc 영역은 국제 특허 공개 번호 WO 2014/190441에서 기재된다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 하나 이상의 비대칭 아미노산 변형을 포함하는 CH2 도메인을 포함하는 Fc를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은, 비대칭 변형을 포함하지 않는 항원-결합 작제물에 비하여, 우월한 생체물리학적 특성, 예를 들어 안정성 및/또는 제조의 용이성을 제공하는 비대칭 변형을 포함하는 CH2 도메인을 포함하는 Fc를 포함한다.
- [0098] 추가의 변형
- [0099] 일부 구현예에서, Fc 영역을 포함하는 다중-특이적 항원-결합 작제물은 효과기 기능을 매개하는 그것의 능력을 개선하기 위해 변형을 포함할 수 있다. 그와 같은 변형은 당해 기술에 공지되어 있고 탈푸코실화, 또는 활성화 수용체, 주로 ADCC용 Fc γ RIIIa에 대한, 그리고 CDC용 C1q에 대한 Fc의 친화도의 조작을 포함한다.
- [0100] 아미노산 서열 변경 없이 Fc 당화 부위 (Asn 297, EU 넘버링)에서 푸코스가 거의 없는 항체의 생산 방법은 당해 기술에 공지되어 있다. 예를 들어, GlymaX®기술 (ProBioGen AG) (참조 von Horsten 등, Glycobiology, 20(12): 1607-18 (2010)) 및 미국 특허 번호 8,409,572. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 비당화될 수 있다. 이러한 문맥에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 완전하게 탈푸코실화될 수 있거나 (즉 이들이 검출가능한 푸코스를 함유하지 않거나) 또는 이들은 다중-특이적 항원-결합 작제물이 포유류 발현 시스템에 의해 생산된 유사한 작제물에 대하여 정상적으로 검출된 푸코스의 양의 95% 미만, 85% 미만, 75% 미만, 65% 미만, 55% 미만, 45% 미만, 35% 미만, 25% 미만, 15% 미만 또는 5% 미만 함유하는 정도로 부분적으로 탈푸코실화될 수 있다.
- [0101] Fc γ R 및/또는 보체 결합 및/또는 효과기 기능을 감소시키는 Fc 변형은 당해 기술에 공지되어 있고 상기 기재된 것을 포함한다. 다양한 공보는 감소된 또는 침묵화된 효과기 활성으로 항체를 조작하는데 사용되고 있는 전략을 기재한다 (참조, 예를 들어, Strohl, Curr Opin Biotech 20:685-691 (2009), 및 Strohl & Strohl, "Antibody Fc engineering for optimal antibody performance" In Therapeutic Antibody Engineering, Cambridge: Woodhead Publishing (2012), pp 225-249). 이들 전략은 하기를 포함한다: 당화의 변형을 통한 효과기 기능의 감소, IgG2/IgG4 스캐폴드의 용도, 또는 Fc의 힌지 또는 CH2 영역에서 돌연변이의 도입 (참조 또한, 미국 특허 공개 번호 2011/0212087, 국제 특허 공개 번호 WO 2006/105338, 미국 특허 공개 번호 2012/0225058, 미국 특허 공개 번호 2012/0251531 및 Strop 등, J. Mol. Biol. 420: 204-219 (2012)).
- [0102] Fc에 Fc γ R 또는 보체 결합을 감소시키기 위한 공지된 아미노산 변형의 특정, 비-제한 예는 표 B에서 확인된 것을 포함한다.

표 1: CAR 작제물의 예

기관	scFv	힌지/막관통 도메인	세포질 도메인
NCI	FMC63 (항- CD19)	CD28	CD28, CD3 제타
Baylor	FMC63 (항- CD19)	IgG-CD28	CD28, CD3 제타
City of Hope	FMC63 (항- CD19)	IgG4-Fc	CD28, CD3 제타
MD Anderson Cancer Center	FMC63 (항- CD19)	IgG4-Fc	CD28, CD3 제타
Fred Hutchinson	FMC63 (항- CD19)	IgG1-CD4	CD28, CD3 제타
Memorial Sloan Kettering Cancer Center	SJ25C1(항- CD19)	CD28	CD28, CD3 제타
University of Pennsylvania	FMC63 (항- CD19)	CD8	4-1BB, CD3 제타
Fred Hutchinson	FMC63 (항- CD19)	IgG1-CD4	4-1BB, CD3 제타

* Battevi 등, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 13:25-40 (2016)으로부터 적용됨

[0103]

[0104]

일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 표 B에서 확인된 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하는 Fc를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 L234, L235, 또는 D265의 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하는 Fc를 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 L234, L235 및 D265에서 아미노산 변형을 포함하는 Fc이다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 아미노산 변형 L234A, L235A 및 D265S를 포함하는 Fc를 포함한다.

[0105]

링커

[0106]

일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 둘 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물 및 하나 이상의 링커를 포함한다. 링커는, 예를 들어, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물의 2 도메인 (예컨대 scFv 또는 디아바디의 VH 및 VL)을 결합시키는 기능을 할 수 있거나, 이들은 2 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 함께 (예컨대 둘 이상의 Fabs 또는 sdAbs)를 결합시키는 기능을 할 수 있거나, 이들은 스캐폴드에 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 결합시키는 기능을 할 수 있다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 다중 링커 (즉 둘 이상)를 포함할 수 있고, 예를 들어, 스캐폴드에 연결된 다중-특이적 항원-결합 작제물 하나 이상의 scFvs는 scFv의 VH 및 VL을 연결하는 링커 그리고 스캐폴드에 scFv를 연결하는 링커를 포함할 수 있다. 적절한 링커는 당해 기술에 공지되어 있고 링커의 의도한 용도에 기반하여 숙련가에 의해 쉽게 선택될 수 있다 (참조, 예를 들어, Muller & Kontermann, "Bispecific Antibodies" in Handbook of Therapeutic Antibodies, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. (2014)).

[0107]

유용한 링커는, 당해 분야에서 공지되고 다양한 순서로 조합된 글리신 및 세린 유닛을 포함하는, 글리신-세린 (GlySer) 링커를 포함한다. 그 예는, 비제한적으로, (GS)_n, (GSGGS)_n, (GGGS)_n 및 (GGGGS)_n을 포함하고, 여기에서 n은 적어도 하나의 정수, 전형적으로 1 내지 약 10, 예를 들어, 1 내지 약 8, 1 내지 약 6, 또는 1 내지 약 5의 정수이다.

[0108]

다른 유용한 링커는 면역글로불린 힌지 서열에서 유래된 서열을 포함한다. 링커는 4 IgG 부류 중 어느 하나로부터 힌지 서열의 전부 또는 일부를 포함할 수 있고 추가의 서열을 임의로 포함할 수 있다. 예를 들어, 링커는 면역글로불린 힌지 서열 및 글리신-세린 서열의 한 부분을 포함할 수 있다. 비-제한 예는 IgG1 힌지 이어서 GlySer 링커 서열의 대략 제1 15 잔기를 포함하는 링커, 예컨대, 길이 약 10 아미노산인, 상기 기재된 것이다.

- [0109] 링커의 길이는 그것의 적용에 의존하여 다양할 것이다. 적절한 링커 길이는 숙련가에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 예를 들어, 링커가 scFv의 VH 및 VL 도메인을 연결하기 위한 경우, 링커는 전형적으로 길이 약 5 내지 약 20 아미노산, 예를 들어, 길이 약 10 내지 약 20 아미노산, 또는 길이 약 15 내지 약 20 아미노산이다. 링커가 디아바디의 VH 및 VL 도메인을 연결하기 위한 경우, 링커는 동일한 채 내에 이들 2 도메인의 회합을 방지하기 위해 충분히 짧아야 한다. 예를 들어, 링커는 길이 약 2 내지 약 12 아미노산, 예컨대, 길이 약 3 내지 약 10 아미노산, 또는 길이 약 5 아미노산일 수 있다.
- [0110] 일부 구현예에서, 링커가 2 Fab 단편을 연결시키기 위한 경우, 링커는 F(ab') 단편의 파라토프의 상대 공간적 형태를 유지하는, 그리고 IgG의 코어 힌지에서 디설파이드 결합에 공유결합 등가물을 형성할 수 있는 정도로 선택될 수 있다. 이러한 문맥에서, 적합한 링커는 IgG 힌지 영역 예컨대, 예를 들어 IgG1, IgG2 또는 IgG4로부터의 것을 포함한다. 이들 예시적인 링커의 변형된 버전은 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, IgG4 힌지의 안정성을 개선하기 위한 변형은 당해 기술에 공지되어 있다 (참조 예를 들어, Labrijn 등, Nature Biotechnology, 27:767-771 (2009)).
- [0111] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 스캐폴드에 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 작동가능하게 연결하는 링커를 포함한다. 일부 측면에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 하나 이상의 링커로 하나 이상의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물에 커플링된 Fc를 포함한다. 일부 측면에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 링커에 의해 각각의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물의 중쇄에 커플링된 Fc를 포함한다.
- [0112] 면역치료제
- [0113] 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 면역치료제에 결합하는 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함한다. 면역치료제는, 항원-결합 도메인을 발현시키도록 조작된, 효과기 세포, 예컨대 T-세포 또는 NK 세포일 수 있거나, 면역치료제는, T-세포에 그리고 종양-관련 항원에 결합할 수 있는, 치료제, 예컨대 항체 또는 항체 단편일 수 있다.
- [0114] 특정 구현예에서, 면역치료제는 조작된 T-세포 또는 NK 세포이다. 전형적으로, T-세포 또는 NK 세포에 의해 포함된 항원-결합 도메인은 조작된 수용체의 일부이다. 일부 구현예에서, 조작된 T-세포 또는 NK 세포에 의해 포함된 항원-결합 도메인은, 예를 들어, 키메라 항원 수용체 (CAR) 또는 T-세포 수용체 (TCR), 예컨대 유전자도입 또는 재조합 TCR의 일부일 수 있다. 이들 구현예에 따르면, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 CAR 또는 TCR의 세포의 부분에 결합한다. 다중-특이적 항원-결합 작제물은 CAR 또는 TCR의 항원-결합 도메인에 결합할 수 있거나, 항원 결합에 관여되지 않는 CAR 또는 TCR의 세포의 영역에 결합할 수 있다.
- [0115] 당해 분야에서 공지되는 바와 같이, CAR 및 TCR 작제물은, 항체에 의해 특이적으로 인식되는 전형적으로 짧은 아미노산 서열인, "태그"를 포함하도록 설계될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 태그를 포함하는 CAR 또는 TCR을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포이다. 그와 같은 구현예의 문맥에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 태그에 결합할 수 있거나 태그 이외 CAR 또는 TCR의 영역에 결합할 수 있다. 면역치료제가 태그를 포함하는 CAR 또는 TCR을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포인 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 태그 이외 CAR 또는 TCR의 영역에 결합한다.
- [0116] 일부 구현예에서, 면역치료제는 태그를 포함하지 않는 CAR 또는 TCR을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포이다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 태그 또는 임의의 이중성 종양-관련 항원 또는 종양-관련 항원의 단편을 포함하지 않는 CAR 또는 TCR을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포이다.
- [0117] 특정 구현예에서, 면역치료제는 CAR을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포이고 다중-특이적 항원-결합 작제물은 CAR의 세포의 일부에 결합한다. 당해 분야에서 공지되는 바와 같이, CAR은 단일 단백질에서 자연적으로 발견되지 않는 조합으로 세포의 도메인, 막관통 도메인 및 세포질 도메인을 포함하는 세포-표면 수용체이다. 세포의 도메인은, 항체 또는 항체 단편일 수 있는, 항원-결합 도메인을 포함한다. 항체 또는 항체 단편은 인간 항체 또는 단편, 인간화된 항체 또는 단편 또는 비-인간 항체 또는 단편일 수 있다. 전형적으로, 항원-결합 도메인은 항체 단편, 예컨대 Fab 또는 scFv이다. 가장 전형적으로, 항원-결합 도메인은 scFv이다. 세포의 도메인은 또한 전형적으로 막관통 도메인에 항원-결합 도메인을 연결시키는 스페이서 (또는 힌지) 영역을 포함한다. 스페이서 영역은 면역글로불린, 예컨대 IgG1 또는 IgG4에서 유래될 수 있거나, 비제한적으로, CD4, CD8, 또는 CD28을 포함하는, 대체 세포-표면 단백질에서 유래될 수 있다.
- [0118] CAR의 막관통 도메인은 세포의 도메인을 세포질 도메인에 연결시킨다. 전형적으로, 막관통 도메인은 유형 I 막

단백질, 예컨대 CD3 제타, CD4, CD8 또는 CD28에서 유래된다. 일부 사례에서, 막관통 도메인은 수용체 복합체의 다른 구성원과 상호작용을 최소화하기 위해 동일한 또는 상이한 표면 막 단백질의 막관통 도메인에 그와 같은 도메인의 결합을 피하도록 아미노산 치환에 의해 변형될 수 있다. 막관통 도메인의 다른 예는 T-세포 수용체, CD3 엡실론, CD45, CD5, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154 또는 ICOS의 알파, 베타 또는 제타 쇠에서 유래된 것을 포함한다.

[0119] CAR의 세포질 도메인은 적어도 하나의 세포내 신호전달 도메인을 포함하고 CAR이 배치된 면역 세포의 정상 효과기 기능의 적어도 하나의 활성화를 책임진다. 용어 "효과기 기능"은 세포의 특화된 기능을 지칭한다. T-세포의 효과기 기능은, 예를 들어, 사이토카인의 분비를 포함하는 세포용해 활성 또는 헬퍼 활성일 수 있다. 따라서, 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 특화된 기능을 수행하기 위해 세포를 유도하는 그리고 효과기 기능 신호를 형질도입하는 단백질의 부분을 지칭한다. CARs에서 빈번하게 사용된 세포내 신호전달 도메인의 예는 항원 수용체 참여 이후 신호 형질도입을 개시하기 위해 협력하여 작용하는 공-수용체 및 TCR의 세포질 서열, 뿐만 아니라 동일한 기능적 능력을 갖는 이들 서열의 유도체 또는 변이체를 포함한다.

[0120] TCR 단백을 통해 생성된 신호가 T-세포의 전체 활성화에 불충분하다는 것 그리고 2차 또는 공-자극 신호가 또한 요구되는 것이 공지된다. 따라서, T-세포 활성화는 세포질 신호전달 서열의 하기 2 구별되는 부류에 의해 매개된다고 언급될 수 있다: TCR을 거쳐 항원-의존적 일차 활성화를 개시하는 것 (일차 세포질 신호전달 서열) 및 2차 또는 공-자극 신호를 제공하기 위해 항원-독립 방식으로 작용하는 것 (2차 세포질 신호전달 서열).

[0121] 일차 세포질 신호전달 서열은 어느 한쪽 자극 방식으로, 또는 억제 방식으로 TCR 복합체의 일차 활성화를 조절한다. 자극 방식으로 작용하는 일차 세포질 신호전달 서열은 면역수용체 티로신-기반된 활성화 모티프 또는 ITAMs로서 공지되는 신호전달 모티프를 함유할 수 있다.

[0122] CARs에서 사용될 수 있는 일차 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM의 예는 TCR 제타, FcR 감마, FcR 베타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD3 제타, CD5, CD22, CD79a, CD79b 및 CD66d에서 유래된 것을 포함한다. 전형적으로, CAR에서 세포질 도메인은 CD3 제타에서 유래된 세포질 신호전달 서열을 포함할 것이다.

[0123] CAR의 세포질 도메인은 그것만으로 또는 하나 이상의 공-자극 도메인과 조합으로 일차 세포질 신호전달 서열을 함유하는 ITAM을 포함시킬 수 있다. 공-자극 도메인은 공-자극 분자의 세포내 도메인에서 유래된다. 공-자극 분자는 항원에 림프구의 효율적인 반응을 위하여 요구되는 항원 수용체 이외 세포 표면 분자이다. 그와 같은 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB (CD 137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능-관련 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C 및 B7-H3을 포함한다. 전형적으로, CARs는 4-1BB, CD28 또는 OX40에서 유래된 하나 이상의 공-자극 도메인을 포함한다. 제1 세대 CARs는, 예를 들어, CD3 제타-유래된 세포내 신호전달 도메인만을 포함하고, 반면에 제2 세대 CARs는, 어느 한쪽 4-1BB 또는 CD28에서 유래된 공-자극 도메인과 함께, CD3 제타-유래된 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 제3 세대 CARs는, 어느 한쪽 4-1BB 또는 CD28에서 유래된 제1 공-자극 도메인, 및 4-1BB, CD28 또는 OX40에서 유래된 제2 공-자극 도메인인, 2 공-자극 도메인과 함께, CD3 제타-유래된 세포내 신호전달 도메인을 포함한다.

[0124] 현재 개발 중인 CAR 작제물의 예, 및 그것의 성분 도메인은 표 1에서 제공된다.

표 1: CAR 작제물의 예

기관	scFv	인지/T 막관통 도메인	세포질 도메인
NCI	FMC63 (항- CD19)	CD28	CD28, CD3 zeta
Baylor	FMC63 (항- CD19)	IgG-CD28	CD28, CD3 zeta
City of Hope	FMC63 (항- CD19)	IgG4-Fc	CD28, CD3 zeta
MD Anderson Cancer Center	FMC63 (항- CD19)	IgG4-Fc	CD28, CD3 zeta
Fred Hutchinson	FMC63 (항- CD19)	IgG1-CD4	CD28, CD3 zeta
Memorial Sloan Kettering Cancer Center	SJ25C1(항- CD19)	CD28	CD28, CD3 zeta
University of Pennsylvania	FMC63 (항- CD ^Λ)	CD8	4-1BB, CD3 zeta
Fred Hutchinson	FMC63 (항- CD19)	IgG1-CD4	4-1BB, CD3 zeta

* Batlevi 등, *Nature Reviews Clinical Oncology*, 13:25M0 (2016)으로부터 적응됨

[0125]

[0126]

특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 표적된 면역치료제는 CAR (CAR-T)를 발현시키도록 조작된 T-세포이다. 일부 구현예에서, 면역치료제는 CAR-T이고 다중-특이적 항원-결합 작제물의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 CAR의 항원-결합 도메인에 결합한다. 그와 같은 구현예에 따르면, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 항-유전자형 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함할 수 있다. CARs에 의해 표적된 항원은 전형적으로 세포 표면 종양-관련 항원이다.

[0127]

본 명세서에서 사용된 바와 같이 "종양-관련 항원"은 암 세포에 의해 발현되는 항원을 지칭한다. 종양-관련 항원은 정상 세포에 의해 발현될 수 있거나 아닐 수 있다. 종양-관련 항원이 정상 세포에 의해 발현되지 않는 경우 (즉 종양 세포에 독특한 경우) 또한 "종양-특이적 항원"으로서 지칭될 수 있다. 종양-관련 항원이 종양 세포에 국한되지 않는 경우, 항원에 면역적 내성의 상태를 유도하는데 실패하는 조건 하에서 정상 세포에서 또한 발현된다. 종양에서 항원의 발현은 면역 시스템이 항원에 반응하게 하는 조건 하에 발생할 수 있다. 종양-관련 항원은 면역 시스템이 미성숙하고 반응할 수 없는 경우 태아 발달 동안 정상 세포에서 발현되는 항원일 수 있거나, 이들은 종양 세포에서 훨씬 높은 수준으로 발현되지만 정상 세포에서 낮은 수준으로 정상적으로 존재하는 항원일 수 있다. 가장 큰 임상 관심의 종양-관련 항원은 상응하는 정상 조직에 비교하여 차등적으로 발현되고 특정 T-세포 또는 면역글로불린에 의해 종양 세포의 우선적인 인식을 허용한다.

[0128]

현재 임상 개발에서 CARs 또는 조작된 TCRs에 의해 표적된 종양-관련 항원의 예는 하기를 포함한다: NY-ESO (뉴욕 식도 편평상피 세포 암종 1), MART-1 (T 세포 1에 의해 인식된 흑색종 항원, 또한 Melan-A로서 공지됨), HPV (인간 유두종 바이러스) E6, BCMA (B-세포 성숙 항원), CD123, CD133, CD171, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CEA (암종배아 항원), EGFR (표피 성장 인자 수용체), EGFRvIII (표피 성장 인자 수용체 변이체 III), EpCAM (상피성 세포 접착 분자), EphA2 (에프린 유형-A 수용체 2), 디시알로강글리오사이드 GD2, GPC3 (글리피칸-3), HER2, IL13Ralpha2 (인터튜킨 13 수용체 서브유닛 알파-2), LeY (디푸코실화된 유형 2 혈액형-관련 항원), MAGE-A3 (흑색종-관련 항원 3), 흑색종 당단백질, 메소텔린, MUC1 (뮤신 1), 미엘린, NKG2D (자연 살해 그룹 2D) 리간드, PSMA (전립선 특이적 막 항원), 및 ROR1 (유형 I 수용체 티로신 키나제-유사 희귀 수용체).

[0129]

따라서, 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 항-유전자형 항체 또는 이의 항원-결합 단편에서 유

래된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하고, 여기서 항-유전자형 항체는 NY-ESO-1, MART-1, HPV E6, BCMA, CD123, CD133, CD171, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CEA, EGFR, EGFRvIII, EpCAM, EphA2, 디시알로강글리오사이드 GD2, GPC3, HER2, IL13Ralpha2, LeY, MAGE-A3, 흑색종 당단백질, 메소텔린, MUC1, 미엘린, NKG2D 리간드, PSMA 또는 ROR1의 항-유전자형 항체이다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 항-CD 19 항체에 특이적인 항체특이형 항체에서 유래된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물, 또는 항-유전자형 항체의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 항-메소텔린 항체에 특이적인 항-유전자형 항체에서 유래된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물, 또는 항-유전자형 항체의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0130] 수많은 항-유전자형 항체는 당해 기술에 공지되어 있다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2014/190273 및 Jena 등 PLOS One, 8:3 e57838 (2013)은, 현행 개발중인 수많은 CAR 작제물에서 사용되는, 항-CD19 scFv FMC63을 인식하는 항-유전자형 항체 (mAh 클론 번호 136.20.1)을 기재한다. mAh 클론 번호 136.20.1의 VH 및 VL의 서열은 표 5에서 제공된다 (서열번호: 1 및 2, 각각).

[0131] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 항-CD 19 항체에 특이적인 항-유전자형 항체에서 유래된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물, 또는, mAh 클론 번호 136.20.1로서 동일한 CDRs의 하나 이상 (즉 카밧 정의, 초티아 정의, 또는 카밧 및 초티아 정의의 조합을 사용하는, VH CDR1, VH CDR2, CH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3의 하나 이상, 또는 모두)를 가질 수 있는, 항-유전자형 항체의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 항-CD 19 항체에 특이적인 항-유전자형 항체에서 유래된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물, 또는, mAh 클론 번호 136.20.1로부터 하나 이상의 (예를 들어, 2) 가변 영역을 가질 수 있는, 항-유전자형 항체의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 항-CD 19 항체에 특이적인 항-유전자형 항체에서 유래된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물, 또는, mAh 클론 번호 136.20.1과 동일한 에피토프에 결합하는, 항-유전자형 항체의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0132] 항-유전자형 항체의 다른 예는 AbD Serotec®로부터 상업적으로 입수가 가능한 것, 국제 특허 공개 번호 WO 2013/188864에서 기재된 항-CD22 항체에 특이적인 항-유전자형 항체, 국제 특허 공개 번호 WO 97/34636에서 기재된 항-CEA 항체에 특이적인 항-유전자형 항체, 미국 특허 번호 5,935,821에서 기재된 항-GD2 항체에 특이적인 항-유전자형 항체, 및 Jakka 등, Anticancer Research, 33:10, 4189-420 (2013)에서 기재된 항-NY-ESO-1 항체에 특이적인 항-유전자형 항체를 포함한다. 주분형 항-유전자형 항체는 또한 AbD Serotec®로부터 취득될 수 있다.

[0133] 대안적으로, CD19 또는 다른 중앙-관련 항원을 표적하는 항-유전자형 항체 내지 CARs는 Jena 등, PLOS One, 8:3 e57838 (2013)에서 기재된 방법에 따라 만들어질 수 있고, 항-유전자형 항원-결합 폴리펩타이드 작제물의 작제에 사용될 수 있다.

[0134] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 항원 결합에 관여되지 않는 CAR의 세포외 영역에 결합하는 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 CAR의 힌지 영역에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물에 의해 표적될 수 있는 네오-에피토프를 포함하는, scFv-CD28 또는 scFv-CD8 접합될 수 있다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 항원-결합 폴리펩타이드 작제물에 의해 표적될 수 있는 돌연변이된 (Fc-결합 무효) IgG CH2/3을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 힌지 영역은 항원-결합 폴리펩타이드 작제물에 의해 표적될 수 있는 Liu 등 (Nature Biotechnology, 34, 430-434 (2016))에 의해 기재된 바와 같이 스페이스 예컨대 Strep-tag II를 포함할 수 있다.

[0135] CAR 분자의 힌지 영역에 결합하는 항-CAR 항체의 예는, IgG4 CH2-CH3 힌지 영역에 결합하는, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2014/190273에서 기재된 2D3 항체이다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 IgG4 CH2-CH3 힌지 영역에 결합하는 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함한다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 IgG4 CH2-CH3 힌지 영역에 결합하는 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하고 2D3과 동일한 CDRs (즉 VH CDR1, VH CDR2, CH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3의 하나 이상, 또는 모두)의 하나 이상을 갖거나, WO 2014/190273에서 기재된 바와 같이 2D3의 하나 이상의 (예를 들어, 2) 가변 영역을 갖는다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 IgG4 CH2-CH3 힌지 영역에 결합하는 그리고 WO 2014/190273에서 기재된 바와 같이 2D3과 동일한 에피토프에 결합하는 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함한다.

[0136] 특정 구현예에서, 면역치료제는 조작된 TCR을 발현시키는 조작된 T-세포 또는 NK 세포이고 다중-특이적 항원-결합 작제물은 TCR의 세포외 일부를 결합시킨다.

- [0137] 원상태 TCRs는 2 상이한 단백질 쇄, 알파 및 베타 쇄를 포함한다. TCRalpha/베타 쌍은 CD3 엡실론, CD3 감마, CD3 델타 및 CD3 엡실론을 가진 복합체로 T-세포 표면에서 발현된다. 조작된 TCR에서, TCR의 원상태 알파 및 베타 쇄는 종양-관련 항원에 대하여 개선된 또는 신규한 특이성을 도입하도록 변형된다. 조작된 TCR이 알파 및 베타 쇄의 원상태 서열의 대부분을 보유함에 따라, 본 명세서에서 기재된 바와 같이 다중-특이적 항원-결합 작제물이 조작된 TCR 면역치료제를 표적하는 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하는 경우, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 전형적으로 TCR의 항원-결합 도메인을 표적할 것이다. 예를 들어, 면역치료제가 조작된 TCR을 포함하는 T-세포 또는 NK 세포인 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은, 상기 기재된 바와 같이, 항-유전자형 항체 또는 이의 단편에서 유래될 수 있다.
- [0138] 조작된 TCR의 비-항원 결합 영역에 결합하는 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 일부 구현예에서, 예를 들어, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물이 표적될 수 있는 비-항원 결합 도메인에서 하나 이상의 비-원상태 서열을 조작된 TCR이 포함하는 경우 또한 고려된다. 일부 구현예에서, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 조작된 TCR Valpha 또는 Vbeta 영역에 표적된다. 그와 같은 구현예에서, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 또한 조작된 TCR V 영역 도메인이 또한 내인성 TCR 레퍼토리에서, 하지만 초저 빈도로 존재할 것임에 따라 원상태 TCRs에 결합할 수 있다.
- [0139] TCRs가 MHC의 문맥에서 제시된 항원에 결합함에 따라, 조작된 TCRs는 세포내 종양-관련 항원에 표적될 수 있다. 세포내 종양-관련 항원의 예는, 비제한적으로, NY-ESO-1, MART-1, WT-1, HPV E6 또는 HPV E7에서 유래된 펩타이드를 포함한다. 따라서, 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 항-TCR 유전자형 항체에서 유래되는 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하고, 여기서 TCR은, 예를 들어, NY-ESO, MART-1, WT-1, HPV-E6 또는 HPV-E7, 또는 그와 같은 항-TCR 유전자형 항체의 항원-결합 단편에서 유래된 펩타이드를 함유하는 MHC 복합체를 특이적으로 결합시킨다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 항-TCR 유전자형 (또는 클론형) 항체에서 유래된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하고, 여기서 TCR은 NY-ESO, MART-1 또는 HPV-E6, 또는 그와 같은 항-TCR 유전자형/클론형 항체의 항원-결합 단편에서 유래된 펩타이드를 함유하는 MHC 복합체를 특이적으로 결합시킨다. 항-TCR 유전자형/클론형 항체는 당해 분야에서 공지되고, 비제한적으로, 6B11 (Montoya, 등, Immunology, 122(1): 1-14 (2007)) 및 KJI-26 (Haskins, 등, J Exp Med, 157(4): 1149-69 (1983))을 포함한다.
- [0140] 특정 구현예에서, 면역치료제는, T-세포에 그리고 종양-관련 항원에 결합할 수 있는, 치료제, 예컨대 항체 또는 항체 단편일 수 있다. 이들 구현예에 따르면, 치료제는 전형적으로 적어도 2 항원-결합 도메인을 포함하고, 이들 중 하나는 T-세포의 세포의 부분에 결합하고 다른 것은 종양-관련 항원에 결합한다. 그와 같은 치료제의 예는, 예를 들어, 이중특이적 T-세포 관여체 (BiTEs), 예컨대, CD3 및 CD 19를 표적하는, 블리노투무맙, 그리고 CD3 및 EpCAM을 표적하는, 솔리토맙, 그리고 다른 "T-세포 관여" 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 이들 구현예에 따르면, 다중-특이적 항원-결합 작제물의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 치료제의 항원-결합 도메인에 전형적으로 결합시킨다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은, 상기 기재된 바와 같이, 항-유전자형 항체 또는 이의 단편에서 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 항-CD 19 항체 또는 항-EpCAM 항체에 특이적인 항-유전자형 항체, 또는 항-유전자형 항체의 항원-결합 단편에서 유래된다. 그와 같은 항-유전자형 항체의 예는 상기 기재된 것을 포함한다.
- [0141] 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 포함된 면역치료제 표적된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은, 예를 들어, Fab 포맷, scFv 포맷 또는 sdAb 포맷을 포함하는, 다양한 공지된 포맷의 어느 하나일 수 있다. 특정 구현예에서, 면역치료제 표적된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 Fab 또는 scFv 포맷일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역치료제 표적된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 상기 기재된 바와 같이 비-면역글로불린 기반 항체 모방체 포맷일 수 있다.
- [0142] 종양-관련 항원
- [0143] 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 종양-관련 항원 (TAA)에 결합하는 적어도 하나의 항원-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함한다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 둘 이상의 TAA-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함한다. 다중-특이적 항원-결합 작제물이 둘 이상의 TAA-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함하는 경우, 각각의 TAA-결합 폴리펩타이드 작제물은 상이한 TAA를 결합시킬 수 있거나, TAA-결합 폴리펩타이드 작제물의 둘 이상은 동일한 TAA에서 상이한 에피토프를 결합시킬 수 있다. TAAs는 상기 정의되고 종양 세포 (종양-특이적 항원)에 의해서만 발현되는 항원, 뿐만 아니라 양쪽 종양 세포 및 정상 세포에서 발현되지만, 전형적으로 정상 세포에서 더 낮은 수준인 항원을 포함한다.

- [0144] 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물용 표적으로서 TAA의 선택은 다중-특이적 항원-결합 작제물의 의도한 용도에 의존적일 것이다. 상기 기재된 바와 같이, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 TAA를 표적하는 면역치료제에 결합하고, TAA에 또한 자체 결합한다. 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 결합된 TAA 에피토프는 면역치료제에 의해 결합된 TAA 에피토프와 상이하다. 따라서, 다중-특이적 항원-결합 작제물 및 면역치료제는 모두 동일한 TAA를 표적할 수 있지만 항원 분자에서 상이한 에피토프에 결합할 수 있거나, 이들은 상이한 TAA를 표적할 수 있다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물 및 면역치료제는 상이한 TAA를 표적한다. 다중-특이적 항원-결합 작제물 및 면역치료제에 의해 표적된 TAA가 상이한 경우, 상이한 항원은 전형적으로 모두 동일한 유형의 암과 관련될 것이다. 그러나, 상이한 유형의 암과 관련되는 TAA를 표적하는 특정 구현예에서 또한 고려된다.
- [0145] 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 표적될 수 있는 TAA의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 17-1A-항원, 알파-태아단백 (AFP), 알파-악티닌-4, A3, A33 항체에 특이적인 항원, ART-4, B7, Ba 733, BAGE, bcl-2, bcl-6, BCMA, BrE3-항원, CA125, CAMEL, CAP-1, 탄산탈수효소 IX (CAIX), CASP-8/m, CCL19, CCL21, CD1, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11A, CD14, CD15, CD16, CD18, CD 19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD29, CD30, CD32b, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD44, CD45, CD46, CD52, CD54, CD55, CD59, CD64, CD66a-e, CD67, CD70, CD70L, CD74, CD79a, CD79b, CD80, CD83, CD95, CD123, CD126, CD132, CD133, CD 138, CD 147, CD 154, CD171, CDC27, CDK-4/m, CDKN2A, CEA, CEACAM5, CEACAM6, 보체 인자 (예컨대 C3, C3a, C3b, C5a 및 C5), 결합-특이적 항원-p (CSAp), c-Met, CTLA-4, CXCR4, CXCR7, CXCL12, DAM, 디콕프-관련 단백질 (DKK), ED-B 파이브로넥틴, EGFR, EGFRvIII, EGP-1 (TROP-2), EGP-2, ELF2-M, Ep-CAM, EphA2, EphA3, 섬유모세포 활성화 단백질 (FAP), 섬유모세포 성장 인자 (FGF), Flt-1, Flt-3, 플레이트 결합 단백질, 플레이트 수용체, G250 항원, 강글리오사이드 (예컨대 GC2, GD3 및 GM2), GAGE, GD2, gp100, GPC3, GRO-13, HLA-DR, HM1.24, 인간 융모성 성선자극호르몬 (HCG) 및 그것의 서브유닛, HER2, HER3, HMGB-1, 저산소증 유도성 인자 (HIF-1), HIF-1a, HSP70-2M, HST-2, Ia, IFN-감마, IFN-알파, IFN-베타, IFN-X, IL-4R, IL-6R, IL-13R, IL13Ralpha2, IL-15R, IL-17R, IL-18R, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, IL-25, ILGF, ILGF-1R, 인슐린-유사 성장 인자-1 (IGF-1), IGF-1R, 인테그린 $\alpha\beta3$, 인테그린 $\alpha5\beta1$, KC4-항원, 살해-세포 면역글로불린-유사 수용체 (KIR), Kras, KS-1-항원, KS1-4, LDR/FUT, Le^x, 대식세포 이동 억제 인자 (MIF), MAGE, MAGE-3, MART-1, MART-2, mCRP, MCP-1, 흑색종 당단백질, 메소텔린, MIP-1A, MIP-1B, MIF, 뮤신 (예컨대 MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5ac, MUC13, MUC16, MUM-1/2 및 MUM-3), NCA66, NCA95, NCA90, NY-ESO-1, PAM4 항원, 췌장 암 뮤신, PD-1, PD-L1, PD-1 수용체, 태반 성장 인자, p53, PLAGL2, 전립선 산 포스파타제, PSA, PRAME, PSMA, PIGF, RS5, RANTES, SAGE, 5100, 서바이빈, 서바이빈-2B, T101, TAC, TAG-72, 테나스신, Thomson-Friedenreich 항원, Tn 항원, TNF-알파, 종양 괴사 항원, TRAG-3, TRAIL 수용체, VEGF, VEGFR 및 WT-1 (참조, 예를 들면, Sensi 등, Clin Cancer Res, 12:5023-32 (2006); Parmiani 등, J Immunol, 178:1975-79 (2007); Novellino 등, Cancer Immunol Immunother, 54:187-207 (2005)).
- [0146] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 표적된 TAA는 혈액 암과 관련된 항원이다. 그와 같은 항원의 예는, 비제한적으로, BCMA, C5, CD19, CD20, CD22, CD25, CD30, CD33, CD38, CD40, CD45, CD52, CD56, CD66, CD74, CD79a, CD79b, CD80, CD138, CTLA-4, CXCR4, DKK, EphA3, GM2, HLA-DR 베타, 인테그린 $\alpha\beta3$, IGF-R1, IL6, KIR, PD-1, PD-L1, TRAILR1, TRAILR2, 트랜스페린 수용체 및 VEGF를 포함한다. 일부 구현예에서, TAA는 악성 B 세포에 의해 발현된 항원, 예컨대 CD19, CD20, CD22, CD25, CD38, CD40, CD45, CD74, CD80, CTLA-4, IGF-R1, IL6, PD-1, TRAILR2 또는 VEGF이다.
- [0147] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 표적된 TAA는 고형 종양과 관련된 항원이다. 그와 같은 항원의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: CAIX, 카드헤린, CEA, c-MET, CTLA-4, EGFR 패밀리 일원, EpCAM, EphA3, FAP, 플레이트-결합 단백질, FR-알파, 강글리오사이드 (예컨대 GC2, GD3 및 GM2), HER2, HER3, IGF-1R, 인테그린 $\alpha\beta3$, 인테그린 $\alpha5\beta1$, Le^x, Liv1, 메소텔린, 뮤신, NaPi2b, PD-1, PD-L1, PD-1 수용체, pgA33, PSMA, RANKL, ROR1, TAG-72, 테나스신, TRAILR1, TRAILR2, VEGF, VEGFR, 및 상기 열거된 다른 것.
- [0148] 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 포함된 TAA-결합 폴리펩타이드 작제물(들)은, 예를 들어, Fab 포맷, scFv 포맷 또는 sdAb 포맷을 포함하여, 다양한 공지된 포맷의 어느 하나일 수 있다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 포함된 TAA-결합 폴리펩타이드 작제물은 TAA용 천연 리간드, 또는 천연 리간드의 기능적 단편일 수 있다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 1 초과 TAA-결합 폴리펩타이드 작제물을 포함한다. 그와 같은 구현예에서, TAA-결합 폴리펩타이드 작제물은, 도 1B에서 나타낸 바와 같이, 예를 들어,

Fab-Fab, scFv-scFv 또는 Fab-scFv로서, 함께 연결될 수 있다. 다른 포맷은 예를 들어, 항원 결합 폴리펩타이드 작제물이 Fc의 상이한 부분에 연결되는 TAA를 표적하는 둘 이상의 항원 결합 폴리펩타이드 작제물 각각 및 Fc를 포함하는 다중-특이적 항원 결합 작제물을 포함하여, 또한 고려된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 TAA-결합 폴리펩타이드 작제물은 Fab 또는 scFv 포맷, 또는 이의 조합이다.

[0149] 특정 구현예에서, 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 TAA 또는 그것의 결합 도메인에 관한 공지된 항체 또는 항체의 단편에서 유래될 수 있다. 결합 도메인의 유형의 예는 Fab 단편, scFvs, 및 sdAbs를 포함한다. 게다가, 공지된 항-TAA 항체 또는 결합 도메인의 항원-결합 모이어티가 Fab이면, Fab는 scFv로 전환될 수 있다. 마찬가지로, 공지된 항-TAA 항체 또는 결합 도메인의 항원-결합 모이어티가 scFv이면, scFv는 Fab로 전환될 수 있다. 항원-결합 도메인의 유형 사이 전환의 방법은 당해 기술에 공지되어 있다 (참조, 예를 들어, Zhou 등, Mol Cancer Ther, 11:1167-1476 (2012)에서 기재된 scFv를 Fab 포맷으로 전환시키는 방법).

[0150] TAAs에 관한 공지된 항체는 수많은 공지된 공급원으로부터 상업적으로 획득될 수 있다. 예를 들어, 여러가지의 항체 분비 하이브리도마 주는 미국 종균 협회 (ATCC, Manassas, Va.)로부터 이용가능하다. 다양한 TAAs에 대한 수많은 항체는 ATCC에서 침착되어 왔고/왔거나 공개된 가변 영역 서열을 갖고 다중-특이적 항원-결합 작제물을 특정 구현예에서 제조하는데 사용될 수 있다. 숙련가는 다양한 TAAs에 대한 항체 서열 또는 항체-분비 하이브리도마가 ATCC, NCBI 및/또는 USPTO 데이터베이스의 단순 검색에 의해 획득될 수 있다는 것을 인정할 것이다.

[0151] 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물 제조에서 사용될 수 있는 특정 TAA-표적된 항체는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: LL1 (항-CD74), LL2 또는 RFB4 (항-CD22), 벨투주맵 (hA20, 항-CD20), 리투주맵 (항-CD20), 오비누투주맵 (GA101, 항-CD20), 다라투무맵 (항-CD38), 람브롤리주맵 (항-PD-1 수용체), 니볼루맵 (항-PD-1 수용체), 이필리무맵 (항-CTLA-4), RS7 (항-TROP-2), PAM4 또는 KC4 (둘 모두 항-뮤신), MN-14 (항-CEA), MN-15 또는 MN-3 (항-CEACAM6), Mu-9 (항-결장-특이적 항원-p), Immu 31 (항-알파-태아단백), R1 (항-IGF-1R), A19 (항-CD 19), TAG-72 (예를 들면, CC49), Tn, J591 또는 HuJ591 (항-PSMA), AB-PG1-XG1-026 (항-PSMA 이량체), D2/B (항-PSMA), G250 (항-탄산탈수효소 IX), L243 (항-HLA- DR) 알렘투주맵 (항-CD52), 베바시주맵 (항-VEGF), 세투시맵 (항-EGFR), 켈투주맵 (항-CD33), 이브리투모맵 티옥세탄 (항-CD20); 파니투무맵 (항-EGFR); 토시투모맵 (항-CD20); PAM4 (클리바투주맵으로도 불림, 항-뮤신), 트라스투주맵 (항-HER2), 페르투주맵 (항-HER2), 폴라투주맵 (항-CD79b) 및 아네투맵 (항-메소텔린).

[0152] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원 결합 작제물에 의해 포함된 TAA-결합 폴리펩타이드 작제물은 공지된 항체의 인간화된, 또는 키메라 버전에서 유래된다.

[0153] 비-인간 (예를 들면 설치류) 항체의 "인간화된" 형태는 비-인간 면역글로불린에서 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 대개, 인간화된 항체는 수령체의 추가 변 영역으로부터 잔기가 원하는 특이성, 친화도, 및 수용력을 갖는 비-인간 중 (공여체 항체) 예컨대 마우스, 랫트, 토끼 또는 비인간 영장류의 추가 변 영역으로부터 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린 (수령체 항체)이다. 일부 사례에서, 인간 면역글로불린의 프레임워크 영역 (FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기에 의해 대체된다. 게다가, 인간화된 항체는 수령체 항체에서 또는 공여체 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능을 추가로 개량하기 위해 만들어진 다. 일반적으로, 인간화된 항체는 적어도 하나의, 및 전형적으로 둘의, 가변 도메인의 실질적으로 모두를 포함할 것이고, 여기에서 모든 또는 실질적으로 모든 추가 변 영역은 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FRs는 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 인간화된 항체는 임의로 또한 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 한 부분, 전형적으로 인간 면역글로불린의 것을 포함할 수 있다. 추가 세부사항에 대하여, 참조 Jones 등, Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann 등, Nature, 332:323-329 (1988); 및 Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2:593-596 (1992).

[0154] 대안적으로, 관심의 특정 표적 TAA에 대한 항체는 표준 기술에 의해 생성될 수 있고 다중-특이적 항원-결합 작제물의 TAA-결합 폴리펩타이드 작제물(들)의 제조용 기초로서 사용될 수 있다.

[0155] *다중-특이적 항원-결합 작제물의 제조 방법*

[0156] 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 당해 분야에서 공지된 표준 제조합 방법을 사용하여 생산될 수 있다 (참조, 예를 들면, 미국 특허 번호 4,816,567 및 "Antibodies: A Laboratory Manual", 2nd Edition, Ed. Greenfield, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 2014).

[0157] 전형적으로, 다중-특이적 항원-결합 작제물의 제조합 생산을 위하여, 다중-특이적 항원-결합 작제물을 인코딩하는 핵산은 단리되고 숙주 세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위하여 하나 이상의 벡터 속에 삽입된다. 그와

같은 핵산은 쉽게 단리될 수 있고 종래의 절차를 이용하여 (예를 들면 다중-특이적 항원-결합 작제물의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 이용함으로써) 서열분석될 수 있다.

- [0158] 항원-결합 작제물-인코딩 벡터의 클로닝 또는 발현용 적합한 숙주 세포는 본 명세서에서 기재된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다.
- [0159] "재조합 숙주 세포" 또는 "숙주 세포"는, 삽입을 위하여 사용된 방법, 예를 들어, 직접적인 흡수, 형질도입, f-메이팅, 또는 재조합 숙주 세포를 창출하기 위해 당해 분야에서 공지된 다른 방법과 무관하게, 외인성 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포를 지칭한다. 외인성 폴리뉴클레오타이드는 비통합된 벡터, 예를 들어, 플라스미드로서 유지될 수 있거나, 대안적으로, 숙주 계놈 속에 통합될 수 있다.
- [0160] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "진핵생물"은 계통발생적 도메인 유카리아 예컨대 동물 (비제한적으로, 포유동물, 곤충, 과충류 및 새 포함), 섬모체, 식물 (비제한적으로, 외떡잎식물, 쌍떡잎식물 및 조류 포함), 진균, 효모, 플라젤레이트, 마이크로스포리디아, 원생생물, 및 기타 동종에 속하는 유기체를 지칭한다.
- [0161] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "원핵생물"은 원핵 유기체를 지칭한다. 예를 들어, 비-진핵 유기체는 진정박테리아 (비제한적으로, *에스케리치아 콜라이*, *테르무스 썬모필루스*, *바실러스 스테아로테르모필루스*, *슈도모나스 플루오레스센스*, *슈도모나스 에어루기노사*, *슈도모나스 푸티다*, 및 기타 동종 포함) 계통발생적 도메인, 또는 고세균 (비제한적으로, *메타노코커스 안나쉬이*, *메타노박테리움 썬모아우토티로피쿰*, *할로박테리움 예컨대 할로페락스 볼카니* 및 *할로박테리움* 중 NRC-1, *아차에오글로버스 풀기더스*, *파이로코쿠스 푸리오서스*, *파이로코쿠스 호리코쉬이*, *아에우로피룸 페르닉스*, 및 기타 동종 포함) 계통발생적 도메인에 속할 수 있다.
- [0162] 예를 들어, 다중-특이적 항원-결합 작제물은, 특히 당화 및 Fc 효과기 기능이 필요하지 않은 경우, 박테리아에서 생산될 수 있다. 박테리아에서 항원-결합 작제물 단편 및 폴리펩타이드의 발현을 위하여, 참조, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,648,237, 5,789,199, 및 5,840,523. (참조 또한 Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 245-254, *E. 콜리*에서 항체 단편의 발현 기재). 발현후, 항원-결합 작제물은 가용성 분획에서 박테리아 세포 페이스트로부터 단리될 수 있고 추가로 정제될 수 있다.
- [0163] 원핵생물에 더하여, 진핵 미생물 예컨대 사상균 또는 효모는, 부분적으로 또는 완전하게 인간 당화 패턴을 가진 항원-결합 작제물의 생산을 초래하는, 당화 경로가 "인간화된" 진균 및 효모 균주를 포함하여, 다중-특이적 항원-결합 작제물-인코딩 벡터용 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 참조 Gemgross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), 및 Li 등, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006).
- [0164] 당화된 항원-결합 작제물의 발현용 적합한 숙주 세포는 다중세포 유기체 (무척추동물 및 척추동물)에서 또한 유래된다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 곤충 세포와 함께, 특히 *스포도프테라 프루지 페르다* 세포의 형질감염을 위하여 사용될 수 있는 수많은 바칼로바이러스 균주는 확인되어 왔다.
- [0165] 식물 세포 배양물은 또한 숙주로서 이용될 수 있다. 참조, 예를 들면, 미국 특허 번호 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, 및 6,417,429 (형질전환 식물에서 항원-결합 작제물 생산용 PLANTIBODIES™ 기술 기재).
- [0166] 척추동물 세포는 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 현탁액에서 성장하도록 적응되는 포유류 세포주는 유용할 수 있다. 유용한 포유류 숙주 세포주의 다른 예는 하기이다: SV40 (COS-7)에 의해 전환된 원숭이 신장 CV1 주; 인간 배아 신장 주 (예를 들면, Graham 등, *J. Gen Virol.*, 36:59 (1977)에서 기재된 바와 같이, 293 또는 293 세포); 어린 햄스터 신장 세포 (BHK); 마우스 세르톨리 세포 (예를 들면, Mather, *Biol Reprod*, 23:243-251 (1980)에서 기재된 바와 같이, TM4 세포); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA); 갯과 신장 세포 (MDCK); 버팔로 랫트 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 마우스 유선 종양 (MMT 060562); 예를 들면, Mather 등, *Annals N.Y. Acad Sci*, 383:44-68 (1982)에서 기재된 바와 같이, TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포. 다른 유용한 포유류 숙주 세포주는, DHFR CHO 세포 (Urlaub 등, *Proc Natl Acad Sci USA*, 77:4216 (1980))을 포함하는, 차이니스 햄스터 난소 (CHO) 세포; 및 골수종 세포주 예컨대 YO, NSO 및 Sp2/0을 포함한다. 항원-결합 작제물 생산에 적합한 특정 포유류 숙주 세포주의 검토를 위하여, 참조, 예를 들면, Yazaki & Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J.), pp. 255-268 (2003).
- [0167] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은, 예정된 비로, 다중-특이적 항원-결합

작제물을 인코딩하는 핵산으로 적어도 하나의 안정적인 포유류 세포의 형질감염, 및 적어도 하나의 포유류 세포에서 핵산의 발현을 포함하는 방법에 의해 안정적인 포유류 세포에서 생산된다. 일부 구현예에서, 핵산의 예정된 비는 발현된 생성물에서 다중-특이적 항원-결합 작제물의 최고 백분율을 초래하는 투입 핵산의 상대 비를 결정하기 위해 일시적 형질감염 실험에서 결정된다.

[0168] 일부 구현예에서, 안정적인 포유류 세포에서 다중-특이적 항원-결합 작제물의 생산 방법에서, 안정적인 포유류 세포의 발현 생성물은 모노머성 중쇄 또는 경쇄 폴리펩타이드, 또는 다른 항체와 비교된 경우 원하는 다중-특이적 항원-결합 작제물의 더 큰 백분율을 포함한다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 당화된다.

[0169] 일부 구현예에서, 안정적인 포유류 세포에서 다중-특이적 항원-결합 작제물의 생산 방법에서, 상기 방법은 추가로 원하는 다중-특이적 항원-결합 작제물의 확인 및 정제를 포함한다. 일부 구현예에서, 확인은 액체 크로마토그래피 및 질량 분광분석법의 한쪽 또는 양쪽에 의한 것이다.

[0170] 필요하다면, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 발현 후 정제 또는 단리될 수 있다. 단백질은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 여러가지의 방식으로 단리 또는 정제될 수 있다. 표준 정제 방법은, 시스템 예컨대 FPLC 및 HPLC를 이용하여 대기압에서 또는 고압에서 수행된, 이온 교환, 소수성 상호작용, 친화도, 크기조정 또는 겔 여과, 및 역상을 포함하는, 크로마토그래피 기술을 포함한다. 정제 방법은 또한 전기영동, 면역학적, 침전, 투석, 및 크로마토포커싱 기술을 포함한다. 단백질 농도와 함께, 한외여과 및 정용여과 기술은 또한 유용하다. 당해 분야에서 잘 알려진 바와 같이, 여러가지의 천연 단백질은 Fc 및 항체를 결합시키고, 이들 단백질은 항원-결합 작제물의 정제에 사용될 수 있다. 예를 들어, 박테리아 단백질 A 및 G는 Fc 영역에 결합한다. 마찬가지로, 박테리아 단백질 L은 일부 항체의 Fab 영역에 결합한다. 정제는 종종 특정 용합 파트너에 의해 가능해질 수 있다. 예를 들어, 항체는 GST 용합이 이용되면 글루타티온 수지, His-태그가 이용되면 Ni⁺² 친화도 크로마토그래피, 또는 플래그-태그가 사용되면 고정된 항-플래그 항체를 사용하여 정제될 수 있다. 적합한 정제 기술에서 일반적인 안내를 위하여, 참조, 예를 들면, Protein Purification: Principles and Practice, 3rd Ed., Scopes, Springer-Verlag, NY (1994). 필요한 정제의 정도는 항원-결합 작제물의 사용에 의존하여 다양할 것이다. 일부 사례에서, 정제는 필요없을 수 있다.

[0171] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은, 비제한적으로, Q-세파로스, DEAE 세파로스, poros HQ, poros DEAF, Toyopearl Q, Toyopearl QAE, Toyopearl DEAE, Resource/Source Q 및 DEAE, Fractogel Q 또는 DEAE 칼럼, 또는 그것의 등가물 또는 비교할만한 것에서 크로마토그래피를 포함하는 음이온 교환 크로마토그래피를 사용하여 정제될 수 있다.

[0172] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은, 비제한적으로, SP-세파로스, CM 세파로스, poros HS, poros CM, Toyopearl SP, Toyopearl CM, Resource/Source S 또는 CM, 또는 Fractogel S 또는 CM 칼럼, 또는 그것의 등가물 또는 비교할만한 것에서 크로마토그래피를 포함하는 양이온 교환 크로마토그래피를 사용하여 정제될 수 있다.

[0173] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 실질적으로 순수하다. 용어 "실질적으로 순수한" (또는 "실질적으로 정제된")은, 그것의 자연 발생 환경에서, 즉 원상태 세포, 또는 재조합으로 생산된 작제물의 경우에 숙주 세포에서 발견된 경우 단백질을 정상적으로 동반하거나 상기와 상호작용하는 성분이 실질적으로 또는 본질적으로 없을 수 있는, 본 명세서에서 기재된 작제물, 또는 이의 변이체를 지칭한다. 특정 구현예에서, 세포 물질이 실질적으로 없는 작제물은 오염 단백질의 (건조 중량 기준으로) 약 30% 미만, 약 25% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만을 가진 단백질의 제제를 포함한다. 작제물이 숙주 세포에 의해 재조합으로 생산되는 경우, 단백질은 특정 구현예에서 세포의 건조 중량의 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15%, 약 10%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 또는 약 1% 또는 미만 존재한다. 작제물이 숙주 세포에 의해 재조합으로 생산되는 경우, 단백질은, 특정 구현예에서, 배양 배지에서 약 5 g/L, 약 4 g/L, 약 3 g/L, 약 2 g/L, 약 1 g/L, 약 750 mg/L, 약 500 mg/L, 약 250 mg/L, 약 100 mg/L, 약 50 mg/L, 약 10 mg/L, 또는 약 1 mg/L 또는 미만으로 존재한다.

[0174] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같이 이중이량체 Fc를 포함하는 다중-특이적 항원-결합 작제물에 적용된 경우 용어 "실질적으로 정제된"은 이중이량체 Fc가 적절한 방법 예컨대 SDS/PAGE 분석, RP-HPLC, 크기배제 크로마토그래피 (SEC) 및 모세관 전기영동에 의해 결정된 바와 같이 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%의 순도 수준, 특이적으로, 적어도 약 75%, 80%, 85%의 순도 수준, 및 더욱 특이적으로, 적어도 약 90%의 순도 수

준, 적어도 약 95%의 순도 수준, 적어도 약 99% 또는 초과 순도 수준을 갖는 것을 의미한다.

- [0175] 다중-특이적 항원-결합 작제물은 또한 당해 분야에서 공지된 기술을 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다 (참조, 예를 들면, Creighton, Proteins: Structures and Molecular Principles, W. H. Freeman & Co., N.Y (1983), 및 Hunkapiller 등, Nature, 310:105-111 (1984)). 예를 들어, 폴리펩타이드의 단편에 상응하는 폴리펩타이드는 펩타이드 합성기의 사용으로 합성될 수 있다. 게다가, 요망하는 경우, 비고전적 아미노산 또는 화학 아미노산 유사체는 폴리펩타이드 서열 속에 치환 또는 부가로서 도입될 수 있다. 비-고전적 아미노산은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 공통 아미노산의 D-이성질체, 2,4-디아미노부티르산, 알파-아미노 이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산, g-Abu, e-Ahx, 6-아미노 핵산산, Aib, 2-아미노 이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테인산, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌, β-알라닌, 플루오로-아미노산, 맞춤형 아미노산 예컨대 α-메틸 아미노산, Cα-메틸 아미노산, Naα-메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체 일반.
- [0176] 본 개시내용의 특정 구현예는 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물을 인코딩하는 단리된 핵산에 관한 것이다. 그와 같은 핵산은 다중-특이적 항원-결합 작제물 (예를 들면 항원-결합 작제물의 경쇄 및/또는 중쇄)의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩할 수 있다.
- [0177] 특정 구현예는 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터 (예를 들면 발현 벡터)에 관한 것이다. 핵산은 단일 벡터에 의해 포함될 수 있거나 1 초과 벡터에 의해 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 멀티시스트론성 벡터에 의해 포함된다.
- [0178] 특정 구현예는 그와 같은 핵산을 포함하는 숙주 세포 또는 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 항원-결합 폴리펩타이드 작제물의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항원-결합 폴리펩타이드 작제물의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터를 포함한다 (예를 들면 상기로 형질전환되어 왔다). 일부 구현예에서, 숙주 세포는 항원-결합 폴리펩타이드 작제물의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항원-결합 폴리펩타이드 작제물의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다 (예를 들면 상기로 형질전환되어 왔다). 일부 구현예에서, 숙주 세포는 진핵성, 예를 들면 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포, 또는 인간 배아 신장 (HEK) 세포, 또는 림프양 세포 (예를 들면 YO, NS0, Sp20 세포)이다.
- [0179] 특정 구현예는 다중-특이적 항원-결합 작제물을 인코딩하는 핵산이, 다중-특이적 항원-결합 작제물의 발현에 적합한 조건 하에서, 도입된 숙주 세포를 배양하는 다중-특이적 항원-결합 작제물의 제조 방법, 및 임의로 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 다중-특이적 항원-결합 작제물의 회수 방법에 관한 것이다.
- [0180] 본 개시내용의 특정 구현예는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 다중-특이적 항원-결합 작제물 및 T-세포 또는 NK-세포에서 CAR 또는 조작된 TCR의 공-발현에 관한 것이다. T-세포에서 항체 및 CAR의 공-발현 방법은 당해 기술에 공지되어 있다 (참조, 예를 들어, 국제 특허 공개 번호 WO 2014/011988).
- [0181] 따라서, 일부 구현예는 CAR 또는 조작된 TCR을 인코딩하는 핵산, 및 다중-특이적 항원-결합 작제물을 인코딩하는 핵산을 포함하는 조작된 T-세포 또는 NK-세포에 관한 것이다. 일부 구현예는, 세포 속에 다중-특이적 항원-결합 작제물을 인코딩하는 핵산 그리고 CAR 또는 조작된 TCR을 인코딩하는 핵산의 도입, 및 CAR 또는 조작된 TCR 및 다중-특이적 항원-결합 작제물의 발현에 적합한 조건 하에서 세포의 배양을 포함하는, T-세포 또는 NK-세포에서 CAR 또는 조작된 TCR 그리고 본 명세서에서 기재된 바와 같이 다중-특이적 항원-결합 작제물의 공-발현 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, CAR 또는 조작된 TCR을 인코딩하는 핵산, 및 다중-특이적 항원-결합 작제물을 인코딩하는 핵산은 각각 벡터의 형태이다.
- [0182] **번역후 변형**
- [0183] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 번역후 또는 동안 차등적으로 변형될 수 있다.
- [0184] 용어 "변형된"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 주어진 폴리펩타이드에 실시된 임의의 변화, 예컨대 폴리펩타이드의 길이, 폴리펩타이드의 아미노산 서열, 화학 구조, 공-번역 변형, 또는 번역후 변형에 대한 변화를 지칭한다.
- [0185] 용어 "번역후에 변형된"은 폴리펩타이드 쇠 속에 편입된 후 그와 같은 아미노산에 발생하는 천연 또는 비-천연 아미노산의 임의의 변형을 지칭한다. 상기 용어는, 단지 예로써, 공-번역 생체내 변형, (예컨대 무세포 번역 시

시스템에서) 공-번역 시험관내 변형, 번역후 생체내 변형, 및 번역후 시험관내 변형을 포함한다.

- [0186] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 변형 예컨대 당화, 아세틸화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호/차단 기에 의한 유도체화, 항체 분자 또는 항원-결합 작제물 또는 다른 세포 리간드에 대한 단백질 분해 절단 또는 연결, 또는 이들 변형의 조합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은, 비제한적으로, 시아노겐 브로마이드, 트립신, 키모트립신, 파파인, V8 프로테아제 또는 NaBH_4 에 의한 특정 화학 절단; 아세틸화; 포르밀화; 산화; 투니카마이신의 존재 하에서 환원 또는 대사성 합성을 포함하는 공지된 기술에 의해 화학적으로 변형될 수 있다.
- [0187] 항원-결합 작제물의 추가의 선택적인 번역후 변형은, 예를 들어, N-연결된 또는 O-연결된 탄수화물 쇄, N-말단 또는 C-말단 단부의 가공, 아미노산 골격에 화학 모이어티의 부착, N-연결된 또는 O-연결된 탄수화물 쇄의 화학 변형, 및 원핵 숙주 세포 발현의 결과로서 N-말단 메티오닌 잔기의 부가 또는 결실을 포함한다. 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 임의로 단백질의 검출 및 단리를 허용하기 위해 검출가능한 표지, 예컨대 효소, 형광, 동위원소 또는 친화도 표지로 변형될 수 있다. 적합한 효소 표지의 예는 홀스래디쉬 페록시다아제, 알칼리성 포스파타제, 베타-갈락토시다아제, 또는 아세틸콜린에스테라제를 포함하고; 적합한 보결기 복합체의 예는 스트렙타비딘/바이오틴 및 아비딘/바이오틴을 포함하고; 적합한 형광 물질의 예는 엠펠리페론, 플루오레신, 플루오레신 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레신, 단실 클로라이드 또는 파이크에리트린을 포함하고; 발광성 물질의 예는 루미놀을 포함하고; 생물발광 물질의 예는 루시페라아제, 루시페린 또는 에퀴린을 포함하고; 적합한 방사선헌성 물질의 예는 요오드, 탄소, 황, 삼중수소, 인듐, 테크네튬, 탈륨, 갈륨, 팔라듐, 몰리브데늄, 크세논 또는 불소를 포함한다.
- [0188] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 라디오메탈 이온과 회합하는 거대환형 킬레이터에 부착될 수 있다.
- [0189] 다중-특이적 항원-결합 작제물이, 어느 한쪽 자연적 과정, 예컨대 번역후 가공에 의해, 또는 화학 변형 기술에 의해, 변형되는 구현예에서, 동일한 유형의 변형은 임의로 주어진 폴리펩타이드에서 몇 개의 부위에 동일한 또는 가변 정도로 존재할 수 있다. 변형은 하기를 포함한다: 아세틸화, 아실화, ADP-리보실화, 아미드화, 플라빈의 공유결합, 헵 모이어티의 공유결합, 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유도체의 공유결합, 지질 또는 지질 유도체의 공유결합, 포스포티딜이노시톨의 공유결합, 교차-가교, 고리화, 디설파이드 결합 형성, 탈메틸화, 공유 교차-결합의 형성, 시스테인의 형성, 피로글루타메이트의 형성, 포르밀화, 감마-카복실화, 당화, GPI 앵커 형성, 하이드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스틸화, 산화, 페길화, 단백질 분해 가공, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀레노일화, 황산화, 단백질에 아미노산의 전달-RNA 매개된 첨가 예컨대 아르기닐화, 및 유비퀴틴화 (참조, 예를 들면, Proteins-Structure and Molecular Properties, 2nd Ed., T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, New York (1993); Post-Translational Covalent Modification of Proteins, B. C. Johnson, Ed., Academic Press, New York, pgs. 1-12 (1983); Seifter 등, Meth. Enzymol. 182:626-646 (1990); Rattan 등, Ann. N.Y. Acad. Sci. 663:48-62 (1992)).
- [0190] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은, 본 명세서에서 기재된 단백질에 의해 결합되거나, 상기에 결합하거나, 상기와 회합하는 폴리펩타이드의 정제 또는 면역검정에 특히 유용할 수 있는, 고품 지지체에 부착될 수 있다. 그와 같은 고품 지지체는, 비제한적으로, 유리, 셀룰로스, 폴리아크릴아미드, 나일론, 폴리스티렌, 폴리염화비닐 또는 폴리프로필렌을 포함한다.
- [0191] **다중-특이적 항원-결합 작제물 시험**
- [0192] 다중-특이적 항원 결합 작제물은 당해 분야에서 공지된 프로토콜 및 표준 검정을 사용하여 상기 표적 면역치료제 및 종양-관련 항원(들)에 결합하는 그것의 능력에 대하여 시험될 수 있다. 그와 같은 검정 및 프로토콜은, 예를 들어, ELISA-기반된 검정 및 표면-플라즈몬 공명 (SPR) 기술을 포함한다. 표적 CAR 또는 재조합 TCR을 발현시키는 세포는 (예를 들어, ProMab Biotechnologies Inc., Richmond, CA로부터, 또는 Creative Biolabs, Shirley, NY로부터) 상업적으로 구매될 수 있거나 표준 기술에 의해 제조될 수 있다 (참조, 예를 들어, Yam 등, Mol. Ther. 5:479 (2002); 및 국제 특허 공개 번호 WO 2015/095895). 다양한 표적 종양-관련 항원을 발현시키는 세포주는 상업적으로 또한 이용가능하다.
- [0193] 다중-특이적 항원-결합 작제물은 상기 표적 종양-관련 항원을 발현시키는 종양 세포에 상기 표적 면역치료제를 재유도하는 그것의 능력에 대하여 추가로 시험될 수 있다. 예를 들어, 면역치료제가 조작된 T-세포 또는 NK 세포를 포함하는 경우, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 접촉된 후 T-세포 또는 NK 세포의 기능적 반응은 당

해 분야에서 공지된 표준 검정을 사용하여 시험관내 평가될 수 있다. 일부 예시적인 검정은 실시예에서 제공되고 아래 기재된다.

- [0194] 예를 들어, 조작된 T-세포 또는 NK 세포로부터 사이토카인 방출은 다중-특이적 항원-결합 작제물의 존재 또는 부재 하에서 종양-관련 항원-발현을 가진 조작된 세포 및 대조군 세포의 인큐베이션 이후 평가될 수 있다. 적절한 시간 동안 공-배양된 세포의 인큐베이션 후, 상청액은 수집될 수 있고 IFN- γ , TNF- α 와 및/또는 IL-2의 수준은, 예를 들어 다양한 사이토카인 면역검정 (Luminex®) 또는 ELISA에 의해 결정될 수 있다. T-세포 또는 NK 세포에 의한 사이토카인 방출은 세포 활성화의 지표이고 세포독성과 상관관계하기 위해 당해 분야에서 공지된다 (참조, 예를 들어, Kochenderfer, 등, J Immunother, 32(7):689-702 (2009); Lanitis, 등, Molec Ther, 20(3):633-643 (2012) 및 Mardiros, 등, Blood, 122(18):3138-3148 (2013)).
- [0195] T-세포 또는 NK 세포의 세포용해 활성은 또한 임의로, 예를 들어, 다중-특이적 항원-결합 작제물의 가변 농도의 존재 및 부재 하에서 상기 표적 종양 세포 및 조작된 T-세포 또는 NK 세포의 인큐베이션에 의해 평가될 수 있다. 인큐베이션 이후, 표적 종양 세포의 용해는 다양한 기술, 예컨대 유세포측정, ⁵¹Cr 방출, 형광측정법, 또는 동력학 생존력 플랫폼 (예컨대 Xcelligence (Acea))로 모니터링될 수 있다.
- [0196] 조작된 T-세포 또는 NK 세포의 증식은 또한 표적 종양-관련 항원 및 다중-특이적 항원-결합 작제물을 발현시키는 모든 세포로 인큐베이션 이후 평가될 수 있다. 예를 들어, 조작된 T-세포 또는 NK 세포는 적절한 표지, 예컨대 카복시플루오레신 석신미딜 에스테르 (CFSE)로 표지될 수 있고, T-세포 또는 NK 세포의 증식은 유세포측정에 의해 평가될 수 있다.
- [0197] 다중-특이적 항원-결합 작제물의 생체내 효과는 또한 표준 기술로 평가될 수 있다. 예를 들어, 조작된 세포의 입양 전달 및 환자-유래된 이종이식 (PDX) 종양 모델 동물 대상체에 다중-특이적 항원-결합 작제물의 투여 이후 종양 모니터링에 의해. 다양한 PDX 종양 모델은 상업적으로 이용가능하고 적절한 모델은 이용되는 상기 표적 종양-관련 항원에 기반하여 숙련가에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 조작된 T-세포 또는 NK 세포는 종양 생착후 동물에 투여될 수 있고 그 다음 다중-특이적 항원-결합 작제물은 적절한 시간 후 투여될 수 있다. 다중-특이적 항원-결합 작제물은 정맥내로 (i.v.), 복강내로 (i.p.) 또는 피하로 (s.c.) 투여될 수 있다. 투약 계획 및 양은 다양하지만, 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 예시적인 투약량은 매주 1회 10 mg/kg일 것이다. 종양 성장은 표준 절차로 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 표지된 종양 세포가 사용된 경우, 종양 성장은 적절한 이미징형성 기술로 모니터링될 수 있다. 고형 종양에 대하여, 종양 크기는 또한 캘리퍼스로 측정될 수 있다.
- [0198] T-세포 및 종양-관련 항원, 예컨대 이중특이적 T-세포 관여체 (BiTEs)에 결합할 수 있는 치료제인 면역치료제를 재유도하는 다중-특이적 항원-결합 작제물의 능력은 체제가 T-세포를 관여시키기 위해 치료제로 T-세포의 제1 사전-치료, 그 다음 다중-특이적 항원-결합 작제물과 세포의 접촉에 의해 시험될 수 있다. 세포독성, 사이토카인 방출 및 T-세포의 증식은 그 다음 상기 기재된 바와 같이 동일한 방법을 사용하여 분석될 수 있다.
- [0199] **약제학적 조성물**
- [0200] 특정 구현에는 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0201] 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 연방 또는 주 정부의 관리 기관에 의해 승인되는 것 또는 미국 약전 또는 동물에서, 그리고 더 상세하게는 인간에서 사용을 위하여 다른 일반적으로 인식된 약전에서 열거되는 것을 의미한다.
- [0202] 용어 "캐리어"는, 작제물이 투여되는 것과 함께, 희석제, 아주반트, 부형제, 비히클, 또는 이의 조합을 지칭한다. 그와 같은 약제학적 캐리어는, 석유, 동물, 야채 또는 합성 기원의 것, 예컨대 땅콩 오일, 대두 오일, 광유, 참깨 오일 및 기타 동종을 포함하는, 멸균된 액체, 예컨대 물 및 오일일 수 있다. 일부 측면에서, 캐리어는 자연에서 발견되지 않는 인조 캐리어이다. 물은 약제학적 조성물이 정맥내로 투여되는 경우 캐리어로서 사용될 수 있다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액은 또한, 특히주사가능 용액용, 액체 캐리어로서 이용될 수 있다. 적합한 약제학적 부형제는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 가루, 백악, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 탈지분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 및 기타 동종을 포함한다. 조성물은, 요망하는 경우, 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 또한 함유할 수 있다. 적합한 약제학적 캐리어의 예는 E. W. Martin 저 "Remington's Pharmaceutical Sciences"에서 기재된다.

- [0203] 약제학적 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 알약, 캡슐, 분말, 지속-방출 제형 및 기타 동종의 형태일 수 있다. 조성물은, 전통적 결합제 및 캐리어 예컨대 트리글리세라이드와, 좌약으로서 제형화될 수 있다. 경구 제형은 표준 캐리어 예컨대 약품 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘, 및 기타 동종을 포함할 수 있다.
- [0204] 약제학적 조성물은, 환자에게 적절한 투여용 형태를 제공하기 위해 캐리어의 적합한 양과 함께, 다중-특이적 항원-결합 작제물의 치료적 유효량을 함유할 것이다. 제형은 투여의 방식을 적합하게 할 수 있다.
- [0205] 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물을 포함하는 조성물은 인간에게 정맥내 투여에 적합한 약제학적 조성물로서 일상적인 절차에 따라 제형화된다. 전형적으로, 정맥내 투여용 조성물은 멸균된 등장의 수성 완충액에서 용액이다. 필요한 경우, 조성물은 또한 주사 부위에서 통증을 완화시키기 위해 가용화제 및 국부 마취약 예컨대 리그노카인을 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분은 어느 한쪽 별도로 공급되거나 단위 투약 형태에서, 예를 들어, 활성제의 양을 나타내는 용융밀봉된 컨테이너 예컨대 앰플 또는 샷세트에서 무수 농축물 또는 건조 동결건조된 분말로써 함께 혼합된다. 조성물이 주입에 의해 투여되는 경우, 멸균된 약품 등급 물 또는 염수를 함유하는 주입 병으로 분배될 수 있다. 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 멸균수 또는 염수의 앰플은 성분이 투여에 앞서 혼합될 수 있도록 제공될 수 있다.
- [0206] 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 조성물은 중성 또는 염 형태로서 제형화된다. 약제학적으로 허용가능한 염은 음이온으로 형성된 것 예컨대 염산, 인산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 등에서 유래된 것, 그리고 양이온으로 형성된 것 예컨대 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 제이철 하이드록사이드 이소프로필아민, 트리에틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인, 및 기타 동종에서 유래된 것을 포함한다.
- [0207] **다중-특이적 항원-결합 작제물의 사용 방법**
- [0208] 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 그것의 동족 항원 또는 에피토프와 상이한 에피토프 또는 종양 세포 항원에 결합하도록 표적 면역치료제를 재유도하는데 사용될 수 있다. 이러한 문맥에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물에 의해 포함된 종양-관련 항원 표적된 항원-결합 도메인은 면역치료제에 의해 포함된 항원-결합 도메인에 대체 항원-결합 도메인을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 표적 종양 세포는 면역치료제에 의해 표적된 종양-관련 항원의 발현을 손실, 돌연변이, 번역후에 변형 또는 하향-조절되었을 수 있고, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 따라서 면역치료제가 종양 세포에 결합할 수 있는 대체 항원-결합 도메인을 제공한다. 대체 항원-결합 도메인은 상기 표적 종양 세포에서 상이한 종양-관련 항원에 결합할 수 있거나, 상이한 에피토프에서 동일한 종양-관련 항원에 결합할 수 있다.
- [0209] 특정 구현예는, 따라서, 대체 종양 항원에 대한 종양-관련 항원 특정 면역치료제의 재유도 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 그와 같은 재유도는 항원 하향조절 및/또는 신생물성 세포 불균질성을 포함하는 종양 세포에서 공통 치료 저항 기전을 극복하는데 도움이 될 수 있다.
- [0210] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 종양 세포에 결합하기 위한 상기 표적 면역치료제의 능력을 증가시키는데 사용될 수 있다. 이러한 문맥에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 상기 표적 종양 세포에서 종양-관련 항원을 결합시키는 추가의 항원-결합 도메인을 제공한다. 추가의 항원-결합 도메인은 상기 표적 종양 세포에서 상이한 종양-관련 항원에 결합할 수 있거나, 상이한 에피토프에서 동일한 종양-관련 항원에 결합할 수 있다.
- [0211] 특정 구현예는 면역치료제의 치료 효과를 연장시키기 위한 다중-특이적 항원-결합 작제물의 사용 방법에 관한 것이다. 특정 구현예는 면역치료제의 치료 효과를 개선시키기 위한 다중-특이적 항원-결합 작제물의 사용 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 효과적인 면역치료제 치료의 가능성을 증가시키기 위해 면역치료제로 치료를 현재 경험하는 환자에게 투여될 수 있다. 그와 같은 치료로부터 유익할 환자는, 예를 들어, 저 수준의 면역치료제 표적 종양-관련 항원을 나타내는 환자, 또는 면역치료제 표적 종양-관련 항원의, 손실의 위험, 변형 또는 발현에서 감소가 있는 환자, 또는 면역치료제 표적 종양-관련 항원의 발현에서 상당한 불균질성을 나타내는 환자를 포함할 것이다. 이러한 문맥에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 면역치료제와 동시에 투여될 수 있거나 면역치료제의 투여에 후속적으로 투여될 수 있다. 다중-특이적 항원-결합 작제물의 그와 같은 후속적인 투여는 면역치료제의 투여를 의미하고 다중-특이적 항원-결합 작제물은, (예를 들어 분 또는 시간의 정도로) 짧을 수 있거나 (예를 들어 일 또는 주의 정도로) 연장될 수 있는, 정의된 기간만큼 분리된다.
- [0212] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은, 예를 들어 면역치료제 표적 종양-관련 항원의 발현의 저 수

준 또는 손실로 인해, 치료에 반응하는데 실패하였거나 재발하였던 환자 그리고 면역치료제로 치료를 이전에 경험하였던 환자에 투여될 수 있다. 그와 같은 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물의 투여에 의한 면역치료제의 재유도는 면역치료제의 치료 효과를 개시 또는 재개하는 것으로 기대된다.

[0213] 특정 구현예는, 환자에게 다중-특이적 항원-결합 작제물 투여를 포함하는, 면역치료제로 치료를 받고 있거나 받았던 환자에서 암의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 환자는 면역치료제로 사전 치료를 받았다. 그와 같은 구현예에서, 환자는 면역치료제로 사전 치료를 실패하였을 수 있거나 상기로부터 재발하였을 수 있다.

[0214] 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물로 치료에 가장 반응할 것 같은 환자는 면역치료제에 의해 표적된 종양-관련 항원의 발현 평가 및/또는 사전 면역요법의 지속성을 나타내는 적절한 바이오마커의 존재 평가에 의해 확인될 수 있다. 적절한 바이오마커의 평가는, 예를 들어, T-세포 또는 NK 세포에서 CAR 또는 유전자도입 TCR의 직접 검출, 증가된 활성화된 메모리 T-세포의 검출, 또는 B 세포-표적된 면역요법에서 약동학적 마커 예컨대 적은 건강한 B 세포 수의 검출을 포함할 수 있다. 면역치료제에 의해 표적된 종양-관련 항원의 감소된 신생물성 세포 발현 및 사전 면역요법 지속성의 증거를 갖는 환자는 다중-특이적 항원-결합 작제물로 치료에 더욱 반응할 것 같다.

[0215] 많은 현행 면역요법은 혈액 암의 치료에서 사용된다. 따라서, 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 혈액 암의 치료 방법에서 사용될 수 있다. 혈액 암의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 급성 백혈병, 예를 들어, B-세포 급성 림프양 백혈병 (BALL), T-세포 급성 림프양 백혈병 (TALL), 소림프구성 백혈병 (SLL), 급성 림프양 백혈병 (ALL) 또는 급성 골수성 백혈병 (AML); 만성 백혈병, 예를 들어, 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 맨틀 세포 림프종 (MCL), B 세포 전림프구성 백혈병, 아구성 형질세포양 수지상 세포 신생물, 버킷 림프종, 미만성 큰 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들면 T-세포/조기구 풍부 큰 B-세포 림프종, CNS의 일차 DLCL, 일차 피부 DLCL 다리 유형, 또는 노인성 EBV+ DLBCL), 만성 염증과 관련된 DLBCL, 여포성 림프종, 소아 여포성 림프종, 털이 많은 세포 백혈병, 소 세포- 또는 대 세포-여포성 림프종, 악성 림프 증식성 병태, 맥아 림프종 (점막-관련 림프양 조직의 결절의 변연부 림프종), 변연부 림프종, 다발성 골수종, 골수이형성증 및 골수이형성 증후군, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질모세포 림프종, 형질세포양 수지상 세포 신생물, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 비장 림프종/백혈병 (예를 들면 분류불능), 비장 확산 적색 속질 소 B-세포 림프종, 털이 많은 세포 백혈병-변이체, 림프형질세포 림프종, 중쇄 질환 (예를 들면 알파 중쇄 질환, 감마 중쇄 질환, 또는 뮤 중쇄 질환), 혈장 세포 골수종, 단독골 형질세포종, 골외적 형질세포종, 결절 변연부 림프종, 소아 결절 변연부 림프종, 일차 피부 소포 중심 림프종, 림프종모양 육아종증, 일차 종격 (흉선) 대 B-세포 림프종, 혈관내 대 B-세포 림프종, ALK+ 대 B-세포 림프종, HHV8-관련 다중심 캐슬만 질환에서 발생하는 대 B-세포 림프종, 일차 삼출 림프종, B-세포 림프종, 또는 (예를 들면, DLBCL과 버킷 림프종 사이 피쳐 중간체 또는 DLBCL과 고전적 호지킨 림프종 사이 중간체를 가진) 분류불능 혈액 암.

[0216] 면역요법은 또한 고형 종양의 치료에서 증가 용도를 찾는 것이다. 따라서, 일부 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 고형 종양의 치료 방법에서 사용될 수 있다. 통상적으로 발생하는 고형 종양의 예는, 비제한적으로, 뇌, 유방, 자궁경부, 결장, 두경부, 신장, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 위 및 자궁의 암, 뿐만 아니라 비-소 세포 폐 암 및 결장직장 암을 포함한다. 다양한 형태의 림프종은 또한 고형 종양의 형성을 초래할 수 있고, 따라서, 또한 고형 종양인 것으로 종종 간주된다.

[0217] 특정 구현예는 CAR 또는 TCR을 발현시키도록 조작된 T-세포 또는 NK 세포를 활성화시키기 위해 종양-관련 항원 그리고 CAR 또는 TCR에 결합하는 다중-특이적 항원-결합 작제물의 사용 방법에 관한 것이다. T-세포 또는 NK 세포의 활성화는 사이토카인, 예컨대 IFN- γ , TNF-알파 및/또는 IL-2의 방출, 및/또는 종양-관련 항원을 발현시키는 세포에 대한 세포독성을 초래할 수 있다. 상기 방법은 시험관내, 생체외 또는 생체내 수행될 수 있다.

[0218] **투여**

[0219] 다양한 투여 방식, 예를 들어, 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 수혈, 이식 또는 이식은 환자에게 다중-특이적 항원-결합 작제물의 투여에 적합하다. 다중-특이적 항원-결합 작제물의 투여의 적절한 방식 및 경로는 치료되는 병태 및 환자를 고려하여 담당자에 의해 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 환자에게 피하로, 진피내로, 종양내로, 결절내로, 수질내, 근육내로, 정맥내로 (i.v.) 또는 복강내로 투여될 수 있다. 전형적으로, 암의 치료에서, 치료 화합물은, 예를 들어, 환자의 혈류 속에 볼러스 주사 또는 연속 주입으로, 환자에게 전신으로 투여된다.

[0220] 다중-특이적 항원-결합 작제물이 CAR 또는 조작된 TCR로 T-세포 또는 NK 세포에서 공-발현되는 특정

구현예에서, 하기 중 적어도 하나는 환자에게 세포 투여에 앞서 *시험관내* 발생한다: i) 세포의 팽창, ii) CAR 또는 TCR을 인코딩하는 핵산 그리고 세포 속에 다중-특이적 항원-결합 작제물을 인코딩하는 핵산의 도입, 및/또는 iii) 세포의 동결보존. 그와 같은 *생체의* 절차는 당해 기술에 공지되어 있다. 간단히, 단리된 T-세포 또는 NK 세포는 CAR 또는 TCR 및 다중-특이적 항원-결합 작제물을 발현시키는 벡터를 도입하기 위해 표준 *시험관내* 형질도입 또는 형질감염 기술로 유전자적으로 변형된다. 전형적으로, 세포는 치료받는 환자로부터 단리된다 (즉 세포는 자가조직성이다). 그러나, 특정 구현예는 환자에 관하여 동종이계, 동계의 또는 이종발생성인 세포의 용도를 고려한다.

[0221] 표준 방법을 사용하여 *생체의* 팽창된 변형된 세포는 당해 기술에 공지되어 있다 (참조, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,199,942에서 기재된 조절 줄기 및 선조 세포의 팽창용 절차). 전형적으로, T-세포의 *생체의* 배양 및 팽창은 PBMCs 수집 및, 임의로, 대상체로부터 T-세포 정제를 포함한다. T-세포는 미토겐성 및, 임의로, 분화 자극제의 조합, 예를 들어 외인성 사이토카인 예컨대 IL-2, IL-7, IL-15 및/또는 IL-21을 가진 항-CD3/CD28 비드를 사용하여 팽창된다 (Singh, 등, Cancer Res, 71 (10):3516-27 (2011)). 일부 경우에, CD34+ 조절 줄기 및 선조 세포는 말초 혈액 수확 또는 골수 외식편에서 포유동물로부터 단리되고, 그와 같은 세포는, 미국 특허 번호 5,199,942에서 기재된 바와 같이, 적절한 세포 성장 인자를 포함하는 배지에서 *생체의* 팽창된다. 다른 인자 예컨대 Flt3-L, IL-1, IL-3 및 c-키트 리간드는 세포의 배양 및 팽창에 임의로 사용될 수 있다.

[0222] 변형된 및 팽창된 세포는 그 다음 종양 또는 림프절 속에 적합한 경로로, 예를 들어, 진피내 주사, 피하 주사, i.v. 주사, 또는 직접 주사로 환자에게 투여된다.

[0223] 환자에게 투여되는 상기 치료의 투약량은 치료될 환자 및 정확한 병태의 본성에 따라 다양할 것이다. 인간 투여용 투약량의 스케일링은 종래기술-허용된 실시예에 따라 수행될 수 있다.

[0224] **키트 및 제조 물품**

[0225] 하나 이상의 다중-특이적 항원-결합 작제물을 포함하는 키트 그리고 다중-특이적 항원-결합 작제물을 인코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 키트가 본 명세서에서 또한 포괄된다. 본 키트가 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 특정 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 숙주 세포를 형질전환시키는데 사용될 수 있는 벡터의 형태로 제공될 수 있다.

[0226] 키트의 개별 구성요소는 별개의 용기에서 포장될 것이고, 그와 같은 컨테이너와 관련되어, 통지가 제조, 사용 또는 판매의 대리인에 의한 승인을 반영하는, 의약품 또는 생물학적 생성물의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 처방된 형태로 통지될 수 있다. 본 키트는 임의로 다중-특이적 항원-결합 작제물 또는 폴리뉴클레오타이드용 투여 레지넨 또는 사용 방법을 약속하는 지침 또는 지시를 함유할 수 있다.

[0227] 키트의 하나 이상의 성분이 용액, 예를 들어 수용액, 또는 멸균된 수용액으로서 제공되는 경우, 컨테이너 수단 자체는, 용액이 대상체에 투여될 또는 키트의 다른 구성요소에 적용 및 상기와 혼합될, 흡입제, 주사기, 피펫, 점안기, 또는 다른 그와 같은 유사 장치일 수 있다.

[0228] 본 키트의 성분은 또한 건조된 또는 동결건조된 형태로 제공될 수 있고 키트는 추가로 동결건조된 성분의 재구성에 적합한 용매를 함유할 수 있다. 컨테이너의 수 또는 유형과 무관하게, 본 명세서에서 기재된 키트는 또한 환자에게 조성물의 투여를 돕기 위한 기기를 포함할 수 있다. 그와 같은 기기는 흡입제, 비강 스프레이 디바이스, 주사기, 피펫, 겸자, 측정된 스폰, 점안기 또는 유사한 의료적으로 승인된 전달 비히클일 수 있다.

[0229] 특정 구현예는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 환자의 치료에 유용한 물질을 함유하는 제조 물품에 관한 것이다. 제조 물품은 컨테이너 그리고 컨테이너에서 또는 상기와 관련된 표지 또는 포장 삽입물을 포함한다. 적합한 컨테이너는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, IV 용액 백, 등을 포함한다. 컨테이너는 여러가지의 물질 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 컨테이너는 그것만으로도거나 환자 치료에 효과적인 또 다른 조성물과 조합되는 다중-특이적 항원-결합 작제물을 포함하는 조성물을 보유하고 멸균된 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어 컨테이너는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 스톱퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 표지 또는 포장 삽입물은 조성물이 선택된 병태의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 제조 물품은 하기를 포함할 수 있다: (a) 거기에 함유된 조성물을 가진 제1 컨테이너, 여기서 조성물은 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물을 포함함; 및 (b) 거기에 함유된 조성물을 가진 제2 컨테이너, 여기서 제2 컨테이너에서 조성물은 추가로 세포독성제 또는 달리 치료제를 포함한다. 그와 같은 구현예에서, 제조 물품은 추가로 조성물이 특정 병태를 치료하는데 사용될 수 있다는 것을 나타내는 포장 삽입물을 포함할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 제조 물품은 추가로 약제학적으로-허용가능한 완충액, 예컨대 정균 주사용 물 (BFWI), 포스페이트-완충

식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 (또는 제3) 컨테이너를 포함할 수 있다. 제조 물품은 임의로 추가로, 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘, 및 주사기를 포함하여, 상업적 및 사용자 관점으로부터 바람직한 다른 물질을 포함할 수 있다.

[0230] **폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드**

[0231] 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 적어도 하나의 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 구현예는 본 명세서에서 기재된 그와 같은 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 관한 것이다.

[0232] 본 명세서에서 기재된 다중-특이적 항원-결합 작제물, 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드는 전형적으로 단리된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "단리된"은 그것의 천연 세포 배양 환경의 성분으로부터 확인되고 분리된 및/또는 회수된 제제 (예를 들면, 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드)를 의미한다. 그것의 천연 환경의 오염물질 성분은 항원-결합 작제물용 진단 또는 치료 용도를 방해할 물질이고, 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비-단백질성 용질을 포함할 수 있다. 단리된 것은 또한, 예를 들면, 인간 개입을 통해, 합성으로 생산된 제제를 지칭한다.

[0233] 용어 "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기의 폴리머를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용된다. 즉, 폴리펩타이드에 관한 설명은 펩타이드의 설명 및 단백질의 설명에 동등하게 적용하고, 그 반대도 그러하다. 상기 용어는 자연 발생 아미노산 폴리머 뿐만 아니라 하나 이상의 아미노산 잔기가 비-자연 인코딩된 아미노산인 아미노산 폴리머에 적용한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 상기 용어는, 전장 단백질을 포함하는, 임의의 길이의 아미노산 쇄를 포괄하고, 여기서 아미노산 잔기는 공유 펩타이드 결합으로 연결된다.

[0234] 용어 "아미노산"은 자연 발생 및 비-자연 발생 아미노산, 뿐만 아니라 자연 발생 아미노산에 유사한 방식으로 기능하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 지칭한다. 자연적으로 인코딩된 아미노산은 20 공통 아미노산 (알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 및 발린) 및 피롤리신 및 셀레시노시스테인이다. 아미노산 유사체는 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조, 즉, 수소, 카복실 기, 아미노 기, 및 "R" 기, 예컨대, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 설폭사이드, 메티오닌 메틸 설포늄에 결합되는 탄소를 갖는 화합물이다. 그와 같은 유사체는 변형된 R 기 (예컨대, 노르류신) 또는 변형된 펩타이드 골격을 갖지만, 자연 발생 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 보유한다. 아미노산 참조는, 예를 들어, 자연 발생 조기형성 L-아미노산; D-아미노산, 화학적으로 변형된 아미노산 예컨대 아미노산 변이체 및 유도체; 자연 발생 비-조기형성 아미노산 예컨대 β-알라닌, 오르니틴, 및 기타 동종, 그리고 아미노산의 특징이도록 당해 분야에서 공지된 특성을 갖는 화학적으로 합성된 화합물을 포함한다. 비-자연 발생 아미노산의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: α-메틸 아미노산 (예를 들면 α-메틸 알라닌), D-아미노산, 히스티딘-유사 아미노산 (예를 들면, 2-아미노-히스티딘, β-하이드록시-히스티딘, 호모히스티딘), 측쇄에서 추가의 메틸렌을 갖는 아미노산 ("호모" 아미노산), 및 측쇄에서 카복실산 작용기가 설폰산 기 (예를 들면, 시스테인산)으로 대체되는 아미노산. 본 명세서에서 기재된 항원-결합 작제물 속에 합성 비-원상태 아미노산, 치환된 아미노산, 또는 하나 이상의 D-아미노산을 포함하는, 비-천연 아미노산의 편입은 수많은 상이한 방식에서 유리할 수 있다. D-아미노산-함유 펩타이드, 등은 L-아미노산-함유 대응물에 비교하여 시험관내 또는 생체내 증가된 안정성을 나타낸다. 따라서, D-아미노산을 편입시키는, 펩타이드, 등의 작제는 더 큰 세포내 안정성이 원해지거나 요구되는 경우 특히 유용할 수 있다. D-펩타이드는, 예를 들어, 내인성 펩티다아제 및 프로테아제에 전형적으로 저항성이고, 그렇게 함으로써 분자의 개선된 생체이용률, 그리고 그와 같은 특성이 바람직한 경우 생체내 장기적인 수명을 제공한다. 추가로, D-펩타이드는 T 헬퍼 세포에 구조적 적합성 복합체 부류 II-제한된 제시를 위하여 효율적으로 가공될 수 없고, 따라서, 전체의 유기체에서 체액성 면역 반응을 덜 유도할 것 같다.

[0235] 아미노산은 IUPAC-IUB 생화학적 명명법 위원회에 의해 권고된 1-문자 기호에 의해 또는 그것의 통상적으로 공지된 3개의 글자 기호에 의해 어느 한쪽 본 명세서에서 지칭될 수 있다. 뉴클레오타이드는, 마찬가지로, 그것의 통상적으로 허용된 단일-문자 코드에 의해 지칭될 수 있다.

[0236] 다중-특이적 항원-결합 작제물의 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에서 또한 포함된다. 용어 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드 서열"은 둘 이상의 뉴클레오타이드 분자의 연속적인 스트레치를 나타내도록 의도된다. 뉴클레오타이드 서열은 게놈, cDNA, RNA, 반합성 또는 합성 기원, 또는 임의의 조합일 수 있고, 어느 한쪽 단일- 또는 이중-가닥 형태로, 데옥시리보뉴클레오타이드, 데옥시리보뉴클레오사이드, 리보뉴클레오사이드, 또는 리보뉴클레오타이드 및 임의의 폴리머를 포함할 수 있다. 특이적으로 제한되지

않는 한, 상기 용어는 참조 폴리뉴클레오타이드와 유사한 결합 특성을 갖는 그리고 자연 발생 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 대사작용되는 천연 뉴클레오타이드의 공지된 유사체를 함유하는 폴리뉴클레오타이드를 포괄한다. 달리 특이적으로 제한되지 않는 한, 상기 용어는 또한 PNA (펩티도핵산)를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 유사체 그리고 안티센스 기술에서 사용된 DNA의 유사체 (포스포로티오에이트, 포스포로아미데이트, 및 기타 동종)을 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 특정 뉴클레오타이드 서열은 또한 전적으로 (비제한적으로, 축퇴 코돈 치환을 포함하는) 이의 보존적으로 변형된 변이체 및 상보적 서열 뿐만 아니라 명백하게 나타난 서열을 포괄한다. 구체적으로, 축퇴 코돈 치환은 하나 이상의 선택된 (또는 모든) 코돈의 제3 위치가 혼합된-염기 및/또는 테옥시이노신 잔기로 치환되는 서열 생성에 의해 달성될 수 있다 (Batzer 등, *Nucleic Acid Res.* 19:5081 (1991); Ohtsuka 등, *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608 (1985); Rossolini 등, *Mol. Cell. Probes* 8:91-98 (1994)).

[0237] "보존적으로 변형된 변이체"는 양쪽 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열에 적용한다. 특정 뉴클레오타이드 서열에 관하여, "보존적으로 변형된 변이체"는 동일한 또는 본질적으로 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 뉴클레오타이드 서열이 아미노산 서열을 인코딩하지 않는 경우, 본질적으로 동일한 서열을 지칭한다. 유전자 암호의 축퇴 때문에, 다수의 기능적으로 동일한 핵산은 임의의 주어진 단백질을 인코딩한다. 예를 들어, 코돈 GCA, GCC, GCG 및 GCU 모두는 아미노산 알라닌을 인코딩한다. 따라서, 알라닌이 코돈에 의해 지정되는 모든 위치에서, 코돈은 인코딩된 폴리펩타이드의 변경 없이 기재된 임의의 상응하는 코돈으로 변경될 수 있다. 그와 같은 핵산 변화는, 보존적으로 변형된 변화의 하나의 종인, "침묵의 변화"이다. 당해 분야의 숙련가는 (통상적으로 메티오닌용 유일 코돈인, AUG, 및 통상적으로 트립토판용 유일 코돈인, TGG를 제외하고) 뉴클레오타이드 서열에서 각각의 코돈이 기능적으로 동일한 분자를 산출하기 위해 변형될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 각각의 침묵의 변화는 각각의 기재된 서열에서 암시된다.

[0238] 아미노산 서열에 관하여, 당해 분야의 숙련가는 인코딩된 서열에서 아미노산의 작은 백분율 또는 단일 아미노산을 변경, 부가 또는 결실시키는 핵산, 펩타이드, 폴리펩타이드, 또는 단백질 서열의 개별 치환, 결실 또는 부가가 변경이 아미노산의 결실, 아미노산의 부가, 또는 화학적으로 유사한 아미노산으로 아미노산의 치환을 초래하는 "보존적으로 변형된 변이체"인 것을 인식할 것이다.

[0239] 기능적으로 유사한 아미노산을 제공하는 보존적 치환 표는 당해 분야의 숙련가에 공지된다. 하기 8 그룹 각각은 서로에 대하여 보존적 치환인 아미노산을 함유한다: 1) 알라닌 (A), 글리신 (G); 2) 아스파르트산 (D), 글루탐산 (E); 3) 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q); 4) 아르기닌 (R), 라이신 (K); 5) 이소류신 (I), 류신 (L), 메티오닌 (M), 발린 (V); 6) 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y), 트립토판 (W); 7) 세린 (S), 트레오닌 (T); 및 [0139] 8) 시스테인 (C), 메티오닌 (M) (참조, 예를 들면, Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W H Freeman & Co.; 2nd edition (December 1993))).

[0240] 둘 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열의 문맥에서 용어 "동일한"은 동일한 둘 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다. 서열은 이들이, 비교 윈도우에 대해 최대 관련성으로 비교된 및 정렬된 경우, 동일한 (즉, 지정된 영역에 대해 약 60% 동일성, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95% 동일성)인 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드의 백분율, 또는 하기 서열 비교 알고리즘 (또는 당해 분야의 숙련가에 이용가능한 다른 알고리즘) 중 하나를 사용하여 또는 수동 정렬 및 육안 검사로 측정된 경우 지정된 영역을 갖는다면 "실질적으로 동일한"이다. 이러한 정의는 또한 시험 서열의 보체를 지칭한다. 동일성은 길이 적어도 약 50 아미노산 또는 뉴클레오타이드인 영역에 걸쳐, 또는 길이 75-100 아미노산 또는 뉴클레오타이드인 영역에 걸쳐, 또는, 지정되지 않은 경우, 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드의 전체 서열을 거쳐 실재할 수 있다. 인간 이외 종으로부터 동족체를 포함하는, 본 명세서에서 기재된 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에서 기재된 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 이의 단편을 갖는 표지된 프로브로 엄격한 하이브리드화 조건 하에서 라이브리리 스크리닝의 단계, 및 상기 폴리뉴클레오타이드 서열을 함유하는 게놈 클론 및 전장 cDNA 단리의 단계를 포함하는 공정에 의해 획득될 수 있다. 그와 같은 하이브리드화 기술은 숙련가에 잘 알려진다.

[0241] 서열 비교를 위하여, 전형적으로 하나의 서열은, 시험 서열이 비교되는, 참조 서열로서 작용한다. 서열 비교 알고리즘을 사용하는 경우, 시험 및 참조 서열은 컴퓨팅하기 시작하고, 하위서열 좌표는 지정되고, 필요하면, 서열 알고리즘 프로그램 파라미터는 지정된다. 디폴트 프로그램 파라미터는 사용될 수 있거나, 대체 파라미터는 지정될 수 있다. 서열 비교 알고리즘은 그 다음, 프로그램 파라미터에 기반하여, 참조 서열에 비해 시험 서열에 대하여 퍼센트 서열 동일성이 계산될 수 있다.

- [0242] "비교 윈도우"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 2 서열이 최적으로 정렬된후 인접 위치의 동일한 수의 참조 서열에 서열이 비교될 수 있는 20 내지 600, 일반적으로 약 50 내지 약 200, 더 일반적으로 약 100 내지 약 150 으로 구성되는 군으로부터 선택된 인접 위치의 수 중 어느 하나의 분절 참조를 포함한다. 비교를 위한 서열의 정렬 방법은 당해 분야의 숙련가에 공지된다. 비교용 서열의 최적의 정렬은, 비제한적으로, Smith and Waterman (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c의 국부 상동성 알고리즘에 의해, Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:443의 상동성 정렬 알고리즘에 의해, Pearson and Lipman (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444의 유사성 방법에 대한 검색에 의해, 이들 알고리즘 (예를 들어, Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.에서 GAP, BESTFIT, FASTA, 및 TFASTA)의 컴퓨터화된 실행에 의해, 또는 수동 정렬 및 육안 검사에 의해 수행될 수 있다 (참조, 예를 들면, Ausubel 등, Current Protocols in Molecular Biology (1995 supplement)).
- [0243] 퍼센트 서열 동일성 및 서열 유사성 결정에 적합한 알고리즘의 하나의 예는, Altschul 등, Nuc. Acids Res. 25:3389-3402 (1997), 및 Altschul 등, J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990), 각각에서 기재되는, BLAST 및 BLAST 2.0 알고리즘이다. BLAST 분석 수행용 소프트웨어는 미국 국립 생물공학 정보 센터의 웹사이트를 통해 공공연하게 이용가능하다. BLAST 알고리즘 파라미터 W, T, 및 X는 정렬의 감수성 및 속도를 결정한다. (뉴클레오타이드 서열용) BLASTN 프로그램은 디폴트로서 11의 단어길이 (W), 기대 (E) 또는 10, M=5, N=-4 및 양쪽 가닥의 비교를 사용한다. 아미노산 서열에 대하여, BLASTP 프로그램은 디폴트로서 3의 단어길이, 및 10의 기대 (E), 그리고 50의 BLOSUM62 평점 매트릭스 (참조 Henikoff & Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915 (1992)) 정렬 (B), 10의 기대 (E), M=5, N=-4, 및 양쪽 가닥의 비교를 사용한다. BLAST 알고리즘은 작동되지 않은 "저 복잡성" 필터로 전형적으로 수행된다.
- [0244] BLAST 알고리즘은 또한 2 서열 사이 유사성의 통계적인 분석을 수행한다 (참조, 예를 들면, Karlin & Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787(1993)). BLAST 알고리즘에 의해 제공된 유사성의 하나의 측정치는, 2 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 사이 매치가 우연히 발생할 개연성의 징후를 제공하는, 최소 합계 확률 (P(N))이다. 예를 들어, 핵산은 참조 핵산에 시험 핵산의 비교에서 최소 합계 확률이 약 0.2 미만, 또는 약 0.01 미만, 또는 약 0.001 미만이면 참조 서열과 유사한 것으로 간주된다.
- [0245] 일부 측면에서, 다중-특이적 항원-결합 작제물은 본 명세서에서 개시된 수탁 번호 또는 표에서 제시된 관련된 아미노산 서열 또는 이의 단편에 적어도 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 단리된 다중-특이적 항원-결합 작제물은 본 명세서에서 개시된 수탁 번호 또는 표에서 제시된 관련된 뉴클레오타이드 서열 또는 이의 단편에 적어도 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오타이드에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0246] 본 명세서에서 기재된 본 발명의 더 나은 이해를 얻기 위해, 하기 실시예는 제시된다. 이들 실시예가 본 발명의 실례가 되는 구현예를 기재하도록 의도되고 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되지 않는 것이 이해될 것이다.
- [0247] **실시예**
- [0248] **실시예 1: 이중특이적 항체 변이체**
- [0249] 이중특이적 항원-결합 작제물은 하기 포맷으로 제조되었다:
- [0250] a) 하나의 항원-결합 도메인이 scFv이고 다른 것이 Fab인 하이브리드 항체 포맷. 이들 이중특이적 항원-결합 작제물은 추가로 2 성분 Fc 폴리펩타이드, HetFcA 및 HetFcB의 이중이량체 회합을 구동시키는 CH3 도메인 아미노산 치환을 갖는 IgG1 이중이량체 Fc를 포함한다.
- [0251] HetFcA는 하기 아미노산 치환을 갖는다: T350V/L351Y/F405A/Y407V
- [0252] HetFcB는 하기 아미노산 치환을 갖는다: T350V/T366L/K392L/T394W
- [0253] Fc 영역에서 아미노산 잔기는 EU 항체의 넘버링을 참조로 카밧에서 처럼 EU 지수에 따라 확인된다 (Edelman 등, Proc Natl Acad Sci USA, 63:78-85 (1969)). 하이브리드 항체 포맷 작제물은 3 폴리펩타이드 쇄를 포함한다: 제1 표적을 결합시키는 scFv에 융합된 제1 Fc 폴리펩타이드, VH-CH1 도메인, 및 경쇄에 융합된 제2 Fc 폴리펩타이드, 여기에서 VH-CH1 도메인 및 경쇄는 제2 표적에 결합하는 Fab 영역을 형성한다.
- [0254] b) 제1 표적에 결합하는 제1 VL-VH 서열이 GlySer 기반 스페이스에 의해 제2 표적에 결합하는 제2 VL-VH 서열에

연결되는 tandem scFv 포맷. tandem ScFv 작제물은 또한 6xHis-태그를 함유하였다.

[0255]

여기에서 제조된 이중특이적 항원-결합 작제물은 표 C에서 기재된다. "항-FMC63id"는 항-CD19 scFv이다 (참조, *Immunology and Cell Biology* (1991) 69:411-422, 및 국제 특허 공개 번호 WO 2014/190273). "FLAG"는 본 명세서에서 기재된 일부 예시적인 작제물에서 음성 대조군 아암으로서 사용된 공지된 아미노산 모티프 "DYKDDDDK"이다 (Hopp, 등, *Bio/Technology*, 6 (10): 1204-10 (1988))이다. BCMA 및 메소텔린은 중앙-관련 항원 (TAAs)이다. scFv 및 Fab 서열은, 표 4에서 확인된, 공지된 항체의 서열로부터 생성되었다 (참조 실시예 7). 표 C에서 열거된 각각의 변이체에 대하여 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열은 표 6에서 제공된다. tandem scFv 서열은 6xHis 태그 없이 제공된다.

표 C: 이중특이적 항원-결합 작제물

변이체 #	포맷	특이성	쇄 A	쇄 B	쇄 C
16442	하이브리드	FLAG-CD19	항-FLAGVH-CH-HetFcA	항-CD 19scFv-HetFcB	항-FLAGVL-IgKC
16443	하이브리드	FLAG-메소텔린	항-FLAGVH-CH-HetFcA	항-메소텔린 scFv-HetFcB	항-FLAGVL-IgKC
16444	하이브리드	FMC63id-CD79b	항-FMC63idVH-CH-HetFcA	항-CD79bscFv-HetFcB	항-FMC63idVL-IgKC
16445	하이브리드	FMC63id-BCMA	항-FMC63idVH-CH-HetFcA	항-BCMAscFv-HetFcB	항-FMC63idVL-IgKC
16446	하이브리드	FMC63id-메소텔린	항-FMC63idVH-CH-HetFcA	항-메소텔린 scFv-HetFcB	항-FMC63idVL-IgKC
16447	하이브리드	FLAG-CD79b	항-FLAGVH-CH-HetFcA	항-CD79bscFv-HetFcB	항-FLAGVL-IgKC
16448	하이브리드	FLAG-BCMA	항-FLAGVH-CH-HetFcA	항-BCMAscFv-HetFcB	항-FLAGVL-IgKC
16449	tandem scFv	메소텔린-FLAG	항-메소텔린 VL-VH-항-FLAGVH-VL		
16450	tandem scFv	FMC63id-CD79b	항-FMC63idVL-VH-항-	—	—

[0256]

변이체 #	포맷	특이성	쇄 A	쇄 B	쇄 C
			CD79bVH-VL		
16451	탠덤 scFv	FMC63id-BCMA	항-FMC63idVL-VH-항-BCMAVH-VL		
16452	탠덤 scFv	FMC63id-메소텔린	항-FMC63idVL-VH-항-메소텔린 VH-VL		
16453	탠덤 scFv	CD 19-FLAG	항-CD 19VL-VH-항-FLAGVH-VL	—	—
16454	탠덤 scFv	CD79b-FMC63id	항-CD79bVL-VH-항-FMC63idVH-VL		
16455	탠덤 scFv	BCMA-FMC63id	항-BCMAVL-VH-항-FMC63idVH-VL		
16456	탠덤 scFv	메소텔린-FMC63id	항-메소텔린 VL-VH-항-FMC63idVH-VL		
16457	탠덤 scFv	FLAG-CD19	항-FLAGVL-VH-항-CD19VH-VL	—	—
16458	탠덤 scFv	FLAG-CD79b	항-FLAGVL-VH-항-CD79bVH-VL		—
16459	탠덤 scFv	FLAG-BCMA	항-FLAGVL-VH-항-BCMAVH-VL	—	—
16460	탠덤 scFv	FLAG-메소텔린	항-FLAGVL-VH-항-메소텔린 VH-	—	—

[0257]

변이체 #	포맷	특이성	쇄 A	쇄 B	쇄 C
			VL		
16461	탠덤 scFv	CD79b-FLAG	항-CD79bVL-VH-항-FLAGVH-VL	—	—
16462	탠덤 scFv	BCMA-FLAG	항-BCMAVL-VH-항-FLAGVH-VL	—	—

[0258]

[0259]

실시예 2: 이중특이적 항체 생산

[0260]

실시예 1에서 기재된 as 변이체 # 16443 (FLAG-메소텔린), 16445 (FMC63id-BCMA), 16446 (FMC63id-메소텔린) 및 16448 (FLAG-BCMA)로서 지정된 이중특이적 항원-결합 작제물은 아래와 같이 제조되었다.

[0261] 항체 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자는 인간/포유류 발현에 최적화된 코돈을 사용하는 유전자 합성을 통해 작제되었다. 이중특이적 항체는 실시예 7에서 설명된 일반적인 절차에 따라 클로닝 및 발현되었다. 이중이량체 중은 단백질 A 친화도 크로마토그래피 이어서 크기-배제 크로마토그래피를 통해 >90% 순도로 단리되었다. 모든 제제는 비-환원 SDS-PAGE 및 SEC에 의해 확인된 바와 같이 <5% 다량체 중을 가졌다.

[0262] **실시예 3: 종양 세포에 이중특이적 항체의 결합**

[0263] **방법**

[0264] Raji 세포 (ATCC CCL-86) 및 RPMI8226 세포 (ATCC CCL-155)는 10% FBS를 함유하는 RPMI-1640 배지에서 배양되었다. A1847 세포는 10% FBS를 함유하는 DMEM에서 배양되었다. 각각의 3 세포주는 원심분리되었고 차가운 FACS 완충액 (PBS + 2 mM EDTA pH 7.4 + 0.5% BSA)내 5 백만 세포/ml로 현탁되었다. 시험 항체는 0.3 mg/ml로 PBS로 희석되었다. 항체는 그 다음 0.1 mg/ml, 30 ug/ml, 10 ug/ml, 3 ug/ml, 1 ug/ml 및 0.3 ug/ml로 PBS로 연속으로 희석되었다. 10 마이크로리터의 희석된 항체는 얼음상의 96-웰 플레이트에서 90 ul의 세포와 혼합되었고, 플레이트는 얼음에서 30 분 동안 인큐베이션되었다. 플레이트는 그 다음 원심분리되었고, 상청액은 경사분리로 제거되었고, 세포 펠렛은 200 ul의 차가운 FACS 완충액에 현탁되었다. 플레이트는 재차 원심분리되었고, 상청액은 경사분리로 제거되었고, 세포는 1 ug의 Alexa Fluor 488-접합된 염소 항-인간 IgG (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) 및 0.1 ug의 7-아미노악티노마이신 D (7-AAD)를 함유하는 100 ul의 차가운 FACS 완충액에 현탁되었다. 플레이트는 얼음에서 30 분 동안 인큐베이션되었고, 그 다음 상기와 같이 린스되었고 세포는 1% 파라포름알데하이드를 함유하는 200 ul의 차가운 FACS 완충액에 현탁되었다. 플레이트는 4 °C에서 밤새 인큐베이션되었고 세포는 다음 날 BD LSR Fortessa X20 흐름 세포측정기에서 획득되었다. 데이터는 FlowJo 소프트웨어 (FlowJo, LLC, Ashland, OR)로 분석되었다. 세포는 정방향 광 산란검출기 대 7-AAD 염색에 의해 먼저 플롯팅되었고, 그 다음 살아있는 세포 (7-AAD-음성)은 게이팅되었고 Alexa Fluor 488 염색용 히스토그램으로서 플롯팅되었다. 평균 형광은 그 다음 기록되었고 Prism 소프트웨어 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA)에 붙이고, 이와 함께 평균 형광은 항체 농도에 대해 플롯팅되었다.

[0265] **결과**

[0266] 도 2에서 나타난 바와 같이, 대조군 RPMI8226 세포가 아닌, MSLN+ A1847 세포에 결합된 이중특이적 메소텔린 (MSLN)-유도된 작제물 (v16443 및 v16446). 유사하게, 대조군 A1847 세포가 아닌, BCMA+ RPMI8226 세포에 결합된 이중특이적 BCMA-유도된 작제물 (v16448 및 v16445).

[0267] **실시예 4: CAR-발현 T-세포에 이중특이적 항체의 결합**

[0268] **방법**

[0269] 인간 T-세포는 ProMab Biotechnologies, Inc., Richmond, CA에 의해 생산된 (세포외 항-CD 19 (FMC63) scFv, FLAG, CD28 "힌지" 및 막관통, 이어서 세포내 CD28 및 CD3-제타 신호전달 도메인을 함유하는) CD 19에 특이적인 FLAG-태깅된 제2 세대 CARs를 발현시키도록 조작되었다. 간단히, PBMC는 피콜에 대해 밀도 침강을 사용하여 건강한 개체의 말초 혈액으로부터 단리되었고, PBMC는 동결보존되었다. CAR 서열을 함유하는 렌티바이러스 입자는 CAR-인코딩 벡터 및 제3 세대 패키징 작제물과 HEK293 세포의 공-형질감염에 의해 생산되었다. 렌티바이러스 입자는 초원심분리에 의해 배양 배지로부터 수집되었고, qRT-PCR로 적정되었고 냉동되었다. PBMC는 해동되었고 5% 인간 AB 혈청, CD3/CD28 항체-코팅된 자기 비드 및 IL-2를 함유하는 AIM-V® 배지에서 밤새 배양되었다. 세포는 5 ug/ml DEAE-덱스트란의 존재 하에서 5:1의 다수의 감염으로 다음 날 렌티바이러스 제제로 형질도입되었다. 다음 2주의 배양에 걸쳐, 세포는 매 2-3 일 카운트되었고 추가의 배지는 0.5 내지 3 백만/mL 밀도에서 세포를 유지시키기 위해 첨가되었다. CAR 발현은, FLAG에 특이적인 항체를 사용하여, 배양의 9 일째에 유세포측정으로 평가되었다.

[0270] CAR-T 세포에 결합하는 항체를 측정하기 위해, 어느 한쪽 CD19 CAR을 안정적으로 발현시키는 HEK293 세포 또는 CAR-T 세포 제제는 원심분리되었고 2.5 백만 세포/ml로 차가운 FACS 완충액에 현탁되었다. 시험 항체는 0.4 mg/ml로 PBS에서 희석되었고, 그 다음 120 ug/ml 및 40 ug/ml로 PBS에서 연속으로 희석되었다. 25 마이크로리터의 항체는 얼음상의 96-웰 플레이트에서 75 ul의 세포로 3중으로 혼합되었고, 플레이트는 얼음에서 30 분 동안 인큐베이션되었다. 플레이트는 그 다음 원심분리되었고, 상청액은 경사분리로 제거되었고, 세포 펠렛은 200 ul의 차가운 FACS 완충액에 현탁되었다. 플레이트는 재차 원심분리되었고, 상청액은 경사분리로 제거되었고, 세포는 1 ug의 Alexa Fluor 488-접합된 염소 항-인간 IgG (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) 및 0.1 ug의 7-AAD를 함유하는 100 ul의 차가운 FACS 완충액에 현탁되었다. 플레이트는 얼음에서 30 분 동안 인큐베이션되었

고, 그 다음 상기와 같이 린스되었고 1% 파라포름알데하이드를 함유하는 200 μ l의 차가운 FACS 완충액에 현탁되었다. 플레이트는 4 $^{\circ}$ C에서 밤새 인큐베이션되었고 세포는 BD FACSCalibur™ 흐름 세포측정기 (BD Biosciences, San Jose, CA)에서 다음 날 획득되었다. 데이터는 FlowJo 소프트웨어 (FlowJo, LLC, Ashland, OR)로 분석되었다. 세포는 정방향 관 산란검출기 대 7-AAD 염색에 의해 먼저 플롯팅되었고, 그 다음 살아있는 세포 (7-AAD-음성)은 게이팅되었고 Alexa Fluor 488 염색 대 더미 채널에 의해 플롯팅되었다.

[0271] **결과**

[0272] 도 3에서 나타난 바와 같이, 어느 한쪽 HEK293 또는 일차 CAR-T 세포에서 안정적으로 발현된 FMC63을 함유하는 항-CD19 CAR 작제물에 선택적으로 결합된 항-FMC63개체특이형-함유 이중특이적 작제물 (v16446 및 v16445).

[0273] 이 실시예에서 사용된 CAR 작제물이 세포의 FLAG 서열을 함유하였어도, 항-FLAG 도메인을 포함하는 변이체에 의한 FLAG 결합은 관측되지 않았다. 이것은 아마 FLAG 태그가 CAR 작제물의 scFv와 CD28 힌지 사이 위치함에 따라 형태적 제한 때문이다. 결합의 이러한 부족은 이들 변이체의 항-FLAG 도메인을 음성 대조군 결합 도메인으로서 사용되도록 한다.

[0274] **실시예 5: 이중특이적 항체에 의한 CAR-T 세포 기능의 조절**

[0275] **방법**

[0276] 항체는 0.4 mg/ml로 PBS에서 희석되었고, 그 다음 120 μ g/ml 및 40 μ g/ml로 RPMI-1640 배지에서 연속으로 희석되었다. CD19 CAR-T 세포 (참조 실시예 4)는 원심분리되었고 2 백만 세포/ml로 RPMI-1640 배지에 현탁되었다. Raji, RPMI8226 및 SKOV3 표적 세포는 원심분리되었고 0.2 백만 세포/ml로 RPMI-1640 배지에 현탁되었다. 50 마이크로리터의 표적 세포는 96-웰 플레이트에서 50 μ l의 CAR-T 세포 및 100 μ l의 항체로 3중으로 혼합되었다. 플레이트는 6 또는 18 시간 배양되었고, 세포는 원심분리를 통해 펠렛화되었다. 상청액은 신선한 96-웰 플레이트에 전달되었고 냉동되었다. 상청액 IFN- γ 수준은 샌드위치 ELISA로 정량화되었다.

[0277] **결과**

[0278] 도 4에서 나타난 바와 같이, CD19-CAR-T 세포는, CD19-음성 SKOV3 세포가 아닌, CD19+ Raji 세포로 공-배양시 강력하게 활성화되었다. 그러나, 항-FMC63id x MSLN 작제물 (v16446)은 CAR-T 세포를 재유도시켰고 MSLN+ SKOV3 세포의 존재 하에서 강력한 활성화를 강력하게 하였다. 유사하게, CD19-CAR-T 세포 반응은 공-배양 개시 이후 6 시간에서 항-FMC63id x BCMA 작제물 (v16445)의 존재 하에서 BCMA-발현 RPMI8226 표적 세포에 재유도되었다. 사후-공-배양 개시 18 시간에서, RPMI8226 세포는 RPMI8226 세포의 서브셋에서 저-수준 CD19 발현과 일치하는, 중간 정도 CD19-CAR-T 세포 활성화를 단독 유도하였고 (참조, Matsui, 등, Blood, 103(6):2332-2336 (2004)), 이는, 대조군이 아닌, 항-FMC63id x BCMA 작제물의 첨가로 추가로 향상되었다.

[0279] 실시예 3-5에서 기재된 발견은, 동력학이 표적 및/또는 세포 유형 사이 다양할 수 있는 한편, CAR-관여 다중-특이적 항원-결합 작제물이 대체 항원에 대해 TAA-특이적 조작된 세포를 재유도하는데, 그리고 저-수준 동족 표적 발현에 의해 유도된 중간 정도 세포 활성화를 향상시키는데 사용될 수 있다는 것을 시사한다. CAR 작제물은 (하지만 첨가된 공-자극 포텐셜을 가진) 천연 TCR/CD3 신호를 모방하도록 설계된다. 이와 같이, 이들 발견은 (항-TCR 유전자형, V-영역, 또는 다른 유사한 결합 도메인을 사용하는) TCRs에 그리고 대체 TAA 표적에 대한 조작된 또는 내인성 TCR-매개된 T-세포 반응을 재유도하기 위한 TAAs에 관한 다중-특이적 항원-결합 작제물의 용도를 뒷받침한다.

[0280] 이들 실시예에서 사용된 다중-특이적 항원-결합 작제물이 이중특이적 항체 포맷인 한편, CD3 x TAA 결합을 통한 T-세포 참여는 다양한 생물학 플랫폼을 사용하는 당해 분야에서 잘 확립되고, 따라서 이들 발견은 대체 TAAs에 대한 T-세포 재유도화를 위하여 대체 스캐폴드 포맷 (본 명세서에서 기재된 바와 같이, BiTE, DART, 및 기타 동종)의 다중-특이적 항원-결합 작제물의 용도를 뒷받침한다.

[0281] **실시예 6: 이중특이적 항체 변이체의 설명**

[0282] 이중특이적 항원-결합 작제물은 하기 예시적인 포맷으로 제조된다:

[0283] a) 실시예 1 a)에서 기재된 바와 같은 하이브리드 항체 포맷.

[0284] b) 양쪽 항원-결합 도메인이 Fabs인 전체-크기 항체 (FSA) 포맷. 이들 이중특이적 항원-결합 작제물은 또한 실시예 1에서 기재된 이중이량체 Fc를 포함한다. 전체-크기 항체 포맷 작제물은 4 폴리펩타이드 쇄를 포함한다: 제1 VH-CH1 도메인, 및 제1 경쇄에 융합된 제1 Fc 폴리펩타이드, 여기에서 제1 VH-CH1 도메인 및 제1 경쇄는 제

1 표적에 결합하는 Fab 영역을 형성함; 및 제2 VH-CH1 도메인, 및 제2 경쇄에 융합된 제2 Fc 폴리펩타이드, 여기에서 제2 VH-CH1 도메인 및 경쇄는 제2 표적에 결합하는 Fab 영역을 형성함.

[0285] c) 하나의 표적에 결합하는 하나의 VL-VH 서열이 제2 표적에 결합하는 제2 VL-VH 서열에 (GGGS)₅ 스페이서에 의해 연결되는 탠덤 scFv 포맷.

[0286] 상기 기재된 FSA 포맷 및 하이브리드에서 제조되는 이중특이적 항원-결합 작제물의 설명은 표 2에서 제공된다. 제조되는 탠덤 scFv 작제물의 설명은 표 3에서 제공된다. "FMC63"은 항-CD19 scFv (참조 실시예 1, "FMC63id")이다.

표 2: 하이브리드 및 FSA 포맷에서 이중특이적 항체

	FCA		FcB		
변이체	표적	파라토프 포맷	표적	파라토프 포맷	Ab 포맷
1	FMC63	Fab	CD79b	scFv	하이브리드
2	FMC63	Fab	BCMA	scFv	하이브리드
3	FMC63	Fab	메소텔린	scFv	하이브리드
	FCA		FcB		
변이체	표적	파라토프 포맷	표적	파라토프 포맷	Ab 포맷
4	FMC63	Fab	CD79b	Fab	전체 size
5	FMC63	Fab	BCMA	Fab	전체 size
6	FMC63	Fab	메소텔린	Fab	전체 size

표 3: 이중특이적 탠덤 scFv 작제물

변이체	표적 1	표적 2
7	FMC63	CD79b
8	FMC63	BCMA
9	FMC63	메소텔린

[0287]

[0288] 실시예 7: 이중특이적 항체 생산

[0289] 실시예 6에서 기재된 이중특이적 항원-결합 작제물은 아래와 같이 제조된다.

[0290] 항체 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자는 인간/포유류 발현에 최적화된 코돈을 사용하는 유전자 합성을 통해 작제된다. scFv 및 Fab 서열은, 표 4에서 확인된, 공지된 항체의 서열로부터 생성된다. 서열은 표 5에서 제공된다.

표 4: 항체 서열용 참조

표적	항체	참조	서열
FMC63	U. Texas 항-FMC63 (항-CD 19) 유전자형 클론 136.20.1	WO 2014/190273	VH (서열 식별 번호:1) VL (서열 식별 번호:2)
CD79b	폴라투주맙 (인간화된 항-CD79b)	IMGT/mAb-DB 식별 458	중쇄 (서열 식별 번호:3) 경쇄 (서열 식별 번호:4)
BCMA	항-BCMA (ADC, 인간 Ab): 2A1(Ab-1)	WO 2014/089335	중쇄 (서열 식별 번호:7) 경쇄 (서열 식별 번호:8)
메소텔린	아네투맙 (항-메소텔린)	IMGT/mAb-DB 식별 471	중쇄 (서열 식별 번호:5) 경쇄 (서열 식별 번호:6)

[0291]

[0292]

scFvs를 포함하는 작제물을 위하여, scFv의 VH와 VL 사이 디설파이드 결합은, 카뮈 넘버링 시스템에 따라, 위치 VH 44 및 VL 100에서 도입된다 (참조 Reiter 등, Nat Biotechnol, 14:1239-1245 (1996)).

[0293]

최종 유전자 생성물은 포유류 발현 벡터 속에 서브-클로닝되고 CHO 세포 (또는 기능적 등가물)에서 발현된다 (Durocher, 등, Nucl Acids Res, 30:E9 (2002)).

[0294]

CHO 세포는 지수 성장기에서 형질감염된다. 이중이량체 형성을 위하여 최적의 농도 범위를 결정하기 위해, DNA는 이중이량체 형성을 허용하는 FcA, 경쇄 (LC), 및 FcB의 다양한 DNA 비로 형질감염될 수 있다. 형질감염된 세포 배양 배지는 며칠후 수집되고, 4000rpm에서 원심분리되고 0.45 마이크론 필터를 사용하여 정화된다.

[0295]

이중특이적 항원-결합 작제물은 확립된 방법을 통해 배양 배지로부터 정제된다. 예를 들어, 정화된 배양 배지는 MabSelect SuRe (GEHealthcare) 단백질-A 칼럼에 장입되고 pH 7.2에서 PBS 완충액으로 세정되고, pH 3.6에서 시트레이트 완충액으로 용출되고, 폴링된 분획은 pH 11에서 TRIS로 중화된다. 단백질은 Econo-Pac 10DG 칼럼 (Bio-Rad)을 사용하여 마지막으로 탈염된다. 일부 경우에, 단백질은 단백질 L 크로마토그래피 또는 겔 여과로 추가로 정제된다.

[0296]

실시예 8: 시험관내 CD 19-특이적 CAR-T 세포에 의한 표적 세포의 선택적 용해를 매개하는 이중특이적 항원-결합 작제물의 능력

[0297]

CD19-특이적 CAR-T 세포에 의한 표적 세포의 용해를 매개하는 실시예 6에서 기재된 이중특이적 항원-결합 작제물의 능력은 아래에서 요약한 바와 같이 평가된다. 다양한 CARs를 발현시키는 유전자적으로 조작된 인간 T 세포는 상업적으로 입수가 가능하다. 예를 들어, scFv FMC63을 포함하는 CD 19-특이적 CAR-T 세포는 ProMab Biotechnologies Inc., Richmond, CA로부터 이용가능하다.

[0298]

CD 19-특이적 CAR-발현 T 세포 및 표적 세포는, 실시예 6에서 기재된 이중특이적 항체의 가변 농도의 존재 또는 부재 하에서, 다중 비 (최적으로 대략 20:1)로 3중으로 인큐베이션된다. 표적 세포는 하기를 포함한다: 친계 또는 대조군 HeLa 세포, 및 CD19, CD79b, BCMA 또는 메소텔린을 안정적으로 발현시키는 공지된 방법을 통해 조작된 HeLa 세포. 표적 세포는 또한 내인성 CD19, CD79b, BCMA 및/또는 메소텔린 발현을 가진 세포주 (예컨대 Raji, Ramos, RPMI8226, 및 A1847), 또는 일차 종양 샘플을 포함할 수 있다. 인큐베이션 이후, 표적 세포의 용해는 유세포측정, ⁵¹Cr 방출, 형광측정법, 또는 동력학 생존력 플랫폼 (예컨대 Xcelligence (Acea))를 통해 모니터링된다.

- [0299] 상이한 검정 플랫폼으로부터 표적 세포 용해 값 (실험적 용해 값)은 사건/기간 (유세포측정), ⁵¹Cr 방출 카운트, 상대 발광 단위 또는 상대 형광 단위이다. 자발적인 용해를 측정하기 위해, 표적 세포는 효과기 세포 (CAR-T 세포) 없이 인큐베이션되고, 최대 용해는 세포독성 제제 없이 표적 세포의 인큐베이션 이후 결정된다.
- [0300] 퍼센트 특정 용해는 하기와 같이 계산된다:
- [0301] [(실험적 용해 값 - 자발적인 용해 값) / (최대 용해 값 - 자발적인 용해 값)] x 100.
- [0302] **결과**
- [0303] CD19-특이적 CARs를 발현시키는 T 세포는, CD19-음성 표적 세포 유형 (HeLa, HeLa-CD79b, HeLa-BCMA, RPMI8226 (CD 19-저/음성), HeLa-메소텔린, 또는 A1847)이 아닌, CD 19-발현 표적 세포 (HeLa-CD19 또는 Raji)를 효율적으로 용해시킬 수 있는 것으로 기대된다. 유사하게, 메소텔린-특이적 CARs는 메소텔린-발현 표적 세포 (HeLa-메소텔린 또는 A1847)을 용해시킬 수 있지만, 메소텔린-음성 표적 세포 유형 (HeLa 또는 HeLa-CD19)를 용해시키지 않는다. 이들 결과는 동족 CAR-유도된 선택성 프로파일을 정의한다.
- [0304] 동족 CAR-유도된 선택성 프로파일은 CAR 에피토프 및 대체 TAAs와 상호작용하는 다중-특이적 결합 분자로 CAR-T 세포의 인큐베이션시 변경된다. CAR scFv 유전자형 및 TAA를 표적하는 이중특이적 항체로 CD19-특이적 CARs를 발현시키는 T 세포의 인큐베이션은 대체 TAAs에 세포독성 반응을 재유도할 수 있다. 예를 들어:
- [0305] a) CD19-특이적 CAR-T 모집단은 변이체 3, 6 또는 9 (항-CD19scFv 유전자형/메소텔린)의 존재 하에서 HeLa-메소텔린 또는 A1847 표적 세포를 용해시키고;
- [0306] b) CD19-특이적 CAR-T 모집단은 변이체 1, 4 또는 7 (항-CD 19scFv 유전자형/CD79b)의 존재 하에서 HeLa-CD79b 표적 세포를 용해시키고;
- [0307] c) CD19-특이적 CAR-T 모집단은 변이체 2, 5 또는 8 (항-CD 19scFv 유전자형/BCMA)의 존재 하에서 증가된 효능으로 HeLa-BCMA 또는 RPMI8226 표적 세포를 용해시킨다.
- [0308] **실시예 9: 시험관내 표적 세포 및 CD19-특이적 CAR-T 세포의 공-배양에서 사이토카인 생산을 자극시키는 이중특이적 항원-결합 작제물의 능력**
- [0309] 사이토카인 방출은 이중특이적 항원 결합 분자의 존재 또는 부재 하에서 항원-발현 또는 대조군 표적 세포로 CAR-발현 세포의 인큐베이션 이후 평가된다. 표적 세포는 실시예 7에서 기재된 것과 동일한 것이다. CD 19-특이적 CAR-T 세포는 최적의 효과기 대 표적 (E:T) 비 (대략 2:1)에서 표적 세포로 공-배양된다. 공-배양된 세포는 약 24 시간 동안 인큐베이션되고, 상청액은 다중 사이토카인 면역검정 (Luminex®) 또는 ELISA를 사용하여 IFN- γ , TNF- α , 또는 IL-2의 측정을 위하여 수집된다.
- [0310] **결과**
- [0311] CAR scFv 유전자형 및 TAA를 표적하는 이중특이적 항체로 CD19-특이적 CARs를 발현시키는 T-세포의 인큐베이션은 대체 TAAs에 사이토카인 생산 반응을 재유도하는 것으로 기대된다. 예를 들어:
- [0312] a) CD19-특이적 CAR-T 모집단은 변이체 3, 6 또는 9 (항-CD 19scFv 유전자형/메소텔린)의 존재 하에서 HeLa-메소텔린 또는 A1847 표적 세포에 반응하여 IFN- γ , TNF- α , 또는 IL-2를 생산하고;
- [0313] b) CD19-특이적 CAR-T 모집단은 변이체 1, 4 또는 7 (항-CD 19scFv 유전자형/CD79b)의 존재 하에서 HeLa-CD79b 표적 세포에 반응하여 IFN- γ , TNF- α , 또는 IL-2를 생산하고;
- [0314] c) CD19-특이적 CAR-T 모집단은 더욱 효율적으로 변이체 2, 5 또는 8 (항-CD 19scFv 유전자형/BCMA)의 존재 하에서 HeLa-BCMA 또는 RPMI8226 표적 세포에 반응하여 IFN- γ , TNF- α , 또는 IL-2를 생산한다.
- [0315] **실시예 10: 표적 세포의 존재 하에서 CD 19-특이적 CAR-T 세포의 증식을 자극시키는 이중특이적 항원-결합 작제물의 능력**
- [0316] CD 19-발현 표적 세포로 인큐베이션 이후 CD19-특이적 CAR-T 세포의 증식은 유세포측정에 의해 평가된다. CD19-특이적 CAR-T 세포는 카복시플루오레신 석신미딜 에스테르 (CFSE)로 표지되고, 세정되고 외인성 사이토카인 없이 혈청-함유 배지에서 표적 세포로 72 시간 동안 인큐베이션된다. 표적 세포는 실시예 7에서 기재된 것과 동일한 것이다. 살아있는 T-세포의 분할은, 유세포측정에 의해 평가된 바와 같이, CFSE 회색으로 지시된다.

- [0317] **결과**
- [0318] CAR scFv 유전자형 및 TAA를 표적하는 이중특이적 항체로 CD19-특이적 CARs를 발현시키는 T-세포의 인큐베이션은 대체 TAAs에 증식 반응을 재유도하는 것으로 기대된다. 예를 들어:
- [0319] a) CD19-특이적 CAR-T 모집단은 변이체 3, 6 또는 9 (항-CD 19scFv 유전자형/메소텔린)의 존재 하에서 HeLa-메소텔린 또는 A1847 표적 세포에 반응하여 증식하고;
- [0320] b) CD19-특이적 CAR-T 모집단은 변이체 1, 4 또는 7 (항-CD 19scFv 유전자형/CD79b)의 존재 하에서 HeLa-CD79b 표적 세포에 반응하여 증식하고;
- [0321] c) CD19-특이적 CAR-T 모집단은 효율적으로 변이체 2, 5 또는 8 (항-CD 19scFv 유전자형/BCMA)의 존재 하에서 HeLa-BCMA 또는 RPMI8226 표적 세포에 반응하여 증식한다.
- [0322] **실시예 11: 생체내 대체 TAAs에 CD 19-특이적 CAR-T 세포를 재유도하는 이중특이적 항원-결합 작제물의 능력**
- [0323] 생체내 대체 TAAs에 대한 CD19-특이적 CAR-T 세포를 재유도하는 이중특이적 항원-결합 작제물의 능력은 아래 기재된 바와 같이 이중특이적 항원-결합 작제물의 투여 및 CAR-T 세포의 입양 전달 이후 종양 성장 모니터링에 의해 환자-유래된 이종이식 (PDX) 종양 모델에서 평가된다. 이들 연구를 용이하게 하기 위해, CD19-음성 Raji 변이체 (19negRaji)는 (예를 들어, GenScript, Piscataway, NJ로부터 이용가능한 서비스를 사용하는) CRISPR/Cas9-매개된 유전자 편집, 또는 유동-혈구계산 CD19-저 모집단 분류, 제한 회색, 및 딸 라인 팽창의 반복된 사이클을 통해 생성된다.
- [0324] 6- 내지 8-주령 암컷 NOD.Cg.Prkdc^{scld}IL2rg^{tm/W1}/SzJ (NSG) 마우스의 그룹은 하기 중 하나로 정맥내로 (i.v.) 주사된다:
- [0325] a) 개똥벌레 루시페라아제로 형질감염된 Raji 림프종 종양 세포;
- [0326] b) 개똥벌레 루시페라아제로 형질감염된 CD19-음성 Raji (19negRaji) 림프종 종양 세포;
- [0327] c) 개똥벌레 루시페라아제로 형질감염된 RPMI-8226 다발성 골수종 세포 (CD 19-음성/저, BCMA-양성) 종양 세포.
- [0328] 마우스에 투여를 위하여 세포의 적합한 수는, 예를 들어, 0.5×10^6 세포이다. 종양 생장은 약 6 일 동안 발생하게 되고 생물발광 이미징형성을 사용하여 확인된다.
- [0329] 7 일째에, 마우스는 CD19-특이적 CAR-T 세포의 하위-최적의 용량 (예시적인 용량은 1×10^6 이다)의 단일 정맥내 (i.v.) 주사를 받는다.
- [0330] CAR-T 세포 생착후 다양한 일 (통상적으로 7 일째), 실시예 1에서 기재된 이중특이적 항체는 i.v., 복강내로 또는 피하로 투여된다. 투약 계획 및 양은 다양하지만, 예시적인 연구는 매주 1회 10 mg/kg 투여한다.
- [0331] 마우스에서 종양 성장은 종양 세포 생착후 다양한 시점에서, 통상적으로 4, 7, 14, 21, 27, 34 및 41 일째에서 생물발광 이미징형성으로 모니터링된다.
- [0332] 생물발광 이미징형성을 위하여, 마우스는 PBS에서 루시페린 기질 (CaliperLife Sciences, Hopkinton, MA)의 복강내 (i.p.) 주사를 받는다 (예시적인 용량은 약 15 μ g/g 체중이다). 마우스는 마취되고 국제 특허 공개 번호 WO 2015/095895의 실시예 7에서 기재된 바와 같이 본질적으로 이미징화되고 평균 복사 (p/s/cm/sr)은 결정된다.
- [0333] **결과**
- [0334] 대조군 마우스 종양은 비-표적 세포 지향된 CAR-T 세포의 입양 전달 이후 연구의 과정에 걸쳐 계속 성장하는 것으로 기대되고, 반면 CD19-특이적 CAR-T 세포는 팽창된, 비-형질도입된 T-세포 모집단에 비교하여 CD 19+ 종양 성장을 감소하는 것으로 기대된다. 특히적으로:
- [0335] - 19negRaji 및 RPMI-8226 다발성 골수종 종양은 CD19-특이적 CAR-T 세포의 투여 이후 마우스에서 정상적으로 성장하는 것으로 기대되고
- [0336] - CD19-특이적 CAR-T 세포의 투여는 Raji 종양 성장을 감소시키는 것으로 기대된다
- [0337] 시험관내 결과와 유사하게, CD19-특이적 CAR-T 세포는 CAR 에피토프 및 대체 TAAs를 결합시키는 이중특이적 항원-결합 작제물의 투여시 마우스에서 CD 19-음성 종양 성장을 감소시키는 것으로 기대된다. 특히적으로:

[0338] - 변이체 1, 4 또는 7 (항-CAR/CD79b)의 투여는 19negRaji 및 RPMI-8226 종양의 CD19-특이적 CAR-T 세포 제어를 가능하게 하는 것으로 기대되고;

[0339] - RPMI-8226 종양 성장은 변이체 2, 5 또는 8 (항-CAR/BCMA)의 존재 하에서 CD19-특이적 CAR-T 모집단에 의해 감소되는 것으로 또한 기대된다.

[0340] 본 명세서에서 언급된 모든 특허, 특허 출원, 공보 및 데이터베이스 입력물의 개시내용은 각각의 그와 같은 개별 특허, 특허 출원, 공보 및 데이터베이스 입력물이 참고로 편입되도록 특이적으로 및 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 그 전문이 참고로 이로써 특이적으로 편입된다.

[0341] 당해 분야의 숙련가에 분명할 본 명세서에서 기재된 특정 구현예의 변형은 하기 청구항의 범위 내에 포함되도록 의도된다.

[0342] 표 5: 서열

서열 식별 번호:	설명	서열
1	텍사스 대학교 항-FMC63 (항-CD 19) 유전자형 클론 136.20.1; VH 도메인	LKPREVKLVESSGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKLEWIGELNLDSTINYTPSLKDKFIISRDNAKNTLYL QMSKVRSEDTALYYCARRYDAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTA PSVYPLAPVCGDTTGGSSVTLGCLVKASQ
2	텍사스 대학교 항-FMC63 (항-CD 19) 유전자형 클론 136.20.1; VL 도메인	ASDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDDYGISFMNWFQ QKPGQPPKLLIYAAPNQSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEE DDTAMYFCQKSKDVRWRHQAGDQTG
3	플라투주맵 (인간화된 항-CD79b); 중쇄; (VH=관기 1-117, CH1=관기 118-215, CH2=관기 231-340, CH3=관기 341-445)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAAAGYTFSSYWIEWVRQAPG KGLEWIGELPGGGDTINYNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCTRRVPIRLDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVT C VV VD VSHEDPE VKFNW YVDGVE VHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS K AKGQPREPQ V YTLPP SREEMTKNQ V SL T CL VKGF YP SDIA V EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVF SCS VMHEALHNYTQKSL SL SPGK
4	플라투주맵 (인간화된 항-CD79b); 경쇄; (VL=관기 1-111, CL=관기 112-218)	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITTKASQSVSDYEGDSFLNHWYQQK PGKAPKLLIYAASNLSESGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDF AT Y Y CQSNEDPLTF GQGT K VEIKRT VAAP S VFIFPP SDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKD ST YSL SSTLTL SKAD YEKHK VYACE VTHQGL SSP VTKSFN RGEC
5	아네루맵 (항-메소넨린); 중쇄; (VH=관기 1-120, CH1=관기 121-218, CH2=관기 234-343, CH3=관기 344-448)	QVELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGSYFTSYWIGWVRQAPG KGLE WMGIDPGD SRTR Y SP SF QGQ VTI S ADK SISTAYLQWSS LKASDTAMYVCARGQLYGGTYMDGWGQGTSTVTVSSASTK PSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS G VHTFP A VL Q S SGL YSL S S VVT VP S S SL GTQT YICNVNHPK SN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVD VSHEDPE VKFNW YVDGVE VHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVF SCS VMHEALHNYTQKSL SL SPGK
6	아네루맵 (항-메소넨린); 경쇄; (VL=관기 3-111, CL=관기 112-217)	DIALTQPASVSGSPGQSTITISCTGTSSDIGGYNVSWYQQHPGK APKLMYGVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAD YYCSSYDIESATPVFGGGTKLTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKGDSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
7	항-BCMA (ADC, 인간 Ab) 2A1(Ab-1); 중쇄	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSAAASGTFGDYALSWFRQAPG KGLEWVGVSRKAYGGTTDYAASVKGRFTISRDDSKSTAYL QMNSLKTEDTAVYYCASSGYSSGWTFDYWGQGTSTVTVSSA STKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG AL T SG VHTFP A VL Q S SGL YSL S SWT VPSSSLGTQTYICN VNH KP SNIK VDKK VEPK SCDKTHT CPPCP APELL GGP S VFLFPPKPK KDTLMISRTPE VT CVVVD VSHEDPE VKFNW YVDGVE VHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

[0343]

서열 식별 번호:	설명	서열
		YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNW SC S VMHEALHNNHYTQKSL SL SPGK
8	항-BCMA (ADC, 인간 Ab) 2A1(Ab-1); 경쇄	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGT APKLLIFNYHQRPSPVDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEADY Y C AA WDD SLNGW VF GGGTKLT VL GQPK AAP S VTLFPP S SEEL Q ANK ATL VCLISDF YPGA VT VA WKAD S SP VK AG VET TTP SKQ SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS

[0344]

표 6: 서열

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
10	항- FLAGVL- IgKC	전체	DVLMTQAPLTLPVSLGDQASISCRSSQAIVHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYKVANRFSGVDRFSGSGSDFTLKISRVEA EDLGVVY CF QGAFIAP YTF GGGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEHKVKYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
11	항- FLAGVL- IgKC	전체	GATGTGCTGATGACCCAGGCCCCCTGACACTGCCTGTGA GCCTGGGCGACCAAGCCTCTATCAGTGCAGGAGCTCCCA GGCCAT CGT GC ACGCCAACGGCAAT ACCT ACCTGGAGT GG TATCTGCAGAAGCCAGGACAGTCCCCCGCCTGCTGATCT ACAAGGTGGCCAACCGTTCCTGGCGTGCCCGACAGATT TT CCGGCT CTGGCAGCGCACCGATT C AACT GAAGAT CT CCCGGTGGAGGCAGAGGAT CT GGGCGTGTACTATT GTTT TCAGGGAGCACACGCACCATAACCTTCGGGGGAGGAACT AAAT GGAAAT C AAGAGGACCGT CGCGGCGCCC AGT GT CT TCATTTTCCCCCTAGCGACGAACAGTGAAGTCTGGGACA GCCAGTGTGCTGTCTGTGTAACAATTCTACCCTAGAGA GGCTAAAGTGCAGT GGAAGTGCATAACGC ACTGCAGT CC GGAAATTCT CAGGAGAGT GT GACTGAACAGGACTC AAAAG ATAGCACCTATTCCTGTCAAGCACACTGACTCTGAGCAA GGCCGACTACGAGAAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAGTC ACCCACCAGGGGCTGAGTTCACCAGTCACAAAATCATTCA ACAGAGGGGAGT GC
12	항- FLAGVL- IgKC	VL (DI-K1 12)	DVLMTQAPLTLPVSLGDQASISCRSSQAIVHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYKVANRFSGVDRFSGSGSDFTLKISRVEA EDLGVVY CF QGAFIAP YTF GGGTKLEIK
13	항- FLAGVL- IgKC	L1 (Q27-Y37)	QAIVHANGNTY
14	항- FLAGVL- IgKC	L3 (F94- T102)	FQGAHAPYT
15	항- FLAGVL- IgKC	L2 (K55-A57)	KVA

[0345]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
16	항- FLAGVL- IgKC	CL (R113- C219)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKV YACE VTHQGL S SPVTK SFNRGEC
17	항- FMC63id VL-IgKC	전체	DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESVDYGISFMNWFQK PGQPPKLLIYAAPNQGSGVPARFSGSGSDTDFSLNIHPMEEDD TAMYFCQQSKDVRWRHQAGDQTGRVAAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ D SKD ST Y SL S STLTL SK AD YEKHK V Y ACE VTHQGL S SP VTK S FNRGEC
18	항- FMC63id VL-IgKC	전체	GATATTGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCAGCCTGGCCGTGTC CCTGGGCCAGAGGGCCACAATCTCTTGCAGAGCCAGCGAG TCCGT GGACGATT ACGGCAT CTCTTT CAT GAACTGGTTTCA GCAGAAGCCAGCCAGCCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCC GCCCCAAATCAGGGCAGCGGAGTGCCAGCACGGTTCTCTG GCAGCGGCTCCGGCACCAGCTTTTCCCTGAACATCCACCCC AT GGAGGAGGACGATAC AGCC AT GT ACTTCTGT CAGCAGA GCAAGGAT GT GAGAT GGAGACACCAGGC AGGGGACCAGA CAGGAAGAACCGTGGCGGCCAGTGTCTTCAATTTTCCC CCTAGCGACAACAGCTGAAGTCTGGGACAGCCAGTGTGG TCTGTCTGCTGAACAACCTTACCCCTAGAGAGGCTAAAGTG CAGTGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGAAATTCTC AGGAGAGT GT GACTGAAC AGGACTCAAAAGAT AGCACCT A TTCCTGTCAAGCACACTGACTCTGAGCAAGGCCGACTAC GAGAAGC AT AAAGT GTATGCTTGT GAAGT C AC CC AC C GGCTGAGTTCACCACT CACAAAAT CATT CAACAGAGGGGA GTGC
19	항- FMC63id VL-IgKC	VL (D1-G109)	DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESVDYGISFMNWFQK PGQPPKLLIYAAPNQGSGVPARFSGSGSDTDFSLNIHPMEEDD TAMYFCQQSKDVRWRHQAGDQTG
20	항- FMC63id VL-IgKC	L1 (E27-F36)	ESVDDYGISF
21	항- FMC63id VL-IgKC	L3 (Q93- A104)	QQSKDVRWRHQA
22	항- FMC63id VL-IgKC	L2 (A54-P56)	AAP
23	항- FMC63id VL-IgKC	CL (R110- C216)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKV YACE VTHQGL S SPVTK SFNRGEC
24	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	전체	DVLMTQAPLTLPVSLGDQASISCRSSQAIVHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYKVANRFGSGVPRFSGSGSDTDFTLKISRVEA EDLGVYY CF QGAHAP YTF GGGTKLEIKGGGGSGGGSGGGG SEVQLQQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQA AGAGLE WIG YIAP AAGAAA YNAAFK GK ATL AADK S S ST A YM AAAALTSEDSAVYYCARAAAAGADYWGQGTTLTVSSGGGG SEVKLQESGGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPR KGLEWLGVIWGETTYNYSALKSRLTIKDNSKQVFLKMNS LQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSSVEGG SGSGGGSGGGVDDIQTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDI SKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSDY

[0346]

서열 식별 번호	설명	Portion of 서열 (위치)	서열
			SLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEIT
25	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	전체	GATGTGCTGATGACCCAGGCCCACTGACACTGCCCGTGT CCCT GGGCGACCAGGCCTCCAT CTCTT GCCGGAGCTCCCAG GCAAT CGT GC ACGCAAACGGC AATACCT AT CT GGAGT GGT ACCTGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCAGCCCTGCTGATCTAT AAGGT GGC C AAC CGGTT C AGC GGAGT GC CTG AC CGGT T C A GGGGTCCGGCTCTGGAACCGATTTCACACTGAAGATCTCC AGAGTGGAGGCCGAGGATCTGGGCGTGTACTATTGCTTCC AGGGAGCCACGCACCATACACCTTTGGCGGAGGAACAAA GCTGGAGAT C AAGGGAGGAGGAGGCAGCGCGGAGGAGG CTCCGGCGGCGGGCTCTGAGGTGCAGCTGCAGCAGAGC GGAGGAGAGCTGGCCAAGCCAGGGGCCAGCGTGAAGATG TCCTGTAAGTCTAGCGGCTATACCTTCACAGCCTACGCCAT CCACTGGCAAAGCAGGCCCGGGGCGAGGGCTGGAGTG GATCGGATATATCGCCCCGCCGCCGGAGCCGCCGCTAC AATGCCGCTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGGCCGCCGACA AGTCTCTAGCACAGCATATATGGCCGCCGCCGCTGAC CAGCGAGGACTCTGCCGTGTACTATTGCGCAAGGGCCGCC GCCGCCGGAGCCGATTACTGGGGCCAGGGCACCACACTGA CCGTGTCTCT GGAGGAGGAGGC AGCGAGGT GAAGCTGCA GGAGTCCGGACCAGGCCTGGTGGCCCTAGCCAGTCCCTG TCTGTGACCTGTACAGTGAGCGGCGTGTCCCTGCCCGATTA CGGCGTGTCTGGATCAGACAGCCCCTAGAAAGGGCCTG GAGT GGCT GGGCGTGAT CT GGGCAGCGAGACAACATACT ATAACT CT GCCCTGAAGAGCAGACTGACCAT CAT CAAGGA C AACAGCAAGTCCCAGGT GTTCTGAAGAT GAATAGCCTG CAGACCGACGATACAGCCATCTACTATTGTGCCAAGCACT ACTATTACGGCGGCTTTATGCCATGGACTATTGGGGCCAG GGCACCAGCGT GACAGT GAGCT CCGT GGAGGGAGGCT CTG GAGGC AGCGGAGGCTCCGGAGGCTCTGGAGGAGT GGACG AT ATC C AGAT GAC AC AGAC C AC ATCT AGCCT GTC T GCC AG CCTGGGCGACAGGGTGACCATCTCCTGCAGGGCCTCTCAG GATAT C AGC AAGT AT CTGAATT GGT ACCAGC AGAAGCCAG ACGGCACCGTGAAGCTGCTGATCTACCACACATCCAGGCT GCACTCTGGAGTGCCAAGCCGCTTCTCCGGCTCTGGCAGC GGCACCAGTATTCCCT GACAAT CT CTAACCTGGAGCAGG AGGATATCGCCACCTACTTTTGTGACAGGGCAATACACT GCCATACACCTTCGGGGGAGGAACAAAACCTGAAATCACC
26	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	VL (DI-K1 12)	DVLMTQAPLTLPVSLGDQASISCRSSQAIVHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYKVANRFSQVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDLGVVY CF QGAHAP YTF GGGTKLEIK
27	항- FLAGVL-	LI (Q27-Y37)	QAIVHANGNTY

[0347]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	VH-항- CD19VH- VL		
28	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	L3 (F94- T102)	FQGAHAPYT
29	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	L2 (K55-A57)	KVA
30	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	VH (E128- S244)	EVQLQDSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQAA GAGLEWIGYIAPAAGAAAYNAAFKGGKATLAADKSSSTAYMA AAALTSEDSAVYYCARAAAAGADYWGQGTTLTVSS
31	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	HI (G153- A160)	GYTFTAYA
32	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	H3 (A224- Y233)	ARAAAAGADY
33	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	H2 (1178- A185)	IAPAAGAA
34	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	VH (E250- S369)	E VKLQESGPGI VAP SQ SLS VT CT VSG V SLPD Y GV S WIRQPPRK GLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSL QTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSS
35	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	HI (G275- G282)	GVSLPDYG
36	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	H3 (A345- Y358)	AKHYYYGGSYAMDY
37	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH-	H2 (1300- T306)	IWGSETT

[0348]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	VL		
38	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	VL (D388- T494)	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDG TVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATY FCQQGNTLPYTFGGGKLEIT
39	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	L1 (Q414- Y419)	QDISKY
40	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	L3 (Q476- T484)	QQGNTLPYT
41	항- FLAGVL- VH-항- CD19VH- VL	L2 (H437- S439)	HTS
42	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	전 체	DVLMTQAPLTLPVSLGDQASISCRSSQAIVHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYKVANRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDLGVYY CF QGAHAP YTF GGGTKLEIKGGGGSGGGGGGG SEVQLQSSGGELAKPGASVKMSCKSSGYFTAYAIHWAKQA AGAGLE WIG YIAP AAGAAA YNAAFKGGK ATL AADK S S ST A YM AAAALTSEDSAVYYCARAAAAGADYWGQGTTLTVSSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSSYWIEWVRQAP GKGLEWIGEIFLPGGGDTNRYNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQM NSLRAEDTAVYYCTRRVPIRLDYWGQGLVTVSSVEGGSGG SGSGGGSGGVDIQLTQSPSSLASVGDRTITCKASQSV DYE GDSFLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGSGTD F TL TIS SL QPEDF AT Y YC QQ SNEDPL TF GQGTK VEIK
43	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	전 체	GATGTGCTGATGACCCAGGCCCCCTGACACTGCCTGTGA GCCTGGGCGAT CAGGCCT CT AT C AGCTGCAGGAGCTCCCA GGCCAT CGT GC ACGCCAACGGCAAT ACCT ACCTGGAGT GG TATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCCGCCTGCTGATCTA CAAGGT GGCCAACAGGTTCTCCGGCGTGCCT GACCGCTTTT CCGGCT CT GGCAGCGCACCGAATTT CACTGAAGAT CAG CCGCGT GGAGGC AGAGGACCTGGGCGT GT ACT ATTGCTT C CAGGGAGCCACGCCCATATACCTTTGGCGGCGGCACAA AGCTGGAGATCAAGGGAGGAGGAGGCAGCGGGGAGGAG GCT CCGAGGGCGGCGGCT CTGAGGT GC AGCT GCAGCAGT C C GGAGGAGAGC T GGCC AAGCC AGGGC C AGC GT GAAGAT GAGCTGTAAGTCTAGCGGCTACACCTTCACAGCCTATGCC ATCCACTGGCAAAGCAGGCCGCCGGGCGAGGGCTGGAGT GGATCGGATACATCGCCCCCGCCGGAGCCGCGCCTA TAATGCCGCTTTAAGGGCAAGGCCACCTGGCCGCCGAT AAGT CCT CTAGCACAGCATAACATGGCCCGCCGCCCT GA CCAGCGAGGATAGCGCGTGTACTATTGGCAAGGGCCGC CGCCCGGAGCCGACTATTGGGGCCAGGCACCACACTG ACAGT GTCCT CTGGCGGCGGCGC AGCGAGGT GC AGCTGG

[0349]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
			T GGAGTCCGGAGGAGGCCTGGTGCAGCCT GGAGGCT CCCT GAGGCTGTCTTGTGCAGCCAGCGGCTACACCTTAGCTCCT ATTGGATCGAGTGGGTGCGCCAGGCCCCCGCAAGGGCCT GGAGT GGATCGGAGAGATCCTGCCTGGAGGAGGCGAT ACA AACTACAATGAGATCTTCAAGGGCAGAGCCACCTTTCCG CCGACACCTCTAAGAACACAGCCTATCTGCAGATGAATAG CCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTACTATTGCACACGG AGAGT GCC AAT CAGACT GGACTACTGGGGCC AGGGCACCC T GGT GAC AGT GT CT AGCGT GGAGGGAGGCT CCGGAGGCT C T GGAGGCAGCGGAGGCTCCGAGGCGT GGACGAT AT CCAG CTGACCCAGAGCCCATCTCTCTGTCCGCTCTGTGGGCGA CCGGGTGACCATCACCTGTAAGGCCAGCCAGTCCGTGGAC T ACGAGGGCGATTCTCTGAACTGGT AT C AGCAGAAGC CTGGCAAGGCCCAAAGCTGCTGATCTACGCAGCCAGCAA T CTGGAGTCCGGAGT GCCAT CT AGATT CTCTGGC AGCGGCT CCGGCACAGACTTACCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCC GAGGATTTTGCCACCTACTATTGTCAGCAGAGCAACGAGG ACCCTCTGACATTCCGGACAGGGGACTAAGGTGGAATCAA G
44	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	VL (DI-K1 12)	DVLMTQAPLTLPVSLGDQASISCRSSQAI VHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYKVANRFSGVPRFSGSGSDFTLKISRVEA EDLGVYY CF QGAHAP YTF GGGTKLEIK
45	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	L1 (Q27-Y37)	QAI VHANGNTY
46	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	L3 (F94- T102)	FQGAHAPYT
47	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	L2 (K55-A57)	KVA
48	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	VH (E128- S244)	EVQLQQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQAA GAGLEWIGYIAPAAGAAAYNAAFK GKATLAADKSSSTAYMA AAALTSEDSAVYYCARAAAAGADYWGQGTLLTVSS
49	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	HI (G153- A160)	GYTF TAYA
50	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH-	H3 (A224- Y233)	ARAAAAGADY

[0350]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	VL		
51	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	H2 (1178- A185)	IAPAAGAA
52	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	VH (E250- S366)	E VQL VESGGGL VQPGGSLRL SCAASGYTF SS YWIEW VRQAPG KGLEWIGEILPGGGDTNYNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCTRRVPIRLDYWGQGLVTVSS
53	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	HI (G275- W282)	GYTFSSYW
54	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	H3 (T346- Y355)	TRRVPIRLDY
55	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	H2 (1300- T307)	ILPGGGDT
56	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	VL (D385- K495)	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCKASQSDYEGDSFLNWFYQQ KPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQNSNEDPLTFGQGTKVEIK
57	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	L1 (Q411- F420)	QSDYEGDSF
58	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	L3 (Q477- T485)	QNSNEDPLT
59	항- FLAGVL- VH-항- CD79bVH- VL	L2 (A438- S440)	AAS

[0351]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
60	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	전체	DVLMTQAPLTLPVSLGDQASISCRSSQAIVHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYKVANRFSGVPDRFSGSGSTDFLTKISRVEA EDLGVVY CF QGAFIAP YTF GGGTKLEIKGGGSGGGGGGGG SEVQLQQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQA AGAGLE WIG YIAP AAGAAA YNAAFKKG ATL AADK S S ST A YM AAAALTSEDSAVYYCARAAAAGADYWGQTTTLTVSSGGGG SEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGDYALSWFRQAP GKGLEWVGSRSKAYGGTTDYAASVKGRFTISRDDSKSTAY LQMNSLKTEDTAVYYCASSGYSSGWTFPDYWGQGLVTVSS VEGGSGSGGGGGVDQSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSG SSNIGSNT VNW YQQLPGT APKLLIFNYHQRPSGVDRFSGSK S GSSASLAISGLQSEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTV L
61	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	전체	GATGTGCTGATGACCCAGGCCACTGACACTGCCCGTGT CCCT GGGCGACAGGCCT CTAT CAGCTGCAGGAGCTCCCA GGCCAT CGT GC ACGCCAACGGCAAT ACCT ACCTGGAGT GG TATCTGCAGAAGCCTGGCCAGAGCCAGCCCTGCTGATCT ACAAGGTGGCCAACAGGTTCTCCGGAGTGCCAGACCGCTT TT CCGGCT CTGGCAGCGGCACCGATTT C AACTGAAGAT CT CCGCGT GGAGGC AGAGGAT CT GGGCGT GT ACT ATTGCT CCAGGGAGCCCACGCCCTTATACCTTTGGCGGCGGCACA AAGCTGGAGATCAAGGGCGGGCGGCTCTGGAGGAGGA GGCAGCGCGGAGGAGGCTCCGAGGTGCAGCTGCAGCAG AGCGGCGCGAGCTGGCCAAGCCAGGGGCCAGCGTGAAG ATGTCTGTAAGTCTAGCGGCTACACCTTACAGCCTATGC CAT CCACT GGGCAAAGCAGGCCCGGGCAGGGCTGGA GTGGATCGGATACATCGCCCCGCGCGGAGCCCGCGCC TATAATGCCGCTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGGCCGCGC ACAAGTCTCTAGCACAGCATACTAGCCGCGCGCCCT GACCAGCGAGGACTCCGCGT GT ACT ATT GCGCAAGGGCC GCCGCCCGGAGCCGATTATTGGGGCCAGGGCACCACAC T GACAGT GTCCTCTGGAGGAGGAGGCT CTGAGGT GC AGCT GGTGGAGAGCGGAGGAGGCTGGTGAAGCCTGGAGGCTCT CTGAGACTGAGCTGTGCCGCTCCGGCTTACCTTTGGCGA CTACGCCCTGTCTGGTTCAAGGACGGCCCAAGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTGGGCGTGTCCCGCTTAAGGCATACGGAG GCACCACAGATTATGCCGCTCCGTAAGGGCCGGTTTAC AATCTTAGAGACGATAGCAAGTCCACCGCTACCTGCAG AT GAAC AGCCTGAAGACCGAGGACACAGCCGT GT ACTATT GCGCCAGCTCCGGCTACTTAGCGGCTGGACACCTTTGAT T ACT GGGGACAGGGC ACCCTGGT GACAGT GTCCTCTGT GG AGGGAGGCTCTGGAGGACGCGGAGGCTCCGGCGGCTCTGG AGGAGTGGACCAGTCCGTGCTGACCCAGCCACCTTCTGCC AGCGGAACCC AGGCC AGCGGT GACAAT CTCCTGTTCTG GCAGTCTCTAACATCGGCTTAACACAGTGAATTGGTAC C AGCAGCT GCCAGGAACCGCCCT AAGCTGCT GAT CTT CA ATTATCACCAGCGCAAGCGGAGTGCCAGATCGGTTAG CGGCTCAAAGT CTGGCAGTCCGCT CT CT GGCCAT CAGCG GCCTGCAGTCCGAGGACGAGGAGATTACTATTGTGCCGC CTGGGACGATAGCCTGAATGGTGGTCTTCGGGGGAGGG ACAAACCTGACTGTGCTG

[0352]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
62	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	VL (DI-KI 12)	DVLMTQAPLTLPVSLGDQASISCRSSQAIVHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYKVANRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDLGVVYY CF QGAHAP YTF GGGTKLEIK
63	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	LI (Q27-Y37)	QAIVHANGNTY
64	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	L3 (F94- T102)	FQGAHAPYT
65	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	L2 (K55-A57)	KVA
66	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	VH (E128- S244)	EVQLQQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQAA GAGLEWIGYIAPAAGAAAYNAAFK GKATLAADKSSSTAYMA AAALTSSESAVYYCARAAAAGADYWGQGTTLTVSS
67	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	HI (G153- A160)	GYTF TAYA
68	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	H3 (A224- Y233)	ARAAAAGADY
69	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	H2 (1178- A185)	IAPAAGAA
70	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	VH (E250- S372)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGDYALSWFRQAPG KGLEWVGVSRSKAYGGTTDYAASVKGRFTISRDDSKSTAYL QMNSLKTEDTAVYYCASSGYSSGWTPFDYWGQGTTLTVSS
71	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	HI (G275- A282)	GFTFGDYA
72	항- FLAGVL-	H3 (A348-	ASSGYSSGWTPFDY

[0353]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	VH-항- BCMAVH- VL	Y361)	
73	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	H2 (S300- T309)	SRSKAYGGTT
74	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	VL (Q391- L500)	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNTVNWYQQLPGT APKLLIFNYHQPSGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEAD YYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL
75	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	L1 (S416- T423)	SSNIGSNT
76	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	L3 (A480- V490)	AAWDDSLNGWV
77	항- FLAGVL- VH-항- BCMAVH- VL	L2 (N441- H443)	NYH
78	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	전체	DVLMTQAPLTLPVSLGDQASISCRSSQAIVHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYKVANRFSGVDPDRFSGSGSDFTLTKISRVEA EDLGVYY CF QGAHAP YTF GGGTKLEIKGGGGSGGGGGGGG SEVQLQQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQA AGAGLE WIG YIAP AAGAAA YNAAFK GK ATL AADK S S ST A YM AAAALTSEDSAVYYCARAAAAGADYWGQGTTLTVSSGGGG SQVELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQAP GKGLE WMGIIDPGD SRTR Y SP SF QGQ VTIS ADK SI ST A YL Q WS SLKASDTAMYCYCARGQLYGGTYMDG WGQGTLVTVSSVEGG SGGSGSGGGGGVDDIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIG GYNVSVWYQQHPGKAPKLMYGVNRRPSGVSNRFRSGSKSGN TASLTISGLQAEDEADY YCSSYDIESATPVFGGGTKLTVL
79	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	전체	GATGTCCTGATGACCCAGGCCCCCTGACACTGCCTGTGA GCCTGGGCGACCGCCTCTATCAGCTGCAGGAGCTCCCA GGCAT CGT GC ACGCCAACGGCAAT ACCT ACCTGGAGT GG TATCTGCAGAAGCCAGGACAGTCCCCGCCCTGCTGATCT ACAAGGTGGCCAACAGGTTCTCTGGAGTGCCAGACCGCTT TT CCGGCT CTGGCAGCGGCACCGATTT C AACTGAAGAT C AGCCGCGT GGAGGC AGAGGATCTGGGCGT GT ACT ATT GCT TCCAGGGAGCCACGCACCTTACACCTTTGGCGGAGGAAC AAAGCT GGAGAT CAAGGGCGGCGGCGCT CT GGAGGAGG AGGCAGCGCGGAGGAGGCTCCGAGGT GCAGCTGCAGCA GTCCGGCGGCGAGCTGGCCAAGCCAGGGGCCAGCGTGAA GATGTCCTGTAAGTCTAGCGGCTACACCTTACAGCCTATG CCATCCACTGGGCAAAGCAGGCGCCGGGGCAGGGCTGGA

[0354]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
			GTGGATCGGATACATCGCCCCGCCCGGAGCCGCCGC TATAATGCCGCCTTTAAGGGCAAGGCCACCCTGGCCGCCG ACAAGTCCTCTAGCACAGCATAACATGGCCGCCGCCCT GACCAGCGAGGACTCTGCCGTGTACTATTGCGCAAGAGCC GCCGCCGCCGGAGCCGATTATTGGGGACAGGGCACACAC T GACCGT GTCCT CTGGAGGAGGAGGCT CT C AGGT GGAGCT GGT GCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCT GGCGAGT C T CTGAAGAT CAGCTGT AAGGGC AGCGGCT ACTCCT CACA T CTTATTGGAT CGGAT GGGTGCAGGAGCCAGGCAAGG GCCTGGAGT GGAT GGGC AT CAT CGACCC AGGCGAT AGCCG GACCAGATACTCCCCCTCTTTTCAGGGCCAGGTGACAATCT CCGCCGACAAGAGCATCTCCACCGCCTATCTGCAGTGGAG CTCCCTGAAGGCCAGCGATACAGCCATGTACTATTGCGCC AGAGGCCAGCTGTACGGAGGAACCTATATGGACGGATGGG GAC AGGGC ACC CTGGT GAC AGT GTC T AGCGT GGAGGGAGG CAGCGGAGGCTCCGGAGGCTCTGGAGGCAGCGGAGGAGT GGACGATATCGCCCTGACACAGCCCGCCTCTGTGAGCGGC T CCCCTGGACAGTCCAT CACCAT CT CTT GTACCGGCACAT C CTCTGATATCGGCGGCTACAACCTCTGTGAGCTGGTATCAGC AGCACCTGGCAAGGCCCAAGCTGATGATCTACGGCGT GAACAATCGGCCTTCCGGCGTGTCTAACAGATTTCCGGCT CTAAGAGCGGCAATACCGCCAGCCTGACAATCTCCGGCCT GCAGGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTGTAGCTCCTAT GATAT CGAGTCCGCCACTCTGTCTTT GCGGGGGCACT AA ACTGACTGTCCTG
80	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	VL (DI-K1 12)	DVLMQTQAPLTPVSLGDQASISCRSSQAIVHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYKVANRFSGVDRFSGSGSDFTLKISRVEA EDLGVVY CF QGAHAP YTF GGGTKLEIK
81	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	L1 (Q27-Y37)	QAIVHANGNTY
82	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	L3 (F94- T102)	FQGAHAPYT
83	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	L2 (K55-A57)	KVA
84	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	VH (E128- S244)	EVQLQQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQAA GAGLEWIGYIAPAAGAAAYNAAFKGGKATLAADKSSSTAYMA AAALTSEDSAVVYCARAAAGADYWGQGTTLTVSS
85	항- FLAGVL- VH-항-	HI (G153- A160)	GYTF TAYA

[0355]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	메소텔린 VH-VL		
86	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	H3 (A224- Y233)	ARAAAAGADY
87	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	H2 (1178- A185)	IAPAAGAA
88	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	VH (Q250- S369)	QVELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQAPG KGLE WMGHDPGD SRTRY SP SF QGQ VTIS ADK SISTAYLQWSS LKASDT AM Y Y CARGQL Y GGT YMDGWGQGLT VT VS S
89	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	HI (G275- W282)	GYSFTSYW
90	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	H3 (A346- G358)	ARGQLYGGTYMDG
91	10632	H2 (1300- T307)	IDPGDSRT
92	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	VL (D388- L498)	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNSVSWYQQHPGK APKLMYGVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEA D Y Y C SS YDIES ATP VF GGGTKLT VL
93	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	L1 (S413- S421)	SSDIGGYNS
94	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	L3 (S478- V488)	SSYDIESATPV
95	항- FLAGVL- VH-항- 메소텔린 VH-VL	L2 (G439- N441)	GVN
96	항- FMC63id	전체	DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESVDDYGISFMNWFQPK PGQPPKLLIY AAPNOGSGV PARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDD

[0356]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	VL-VH- 항- CD79bVH- VL		TAMYFCQQSKDVRWRHQAGDQTGGGGGSGGGGSGGGGSE VKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSRYSWMSWVRQAPG KGLE WIGEINLDS STIN YTP SLKDKFIISRDNAKNTL YL QM SK VRSEDTALYYCARRYDAMDYWGQGTSVTVSSGGGGSEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSAASGYTFSSY WIEWVRQAPGKGLE WIGEILPGGGDTNYNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMNSLRA EDTAVYYCTRRVPRLDYWGQGLTVTVSSVEGGSGGGSGG GGGGVDDIQLTQSPSSLSASVGDVITITCKASQSVDYEGDSFL NWIYQKPKGAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGSGTDFLTIS SLQPEDFATYYCQQSNEDPLTFGQGTKEIK
97	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	전체	GATATTGTGCTGACCCAGAGCCCCGCT CCCTGGCCGT GT C TCTGGCCAGAGGGCAACAATCAGCTGCAGGGCCAGCGAG TCCGT GGACGATT ACGGCAT C AGCTT CAT GAACTGTTTCA GCAGAAAGCTGGCCAGCCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCC GCCCCAATCAGGGCAGCGAGTGCACGCCAGGTTCTCTG GCAGCGGCTCCGGAACCGATTTTTCCCTGAACATCCACCCT AT GGAGGAGGACGATAC AGCC AT GT ACTTCTGCC AGCAGA GCAAGGACGTGCGGTGGAGACACCAGCCGGGGACAGAGA CCGGAGGAGGAGGAGGCTCCGGAGGAGGAGGCTCTGGCG GCGGCGC AGCGAGGT GAAGCTGGT GGAGTCCGGAGGAG GCCTGGTGACGCCAGGAGGCAGCTGAAGCTGTCTGTGC AGCCT CTGGCTT CGATTTTTCCCGTATT GGAT GT CTTGGG T GAGAC AGGCCCCAGGCAAGGCTGGAGTGGATCGGCG AGAT C AAC CTGGAC AGC T CC AC CAT C AAT T AC AC ACC T C CCTGAAGGAC AAGTT CAT C ATCT CTAGGGAT AACGCCAAG AATACCCTGTATCTGCAGATGAGCAAGGTGCGCTCCGAGG ACACAGCCCTGTACTATTGCGCCGGAGATACGACGCCAT GGATT AT TGGGGC C AGGGC AC C AGC GTGAC AGTGTC TTC C GGAGGAGGCGGAGCGAGGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGC GGCGGCTGGTCCAGCCAGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCT GTGCGCCTCCGGCTACACCTTTTCTCTATTGGATCGAG TGGGT GCGCCAGGCCCCGGCAAGGGCCT GGAAT GGAT CG GAGAGATCCTGCCTGGAGGAGGCGATACCAACTACAATGA GATCTTCAAGGGCAGAGCCACATTTTCTGCCGACACCAGC AAGAACACAGCCTATCTGCAGATGAACAGCTGCGGGCCG AGGATACCGCCGTGTACTATTGCACAAGGCGCGTGCCAAT C AGACTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCT GGT GACAGT G AGCTCCGTGGAGGAGGCTCTGGAGGCAGCGGAGGCTCCG GAGGCTCTGGAGGAGTGGACGATATCCAGCTGACCCAGTC TCCCTTAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGATCGGGTGACCA T CACCTGT AAGGCCT CCCAGTCT GT GGACT ACGAGGGCGA TT CCTTCT GAACTGGTAT CAGCAGAAGCCAGGCAAGGCC CCCAAGCTGCTGATCTACGCCCTCCAATCTGGAGTCTGG CGTGCCTAGCAGATTACGCGGCTCCGGCTCTGGCACCAGC TTTACCCT GACAAT CT CCTTCTGCAGCCAGAGGATTTT GC C AC AT ACTATT GT CAGCAGAGCAAT GAGGACCCT CTGAC A TTCGGACAGGGAACAAAGGTGGAATCAA
98	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	VL (D1-G109)	DIVLTQSPASLAIVSLGQRATISCRASESVDYGISFMNWFQK PGQPPKLLIYAAPNQSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDD TAMYFCQQSKDVRWRHQAGDQTG

[0357]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
99	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	L1 (E27-F36)	ESVDDYGISF
100	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	L3 (Q93- A104)	QQSKDVRWRHQA
101	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	L2 (A54-P56)	AAP
102	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	VH (E125- S240)	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRWMSWVRQAP GKGLEWIGEINLDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMS KVRSEDTALYYCARRYDAMDYWGQGTSTVTVSS
103	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	HI (G150- W157)	GFDFSRYW
104	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	H3 (A221- Y229)	ARRYDAMDY
105	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	H2 (I175- I182)	INLDSSTI
106	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	VH (E246- S362)	E VQL VESGGGL VQPGGSLRL SCAASGYTF SS YWIEW VRQAPG KGLEWIGEILPGGGDTNYNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCTRRVPIRLDYWGQGLTVTVSS
107	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH-	HI (G271- W278)	GYTFSSYW

[0358]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	VL		
108	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	H3 (T342- Y351)	TRRVPIRLDY
109	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	H2 (1296- T303)	ILPGGGDT
110	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	VL (D381- K491)	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQSVDYEGDSFLN WYQQ KPGKAPKLLIY AASNLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQSNEDPLTFGQGTKVEIK
111	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	L1 (Q407- F416)	QSVDYEGDSF
112	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	L3 (Q473- T481)	QQSNEDPLT
113	항- FMC63id VL-VH- 항- CD79bVH- VL	L2 (A434- S436)	AAS
114	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMAVH- VL	전체	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDDYGISFMNWFQQK PGQPPKLLIYAAPNQGSGVPARFSGSGGTDFSLNIHPMEEDD TAMYFCQQSKDVRWRHQAGDQTGGGGGGGGGGGGGGSE VKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSR YWMSWVRQAPG KGLE WIG E INLDS STIN YTP SLKDKFIISRDN AKNTL YL QM SK VRSEDTALY YCARRYDAMDYWGQTSVTVSSGGGGSEVQL VESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFGDYALSWFRQAPGKGLE WVGVSRSKAYGGTDDY AASVKGRFTISRDDSKSTAYLQMNS LKTEDTAVYYCASSGYSSGWT PFDYWGQGLVTVSSVEGGS GGSGSGSGGVDQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIG SNTVNWYQQLPGTAPKLLIFNYHQPSGVPDRFSGSKSGSSA SL AI SGL Q SEDE AD Y Y C AA WDD SLNG W VFGGGTKL T VL
115	항- FMC63id VL-VH-	전체	GATATTGTGCTGACCCAGTCCCAGCCTCTCTGGCCGTGTC CCTGGGCCAGAGGGCCACAATCTCTTGCCGCGCCAGCGAG TCCGT GGACGATT ACGGCAT C AGCTT CAT GAAC TGGTTTCA

[0359]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	항- BCMA VH- VL		GCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCC GCCCAAAT CAGGGCT CCGGAGT GCCCGCCGGTTCT CTG GCAGCGGCTCCGGCACCGACTTTTCTCTGAACATCCACCCC AT GGAGGAGGACGATAC AGCC AT GT ACTTCTGCC AGCAGT CCAAGGACGTGAGGTGGCGGCACCAGGCCGGGACCAGA CCGGAGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGCG GCGGCGGCT CTGAGGT GAAGCTGGT GGAGAGCGGAGGAG GCCTGGTGCAGCCTGGAGGCTCCCTGAAGCTGTCTTGTGCC GCCAGCGCTTCGACTTTAGCCGGTACTGGATGTCTGGGT GAGACAGGCCCTGGCAAGGGCTGGAGTGGATCGGCGA GAT CAACCT GGAT AGCTCC ACC AT CAATT ACACCCAAGC CTGAAGGACAAGTTT AT CAT CT CC AGGGAT AACGCAAGA ATACCCTGTATCTGCAGATGTCCAAGGTGCGCTCTGAGGAT ACAGCCCTGTACTATTGCGCCCGGAGATACGACGCCATGG ATTATTGGGGCCAGGGCACCTCCGTGACAGTGTCTAGCGG AGGAGGAGGCT CTGAGGT GC AGCTGGT CGAAT CCGGCGGA GGCCT GGT GAAGCCAGGAGGC AGCCTGCGGCTGT CCTGTG CCGCCTCTGGCTTACCTTTGGCGACTACGCCCTGAGCTGG TTCAGGCAGGCCCTGGCAAGGGCTGGAATGGGTGGGCG T GTCT AGAAGC AAGGCCT ACGGCGGCACC AC AGATTAT GC CGCCTCTGTGAAGGGCCGGTTTACCATCAGCAGAGACGAT TCCAAGTCTACAGCCTATCTGCAGATGAACTCCCTGAAGA CCGAGGACACAGCCGTGACTATTGCGCTCCTCTGGCTAC AGTCCGGCTGGACCCCTTTCGATTACTGGGACAGGGCA CCCTGGTGACAGTGTCTAGCGTGGAGGGAGGCAGCGGAGG CTCCGGAGGCTCTGGCGGCAGCGGAGGAGTGGACCAGAGC GTGCTGACACAGCCACCAAGCGCCTCCGGAACCCAGGAC AGAGGGTGACAATCTTGTAGCGGCTCCTTAGCAACAT CGGCTCCAACACCGTGAATTGGTACCAGCAGCTGCCTGGC ACAGCCCC AAAGCTGCTGAT CTTC AATT AT C ACCAGAGGC CCAGCGGAGTGCCTGATCGCTTTTCCGGCTTAAGAGCGG CTCCT CTGCCAGCCT GGCCATCTCCGGCCT GCAGT CTGAGG ACGAGGCCGATTACTATTGTGCCGCTGGGACGATAGCCT GAAT GGCTGGGT CTTTGGGGGGGGGACT AAAC TACTGT G CTG
116	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMA VH- VL	VL (D1-G109)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDDYGISFMNWFQK PGQPPKLLIYAAPNQGSGVPAFSGSGGTDFSLNIHPMEEDD TAMYFCQQSKDVRWRHQAGDQTG
117	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMA VH- VL	L1 (E27-F36)	ESVDDYGISF
118	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMA VH- VL	L3 (Q93- A104)	QQSKDVRWRHQ

[0360]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
119	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMAVH- VL	L2 (A54-P56)	AAP
120	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMAVH- VL	VH (E125- S240)	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAP GKGLEWIGEINLDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMS KVRSEDTALYYCARRYDAMDYWGQGTSTVTVSS
121	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMAVH- VL	HI (G150- W157)	GFDFSRYW
122	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMAVH- VL	H3 (A221- Y229)	ARRYDAMDY
123	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMAVH- VL	H2 (I175- I182)	INLDSSTI
124	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMAVH- VL	VH (E246- S368)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGDYALSWFRQAPG KGLEWVGVSRSKAYGGTTDYAASVKGRFTISRDDSKSTAYL QMNSLKTEDTAVYYCASSGYSSGWTPFDYWGQGTSLVTVSS
125	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMAVH- VL	HI (G271- A278)	GFTFGDYA
126	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMAVH- VL	H3 (A344- Y357)	ASSGYSSGWTPFDY
127	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMAVH-	H2 (S296- T305)	SRSKAYGGTT

[0361]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	VL		
128	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMA VH- VL	VL (Q387- L496)	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGT APKLLIFNYHQPSGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEAD YYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL
129	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMA VH- VL	L1 (S412- T419)	SSNIGSNT
130	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMA VH- VL	L3 (A476- V486)	AAWDDSLNGWV
134	항- FMC63id VL-VH- 항- BCMA VH- VL	L2 (N437- H439)	NYH
135	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	전체	DIVLTQSPASLAIVSLGQRATISCRASESVDDYGISFMNWFQOK PGQPPKLLIYAAPNQGSGVPARFSGSGSDFSLNIHPMEEDD TAMYFCQSKDVRWRHQAGDQTGGGGGSGGGGSGGGGSE VKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSRYSRYWMSVWRQAPG KGLE WIGEINLDS STIN YTP SLKDKFHISRDNAKNTL YL QM SK VRSEDTALYYCARRYDAMDYWGQGTSTVTVSSGGGGSQVEL V Q SGAE VKKPGE SLKISCKG SG YSF T S YWIG W VRQAP GKGLE WMGIIDPGDSRTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYYCARGQLYGGTYMDGWGQGLTVTVSSVEGGSGGS GGSGGGVDDIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYN V S W YQHPGK APKLMYIG VNNRPSG V SNRFSGSKSGNT ASL TISGLQAEDEADYYCSSYDIESATPVFGGGKLTVL
136	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	전체	GACATTGTGCTGACCCAGTCTCCAGCCAGCCTGGCCGTGTC CCTGGGCCAGAGGGCCACAATCTCTGCGCGCCAGCGAG TCCGT GGACGATT ACGGCAT C AGCTT CAT GAACTGGTTTCA GCAGAAGCCCGGCCAGCCCCAAGCTGCTGATCTATGCC GCCCTAATCAGGGCAGCGGAGTGCCAGCCCGTTCTCTG GCAGCGGCTCCGGCACCAGCTTTCCCTGAACATCCACCCT AT GGAGGAGGACGATAC AGCC AT GT ACTTCTGCC AGCAGA GCAAGGACGTGAGGTGGCGGCACCAGCCGGGACCAGA CCGGAGGAGGAGGAGGCAGCGGAGGAGGAGGCTCCGGCG GCGGCGCT CTGAGGT GAAGCTGGT GGAGTCCGGAGGAGG CCTGGT GC AGCCAGGAGGCT CCCTGAAGCT GTCTGTGCC GCCAGCGCTTCGACTTTAGCCGGTACTGGATGCTCTGGGT GAGACAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGATCGGCGA GAT CAACCT GGAT AGCTCC ACC AT CAATT ACACACCAAGC CTGAAGGACAAGTTTATCATCTCCCGGATAACGCCAAGA

[0362]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
			ATACCTGTAT CTGC AGAT GT C C AAGGT G AGATCTGAGGA TACAGCCCTGTA TACTATTGCGCCCGGAGATACGACGCCATG GATTATTGGGGCCAGGGCACCAGCGTGACAGTGTCTAGCG GAGGAGGAGGCT CTC AGGT GGAGCTGGT GC AGAGCGGAG CCGAGGTGAAGAAGCCCGGCGAGAGCCTGAAGATCTCCTG TAAGGGCTCCGGCTACTCTTTACCAGCTATTGGATCGGAT GGGT GAGGC AGGCCCTGGC AAGGGCCT GGAAT GGAT GG GCATCATCGACCCAGGCGATTCTCGGACCAGATACTCTCCC AGCTT CAGGGCCAGGT GACCATCT CCGCCGACAAGT CCA T CTCT AC AGCTAT CTGC AGT GGTCT CTCT GAAGGCCT CC GATACGCCATGTA TACTATTGCGCCAGAGGCCAGCTGTACG GCGGCACAT ATAT GGACGGAT GGGGACAGGGCACCTGGT GACAGT GAGCT CCGT GGAGGGAGGCT CCGGAGGCT CTGGA GGCAGCGGGCGCT CCGGAGGAGT GGACGAT ATGCCCTGA CCCAGCCCGCAGCGTGTCCGGCTCTCTGGCCAGTCTATC ACAAT CAGCTGT ACCGGC AC AT CTAGCGAT ATCGGCGGCT ACAAT AGCGT GTCTGGT AT CAGCAGCACCC AGGCAAGGC CCCCAAGCTGATGATCTACGGCGTGAACAATAGGCCCTCT GCGGT GAGC AACCGCTTCTCTGGCAGCAAGTCCGGCAAT A CCGCCCTCCCTGACAATCTCTGGCCTGCAGGCAGAGGACGA GGCAGATT ACTATTGTTCT CTT AT GAC AT CGAGAGCGCCA CACCCGTCTTCGGAGGAGGAACCAAAGTACCGTGTCTG
137	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	VL (D1-G109)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDDYGISFMNWFQK PGQPPKLLIYAAPNQSGVPARFSGSGSDFSLNIHPMEEDD TAMYFCQSKDVRWRHQAGDQTG
138	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	LI (E27-F36)	ESVDDYGISF
139	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	L3 (Q93- A104)	QQSKDVRWRHQA
140	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	L2 (A54-P56)	AAP
141	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	VH (E125- S240)	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAP GKGLEWIGEINLDSSTINYTPSLKDKFHISRDNAKNTLYLQMS KVRSEDTALYYCARRYDAMDYWGQGTSTVTVSS

[0363]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
142	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	H1 (G150- W157)	GDFFSRYW
143	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	H3 (A221- Y229)	ARRYDAMDY
144	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	H2 (1175- 1182)	INLDSSTI
145	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	VH (Q246- S365)	QVELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQAPG KGLE WMGIIDPGD SRTRY SP SF QGQ VTIS ADK SISTAYLQWSS LKASDT AM Y Y CARGQL Y GGT YMDGWGQGTI VT VS S
146	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	H1 (G271- W278)	GYSFTSYW
147	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	H3 (A342- G354)	ARGQLYGGTYMDG
148	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	H2 (1296- T303)	IDPGDSRT
149	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	VL (D384- L494)	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNVSWSYQQHPGK APKLMYGVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEA D Y Y C SS YDIES ATP VF GGGTKLT VL
150	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린	LI (S409- S417)	SSDIGGYNVS

[0364]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	VH-VL		
151	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	L3 (S474- V484)	SSYDIESATPV
152	항- FMC63id VL-VH- 항- 메소텔린 VH-VL	L2 (G435- N437)	GVN
153	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	전체	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLWYQKQPDG TVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSDYSLTISNLEQEDIATY F CQQGNTLP YTF GGGTKLEITGGGGSGGGGGSE VKLQE SGPGL VAPSQL S VT CT VSG V SLPD Y G V SWIRQPPRKGLEWL GVIWGSETTYNSALKSRLTHKDNSKSQVFLKMNSLQDDT AIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQTSVTVSSGGGGSEVQLQ QSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQAAGAGLE WIG YIAP AAGAAA YNAAFK GK ATL AADK S S ST A YM AAAAL T SEDSAVYYCARAAAAGADYWGQTTLTVSSVEGGSGSGG SGSGGVDVLMTQAPLTPVSLGDQASISCRSSQAI VHANG NTYLEWYLQKPGQSPALLIYKVANRFSQVDFRFSQSGSDF TLKISRVEAEDLGYYY CFQGAHAP YTF GGGTKLEIK
154	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	전체	GAT AT T C AGAT GAC AC AG ACC AC AAGC TCCCTGTCCGCCT CTCTGGGCGACAGGGTGACCATCAGCTGCAGGGCCTCCCA GGAT AT CTCTAAGT ATCTGAAGTGTACC AGCAGAAGCC A GACGGCACCGTGAAGCTGCTGATCTATCACACAAGCAGGC TGCACTCCGGAGTGCCATCTCGCTTCAGCGGCTCCGGCTCT GGAACCGACTACAGCCTGACAATCTCCAACCTGGAGCAGG AGGATATCGCCACCTATTCTGCCAGCAGGGCAATACCT GCCCT ACACATTTGGCGGCGGCACC AAGCTGGAGAT CACA GGAGGAGGAGGCAGCGCGGAGGAGGCTCCGGCGGCGGC GGCTCT GAGGT GAAGCTGCAGGAGTCCGGACAGGCTGG TGGCCCTAGCCAGTCCCTGTCTGTGACCTGTACAGTGTC GGCGTGTCTCTGCCTGATTACGGCGTGCCTGGATCAGACA GCCCCCT AGAAAGGGCCTGGAGT GGCT GGGCGT GATCT GG GGCAGCGAGACAACATACTATAACTCTGCCCTGAAGAGCA GGCTGACCAT CAT CAAGGACAAC AGCAAGTCCC AGGT GTT T CTGAAGAT GAAT AGCCT GC AGACCGACGAT ACAGCCAT C TACTATTGCGCAAGCACTACTATTACGGCGGCTTTATGC CAT GGATTACTGGGGCCAGGGCACC AGCGT GACAGT GTCT AGCGGAGGAGGAGGCAGCGAGGT GCAGCTGCAGC AGTCC GGCGGCGAGCTGGCCAAGCCTGGGGCCAGCGTGAAGAT GT CTTGTAAGTCTCTGGCTATACTTCACAGCCTACGCCATC CACTGGGCAAGCAGGCCCGGGGGCAGGGCTGGAGTGG ATCGGATATATCGCCCCGCGCGGAGCCGCGCTACA ATGCCGCTTAAGGGCAAGGCCACCCTGGCCGCCGACAA GAGTCTCTACAGCATATATGGCCGCGCCGCCCTGACC AGCGAGGACTCCGCCGTGATTACTGCGCAAGGGCCGCCG CCGCCGAGCCGACTATTGGGGCCAGGGCACCACACTGAC

[0365]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
			AGTGAGCTCCGTGGAGGGAGGCTCTGGAGGCAGCGGAGG CTCCGGCGGCTCTGGCGGCGTGGACGATGTGCTGATGACC CAGGCCCACTGACACTGCCCGT GT CCCT GGGCGACCAGG CCTCTATCAGCTGTCGGTCTAGCCAGGCCATCGTGCACGCC AACGGCAATACCTATCTGGAGTGGTACCTGCAGAAGCCTG GCCAGTCCCAGCCCTGCT GAT CTACAAGGT GGCCAAT CG GTTACAGCGGCGTGCCCGACAGATTTCCGGCTCTGGCAGC GGCACCGATTTC AACTGAAGAT CAGCAGAGT GGAGGCCG AGGATCTGGGCGTGATTACTGTTTTAGGGAGCCACGCC CCCTACACCTTCGGGGGAGGAACTAAACTGGAATCAAG
155	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	VL (D1-T107)	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQKPDG TVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGTDYSLTISNLEQEDIATY FCQQGNTLPYTFGGGTKLEIT
156	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	L1 (Q27-Y32)	QDISKY
157	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	L3 (Q89-T97)	QQGNTLPYT
158	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	L2 (H50-S52)	HTS
159	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	VH (E123- S242)	E VKLQESGPGL VAP SQ SLS VT CT VSG V SLPD Y GV S WIRQPPRK GLEWLGVIWGSETTYNSALKSRLTIHKDNSKSQVFLKMNSL QTDDTAIYYCAKHYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSS
160	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	H1 (G148- G155)	GVSLPDYG
161	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	H3 (A218- Y231)	AKHYYGGSYAMDY
162	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	H2 (I173- T179)	IWGSETT
163	항- CD19VL- VH-항-	VH (E248- S364)	EVQLQQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQAA GAGLEWIGYIAPAAGAAAYNAAFK GKATLAADKSSSTAYMA AAALTSEDSAVYYCARAAAAGADYWGQGTTLTVSS

[0366]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	FLAGVH-VL		
164	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	H1 (G273- A280)	GYTFTAYA
165	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	H3 (A344- Y353)	ARAAAAGADY
166	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	H2 (1298- A305)	IAPAAGAA
167	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	VL (D383- K494)	DVLMTQAPLTPVSLGDQASISCRSSQAI VHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYKVANRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDLGVYY CF QGAHAP YTF GGGTKLEIK
168	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	L1 (Q409- Y419)	QAI VHANGNTY
169	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	L3 (F476- T484)	FQGAHAPYT
170	항- CD19VL- VH-항- FLAGVH- VL	L2 (K437- A439)	KVA
171	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH- VL	전체	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCKASQSVDEGDSFLN WYQQ KPGKAPKLLIY AASNLESGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPED FATYYCQSNEDPLTFGQGTKVEIKGGGGGGGGGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGYTFSSYIEWVRQAPG KGLEWIG EILPGGDTNYNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCTRRVPIRLDYWGQGLVTVSSGGGGSEVQ LQQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQAAGAG LEWIGYIAPAAGAAA YNAAFK GKATLAADKSSSTAYMAAAA LTSEDSAVYYCARAAAAGADYWGQGTTLTVSSVEGGSGGSG GSGGGVDDVLMTQAPLTPVSLGDQASISCRSSQAI VHAN GNTYLEWYLQKPGQSPALLIYKVANRFSGVDPDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDLGVYYCFQGAHAP YTF GGGTKLEIK
172	항- CD79bVL- VH-항-	전체	GATATTCAGCTGACCCAGAGCCCAAGCTCCCTGTCTGCCA GCGT GGGCGAT CGGGT GACCAT CACATGCAAGGCCT CCCA GTCTGTGGACTACGAGGGCGATTCCCTCCTGAAGTGGTATC

[0367]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	FLAGVH-VL		AGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACGC CGCCTCTAATCTGGAGAGCGGCGTGCCTCCAGATTCAGC GGCTCCGGCTCTGGCACAGACTTACCCTGACAATCTCTAG CCTGCAGCCAGAGGATTCGCCACCTACTATTGCCAGCAG AGCAACGAGGACCCCTGACCTTTGGCCAGGGCACAAGG TGGAGATCAAGGGAGGAGGAGGCAGCGGGGAGGAGGCT CCGGCGGGCGGCTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGG AGGAGGCT GGT GCAGCCT GGAGGCT CTCT GAGGCTGAGC TGTGCAGCCTCCGGCTACACCTTTTCTCTTATTGGATCGA GT GGGT GCGCCAGGCCCGGCAAGGGCTGGAGT GGAT C GGAGAGATCCT GCCT GGAGGAGGCGAT AC AAATAACAAT G AGAT CTTC AAGGGCCGGCCACCTTTT CT GCCGACACCAG CAAGAACACAGCCTATCTGCAGATGAATAGCCTGCGGGCC GAGGATACCGCGTGTACTATTGCACACGGAGAGTGCCTA T CAGACTGGACT ACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGT GACAGT GAGCTCCGGAGGAGGAGGCAGCGAGGTGCAGCTGCAGCA GTCCGGCGGGAGCTGGCCAAGCCAGGGGCCAGCGTGAA GAT GTCTTG AAGT CT AGCGGCT ACACCTT C ACAGCCTAT G CCATCCACTGGGCAAAGCAGGCCCGGGGCGAGGGCTGGA GTGGATCGGATACATCGCCCCGCGCGGAGCCGCGCC TATAACGCCCTTTAAGGGCAAGGCCACCTGGCCGCCG ACAAGTCTCTAGCACAGCATACTGCGCCGCGCGCCCT GACCAGCGAGGATAGCGCCGTACTATTGCGCAAGGGCC GCCGCCGCGGAGCCGACTATTGGGGCCAGGGCACACAC T GACAGT GTCCTCTGT GGAGGGAGGCT CCGGAGGCT CTGG AGGC AGCGGAGGCT CCGGAGGCGT GGACGAT GT GCTGAT G ACCCAGGCCCCACTGACACTGCCCGTGCCTGGGGGATC AGGCCAGCATCTCTGTAGGAGCTCCAGGCCATCGTGCA CGCCAACGGCAATACCTACCTGGAGTGGTATCTGCAGAAG CCTGGCCAGTCTCCAGCCCTGCTGATCTACAAGGTGGCCA ATAGGTT CTCCGGAGTGCCAGACCCTTTT CT GGCAGCGGC TCCGGCACCGATTTCACTGAAGATCAGCCGCGTGGAGG C AGAGGACCT GGGCGT GT ACT ATTTGTTTT C AGGGAGCCCA CGCCCCCTACACCTTTGGGGGAGGAACTAAACTGGAATC AAG
173	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH- VL	VL (DI-KIII)	DIQLTQSPSSLASVGDVRTITCKASQSVDYEGDSFLNWFYQQ KPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQSNEDPLTFGQGTKVEIK
174	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH- VL	L1 (Q27-F36)	QSVDYEGDSF
175	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH- VL	L3 (Q93- T101)	QQSNEPDLT
176	항- CD79bVL- VH-항-	L2 (A54-S56)	AAS

[0368]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	FLAGVH-VL		
177	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH-VL	VH (E127- S243)	E VQL VESGGGL VQPGSLRL SCAASGYTF SS YWIEW VRQAPG KGLEWIGEILPGGGDTNYNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCTRRVPRLDYWGQGITLVSS
178	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH-VL	HI (G152- W159)	GYTFSSYW
179	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH-VL	H3 (T223- Y232)	TRRVPIRLDY
180	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH-VL	H2 (1177- T184)	ILPGGGDT
181	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH-VL	VH (E249- S365)	EVQLQQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQAA GAGLEWIGYIAPAAGAAAYNAAFK GKATLAADKSSSTAYMA AAALTSEDSAVYYCARAAAAGADYWGQGITLVSS
182	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH-VL	HI (G274- A281)	GYTF TAYA
183	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH-VL	H3 (A345- Y354)	ARAAAAGADY
184	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH-VL	H2 (1299- A306)	IAPAAGAA
185	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH-VL	VL (D384- K495)	DVLMTQAPLILPVSLGDQASISCRSSQAI VHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYKVANRFSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEA EDLGVYY CF QGAHAP YTF GGGTKLEIK
186	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH-VL	LI (Q410- Y420)	QAI VHANGNTY

[0369]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
187	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH- VL	L3 (F477- T485)	FQGAHAPYT
188	항- CD79bVL- VH-항- FLAGVH- VL	L2 (K438- A440)	KVA
189	항- BCMAVL- VH-항- FLAGVH- VL	전 체	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNGSNTVNWYQQLPGT APKLLIFNYHQRPSGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEAD YYCAAWDDSLNGWVFGGKTLTVLGGGGSGGGSGGGGSE VQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGDYALSWFRQAPG KGLEWVGVSRKAYGGTTDYAASVKGRFTISRDDSKSTAYL QMNSLKTEDTAVYYCASSGYSSGWTFDFYWGQGLTVTVSSG GGGSEVQLQQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFAYAIHWA KQAAGAGLEWIGYIAPAAGAAAYNAAFKGTKLAADKSSST AYMAAAALTSEDSAVYYCARAAAAGADYWGQGLTVTVSSV EGGSGGSGGGGGVDDVLMTQAPLTPVSLGDQASISCRS SQAIVHANGNTYLEWYLQKPGQSPALLIYKVANRFSGVPDFR SGSGGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGAHAPYTFGGGTKL EIK
190	항- BCMAVL- VH-항- FLAGVH- VL	전 체	C AGAGT GT GCTGACCCAGCC ACCTT CTGCCAGCGGAACCC CTGGACAGAGGGTGACAATCTCCTGCTCTGGCAGCTCCTCT AAC AT CGGCT CT AACACAGT GAATT GGTACC AGCAGCTGC CAGGAACCGCCCCAAGCTGCTGATCTTCAATTATCACCA GAGCCTAGCGGAGTGCCAGACCGCTTAGCGGCTCCAAG T CTGGCAGTCCGCCAGCCT GGCCAT CT CCGCCTGCAGT C TGAGGACGAGGCCGATTACTATTGCGCCGCCTGGGACGAT TCCCTGAACGGATGGGTGTTCCGAGGAGGAACCAAGCTGA C AGT GCTGGGCGGGCGGGGCT CTGGAGGAGGAGGCAGCG GCGGAGGAGGCTCCGAGGT GC AGCTGGT GGAGT CCGGCGG CGGCCT GGT GAAGCCT GGAGGCAGCCT GCGCCTGCTCTGT GCAGCCTCTGGCTTACATTTGGCGACTACGCCCTGAGCTG GTTCAAGCAGGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGC GTGAGCCGCTCAAGGCATACGGAGGAACCACAGATTATG CCGCCTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTTAGAGACGA TTCTAAGAGCACAGCCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAAG ACCGAGGACACAGCCGTGACTATTGCGCCTTAGCGGCT ACTCCTCTGGCTGGACCCCTTTGATTATTGGGGCCAGGGC ACCCTGGT GAC AGT GAGCTCCGGAGGAGGAGGCTCTGAGG T GC AGCTGC AGC AGAGC GGAGGAGAGCTGGC C AAGC CTG GGGCCAGCGT GAAGATGTCCT GTAAGT CTAGCGGCTACAC CTTACAGCCTATGCCATCCACTGGGCAAAGCAGGCCGCC GGGCAGGGCTGGAGTGGATCGGATACATCGCCCCCGCCG CCGGAGCCGCCCTATAATGCCCTTTAAGGGCAAGGC CACCTGGCCGCGGATAAGTCTCTAGCACAGCATACATG GCCGCCGCCCTGACCAGCGAGGACTCCGCCGTGACT ATTGCGCAAGGGCCCGCCGCGCGGAGCCGACTACTGGGG CCAGGGC ACC AC ACT GAC AGT GTCCTCTGT GGAGGGAGGC TCTGGAGGACGCGGAGGCTCCGGCGCTCTGGCGGGCTGG ACGATGTGCTGATGACCCAGGCCCCCTGACACTGCCCGT

[0370]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
			GAGCCTGGGCGACCAGGCCTCCATCT CTT GT CGGAGCTCCC AGGCCATCGTGCACGCCAACGGCAATACCTACCTGGAGTG GTATCTGCAGAAGCCAGGACAGAGCCCCGCCCTGCTGATC T AC AAGGT GGCCAAT CGGTT CTCGGAGT GCCAGACCGGT T CAGCGGCTCCGGCTCT GGCACCGATT C AC ACTGAAGAT C AGCAGAGTGGAGGCCGAGGATCTGGGCGTGTACTATTGTT TTCAGGGAGCCCACGCCCATACACCTTCGGGGGCGGGAC C AAAC T GGAAAT C AAG
191	항- BCMA VL- VH-항- FLAGVH- VL	VL (Q1-L110)	QSVLTQPPSASGTPGQRVTIISCSGSSNIGSNVTN WYQQLPGT APKLLIFNYHQPSGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEAD YYCAA WDDSLNGWVFGGGTKLTVL
192	항- BCMA VL- VH-항- FLAGVH- VL	L1 (S26-T33)	SSNIGSNT
193	항- BCMA VL- VH-항- FLAGVH- VL	L3 (A90- V100)	AAWDDSLNGWV
194	항- BCMA VL- VH-항- FLAGVH- VL	L2 (N51-H53)	NYH
195	항- BCMA VL- VH-항- FLAGVH- VL	VH (EI 26- S248)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGDYALSWFRQAPG KGLEWVGVSRSKAYGGTTDYAASVKGRFTISRDDSKSTAYL QMNSLKTEDTAVYYCASSGYSSGWTPFDYWGQGLTVTVSS
196	항- BCMA VL- VH-항- FLAGVH- VL	H1 (G151- A158)	GFTFGDYA
197	항- BCMA VL- VH-항- FLAGVH- VL	H3 (A224- Y237)	ASSGYSSGWTPFDY
198	항- BCMA VL- VH-항- FLAGVH- VL	H2 (S176- T185)	SRSKAYGGTT
199	항- BCMA VL- VH-항- FLAGVH- VL	VH (E254- S370)	EVQLQQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQAA GAGLEWIGYIAPAAGAAAYNAAFK GKATLAADKSSSTAYMA AAALTSEDSAVYYCARAAAAGADYWGQGTTLTVSS

[0371]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
200	항- BCMAVL- VH-항- FLAGVH- VL	H1 (G279- A286)	GYTFTAYA
201	항- BCMAVL- VH-항- FLAGVH- VL	H3 (A350- Y359)	ARAAAAGADY
202	항- BCMAVL- VH-항- FLAGVH- VL	H2 (1304- A311)	IAPAAGAA
203	항- BCMAVL- VH-항- FLAGVH- VL	VL (D389- K500)	DVLMTQAPLTLPVSLGDQASISCRSSQAI VHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYK VANRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDLGVVY CF QGAHAP YTF GGGTKLEIK
204	항- BCMAVL- VH-항- FLAGVH- VL	LI (Q415- Y425)	QAI VHANGNTY
205	항- BCMAVL- VH-항- FLAGVH- VL	L3 (F482- T490)	FQGAHAPYT
206	항- BCMAVL- VH-항- FLAGVH- VL	L2 (K443- A445)	KVA
207	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	전체	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNVSWYQQHPGK APKLMYGVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEA DYCYSSYDIESATPVFGGGKTLTVLGGGGGGGGGGGGSQ VELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQAPGK GLEWMGIIDPGDSRTRYSFQGVVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYCCARGQLYGGTYMDGWGQGTLVTVSSGGGGG EVQLQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQAA GAGLEWIGYIAPAAGAAAYNAAFK GKATLAADKSSSTAYMA AAALTSEDSAVYYCARAAAAGADYWGQTTLVSSVEGGS GGSGSGSGGVDDVLMTQAPLTLPVSLGDQASISCRSSQAI VHANGNTYLEWYLQKPGQSPALLIYK VANRFSGVDPDRFSGS GSGTDF TLKISRVEAEDL G V Y Y CF QGAHAP YTF GGGTKLEIK
208	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	전체	GATATTGCACTGACACAGCCCGCCTCTGTGAGCGGCTCCCC T GGACAGAGC AT C AC CAT CTCCTGCACCGGC ACAAGCTCC GACAT CGGCGGCTACAACCT CTGT GAGCTGGT AT C AGC AGC ACCCCGCAAGGCCCTAAGCTGATGATCTACGGCGTGAA CAATAGGCCATCCGGCGTGTCTAACCCTTCTCCGGCTCTA AGAGCGGC AAT ACCGCT CT CTGACAAT C AGCGGCT GCA

[0372]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
			GGCAGAGGACGAGGCAGATTACTATTGCTCTAGCTACGAT ATCGAGAGCGCCACCCCGTGTGGAGGAGGAACCAAGC T GACAGT GCTGGCGGCGGCGGCTCTGGAGGAGGAGGCA GCGGCGGAGGAGGCTCCAGGTGGAGCTGGTGCAGTCCGG AGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGAAGATCTCT TGTAAGGGCAGCGGCTACTCCTCACATCTTATTGGATCGG AT GGGT GCGGCAGGCCAGGCAAGGGCTGGAGT GGAT G GGCATCATCGACCCAGGCGATAGCCGGACCAGATACTCCC CCTCTTTTCAGGGCCAGGTGACCATCTCCGCCACAAGAG CAT CTCCACAGCCTAT CT GCAGT GGT CCT CTCTGAAGGCCA GCGAT AC AGC CAT GT ACT ATTGCGCC AGAGGC C AGC TGT A C GGAGGAACC T AT AT GGAC GGAT GGGAC AGGC ACCT G GT GACAGT GAGCTCCGAGGAGGAGGCT CTGAGGT GC AGC T GC AGCAGAGCGGAGGAGAGCTGGCC AAGCCAGGGGCC A GCGTGAAGATGTCTGTAAGTCTAGCGGCTACACCTTAC AGCCTAT GCCAT CCACT GGGCAAAGCAGGCCGCGGGGCA GGGCTGGAGTGGATCGGATACATCGCCCCCGCCGGAG CCGCCGCTATAACGCCGCTTTAAGGGCAAGGCCACCT GGCCGCGATAAGTCTCTAGCACAGCATAACATGGCCGCC GCCGCCCTGACCAGCGAGGACTCCGCCGTACTATTGCG CAAGAGCCGCCCGCCGGAGCCGATTATGGGGACAGGG CACCACACT GACAGT GTCCTCT GTGGAGGAGGCT CTGGA GGCAGCGGAGGCTCCGCGGCTCTGGCGCGTGGACGATG TGCTGATGACCAGGCCACTGACACTGCCGTGAGCCT GGGCGACCAGGCCT CTAT CAGCTGTAGGAGCT CCCAGGCC ATCGTGCACGCCAACGGCAATACCTACCTGGAGTGGTATC TGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCAGCCCTGCTGATCTACAA GGTGGCCAATCGGTTCTCTGGCGTGCCTGACAGATTTCCG GCTCTGGCAGCGGCACCGATTTCACACTGAAGATCTCCCG CGT GGAGGC AGAGGATCT GGGCGT GT ACT ATTGTTT CAG GGAGCCCACGCCCCCTACACCTTCGGGGGGGCACAAAAC T GGAAT C AAG
209	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	VL (DI-LIII)	DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNSVSWYQHPGK APKLMYGVNRRPSGVSNRFSGKSGNTASLTISGLQAEDEA D Y Y C SS YDIES ATP VF GGGTKLT VL
210	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	L1 (S26-S34)	SSDIGGYNS
211	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	L3 (S91- V101)	SSYDIESATPV
212	항- 메소텔린 VL-VH-	L2 (G52-N54)	GVN

[0373]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	항- FLAGVH- VL		
213	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	VH (Q127- S246)	QVELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQAPG KGLE WMGIIDPGD SRTRY SP SF QGQ VTIS ADK SISTAYLQWSS LKASDT AM Y Y CARGQL Y GGT YMDGWGQGTLL VT VS S
214	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	HI (G152- W159)	GYSFTSYW
215	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	H3 (A223- G235)	ARGQLYGGTYMDG
216	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	H2 (1177- T184)	IDPGDSRT
217	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	VH (E252- S368)	EVQLQQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQAA GAGLEWIGYIAPAAGAAAYNAAFKGGKATLAADKSSSTAYMA AAALTSSESAVYYCARAAAAGADYWGQGTLLTVSS
218	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	HI (G277- A284)	GYTF TAYA
219	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	H3 (A348- Y357)	ARAAAAGADY
220	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	H2 (1302- A309)	IAPAAGAA

[0374]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
221	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	VL (D387- K498)	DVLMTQAPLTLPVSLGDQASISCRSSQAIVHANGNTYLEWYL QKPGQSPALLIYKVANRFSGVPDFRSGSGTDFTLKISRVEA EDLGVVY CF QGAHAP YTF GGGTKLEIK
222	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	L1 (Q413- Y423)	QAIVHANGNTY
223	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	L3 (F480- T488)	FQGAHAPYT
224	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FLAGVH- VL	L2 (K441- A443)	KVA
225	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	전체	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQSVDYEGDSFLNWFYQQ KPGKAPKLLIY AASNLESGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQSNEDPLTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSSYWIEWVRQAPG KGLEWIGEILPGGGDTNYNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCTRRVPIRLDYWGQGLVTVSSGGGGSEVK LVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSRYSWMSWVRQAPGK LEWIGEINLDSSTINYPSTLTKDKFIISRDNKNTLYLQMSKVR EDTALYYCARRYDAMDYWGQGSVTVSSVEGGGGSGGGSG GGGVDDIVLTQSPASLAIVSLGQRATISCRASESVDYGISFM NWFQKPGQPPKLLIYAAPNQGSGVPARFSGSGTDFSLMH PMEEDDT AM YF CQQSKD VRWRHQAGDQT G

[0375]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
226	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	전체	GATATTCAGCTGACCCAGTCTCCTAGCTCCCTGAGCGCCTC C GT GGGCGAT AGGGT GACC AT C AC AT GC AAGGC CTC T C AG AGCGTGGACTACGAGGGCGATTTCCTTCCTGAACTGGTATC AGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACGC AGCCAGCAAT CTGGAGTCCGGAGTGCC AT CT CGCTT CTCCG GCTCTGGCAGCGAACCAGCTTTACCCTGACAATCTCTAGC CTGCAGCCAGAGGATTTCCGC AC AT ACT ATT GCCAGCAGA GCAACGAGGACCCCTGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGT GGAGATCAAGGGAGGAGGAGGCTCCGGCGGAGGAGGCTC T GGCGCGGGCGGCAGCGAGGT GC AGCTGGT GGAGT CCGGC GGCGGCTT GGTCAGCCGGCGGCAGCCT GCGGCT GI CCT GTGCCGCTCTGGCTACACCTTTTCCTTTATTGGATCGAG TGGGTGAGACAGGCCCGCGCAAGGGCTGGAGTGGATCG GAGAGATCCTGCCTGGAGGAGGCGATACCAACTACAATGA GATCTCAAGGGAAGGGCACCTTCAGCGCCGACACCTCC AAGAACACAGCCTATCTGCAGATGAATAGCCTGAGGGCCG AGGATACCGCCGTGACTATTGCACACGGAGAGTGCCAAT C AGCTCCGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGT GAAGCTGGT GGAG T CCGGAGGAGGCTGGT GC AGCCTGGAGGCT CTCTGAAGC TGAGCTGTGCCGCTCCGGCTTCGATTTTCCAGGTATTGG ATGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCTGGCAAGGGCTGGAAT GGAT CGGCGAGAT CAACCT GACTCTAGCACC AT CAATT A C AC ACC AT CT CT GAAGGACAAGTTC AT CAT C AGCCGGAT AACGCCAAGAAT ACCCT GTATCTGC AGAT GT CTAAGGT GA GAAGCGAGGATACAGCCCTGACTATTGCGCCAGGCGCTA CGACGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACACGCTGACA GTGTCCTCTGT GGAGGGAGGC AGCGGAGGCT CCGGAGGCT C T GGAGGC AGCGGAGGAGT GG ACGAT AT C GTGC T GAC CC A GTCCCCAGCCT CT CTGGCCGT GTCCCT GGGCCAGCGGGCCA CAATCT CTT GTAGAGCCTCCGAGTCTGT GGACGATTACGGC ATCTCCTTCATGAACTGGTTTCAGCAGAAGCCCGGCCAGCC CCCTAAGCTGCTGATCTATGCCGCCCTAATCAGGGCAGC GGAGTGCCAGCCAGGTT CAGCGGCT CCGGCT CTGGAACCG ACTTTTCCCTGAATATCCACCCATGGAGGAGGACGATAC AGCCAT GT ACTTTT GT CAGC AGAGCAAGGACGT GAGGT GG AGACAT CAGGCAGGCAGCCAGACAGGA
227	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	VL (DI-KIII)	DIQLTQSPSSLASVGDVRTITCKASQSVDYEGDSFLNWFYQQ KPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPED FATYYCQSNEDPLTFGQGTKVEIK
228	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	LI (Q27-F36)	QSVDYEGDSF
229	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	L3 (Q93- T101)	QQSNEDPLT

[0376]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
230	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	L2 (A54-S56)	AAS
231	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	VH (E127- S243)	E VQL VESGGGL VQPGGSLRL SCAASGYTF SS YWIEW VRQAPG KGLEWIGEILPGGGDTNYNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCTRRVPIRLDYWGQGLTVTVSS
232	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	HI (G152- W159)	GYTFSSYW
233	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	H3 (T223- Y232)	TRRVPIRLDY
234	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	H2 (1177- T184)	ILPGGGDT
235	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	VH (E249- S364)	EVKL VESGGGL VQPGGSLKLSAASGFDFSRYWMSWVRQAP GKGLEWIGEINLDSSTINYTPSLKDKFIISRDNNAKNTLYLQMS KVRSEDTALYYCARRYDAMDYWGQGTSTVTVSS
236	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	HI (G274- W281)	GFDFSRYW
237	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	H3 (A345- Y353)	ARRYDAMDY
238	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	H2 (1299- 1306)	INLDSSTI
239	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	VL (D383- G491)	DIVLTQSPASLAIVSLGQRATISCRASESVDDYGISFMNWFQK PGQPPKLLIYAAPNQGGVPARFSGSGTDFSLNIHPMEEDD TAMYFCQQSKDVRWRHQAGDQTG
240	항- CD79bVL-	LI (E409-	ESVDDYGISF

[0377]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	VH-항- FMC63id VH-VL	F418)	
241	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	L3 (Q475- A486)	QQSKDVRWRHQ A
242	항- CD79bVL- VH-항- FMC63id VH-VL	L2 (A436- P438)	AAP
243	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	전체	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGT APKLLIFNYHQ RPSGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEAD YYCAA WDDSLNGWVFGGGTKLTVLGGGGGGGGGGGGGSE VQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGDYALSWFRQAPG KGLEWVGVSRSKAYGGTTDYAASVKGRFTISRDDSKSTAYL QMNSLKTEDTAVYYCASSGYSSGWTPFDYWGQGLVTVSSG GGGSEVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSRYWMSWV RQAPGKLEWIGEINLDSSTINYPSTLTKDFIISRDNKNTLYL QMSKVRSEDTALYYCARRYDAMDYWGQTSVTVSSVEGGS GGSGGGGGVDDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESD DYGISFMNWFQKPGQPPKLLIYAAPNQSGVPARFSGSGSG TDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKDVRWRHQAGDQTG
244	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	전체	CAGAGCGTGCTGACCCAGCCACCTAGCGCCTCCGGAACCC C AGGCC AGAGGGT GACAATCTCTT GC AGCGGCAGCTCCT C T AACAT CGGCTCCAACACCGT GAATTGGT ACC AGCAGCTG CCTGGCACAGCCCCAAAGTGCTGATCTTCAATTATCACCA GAGGCCAGCGGAGTGCTGACCGCTTTTCCGGCTCTAAG AGCGGCAGCT CCGCCT CCCTGGCCATCT CT GCCTGCAGA GCGAGGACGAGGCCGATTACTATTGCGCCGCTGGGACGA TTCCCTGAACGGATGGGTGTTGCGAGGAGGAACCAAGCTG ACAGTGCTGGCGGAGGAGGCAGCGGAGGAGGAGGCTCC GGCGGGCGCGCTCTGAGGTGCAGCTGGTGAATCCGGAG GAGGCCTGGTGAAGCCAGGAGGCTCCCTGCGCCTGTCTTG TGCCGCCAGCGGCTTACCTTTGGCGACTACGCCCTGAGCT GGTTC AGGC AGGCCCTGGC AAGGCCTGGAGT GGGT GGG CGTGTCCCGCTTAAGGCATACGGAGGCACCACAGATTAT GCCGCCT CCGT GAAGGGCAGGTTTACCAT CAGCCGGGACG ATAGCAAAGTCCAC AGCCT ATCTGCAGAT GAAT AGCCTGAA GACCGAGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCTTAGCGGC TACTCCTCTGGCTGGACCCATTGATTATTGGGGCCAGGG C ACCCT GGT GAC AGT GAGCTCCGAGGAGGAGGCTCT GAG GT GAAGCTGGT GGAGAGCGGAGGAGGCTGGT GC AGCC A GGAGGCTCCCTGAAGCTGTCTGCGCCGAGCGGCTTCG ACTTTAGCCGTAAGTGTCTGGGTGAGACAGGCCCC T GGCAAGGCCTGGAAT GGATCGGCAGAT CAACCTGGAT TCTAGCACCAATTACACCAAGCCTGAAGGACAAGT TTATCATCTCCCGGATAACGCCAAGAATACCCTGTATCTG C AGAT GTC C AAGGT GAG AT C T GAGGAC AC AGC CCTGTACT ATTGCGCCCGAGATACGACGCCATGGACTACTGGGGCCA GGGC ACCTCCGT GAC AGT GTCTCTGT GGAGGGAGGCTCC

[0378]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
			GGAGGCTCTGGAGGCAGCGCGGCTCCGGCGGCGTGGACG ATATCGTGTGACCCAGTCTCCTGCCAGCCTGGCCGTGTCT C T GGGCC AGAGGGC C AC AAT C AGC TGT AG AGC CTC T GAGA GCGT GGACGATT ACGGCAT C AGCTT CAT GAACTGGTTTCA GCAGAAGCCAGGCCAGCCACCCAAGCTGCTGATCTATGCC GCCCCAAAT CAGGGCT CCGGAGT GCCCGCCCGTTCTCCG GCTCTGGCAGCGGCACCGATTTTCTCTGAACATCCACCCT AT GGAGGAGGACGATAC AGCC AT GT ACTTTTGT CAGC AGA GC AAGGAC GTGCGC T GG AGAC AT C AGGC AGGAGAC C AGA CAGGA
245	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	VL (Q1-L110)	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNTVNWYQQLPGT APKLLIFNYHQPSGVPDFRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEAD YYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL
246	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	LI (S26-T33)	SSNIGSNT
247	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	L3 (A90- V100)	AAWDDSLNGWV
248	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	L2 (N51-H53)	NYH
249	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	VH (E126- S248)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGDYALSWFRQAPG KGLEWVGVSRSKAYGGTTDYAASVKGRFTISRDDSKSTAYL QMNSLKTEDTAVYYCASSGYSSGWTPFDYWGQGLTVTVSS
250	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	HI (G151- A158)	GFTFGDYA
251	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	H3 (A224- Y237)	ASSGYSSGWTPFDY
252	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	H2 (S176- T185)	SRSKAYGGTT
253	항- BCMAVL- VH-항-	VH (E254- S369)	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAP GKGLEWIGEINLDSSTINYTPSLKDKFIISRDNANTLYLQMS KVRSEDTALYYCARRYDAMDYWGQGTSTVTVSS

[0379]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	FMC63id VH-VL		
254	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	H1 (G279- W286)	GFDfsRYW
255	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	H3 (A350- Y358)	ARRYDAMDY
256	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	H2 (1304- 1311)	INLDSSTI
257	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	VL (D388- G496)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDDYGISFMNWFQK PGQPPKLLIYAAPNQSGVVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDD TAMYFCQQSKDVRWRHQAGDQTG
258	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	L1 (E414- F423)	ESVDDYGISF
259	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	L3 (Q480- A491)	QQSKDVRWRHQA
260	항- BCMAVL- VH-항- FMC63id VH-VL	L2 (A441- P443)	AAP
261	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	전체	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNVSWYQHPGK APKLMYGVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEA DYCYSSYDIESATPVFGGGTKLTVLGGGGGGGGGGGGGSG VELVQSGAEVKKPGESLKSICKGSGYSFTSYWIGWVRQAPGK GLEWMGIIDPGDSRTRYSPSFQQQVTISADKSISTAYLQWSSL KASDTAMYYCARGQLYGGTYMDGWGQGLTVTVSSGGGGG EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFsRYWMSWVRQAP GKGLEWIGEINLDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMS KVRSEDALYICARRYDAMDYWGQGTSTVTVSSVEGGSGGS GGSGGGGGVDDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDDY GISFMNWFQKPGQPPKLLIYAAPNQSGVVPARFSGSGSGTD FSLNIHPMEEDDTAM YF C QQ SKD VRWRHQ AGD QT G
262	항- 메소텔린 VL-VH-	전체	GACATCGCACTGACCCAGCCTGCCAGCGTGTCCGGCTCTCCAGGAC AGTCCATCAACAATCTCTTGACCCGGCACAAGCTCC GACATCGCGGCTACAACAGCGTGTCTGTATCAGCAGC

[0380]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	항- FMC63id VH-VL		ACCCAGGCAAGGCCCAAGCTGATGATCTACGGCGTGAA CAATAGGCCTTCTGGCGTGAGCAACCGCTTCTTGGCAGC AAGTCCGGCAATACCGCCAGCCTGACAATCTCCGGCCTGC AGGC AGAGGACGAGGC AGATT ACT AT TGCTCTAGCTAT GA TATCGAGAGCGCCACCCAGTGTGGAGGAGGAACCAAG C T GACAGT GC T GGGC GGAGGAGGC AGCGGAGGAGGAGGC TCCGGCGGGCGGCTCTCAGGTGGAGCTGGTGCAGTCCG GAGCCGAGGT GAAGAAGCCCGCGAGT CTCT GAAGAT CAG CTGTAAGGGCTCCGGCTACTCTTACCAGCTATTGGATCG GATGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGAT GGGCATCATCGACCCAGGCGATTCTAGGACCCGCTACTCT CCCAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATCTCCGCCGACAAGT CCAT CT CTACAGCCTAT CT GCAGTGGT CCT CTCTGAAGGCC AGCGAT ACCGCCAT GT ACT ATT GCGCCAGAGGCCAGCTGT ACGGCGGC AC ATAT AT GGACGGAT GGGGACAGGGCACCT GGT GACAGT GAGCT CCGGAGGAGGAGGCT CT GAGGT GAA GCTGGT GGAGAGCGGAGGAGGCTGGT GC AGCC AGGAGG CTCCTGAAGCTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCGACTTGA GCCGGT ACT GGAT GT CCTGGGT GAGACAGGCCCT GGCAA GGGCCTGGAATGGATCGGCGAGATCAACCTGGATTCTAGC ACC AT CAATTAC ACACC AT CCCT GAAGGACAAGTTC AT CA T CTCT AGGGAT AACGCC AAGAATACCCTGT AT CTGCAGAT GTCCAAGGTGCGCTCTGAGGATACAGCCCTGTACTATTGC GCCCGGAGAT ACGACGCCAT GGATT ATT GGGGCC AGGGCA CCAGCGT GACAGT GTCCTCTGT GGAGGGAGGCTCCGGAGG CTCTGGAGGCAGCGGGCGGCTCCGGCGGCGTGGACGATATC GT GCTGACCCAGTCT CC AGCCAGCCT GGCCGT GAGCCT GG GCCAGAGGGCCACAATCTCCTGTAGAGCCAGCGAGTCCGT GGACGATT ACGGC AT CTCCTT CAT GAACT GGTTTC AGCAGA AGCCCGCCAGCCCCCTAAGCTGCTGATCTATGCCGCCCT AAT CAGGGC AGCGGAGT GCCTGCCGGTTCTCTGGCAGCG GCTCCGGCACCGACTTTCCCTGAATATCCACCCTATGGAG GAGGACGATACAGCCATGTACTTTGTACGACAGCAAGG ACGT GCGGT GGAGGCAT CAGGCAGGGGACCAGACAGGA
263	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	VL (DI-LIII)	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNSVSWYQQHPGK APKLMYGVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEA D Y Y C SS YDIES ATP VF GGGTKLT VL
264	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	LI (S26-S34)	SSDIGGYNS
265	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	L3 (S91- V101)	SSYDIESATPV

[0381]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
266	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	L2 (G52-N54)	GVN
267	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	VH (Q127- S246)	QVELVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQAPG KGLE WMGIIDPGD SRTRY SP SF QGQ VTIS ADK SISTAYLQWSS LKASDT AM Y Y CARGQL Y GGT YMDGWGQGTI VT VS S
268	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	HI (G152- W159)	GYSFTSYW
269	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	H3 (A223- G235)	ARGQLYGGTYMDG
270	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	H2 (1177- T184)	IDPGDSRT
271	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	VH (E252- S367)	EVKL VESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAP GKGLEWIGEINLDSSTINYTPSLKDKFIISRDNKNTLYLQMS KVRSEDTALYYCARRYDAMDYWGQGTSTVTVSS
272	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	HI (G277- W284)	GDFDFSRYW
273	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	H3 (A348- Y356)	ARRYDAMDY
274	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id	H2 (1302- 1309)	INLDSSTI

[0382]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	VH-VL		
275	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	VL (D386- G494)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDDYGISFMNWFQK PGQPPKLLIYAAPNQGSVVPARFSGSGGTDFSLNIHPMEEDD TAMYFCQQSKDVRWRHQAGDQIG
276	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	LI (E412- F421)	ESVDDYGISF
277	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	L3 (Q478- A489)	QQSKDVRWRHQ
278	항- 메소텔린 VL-VH- 항- FMC63id VH-VL	L2 (A439- P441)	AAP
279	항- CD79bscFv -HetFcB	전체	E VQL VESGGGL VQPGGSLRL SCAASGYTF SS YWIEW VRQAPG KGLEWIGEILPGGDTNYNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCTRRVPIRLDYWGQGLTVTVSSVEGGSGGS GGSGSGGVDDIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCKASQSDYEG DSFLNWFYQQKPKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGGTDF TLTISLQPEDFATYYCQQSNEDPLTFGQGTKEIKAAEPKSS DKTHT CPPCPAPEAAGGPS VLFPPKPKDITLMSRTPVET C VV VSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREP QVYVLPISRDEL TKNQVSLCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPE NNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSL SL SPG
280	항- CD79bscFv -HetFcB	전체	GAGGT C C AGCTGGT GGAGT C T GGAGGAGGC CTGGT GC AGC CAGGAGGCTCCCTGCGGCTGTCTTGCGCAGCCAGCGGATA CACCTTCAGCTCCTATTGGATCGAGTGGGTGAGACAGGCC CCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGAGAGATCCTGCCAG GAGGAGCGCAT ACCAACT ACAAT GAGAT CTT CAAGGGCCG GGCCACATTTCCGCGCACACCTCTAAGAACACAGCCTATC TGCAGATGAATAGCCTGAGGCGCAGGATACCGCGTGTA CTATTGCACACGGAGAGTGCCAATCAGGCTGGACTACTGG GGAC AGGGC ACCCTGGT GAC AGT GTCT AGCGT GGAGGGAG GCAGCGGAGGCT CCGGAGGCTCTGGAGGC AGCGGAGGAG TGGACGATATCCAGCTGACCCAGAGCCCTTCTCTGTCT GCCAGCGT GGGCGATAGGGTGACCAT CACCT GTAAGGCCT CCCAGTCTGTGGACTACGAGGGCGATTCTTCTGAAGTGG TATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCT AT GCAGCCAGCAAT CT GGAGTCCGGAGT GCC ATCTCGCTT

[0383]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
			C AGCGGCTCCGGCT CTGGAACCGACTTT ACCCT GACAAT C AGCTCCCTGCAGCCTGAGGATTTGCCACATACTATTGTCA GCAGTCCAACGAGGACCCACTGACCTTTGGCCAGGGCACA AAGGTGGAAAT CAAAGCAGCAGAGCCAAAGT CAT CCGAT AAGACCATACCTGTCCCCCTTGCCCGCGCCAGAGGCAG CAGGAGGACCAAGCGTGTCTGTTTCCACCCAAGCCAA AGACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAAGTCACATGC GT GGT CGTGTCCGTGTCT C ACGAGGACCCAGAAGT CAAGT T C AACT GGT AC GT GG AT GCGT C GAGGT GC AT AAT GC C AA GAC AAAAC CC GGG AGG AAC AGT AC AAC AGC AC CT AT AG AGT CGT GTCCGTCTGACAGT GCTGCACCAGGATTGGCTG AAC GGC AAGGAAT AT AAGT GC AAAAGT GT C C AAT AAGGC C C TGCCCGCTCTATCGAGAAAACCATTTCTAAGGCAAAAAGG CCAGCCTCGGAACCAAGGTCTACGTGCTGCCTCCATCCC GGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGT CTCTGTCTGT GCCT GGT GAAAGGCTT CTAT CCAT CAGAT ATT GCT GT GGAGT GG GAAAGCAATGGGCAGCCGAGAAACAATTACCTGACTTGGC CCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTCTGTATTCT AAGT GACCGT GGAT AAAAGT AGGT GGCAGC AGGAAAT GTCTTTAGTTGTCAGT GAT GCAT GAAGCCCT GCAT AACCA CTACACCCAGAAAAGCCTGTCCCTGTCCCCCGGA
281	항- CD79bscFv -HetFcB	VH (E1-S117)	E VQL VESGGGL VQPGGSLRL SCAASGYTF SS YWIEW VRQAPG KGLEWIGEILPGGGDTNYNEIFKGRATFSADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCTRRVPIRLDYWGQGLVTVSS
282	항- CD79bscFv -HetFcB	HI (G26- W33)	GYTFSSYW
283	항- CD79bscFv -HetFcB	H3 (T97- Y106)	TRRVPIRLDY
284	항- CD79bscFv -HetFcB	H2 (151 -T 58)	ILPGGGDT
285	항- CD79bscFv -HetFcB	VL (D136- K246)	DIQLTQSPSSLSASVGDRTTCKASQSVDEYEGDSFLNWWYQQ KPGKAPKLLIYAASNLESGVPSRFSGSGTDFLTISLQPED FATYYCQSNEDPLTFGQGTKVEIK
286	항- CD79bscFv -HetFcB	L1 (Q162- F171)	QSVDEYEGDSF
287	항- CD79bscFv -HetFcB	L3 (Q228- T236)	QSNEDPLT
288	항- CD79bscFv -HetFcB	L2 (A189- S191)	AAS
289	항- CD79bscFv -HetFcB	CH2 (A264- K373)	APEAAGGP S VFLFPPKPKDTLMISRTPE VT C V VV S V SHEDPE V KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
290	항- CD79bscFv -HetFcB	CH3 (G374- G479)	GQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVF SCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

[0384]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
291	항- BCMAscFv -HetFcB	전체	EVQL VESGGGL VKPGGSLRLSCAASGFTFGDYALSWFRQAPG KGLEWVGVSRSKAYGGTTDYAASVKGRFTISRDDSKSTAYL QMNSLKTEDTAVYYCASSGYSSGWTPFDYWGQGLVTVSSV EGGSGGSGGSGGSGVDQSVLTQPPASGTPGQRVTISCSGSS SMGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIFNYHQRPSGVPDRFSGSKSG S S ASL A1SGL Q SEDE AD Y Y C AA WDD SLNGW VF GGGTKLT VL AAEPKS SDKTHT CPP CP APEAAGGP S VFLFPPKPKDTLMISRT E VTC VVVS VSHEDPE VKFNW YVDGVE VHNAKTKPREEQ YNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAK GQPREPQVYVLPISRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
292	항- BCMAscFv -HetFcB	전체	GAGGT C C AGCTGGT GGAGAGCGGAGGAGGC CT GGT GAAG CCAGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGCGCAGCCTCCGGCT TCACCTTTGGCGACTACGCCCTGCTCTGGTTCAGGCAGGCC C CTGGC AAGGGC CTGGAGT GGGT GGGCGTGTCT AGAAGC A AGGCCTACGGCGGCACACAGATTATGCCGCCTCTGTGAA GGCCCGTTTACCATCAGCAGAGACGATTCCAAGTCTACA GCCTATCTGCAGATGAACAGCCTGAAGACCGAGGACACAG CCGT GTACTATT GCGCCAGCTCCGGCTACTCTAGCGGCT GG ACCCATT CGATTATT GGGGCCAGGGCACCCT GGT GAC AG TGTCTCTGT GGAGGGAGGCTCCGGAGGCT CTGGAGGC AG CGGCGGCTCCGGAGGAGT GGACCAGTCCGT GCTGACACAG CCACCTAGCGCTCCGGAACCCAGGACAGAGAGTGACAA TCTCTGTAGCGGCAGCTCCTTAACATCGGCTCCAACACC GTGAATTGGTACCAGCAGCTGCCAGGCACAGCCCAAGC TGCTGATCTCAATTATCACCAGAGGCCTTCTGGCGTGCCA GATCGCTTTCCGGCTTAAGAGCGGCAGCTCCGCCTCTCT GGCCAT CAGCGGCCT GCAGTCCGAGGACGAGGCAGATTAC T ATTGT GCCGCTGGGACGAT AGCCTGAAT GGCT GGGT GTT TGGCGGCGGCACCAAGCTGACTGTCTGGCTGCTGAACCA AAATCATCCGATAAGACCCACACTTGCCACCCTGCCCGG CGCCAGAGGCAGCAGGAGGACCAAGCGTGTCTCTGTTTCC ACCCAAGCCCAAGACACCCTGATGATTAGCCGAACCCCT GAAGTCACATGCGTGGTCTGTCCGTGTCTCAGGAGGACC C AGAAGT C AAGTTCAACT GGT ACGT GGAT GGCGT CGAGGT GC AT AAT GC C AAGAC AAAAC CC C GGG AGGAAC AGT AC AA C AGCACCT ATAGAGT CGTGTCCGTCT GACAGT GCTGCACC AGGATT GGCTGAACGGC AAGGAATAT AAGT GC AAAGT GT C CAATAAGGCCCTGCCCGCTCTATCGAGAAAACCATTTCTA AGGCAAAAGGCCAGCCTCGGAACACAGGT CTACGTGCT GCCTCCATCCCGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTCTCT CTGCTGTGCCTGGTAAAGGCTTCTATCCATCAGATATTGC T GT GGAGT GGGAAAGCAAT GGGC AGCCCGAGAAC AATT AC CTGACTTGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTT T CTGTATTCT AAGCTGACCGT GGAT AAAAGT AGGT GGC AG C AGGAAAAT GTCTTAGTTGTTT AGT GAT GCAT GAAGCCCT GCATAACCACTACACCAGAAAAGCCTGTCCCTGTCCCC GGA
293	항- BCMAscFv -HetFcB	VH (E1-S123)	EVQL VESGGGL VKPGGSLRLSCAASGFTFGDYALSWFRQAPG KGLEWVGVSRSKAYGGTTDYAASVKGRFTISRDDSKSTAYL QMNSLKTEDTAVYYCASSGYSSGWTPFDYWGQGLVTVSS

[0385]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
294	항- BCMAscFv -HetFcB	H1 (G26-A33)	GTFTFGDYA
295	항- BCMAscFv -HetFcB	H3 (A99- Y112)	ASSGYSSGWTPFDY
296	항- BCMAscFv -HetFcB	H2 (S51-T60)	SRSKAYGGTT
297	항- BCMAscFv -HetFcB	VL (Q142- L251)	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIQSNTVNWYQQLPGT APKLLIFNYHQPSGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEAD YYCAA WDDSLNGWVFGGGTKLTVL
298	항- BCMAscFv -HetFcB	L1 (S167- T174)	SSNIQSNT
299	항- BCMAscFv -HetFcB	L3 (A231- V241)	AAWDDSLNGWV
300	항- BCMAscFv -HetFcB	L2 (N192- H194)	NYH
301	항- BCMAscFv -HetFcB	CH2 (A269- K378)	APEAAGGP S VFLFPPKPKDTLMISRPE VT C V VV S V SHEDPE V KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
302	항- BCMAscFv -HetFcB	CH3 (G379- G484)	GQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
303	항- 메소텔린 scFv- HetFcB	전체	QVELVQSGAEVKKPGESLKIACKVSGYSFTSYWIGWVRQAPG KGLE WMGHDPGD SRTRY SP SF QGQ VTIS ADK SISTAYLQWSS LKASDT AM Y Y CARGQL Y GGT YMDGWQGTL VT VS S VEGGS GGSGGGSGGGVDDIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGG YNSVSWYQQHPGKAPKLMYGVNRRPSGVSNRFSGSKSGNT ASLTISGLQAEDEADYYCSSYDIESATPVFVGGGKTLTVLAAEP KSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVETC VVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQ V Y VLPP SRDEL TKNQ VSL CL VKGF YP SDIA VE WESNG QPENNYL T WPP VLD SD GSFFL Y SKL T VDK SRW QQGN VF SC S VMHE ALNH Y QK SL SL SP G
304	항- 메소텔린 scFv- HetFcB	전체	C AGGTCGAGCTGGT GC AGT C C GGAGCC GAGGT GAAGAAGC CCGGCGAGT CT CTGAAGAT C AGCTGCAAGGGCTCTGGCT A C AGCTTC ACCT CCT ATTGGATCGGAT GGGT GCGGC AGGCC C CTGGC AAGGCC CTGGAGT GG AT GGGC AT CAT C GACCC T G GCGATTCT CGGACCAGAT ACT CT CCAAGCTTT CAGGGCC A GGT GAC CAT C AGCGCCGAC AAGTCC AT CTCT ACAGCCT AT CTGCAGTGGAGCTCCCTGAAGGCCAGCGATACCGCCATGT ACTATTGCGCCAGGGCCAGCTGTACGGAGGAACATATAT GGACGGAT GGGGAC AGGGCACCTGGT GAC AGT GTCT AGC GT GGAGGGAGGCTC T GG AGGC AGCGGAGGC TCC GGAGGC T CTGGAGGAGT GGACGAT AT CGCCCTGACCC AGCC AGCC A GCGTGTCCGGCTCTCCCGCCAGTCCATCACAATCTTGT ACCGGC AC AT CCTTGAT ATCGGCGGCT AC AACAGCGT GT

[0386]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
			CCTGGTATCAGCAGCACCCCGCAAGGCCCTAAGCTGAT GATCT ACGGC GT G AAC AAT AGGC C AAGC GCGT GTCC AAC CGTTCTCTGGCAGCAAGTCCGGCAATACCGCCAGCCTGA C AATCTCCGGCCTGCAGGC AGAGGACGAGGCAGATT ACT A TT GTAGTCTCTATGACAT CGAGT CCGCCACCCCGTGTTT G GAGGAGGC ACAAAGCTGACAGT CCTGGCTGCT GAACCAAA ATCATCCGATAAGACCCATACCTGCCCCCTGCCCGGCGC CAGAGGCAGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTCCACC CAAGCCAAAGACACCCCTGATGATTAGCCGAACCCCTGAA GT C AC AT GCGTGGTCTGTCCGTGTCT C AC GAGGAC CC AG AAGT CAAGTT C AACTGGT ACGT GGAT GCGT CGAGGT GCA TAATGCCAAGACAAAACCCGGGAGGAACAGTACAACAG CACCTATAGAGTCGTGCCGTCTGACAGTGCTGCACCAG GATTGGCTGAACGCAAGGAAT AT AAGT GC AAAGT GTCCA ATAAGGCCCTGCCGCTCTATCGAGAAAACCATTTCTAA GGCAAAAGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTGCTG CCTCCATCCGGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTCTCTC TGCTGTGCTGGTAAAAGGCTTCTATCCATCAGATATTGCT GT GGAGT GGGAAAGCAAT GGGC AGCCCGAGAAC AATT AC CTGACTTGGCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTT T CTGTATTCT AAGCTGACCGT GGAT AAAAGT AGGT GGC AG C AGGAAAT GTCTTAGTTGTC AGT GAT GCAT GAAGCCCT GCATAACCACTACACCCAGAAAAGCCTGTCCCTGTCCCC GGA
305	항- 메소텔린 scFv- HetFcB	VH (Q1-S120)	QVELVQSGAEVKKPGESLKISKSGSYFSTSYWIGWVRQAPG KGLE WMGIIDPGD SRTRY SP SF QGQ VTIS ADK SISTAYLQWSS LKASDT AM Y Y CARGQL Y GGT YMDGWGQGL VT VS S
306	항- 메소텔린 scFv- HetFcB	HI (G26- W33)	GYSFTSYW
307	항- 메소텔린 scFv- HetFcB	H3 (A97- G109)	ARGQLYGGTYMDG
308	항- 메소텔린 scFv- HetFcB	H2 (151 -T 58)	IDPGDSRT
309	항- 메소텔린 scFv- HetFcB	VL (D139- L249)	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNVSWYQQHPGK APKLMYGVNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEA D Y Y C SS YDIES ATP VF GGGTKLT VL
310	항- 메소텔린 scFv- HetFcB	LI (S164- S172)	SSDIGGYNV
311	항- 메소텔린 scFv- HetFcB	L3 (S229- V239)	SSYDIESATPV

[0387]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
312	항-메소텔린 scFv-HetFeB	L2 (G190-N192)	GVN
313	항-메소텔린 scFv-FletFeB	CH2 (A267-K376)	APEAAGGP S WLFPPKPKDTLMISRTP E VT C V VV S V SFIEDPE V KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
314	항-메소텔린 scFv-FletFeB	CH3 (G377-G482)	GQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSL LCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNW SCSVMHEALHNHYTQKSLSPG
315	항-FLAGVH-CH-HetFeA	전체	EVQLQDSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFAYAIHWAKQAA GAGLEWIGYIAPAAGAAAYNAAFK GKATLAADKSSSTAYMA AAALTSEDSAVYYCARAAAAGADYWGQGTTLTVSSASTKGP SWPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTP E VT C VVV S V SFIEDPE VKFNW Y VDG VE VEINAKTKPR EEQ YN ST YR V V S VL T VLFIQD WLNKGE YKCK V SNK ALP APIE KTISKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSL LCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRW QQGNVF SCS VMHEALHNH YTKSL SL SPG
316	항-FLAGVH-CH-HetFeA	전체	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCCGGAGGAGAGCTGGCCAAGC C AGGGG C C AGC GT GAAGAT GT C TTGC AAG AGCT C GGCT A CACCTTCACAGCCTATGCCATCCACTGGGCAAAGCAGGCC GCCGGAGCTGGCCTGGAGTGGATCGGATACATCGCACCCG CCGCCGGAGCCCGCCCTATAACGCCGCTTTAAGGGCAA GGCCACCCTGGCCGCGACAAGT CTAGCT CCACAGCATA C ATGGCCCGCCGCCCTGACCAGCGAGGATAGCGCCGTGT ACT ATT GT GCC AGGGCAGC AGC AGC AGGAGCCGACT ACT G GGGGCAGGGGACTACTCTGACTGTGAGCTCCGCTAGCACC AAGGGACCTTCCGTGTTCCCACTGGCACCAAGCTCCAAGT CTACAAGCGGAGGAACCGCCGCTGGGATGTCTGGTGAA GGATTACTTCCAGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAACAGC GGGGCCCT GACCAGCGGAGTGCACACCTTTCCT GCCGT GC TGCAGTCTAGCGGCCTGTATTCCCTGTCCTCTGTGGTCACA GTGCCAAGCTCCT CT CT GGGCACACAGACCTACAT CTGCA ACGTGAATCACAAGCCATCCAATACCAAGGTCGACAAGAA GGTGGAGCCCAAGTCTTGATGATAAGACACACCTGCCCCA CCTTGTCGGGCCAGAGGCAGCAGGAGGACCAAGCGTGT T CCTGTTTCCACC AAGCCT AAGGACACACT GAT GAT CTCC AGGAC ACCAGAGGT GACCT GCGT GGT GGT GTCCGTGTCT C AGGAGACCCCGAGGT GAAGTT CAACTGGT ACGT GGAT GG C GT GGAGGTGC AC AAT GC C AAG AC C AAGCC C AGGGAGGA GCAGTATAACTTACATACCGCTGGTGAGCGTGCTGACC GT GCTGC ACCAGGATTGGCT GAACGGCAAGGAGT AC AAGT GCAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCGCCCTATCGAGAA GACCATCTCAAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGAACCACAG GTGTACGTGTACCCTCCATCTAGAGACGAGCTGACAAAGA ACCAGGTGAGCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTTATCCC AGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGT CCAAT GGCCAGCCT G AGAACAAATTACAAGACAACCCCCCTGTGCTGGACTCCGA

[0388]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
			TGGCTCTTTCGCCCTGGTGTCCAAGCTGACCGTGGACAAGT CTCGGT GGC AGC AGGGC AACGT GTTC AGCT GTTCCGT GAT GCACGAGGC ACTGCACAAT CACT AC ACCCAGAAGT CACTG TCACTGTCCCCAGGC
317	항- FLAGVH- CH-HetFeA	VH (E1-S117)	EVQLQQSGGELAKPGASVKMSCKSSGYTFTAYAIHWAKQAA GAGLEWIGYIAPAAGAAAYNAAFVKATLAADKSSSTAYMA AAALTSEDSAVVYCARAAAAGADYWGQGTLLTVSS
318	항- FLAGVH- CH-HetFeA	HI (G26-A33)	GYTF TAYA
319	항- FLAGVH- CH-HetFeA	H3 (A97- Y106)	ARAAAAGADY
320	항- FLAGVH- CH-HetFeA	H2 (I51-A58)	IAPAAGAA
321	항- FLAGVH- CH-HetFeA	CHI (A118- V215)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKP SNTK VDKK V
322	항- FLAGVH- CH-HetFeA	CH2 (A231- K340)	APEAAGGP S VFLFPPKPKDITLMISRTP E VT C V VV S V SHEDPE V KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKKVS NKALPAIEKTIKAK
323	항- FLAGVH- CH-HetFeA	CH3 (G341- G446)	GQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
324	항- FMC63id VH-CH- HetFeA	전체	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAP GKGLEWIGEINLDSSTINYPSTLKD KFIISRDNAKNTLYLQMS KVRSEDTALYYCARRYDAMDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMIS RTP E VT C VVV S V SHEDPEVKFNW Y VDG VE VHNKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVS NKALPAIEKTIK KAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQG NVF SCS VMHEALHNH YTQK SL SL SPG
325	항- FMC63id VH-CH- HetFeA	전체	GAGGT C AAGCTGGTGGAGT CT GGAGGAGGCCT GGT GCAGC CAGGAGGCTCTCTGAAGCTGAGCTGCGCCGCCTCCGGCTT CGACTTTTCCCGGTACTGGATGTCTTGGGTGAGACAGGCC CCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAGATCAACCTGGA TAGCTCCACCATCAATTACACACCTAGCCTGAAGACAAG TT CAT CAT C TC C AGGGAT AACGC C AAGAAT ACCTGTATCT GCAGAT GTCTAAGGT GCGGAGCGAGGACACAGCCCTGTAC T ATTGT GC ACGCAGAT ACGAT GCT AT GGATT ATTGGGGGC AGGGAACCTCAGTCACCGTCTCTCTGCTAGCACCAAGGG ACCTTCCGTGTTCCACTGGCACCAAGCTCCAAGTCTACAA GCGGAGGAACCGCCCTGGGATGTCTGGTGAAGGATTA CTTCCAGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGGGCC CTGACCAGCGGAGTGCACACCTTTCTGCGGTGCTGCAGTC TAGCGGCCTGTATTCCCTGTCTCTGTGGTCACAGTGCCAA GCT CCT CTCTGGGC ACACAGACCT AC AT CTGCAACGT GAAT C AC AAGCCAT CC AAT ACC AA GGT CGAC AAGAAGGT GGAGC

[0389]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
			CCAAGTCTTGTGATAAGACACACACCTGCCACCTTGTCGG GCGCCAGAGGC AGCAGGAGGACC AAGCGT GTTCTGTTC C AC CC AAGCC T AAGGAC AC AC T GAT GAT CT C C AGGAC ACC AGAGGT GAC CTGC GT GGT GGTGTCGTGTCT C ACGAGGAC CCCGAGGT GAAGTTC AACT GGT ACGT GGAT GCGT GGAGG T GC AC AAT GC C AAGACC AAGC CC AGGGAGGAGC AGT AT A ACTCTACATACCGCTGGTGAGCGTGTGACCGTGTGCA CCAGGATTGGCTGAACGGC AAGGAGT ACAAGT GCAAGGT G AGCAATAAGGCCCTGCCCGCCCTATCGAGAAGACCATCT CCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGCGAACCACAGGTGTACGT GTACCCTCCATCTAGAGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTG AGCCTGACCTGTCTGGTGAAGGCTTTTATCCCAGCGATAT CGCCGT GGAGTGGGAGT CCAATGGCCAGCCT GAGAACAAT TACAAGACAACCCCCCTGTGCTGGACTCCGATGGCTCTTT CGCCCT GGT GTCC AAGCTGACCGT GGACAAGTCTCGGT GG C AGCAGGGC AACGT GTT C AGCTGTT CCGT GAT GC ACGAGG C AC T GC AC AAT C AC T AC AC CC AG AAGT C ACT GT C AC TGT CC CCAGGC
326	항- FMC63id VH-CH- HetFcA	VH (E1-S116)	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAP GKGLEWIGEINLDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAKN'TLYLQMS KVRSEDTALYCYCARRYDAMDYWGQGTSVTVSS
327	항- FMC63id VH-CH- HetFcA	H1 (G26- W33)	GFDFSRYW
328	항- FMC63id VH-CH- HetFcA	H3 (A97- Y105)	ARRYDAMDY
329	항- FMC63id VH-CH- HetFcA	H2 (151-158)	INLDSSTI
330	항- FMC63id VH-CH- HetFcA	CHI (A1 17- V214)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKP SNTK VDKK V
331	항- FMC63id VH-CH- HetFcA	CH2 (A230- K339)	APEAAGGP S VFLFPPKPKDTLMISRTPE VT C V VV S V SHEDPE V KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
332	항- FMC63id VH-CH- HetFcA	CH3 (G340- G445)	GQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNNHTQKSLSLSPG

[0390]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
333	항- CD 19scFv- HetFcB	전체	E VKLQESGPGVL VAP SQ SLS VT CT VSG V SLPD Y GV S WIRQPPRK GLEWLGVWGSSETTYNSALKSRLTIHKDNSKSQVFLKMNSL QTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSSVEGGS GSGGSGGGVDDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDIS KYLNWYQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFGSGSGTDYS LTISNLEQEDIATYFCQQGNLPTFTGGGKLEITAAEPKSSDK THT CPP CP APEAAGGP S VLFPPKPKDTLMISRTPE VT C VV V S VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQV Y VLP PP SRDEL TKNQ VSLL CL VKGF YP SDIA VE WESNGQPENN YLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPG
334	항- CD 19scFv- FietFcB	전체	GAGGTCAAGCTGCAGGAGCGGACCAGGCTGGTGGCCC CCTCCAGTCTCTGAGCGTGACCTGCACAGTGTCTGGCGTG AGCCT GCCCGACTACGGCGT GT CTTGGAT CAGACAGCCCC CTAGAAAGGGCCTGGAGT GGCT GGGCGT GATCTGGGGCT C CGAGACAACATACTATACTGTCCTGAAGAGCAGACTG ACC AT CAT C AAGGACAACCTCAAGTCTCAGGT GTTCTGA AGATGAACAGCCTGCAGACCGACGATACAGCCATCTACTA TTGTGCCAAGCACTACTATTACGGCGGCAGCTATGCCATG GATTACTGGGGCCAGGGCACCTCCGTGACAGTGAGCTCCG T GGAGGAGGCT CCGGAGGCTCTGGAGGC AGCGGCGGCT C CGGCGGCGTGGACGATATCCAGATGACCCAGACCACATCT AGCCTGAGCGCCTCCCTGGGCGACAGGGTGACAATCTCCT GCCGCGCTCTCAGGATATCAGCAAGTATCTGAATTGGTA CCAGCAGAAGCCTGAT GGC ACCGTGAAGCTGCT GATCT AT CACACATCCCGGCTGCACT CTGGCGT GCCAAGCAGGTTTT C TGAGCAGCGCTCCGGAACCGACTACTCCCTGACAATCTCT AACCTGGAGCAGGAGGATATCGCCACCTATTTCTGTGACG AGGCAATACCCTGCCTTACACATTTGGCGGCGGCAAAA GCTGGAAT C ACCGCAGC AGAACC AAAATCCTCCGAT AAA ACT CACACTT GCCCCCTTGCCCGGCGCCAGAGGCAGCAG GAGGACCAAGCGTGTCTCTGTTCCACCAAGCCCAAAGA C ACCCT GAT GATT AGCCGAACCCCTGAAGT CACAT GCGT G GTCGT GTCCGT GT CTC ACGAGGACCCAGAAGT CAAGTT CA ACTGGT ACGT GGAT GGCGT CGAGGTGCAT AAT GCCAAGAC AAAACCCCGGGAGGAACAGT ACAACAGCACCT AT AG AGT C GT GTCCGTCTGACAGT GCTGCACC AGGATTGGCTGAACG GC AAGGAAT AT AAGT GC AAAGT GTCC AAT AAGGC CC T GCC CGTCTCTATCGAGAAAACCTTTCTAAGGCAAAAGGCCAG CCTCGGAACACAGGTCTACGTGCTGCCTCCATCCCGGG ACGAGCTGAC AAAGAACCAGGTCTCT CTGCTGT GCCTGGT GAAAGGCTT CTATCC AT C AGAT ATT GCTGT GGAGT GGGAA AGCAAT GGGC AGCCCGAGAAC AATT ACCTGACTT GGCCCC CTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTATTCTAAG C T GAC CGT GGAT AAAAGT AGGT GGC AGC AGGGAAT GTCT TT AGTTGTT C AGT GAT GCAT GAAGCCCT GCAT AACC ACT AC ACCCAGAAAAGCCTGTCCCTGTCCCGGGA
335	항- CD 19scFv- FietFcB	VH (E1-SI 20)	E VKLQESGPGVL VAP SQ SLS VT CT VSG V SLPD Y GV S WIRQPPRK GLEWLGVWGSSETTYNSALKSRLTIHKDNSKSQVFLKMNSL QTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSS
336	항- CD 19scFv-	HI (G26-G33)	GVSLPDYG

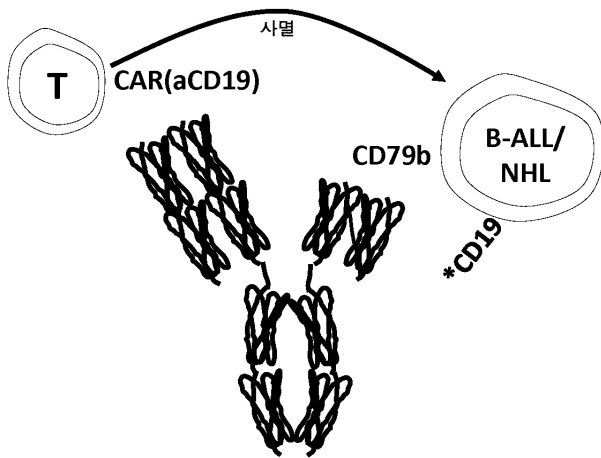
[0391]

서열 식별 번호	설명	서열의 부분 (위치)	서열
	HetFcB		
337	항-CD 19scFv-HetFcB	H3 (A96-Y109)	AKHYYYGGSYAMDY
338	항-CD 19scFv-FietFcB	H2 (151-T 57)	IWGSETT
339	항-CD 19scFv-FietFcB	VL (D139-T245)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDG TVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATY FCQQGNTLPYTFGGGKLEIT
340	항-CD 19scFv-FietFcB	LI (Q165-Y170)	QDISKY
341	항-CD 19scFv-FietFcB	L3 (Q227-T235)	QQGNTLPYT
342	항-CD 19scFv-FietFcB	L2 (HI 88-S190)	HTS
343	항-CD 19scFv-FietFcB	CH2 (A263-K372)	APEAAGGP S VFLFPPKPKDTLMISRTPE VT C V VV S V SHEDPE V KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
344	항-CD 19scFv-FietFcB	CH3 (G373-G478)	GQPREPQVYVLPISRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0392]

도면

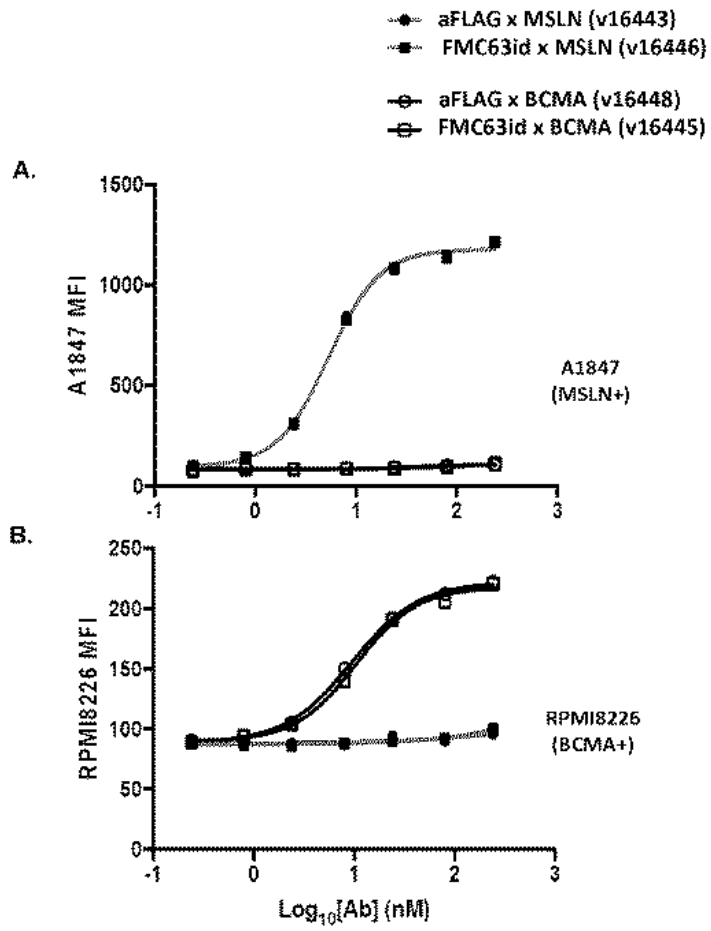
도면1a



도면1b

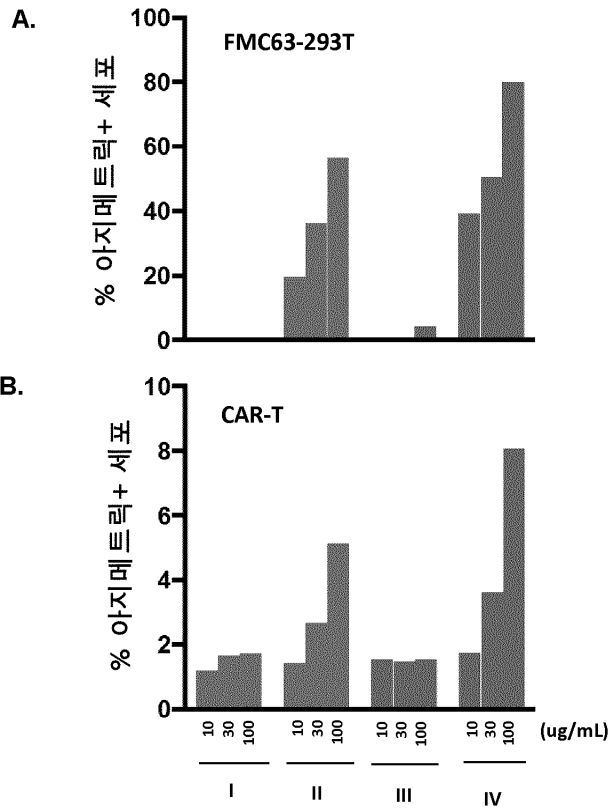
TAA 결합제	scFv	Fab	scFv-scFv	Fab-scFv	Fab-Fab	scFv
포맷						

도면2

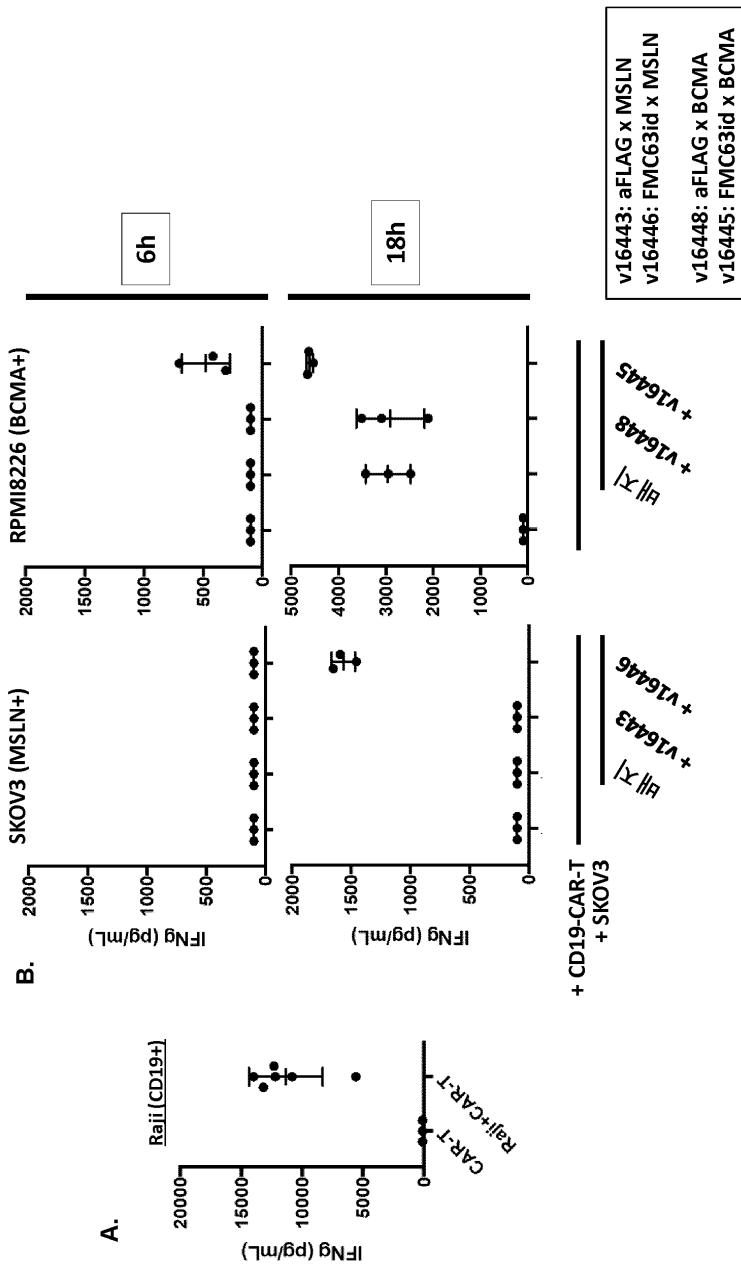


도면3

- I. aFLAG x MSLN (v16443)
- II. FMC63id x MSLN (v16446)
- III. aFLAG x BCMA (v16448)
- IV. FMC63id x BCMA (v16445)



도면4



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ZYMEWORKS INC.

<120> MULTI-SPECIFIC ANTIGEN-BINDING CONSTRUCTS TARGETING IMMUNOTHERAPEUTICS

<130> 30712-37015/PCT

<140> PCT/CA2017/050463

<141> 2017-04-13

<150> 62/323,432

<151> 2016-04-15

<160> 350

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 153

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 1

Leu Lys Pro Arg Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

1 5 10 15

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp

20 25 30

Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

35 40 45

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

50 55 60

Thr Pro Ser Leu Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val

115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Ala Ser Gln

145 150

<210> 2

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2

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

1 5 10 15

Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp

 20 25 30

Asp Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln

 35 40 45

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

 50 55 60

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn

65 70 75 80

Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln

 85 90 95

Ser Lys Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly

 100 105 110

<210> 3

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 3

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 Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln 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 Lys Lys 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 Asn 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> 4

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 4

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 5

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 5

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45
 Gly Ile Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly Trp Gly Gln

 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Lys
 450
 <210> 6
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 6
 Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr

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

 85 90 95
 Ser Ala Thr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 115 120 125
 Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Gly Asp Ser Ser Pro Val

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

<210> 7

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 7

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ala Leu Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Tyr Cys Ala Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Thr Pro Phe Asp Tyr

 100 105 110

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

 115 120 125

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

 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

 165 170 175

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

 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

 195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

 210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300

 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 355 360 365

 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly Lys
 450
 <210> 8
 <211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 8

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Phe Asn Tyr His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
 195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

215

<210> 9

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50

55

60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115

120

125

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

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180

185

190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

```

          195                200                205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
          210                215
<210> 10
<211> 219
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
          polypeptide
<400> 10
Asp Val Leu Met Thr Gln Ala Pro Leu Thr Leu Pro Val Ser Leu Gly
1           5           10           15

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
          85           90           95
Ala His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile 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> 11

<211> 657

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 11

gatgtgctga tgaccaggc cccctgaca ctgctgtga gcctgggcga ccaggcctct 60
 atcagctgca ggagctcca ggccatcgtg cacgccaacg gcaataccta cctggagtgg 120
 tatctgcaga agccaggaca gtccccgcc ctgctgatct acaaggtggc caaccggttc 180
 tctggcgtgc ccgacagatt ttccggctct ggccagcggca ccgatttcac actgaagatc 240

 tccccggtgg aggcagagga tctgggcgtg tactattggt ttcagggagc acacgcacca 300
 tacaccttcg ggggaggaac taaactggaa atcaagagga ccgtcgcggc gccagtgctc 360
 ttcatTTTTc ccctagcga cgaacagctg aagtctggga cagccagtgt ggtctgtctg 420
 ctgaacaact tctaccctag agaggctaaa gtgcagtgga aggtcgataa cgcactgcag 480
 tccggaatt ctcaggagag tgtgactgaa caggactcaa aagatagcac ctattccctg 540
 tcaagcacac tgactctgag caaggccgac tacgagaagc ataaagtgta tgcttgtgaa 600
 gtcaccacc aggggctgag ttcaccagtc aaaaatcat tcaacagagg ggagtgc 657

<210> 12

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 12

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

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

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

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 13

Gln Ala Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 14

Phe Gln Gly Ala His Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 15

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 15

Lys Val Ala

1

<210> 16

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 16

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

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 17

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 17

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

 85 90 95

Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly 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> 18

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 18

```

gatattgtgc tgaccagtc tctgccagc ctggcctgt ccctgggcca gagggccaca      60
atctcttgca gagccagcga gtccgtggac gattacggca tctctttcat gaactggttt    120
cagcagaagc caggccagcc ccctaagctg ctgatctatg ccgccccaaa tcagggcagc    180
ggagtgccag cacggttctc tggcagcggc tccggcaccg acttttcct gaacatccac    240
cccatggagg aggacgatac agccatgtac ttctgtcagc agagcaagga tgtgagatgg    300
agacaccagg caggggacca gacaggaaga accgtggcgg cgcccagtgt cttcattttt    360
ccccctagcg acgaacagct gaagtctggg acagccagtg tggctctgtct gctgaacaac    420

tcttaccta gagaggetaa agtgcagtgg aaggtcgata acgcaactgca gtccgaaat     480
tctcaggaga gtgtgactga acaggactca aaagatagca cctattccct gtcaagcaca    540
ctgactctga gcaaggccga ctacgagaag cataaagtgt atgcttgtga agtcaccac    600
caggggctga gttcaccagt cacaaaatca ttcaacagag gggagtgc                 648
    
```

<210> 19

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 19

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

```

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

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

65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly

100 105

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 20

Glu Ser Val Asp Asp Tyr Gly Ile Ser Phe

1 5 10

<210> 21

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 21

Gln Gln Ser Lys Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala

1 5 10

<210> 22

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 22

Ala Ala Pro

1

<210> 23

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 23

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

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

 20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

 100 105

<210> 24

<211> 494

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 24

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val His Ala

 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Ala Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ala Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ala His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser
 130 135 140
 Val Lys Met Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala
 145 150 155 160
 Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe Lys
 180 185 190
 Gly Lys Ala Thr Leu Ala Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Ala Ala Ala Ala Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 210 215 220
 Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser
 245 250 255
 Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr
 260 265 270
 Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln

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

 325 330 335
 Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly
 340 345 350
 Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
 355 360 365
 Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 370 375 380
 Gly Val Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala

 385 390 395 400
 Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile
 405 410 415
 Ser Lys Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys
 420 425 430
 Leu Leu Ile Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg
 435 440 445
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn

 450 455 460
 Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr
 465 470 475 480
 Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr
 485 490

 <210> 25
 <211> 1482
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 25

```

gatgtgctga tgaccaggc cccactgaca ctgccctgt ccctgggcga ccagcctcc      60

atctcttgcc ggagctccca ggcaatcgtg cacgcaaag gcaataccta tctggagtgg      120
tacctgcaga agcctggcca gtccccagcc ctgctgatct ataaggtggc caaccggttc      180
agcggagtgc ctgaccggtt cagcggctcc ggctctggaa ccgatttcac actgaagatc      240
tccagagtgg aggccgagga tctgggcgtg tactattgct tccagggagc ccacgcacca      300
tacacctttg gcggaggaac aaagctggag atcaaggag gaggaggcag cggcggagga      360
ggctccggcg gcggcggctc tgaggtgcag ctgcagcaga gcggaggaga gctggccaag      420
ccaggggcca gcgtgaagat gtctgtaag tctagcggct ataccttcac agcctacgcc      480

atccactggg caaagcaggc cgccggggca ggctggagt ggatcggata tatcgccccc      540
gccgccggag ccgccgcta caatccgcc ttaaggga aggccaccct ggccgccgac      600
aagtctcta gcacagcata tatggccgcc gccgccctga ccagcgagga ctctgccgtg      660
tactattgcg caagggcccg cgccgccgga gccgattact ggggccaggg caccacactg      720
accgtgtcct ctggaggagg aggcagcag gtgaagctgc aggagtccgg accaggcctg      780
gtggccccta gccagtcct gtctgtgacc tgtacagtga gcggcgtgtc cctgcccgat      840
tacggcgtgt ctggatcag acagccccc agaaagggcc tggagtggct gggcgtgatc      900

tgggacagcg agacaacata ctataactct gcctgaaga gcagactgac catcatcaag      960
gacaacagca agtcccagg gtttctgaag atgaatagcc tgcagaccga cgatacagcc      1020
atctactatt gtgccaagca ctactattac ggcggctctt atgccatgga ctattggggc      1080
cagggcacca gcgtgacagt gagctccgtg gagggaggct ctggaggcag cggagctcc      1140
ggagctctg gaggagtgga cgatatccag atgacacaga ccacatctag cetgtctgcc      1200
agcctgggcg acagggtgac catctcctgc aggcctctc aggatatcag caagtatctg      1260
aattggtacc agcagaagcc agacggcacc gtgaagctgc tgatctacca cacatccagg      1320

ctgactctg gactgccaag ccgcttctcc ggctctggca gcggcaccga ctattcctg      1380
acaatctcta acctggagca ggagatatc gccacctact tttgtcagca gggcaataca      1440
ctgccataca cttcggggg aggaacaaaa ctggaaatca cc      1482

```

<210> 26

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 26

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val His Ala
 20 25 30

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

Pro Ala Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ala Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

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

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 27

Gln Ala Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 28

Phe Gln Gly Ala His Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 29

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 29

Lys Val Ala

1

<210> 30

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 31

Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala

1 5

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 32

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 33

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 33

Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala

1 5

<210> 34

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 34

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 35

Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly

1 5

<210> 36

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 36

Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 37

Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr

1 5

<210> 38

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr

100

105

<210> 39

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 39

Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

1

5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 40

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1

5

<210> 41

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 41

His Thr Ser

1

<210> 42

<211> 495

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 42

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val His Ala
 20 25 30

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

Pro Ala Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ala Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
 115 120 125

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser
 130 135 140

Val Lys Met Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala
 145 150 155 160

Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175

Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe Lys
 180 185 190

Gly Lys Ala Thr Leu Ala Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205

Ala Ala Ala Ala Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 210 215 220

Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
 260 265 270

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

 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg
 340 345 350
 Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Val Glu
 355 360 365
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp
 370 375 380
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 385 390 395 400

 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu
 405 410 415
 Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 420 425 430
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
 435 440 445
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 450 455 460

 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 465 470 475 480

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

485 490 495

<210> 43

<211> 1485

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 43

```

gatgtgctga tgaccaggc cccctgaca ctgcctgtga gcctgggcga tcaggcctct      60
atcagctgca ggagctcca ggccatcgtg cacgccaacg gcaataccta cctggagtgg      120

tatctgcaga agccaggcca gtctcccgcc ctgctgatct acaaggtggc caacaggttc      180
tccggcgtgc ctgaccgctt ttccggctct ggcagcggca ccgatttcac actgaagatc      240
agccgcgtgg aggcagagga cctgggcgtg tactattgct tccagggagc ccacgcccc      300
tatacctttg gcggcggcac aaagctggag atcaaggag gagggagcag cggcggagga      360
ggctccggag gcggcggctc tgaggtgcag ctgcagcagt ccggaggaga gctggccaag      420
ccaggggcca gctgaagat gagctgtaag tctagcggct acaccttcac agcctatgcc      480
atccactggg caaagcaggc cgccggggca gggctggagt ggatcggata catcgcccc      540

gccgccggag ccgccgcta taatgccgc ttaaggga aggccacct ggccgccgat      600
aagtctctta gcacagcata catggccgc gccgccctga ccagcgagga tagcgcctg      660
tactattgcg caagggccgc cgccccgga gccgactatt ggggccaggg caccactg      720
acagtgtcct ctggcggcgg cggcagcag gtgcagctgg tggagtccgg aggaggcctg      780
gtgcagcctg gaggtcctt gaggtgtct tgtgcagcca gcggtacac ctttagctcc      840
tattggatcg agtgggtgcg ccaggcccc ggcaaggcc tggagtggat cggagagatc      900
ctgcctggag gaggcgatac aaactacaat gagatcttca agggcagagc caccttttc      960

gccgacacct ctaagaacac agcctatctg cagatgaata gcctgcgggc cgaggatacc      1020
gccgtgtact attgcacag gagagtgcc atcagactgg actactgggg ccagggcacc      1080
ctggtgacag tgictagcgt ggagggagc tccggaggct ctggaggcag cggaggctcc      1140
ggaggcgtgg acgatatcca gctgaccag agccatcct ctctgtccgc ctctgtgggc      1200
gaccgggtga ccatcacctg taaggccagc cagtccgtgg actacgagg cgattccttc      1260
ctgaactggt atcagcagaa gcctggcaag gcccacaagc tgctgatcta cgcagccagc      1320

```

aatctggagt ccggagtgcc atctagattc tctggcagcg gctccggcac agactttacc 1380

ctgacaatca gtcacctgca gcccaggat tttgccacct actattgtca gcagagcaac 1440

gaggaccctc tgacattcgg acaggggact aaggtggaaa tcaag 1485

<210> 44

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 44

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val His Ala

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ala His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 45

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 45

Gln Ala Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400>

> 46

Phe Gln Gly Ala His Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 47

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 47

Lys Val Ala

1

<210> 48

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 48

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ala Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45

Gly Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe

50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ala Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 49
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 49
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala
 1 5

<210> 50
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 50
 Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr
 1 5 10

<210> 51
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 51

Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala

1 5

<210> 52

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 52

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 Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 53

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 54

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 55

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 55

Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr

1 5

<210> 56

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 56

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 57

Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe

1 5 10

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 58

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 59

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 59

Ala Ala Ser

1

<210> 60

<211> 500

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 60

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val His Ala

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ala His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175

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

420 425 430
 Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Phe Asn Tyr His Gln Arg Pro Ser Gly
 435 440 445
 Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu
 450 455 460
 Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
 465 470 475 480
 Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 485 490 495
 Leu Thr Val Leu
 500

<210> 61

<211> 1500

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 61

gatgtgctga tgaccaggc cccactgaca ctgccctgt ccctgggcga ccaggcctct 60
 atcagctgca ggagctccca ggccatcgtg cacgccaacg gcaataccta cctggagtgg 120
 tatctgcaga agcctggcca gagcccagcc ctgctgatct acaaggtggc caacaggttc 180
 tccggagtgc cagaccgctt ttccggctct ggcagcggca ccgatttcac actgaagatc 240
 tcccgcgtgg aggcagagga tctggcgtg tactattgct tccagggagc ccacgccct 300
 tatacctttg gggcggcgc aaagctggag atcaagggcg gcggcggctc tggaggagga 360
 ggcagcggcg gaggaggctc cgaggtgcag ctgcagcaga gcggcggcga gctggccaag 420
 ccaggggcca gctgaagat gtcctgtaag tctagcggct acaccttcac agcctatgcc 480
 atccactggg caaagcaggc cgccggggca ggctggagt ggatcggata catcgcccc 540
 gccgccggag ccgccgcta taatgccgc ttaaggga aggccacct gccgccgac 600
 aagtcctcta gcacagcata catggccgc gccccctga ccagcgagga ctccgccgtg 660
 tactattgcg caagggccgc cgccgccga gccgattatt ggggccaggg caccacactg 720
 acagtgtcct ctggaggagg aggctctgag gtgcagctgg tggagagcgg aggaggcctg 780
 gtgaagcctg gaggctctct gagactgagc tgtgccgct cggccttcac ctttgccgac 840

tacgcctgt cctggttcag gcaggcccca ggcaagggcc tggagtgggt gggcgtgtcc 900
 cgctctaagg catacggagg caccacagat tatgccgct ccgtaaggg cgggtttaca 960

atctctagag acgatagcaa gtccaccgcc tacctgcaga tgaacagcct gaagaccgag 1020
 gacacagccg tgiactattg cgccagctcc ggctactcta gcggctggac acctttgat 1080
 tactggggac agggcaccct ggtgacagtg tcctctgtgg agggaggctc tggaggcagc 1140
 ggaggctccg gcggctctgg aggagtggac cagtccgtgc tgaccagcc accttctgcc 1200
 agcggaaacc caggccagcg ggtgacaatc tcctgttctg gcagctctc taacatcggc 1260
 tctaacacag tgaattggta ccagcagctg ccaggaaccg ccctaagct gctgatctc 1320
 aattatcacc agcggccaag cggagtgcc aatcggttca gcggctccaa gtctggcagc 1380

tccgcctctc tggccatcag cggcctgcag tccgaggacg aggcagatta ctattgtgcc 1440
 gcctgggacg atagcctgaa tgggtgggtc ttcgggggag ggacaaaact gactgtgctg 1500

<210> 62

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 62

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val His Ala

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ala His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100	105	110
-----	-----	-----

<210> 63

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 63

Gln Ala Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr

1	5	10
---	---	----

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400>

> 64

Phe Gln Gly Ala His Ala Pro Tyr Thr

1	5
---	---

<210> 65

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 65

Lys Val Ala

1

<210> 66

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 66

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr
 20 25 30

Ala Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ala Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 67

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 67

Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala
 1 5

<210> 68

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 68

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 69

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 69

Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala

1 5

<210> 70

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Thr Pro Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 71

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 71

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala

1

5

<210> 72

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 72

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

1

5

10

<210> 73

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 73

Ser Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr

1

5

10

<210> 74

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 74

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Phe Asn Tyr His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 75

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 75

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1 5

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 76

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val

1 5 10

<210> 77

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 77

Asn Tyr His

1

<210> 78

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 78

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val His Ala

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ala His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
 115 120 125
 Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser
 130 135 140
 Val Lys Met Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala
 145 150 155 160
 Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 165 170 175
 Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe Lys
 180 185 190
 Gly Lys Ala Thr Leu Ala Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Ala Ala Ala Ala Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 210 215 220
 Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Glu Leu Val Gln Ser
 245 250 255
 Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys
 260 265 270
 Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln
 275 280 285
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asp Pro Gly Asp
 290 295 300
 Ser Arg Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser
 305 310 315 320
 Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys
 325 330 335
 Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gln Leu Tyr Gly
 340 345 350
 Gly Thr Tyr Met Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

ggcagcggcg gaggaggctc cgaggtgcag ctgcagcagt ccggcggcga gctggccaag 420
 ccaggggcca gcgtgaagat gtcctgtaag tctagcggct acaccttcac agcctatgcc 480

atccactggg caaagcaggc cgccggggca gggctggagt ggatcggata catcgccccc 540
 gccgccggag ccgccgccta taatgccgcc ttttaaggca aggccaccct ggccgccgac 600
 aagtctctca gcacagcata catggccgcc gccgccctga ccagcgagga ctctgccgtg 660
 tactattgcg caagagccgc cgccgccgga gccgattatt ggggacaggg caccacactg 720
 accgtgtcct ctggaggagg aggctctcag gtggagctgg tgcagagcgg agccgaggtg 780
 aagaagcctg gcgagtctct gaagatcagc tgtaagggca gcggctactc cttcacatct 840
 tattggatcg gatgggtgcg gcaggcccca ggcaagggcc tggagtggat gggcatcatc 900

gaccaggcgc atagccggac cagatactcc cctcttttc agggccaggt gacaatctcc 960
 gccgacaaga gcatctccac cgcctatctg cagtggagct ccctgaaggc cagcgataca 1020
 gccatgtact attgcgccag aggccagctg tacggaggaa cctatatgga cggatgggga 1080
 cagggcaccc tggtgacagt gtctagcgtg gagggaggca gcggaggctc cggaggctct 1140
 ggaggcagcg gaggagtgga cgatatcgcc ctgacacagc ccgcctctgt gagcggctcc 1200
 cctggacagt ccatcaccat ctctgtacc ggacatcct ctgatatcgg cggctacaac 1260
 tctgtgagct ggtatcagca gcaccctggc aaggcccaaa agctgatgat ctacggcgtg 1320

aacaatcggc cticcggcgt gtctaacaga ttttccggct ctaagagcgg caataccgcc 1380
 agcctgacaa tctccggcct gcaggcagag gacgagcag attactattg tagctcctat 1440
 gatatcgagt ccgccaectc tgtctttggc gggggcacta aactgactgt cctg 1494

<210> 80

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 80

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val His Ala

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45
 Pro Ala Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ala Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

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

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 81

Gln Ala Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 82

Phe Gln Gly Ala His Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 83

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 83

Lys Val Ala

1

<210> 84

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 85

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 85

Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala

1 5

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 86

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 87

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 87

Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala

1 5

<210> 88

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 88

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 91

Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr
1 5

<210> 92

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 92

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
 20 25 30

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

Met Ile Tyr Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile Glu
 85 90 95

Ser Ala Thr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 93

Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Ser

1 5

<210> 94

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 94

Ser Ser Tyr Asp Ile Glu Ser Ala Thr Pro Val

1 5 10

<210> 95

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 95

Gly Val Asn

1

<210> 96

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Pro Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60

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

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly Gly Gly Gly
 100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu
 115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
 130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser Trp
 145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn
 165 170 175

Leu Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu Lys Asp Lys Phe
 180 185 190

Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser
 195 200 205

Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Tyr
 210 215 220

Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 245 250 255

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr
 260 265 270

Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 275 280 285

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn

290 295 300
 Tyr Asn Glu Ile Phe Lys Gly Arg Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser
 305 310 315 320

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 325 330 335
 Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp
 340 345 350
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly
 355 360 365
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu
 370 375 380

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 385 390 395 400
 Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe
 405 410 415
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 420 425 430
 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 435 440 445

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 450 455 460
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu
 465 470 475 480
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 485 490

<210> 97
 <211> 1473
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 97

gatattgtgc tgaccagag ccccgctcc ctggcctgt ctctggcca gagggcaaca 60
atcagctgca gggccagcga gtccgtggac gattacggca tcagcttcat gaactggttt 120
cagcagaagc ctggccagcc ccctaagctg ctgatctatg ccgccctaa tcagggcagc 180
ggagtccag ccaggttctc tggcagcggc tccggaaccg atttttccct gaacatccac 240
cctatggagg aggacgatac agccatgtac ttctgccagc agagcaagga cgtgcggtgg 300
agacaccagg ccggggacca gaccggagga ggaggaggct ccggaggagg aggctctggc 360
ggcggcggca gcgaggtgaa gctggtggag tccggaggag gcctggtgca gccaggaggc 420

agcctgaagc tgcctgtgc agcctctggc ttcgattttt cccggtattg gatgtcttgg 480
gtgagacagg ccccaggcaa gggcctggag tggatcggcg agatcaacct ggacagctcc 540
accatcaatt acacacctc cctgaaggac aagtctatca tctctagga taacccaag 600
aatacctgt atctgcagat gagcaaggct cgctccgagg acacagcct gtactattgc 660
gcccggagat acgacgcat ggattattgg ggccagggca ccagcgtgac agtgtcttcc 720
ggaggaggcg gcagcaggt gcagctggtc gaaagcggcg gcggcctggt ccagccagga 780
ggctctctga ggctgagctg tgccgctcc ggctacacct tttctctta ttggatcgag 840

tgggtgcgcc agggccccgg caaggcctg gaatggatcg gagagatcct gcctggagga 900
ggcgatacca actacaatga gatcttcaag ggcagagcca cttttctgc cgacaccagc 960
aagaacacag cctatctgca gatgaacagc ctgcgggccg aggataccgc cgtgtactat 1020
tgcacaagge gcgtgccaat cagactggac tactggggcc agggcacct ggtgacagtg 1080
agctccgtgg agggaggctc tggaggcagc ggaggctccg gaggctctgg aggagtggac 1140
gatatccage tgaccagtc tcctctage ctgtctgcca gcgtgggcga tcgggtgacc 1200
atcacctgta aggcctccca gtctgtggac tacgagggcg attccttct gaactggtat 1260

cagcagaagc caggcaaggc cccaagctg ctgatctacg ccgctccaa tctggagtct 1320
ggcgtgccta gcagattcag cggtccggc tctggcaccg actttacct gacaatctcc 1380
tctctgcagc cagaggattt tgccacatac tattgtcagc agagcaatga ggacctctg 1440
acattcggac agggaactaa ggtggaatc aaa 1473

<210> 98

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 98

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

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

65 70 75 80
 Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95
 Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly
 100 105

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 99

Glu Ser Val Asp Asp Tyr Gly Ile Ser Phe

1 5 10

<210> 100

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 100

Gln Gln Ser Lys Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala

1 5 10

<210> 101

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 101

Ala Ala Pro

1

<210> 102

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 102

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 103

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 103

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp

1 5

<210> 104

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 104

Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 105

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 105

Ile Asn Leu Asp Ser Ser Thr Ile

1 5

<210> 106

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 106

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 Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 107

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 107

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 108

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 109

<211

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 109

Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr

1 5

<210> 110

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

	100	105	110
--	-----	-----	-----

<210> 111

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 111

Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe

1	5	10
---	---	----

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 112

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr

1	5
---	---

<210> 113

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 113

Ala Ala Ser

1

<210> 114

<211> 496

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 114

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

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

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Pro Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60

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

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly Gly Gly Gly
 100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu
 115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
 130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser Trp
 145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn
 165 170 175

Leu Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu Lys Asp Lys Phe
 180 185 190

Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser
 195 200 205

Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Tyr
 210 215 220

Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 245 250 255
 Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 260 265 270

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

 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp
 340 345 350
 Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 355 360 365
 Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380
 Val Asp Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
 385 390 395 400

 Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
 405 410 415
 Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
 420 425 430
 Leu Leu Ile Phe Asn Tyr His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
 435 440 445
 Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
 450 455 460

 Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
 465 470 475 480
 Ser Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

485

490

495

<210> 115

<211> 1488

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 115

gatattgtgc tgaccagtc cccagcctct ctggccgtgt ccctgggcca gagggccaca	60
atctcttgcc gcgccagcga gtccgtggac gattacggca tcagcttcat gaactggttt	120
cagcagaagc cggccagcc ccctaagctg ctgatctatg ccgccccaaa tcagggtcc	180
ggagtgcccg cccggttctc tggcagcggc tccggcaccg acttttctct gaacatccac	240
cccatggagg aggacgatac agccatgtac ttctgccagc agtccaagga cgtgaggtgg	300
cggcaccagg ccggggacca gaccggagga ggaggaggca gcggaggagg aggctccggc	360
ggcggcggct ctgaggtgaa gctggtggag agcggaggag gcctggtgca gcctggaggc	420
tcctgaagc tgtcttgtgc cgccagcggc ttcgacttta gccggtactg gatgtcctgg	480
gtgagacagg cccttgcaa gggcctggag tggatcggcg agatcaacct ggatagctcc	540
accatcaatt acacaccaag cctgaaggac aagtttatca tctccagga taacccaag	600
aataccctgt atctgcagat gtccaagtg cgctctgagg atacagccct gtactattgc	660
gcccggagat acgacgcat ggattattgg ggccaggca cctccgtgac agtgtctagc	720
ggaggaggag gctctgaggt gcagctggc gaatccggcg gaggcctggt gaagccagga	780
ggcagcctgc ggetgtcctg tgccgcctct ggtttcacct ttggcgacta cgccctgagc	840
tggttcaggc aggcccctgg caaggcctg gaatgggtgg gcgtgtctag aagcaaggcc	900
tacggcggca ccacagatta tgccgcctct gtgaaggcc ggtttacat cagcagagac	960
gattccaagt ctacagccta tctgcagatg aactccctga agaccgagga cacagcctg	1020
tactattgcg cctcctctgg ctacagctcc ggctggacc ctttcgatta ctggggacag	1080
ggcaccctgg tgacagtgtc tagcgtggag ggaggcagcg gaggctccgg aggctctggc	1140
ggcagcggag gagtggacca gagcgtgctg acacagccac caagcgcctc cggaaeccca	1200
ggacagaggg tgacaatctc ttgtagcggc tcctctagca acatcggtc caacaccgtg	1260
aattggtacc agcagctgcc tggcacagcc ccaaagctgc tgatcttcaa ttatcaccag	1320
aggcccagcg gagtgcctga tcgcttttcc ggetctaaga gcggtcctc tgccagcctg	1380

gccatctccg gcctgcagtc tgaggacgag gccgattact attgtgccgc ctgggacgat 1440
 agcctgaatg gctgggtctt tggggggggg actaaactga ctgtgctg 1488

<210> 116

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 116

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asp Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Pro Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly
 100 105

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 117

Glu Ser Val Asp Asp Tyr Gly Ile Ser Phe
 1 5 10

<210> 118

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 118

Gln Gln Ser Lys Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala

1 5 10

<210> 119

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 119

Ala Ala Pro

1

<210> 120

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 120

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

1 5

<210> 124

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 124

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Leu Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Val Ser Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Thr Pro Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 125

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 125

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala

1 5
 <210> 126
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 126
 Ala Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Thr Pro Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 127
 <211> 10
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 127
 Ser Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr
 1 5 10

<210> 128
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 128
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Phe Asn Tyr His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

000

<210> 134

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 134

Asn Tyr His

1

<210> 135

<211> 494

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 135

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp
 370 375 380

Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser
 385 390 395 400

Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn
 405 410 415

Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met
 420 425 430

Ile Tyr Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser
 435 440 445

Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln
 450 455 460

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile Glu Ser
 465 470 475 480

Ala Thr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 485 490

<210> 136

<211> 1482

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 136

gacattgtgc tgaccagtc tccagccagc ctggccgtgt ccctgggcca gagggccaca 60
 atctcttgcc gcgccagcga gtccgtggac gattacggca tcagcttcat gaactggttt 120
 cagcagaagc ccggccagcc ccctaagctg ctgatctatg ccgccccctaa tcagggcagc 180
 ggagtgccag cccggttctc tggcagcggc tccggcaccg acttttcct gaacatccac 240
 cctatggagg aggacgatac agccatgtac ttctgccagc agagcaagga cgtgaggtgg 300
 cggcaccagg ccggggacca gaccggagga ggaggaggca gcggaggagg aggctccggc 360
 ggccggcgct ctgaggtgaa gctggtggag tccggaggag gcctggtgca gccaggaggc 420
 tcctgaagc tgtcttgtgc cgccagcggc ttcgacttta gccgtactg gatgtcctgg 480

gtgagacagg cccttgcaa gggcctggag tggatcggcg agatcaacct ggatagctcc 540
 accatcaatt acacaccaag cctgaaggac aagtttatca tctcccggga taacccaag 600
 aataccctgt atctgcagat gtccaaggtg agatctgagg atacagccct gtactattgc 660
 gcccggagat acgacgcat ggattattgg ggccagggca ccagcgtgac agtgtctagc 720
 ggaggaggag gctctcaggt ggagctggtg cagagcggag ccgaggtgaa gaagcccgcg 780
 gagagcctga agatctcctg taagggtctc ggctactctt tcaccageta ttggatcgga 840

tgggtgaggc agcccctgg caaggcctg gaatggatgg gcatcatcga cccaggcgat 900
 tctcggacca gatactctcc cagctttcag ggccaggatga ccatctccgc cgacaagtec 960
 atctctacag cctatctgca gtggctctct ctgaaggcct ccgataccgc catgtactat 1020
 tgcgccagag gccagctgta cggcggcaca tatatggacg gatggggaca gggcacctg 1080
 gtgacagtga gctccgtgga gggaggctcc ggaggctctg gaggcagcgg cggtccgga 1140
 ggagtggacg atatcgccct gaccagccc gccagcgtgt ccgctctcc tggccagtct 1200
 atcacaatca gctgtaccgg cacatctagc gatatcggcg gctacaatag cgtgtcctgg 1260

tatcagcage acccagcaaa ggcccccaag ctgatgatct acggcgtgaa caataggccc 1320
 tctggcgtga gcaaccgctt ctctggcagc aagtccggca ataccgctc cctgacaatc 1380
 tctggcctgc aggcagagga cgaggcagat tactattggt cctcttatga catcgagagc 1440
 gccacacccg tcttcggagg aggaacccaaa ctgaccgtgc tg 1482

<210> 137

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 137

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

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

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

65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly

100 105

<210> 138

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 138

Glu Ser Val Asp Asp Tyr Gly Ile Ser Phe

1 5 10

<210> 139

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 139

Gln Gln Ser Lys Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala

1 5 10

<210> 140

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 140

Ala Ala Pro

1

<210> 141

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 141

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Thr Val Ser Ser

 115

<210> 142

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 142

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 143

Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 144

Ile Asn Leu Asp Ser Ser Thr Ile

1 5

<210> 145

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 145

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr

1 5

<210> 149

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 149

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile Glu

85 90 95

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

100 105 110

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 150

Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Ser

1 5

<210> 151

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 151

Ser Ser Tyr Asp Ile Glu Ser Ala Thr Pro Val

1 5 10

<210> 152

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 152

Gly Val Asn

1

<210> 153

<211> 494

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 153

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Gln Glu
 115 120 125
 Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys
 130 135 140
 Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg
 145 150 155 160
 Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Gly Ser
 165 170 175
 Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ile
 180 185 190
 Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln
 195 200 205
 Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly
 210 215 220
 Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly
 245 250 255
 Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ser Ser
 260 265 270
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala
 275 280 285
 Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala
 290 295 300
 Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ala Ala Asp

305 310 315 320
 Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Ala Ala Ala Ala Leu Thr Ser Glu

 325 330 335
 Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp

 340 345 350
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly

 355 360 365
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Val

 370 375 380
 Leu Met Thr Gln Ala Pro Leu Thr Leu Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln

385 390 395 400
 Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val His Ala Asn Gly

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

 420 425 430
 Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ala Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg

 435 440 445
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg

 450 455 460
 Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ala His

465 470 475 480
 Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 485 490

<210> 154

<211> 1482

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 154

gatattcaga tgacacagac cacaagctcc ctgtccgcct ctctgggcga cagggtgacc

60

atcagctgca gggcctccca ggatatctct aagtatctga actggtacca gcagaagcca 120
 gacggcaccg tgaagctgct gatctatcac acaagcaggc tgcactccgg agtgccatct 180
 cgcttcagcg gctccggctc tggaaaccgac tacagcctga caatctccaa cctggagcag 240
 gaggatatcg ccacctatct ctgccagcag ggcaataccg tgcctacac atttgccggc 300
 ggcaccaagc tggagatcac aggaggagga ggcagcggcg gaggaggctc cggcggcggc 360
 ggctctgagg tgaagctgca ggagtcggga ccaggcctgg tggcccctag ccagtcctg 420
 tctgtgacct gtacagtgtc cggcgtgtct ctgcctgatt acggcgtgtc ctggatcaga 480

cagcccccta gaaagggcct ggagtggctg ggcgtgatct ggggcagcga gacaacatac 540
 tataactctg ccctgaagag caggctgacc atcatcaagg acaacagcaa gtcccaggtg 600
 tttctgaaga tgaatagcct gcagaccgac gatacagcca tctactattg cgccaagcac 660
 tactattacg gcggctctta tgccatggat tactggggcc agggcaccag cgtgacagtg 720
 tctagcggag gaggaggcag cgaggtgcag ctgcagcagt ccggcggcga gctggccaag 780
 cctggggcca gctgaagat gtcttgtaag tcctctggct ataccttac agcctacgcc 840
 atccactggg caaagcaggc cgccggggca gggctggagt ggatcggata tatcgcccc 900

gccgccggag ccgccgcta caatccgcc ttttaaggca aggccaccct ggccgccgac 960
 aagagctcct ctacagcata tatggccgcc gccgcctga ccagcagga ctccgccgtg 1020
 tattactcgc caagggccgc cgccgccgga gccgactatt ggggccaggg caccacactg 1080
 acagtgagct ccgtggaggg aggctctgga ggcagcggag gctccggcgg ctctggcggc 1140
 gtggacgatg tgctgatgac ccaggcccca ctgacactgc ccgtgtccct gggcgaccag 1200
 gcctctatca gctgtcggtc tagccaggcc atcgtgcacg ccaacggcaa tacctatctg 1260
 gagtgtacc tgcagaagcc tggccagtcc ccagccctgc tgatctaaa ggtggccaat 1320

cggttcagcg gctgccccga cagatcttcc ggetctggca ggcgcaccga tttcacactg 1380
 aagatcagca gactggaggc cgaggatctg ggcgtgtatt actgttttca gggagccac 1440
 gccccctaca ctttcggggg aggaactaaa ctggaaatca ag 1482

<210> 155

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 155

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr

 100 105

<210> 156

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 156

Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 157

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 158

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 158

His Thr Ser

1

<210> 159

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 159

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 160

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 160

Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly

1 5

<210> 161

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 161

Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 162

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 162

Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr

1 5

<

<210> 163

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 163

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 164

Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala

1 5

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 165

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 166

<211>

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 166

Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala

1 5

<210> 167

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 167

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val His Ala

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ala His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 168

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 168

Gln Ala Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 169

Phe Gln Gly Ala His Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 170

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 170

Lys Val Ala

1

<210> 171

<211> 495

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 171

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

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

 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
 115 120 125
 Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu

 130 135 140
 Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile
 145 150 155 160
 Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu
 165 170 175
 Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe Lys Gly
 180 185 190
 Arg Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

 195 200 205
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
 210 215 220
 Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 225 230 235 240
 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly
 245 250 255

Gly Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ser

260 265 270

Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala Ile His Trp Ala Lys Gln Ala

275 280 285

Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly

290 295 300

Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ala Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly

355 360 365

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp

370 375 380

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

385 390 395 400

Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val His Ala Asn

405 410 415

Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro

420 425 430

Ala Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ala Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp

435 440 445

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

450 455 460

Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ala

465 470 475 480

His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

485 490 495

<210> 172

<211> 1485

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 172

```

gatattcagc tgaccagag cccaagctcc ctgtctgcca gcgtgggcga tcgggtgacc      60

atcacatgca aggctccca gtctgtggac tacgagggcg attccttctt gaactggtat      120
cagcagaagc cggcaaggc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa tctggagagc      180
ggcgtgcctt ccagattcag cggctccggc tctggcacag actttaccct gacaatctct      240
agcctgcagc cagaggattt gcggcctac tattgccagc agagcaacga ggacccctg      300
acctttggcc agggcacaaa ggtggagatc aaggaggag gaggcagcgg cggaggaggc      360
tccggcggcg gcggctctga ggtgcagctg gtggagtccg gaggaggcct ggtgcagcct      420
ggaggctctc tgaggctgag ctgtgcagcc tccggctaca cttttctctc ttattggatc      480

gagtgggtgc gccaggcccc cggcaagggc ctggagtgga tcggagagat cctgcctgga      540
ggaggcgata caaactacaa tgagatcttc aaggccgggg ccaccttttc tgccgacacc      600
agcaagaaca cagcctatct gcagatgaat agcctgcggg ccgaggatac cgccgtgtac      660
tattgcacac ggagagtgcc tatcagactg gactactggg gccagggcac cctggtgaca      720
gtgagctccg gaggaggagg cagcaggtg cagctgcagc agtccggcgg cgagctggcc      780
aagccagggg ccagcgtgaa gatgtcttgt aagtctagcg gctacacctt cacagcctat      840
gccatccact gggcaaagca ggccccgggg gcagggctgg agtggatcgg atacatcgcc      900

cccgcgcgcg gagccgcgcg ctataacgcc gcctttaagg gcaaggccac cctggccgce      960
gacaagtctt ctagcacagc atacatggcc gccgccgccc tgaccagcga ggatagcgcc      1020
gtgtactatt gcgcaaggcg cgcccgccgc ggagccgact attggggcca gggcaccaca      1080
ctgacagtgt cctctgtgga gggaggctcc ggaggctctg gaggcagcgg aggctccgga      1140
ggcgtggacg atgtgctgat gaccagggc cactgacac tgcccgtgag cctgggcgat      1200
caggccagca tctctgtag gagctcccag gccatcgtgc acgccaacgg caatacctac      1260
ctggagtggg atctgcagaa gcctggccag tctccagccc tgctgatcta caaggtggcc      1320

aataggttct ccggagtgcc agaccgttt tctggcagcg gctccggcac cgatttcaca      1380
ctgaagatca gccgcgtgga ggagaggac ctgggcgtgt actatgtttt tcagggagcc      1440
cacgccccct acacctttgg gggaggaact aaactggaaa tcaag      1485
    
```

<210> 173

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 173

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105 110

<210> 174

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 174

Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe

1 5 10

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 175

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 176

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 176

Ala Ala Ser

1

<210> 177

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 177

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 Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 178

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 178

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5

<210> 179

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 179

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 180

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 180

Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr

1 5

<210> 181

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 181

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 182

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 182

Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala

1 5

<210> 183

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 183

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 184

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 184

Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala

1 5

<210> 185

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 185

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val His Ala

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 186

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 186

Gln Ala Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr

1	5	10
---	---	----

<210>

> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 187

Phe Gln Gly Ala His Ala Pro Tyr Thr

1	5
---	---

<210> 188

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 188

Lys Val Ala

1

<210> 189

<211> 500

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 189

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

 20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

 35 40 45

Ile Phe Asn Tyr His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

 85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly

 100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

 115 120 125

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg

 130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Val Ser

 165 170 175

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

 180 185 190

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

195 200 205
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 210 215 220
 Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 225 230 235 240
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
 245 250 255

 Leu Gln Gln Ser Gly Gly Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys
 260 265 270
 Met Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala Ile His
 275 280 285
 Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile
 290 295 300
 Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe Lys Gly Lys
 305 310 315 320

 Ala Thr Leu Ala Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Ala Ala
 325 330 335
 Ala Ala Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala
 340 345 350
 Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
 355 360 365
 Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 370 375 380

 Gly Gly Val Asp Asp Val Leu Met Thr Gln Ala Pro Leu Thr Leu Pro
 385 390 395 400
 Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala
 405 410 415
 Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys
 420 425 430
 Pro Gly Gln Ser Pro Ala Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ala Asn Arg Phe
 435 440 445

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 450 455 460
 Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr
 465 470 475 480
 Cys Phe Gln Gly Ala His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 485 490 495
 Leu Glu Ile Lys
 500

<210> 190

<211> 1500

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 190

cagagtgtgc tgaccagcc accttctgcc agcggaaacc ctggacagag ggtgacaatc 60
 tctgtctctg gcagctcctc taacatcggc tetaacacag tgaattggta ccagcagctg 120
 ccaggaaccg cccccaagct gctgatcttc aattatcacc agaggcctag cggagtgccca 180
 gaccgcttta gcggctccaa gtctggcagc tccgccagcc tggccatctc cggcctgcag 240
 tctgaggacg aggccgatta ctattgcgcc gctgggacg attccctgaa cggatgggtg 300
 ttcggaggag gaaccaagct gacagtgtcg ggcggcggcg gctctggagg aggaggcagc 360
 ggccggaggag gctccaggtg gcagctggtg gagtccggcg gcggcctggt gaagcctgga 420

 gcagcctgc gcctgtcctg tgcagcctct ggcttcacat ttggcgacta cgccctgagc 480
 tggttcagcg aggccccagg caagggcctg gactgggtgg gcgtgagccg ctccaaggca 540
 tacggaggaa ccacagatta tgccgcctcc gtgaagggcc ggtttacat ctctagagac 600
 gattctaaga gcacagccta cctgcagatg aacagcctga agaccgagga cacagccgtg 660
 tactattgcg cctctagcgg ctactcctct ggctggacc cctttgatta ttggggccag 720
 ggcacctgg tgacagtgag ctccggagga ggaggctctg aggtgcagct gcagcagagc 780
 ggaggagagc tggccaagcc tggggccagc gtgaagatgt cctgtaagtc tagcggctac 840

 accttcacag cctatgccat ccactgggca aagcaggccg ccggggcagg gctggagtgg 900
 atcggataca tcgccccgcg cgccggagcc gccgcctata atgccgcctt taagggcaag 960
 gccaccctgg ccgccgataa gtcctctagc acagcataca tggccgccgc cgcctgacc 1020

agcgaggact ccgccgtgta ctattgcgca agggccgccc ccgccggagc cgactactgg 1080
 ggccagggca ccacactgac agtgtcctct gtggaggag gctctggagg cagcggaggc 1140
 tccggcggt ctggcggcgt ggacgatgtg ctgatgacct agggccccct gacactgccc 1200
 gtgagcctgg gcgaccagge ctccatctct tgcggagct cccaggecat cgtgcacgcc 1260

aacggcaata cctacctgga gtggatatcg cagaagccag gacagagccc cggcctgctg 1320
 atctacaagg tggccaatcg gttctccgga gtccagacc ggttcagcgg ctccgctct 1380
 ggaccgatt tcacactgaa gatcagcaga gtggaggccg aggatctggg cgtgtactat 1440
 tgttttcagg gagcccacgc cccatacacc ttcgggggcg ggaccaaact ggaatcaag 1500

<210> 191

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 191

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

1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45
 Ile Phe Asn Tyr His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95
 Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 192

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 192

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1 5

<210> 193

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 193

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val

1 5 10

<210> 194

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 194

Asn Tyr His

1

<210> 195

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 195

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

1 5 10 15

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Thr
 65 70 75 80
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Thr Pro Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 196

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 196

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 197

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 197

Ala Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Thr Pro Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 198

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 198

Ser Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr

1 5 10

<210> 199

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 199

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 200

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 200

Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala

1 5

<210> 201

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 201

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 202

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 202

Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala

1 5

<210> 203

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 203

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

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

<210> 204

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 204

Gln Ala Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10

<210> 205

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 205

Phe Gln Gly Ala His Ala Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 206

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 206

Lys Val Ala

1

<210> 207

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 207

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile Glu

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

115 120 125

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

130	135	140
Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile		
145	150	155
Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile		
	165	170
		175
Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly		
	180	185
Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln		190
	195	200
Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg		205
	210	215
		220
Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr		
225	230	235
		240
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln		
	245	250
		255
Gln Ser Gly Gly Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser		
	260	265
		270
Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala Ile His Trp Ala		
	275	280
		285
Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ala Pro		
	290	295
		300
Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe Lys Gly Lys Ala Thr		
305	310	315
		320
Leu Ala Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Ala Ala Ala Ala		
	325	330
		335
Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Ala Ala		
	340	345
		350
Ala Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser		
	355	360
		365
Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
	370	375
		380

Val Asp Asp Val Leu Met Thr Gln Ala Pro Leu Thr Leu Pro Val Ser
 385 390 395 400
 Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val
 405 410 415
 His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
 420 425 430

Gln Ser Pro Ala Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ala Asn Arg Phe Ser Gly
 435 440 445
 Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 450 455 460
 Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe
 465 470 475 480
 Gln Gly Ala His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
 485 490 495

Ile Lys

<210> 208

<211> 1494

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 208

gatattgcac tgacacagcc cgcctctgtg agcggctccc ctggacagag catcaccatc 60
 tcttgaccgg gcacaagctc cgacatcggc ggctacaact ctgtgagctg gtatcagcag 120
 caccgccgca aggcccttaa gctgatgata tacggcgtga acaataggcc atccggcgtg 180
 tctaaccgct tctccggctc taagagcggc aataccgct ctctgacaat cagcggcctg 240
 caggcagagg acgaggcaga ttactattgc tctagctacg atatcgagag cgccaccccc 300

 gtgtttggag gaggaaccaa gctgacagtg ctggcgggcg gcggtcttgg aggaggaggc 360
 agcggcggag gaggctccca ggtggagctg gtgcagtcgg gagccgaggt gaagaagcct 420
 ggcgagtccc tgaagatctc ttgtaagggc agcggctact ccttcacatc ttattggatc 480
 ggatgggtgc ggcaggcccc aggcaagggc ctggagtgga tgggcatcat cgaccaggc 540

gatagccgga ccagatactc cccctctttt cagggccagg tgaccatctc cgccgacaag 600
 agcatctcca cagcctatct gcagtgggtcc tctctgaagg ccagcgatac agccatgtac 660
 tattgcgcca gaggccagct gtacggagga acctatatgg acggatgggg acagggcacc 720

ctggtgacag tgagctccgg aggaggaggc tctgaggtgc agctgcagca gagcggagga 780
 gagctggcca agccaggggc cagcgtgaag atgtcctgta agtctagcgg ctacaccttc 840
 acagcctatg ccatccactg ggcaaagcag gccgccgggg cagggctgga gtggatcgga 900
 tacatcgccc ccgccccgg agccgccgcc tataacgccg ctttaaggg caagggcacc 960
 ctggccgccc ataagtctc tagcacagca tacatggcgg ccgccgcct gaccagcgag 1020
 gactccgccc tgiactattg cgcaagagcc gccgccggg gagccgatta ttggggacag 1080
 ggcaccacac tgacagtgtc ctctgtggag ggaggctctg gaggcagcgg aggctccggc 1140

ggctctggcg gcgtggacga tgtgctgatg acccaggccc cactgacact gcccgtagc 1200
 ctgggcgacc aggcctctat cagctgtagg agctcccagg ccatcgtgca cgccaacggc 1260
 aatacctacc tggagtggta tctgcagaag cctggccagt cccagccct gctgatctac 1320
 aaggtggcca atcggttctc tggcgtgect gacagatfff cgggctctgg cagcggcacc 1380
 gatttcacac tgaagatctc ccgcgtggag gcagaggatc tgggcgtgta ctattgtttt 1440
 cagggagccc acgcccccta caccttcggg gggggcacia aactggaaat caag 1494

<210> 209

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 209

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

50

55

60

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

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 210

Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Ser
 1 5

<210> 211

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 211

Ser Ser Tyr Asp Ile Glu Ser Ala Thr Pro Val
 1 5 10

<210> 212

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 212

Gly Val Asn
 1

<210> 213

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 213

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 214

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 214

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 215

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 215

Ala Arg Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly

1 5 10

<210> 216

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 216

Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr

1 5

<210> 217

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 217

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe

50 55 60

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

1 5
 <210> 221
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 221
 Asp Val Leu Met Thr Gln Ala Pro Leu Thr Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ala Ile Val His Ala
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Ala Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ala Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ala His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 222
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 222
 Gln Ala Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr
 1 5 10
 <210> 223

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 223

Phe Gln Gly Ala His Ala Pro Tyr Thr

1 5

<210> 224

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 224

Lys Val Ala

1

<210> 225

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 225

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser
 325 330 335
 Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Met Asp
 340 345 350
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly
 355 360 365
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile
 370 375 380
 Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg
 385 390 395 400
 Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asp Tyr Gly Ile
 405 410 415
 Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
 420 425 430
 Leu Ile Tyr Ala Ala Pro Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe
 435 440 445
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His Pro Met
 450 455 460
 Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys Asp Val
 465 470 475 480
 Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly
 485 490

<210> 226

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 226

gatattcagc tgaccagtc tcttagctcc ctgagcgct ccgtgggcga tagggtgacc 60
 atcacatgca aggctctca gagcgtggac tacgaggcg attccttct gaactggtat 120
 cagcagaagc caggcaaggc cccaagctg ctgatctacg cagccagcaa tctggagtcc 180

ggagtgcat ctgcttctc cggctctggc agcggaaaccg actttaccct gacaatctct 240
 agcctgcagc cagaggattt cgccacatac tattgccagc agagcaacga ggacccctg 300

acctttggcc agggcacaaa ggtggagatc aagggaggag gaggtccgg cggaggaggc 360
 tctggcggcg gcggcagcga ggtgcagctg gtggagtccg gcggcggcct ggtgcagccc 420
 ggccggcagcc tgcggctgtc ctgtgccgcc tctggctaca ccttttctc ttattggatc 480
 gagtgggtga gacaggcccc cggcaagggc ctggagtgga tcggagagat cctgcctgga 540
 ggaggcgata ccaactacaa tgagatcttc aaggaaggg ccaccttcag cgccgacacc 600
 tccaagaaca cagcctatct cgagatgaat agcctgaggg ccgaggatac cgccgtgtac 660
 tattgcacac ggagagtgcc aatcaggctg gactactggg gacagggcac cctggtgaca 720

gtgagctccg gaggaggagg cagcagggtg aagctggtgg agtccggagg aggcctggtg 780
 cagcctggag gctctctgaa gctgagctgt gccgcctccg gcttcgattt ttccaggtat 840
 tggatgtctt gggcgcgcca ggccctggc aagggcctgg aatggatcgg cgagatcaac 900
 ctggactcta gcacatcaa ttacacacca tctctgaagg acaagtcat catcagccgg 960
 gataacgcca agaataacct gtatctgcag atgtctaagg tgagaagcga ggatacagcc 1020
 ctgtactatt gcgccaggcg ctacgacgcc atggattatt ggggccaggg caccagcgtg 1080
 acagtgtcct ctgtggaggg aggcagcggg ggctccggag gctctggagg cagcggagga 1140

gtggacgata tcgtgctgac ccagccccca gcctctctgg ccgtgtccct gggccagcgg 1200
 gccacaatct ctgttagagc ctccgagtct gtggacgatt acggcatctc cttcatgaac 1260
 tggtttcage agaagcccgg ccagcccccet aagctgctga tctatgccgc cctaatcag 1320
 ggcagcggag tgccagccag gttcagcggc tccggctctg gaaccgactt ttcctgaat 1380
 atccaccta tggaggagga cgatacagcc atgtactttt gtcagcagag caaggacgtg 1440
 aggtggagac atcaggcagg cgaccagaca gga 1473

<210> 227

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 227

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu
 20 25 30
 Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 228

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 228

Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe
 1 5 10

<210> 229

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 229

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr
 1 5

<210> 230

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 230

Ala Ala Ser

1

<210> 231

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 231

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 Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 232

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 232

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5

<210> 233

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 233

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 234

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 234

Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr

1 5

<210> 235

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 235

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

1 5 10 15

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

Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 236

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 236

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp
 1 5

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 237

Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Met Asp Tyr
 1 5

<210> 238

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 238

Ile Asn Leu Asp Ser Ser Thr Ile

1 5

<210> 239

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 239

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly

100 105

<210> 240

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 240

Glu Ser Val Asp Asp Tyr Gly Ile Ser Phe

1 5 10

<210> 241

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 241

Gln Gln Ser Lys Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala

1 5 10

<210> 242

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 242

Ala Ala Pro

1

<210> 243

<211> 496

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 243

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser
 275 280 285
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile
 290 295 300
 Asn Leu Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu Lys Asp Lys
 305 310 315 320
 Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
 325 330 335
 Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg
 340 345 350
 Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
 355 360 365
 Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 370 375 380
 Gly Val Asp Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val
 385 390 395 400
 Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
 405 410 415
 Asp Asp Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
 420 425 430
 Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Pro Asn Gln Gly Ser Gly
 435 440 445
 Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu
 450 455 460
 Asn Ile His Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln
 465 470 475 480
 Gln Ser Lys Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly
 485 490 495

<210> 244
 <211> 1488
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 244

```

cagagcgtgc tgaccagcc acctagcgc tccggaacct caggccagag ggtgacaatc      60
tcttgacgcg gcagctcctc taacatcggc tccaacaccg tgaattggtc ccagcagctg    120
cctggcacag ccccaaagct gctgatcttc aattatcacc agaggcccag cggagtgctt    180
gaccgctttt ccggctctaa gacgggcagc tccgcctccc tggccatctc tggcctgcag    240

agcaggagcg aggccgatta ctattgcgcc gcctgggacg attccctgaa cggatgggtg    300
ttcggaggag gaaccaagct gacagtgtctg ggcggaggag gcagcggagg aggaggctcc    360
ggcggcgggc gctctgaggt gcagctgggtg gaatccggag gaggcctggt gaagccagga    420
ggctccctgc gcctgtcttg tgcccaccgc ggcttcacct ttggcgacta cgccctgagc    480
tggttcaggc agcccctgg caaggcctg gagtgggtgg gcgtgtcccg ctctaaggca    540
tacggaggca ccacagatta tgcccctcc gtgaaggga ggtttacat cagccgggac    600
gatagcaagt ccacagccta tctgcagatg aatagcctga agaccgagga cacagccgtg    660

tactattgcg cctctagcgg ctactcctct ggctggacc cttcgatta ttggggccag    720
ggcaccttgg tgacagttag ctccggagga ggaggctctg aggtgaagct ggtggagagc    780
ggaggaggcc tggatgcacc aggaggctcc ctgaagctgt cctgcgccgc cagcggcttc    840
gactttagcc ggtactggat gtccctgggtg agacaggccc ctggcaaggg cctggaatgg    900
atcggcgaga tcaacctgga ttctagcacc atcaattaca caccaagcct gaaggacaag    960
tttatcatct cccgggataa gcccaagaat acctgtatc tgcagatgtc caaggtgaga   1020
tctgaggaca cagccctgta ctattgcgcc cggagatagc acgcatgga ctactggggc   1080

cagggcacct ccgtgacagt gtcctctgtg gagggaggct ccggaggctc tggaggcagc   1140
ggcggctccg gcggcgtgga cgatatcgtg ctgaccagct ctctgccag cctggccctg   1200
tctctgggce agagggccac aatcagctgt agagcctctg agagcgtgga cgattacggc   1260
atcagcttca tgaactggtt tcagcagaag ccaggccagc cacccaagct gctgatctat   1320
gccgccccaa atcagggtc cggagtgcc gcccggttct cgggctctgg cagcggcacc   1380
gatttttctc tgaacatcca ccctatggag gaggacgata cagccatgta cttttgtcag   1440
cagagcaagg acgtgctgtg gagacatcag gcaggagacc agacagga                   1488

```

<210> 245

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 245

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

 20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

 35 40 45

Ile Phe Asn Tyr His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

 85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

 100 105 110

<210> 246

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 246

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1 5

<210> 247

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 247

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val

1 5 10

<210> 248

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 248

Asn Tyr His

1

<210> 249

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 249

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Thr Pro Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 250

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 250

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala

1 5

<210> 251

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 251

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

1 5 10

<210> 252

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 252

Ser Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr

1 5 10

<210> 253

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 253

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 254

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 254

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp

1 5

<210> 255

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 255

Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 256

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 256

Ile Asn Leu Asp Ser Ser Thr Ile

1 5

<210> 257

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 257

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95
 Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly
 100 105
 <210>
 258
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 258
 Glu Ser Val Asp Asp Tyr Gly Ile Ser Phe
 1 5 10
 <210> 259
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 259
 Gln Gln Ser Lys Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala
 1 5 10
 <210> 260
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 260
 Ala Ala Pro
 1
 <210> 261
 <211> 494
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 261

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr

 20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

 35 40 45

Met Ile Tyr Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile Glu

 85 90 95

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

 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

 115 120 125

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

 130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly

 180 185 190

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

 195 200 205

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg

ggccagagg ccacaatctc ctgtagagcc agcgagtcgg tggacgatta cggcatctcc 1260
 ttcatgaact ggtttcagca gaagcccggc cagccccta agctgctgat ctatgccgcc 1320
 cctaatacagg gcagcggagt gcctgcccgg ttctctggca gcggtccgg caccgacttt 1380
 tcctgaata tccaccctat ggaggaggac gatacagcca tgtacttttg tcagcagagc 1440
 aaggactgc ggtggaggca tcaggcaggg gaccagacag ga 1482

<210> 263

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 263

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr

 20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

 35 40 45

Met Ile Tyr Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile Glu

 85 90 95

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

 100 105 110

<210> 264

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 264

Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Ser

1 5

<210> 265

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 265

Ser Ser Tyr Asp Ile Glu Ser Ala Thr Pro Val

1 5 10

<210> 266

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 266

Gly Val Asn

1

<210> 267

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 267

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45
 Gly Ile Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 268

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 268

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 269

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 269

Ala Arg Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly

1 5 10

<210> 270

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 270

Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr
1 5

<210> 271

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 271

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

1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr

20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Glu Ile Asn Leu Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu

50 55 60
Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100 105 110
Thr Val Ser Ser

115

<210> 272

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 272

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp

1 5

<210> 273

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 273

Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 274

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 274

Ile Asn Leu Asp Ser Ser Thr Ile

1 5

<210> 275

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 275

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Pro Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60

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

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
 85 90 95

Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala Gly Asp Gln Thr Gly
 100 105

<210>

276

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 276

Glu Ser Val Asp Asp Tyr Gly Ile Ser Phe

1 5 10

<210> 277

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 277

Gln Gln Ser Lys Asp Val Arg Trp Arg His Gln Ala

1 5 10

<210> 278

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 278

Ala Ala Pro

1

<210> 279

<211> 479

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 279

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 Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln
 165 170 175
 Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn
 180 185 190
 Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
 210 215 220

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

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

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

405 410 415

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp

420 425 430

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

435 440 445

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

450 455 460

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

465 470 475

<210> 280

<211> 1437

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 280

```

gaggtccagc tggtaggagtc tggaggaggc ctggtgcagc caggaggctc cctgaggctg      60
tcttgccagc ccagcggata caccttcagc tcctattgga tcgagtgggt gagacaggcc      120
ccaggcaagg gcctggagtg gatcggagag atcctgccag gaggaggcga taccaactac      180
aatgagatct tcaagggccg ggccacattt tccgccgaca cctctaagaa cacagcctat      240
ctgcagatga atagcctgag ggccgaggat accgccgtgt actattgcac acggagagtg      300

ccaatcagge tggactactg gggacagggc accctggtga cagtgtctag cgtggaggga      360
ggcagcggag gctccggagg ctctggaggc agcggaggag tggacgatat ccagctgacc      420
cagagccctt cctctctgtc tgccagcgtg ggcgataggg tgaccatcac ctgtaaggcc      480
tcccagtctg tggactacga gggcgattcc tttctgaact ggtatcagca gaagcccggc      540
aaggccccta agctgctgat ctatgcagcc agcaatctgg agtccggagt gccatctcgc      600
ttcagcggct ccggctctgg aaccgacttt accctgacaa tcagctccct gcagcctgag      660
gatttcgcca catactattg tcagcagtcc aacgaggacc cactgacctt tggccagggc      720

acaaaggtgg aaatcaaagc agcagagcca aagtcacccg ataagacca tacctgtccc      780
ccttgcccgg cgccagaggc agcaggagga ccaagcgtgt tctgtttcc acctaaagccc      840
aaagacaccc tgatgattag ccgaaccctt gaagtcacat gcgtggctgt gtccgtgtct      900
    
```

cacgaggacc cagaagtcaa gttcaactgg tacgtggatg gcgtcgaggt gcataatgcc 960
 aagacaaaac cccgggagga acagtacaac agcacctata gagtctgttc cgtcctgaca 1020
 gtgctgcacc aggattggct gaacggcaag gaatataagt gcaaagtgtc caataaggcc 1080
 ctgcccgctc ctatcgagaa aaccatttct aaggcaaaag gccagcctcg cgaaccacag 1140

gtctactgtc tgcctccatc cgggacgag ctgacaaaga accaggtctc tctgctgtgc 1200
 ctggtgaaag gcttctatcc atcagatatt gctgtggagt gggaaagcaa tgggcagccc 1260
 gagaacaatt acctgacttg gccccctgtg ctggactctg atgggagttt ctttctgtat 1320
 tctaagtga ccgtggataa aagtaggtgg cagcagggaa atgtctttag ttgttcagtg 1380
 atgcatgaag cctgcataa ccactacacc cagaaaagcc tgtccctgtc ccccgga 1437

<210> 281

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 281

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 Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Glu Ile Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 282

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 282

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5

<210> 283

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 283

Thr Arg Arg Val Pro Ile Arg Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 284

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 284

Ile Leu Pro Gly Gly Gly Asp Thr

1 5

<210> 285

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 285

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Glu
 20 25 30
 Gly Asp Ser Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 286

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 286

Gln Ser Val Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Phe
 1 5 10

<210> 287

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 287

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 288

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 288

Ala Ala Ser

1

<210> 289

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 289

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

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

100 105 110

<210> 290

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 290

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

35 40 45

Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 291

<211> 484

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 291

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Leu Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 355 360 365
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 370 375 380
 Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 385 390 395 400
 Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 405 410 415

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp
 420 425 430
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 435 440 445
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 450 455 460
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 465 470 475 480

Leu Ser Pro Gly

<210> 292

<211> 1452

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 292

gaggtccagc tggaggagag cggaggaggc ctggtgaagc caggaggctc tctgaggctg 60
 agctgcgcag cctccggctt cacctttggc gactacgccc tgtcctggtt caggcaggcc 120
 cctggcaagg gcctggagtg ggtggcgctg tctagaagca aggcctacgg cggcaccaca 180
 gattatgccg cctctgtgaa gggccggttt accatcagca gagacgattc caagtctaca 240
 gcctatctgc agatgaacag cctgaagacc gaggacacag ccgtgacta ttgcgccagc 300

 tccggctact ctacggctg gacccattc gattattggg gccagggcac cctggtgaca 360
 gtgtcctctg tggaggaggc ctccggaggc tctggaggca gcggcggctc cggaggagtg 420
 gaccagtccg tgctgacaca gccacctagc gcctccgaa ccccaggaca gagagtgaca 480
 atctcttgta gcggcagctc ctctaacatc ggctccaaca ccgtgaattg gtaccagcag 540
 ctgccaggca cagccccaa gctgctgac ttcaattatc accagaggcc ttctggcgtg 600
 ccagatcgct tticcggctc taagagcggc agctccgct ctctggccat cagcggcctg 660
 cagtccgagg acgaggcaga ttactattgt gccgcctggg acgatagcct gaatggctgg 720

 gtgtttggcg gcggcaccaa gctgactgtc ctggctgctg aacaaaaatc atccgataag 780
 acccacactt gccaccctg cccggcgcca gaggcagcag gaggaccaag cgtgttcctg 840
 tttccacca agcccaaaga caccctgatg attagccgaa cccctgaagt cacatgcgtg 900
 gtctgtccg tgtctcacga ggaccagaa gtcaagtca actggtacgt ggatggcgtc 960
 gaggtgcata atgccaagac aaaaccccg gaggaacagt acaacagcac ctatagagtc 1020
 gtgtccgtcc tgacagtgtc gcaccaggat tggctgaacg gcaaggaata taagtcaaaa 1080
 gtgtccaata aggcctgcc cgctctatc gagaaaacca tttctaaggc aaaaggccag 1140

 cctcgcgaac cacaggtcta cgtgtgcct ccatcccggg acgagctgac aaagaaccag 1200
 gtctctctgc tgtccctggt gaaaggcttc tatccatcag atattgctgt ggagtgggaa 1260
 agcaatgggc agcccagaaa caattacctg acttggcccc ctgtgctgga ctctgatggg 1320
 agtttctttc tgtattctaa gctgaccgtg gataaaaagta ggtggcagca gggaaatgtc 1380
 tttagtgtt cagtgatgca tgaagccctg cataaccact acaccagaaa aagcctgtcc 1440
 ctgtccccg ga 1452

<210> 293

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 293

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Ala Leu Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

Tyr Cys Ala Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Thr Pro Phe Asp Tyr

 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 294

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 294

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala

1 5

<210> 295

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 295

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

1 5 10

<210> 296

<211> 10

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 296

Ser Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr

1 5 10

<210> 297

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 297

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Phe Asn Tyr His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100	105	110
-----	-----	-----

<210> 298

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 298

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1 5

<210> 299

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 299

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val

1 5 10

<210> 300

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 300

Asn Tyr His

1

<210> 301

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 301

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

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

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

<210> 302

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 302

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp

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

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser Trp Tyr
 165 170 175
 Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Gly Val Asn
 180 185 190
 Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly
 195 200 205

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

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

 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 340 345 350
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 355 360 365
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 370 375 380
 Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 385 390 395 400

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

405 410 415
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro
 420 425 430
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 435 440 445
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 465 470 475 480
 Pro Gly

<210> 304

<211> 1446

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 304

caggtcgagc tggatgagtc cggagccgag gtgaagaagc cggcgagtc tctgaagatc 60
 agctgcaagg gctctggeta cagcttcacc tctattgga tggatgggt gcggcaggcc 120
 cctggcaagg gcctggagtg gatgggcatc atcgacctg gcgattctcg gaccagatac 180

 tctccaagct ttcagggccca ggtgaccatc agcggcgaca agtccatctc tacagcctat 240
 ctgcagtgga gctccctgaa ggccagcgat accgcatgt actattgctc caggggcccag 300
 ctgtacggag gaacatafat ggacggatgg ggacagggca ccctggtgac agtgtctagc 360
 gtggagggag gctctggagg cagcggagge tccggaggct ctggaggagt ggacgatatc 420
 gcctgaccc agccagccag cgtgtccggc tctcccggcc agtccatcac aatctcttgt 480
 accggacat cctctgatat cggcggctac aacagcgtgt cctggtatca gcagcacccc 540
 ggcaaggccc ctaagctgat gatctacggc gtgaacaata ggccaagcgg cgtgtccaac 600

 cgcttctctg gcagcaagtc cggcaatacc gccagcctga caatctccgg cctgcaggca 660
 gaggacgagg cagattacta ttgtagctcc tatgacatcg agtccggcac ccccgtgttt 720
 ggaggaggca caaagctgac agtctctggct gctgaaccaa aatcatccga taagacccat 780
 acctgcccc cctgcccggc gccagaggca gcaggaggac caagcgtgtt cctgtttcca 840

cccaagccca aagacacct gatgattagc cgaaccctg aagtcacatg cgtggctgtg 900
 tccgtgtctc acgaggacc agaagtcaag ttcaactggt acgtggatgg cgtcgaggtg 960
 cataatgcca agacaaaacc ccgggaggaa cagtacaaca gcacctatag agtcgtgtcc 1020

 gtcctgacag tgctgcacca ggattggctg aacggcaagg aatataagtg caaagtgccc 1080
 aataaggccc tgcccgtcc tategagaaa accatttcta aggcaaaagg ccagcctcgc 1140
 gaaccacagg tctactgtct gcctecatcc cgggacgagc tgacaaagaa ccaggtctct 1200
 ctgctgtgcc tggatgaaagg cttctatcca tcagatattg ctgtggagtg ggaaagcaat 1260
 gggcagcccc agaacaatta cctgacttgg cccctgtgc tggactctga tgggagtttc 1320
 tttctgtatt ctaagctgac cgtggataaa agtaggtggc agcagggaaa tgtctttagt 1380
 tgttcagtga tgcatgaagc cctgcataac cactacacc agaaaagcct gtcctgtcc 1440

cccgga 1446

<210> 305

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 305

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly Trp Gly Gln

100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 306
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 306
 Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5
 <210> 307
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 307
 Ala Arg Gly Gln Leu Tyr Gly Gly Thr Tyr Met Asp Gly
 1 5 10
 <210> 308
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 308
 Ile Asp Pro Gly Asp Ser Arg Thr
 1 5
 <210> 309
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 309

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr

 20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

 35 40 45

Met Ile Tyr Gly Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile Glu

 85 90 95

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

 100 105 110

<210> 310

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 310

Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Ser

1 5

<210> 311

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 311

Ser Ser Tyr Asp Ile Glu Ser Ala Thr Pro Val

1 5 10

<210> 312

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 312

Gly Val Asn

1

<210> 313

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 313

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

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

100 105 110

<210> 314

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 314

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

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

<210> 315

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 315

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr
 20 25 30

Ala Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ala Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Ala Ala Ala Ala Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Leu 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 Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Ser 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

atggccgccc ccgcccctgac cagcgaggat agcgcctgtg actattgtgc cagggcagca 300
gcagcaggag ccgactactg ggggcagggg actactctga ctgtgagctc cgctagcacc 360

aaggacctt ccgtgttccc actggcacca agctccaagt ctacaagcgg aggaaccgcc 420
gccctgggat gtctggtgaa ggattacttc ccagagcccg tgaccgtgtc ttggaacagc 480
ggggccctga ccagcggagt gcacacctt cctgccgtgc tgcagtctag cggcctgtat 540
tcctgtcct ctgtggtcac agtgccaagc tcctctctgg gcacacagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagccatc caataccaag gtcgacaaga aggtggagcc caagtcttgt 660
gataagacac acacctgcc acctgtccg gcgccagagg cagcaggagg accaagcgtg 720
ttcctgtttc cacccaagcc taaggacaca ctgatgatct ccaggacacc agaggtgacc 780

tgctggtgg tgcctgtgc tcacaggac cccgaggtga agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcaaatgc caagaccaag cccagggagg agcagtataa ctctacatac 900
cgcgtggtga gcgtgctgac cgtgtgtcac caggattggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggatg gcaataaggc cctgcccgcc cctatcgaga agaccatctc caaggccaag 1020
ggccagcctc gcgaaccaca ggtgtactgt tacctecat ctagagacga getgacaaag 1080
aaccaggtga gcctgacctg tctggtgaag ggcttttatc ccagcgatat cggcgtggag 1140
tgggagtcca atggccagcc tgagaacaat tacaagacaa cccccctgt gctggactcc 1200

gatggctctt tcgcccctgt gtccaagctg accgtggaca agtctcggtg gcagcagggc 1260
aacgtgttca gctgttccgt gatgcacgag gcaactgcaca atcactacac ccagaagtca 1320
ctgtcactgt ccccagc 1338

<210> 317

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 317

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile His Trp Ala Lys Gln Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Tyr Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Phe

50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ala Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 318

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 318

Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ala
 1 5

<210> 319

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 319

Ala Arg Ala Ala Ala Ala Gly Ala Asp Tyr
 1 5 10

<210> 320

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 320

Ile Ala Pro Ala Ala Gly Ala Ala

1 5

<210> 321

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 321

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

<210> 322

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 322

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

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

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

<210> 323

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 323

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp

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

65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 100 105

<210> 324
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 324

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Leu Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Thr Pro Ser Leu
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 325

<211> 1335

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 325

gaggtcaagc tggatggagtc tggaggagc ctggtgcagc caggaggctc tctgaagctg	60
agctgcgccg cctccggctt cgacttttcc cggtactgga tgtcttgggt gagacaggcc	120
cccggcaagg gcctggagtg gatcggcgag atcaacctgg atagctccac catcaattac	180
acacctagcc tgaaggacaa gttcatcatc tccagggata acgccaagaa taccctgtat	240
ctgcagatgt ctaaggtgcg gagcgaggac acagccctgt actattgtgc acgcagatac	300
gatgctatgg attattgggg cgagggaacc tcagtcaccg tctcttctgc tagcaccaag	360
ggaccttccg tgttcccact ggcaccaagc tccaagtcta caagcggagg aaccgcccgc	420
ctgggatgtc tggatgaagga ttacttccca gagcccgtga ccgtgtcttg gaacagcggg	480
gccctgacca gcggagtgca cacctttcct gccgtgctgc agtctagcgg cctgtattcc	540
ctgtcctctg tggtcacagt gccaaagctcc tctctgggca cacagaccta catctgcaac	600
gtgaatcaca agccatccaa taccaaggtc gacaagaagg tggagcccaa gtcttgtgat	660
aagacacaca cctgcccacc ttgtccggcg ccagaggcag caggaggacc aagcgtgttc	720
ctgtttccac ccaagcctaa ggacacactg atgatctcca ggacaccaga ggtgacctgc	780
gtggtgggtgt ccgtgtctca cgaggacccc gaggtgaagt tcaactggtc cgtggatggc	840
gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtataactc tacataccgc	900
gtggtgagcg tgctgacctg gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgc	960
aaggtgagca ataaggccct gcccgccct atcgagaaga ccatctccaa ggccaagggc	1020
cagcctcgcg aaccacaggt gtacgtgtac cctccatcta gagacgagct gacaaagaac	1080
caggtgagcc tgacctgtct ggtgaagggc ttttatccca gcgatatcgc cgtggagtgg	1140
gagtccaatg gccagcctga gaacaattac aagacaaccc cccctgtgct ggactccgat	1200

ggctctttcg ccctgggtgc caagctgacc gtggacaagt ctcggtggca gcagggcaac 1260

gigttcagct gttccgtgat gcacgaggca ctgcacaatc actacacca gaagtcactg 1320

tcaactgtccc caggc 1335

<210> 326

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 326

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 327

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 327

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp

1 5

<210> 328

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 328

Ala Arg Arg Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 329

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 329

Ile Asn Leu Asp Ser Ser Thr Ile

1 5

<210> 330

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 330

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

<210> 331

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 331

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

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

 85 90 95
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 100 105 110

<210> 332

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 332

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 333

<211> 478

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 333

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

 Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln
 130 135 140
 Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser
 145 150 155 160

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

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

 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu

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

 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 355 360 365
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
 370 375 380
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu
 385 390 395 400
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 405 410 415

 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser
 420 425 430
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 435 440 445
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 450 455 460
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 465 470 475

<210> 334

<211> 1434

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 334

gaggtcaagc tgcaggagag cggaccaggc ctggtggccc cctcccagtc tctgagcgtg 60

acctgcacag tgtctggcgt gacgctgcc gactacggcg tgtcttgat cagacagccc 120

cctagaaagg gcctggagtg gctgggctg atctggggct ccgagacaac atactataac 180
 tctgcctga agagcagact gaccatcatc aaggacaact ccaagtctca ggtgttcctg 240
 aagatgaaca gcctgcagac cgacgataca gccatctact attgtgcca gcactactat 300

tacggcggca gctatgcat ggattactgg ggccagggca cctccgtgac agtgagctcc 360
 gtggaggag gctccggagg ctctggaggc agcggcggct ccggcggcgt ggacgatatc 420
 cagatgacce agaccacatc tagcctgagc gcctccctgg gcgacagggt gacaatctcc 480
 tgccgcct ctcaggatat cagcaagtat ctgaattggt accagcagaa gcctgatggc 540
 accgtgaage tgctgatcta tcacacatcc cggctgcaact ctggcgtgcc aagcaggttt 600
 tctggcagcg gctccggaac cgactactcc ctgacaatct ctaacctgga gcaggaggat 660
 atcgccacct atttctgtca gcagggcaat acctgcctt acacatttgg cggcggcaca 720

aagctggaaa tcaccgcagc agaaccacaaa tctccgata aaactcacac ttgccccct 780
 tgcccgccg cagaggcagc aggaggacca agcgtgttcc tgtttccacc caagcccaaa 840
 gacaccctga tgattagccg aaccctgaa gtcacatgcg tggctgtgtc cgtgtctcac 900
 gaggaccag aagtcaagtt caactggtac gtggatggcg tcgaggtgca taatgccaag 960
 acaaaacccc gggaggaaca gtacaacagc acctatagag tcgtgtccgt cctgacagtg 1020
 ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggaa tataagtca aagtgtcaa taaggcctg 1080
 cccgtccta tegagaaaac catttctaag gcaaaaggcc agcctcgca accacaggtc 1140

tacgtgctgc ctccatccg ggacgagctg acaaagaacc aggtctctct gctgtgctg 1200
 gtgaaaggct tctatccatc agatattgct gtggagtggg aaagcaatgg gcagcccgag 1260
 aacaattacc tgacttgccc ccctgtgctg gactctgatg ggagtttctt tctgtattct 1320
 aagctgaccg tggataaaag taggtggcag cagggaatg tctttagttg ttcagtgatg 1380
 catgaagccc tgcataacca ctacaccag aaaagcctgt ccctgtcccc cgga 1434

<210> 335

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 335

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

1 5 10 15

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

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 336

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 336

Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
 1 5

<210> 337

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 337

Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 338

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 338

Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr

1 5

<210> 339

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 339

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr

100 105

<210> 340

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 340

Gln Asp Ile Ser Lys Tyr

1 5

<210> 341

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 341

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 342

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 342

His Thr Ser

1

<210> 343

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 343

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30
 Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110
 <210> 344
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 344
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 1 5 10 15
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

35 40 45
 Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 50 55 60
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 65 70 75 80
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100

105

<210> 345

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 345

Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 346

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 346

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 347

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 347

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 348

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

6xHis tag

<400> 348

His His His His His His

1 5

<210> 349

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 349

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 350

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 350

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25