



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년01월04일
(11) 등록번호 10-1815265
(24) 등록일자 2017년12월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) C12N 15/13 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0071185
(22) 출원일자 2013년06월20일
심사청구일자 2015년10월05일
(65) 공개번호 10-2014-0147606
(43) 공개일자 2014년12월30일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020120135868 A
US20070092507 A1*
KR1020080106432 A
KR1020080113301 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한올바이오파마주식회사
대전광역시 대덕구 상서당1길 43 (상서동)
(72) 발명자
김성욱
경기도 성남시 분당구 구미로144번길 25, 102동 304호 (구미동, 삼환빌라)
박승국
서울특별시 강남구 광평로9길 34, 106동 202호 (일원동, 푸른마을아파트)
(74) 대리인
이처영, 장제환
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 19 항

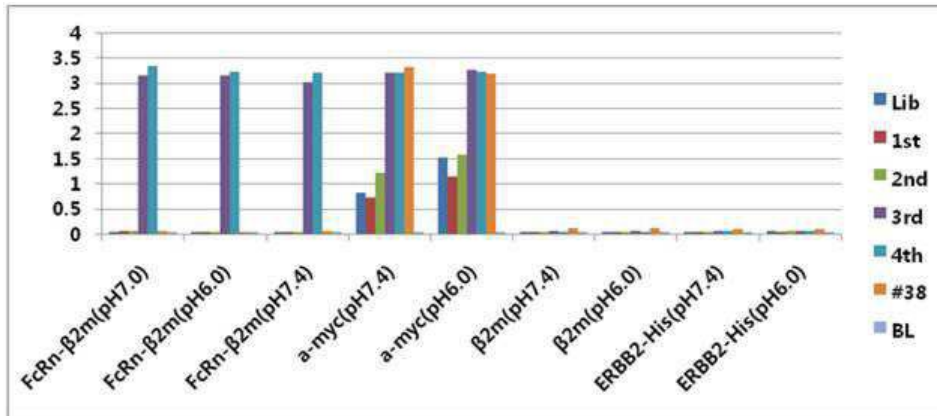
심사관 : 노은주

(54) 발명의 명칭 **FcRn 특이적 인간 항체 및 이를 포함하는 자가면역 질환 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 IgG에 고친화성을 갖는 수용체인 FcRn에 특이적이 인간 항체, 이를 제조하는 방법, 그러한 항체를 포함하는 자가면역 질환 치료용 조성물 및 이를 이용한 자가면역 질환의 치료 및 진단 방법에 대한 것으로, 본 발명에 따른 FcRn 특이적 항체는 FcRn에 IgG 등과 비경합적으로 결합하여 혈중 내(serum) 병인성 자가항체(auto-antibody)의 양을 감소시킴으로써 자가면역질환(auto-immune disease)에 대한 치료용 및 진단용으로 활용이 가능하다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

정재갑

경기도 수원시 권선구 권중로 110, 610동 1204호
(권선동, 보성유원푸른마을아파트)

김민선

경기도 성남시 분당구 매화로37번길 7-10, 301호
(야탑동)

김은선

경기도 수원시 팔달구 중부대로223번길 20-7, 610호
(우만동, 준용빌딩)

허정행

경기도 수원시 영통구 광교로 145, 13층 (이의동,
경기바이오센터)

송영정

경기도 수원시 영통구 광교로 145, 13층 (이의동,
경기바이오센터)

용해영

경기도 수원시 영통구 매영로310번길 12, 531동
806호 (영통동, 신나무실5단지아파트)

신동욱

경기도 수원시 팔달구 권광로348번길 17-9, 102호
(우만동, 하이빌)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KDDF-201206-04

부처명 지식경제부

연구관리전문기관 범부처 전주기 사업단

연구사업명 범부처전주기 신약개발사업

연구과제명 신규작용기전의 중증 자가면역질환 치료 항체 개발

기여율 1/1

주관기관 한올바이오파마주식회사

연구기간 2012.09.01 ~ 2014.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

다음의 표에 기재된 중쇄 가변영역 CDR1, CDR2 및 CDR3; 및 경쇄 가변영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 FcRn 특이적 항체, 또는 그러한 항체의 항원 결합 단편에 있어서,

서열번호 2의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 146의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 14의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 158의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 16의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 160의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 289의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 290의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 291의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 292의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 18의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 162의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 20의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 164의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 22의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 166의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 24의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 168의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 26의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 170의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 28의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 172의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 30의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 174의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 118의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 262의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 120의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 264의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 122의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 266의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 124의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 268의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 126의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 270의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 128의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 272의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 130의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 274의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 132의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 276의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 134의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 278의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 136의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 280의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 138의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 282의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 140의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 284의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3;

서열번호 142의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 286의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3; 또는

서열번호 144의 중쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3, 서열번호 288의 경쇄 가변영역에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는

FcRn 특이적 항체, 또는 그러한 항체의 항원 결합 단편.

중쇄 가변영역 CDR				경쇄 가변영역 CDR			
서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3	서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3
2	EYGMH	GVSWSNGSIAYAD SVRG	GRSMDV	146	GPLRGQPAYLDP	DVTKRPS	SSYSSSTFYV
14	SYGIH	GIFYDGSQVKYAD SVKG	RNLLDY	158	TGSSSDVGGYNYVS	DVTKRPS	SSYSSSTFYV
16	SYAMH	VISYDGSNKYYAD SVKG	GSGGRDAFDV	160	RASQSISSRLA	KASSLET	QQTNSFPLT
289	EYGMH	GVSWSNGSIAYAD SVRG	GRSMDV	290	TGSSSDVGGYNYVS	DVTKRPS	SSYSSSTFYV
291	SYAMH	VISYDGSNKYYAD SVKG	GSGGRDAFDV	292	RASQSISSRLA	KASSLET	QQTNSFPLT
18	EYGMH	GVSWSNGSIAYAD SVRG	GRYSDV	162	TGSSSDVGGYNYVS	DVTKRPS	ASYSSNTFYV
20	EYGMH	GVSWSNGSIAYAD SVRG	GRMLDV	164	TGSSSDVGGYNYVS	DVTKRPS	GSYNNNTFYV
22	EYGMH	GVSWSNGSIAYAD SVRG	GRTMDV	166	TGSSSDVGGYNYVS	DVTKRPS	GSYSSNTFYV
24	EYGMH	GVSWSNGSIAYAD SVRG	GRSLDV	168	TGSSSDVGGYNYVS	DVTKRPS	ASYSSNTFYV
26	EYGMH	GVSWSNGSIAYAD SVRG	GRLLDV	170	TGSSSDVGGYNYVS	DVTKRPS	GSYSNNNFYV
28	EYGMH	GVSWSNGSIAYAD SVRG	GRLFDV	172	TGSSSDVGGYNYVS	DVTKRPS	GSYSNSNFYV
30	EYGMH	GVSWSNGSIAYAD SVRG	GRYLDV	174	TGSSSDVGGYNYVS	DVTKRPS	GSYDSNTFYV
32	EYGMH	GVSWSNGSIAYAD SVRG	GRLLDV	176	TGSSSDVGGYNYVS	DVTKRPS	GAYSNTNFYV

중쇄 가변영역 CDR				경쇄 가변영역 CDR			
서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3	서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3
34	TYGMN	GISYNGGTAYAD SVRG	GRYSDV	178	GGSSSDVGGYNYVS	DVNRKPS	GSYDSNTFYV
38	AYGMH	GISYNSGTKAYAD SVKG	GRYSDV	182	GGSSSNI GG YNYVS	DVNRKPS	ASYSNSNFYV
40	AYGMH	GVSYNSGTAYAD SVRG	GRYSDV	184	SGSSSNVGSYNYVS	DVTKRPS	GSYSNSNFYV
42	EYGMH	GISYNSGNKAYAD SVRG	GRYSDV	186	SGSSSNI GG YNYVS	DVSKRPS	GSYDSNTFYV
44	SYGMH	GISYNGGTAYAD SVRG	GRYSDV	188	SGSSSNI GG YNYVS	DVNERPS	GSYSNNNFYV
46	AYGMN	GISYNSGTAYAD SVRG	GRYSDV	190	GGSSSNVGGYNYVS	DVSNRPS	GSYSNSNFYV
48	NYGMN	GISYNSGTKAYAD SVKG	GRYSDV	192	SGSSSDI GG YNYVS	DVNRKPS	ASYSNTFYV

중쇄 가변영역 CDR				경쇄 가변영역 CDR			
서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3	서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3
50	SYGMH	GISYNGGSKAYAD SVRG	GRYSDV	194	SGSSSNI GSYNYVS	DVDRPS	GSYSSNTFYV
52	KYGMN	GISYNSGNTAYAD SVRG	GRYSDV	196	AGSSSDIGGYNYVS	DVSKRPS	GSYDSNTFYV
54	AYGMH	GISYNSGTTAYAD SVKG	GRYSDV	198	AGSSSNI GGYNYVS	DVSKRPS	GSYSNSNFYV
56	TYGMH	GISYNAGNKAYAD SVRG	GRYSDV	200	SGSSSNVGSYNYVS	DVNNRPS	GSYSSNTFYV
58	AYGMH	GVSYDAGNTAYAD SVRG	GRYSDV	202	SGSSSNI GSYNYVS	DVDRPS	GSYSSNTFYV
60	AYGMN	GISYNAGSTAYAD SVRG	GRYSDV	204	TGSSSDVGGYNYVS	DVTNRPS	GSYDSNTFYV
62	AYGMN	GISYNAGNKAYAD SVRG	GRYSDV	206	SGSSSNI GSYNYVS	DVNRPS	ASYSSNTFYV
64	NYGMH	GISYDAGTTAYAD SVKG	GRYSDV	208	GGTSSNIGGYNYVS	DVTNRPS	GSYSNTNFYV
66	AYGMH	GISYNAGNKAYAD SVRG	GRYSDV	210	AGSSSNI GGYNYVS	DVSKRPS	GSYSNSNFYV
68	SYGMH	GISYNSGNKAYAD SVKG	GRYSDV	212	SGTSSDIGGYNYVS	DVSKRPS	GSYSNNFYV
70	AYGMN	GISYNGGTKAYAD SVRG	GRYSDV	214	GGTSSNIGGYNYVS	DVDRPS	ASYSSNTFYV
72	TYGMH	GISYNSGTTAYAD SVRG	GRYSDV	216	AGSSSNI GSYNYVS	DVSNRPS	GSYDSNTFYV

중쇄 가변영역 CDR				경쇄 가변영역 CDR			
서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3	서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3
74	KYGMH	GISYNAGSKAYAD SVKG	GRYSDV	218	AGSSSNI GGYNYVS	DVSDRPS	GSYDSNTFYV
76	AYGMN	GISYNSGNTAYAD SVRG	GRYSDV	220	AGSSSDIGGYNYVS	DVSRPS	GSYDSNTFYV
78	AYGMH	GISYNSGSKAYAD SVKG	GRYSDV	222	SGSSSDVGGYNYVS	DVSRPS	GSYDSNTFYV
80	NYGMN	GISYDSGNKAYAD SVKG	GRYSDV	224	GGSSSNI GGYNYVS	DVTKRPS	ASYSSNTFYV
82	AYGMH	GISYNGGTTAYAD SVKG	GRYSDV	226	GGTSSDVGSYNYVS	DVNRPS	GSYSNSNFYV
84	AYGMN	GVSYNAGNKAYAD SVRG	GRYSDV	228	TGSSSNVGGYNYVS	DVSKRPS	GSYSSNTFYV
86	TYGMH	GISYDSGTTAYAD SVKG	GRYSDV	230	SGTSSDIGGYNYVS	DVTEPPS	ASYSSNTFYV
88	AYGMN	GISYNSGNTAYAD SVRG	GRYSDV	232	AGTSSNIGGYNYVS	DVDRPS	GSYDSNTFYV
90	KYGMH	GVSYNAGTTAYAD SVRG	GRYSDV	234	TGSSSNI GGYNYVS	DVTNRPS	GSYSNSNFYV
92	TYGMH	GISYNSGNTAYAD SVKG	GRYSDV	236	GGSSSNI GSYNYVS	DVTKRPS	GSYDSNTFYV
94	AYGMN	GISYNAGNKAYAD SVRG	GRYSDV	238	SGTSSNVGGYNYVS	DVSDRPS	GSYSNSNFYV
96	AYGMN	GISYNAGNTAYAD SVKG	GRYSDV	240	GGSSSNVGGYNYVS	DVSKRPS	GSYSNSNFYV

중쇄 가변영역 CDR				경쇄 가변영역 CDR			
서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3	서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3
98	AYGMH	GISYNSGTTAYAD SVRG	GRYSDV	242	TGSSSDVGGYNYVS	EVNKRPS	ASYSSNTFYV
100	NYGMN	GISYNSGTKAYAD SVKG	GRYSDV	244	SGTSSNVGGYNYVS	DVNRKPS	GSYSNSNFYV
102	NYGMH	GISYNSGNKAYAD SVKG	GRYSDV	246	SGSSSDIGGYNYVS	DVTDRPS	GSYSNNNFYV
104	AYGMH	GISYDAGNIAYAD SVRG	GRYSDV	248	AGTSSNIGGYNYVS	DVSNRPS	ASYSSNTFYV
106	AYGMN	GVSYNSGNKAYAD SVRG	GRYSDV	250	SGTSSDVGGYNYVS	DVTKRPS	GSYSNTFYV
108	TYGMN	GISYNAGTKAYAD SVRG	GRYSDV	252	AGSSSNVGGYNYVS	DVTKRPS	GSYSNSNFYV
110	KYGMH	GISYNAGTTAYAD SVKG	GRYSDV	254	TGSSSDVGGYNYVS	DVTDRPS	GSYSNSNFYV
112	AYGMN	GISYNGGNKAYAD SVRG	GRYSDV	256	TGTSSNVGSYNYVS	DVNDRPS	GSYDSNTFYV
114	GYGMH	GISYNSGSTAYAD SVRG	GRYSDV	258	TGTSSNIGGYNYVS	DVTKRPS	GSYSNSNFYV
116	AYGMH	GVSYNAGTTAYAD SVRG	GRYSDV	260	GGSSSDVGGYNYVS	EVSNRPS	GSYSNSNFYV
118	TYGMH	GVSYNSGNKAYAD SVKG	GRYSDV	262	GGTSSDVGGYNYVS	DVNDRPS	GSYSNNNFYV
120	NYGMH	GISYNSGNTGYAD SVRG	GRYSDV	264	AGSSSNVVSYNYVS	DVNRKPS	GSYDSNTFYV

중쇄 가변영역 CDR				경쇄 가변영역 CDR			
서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3	서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3
122	AYGMH	GISYDAGNTAYAD SVRG	GRYSDV	266	TGSSSNIGGYNYVS	EVNNRPS	ASYSSNTFYV
124	TYGMH	GVSYNSGSKAYAD SVKG	GRYSDV	268	AGSSSNIGGYNYVS	DVNDRPS	GSYSNSNFYV
126	RYGMH	GVSYDGGTTAYAD SVRG	GRYSDV	270	TGTSSNIGSYNYVS	DVNRKPS	GSYDSNTFYV
128	EYGMH	GISYDAGSTAYAD SVRG	GRYSDV	272	AGSSSNVGGYNYVS	EVSNRPS	GSYDSNTFYV
130	NYVMN	TVSYDGSNKYYAD SVKG	GS-RRDAFDV	274	RASQSISNRLA	KASNLES	QQTNSFPLT
132	NYAMN	IISYDSSSKYYAD SVKG	GSGRRDAFDV	276	QASQGISNRLA	KASNLQS	QQTNSFPLT
134	NYAMH	VVSYDGGNIYYAD SVKG	GSGRRDAFDV	278	RASQSISNRLA	KASSLQS	QQTNSFPLT
136	NYDIH	VVSYDGSNTYYAD SVKG	GSGRRDAFDV	280	RASQSISNRLA	KASNLQS	QQTNSFPLT
138	SYATH	VVSYDGGSKYYAD SVKG	GSGRRDAFDV	282	QASQSISRLA	KASSLQS	QQTNSFPLT
140	DYDMH	VISYDGGSKYYAD SVKG	GSGRRDAFDV	284	QASQGISNRLA	KASNLET	QQTNSFPLT
142	NYIYN	SVSYDGGSIYYAD SVKG	GSGRRDAFDV	286	QASQIRNRLA	KASNLQS	QQTNSFPLT
144	SYAMH	VISYDGSNKYYAD SVKG	GSGRRDAFDV	288	RASQSISRLA	KASSLET	QQTNSFPLT

청구항 6

하기 (1) 내지 (69)에서 선택된 가변영역을 포함하는 FcRn 특이적 항체, 또는 그러한 항체의 항원 결합 단편.

- (1) 서열번호 2의 중쇄 가변영역과 서열번호 146의 경쇄 가변영역;
- (2) 서열번호 14의 중쇄 가변영역과 서열번호 158의 경쇄 가변영역;
- (3) 서열번호 16의 중쇄 가변영역과 서열번호 160의 경쇄 가변영역;
- (4) 서열번호 18의 중쇄 가변영역과 서열번호 162의 경쇄 가변영역;
- (5) 서열번호 20의 중쇄 가변영역과 서열번호 164의 경쇄 가변영역;
- (6) 서열번호 22의 중쇄 가변영역과 서열번호 166의 경쇄 가변영역;

- (7) 서열번호 24의 중쇄 가변영역과 서열번호 168의 경쇄 가변영역;
- (8) 서열번호 26의 중쇄 가변영역과 서열번호 170의 경쇄 가변영역;
- (9) 서열번호 28의 중쇄 가변영역과 서열번호 172의 경쇄 가변영역;
- (10) 서열번호 30의 중쇄 가변영역과 서열번호 174의 경쇄 가변영역;
- (11) 서열번호 32의 중쇄 가변영역과 서열번호 176의 경쇄 가변영역;
- (12) 서열번호 34의 중쇄 가변영역과 서열번호 178의 경쇄 가변영역;
- (13) 서열번호 36의 중쇄 가변영역과 서열번호 180의 경쇄 가변영역;
- (14) 서열번호 38의 중쇄 가변영역과 서열번호 182의 경쇄 가변영역;
- (15) 서열번호 40의 중쇄 가변영역과 서열번호 184의 경쇄 가변영역;
- (16) 서열번호 42의 중쇄 가변영역과 서열번호 186의 경쇄 가변영역;
- (17) 서열번호 44의 중쇄 가변영역과 서열번호 188의 경쇄 가변영역;
- (18) 서열번호 46의 중쇄 가변영역과 서열번호 190의 경쇄 가변영역;
- (19) 서열번호 48의 중쇄 가변영역과 서열번호 192의 경쇄 가변영역;
- (20) 서열번호 50의 중쇄 가변영역과 서열번호 194의 경쇄 가변영역;
- (21) 서열번호 52의 중쇄 가변영역과 서열번호 196의 경쇄 가변영역;
- (22) 서열번호 54의 중쇄 가변영역과 서열번호 198의 경쇄 가변영역;
- (23) 서열번호 56의 중쇄 가변영역과 서열번호 200의 경쇄 가변영역;
- (24) 서열번호 58의 중쇄 가변영역과 서열번호 202의 경쇄 가변영역;
- (25) 서열번호 60의 중쇄 가변영역과 서열번호 204의 경쇄 가변영역;
- (26) 서열번호 62의 중쇄 가변영역과 서열번호 206의 경쇄 가변영역;
- (27) 서열번호 64의 중쇄 가변영역과 서열번호 208의 경쇄 가변영역;
- (28) 서열번호 66의 중쇄 가변영역과 서열번호 210의 경쇄 가변영역;
- (29) 서열번호 68의 중쇄 가변영역과 서열번호 212의 경쇄 가변영역;
- (30) 서열번호 70의 중쇄 가변영역과 서열번호 214의 경쇄 가변영역;
- (31) 서열번호 72의 중쇄 가변영역과 서열번호 216의 경쇄 가변영역;
- (32) 서열번호 74의 중쇄 가변영역과 서열번호 218의 경쇄 가변영역;
- (33) 서열번호 76의 중쇄 가변영역과 서열번호 220의 경쇄 가변영역;
- (34) 서열번호 78의 중쇄 가변영역과 서열번호 222의 경쇄 가변영역;
- (35) 서열번호 80의 중쇄 가변영역과 서열번호 224의 경쇄 가변영역;
- (36) 서열번호 82의 중쇄 가변영역과 서열번호 226의 경쇄 가변영역;
- (37) 서열번호 84의 중쇄 가변영역과 서열번호 228의 경쇄 가변영역;
- (38) 서열번호 86의 중쇄 가변영역과 서열번호 230의 경쇄 가변영역;
- (39) 서열번호 88의 중쇄 가변영역과 서열번호 232의 경쇄 가변영역;
- (40) 서열번호 90의 중쇄 가변영역과 서열번호 234의 경쇄 가변영역;
- (41) 서열번호 92의 중쇄 가변영역과 서열번호 236의 경쇄 가변영역;
- (42) 서열번호 94의 중쇄 가변영역과 서열번호 238의 경쇄 가변영역;

- (43) 서열번호 96의 중쇄 가변영역과 서열번호 240의 경쇄 가변영역;
- (44) 서열번호 98의 중쇄 가변영역과 서열번호 242의 경쇄 가변영역;
- (45) 서열번호 100의 중쇄 가변영역과 서열번호 244의 경쇄 가변영역;
- (46) 서열번호 102의 중쇄 가변영역과 서열번호 246의 경쇄 가변영역;
- (47) 서열번호 104의 중쇄 가변영역과 서열번호 248의 경쇄 가변영역;
- (48) 서열번호 106의 중쇄 가변영역과 서열번호 250의 경쇄 가변영역;
- (49) 서열번호 108의 중쇄 가변영역과 서열번호 252의 경쇄 가변영역;
- (50) 서열번호 110의 중쇄 가변영역과 서열번호 254의 경쇄 가변영역;
- (51) 서열번호 112의 중쇄 가변영역과 서열번호 256의 경쇄 가변영역;
- (52) 서열번호 114의 중쇄 가변영역과 서열번호 258의 경쇄 가변영역;
- (53) 서열번호 116의 중쇄 가변영역과 서열번호 260의 경쇄 가변영역;
- (54) 서열번호 118의 중쇄 가변영역과 서열번호 262의 경쇄 가변영역;
- (55) 서열번호 120의 중쇄 가변영역과 서열번호 264의 경쇄 가변영역;
- (56) 서열번호 122의 중쇄 가변영역과 서열번호 266의 경쇄 가변영역;
- (57) 서열번호 124의 중쇄 가변영역과 서열번호 268의 경쇄 가변영역;
- (58) 서열번호 126의 중쇄 가변영역과 서열번호 270의 경쇄 가변영역;
- (59) 서열번호 128의 중쇄 가변영역과 서열번호 272의 경쇄 가변영역;
- (60) 서열번호 130의 중쇄 가변영역과 서열번호 274의 경쇄 가변영역;
- (61) 서열번호 132의 중쇄 가변영역과 서열번호 276의 경쇄 가변영역;
- (62) 서열번호 134의 중쇄 가변영역과 서열번호 278의 경쇄 가변영역;
- (63) 서열번호 136의 중쇄 가변영역과 서열번호 280의 경쇄 가변영역;
- (64) 서열번호 138의 중쇄 가변영역과 서열번호 282의 경쇄 가변영역;
- (65) 서열번호 140의 중쇄 가변영역과 서열번호 284의 경쇄 가변영역;
- (66) 서열번호 142의 중쇄 가변영역과 서열번호 286의 경쇄 가변영역;
- (67) 서열번호 144의 중쇄 가변영역과 서열번호 288의 경쇄 가변영역;
- (68) 서열번호 289의 중쇄 가변영역과 서열번호 290의 경쇄 가변영역; 및
- (69) 서열번호 291의 중쇄 가변영역과 서열번호 292의 경쇄 가변영역.

청구항 7

삭제

청구항 8

제5항에 있어서,

상기 항체 또는 항체의 항원 결합 단편은 FcRn에 대한 결합 기능을 보유한 단쇄 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, Fab 단편, F(ab)₂단편, Fd, scFv, 도메인 항체, 이중특이항체들, 미니바디, 스캐프, IgD 항체, IgE 항체, IgM 항체, IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체, IgG4 항체, 항체 불변영역의 유도체들, 및 단백질 스캐폴드 (protein scaffolds)에 기초한 인공항체에서 선택된 것임을 특징으로 하는 FcRn -특이적 항체 또는 그러한 항체

의 항원 결합 단편.

청구항 9

제5항에 따른 분리된 항체, 또는 그러한 항체의 항원 결합 단편; 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 자가면역질환 치료용 약학조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 자가면역질환은 면역성 호중구 감소증, 길랑바레 신드롬, 간질, 자가면역 대뇌 뇌염, 아이삭 신드롬, 모반 신드롬, 심상성 천포창, 낙엽성 천포창, 수포성류 천포창, 후천성 표피 수포증, 임신성 유사수포창, 뮤코스 막 유사수포창, 항인지질 신드롬, 자가면역 빈혈, 자가면역 그라이브 병, 굿파스튜어 증후군, 중증근무력증, 다발성경화증, 류마티스성 관절염, 루프스 및 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제5항에 따른 FcRn 특이적 항체, 또는 그러한 항체의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 14

제13항에 있어서,

하기 폴리뉴클레오티드 서열에서 선택되는 것을 특징으로 하는 FcRn 특이적 항체, 또는 그러한 항체의 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드.

- (1) 서열번호 1의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 145의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (2) 서열번호 13의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 157의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (3) 서열번호 15의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 159의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (4) 서열번호 17의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 161의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (5) 서열번호 19의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 163의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (6) 서열번호 21의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 165의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (7) 서열번호 23의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 167의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (8) 서열번호 25의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 169의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (9) 서열번호 27의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 171의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (10) 서열번호 29의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 173의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (11) 서열번호 31의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 175의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;

- (48) 서열번호 105의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 249의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (49) 서열번호 107의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 251의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (50) 서열번호 109의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 253의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (51) 서열번호 111의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 255의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (52) 서열번호 113의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 257의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (53) 서열번호 115의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 259의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (54) 서열번호 117의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 261의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (55) 서열번호 119의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 263의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (56) 서열번호 121의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 265의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (57) 서열번호 123의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 267의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (58) 서열번호 125의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 269의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (59) 서열번호 127의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 271의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (60) 서열번호 129의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 273의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (61) 서열번호 131의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 275의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (62) 서열번호 133의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 277의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (63) 서열번호 135의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 279의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (64) 서열번호 137의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 281의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (65) 서열번호 139의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 283의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
- (66) 서열번호 141의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 285의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열;
및
- (67) 서열번호 143의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 서열, 및 서열번호 287의 경쇄 가변영역을 인코딩하는 서열.

청구항 15

제13항에 따른 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 제조합 발현 벡터.

청구항 16

제15항의 제조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주세포.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 숙주세포는 동물세포, 식물세포, 효모, 대장균, 곤충세포에서 선택된 것임을 특징으로 하는 숙주세포.

청구항 18

제16항에 있어서,

상기 형질전환된 숙주 세포는 원숭이 신장 세포7(COS7 : monkey kidney cells) 세포, NSO 세포, SP2/0 세포, 차이나이즈 햄스터 난소(CHO : chinese hamster ovary) 세포, W138, 어린 햄스터 신장(BHK : baby hamster

kidney) 세포, MDCK, 골수종 세포주, HuT 78 세포 및 HEK293 세포, 대장균, 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*), 스트렙토마이세스 속(*Streptomyces* sp.), 슈도모나스 속(*Pseudomonas* sp.), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*) 또는 스태필로코쿠스 속(*Staphylococcus* sp.), 아스페르길러스 속(*Aspergillus* sp.), 피치아 파스토리스(*Pichia pastoris*), 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerevisiae*), 쉬조사카로마세스 속(*Schizosaccharomyces* sp.) 및 뉴로스포라 크라사(*Neurospora crassa*)에서 선택됨을 특징으로 하는 숙주세포.

청구항 19

제16항의 숙주세포를 배양하는 단계를 포함하는 FcRn 특이적 항체, 그러한 항체의 항원 결합 단편의 생산 방법.

청구항 20

제5항에 따른 분리된 항체, 또는 그러한 항체의 항원 결합 단편을 포함하는 자가면역질환 진단용 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 자가면역질환은 면역성 호중구 감소증, 길랑바레 신드롬, 간질, 자가면역 대뇌 뇌염, 아이삭 신드롬, 모반 신드롬, 심상성 천포창, 낙엽성 천포창, 수포성류 천포창, 후천성 표피 수포증, 임신성 유사수포창, 뮤코스 막 유사수포창, 항인지질 신드롬, 자가면역 빈혈, 자가면역 그라이브 병, 굿파스튜어 증후군, 중증근무력증, 다발성경화증, 류마티스성 관절염, 루프스 및 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 22

제5항에 따른 분리된 항체, 또는 그러한 항체의 항원 결합 단편을 포함하는 FcRn 검출용 조성물.

청구항 23

제5항에 따른 분리된 항체, 또는 그러한 항체의 항원 결합 단편을 이용한 시험관 내 FcRn 검출 방법.

청구항 24

삭제

청구항 25

제23항에 있어서,

상기 항체 또는 그러한 항체의 항원 결합 단편은 검출 가능한 물질을 이용하여 표지(labeling)되어 있는 것을 특징으로 하는 FcRn 검출 방법.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 표지는 효소, 보철 그룹, 형광 물질, 발광 물질 및 방사성 물질에서 선택된 하나의 물질을 이용하여 이루

어진 것을 특징으로 하는 FcRn 검출 방법.

청구항 27

제23항에 있어서,

효소-연결된 면역흡착분석법(ELISA), 방사면역분석법(immunoassay, RIA), 조직 면역조직화학법(tissue immunohistochemistry) 및 경쟁 면역분석(competition immunoassay)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 방법을 이용하는 것을 특징으로 하는 FcRn 검출 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 IgG에 고친화성을 갖는 수용체인 FcRn(neonatal Fc receptor의 약자로, 태아 Fc-수용체, FcRP, FcRB, Brambell 수용체라고도 불린다)에 특이적인 인간 항체, 이를 제조하는 방법, 그러한 항체를 포함하는 자가면역 질환 치료용 조성물 및 이를 이용한 자가면역 질환의 치료 및 진단 방법에 대한 것으로, 본 발명에 따른 FcRn 특이적 항체는 FcRn에 IgG 등과 비경합적으로 결합하여 혈중 내(serum) 병인성 자가항체(auto-antibody)의 양을 감소시킴으로써 자가면역질환(auto-immune disease)에 대한 치료용으로 활용이 가능하다.

배경 기술

[0002] 항체는 특정 항원에 결합하는 면역 단백질로 인간 및 생쥐를 비롯한 대부분의 동물에서 중쇄(heavy chain)과 경쇄(light chain)의 폴리펩타이드가 쌍을 이루고 있다. 각 쇠는 가변영역(variable domain) 및 불변영역(constant domain)으로 지칭되는 2개의 구별되는 영역으로 구성되어 있으며, 중쇄 및 경쇄의 가변영역은 항체 간에 상당한 서열 다양성을 나타내고, 표적 항원에 특이적 결합 특성을 담당하며, 불변영역은 항체 간 서열 다양성이 적고, 중요한 생화학적 반응을 유도하는 다수의 천연 단백질과의 결합을 담당한다. 인간에서, IgA(IgA1 및 IgA2 하위부류 포함), IgD, IgE, IgG(IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 하위부류로 세분된다.), 그리고 IgM를 비롯한 다섯 가지 아이소타입(isotype) 항체가 존재하는데, 이들 아이소타입은 주로 불변영역의 특성에 따라 구분된다.

[0003] 혈중 내에 가장 많이 존재하며, 병원균의 침입 시 생체를 보호하고 면역계(immune system) 관련 물질의 동원(recruitment)을 촉진하고, 조직에서 염증반응을 매개하는 IgG 항체는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄로 구성된 사합체(tetrameric) 단백질이다. IgG 중쇄는 각각 중쇄 가변 도메인(VH), 중쇄 불변 도메인 1(CH1), 중쇄 불변 도메인 2(CH2) 및 중쇄 불변 도메인 3(CH3)을 나타내는 VH-CH1-CH2-CH3의 순서로 N-말단에서 C 말단으로 연결된 4개의 면역글로불린 도메인으로 구성되어 있다.

[0004] 또한, IgG 경쇄는 각각 경쇄 가변 도메인(VL) 및 경쇄 불변 도메인(CL)을 나타내는 VL-CL의 순서로 N-말단에서 C-말단으로 연결된 2개의 면역글로불린 도메인으로 구성되어 있다.

[0005] 정상적인 조건 하에, 혈청 내에서 IgG3 아이소타입을 제외한 대부분의 IgG의 반감기는 인간에서 약 22-23일인데, 이는 다른 혈장 단백질의 혈청 반감기에 비하여 비교적 긴 것이다. 이러한 긴 IgG의 혈중 반감기는 세포흡수작용(pinocytosis)에 의해 세포속으로 들어온 IgG는 pH 6.0 조건의 엔도솜(endosome)에서 Fc 감마 수용체의 일종인 신생아 Fc 수용체(neonatal Fc receptor, FcRn)에 강하게 결합하여 분해성 리소솜(degradative lysosome) 경로를 회피할 수 있으며, 다시 세포막으로 순환하면 IgG는 약한 염기성 pH (~7.4)인 혈류(bloodstream) 내에서 FcRn으로부터 급속하게 해리된다. 이러한 수용체-매개된 재순환 메커니즘(receptor mediated recycling mechanism)에 의해 FcRn은 리소솜에서 IgG의 분해를 효과적으로 차단하여 IgG의 반감기를 연장하는 것으로 알려져 있다(Roopenian et al. J. Immunol. 170:3528, 2003).

[0006] FcRn은 쥐 신생아 장에서 모유로부터 IgG 항체의 흡수를 매개하는 기능을 하고 순환계(circulatory system)로 이의 수송을 촉진하는 것으로도 밝혀져 있다. FcRn은 인간 태반으로부터도 분리되었는데, FcRn은 모계 IgG의 흡수와 태아 순환(fetal circulation)으로의 수송을 매개하는 것으로 알려져 있다. 성인에서, FcRn은 폐, 장, 신

장의 상피 조직, 그리고 코, 질, 그리고 담관가지 (biliary tree) 표면을 비롯한 다수의 조직에서 발현된다.

[0007] FcRn은 전형적으로, 내피 세포와 상피 세포의 엔도솜 내에 거주하는 비-공유 이형이합체(non-covalent heterodimer)이다. FcRn은 세 개의 중쇄 알파 도메인(1, 2와 3)과 하나의 수용성 경쇄 2-microglobulin(2m) 도메인을 갖는 막결합 수용체이다. 구조적으로, 이는 공통 경쇄(light chain)로서 2m를 보유하는 주요 조직적합성 복합체 (major histocompatibility complex) 클래스 1 분자의 집단에 속한다. FcRn 쇠는 1, 2와 3 세 개의 중쇄 도메인(heavy chain domain)과 2m 경쇄 도메인(light chain domain)을 포함하고 하나의 당사슬을 가지는 세포외 도메인(ectodomain), 단일-통과 막간(single-pass transmembrane), 그리고 상대적으로 짧은 세포질 꼬리 (cytoplasmic tail)로 구성되어 약 46 kD의 분자량을 가진다(Burmeister et al. Nature 372:366, 1994.).

[0008] IgG 항상성 (homeostasis)에 대한 FcRn의 역할을 확인하기 위해 생쥐의 2m과 FcRn 중쇄(heavy chain)를 인코딩하는 유전자를 "녹아웃 (knockout)"시켜 이들 단백질이 발현되지 않도록 조작했을 때, 이들 생쥐에서, IgG의 혈청 반감기와 농도가 급격하게 감소하였는데(Junghans et al, Proc. Natl. Acad. Sci. 93:5512, 1996), 이는 IgG 항상성에 대한 FcRn 의존성 메커니즘을 암시한다. 또한, 항-인간 FcRn 항체가 이들 FcRn 녹아웃 생쥐에서 산출될 수 있고, 이들 항체가 FcRn에 IgG의 결합을 예방할 수 있는 것으로 제안 되었지만, 아직 이런 항체는 산출되거나 시험되지 않았다(WO 02/43658 A).

[0009] FcRn에 대한 IgG 결합의 저해는 IgG의 재순환을 감소시킴으로써 IgG 혈청 반감기를 감소시켜 자가항체에 의한 자가면역 질환을 치료할 수 있다는 가능성은 자가면역 피부 수포성 질병의 생쥐 모형에서 밝혀졌다(Li et al. J. Clin. Invest. 115:3440, 2005). 따라서 FcRn과 IgG의 결합을 차단하거나 길항하는 작용제는 IgG에 의해 매개되는 자가면역 질환 및 염증 질환 등을 치료 또는 예방하는 방법에 이용될 수 있다.

[0010] 자가면역질환 및 동종면역 질환은 병원성 항체에 의해 매개되는 질환으로, 면역성 호중구 감소증, 길랑바레 신드롬, 간질, 자가면역 대뇌 뇌염, 아이삭 신드롬, 모반 신드롬, 심상성 천포창, 낙엽성 천포창, 수포성류 천포창, 후천성 포피 수포증, 임신성 유사수포창, 뮤코스 막 유사수포창, 항인지질 신드롬, 자가면역 빈혈, 자가면역 그라예브 병, 굿파스튜어 증후군, 중증근무력증, 다발성경화증, 류마티스성 관절염, 루프스 및 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura, 이하 ITP라 한다)이 대표적인 질환이다. ITP는 특정 혈소판 막단백질에 결합하는 자가항체의 발생에 의해 말초의 혈소판 파괴가 진행되어 발생하는 질환이다. 항 혈소판 항체는 혈소판을 옴소니화(opsoniaztion)하고 망상세포 (예를 들면 대식세포)에 의한 급속한 혈소판 파괴를 가져온다.

[0011] 일반적으로 ITP를 치료하기 위해 면역계를 억제하여 혈소판 농도를 높이는 시도가 행해지고 있다. ITP는 남성보다 여성에서 유병율이 높고, 또 성인보다 소아에서 많이 발생하며, 그 유병율은 인구 1만 명당 1명이다. 만성적 ITP는 성인과 소아의 양쪽에 있어서 주요한 혈액질환의 하나이다. 또 미국 및 전 세계에 있어 거액의 입원료 및 치료비용을 발생시키는 원인이 되고 있다. 매년 미국에서 2만건의 새로운 증례가 발생하고 있으며, ITP의 치료 및 특별요법에 관련되는 비용 또한 막대하다. 대부분의 ITP 소아환자는 매우 낮은 수의 혈소판을 가져 돌연의 출혈(전형적인 증상으로서, 좌상, 피부의 작은 붉은 반점, 코피, 및 잇몸 출혈)이 일어난다. 소아는 때론 치료하지 않아도 회복하는 경우가 있지만 많은 의사들이 면밀한 관찰과 완화 및 감마 글로불린(globulin)의 점적 정맥주사(intravenous infusion)에 의한 치료를 추천하고 있다.

[0012] 다양한 자가면역질환에 과량의 IgG를 점적정맥투여(IVIG)하여, 자가면역질환을 치료하는 방법이 널리 사용되고 있다(Arnson autoimmunity 42:553 (2009)). IVIG 효과는 다양한 기작에 의해 설명되지만 그 중 하나는 FcRn에 대한 내인성 IgG와의 결합에 의해 병원성 항체의 클리어런스(clearance)를 증가시키는 기작으로도 설명된다. 대량의 사람면역글로불린(IgG)의 정맥투여(IVIG)는 면역성 ITP에 고통 받는 소아의 혈소판 수를 증가시키며, 복수의 다른 자가면역질환의 치료에 유익하다는 것이 증명되었다. 많은 연구로, IVIG의 자가면역질환 치료에 있어서 효과를 발휘하는 메커니즘(mechanism)이 규명되었다. ITP와 관련하여, 초기 연구에서 IVIG의 효과는 주로 항체-옴소니화 혈소판의 식균작용에 관여하는 Fc 수용체(recetor)를 차단하여 발생하는 것이라고 알려져 왔다. 그 뒤의 연구는 Fc-결손 IVIG는 일부 ITP 환자에 있어서 혈소판 수의 증가를 가져온다는 것이 밝혀졌고, 최근에는 IVIG의 효과는 혈소판 탐식의 저해에 연결되는 대식세포(macrophage) 세포상의 FcRIIb 발현을 자극하는 것에 기인한다는 보고도 있다.

[0013] 그렇지만 이와 같은 IVIG 치료는 큰 부작용을 가지고 투여에 상당히 큰 비용(cost)이 든다. 또한 IVIG 이외의 자가면역/동종 면역성 질환의 치료에 사용되는 다른 치료법으로는 폴리클론날 항D 면역 글로불린, 부신피질 스

테로이드(steroid) 및 화학요법제를 포함하는 면역 억제제 등을 이용하는 방법, 사이토카인 혈장 분리교환법, 체외 항체 흡착(예를 들면 Proisorba 칼럼을 사용하는 방법) 또는 비장적출 등의 외과적 처치 등이 포함된다. 그렇지만 IVIG와 마찬가지로, 이러한 치료법 역시 충분하지 않은 효력 및 고비용 때문에 그 이용이 제한적일 수밖에 없다. 또한, FcRn결합의 IVIG 저해의 가상 기작(mechanism)의 경합적 저해는 IgG의 생리학적 pH(즉, pH7.2-7.4)에서 FcRn에 대한 낮은 친화성에 의해 병원성 항체의 클리어런스(clearance)의 실질적인 증가를 가져 오기 위해서는 상당히 다량의 IVIG이 요구되는데, IVIG의 전형적인 임상용량은 2g/kg 정도이다.

[0014] IgG의 FcRn에 대한 결합을 경합적으로 억제함으로써 자가면역질환을 치료하는 개념을 갖는 저해제를 이용하는 것은 유망한 치료법 중 하나이지만, 현재로서는 내인성 IgG의 FcRn에 대한 고친화성 및 혈중의 내인성 IgG의 농도로 인해 상당히 많은 양의 저해제가 필요하고, 그로 인해 현재의 IVIG 치료법과 동일한 한계를 가지고 있는 것으로 알려져 있다.

[0015] 따라서, FcRn에 대한 높은 친화력을 가지고 있어, 적은 양으로 병원성 항체를 제거할 수 있으며, 면역 원성을 줄일 수 있는 인간항체에 대한 개발 필요성이 절실한 상황이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 상기와 같은 문제를 해결하고자 본 발명자들은 FcRn에 대한 높은 친화력을 가지고 있어, 적은 양으로 병원성 항체를 제거할 수 있으며, 면역원성을 줄일 수 있는 인간항체를 개발하기 위하여 예의 노력한 결과, 인간항체 cDNA 라이브러리로부터 pH 비의존적으로 FcRn chain에 특이적으로 결합하는 인간 항체를 제조 및 선별하였다. 또한, 상기 항체가 자가면역질환을 예방 또는 치료할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

[0017] 이에 따라 본 발명은 ITP를 포함한 자가면역질환을 효율적이고 근본적으로 치료할 수 있는 치료제를 제공하기 위하여, FcRn에 특이적으로 결합할 수 있는 능력을 가진 항체 및 그러한 항체의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명에 따른 FcRn 특이적 항체는 FcRn에 특이적이며 pH 비의존적(pH independent)으로 결합하여 FcRn에 대한 항체 Fc의 결합을 비경합적(non-competitive)으로 방해하여 자가면역질환의 원인인 생체 내 자가항체를 감소시킴으로써 자가면역질환을 치료할 수 있다.

[0018] 본 발명의 또 다른 목적은 상기의 FcRn 특이적 항체를 함유하는 ITP, 면역성 호중구 감소증, 길랑바레 신드롬, 간질, 자가면역 대뇌 뇌염, 아이삭 신드롬, 모반 신드롬, 심상성 천포창, 낙엽성 천포창, 수포성류 천포창, 후천성 표피 수포증, 임신성 유사수포창, 뮤코스 막 유사수포창, 항인지질 신드롬, 자가면역 빈혈, 자가면역 그레이브 병, 굿파스튜어 증후군, 증근무력증, 다발성경화증, 류마티스성 관절염 및 루프스 등의 자가면역질환 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0019] 본 발명의 또 다른 목적은 상기의 FcRn 특이적 항체를 이용한 ITP, 면역성 호중구 감소증, 길랑바레 신드롬, 간질, 자가면역 대뇌 뇌염, 아이삭 신드롬, 모반 신드롬, 심상성 천포창, 낙엽성 천포창, 수포성류 천포창, 후천성 표피 수포증, 임신성 유사수포창, 뮤코스 막 유사수포창, 항인지질 신드롬, 자가면역 빈혈, 자가면역 그레이브 병, 굿파스튜어 증후군, 증근무력증, 다발성경화증, 류마티스성 관절염 및 루프스 등의 자가면역질환을 예방 또는 치료하는 방법 및 진단하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0020] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명에서는 FcRn에 높은 친화도(affinity)를 가지고 특이적(specific)이고 pH 비의존적으로 결합할 수 있으며, 인간에서 유래한 서열로 이루어져 체내 투여 시 면역반응 유발이 거의 없는 완전 인간 항체를 개발하였으며, 그러한 완전 인간 항체의 친화도 개선(affinity maturation)을 통해 보다 친화도가 우수한 항체를 개발하였다.

[0021] 본 발명에서 제공되는 항체는 FcRn에 대한 특이성을 가지는 폴리클로날 또는 모노클로날(monoclonal) 항체이며, 바람직하게는 인간 FcRn에 대한 모노클로날 항체, 특히 인간 모노클로날 항체의 형태를 가지며, FcRn과의 결합에 있어, IgG의 비경합적 저해제(non-competitive inhibitor)로 작용한다. 본 발명에 따른 항체와 FcRn 결합에 의해 FcRn에 대한 병원성 항체의 결합이 저해되고, 이에 따라 개체의 체내로부터 병원성 항체의 클리어런스

(clearance), 즉 제거가 촉진되어 반감기가 감소하게 된다.

[0022] 본 발명에서 사용되는 병원성 항체는 병적인 상태 또는 질병을 일으키는 항체를 의미하며, 이와 같은 항체에는 항혈소판 항체, 항아세틸콜린 항체, 항핵산 항체, 항인지질 항체(anti-phospholipid antibody), 항콜라겐 항체(anti-collagen antibody), 항강글리오사이드 항체(anti-ganglioside antibody), 항데스모그레인 항체(anti-desmoglein antibody) 등이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0023] 본 발명에 따른 항체는 생리학적 pH, 즉 pH 7.0~7.4에서 병원성 항체와 FcRn과의 결합을 비경합적으로 저해를 가능하게 한다는 장점이 있다. US 2002/0138863A 등에는 항체가 FcRn에 결합한 경우 FcRn에의 IgG의 결합이 저해되도록 FcRn에 대한 항체는 IgG가 Fc에 결합하는 것에 중요한 동일 사이트(site)에서 FcRn에 결합해야 한다고 기재되어 있다. FcRn은 그 리간드, 즉 IgG에 pH 의존적으로 결합하며, 산성이 아닌 생리학적 pH에서는 IgG에 대해 실질적으로 친화성을 나타내지 않는다. 따라서 생리학적 pH에서 FcRn에 특이적으로 결합하는 항 FcRn 항체는 IgG와 FcRn의 결합에 비경합적 저해제로서 작용하며, 이 경우 FcRn에의 항 FcRn 항체의 결합은 IgG의 존재 여부에 영향을 받지 않는다. 따라서, pH 비의존성에 의해 IgG와 비경합적으로 FcRn과 결합하는 본 발명에 따른 항체는 경합적 저해제, 즉 IgG와 경쟁적으로 FcRn에 결합하는 기존의 항체들에 비해 훨씬 낮은 농도만으로도 IgG의 FcRn 매개 신호전달로 인한 질병의 치료가 가능하다는 장점이 있다. 또한, FcRn과 결합한 상태로 세포내 이동의 과정에 있어서, 본 발명에 따른 항 FcRn 항체는 FcRn에 대해 혈중 IgG보다 높은 친화도로 결합을 유지하므로 IgG와 FcRn이 결합할 수 있는 산성 pH 환경인 엔도솜 내에서도 IgG과 FcRn의 결합을 저해할 수 있어, IgG의 클리어런스를 촉진할 수 있는 효과를 가진다.

[0024] 정리하면, 선행기술에 개시된 항체와는 다르게 본 발명에 따른 항체는 IgG가 FcRn에 결합하지 못하는 환경인 생리학적 pH, 즉 pH 7.0~7.4에서도 FcRn에 친화성을 가지고 pH 6.0에서는 혈중내 IgG 보다 FcRn에 더욱 높은 친화성을 가져 비경합적 저해제로 작용한다.

[0025] 본 발명에서는 단일쇄 Fv(scFv) 파지 라이브러리(phage library)로부터 파지 디스플레이(phage display) 기술을 이용하여 FcRn에 높은 친화도 및 특이성을 가지고 결합하는 완전 인간 항체를 획득하였다. 파지 라이브러리의 제조 및 파지 디스플레이는 US 7,063,943B, US 6,172,197B 등에 공지된 바와 같이 제조하여 실시할 수 있다. 선별된 완전 인간 항체의 가변영역에 무작위 돌연변이를 일으켜 구축한 라이브러리로부터 다시 파지 디스플레이 기술을 이용하여 FcRn에 더욱 높은 친화도 및 특이성을 가지는 인간 항체를 선별하기 위한 친화도 개선(affinity maturation)을 수행하여, 더욱 특이성과 친화도가 제고된 완전 인간 항체를 획득하였다. 친화도 개선은 US 5,977,322, US 5,994,511, US 6,218,149 등에 기재된 방법에 따라 실시할 수 있다.

[0026] 상기 방법을 통해 획득되어 제공되는 본 발명에 따른 항체는 서열번호 2 내지 144번 사이의 짝수번호로 이루어진 그룹(예를 들면, 2, 4, 66, 128 등)에서 선택된 어느 하나의 아미노산 서열, **서열번호 289 또는 서열번호 291 번에 기재된 아미노산 서열**에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 FcRn 특이적 항체의 중쇄 가변영역 중 어느 하나, 또는 그러한 중쇄 가변영역과 90%, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 중쇄 가변영역 및 /또는 서열번호 146 내지 288번 사이의 짝수 번호로 이루어진 그룹(예를 들면, 148, 196, 244, 266 등)에서 선택된 어느 하나의 아미노산 서열, **서열번호 290 또는 서열번호 292 번에 기재된 아미노산 서열**에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 FcRn 특이적 항체의 경쇄 가변영역 중 어느 하나, 또는 그러한 경쇄 가변영역과 90%, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 경쇄 가변영역을 가진다.

[0027] 특히 본 발명에 따른 항체는,

[0028] (1) 서열번호 2의 아미노산 서열에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 중쇄 가변영역과 서열번호 146의 아미노산 서열에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 경쇄 가변영역;

[0029] (2) 서열번호 4의 아미노산 서열에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 중쇄 가변영역과 서열번호 148의 아미노산 서열에 포함된 CDR1,

상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 경쇄 가변영역;

- [0172] (69) 서열번호 138의 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 중쇄 가변영역과 서열번호 282의 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 경쇄 가변영역;
- [0173] (70) 서열번호 140의 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 중쇄 가변영역과 서열번호 284의 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 경쇄 가변영역;
- [0174] (71) 서열번호 142의 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 중쇄 가변영역과 서열번호 286의 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 경쇄 가변영역;
- [0175] (72) 서열번호 144의 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 중쇄 가변영역과 서열번호 288의 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 경쇄 가변영역;
- [0176] (73) 서열번호 289의 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 중쇄 가변영역과 서열번호 290의 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 경쇄 가변영역; 및
- [0177] (74) 서열번호 291의 아미노산 서열을 가지는 중쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 중쇄 가변영역과 서열번호 292의 아미노산 서열을 가지는 경쇄 가변영역, 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 경쇄 가변영역;
- [0178] 에서 선택된 중쇄 및 경쇄 가변영역을 가진다.

[0179] 상기와 같은 본 발명에 따른 항체에는 항체의 단편도 포함한다. 본 발명에서의 항체의 단편은 FcRn에 대한 결합 기능을 보유한 단쇄 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, Fab 단편, F(ab)₂단편, Fd, scFv, 도메인 항체, 이중특이항체들, 미니바디, 스캐프, IgD 항체, IgE 항체, IgM 항체, IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체, IgG4 항체, 항체 불변영역의 유도체들, 단백질 스캐폴드(protein scaffolds)에 기초한 인공항체 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니며, FcRn에 대한 결합 기능이 유지되는 한, 본 발명에 따른 어떠한 형태의 항체의 단편도 본 발명에 따른 항체와 동일한 특성을 나타낼 것이라는 점은 통상의 기술자에게는 자명한 것이다.

[0180] 또한 본 발명의 항체의 특성이 유지되는 한, 가변영역 내에서의 변이가 일어난 항체도 본 발명의 권리범위에 포함된다. 그러한 예로서 가변영역에서의 아미노산의 보존적 치환(conservative substitution)이 일어난 항체들을 들 수 있다. 보존적 치환은 원래의 아미노산 서열과 유사한 특성을 가지는 다른 아미노산 잔기로의 치환을 의미하는데, 예를 들어 라이신, 아르기닌, 히스티딘은 염기 결사슬을 가지고 있어 유사한 특성을 가지고, 아스파라틱산과 글루탐산은 산 결사슬을 가진다는 점에서 유사한 특성을 가진다. 또한, 글라이신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판은 비전하 극성 결사슬을 가진다는 점에서 특성이 유사하며, 알라닌, 발린, 루신, 트레오닌, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌은 비극성 결사슬을 가지고 있다는 점에서, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘은 방향족 결사슬을 가지고 있다는 점에서 유사한 특성을 가진다. 따라서, 상기와 같이 유사한 특성을 가지는 그룹 내에서의 아미노산 치환이 일어나더라도 별다른 특성 변화를 보이지 않을 것이라는 점은 통상의 기술자에게는 자명한 것이므로, 본 발명에 따른 항체의 특성이 유지되는 한, 가변영역 내에서의 보존적 치환에 의한 변이가 일어난 항체도 본 발명의 권리범위에 포함된다.

[0181] 또한 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편은 다른 물질과 접합된 복합체(conjugate)의 형태로도 이용가능하다. 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편과 접합하여 이용할 수 있는 물질로는 통상적으로 자가면역질환의 치료에 이용되는 치료제 및 FcRn의 활성을 저해할 수 있는 물질, 또는 혈액, 혈청, 림프, 또는 기타 조직의 순환계 내에서 이의 안정화 및/또는 유지를 향상시키는 모이어티(moiety)와 물리적으로 연결된다. 가령, FcRn-결합 항체는 중합체, 예를 들면, 폴리알킬렌폴리알킬렌 산화물 또는 폴리에틸렌 산화물과 같은 비-항원성 중합체와 연결될 수 있다. 적절한 중합체는 중량에 의해 실질적으로 변할 것이다. 대략 200 내지 대략 35,000 (또는 대략 1,000 내지 대략 15,000, 그리고 2,000 내지 대략 12,500) 범위의 수평균분자량(molecular number average weight)을 갖는 중합체가 이용될 수 있다. 가령, FcRn-결합 항체는 물 가용성 중합체, 예를 들면, 친수성 폴리비닐 중합체,

예를 들면, 폴리비닐알코올과 폴리비닐피롤리돈에 접합될 수 있다. 이런 중합체의 무제한적 목록에는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 또는 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌화된 폴리올과 같은 폴리알킬렌 산화물의 동중중합체, 공중합체, 그리고 이들의 블록 공중합체 등이 대표적인 예이지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 단서로써 이들 블록 공중합체의 물 용해도 (water solubility)가 유지되어야 한다.

[0182] 본 발명에서는 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 약학적 조성물에는 약학적으로 허용가능한 통상적인 담체 및 부형제 등이 추가적으로 포함될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 본 발명에 따른 항체 등의 유효성분과 양립 가능하여야 하며, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 벡스트로즈 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 한 성분 또는 둘 이상의 성분을 혼합하여 사용할 수 있고, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형으로 제제화 할 수 있다. 또한 산제, 정제, 캡슐제, 액제, 주사제, 연고제, 시럽제 등의 다양한 형태로도 제제화되어 제공될 수 있으며 단위-투여량 또는 다-투여량 용기, 예를 들면 밀봉된 앰플 및 병 등의 형태로 제공될 수도 있다.

[0183] 상기 약학적 조성물은 IgG와 FcRn에 의해 매개되는 모든 자가면역 질환에 적용될 수 있는데, 대표적인 질환으로는 면역성 호중구 감소증, 길랑바레 신드롬, 간질, 자가면역 대뇌 뇌염, 아이삭 신드롬, 모반 신드롬, 심상성 천포창, 낙엽성 천포창, 수포성류 천포창, 후천성 표피 수포증, 임신성 유사수포창, 뮤코스 막 유사수포창, 항인지질 신드롬, 자가면역 빈혈, 자가면역 그라이브 병, 굿파스투어 증후군, 중증근무력증, 다발성경화증, 류마티스성 관절염, 루프스 및 특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP) 등이 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0184] 본 발명은 본 발명에 따른 항체 또는 그러한 항체의 단편을 치료가 필요한 개체에 투여하는 것을 포함하는 자가면역성 또는 동종 면역성 상태를 완화하는 방법을 제공하며, 동시에 특정의 항 FcRn 요법도 제공한다.

[0185] 본 발명에 따른 자가면역성 또는 동종 면역성 상태를 완화하는 방법 또는 항 FcRn 요법은 본 발명에 따른 약학적 조성물을 개체에 투여함으로써 달성될 수 있는데, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여가 가능하며, 구체적으로는 예를 들면, 구강, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 골수 내, 경막 내, 심장 내, 경피, 피하, 복강 내, 장관, 설하 또는 국소 투여가 가능하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 따른 조성물의 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 방법, 배설을 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하며, 본 기술 분야의 통상의 전문가가 용이하게 결정할 수 있는데, 단회 또는 반복 투여 할 수 있다. 일반적으로 1~200 mg/kg, 보다 바람직한 것은 1~40 mg/kg을 자가면역성 또는 동종 면역성 증상을 가지는 환자에게 투여할 수 있고, 이러한 투여 계획은 바람직한 것은 혈청 내인성 IgG 농도를 치료전의 값의 75% 미만으로 줄이도록 설계할 수 있으며, 환자의 상태 등을 감안하여 간헐적 또는 만성적(계속적) 투약 방침을 적용할 수 있다.

[0186] 본 발명에서는 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편을 포함하는 진단용 조성물 및 이를 이용한 진단방법을 제공한다. 즉, 본 발명에 따른 FcRn에 결합하고 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편은 시험관 내와 생체 내 진단적 유용성을 갖는다.

[0187] 한 측면에서, 본 발명에서는 시험관내 또는 생체내에서 FcRn의 존재를 검출하기 위한 방법을 제공한다.

[0188] 시험관내 검출 방법은 예를 들어 (1) 샘플을 FcRn-결합 항체와 접촉시키는 단계; (2) FcRn-결합 항체와 샘플 사이에 복합체의 형성을 검출하는 단계; 및/또는 (3) 참고 샘플 (가령, 대조 샘플)을 항체와 접촉시키는 단계; (4) 참고 샘플에서와 비교하여 항체와 샘플 사이에 복합체의 형성의 정도를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 대조 샘플 또는 개체와 비교하여 샘플 또는 개체 내에 복합체의 형성에서 변화, 예를 들면, 통계학적으로 유의한 변화는 샘플 내에 FcRn의 존재를 의미할 수 있다.

[0189] 생체 내 검출 방법은 (1) FcRn-결합 항체를 개체에 투여하는 단계; (2) FcRn-결합 항체와 개체 사이에 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 검출은 복합체 형성의 위치 또는 시점을 결정하는 것을 포함할 수 있다. FcRn-결합 항체는 결합된 또는 결합되지 않은 항체의 검출을 용이하게 하는 검출가능 물질로 직접적으로 또는 간접적으로 표지화될 수 있다. 적절한 검출가능 물질에는 다양한 효소, 보철 그룹, 형광 물질, 발광 물질 및 방사성 물질이 포함된다. FcRn-결합 항체와 FcRn 사이에 복합체 형성은 FcRn에 결합된 항체 또는 결합되지 않은 항체를 측정하거나 가시화시킴으로써 검출될 수 있다. 전통적인 검출 분석, 예를 들면, 효소-연결된 면역흡착

분석 (ELISA), 방사면역분석(radioimmunoassay, RIA) 또는 조직 면역조직화학(tissue immunohistochemistry)이 이용될 수 있다. FcRn-결합 항체의 표지화에 더하여, FcRn의 존재는 검출가능 물질로 표지화된 기준 및 표지화되지 않은 FcRn-결합 항체를 이용한 경쟁 면역분석(competition immunoassay)에 의해 샘플 내에서 분석될 수 있다. 이러한 분석의 한 가지 실례에서, 생물학적 샘플, 표지화된 기준, 그리고 FcRn-결합 항체가 결합되고, 그리고 표지화되지 않은 항체에 결합된 표지화된 기준의 양이 측정된다. 샘플 내에 FcRn의 양은 FcRn-결합 항체에 결합된 표지화된 기준의 양에 반비례한다.

[0190] 진단 목적으로의 사용을 위해 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편은 형광단 또는 발색단으로 표지화 될 수 있다. 항체 및 다른 단백질이 대략 310 nm까지의 파장을 갖는 광을 흡수하기 때문에, 형광 모이어티는 310 nm 초과, 바람직하게는 400 nm 초과 파장에서 실질적인 흡수를 갖도록 선택되어야 한다. 다양한 적절한 형광 물질과 발색단은 형광 발색단 군으로 표지화 될 수 있다. 형광 발색단 군 중에서 일군의 형광물질은 크산텐(xanthene) 염료인데, 여기에는 플루오레세인과 로다민이 포함된다. 다른 군의 형광 화합물은 나프틸아민(naphthylamine)이다. 형광단 또는 발색단으로 일단 표지화되면, 항체는 예로써, 형광 검경 (가령, 공초점 또는 디컨볼루션(deconvolution, 검경)을 이용하여 샘플 내에서 FcRn의 존재 또는 국지화를 검출하는데 이용될 수 있다.

[0191] 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편을 이용한 FcRn의 존재 또는 국지화 여부는 하기와 같은 다양한 방법을 통해 검출이 가능하다.

[0192] **조직학적 분석** : 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편은 라벨(가령, 정제 또는 에피토프 태그)과 함께 합성되거나, 또는 예로써, 라벨 또는 라벨-결합 군을 접합함으로써 검출가능하게 표지화 될 수 있다. 항체는 이후, 조직 표본, 예를 들면, 현미경 슬라이드 위에 놓인 조직의 고정된 절단면에 접촉된다. 결합을 위한 배양후, 조직 표본은 결합되지 않은 항체를 제거하기 위하여 세척된다. 이후, 조직 표본은 항체가 조직 표본에 결합되는지를 확인하기 위하여 예로써, 검경을 이용하여 분석된다. 당연히, 항체는 결합 시점에 표지화되지 않을 수 있다. 결합과 세척후, 항체는 검출이 가능하도록 표지화된다.

[0193] **단백질 어레이** : 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편은 단백질 어레이에 고정되어 이용될 수 있다. 단백질 어레이는 예로써, 의학 샘플 (가령, 분리된 세포, 혈액, 혈청, 생검 등)을 선별하기 위한 진단 도구로서 이용될 수 있다. 당연히, 단백질 어레이는 예로써, FcRn 또는 기타 표적 분자에 결합하는 다른 리간드 역시 포함할 수 있다. 어레이용 폴리캡티드는 상업적으로 가용한 로봇 장치(가령, Genetic MicroSystems 또는 BioRobotics로부터)를 이용하여 고속으로 뿌려질 수 있다. 어레이 기질은 예로써, 니트로셀룰로오스, 플라스틱, 유리, 예를 들면, 표면-변형된 유리일 수 있다. 어레이는 또한, 다공성 매트릭스, 예를 들면, 아크릴아미드, 아가로즈, 또는 다른 중합체를 포함할 수 있다.

[0194] **FACS(형광 활성화된 세포 분류)** : 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편은 세포, 예를 들면, 샘플(가령, 환자 샘플) 내에 세포를 표지화 하는데 이용될 수 있다. 항체는 또한, 형광 화합물에 부착될 수 있다. 세포는 이후, 형광활성화된 세포 분류기(가령, Becton Dickinson) 를 이용하여 분류될 수 있다. 세포가 분류기를 통과할 때, 레이저 빔이 형광 화합물을 흥분시키고, 검출기가 통과하는 세포를 계수하고 형광을 검출함으로써 형광 화합물이 세포에 부착되는지를 결정한다. 각 세포에 결합된 라벨의 양은 샘플을 특성화하기 위하여 정량되고 분석될 수 있다.

[0195] 본 발명에 따른 생체 내에서의 FcRn 또는 FcRn-발현 조직의 존재는 in vivo 화상검출 방법을 통해 확인될 수 있다. 상기 방법은 (1) 개체 (가령, 자가면역 질환 환자)에, 검출가능 마커에 접합된 항-FcRn 항체를 투여하는 단계; (ii) FcRn-발현 조직 또는 세포에 대한 검출가능 마커를 검출하기 위한 수단에 상기 개체를 노출시키는 단계를 포함한다. 가령, 개체는 예로써, NMR 또는 다른 단층촬영 수단에 의해 화상 진찰된다. 진단적 화상 진찰에 유용한 라벨의 예로는 방사성 라벨, 형광 라벨, 양전자 방출 동위원소(positron emitting isotope), 화학발광물질, 발광효소 등이 있다. 방사성 표지화된 항체는 시험관내 진단 검사에도 이용될 수 있다. 동위원소-표지화된 항체의 특이적인 활성은 반감기, 방사성 라벨의 동위원소 순도 (isotopic purity), 그리고 라벨이 항체 내로 통

합되는 방법에 좌우된다.

- [0196] 본 발명은 또한, FcRn에 결합하는 항체, 그리고 진단적 용도, 예를 들면, 시험관내에서, 예를 들면, 샘플, 예를 들면, 자가면역 질환 환자로부터 생검 또는 세포 내에서, 또는 생체 내에서, 예를 들면, 개체를 화학 진찰함으로써 FcRn을 검출하기 위한, FcRn-결합 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용도에 대한 사용설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 상기 키트는 적어도 하나의 추가적인 시약, 예를 들면, 라벨 또는 추가의 진단제를 더욱 포함할 수 있다. 생체내 이용의 경우에, 항체는 제약학적 조성물로서 조제될 수 있다.
- [0197] 또한 본 발명에서는 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편의 가변영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 제공한다.
- [0198] 구체적으로 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편의 중쇄 가변영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은 서열번호 2 내지 144 사이에서 짝수번호로 이루어진 그룹(예를 들면, 2, 4, 66, 128 등)에서 선택된 어느 하나의 아미노산 서열, **서열번호 289 또는 서열번호 291 번에 기재된 아미노산 서열**에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 FcRn 특이적 항체의 중쇄 가변영역 중 어느 하나, 또는 그러한 중쇄 가변영역과 90%, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 중쇄 가변영역을 코딩하는 서열이며,
- [0199] 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편의 경쇄 가변영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은 서열번호 146 내지 288에서 짝수 번호로 이루어진 그룹(예를 들면, 148, 196, 244, 266 등)에서 선택된 어느 하나의 아미노산 서열, **서열번호 290 또는 서열번호 292 번에 기재된 아미노산 서열**에 포함된 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 FcRn 특이적 항체의 경쇄 가변영역 중 어느 하나, 또는 그러한 경쇄 가변영역과 90%, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 경쇄 가변영역을 코딩하는 서열이다.
- [0200] 바람직하게는 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편의 중쇄 가변영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은 서열번호 1 내지 143번 사이의 홀수번호로 이루어진 그룹(예를 들면, 1, 3, 87, 121 등)에서 선택되는 어느 하나, 또는 이와 90%, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지며, 경쇄 가변영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은 145 내지 287번 사이의 홀수번호로 이루어진 그룹(예를 들면, 147, 193, 267, 283 등)에서 선택되는 어느 하나, 또는 이와 90%, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가진다.
- [0201] 보다 바람직하게는 본 발명에 따른 항체 또는 그 단편의 중쇄 및 경쇄 가변영역을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은
- [0202] (1) 서열번호 1 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열, 및 서열번호 145 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열;
- [0203] (2) 서열번호 3 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열, 및 서열번호 147 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열;
- [0204] (3) 서열번호 5 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열, 및 서열번호 149 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열;
- [0205] (4) 서열번호 7 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열, 및 서열번호 151 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열;
- [0206] (5) 서열번호 9 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열, 및 서열번호 153 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열;
- [0207] (6) 서열번호 11 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열, 및 서열번호 155 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열;
- [0208] (7) 서열번호 13 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열, 및 서열번호 157 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열; 및
- [0209] (8) 서열번호 15 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열, 및 서열번호 159 또는

또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열; 및

[0273] (72) 서열번호 143 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열, 및 서열번호 287 또는 이와 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상의 서열상동성을 가지는 서열;

[0274] 에서 선택될 수 있다.

[0275] 본 발명은 상기 뉴클레오티드 서열을 포함하는 재조합 벡터 및 이를 포함하는 숙주세포, 그리고 상기 재조합 벡터 또는 숙주세포를 이용하여 본 발명에 따른 FcRn에 특이적으로 결합하는 항체를 제조하는 방법을 제공한다. 특히 유전자 재조합 방법으로 발현 및 정제하여 제조하는 것이 바람직하는데, 구체적으로 본 발명에 따른 FcRn에 특이적으로 결합하는 항체를 코딩하는 가변영역을 각각 따로, 또는 하나의 숙주세포에서 동시에 발현시켜서 제조하는 것이 바람직하다.

[0276] 본 발명에서 "재조합 벡터"란 적당한 숙주세포에서 목적 단백질을 발현할 수 있는 발현 벡터로서, 유전자 삽입물이 발현되도록 작동가능하게 연결된 필수적인 조절 요소를 포함하는 유전자 작제물을 말한다. 본 발명에서 "작동가능하게 연결된(operably linked)"은 일반적 기능을 수행하도록 핵산 발현조절 서열과 목적하는 단백질을 코딩하는 핵산 서열이 기능적으로 연결되어 있는 것을 말한다. 재조합 벡터와의 작동적 연결은 본 발명이 속하는 기술분야에서 잘 알려진 유전자 재조합 기술을 이용하여 제조할 수 있으며, 부위-특이적 DNA 절단 및 연결은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 일반적으로 알려진 효소 등을 사용하여 용이하게 수행할 수 있다

[0277] 본 발명에서 사용될 수 있는 적합한 발현 벡터는 프로모터, 개시코돈, 종결코돈, 폴리아데닐화 시그널 및 인핸서(enhancer) 같은 발현 조절 엘리먼트 외에도 막 표적화 또는 분비를 위한 시그널 서열을 포함할 수 있다. 개시 코돈 및 종결 코돈은 일반적으로 번역원성 표적 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 일부로 간주되며, 유전자 작제물이 투여되었을 때 개체에서 반드시 작용을 나타내야 하며 코딩 서열과 인프레임(in frame)에 있어야 한다. 일반 프로모터는 구성적 또는 유도성일 수 있다. 원핵세포에는 lac, tac, T3 및 T7 프로모터가 있으나 이로 제한되지는 않는다. 진핵세포에는 원숭이 바이러스 40(SV40), 마우스 유방 종양 바이러스(MMTV) 프로모터, 사람 면역 결핍 바이러스(HIV), 예를 들면 HIV의 긴 말단 반복부(LTR) 프로모터, 몰로니 바이러스, 시토메갈로 바이러스(CMV), 엡스타인 바 바이러스(EBV), 로우스 사코마 바이러스(RSV) 프로모터뿐만 아니라, -액틴 프로모터, 사람 헤로글로빈, 사람 근육 크레아틴, 사람 메탈로티오네인 유래의 프로모터가 있으나 이것으로 제한되지는 않는다. 상기 발현 벡터는 벡터를 함유하는 숙주 세포를 선택하기 위한 선택성 마커를 포함할 수 있다. 선택 마커는 벡터로 형질감염된 세포를 선별하기 위한 것으로, 약물 내성, 영양 요구성, 세포 독성제에 대한 내성 또는 표면 단백질의 발현과 같은 선택가능 표현형을 부여하는 마커들이 사용될 수 있다. 선택제(selective agent)가 처리된 환경에서 선별 마커를 발현하는 세포만 생존하므로 형질 감염된 세포가 선별 가능하다. 또한, 벡터는 복제가능한 발현벡터인 경우, 복제가 개시되는 특정 핵산 서열인 복제원점(replication origin)을 포함할 수 있다. 재조합 발현 벡터로는 플라스미드, 바이러스, 코즈미드 등 다양한 형태의 벡터를 사용할 수 있다. 재조합 벡터의 종류는 원핵세포 및 진핵세포의 각종 숙주세포에서 원하는 유전자를 발현하고 원하는 단백질을 생산하는 기능을 하는 한 특별히 한정되지 않지만, 강력한 활성을 나타내는 프로모터와 강한 발현력을 보유하면서 자연 상태와 유사한 형태의 외래 단백질을 대량으로 생산할 수 있는 벡터가 바람직하다.

[0278] 본 발명에 따른 항체 또는 항체 단편을 발현시키기 위해 다양한 발현 숙주/벡터의 조합이 이용될 수 있다. 진핵 숙주에 적합한 발현 벡터로는 SV40, 소 유두종바이러스, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스(adeno-associated virus), 시토메갈로바이러스 및 레트로바이러스로부터 유래된 발현 조절 서열 등이 사용될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다. 세균 숙주에 사용할 수 있는 발현 벡터에는 pET, pRSET, pBluescript, pGEX2T, pUC벡터, col E1, pCR1, pBR322, pMB9 및 이들의 유도체와 같이 대장균(*Escherichia coli*)에서 얻어지는 세균성 플라스미드, RP4와 같이 보다 넓은 숙주 범위를 갖는 플라스미드, gt10과 gt11, NM989와 같은 매우 다양한 파지 람다(phage lambda) 유도체로 예시될 수 있는 파지 DNA, 및 M13과 필라멘트성 단일가닥의 DNA 파지와 같은 기타 다른 DNA 파지가 포함된다. 효모 세포에 유용한 발현 벡터는 2 μ 플라스미드 및 그의 유도체이다. 곤충 세포에 유용한 벡터는 pVL941이다.

[0279] 상기 재조합 벡터는 숙주세포에 삽입되어 형질감염체를 형성하는데, 적합한 숙주세포는 대장균, 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*), 스트렙토마이세스 속 (*Streptomyces* sp.), 슈도모나스 속(*Pseudomonas* sp.), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*) 또는 스태필로코쿠스 속(*Staphylococcus* sp.)과 같은 원핵 세포일 수 있다. 또한, 아스페르길러스 속(*Aspergillus* sp.)과 같은 진균, 피치아 파스토리스(*Pichia pastoris*), 사카로

마이세스 세레비지애(*Saccharomyces cerevisiae*), 쉬조사카로마세스 속(*Schizosaccharomyces* sp.) 및 뉴로스포라 크라사(*Neurospora crassa*)와 같은 효모, 그 밖의 하등진핵 세포, 및 곤충으로부터의 세포와 같은 고등 진핵 생물의 세포와 같은 진핵 세포일 수 있다.

[0280] 또한 상기 숙주세포는 바람직하게는 식물, 포유동물로부터 유래할 수 있는데, 원숭이 신장 세포7(COS7 : monkey kidney cells) 세포, NSO 세포, SP2/0, 차이니즈 햄스터 난소(CHO : chinese hamster ovary) 세포, W138, 어린 햄스터 신장(BHK : baby hamster kidney)세포, MDCK, 골수종 세포주, HuT 78 세포 및 HEK293 세포 등이 이용가능하며, 이에 한정되지 않는다. 특히 바람직하게는 CHO 세포이다.

[0281] 본 발명에서 숙주세포로의 형질감염 또는 형질전환"은 핵산을 유기체, 세포, 조직 또는 기관에 도입하는 어떤 방법도 포함되며 당 분야에서 공지된 바와 같이 숙주 세포에 따라 적합한 표준 기술을 선택하여 수행할 수 있다. 이런 방법에는 전기충격 유전자 전달법(electroporation), 원형질 융합, 인산 칼슘(CaPO₄)침전, 염화 칼슘(CaCl₂)침전, 실리콘 카바이드 섬유 이용한 교반, 아그로 박테리아 매개된 형질감염, PEG, 텍스트란 설페이트, 리포펙타민 및 건조/억제 매개된 형질감염 방법 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0282] 재조합 벡터가 발현되는 형질 감염체를 영양배지에서 배양함으로써 본 발명에 따른 FcRn 특이적 항체를 대량으로 생산할 수 있으며, 배지와 배양조건은 숙주 세포에 따라 관용되는 것을 적당히 선택 이용할 수 있다. 배양시 세포의 생육과 단백질의 대량 생산에 적합하도록 온도, 배지의 pH 및 배양시간 등의 조건들을 적절하게 조절할 수 있다. 상기와 같이 재조합적으로 생산된 항체 또는 항체 단편은 배지 또는 세포 분해물로부터 회수될 수 있으며, 통상적인 생화학 분리 기술에 의해서 분리, 정제가 가능하다(Sambrook et al., *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press(1989); Deucher, M., *Guide to Protein Purification Methods Enzymology*, Vol. 182. Academic Press, Inc., San Diego, CA(1990)). 이에 는 전기영동, 원심분리, 겔여과, 침전, 투석, 크로마토그래피(이온교환 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 면역흡착 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피 등), 등전점 포커싱 및 이의 다양한 변화 및 복합 방법 등이 이용가능하지만 이에 한정되지 않으며, 특히 단백질 A(Protein A)를 이용하여 분리, 정제하는 것이 바람직하다.

발명의 효과

[0283] 본 발명에서 제공되는 IgG에 고친화성을 갖는 수용체인 FcRn에 특이적인 인간 항체는 높은 친화도(affinity) 및 특이성(specificity)을 가지고 있으며, 면역원성으로 인한 문제가 거의 없고, FcRn에 IgG 등과 비경합적으로 결합하여 혈중 내 병인성 자가항체(auto-antibody)의 양을 감소시키는 특성을 가지고 있어 자가면역질환의 치료 및 진단에 매우 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0284] 도 1은 인간 FcRn 중 FcRn에만 결합하고 2m에는 결합하지 않는 항체 가변 영역(variable domain)의 선별결과를 나타내는 도면으로, 인간항체 cDNA 라이브러리로 제작된 phage를 FcRn(heavy chain), 2m, -Myc이 결합된 96-웰 플레이트(well plate)에 처리하여 ELISA 방법에 의해 pH6.0과 pH7.4에서 FcRn(heavy chain)에는 결합하고 2m에는 결합하지 않는 파지(phage)를 패닝(panning)한 결과를 나타낸다.

도 2는 선별(hit)된 항체의 세포 표면(cell surface) 인간 FcRn(hFcRn)에 대한 결합(binding)능을 나타내는 도면으로, 세포표면에 존재하는 인간 FcRn에 결합하는 선별된 8종의 항체를 인간 FcRn이 과발현되는 HEK293 세포에 처리하여 pH 6.0과 pH7.4에서 세포표면 FcRn에 결합하는 항체를 확인한 결과이다. 항체와 FcRn과의 결합은 항체를 각 pH에서 세포에 처리한 후 Alexa488 표지(labeled)된 항-인간 염소 항체(anti-human goat antibody)를 사용하여 형광 활성화 세포 분류기(Fluorescent activated cell sorter, FACS) 분석을 통해 확인하였으며, 선별된 항체의 세포표면 결합능에 대한 결과는 인간 IgG1(hIgG1)의 MFI를 기준으로 상대적인 값으로 표현하였다.

도 3은 세포표면 인간 FcRn에 결합하는 선별된 항체가 인간 FcRn에 대한 인간 IgG의 결합을 저해할 수 있는지를 세포수준에서 관찰한 결과를 나타내는 도면으로, 인간 FcRn이 과발현되는 HEK293 세포에 결합하는 것이 확인된 8종의 선별된 항체 및 표지되지 않은 인간 IgG1 250 nM, 500 nM 및 1000 nM을 처리하여 Alexa488 표지된 인간

IgG1의 세포표면 결합능 감소로 저해능력을 확인하였다.

도 4는 인간 FcRn에 결합하는 항체가 다른 종의 FcRn에도 결합하는지 여부를 마우스(mouse), 랫(rat) 및 원숭이(monkey)에 대한 교차반응성(cross-reactivity)을 통해 확인한 결과를 나타내는 도면으로, 마우스, 랫, 원숭이 FcRn이 과발현되는 세포주 NIH3T3L1, Rat-2, Cos7 세포 각각에 각 종의 IgG 항체를 처리하고, 각 종의 항체를 인지하는 FITC 표지된 항-마우스, 항-랫, 항-인간 염소 항체를 처리하여 세포표면에 결합된 각 종의 항체 형광 값을 FACS로 분석한 결과이다. 형광의 세기는 인간 IgG1의 MFI를 기준으로 3종의 선별된 항체, 항-마우스, 항-랫 FcRn 항체 및 사이노몰구스(cynomolgus) IgG 항체의 MFI 값을 상대적인 비율로 나타내었다.

도 5는 인간 FcRn이 발현되는 형질감염 마우스(transgenic mouse)인 Tg276(hFcRn+/+, h2m+/+, mFcRn-/-, m2m-/-)에서 선별된 항체인 HL161_1A, HL161_11G 항체가 hIgG1의 이화작용(catabolism)에 미치는 영향을 확인한 결과를 나타내는 도면으로, 5 mg/kg의 바이오틴레이트(Biotinylated)된 인간 IgG1을 Tg276 마우스에 복강주사(IP injection)하고, 주사 24, 48, 72, 96 시간 후 10 mg/kg의 인간 IgG1, HL161_1A, HL161_11H 또는 PBS를 복강주사하여 수득한 결과이다. 시료채취는 Biotin-IgG의 투여 후 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 168시간 후에 진행하였으며, 24, 48, 72, 96 시간에는 약물 투여된 채혈을 하여 ELISA 방법으로 Biotin-IgG의 잔존량을 확인하였다. 결과는 6시간 채혈 샘플의 잔존량을 100%로 하여 각 시간대의 잔존량을 상대적인 비율로 나타내었다.

도 6은 친화도 개선(Affinity maturation)을 위하여 HL161-1A 및 HL161-11H의 scFv 형태의 항체 단편을 코딩하는 유전자를 클로닝한 pComb3X 벡터(vector)의 모식도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0285] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 자명한 것이다.

[0286] **Part I. FcRn 특이적 인간 항체의 개발**

[0287] **실시예 1. 수용성(soluble) FcRn 발현벡터 제작**

[0288] FcRn은 막간 고정된(transmembrane anchored) -중쇄(heavy chain, FcRn)와 쇄(2m)가 비공유결합(non-covalently)으로 연결된 이종이형체 단백질(heterodimeric protein)이다. 따라서 수용성 FcRn의 발현벡터 제작은 다위치 게이트웨이 시스템(multisite gateway system)을 이용하여 두 가지 유전자를 하나의 발현 벡터로 제작하고자 하였다. 인간 성장 호르몬(human growth hormone)의 신호서열을 가진 FcRn과 2m 유전자에 각각 FcRn 5말단 Nhe/3말단 Xho 이며, 2m 5말단 Nhe/3말단 Xba의 제한효소 서열을 부가한 표 1에 기재된 프라이머(primer)를 사용 PCR 방법으로 유전자 증폭 후 증폭 산물을 pcDNA3.1(+) 벡터에 클로닝 하였다.

[0289] 구체적으로, 한국생명공학연구원로부터 구입한 클론(clone) (FcRn : hMU008093/B2m : hMU005156)으로부터 플라스미드(plasmid) DNA를 추출하여 사용하였다. 2 l 200 ng 주형(template), 2 l 10 pmole N-프라이머, 2 l 10 pmole C-프라이머, 25 l 2X 솔전트 혼합물(Solgent mixture), 19 l 증류수를 넣어 50 l의 반응 용액을 만들었다.

[0290] PCR 반응은 1차 변성 95 2분, 2차변성 95 20초, 프라이머 접합 60 40초, 신장 반응 72 1분 과정 중 2차 변성에서 신장 반응까지 25회 반복하여 진행시킨 다음 최종 효소반응을 72 5분으로 진행하였다. hGH 신호서열 증폭도 같은 조성으로 진행하였으며, 매회 PCR 반응이 끝나면 아가로스 젤(agarose gel) 상의 PCR 밴드로부터 DNA 추출하여 그 다음 PCR 반응의 주형으로 사용하였다. hGH 리더(leader) FcRn 유전자 증폭 산물은 Nhe 및 Xho 효소로, hGH 리더 2m 유전자 증폭 산물은 Nhe 및 Xba 효소로 37에서 4시간 이상, pcDNA3.1(+) 벡터도 Nhe/Xho과 Nhe/Xba효소로 각각 37에서 4시간 이상 처리후에 전기영동 하였다. 아가로스 젤 상에서 크기가 확인된 DNA 절편 밴드는 아가로스 젤 추출 키트(agarose gel extraction kit)를 사용하여 DNA 절편을 회수하였다. 해당 DNA 절편과 벡터 절편은 1:5의 비율로 총 10 ul가 되도록 혼합하여 10 l NEB 리가제 버퍼(ligase buffer), 1 l 리가제를 첨가하여 실온에서 2시간 인큐베이션(incubation)하였다. 라이게이션 혼합물(Ligation mixture)에서 5 l를 DH5 컴피턴트 세포(competent cell)에 넣어 42에서 1분간 열충격(heat shock) 처리하여 형질전환하고 앰피실린(ampicillin)이 포함된 LB 고체 배지에서 정치 배양하여 콜로니(colony)를 확보하였다. 이 콜로니를 앰피실린

이 포함된 LB 액체 배지에서 37 24시간 배양한 후 플라스미드 DNA를 분리하여 DNA 염기서열 분석을 통해 천연 리더 FcRn, hGH 리더 FcRn, 천연 리더 2m, hGH 리더 2m 유전자 각각이 pcDNA3.1(+) 삽입되었음을 확인하였다.

[0291] Jump-InTM 패스트 게이트웨이 클로닝 키트(fast gateway cloning kit)를 이용하여 제조사의 사용방법에 따라 pcDNA3.1(+) 벡터에 클로닝된 두 가지의 플라스미드 DNA를 주형으로 하여 5 말단 및 3말단에 attB 부위(site)가 삽입된 PCR 프라이머를 이용하여 PCR을 수행하였다. 이 과정을 통해 pJTITMFastDEST벡터에는 hGH 리더 FcRn/2m 이 삽입된 최종 발현벡터가 제작되었다. 제작된 발현벡터는 유전자 분석을 통해 염기서열을 확인 하였다.

[0292] **Part I. FcRn 특이적 인간 항체의 개발**

[0293] **실시예 1. 수용성(soluble) FcRn 발현벡터 제작**

[0294] FcRn은 막간 고정된(transmembrane anchored) -중쇄(heavy chain, FcRn)와 쇄(2m)가 비공유결합(non-covalently)으로 연결된 이종이형체 단백질(heterodimeric protein)이다. 따라서 수용성 FcRn의 발현벡터 제작은 다위치 게이트웨이 시스템(multisite gateway system)을 이용하여 두 가지 유전자를 하나의 발현 벡터로 제작하고자 하였다. 인간 성장 호르몬(human growth hormone)의 신호서열을 가진 FcRn과 2m 유전자에 각각 FcRn 5말단 Nhe/3말단 Xho 이며, 2m 5말단 Nhe/3말단 Xba의 제한효소 서열을 부가한 표 1에 기재된 프라이머(primer)를 사용 PCR 방법으로 유전자 증폭 후 증폭 산물을 pcDNA3.1(+) 벡터에 클로닝 하였다.

[0295] 구체적으로, 한국생명공학연구원로부터 구입한 클론(clone) (FcRn : hMU008093/B2m : hMU005156)으로부터 플라스미드(plasmid) DNA를 추출하여 사용하였다. 2 l 200 ng 주형(template), 2 l 10 pmole N-프라이머, 2 l 10 pmole C-프라이머, 25 l 2X 솔전트 혼합물(Solgent mixture), 19 l 증류수를 넣어 50 l의 반응 용액을 만들었다.

[0296] PCR 반응은 1차 변성 95 2분, 2차변성 95 20초, 프라이머 접합 60 40초, 신장 반응 72 1분 과정 중 2차 변성에서 신장 반응까지 25회 반복하여 진행시킨 다음 최종 효소반응을 72 5분으로 진행하였다. hGH 신호서열 증폭도 같은 조성으로 진행하였으며, 매회 PCR 반응이 끝나면 아가로스 젤(agarose gel) 상의 PCR 밴드로부터 DNA 추출하여 그 다음 PCR 반응의 주형으로 사용하였다. hGH 리더(leader) FcRn 유전자 증폭 산물은 Nhe 및 Xho 효소로, hGH 리더 2m 유전자 증폭 산물은 Nhe 및 Xba 효소로 37에서 4시간 이상, pcDNA3.1(+) 벡터도 Nhe/Xho과 Nhe/Xba효소로 각각 37에서 4시간 이상 처리후에 전기영동 하였다. 아가로스 젤 상에서 크기가 확인된 DNA 절편 밴드는 아가로스 젤 추출 키트(agarose gel extraction kit)를 사용하여 DNA 절편을 회수하였다. 해당 DNA 절편과 벡터 절편은 1:5의 비율로 총 10 ul가 되도록 혼합하여 10 l NEB 리가제 버퍼(ligase buffer), 1 l 리가제를 첨가하여 실온에서 2시간 인큐베이션(incubation)하였다. 라이게이션 혼합물(Ligation mixture)에서 5 l를 DH5 컴피턴트 세포(competent cell)에 넣어 42에서 1분간 열충격(heat shock) 처리하여 형질전환하고 앰피실린(ampicillin)이 포함된 LB 고체 배지에서 정치 배양하여 콜로니(colony)를 확보하였다. 이 콜로니를 앰피실린이 포함된 LB 액체 배지에서 37 24시간 배양한 후 플라스미드 DNA를 분리하여 DNA 염기서열 분석을 통해 천연 리더 FcRn, hGH 리더 FcRn, 천연 리더 2m, hGH 리더 2m 유전자 각각이 pcDNA3.1(+) 삽입되었음을 확인하였다.

[0297] Jump-InTM 패스트 게이트웨이 클로닝 키트(fast gateway cloning kit)를 이용하여 제조사의 사용방법에 따라 pcDNA3.1(+) 벡터에 클로닝된 두 가지의 플라스미드 DNA를 주형으로 하여 5 말단 및 3말단에 attB 부위(site)가 삽입된 PCR 프라이머를 이용하여 PCR을 수행하였다. 이 과정을 통해 pJTITMFastDEST벡터에는 hGH 리더 FcRn/2m 이 삽입된 최종 발현벡터가 제작되었다. 제작된 발현벡터는 유전자 분석을 통해 염기서열을 확인하였다.

[0298]

백터제작에 사용된 프라이머 서열

			Forward-primer	Reverse-primer
Common primer	Leader sequence	1 st	5-CTCTGCCTGCCCTGGCTCAAGAGGGCAGTGCC-3	
		2 nd	5-TGGCTTTTGGCCTGCTCTGCCTGCCCTGGCTCAAG-3	
		3 rd	5-GGACGTCCCTGCTCCTGGCTTTTGGCCTGCTCTGCC-3	
		4 th	5-ACCATGGCTACAGGCTCCCGACGTCCCTGCTCTGGCT-3	
Human FcRn	Soluble FcRn	FcRn	5-TTC AAG AGG GCA GTG CCG CAG AAA GCC ACC TCT CCC TC-3	5-GCT CGA GTC AGG CGG TGG CTG GAA TC-3
		2M	5-TTC AAG AGG GCA GTG CCA TCC AGC GTA CTC CAA AGA TT-3	5-GTC TAG ATT ACA TGT CTC GAT CCC ACT T-3
	Full length FcRn	FcRn	5-GGC TAG CAT GGG GGT CCC GCG-3	5-GCT CGA GTC AGG CGG TGG CTG GAA TC-3
		2M	5-GGC TAG CAT GTC TCG CTC CGT GGC C-3	5-GTC TAG ATT ACA TGT CTC GAT CCC ACT T-3
Mouse FcRn	Full length FcRn	FcRn	5-GGG TAC CAT GGG GAT GCC ACT GCC-3	5-GCT CGA GTC AGG AAG TGG CTG GAA A-3
		2M	5-GGG TAC CAT GGC TCG CTC GGT GAC-3	5-GCT CGA GTC ACA TGT CTC GAT CCC A-3
Rat FcRn	Full length FcRn	FcRn	5-GGG TAC CAT GGG GAT GTC CCA GCC-3	5-GCT CGA GTC AGG AAG TGG CCG GAA A-3
		2M	5-GGG TAC CAT GGC TCG CTC GGT GAC-3	5-GCT CGA GTT ACA TGT CTC GGT CCC AG-3
Monkey FcRn	Full length FcRn	FcRn	5-GGG ATC CAT GAG GGT CCC GCG G-3	5-GCT CGA GTC AGG CAG TGG CTG GG-3
		2M	5-GGG TAC CAT GTC TCC CTC AGT GGC-3	5-GCT CGA GTT ACA TGT CTC GAT CCC A-3
Common primer	pJTI TM FASTDES T vector	FcRn	5-GGG GAC AAG TTT GTA CAA AAA AGC AGG CTC CGT TGA CAT TGA TTA TTG ACT AGT T-3	5-GGG GAC AAC TTT TGT ATA CAA AGT TGT CCA TAG AGC CCA CCG CAT CCC CAG-3
		2M	5-GGG GAC AAC TTT GTA TAC AAA AGT TGC CGT TGA CAT TGA TTA TTG ACT AGT T-3	5-GGG GAC CAC TTT GTA CAA GAA AGC TGG GTA CCA TAG AGC CCA CCG CAT CCC CAG-3

[0299]

실시예 2. 수용성 FcRn 발현 세포주 제작

[0300]

형질감염(transfection)에 사용할 플라스미드 DNA는 높은 농도와 순도를 가져야 하므로 QIAGEN 플라스미드 정제(plasmid purification)를 진행하여 준비하였다. 유전자 서열 분석을 통해 확인 hGH leader FcRn pJTITM FastDEST 백터의 박테리아 클론(bacterial clone)을 앰피실린이 포함된 100 ml LB 플라스크(flask)에 접종하였다. 박테리아 세포를 3600 rpm으로 15분간 원심분리하여 회수하였다. 배지(media) 제거 후, 10 ml P1 용액을 혼합한 뒤 보텍싱(vortexing)을 통해 펠릿(pellet)을 완전히 풀어준 후, 10 ml P2 용액을 첨가하여 부드럽게 5회 인버팅(inverting)하여 실온에서 5분간 인큐베이션하였다. 그 다음 10 ml P3 용액을 첨가하여 5회 인버팅 한 뒤 ice에서 30분 인큐베이션하였다. 인큐베이션이 끝나면 4 15,000 rpm으로 30분간 원심분리하였다. 상등액(Supernatant)을 새로운 50 ml 원심분리용 튜브(centrifuge tube)에 옮긴 뒤, 추가로 15분간 원심분리하였다. 10 ml QBT 용액으로 평형화(equilibrium)시킨 컬럼(column)에 상등액을 로딩하였다. 중력에 의해 용액의 로딩이 끝나면 30 ml QC 용액으로 2회 세척(washing)하였다. 컬럼 밑에 50 ml 원심분리용 튜브를 위치시킨 뒤, 15 ml QF 용액으로 용출(elution)하였다. 용출(eluent) 용액에 10.5 ml 이소프로판올(isopropanol) 용액을 혼합하여 4 15,000 rpm 30분간 원심분리하였다. DNA 펠릿을 육안으로 확인 후 조심스럽게 상등액을 제거해주고 5 ml 70% 에탄올을 첨가하여 15분간 원심분리한 후, 펠릿이 떨어지지 않게 상등액을 제거한 뒤 LAR 수(LAR water) 150 l로 펠릿을 녹였다. 펠릿이 다 녹으면 0.22 m 필터로 여과시켰다. 나노드롭(Nanodrop) 기기를 이용하여 DNA 농도를 확인하며, 순도는 A260 값이 0.1~1.0 사이면 형질감염용 DNA로 사용할 수 있다.

- [0301] 형질감염 과정 24시간 전에 $6\sim7 \times 10^5$ cells/ml로 접종하여 준비하였다. 24시간이 지나면 세포 생존도(cell viability) 및 세포수를 측정하였다. 세포의 클럼프(clump)를 제거하기 위해 측정된 부피만큼 50 ml 튜브에 옮겨 20에서 30초간 보텍싱 해준다. 총 28 ml의 배지에 3×10^7 viable cell이 되도록 새로운 플라스크에 옮겨준다.
- [0302] hGH 리더 서열(leader sequence)을 가진 FcRn DEST 벡터와 phiC31 인테그라제(integrase) 벡터 각각 20 g을 OptiMEM 배지 1 ml에 희석하였다. 이어서 293 펙틴(Fectin) 80 g을 OptiMEM배지 1 ml에 희석 후, 실온에서 5분간 방치하였다. 방치 시간이 5분 이상이 되면 펙틴의 활성이 감소하므로 오랜 시간 방치하지 않도록 하였다. 방치 시간이 끝나면 각 1 ml의 희석 용액을 혼합하여 DNA와 펙틴이 복합체(complex)를 이룰 수 있도록 실온에서 30분간 방치하였다. 혼합액의 방치 시간이 끝나면 3×10^7 viable cells이 들어있는 플라스크에 넣어주었다. 8% CO₂, 37 인큐베이터 안의 오비탈 진탕기(orbital shaker)에 플라스크를 장착 후, 125rpm으로 진탕(shaking)하였다. 형질감염 진행 24시간 후에 신선한(fresh) 293 배지로 배지를 교환하여 배양하였다.
- [0303] FcRn 발현벡터가 크로모솜에 영구히 통합(integration)된 세포를 선택적으로 선별하기 위한 과정을 통해 통합되지 않은 세포를 선택적으로 죽임으로써, 세포수 대비 발현량을 증대시킬 수 있었다. 형질감염 48시간 후에 Hygromycin B를 첨가하여 선별(selection)을 시작하였다. 3일 배양에 1회로 배지 교환 및 항생제 처리를 진행하였고, 시간에 따른 세포 생존도 및 세포수를 계수(counting)하여 분석하여 발현세포주를 제작하였다.
- [0304] 제작된 FcRn 안정된 세포주(stable cell line)의 발현 확인은 FcRn과 2m에 대한 1차 항체(primary antibody)를 사용하여 웨스턴 블라팅(western blotting) 분석으로 진행하였다. 정량분석은 상업적으로 판매되고 있는 인간 2-마이그로글로불린(human 2-microglobulin)을 스탠다드(standard)로 사용하였으며 이미지(image) 분석을 통해 결과를 분석하였다.
- [0305] FcRn 안정된 세포주 배양 과정 중의 배지를 채취(sampling)하여, 15,000rpm에서 10분간 원심분리하였다. 20 l의 상층액을 옮겨 5 X 환원성 샘플 로딩 염료(reducing sample loading dye) 4 l를 넣어 95에서 5분간 방치하였다. 이렇게 준비된 샘플을 12% NuPAGE Bis-Tris gel에 12 l를 로딩하였다. 인간 2-마이그로글로불린 스탠다드 물질은 5 ng 및 10 ng으로 로딩하였다. PAGE gel은 250 volt에서 35분간 런닝(running)하였으며, 30 volt에서 90분간 PVDF 멤브레인(membrane)으로 트랜스퍼(transfer)하였다. 블로킹(Blocking)는 10% 스킴 밀크(skim milk)로 1시간 진행하였다. FcRn 및 2m에 대한 1차 항체는 각각 TBST 용액에 1:1,000로 희석하여 실온에서 1시간 인큐베이션하였으며, 2차 항체(secondary antibody)는 TBST 용액에 1:5,000으로 희석하여 실온에서 30분간 인큐베이션하였다. 이후 TBST용액으로 30분 이상 세척하였다. ECL solution A와 B를 1:1로 혼합하여 멤브레인에 뿌린 뒤, 1분간 반응시켰다. 매 10초씩 수동 증가분(manual increasement)으로 발색시키고, 결과는 이미지 분석으로 진행하였다.

[0306] **실시예 3. 수용성 FcRn 발현 및 정제**

[0307] 제작된 안정된 세포주로부터 발현하는 FcRn은 배지로 분비되는 형태이다. 안정된 세포주의 배양액으로부터 수용성 FcRn을 확보하기 위한 시기를 결정하기 위한 실험을 진행하였다. 30×10^4 cell/ml과 60×10^4 cells/ml의 30 ml 플라스크를 준비하여, 세포 접종 날짜부터 7일간 샘플을 수집하였다. 샘플은 WB(western blotting)으로 분석하였으며 접종 후 발현이 최대로 나타나는 날짜를 샘플 배지(sample media) 확보 시기로 결정하였다. 세포 접종 후, 배양이 끝나면 배지는 4 3,600rpm으로 10분간 원심분리하였다. 세포 펠릿이 떨어지지 않도록 배지 상등액(supernatant media)만 수집한 뒤, 0.22 m 필터(filter)를 사용하여 여과하였다. 확보한 샘플 800 ml ~ 1,000 ml를 정제하기 위해서 버퍼 교환(buffer change) 및 농축(concentration) 과정을 UF(ultra filtration)로 진행하였다. 먼저 필터안의 NaOH를 제거하기 위해 약 2 L 증류수를 흘리고, 충분히 증류수로 세척 후, 사용하고자 하는 버퍼인 20 mM Bis-Tris, 150 mM NaCl pH 6.0 버퍼 200 ml 이상을 흘려주었다. 이 때, 공급원(feed reservoir)에 넣어주는 버퍼의 pH와 투과액(permeate)의 pH를 측정 및 비교함으로써 필터내의 NaOH 제거 정도를 확인할 수 있다. 투과액의 pH가 pH 6.0으로 동등해지면 샘플을 공급원에 주입하여 200 ml로 농축하였다. 배지 샘플의 버퍼를 20 mM Bis-Tris, 150 mM NaCl pH 6.0 버퍼로 바꿔주기 위하여 약 10배 이상인 2 L 정도를 여과시켰다. 압력 센서는 feed/inlet인 P1에 연결하여 사용하며 수동모드(manual mode)로 작동시켰다. 막간 압력(Trans-membrane pressure) (TMP)는 0.15 ~ 0.20 사이가 되게 하며, 0.5 이상이 되지 않게 하였다. 버퍼 교환이 끝나면 200 ml의 샘플 배지를 50 ml로 농축시켰다. 농축된 sample은 4 3,600rpm으로 15분간 원심분리 후,

상등액만 옮겨준다.

[0308] UF를 통해 준비된 약 50 ml의 시료는 IgG Sepharose 6 fast flow를 이용한 어피니티 크로마토그래피(affinity chromatography)를 통해 정제하였다. IgG Sepharose 6 fast flow는 XK16 컬럼에 충전하여 8 ml의 컬럼 부피(column volume)로 사용하였고, 선속도 150 cm/hr (5ml/min)로 어피니티 크로마토그래피를 진행하였다. 2 ml/min 유속으로 농축된 50 ml 시료를 주입한 후, 같은 유속으로 세척 버퍼(washing buffer) (20 mM Bis-Tris, 150 mM NaCl pH 5.8)를 약 5 CV 이상 흘려주어 기준선(baseline)이 회복되는 시점까지 진행하였다. 그 후, 용출버퍼(50 mM Tris-Cl, pH8.0)를 4 ml/min의 유속으로 흘려주며, 2 ml 씩 분획하여 시료를 수집하였다. Bradford 정량 방법을 이용하여 단백질 농도를 측정하였으며, 전기영동 후 쿠마시 염색(Coomassie staining)을 통해 순도 분석을 진행하였다.

[0309] **실시예 4. 파지 디스플레이(phage display) 방법에 의한 폴리파지 (polyphage) 및 모노 파지(monophage) 선별**

[0310] 분리정제된 shFcRn(수용성(soluble) human FcRn)을 항원으로 사용하여 인간 항체 cDNA 라이브러리로부터 pH 6.0에서 pH 7.4 범위내에서 pH에 비의존적으로 FcRn chain에는 결합하고 2m에는 결합하지 않는 폴리파지를 선별하였고(도 1 참조) 그 중 8개의 모노파지(monophage)를 선별 유전자 분석을 수행하였다. 자세한 방법은 다음과 같다.

[0311] 2.7×10^{10} 의 다양성을 가진 라이브러리를 30 에 16시간 배양하여, PEG (polyethyleneglycol)로 농축한 다음, PBS 완충용액에 준비하였다. shFcRn 항원으로 3차까지 패닝(panning)을 수행하여, 3차에서 항원에 대한 파아의 콜로니 타이터(colony titer)가 10~100배 정도 증폭됨을 확인하였고, 3차 다클론 파아지 항체군에서 단일클론 파아지 항체군을 준비하여 항원에 대한 각각의 결합능을 확인하여 일차 선별하였고, 핑거 프린팅(finger printing)과 서열분석을 통해 단일클론 파아지 항체를 얻었다. 라이브러리 세포(library cell)에서부터 3차 패닝하여 수득된 세포에 헬퍼 파지(helper phage)를 감염하여 배양한 다음 상층액에 존재 하는 poly ScFv-phage들을 면역-플레이트(immuno-plate)를 사용하여 ELSIA를 수행하였다. 그 결과, 항원에 대한 결합능이 3차 폴리 ScFv-파지에서 증강(enrichment)됨을 확인하였다 (도 1 참조). *Bst*N1 에 의한 핑거 프린팅으로 확인된 모노파지 클론(monophage clone)들 각각의 서열 분석을 하기 위해 모노 클론 세포(mono clone cell)의 DNA 분리를 수행하여 DNA를 얻어 서열 분석 결과를 보고, 선별된 항체의 V_H 와 V_L 의 CDR 영역(region)을 확인하였고 이들 항체와 접라인(germ line) 항체군의 유사성을 NCBI의 웹페이지(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/>)의 Ig BLAST 프로그램을 이용, 조사하여 그 결과 8종의 shFcRn에 특이적인 파지 항체를 선별하여 수득할 수 있었다. 선별된 8종 항체의 가변영역 서열 및 이를 코딩하는 뉴클레오티드 서열은 표 2 및 표 3에 기재되어 있다. 또한, 각 가변영역에서의 CDR 서열은 표 4에 기재되어 있다.

표 2

[0312] **선별된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변영역의 아미노산 서열**

항체 명	중쇄 가변영역 서열		경쇄 가변영역 서열	
	서열번호	아미노산 서열	서열번호	아미노산 서열
HL161-1A	2	QVQLVQSGGG LVQPGRSLRL SCAASGFSFG EYGMHWVRQA PGKGLEWVSG VSWNSGSIAY ADSVRGRFTI SRDNSKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARGR SMDVWVGQGT VTVSS	146	NFMLTQPASV SGSPGQTITI SCTGSSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPQLII YDVTKRPSGV SNRFSGSKSG NSASLTISGL QAEDEADYYC SSYSSSTFYV FGTGTKLTVL
HL161-2A	4	QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFN NYAVSWVRQA PGQGLEWVGR IIPILGIANY AQTFFQGRVTI TADKSTTTAY MELSSLRSED TAVYYCARDR YGMDVWVGQT VTVSS	148	QLVLTQPPST SETPGQRVTI SCSGSSSNIG SNYVYVYQQ L PGTAPKLLIY RNNQRPSGVP DRFSGSKSGT SASLAISGLR SEDEADYYCA SWDDSLSGVV FGGTKLTVL
HL161-2D	6	QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCTASGFTFG DYAMSWVRQA PGKGLEWVGF IRSKAYGGTT EYAASVKGRF TISRDDSKSI AYLQMNSLRA EDTAVYYCAR EGLFLPLGGF DLWGLGTMVT VSS	150	NFMLTQPHSV SESPgKTVTI SCTRSSGSIA ANYVHWYQQR PGSPPTTVIY NDNQRPSGVP DRFSGSIDRS SNSASLTISG LKTEADYY CQSYDSTTYA FGGTKLTVL

HL161-6C	8	QVQLVESGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYMHVWRQA PGQGLEWMI INPSGGSTSY AQKFQGRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARGG GAFDIWGGT MVTVSS	152	DIQMTQSPSS VSASVGDVRT ITCRASQGIS NWWAWYQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFAIYYCQQ GHSFPYTFGQ GTKVEIK
HL161-9F	10	QVQLVESGGG LVQSGRSLRL SCTASGFTFG DYAMSWVRQA PGKGLEWVGF IRSKAYGGTT EYAASVKGRF TISRDDSKI AYLQMSLRA EDTAVYYCAR EGLFLPLGGF DLWGLGTMVT VSS	154	NFMLTQPHSV SESPGKVTI SCTRSSGSIA ANYVHWYQQR PGSPPTTVIY NDNQRPSGVP DRFSGSIDRS SNSASLTISG LKTEDEADYY CQSYDSTTYA FGGGTKLTVL
HL161 10E	12	QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFRFS NFAMTWVRQA PGKGLEWVST LSGSGGSIHH ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKGP LRGQPAYLDP WGQGLTVTVS S	156	SYELTQPLSV SMSPGQTARI TCSGDALSKQ YASWYQLKPG QAPVVVMYKD TERPSGIPDR FSGSSSGTTV TLTISGVQAE DEADYYCQSI TDKSGTDVIF GGGTKLTVL
HL161-11G	14	QMQLVESGGG VVQPGRSLRL SCVSGGFNFN SYGIHWVRQA PGKGLEWVGG IFYDGSQVKY ADSVKGRVSI SRDNSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARRN LLDYWGQGTV VTVSS	158	NFMLTQPASV SGSPGQSI TI SCTGSSSDVG GNYVSWYQQ HPGKAPQLII YDVKRPSGV SNRFSGSKSG NSASLTISGL QAEDEADYYC SSYSSSTFYV FGTGKTVL
HL161-11H	16	QMQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCSRGS GGRDAFDVWG QGTMITVSS	160	DIQMTQSPST LSASVGDVRT ITCRASQGIS SYLAWYQKP GKAPKLLIYK ASSLETGVP RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ TNSFPLTFGG GTKVEIK

표 3

수득된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변영역의 폴리뉴클레오티드 서열

항체 명	중쇄 가변영역 서열		경쇄 가변영역 서열	
	서열번호	폴리뉴클레오티드 서열	서열번호	폴리뉴클레오티드 서열
HL161-1A	1	CAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CTGGCAGGTC CCTGAGACTC TCCTGTGCAG CCTCTGGTTT CAGTTTGGT GAATATGGCA TGCACTGGGT CCGGCAAGCT CCAGGGAAGG GCCTGGAGTG GGTCTCAGGT GTAGTTGGA ACAGTGGTAG CATTGCTAT GCGGACTCTG TGAGGGGCGG ATTCACCATC TCCAGAGACA ACAGCAAAAA CTCCTGTAT CTGCAAAATGA ACAGTCTGAG AGCCGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGGTAGA AGTATGGACG TCTGGGGCAA GGGACCACG GTCACCGTCT CCTCA	145	AATTTTATGC TGA CT CAGCC CGCCTCCGTG TCTGGGTCTC CTGGACAGAC GATCACCATC TCCTGCACAGT GAAGCAGCAG CGACGTGGT GGTTATAACT ATGTCTCTG GTACCAACAG CACCCAGGCA AAGCCCCCA ACTCATCATT TATGATGTC AAGCGGCC CTCAGGGGT TCTAATCGCT TCTCCGGTC CAAGTCTGGC AACTCGGCT CCCTGACCAT CTCTGGACTC CAGGCTGAG ACAGGCTGA TTATTACTGC AGCTACATA CGAGCAGCAC TTTTACGTC TTCGGAAGT GGACCAAGGT CACCGTCCTA
HL161-2A	3	CAGATGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGTCTCCT GGTGAAGGTC TCTTGAAGG CTCTGGAGG CACCTCAAC AACTATGCTG TCAGCTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATGGGAAGG ATCATCCCTA TCCTTGGTAT AGCAAACTAC GCACAGACAT TCCAGGGCAG AGTCACGATT ACCGCGGACA AATCCACGAC CACAGCCTAC ATGGAGCTGA GCAGCCTGAG ATCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC AAGAGATCGT TACGGTATGG ACGTCTGGGG CCAAGGGACC ACGGTCACCG TCTCCTCA	147	CAGCTCGTGC TGA CT CAGCC ACCCTCAACG TCTGAGACCC CCGGGCAGAG GTCACCATC TCTGTCTCTG GAAGCAGCTC CAACATCGGA AGTAATTATG TATACTGGTA CCAGCAACTC CCAGGAACGG CCCCCAACT CCTCATCTAT AGGAATAATC AGCGGCCCTC AGGGTCCCT GACCGATTCT CTGGCTCAA GTCTGGCACT TCAGCTCCC TGGCCATCAG TGGGTCCGG TCCGAGGATG AGGCTGATTA TTA CTGTGCA TCATGGGATG ACAGCCTGAG TGGTGTGGT TTCGGCGGAG GGACCAAGCT GACCGTCCTA
HL161-2D	5	CAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGC CAGGGCGGTC CCTGAGACTC TCCTGTACAG CTCTGGATT CACCTTGGT GATTATGCTA TGAGCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTG GGTAGGTTT ATTAGAAGCA AAGCTTATGG TGGGACAACA GAATACGCCG CGTCTGTGAA AGGCAGATTC ACCATCTCA GAGATGATC CAAAAGCATC GCCTATCTGC AAATGAACAG TCTGAGAGCC GAGGACACGG CCGTGTATTA CTGTGCGAGA GAGGGGCTGT TCCTGCCCT GGGAGGTTTT GATTTATGGG GCCTAGGGAC AATGGTACC GTCTCCTCA	149	AATTTTATGC TGA CT CAGCC CCACTCTGTG TCGGAGTCTC CCGGGAAGAC GGTCACCATC TCCTGCACCC GCAGCAGTGG CAGCATTGCC GCCAATATG TGCACTGGTA CCAACAGCGC CCGGGCAGTC CCCCACCAC TGTCATCTAT AACGATAACC AAAGACCTC TGGAGTCCCT GATCGGTTCT CTGGGTCCAT CGACAGGTCC TCCAACCTG CTCCCTCAC CATCTCTGGA CTGAAGACTG AGGACGAGG TCACTACTAC TGTCAGTCTC ACAGATAGTAC CACTTATGCA TTCGGCGGAG GGACCAAGCT GACCGTCCTA

HL161-6C	7	CAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC AGTGAAGGTT TCCTGCAAGG CATCTGGATA CACCTTCACC AGCTACTATA TGCACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATGGGAATA ATCAACCCTA GTGGTGGTAG CACAAGCTAC GCACAGAAGT TCCAGGGCAG AGTCACCATG ACCAGGGACA CGTCCACGAG CACAGTCTAC ATGGAGCTGA GCAGCCTGAG ATCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC AAGAGGGGGG GGGGCTTTTG ATATCTGGGG CCAAGGGACA ATGGTCACCG TCTCCTCA	151	GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCTTCC GTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CAGAGTCACC ATCACTTGTG GGGCGAGTCA GGGTATCAGC AACTGGGTAG CCTGGTATCA GCAGAAACCA GGCAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATGCT GCATCCAGTT TGCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTACAGG GCAGTGGATC TGGGACAGAC TTCATCTCA CCATCAGCAG CCTGCAGCCT GAAGATTTTG CAATTTACTA TTGTCAACAG GGTCACAGTT TCCGTACAC TTTTGCCCAA GGGACCAAGG TGGAAATCAA A
HL161-9F	9	CAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTGGTACAGT CAGGGCGGTC CCTGAGACTC TCCTGTACAG CTTCTGGATT CACCTTGGT GATTATGCTA TGAGCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTG GGTAGGTTTC ATTAGAAGCA AAGCTTATGG TGGGACAACA GAATACGCCG CGTCTGTGAA AGGCAGATTC ACCATCTCAA GAGATGATTC CAAAAGCATC GCCTATCTGC AAATGAACAG TCTGAGAGCC GAGGACACGG CCGTGTATTA CTGTGCGAGA GAGGGGCTGT TCCTGCCCTT GGGAGGTTTT GATTTATGGG GCCTAGGGAC AATGGTCACC GTCTCCTCA	153	AATTTTATGC TGACTIONAGCC CCACTCTGTG TCGGAGTCTC CGGGGAAGAC GGTACCATC TCCTGCACCC GCAGCAGTGG CAGCATTGCC GCCAACTATG TGCACTGGTA CCAACAGCGC CCGGGCAGTC CCCCCACCAC TGTCATCTAT AACGATAACC AAAGACCCTC TGGAGTCCCT GATCGGTTCT CTGGGTCCAT CGACAGGTCC TCCAACCTG CTTCCCTCAC CATCTCTGGA CTGAAGACTG AGGACGAGGC TGACTACTAC TGTCAGTCTC ACAGATGTAC CACTTATGCA TTCGGCGGAG GGACCAAGCT GACCGTCCTA
HL161 10E	11	CAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGGAGGC TTAGTACAGC CTGGGGGTC CCTGAGACTC TCCTGTGAG CCTCTGGCTT CAGATTCAGC AACTTTGCCA TGACTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGGAAGG GGCTGGAGTG GGTCTCAACT CTTAGTGGTA GTGGTGGTAG TATACACCAC GCAGACTCCG TGAAGGGCCG ATTCACCATC TCCAGAGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGTCTGAG AGCCGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAAAGGGCCC TTGAGGGGAC AGCCGGCCTA CCTTGACCCC TGGGGCCAGG GAACCTGTGT ACCGTCTCC TCA	155	TCCTATGAGC TGACACAGCC ACTCTCGGTG TCAATGTCCC CAGGACAAAC GGCCAGGATC ACCTGTTCTG GAGATGCTTT GTCAAAGCAA TATGCTTCTT GGTACCAGT GAAGCCAGGC CAGGCCCTG TGGTGGTGT GTATAAAGAC ACTGAGAGGC CCTCAGGGAT CCCTGACCGA TTCTCTGGCT CCAGCTCCG GACAACAGTC ACGTTGACCA TCAGTGGAGT CCAGGCAGAA GACGAGGCTG ATTATTACTG TCAATCAATA ACAGACAAGA GTGGTACTGA TGTGATCTTC GGCGGAGGGA CCAAGCTGAC CGTCTCA
HL161-11G	13	CAGATGCAGC TGGTGGAGTC GGGGGGAGGC GTGGTCCAGC CTGGGAGGTC TCTGAGACTC TCCTGTGTAG GGTCTGGATT CAACTTCAAC AGTTATGGCA TACTCTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGCAAGG GGCTGGAGTG GGTGGGAGGA ATATTTTATG ATGGAAGTCA AGTAAAGTAT GCAGACTCCG TGAAGGGCCG AGTCTCCATC TATGCCATGA ATTCCAAGAA CACAGCGTAT CTGCAAATGA ACAGTCTGAG AGCCGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GCGACGAAAC CTCCTGGACT ACTGGGGCCA GGGAACGGTG GTACCGTCT CCTCA	157	AATTTTATGC TGACTIONAGCC CGCCTCCGTG TCTGGGTCCC CTGGACAGTC GATCACCATC TCCTGCACTG GAAGCAGCAG CGACGTTGGT GGTTATAACT ATGTCTCTG GTACCAACAG CACCCAGGCA AAGCCCCCA ACTCATCATT TATGATGTCA CTAAGCGGCC CTCAGGGGTT TCTAATCGAT TCTCCGGCTC CAAGTCTGGC AACTCGGCCCT CCTGACCAT CTCTGGACTC CAGGCTGAGG ACGAGGCTGA TTATTACTGC AGTCATACA GCAGCAGCAC TTTTACGTC TTCGGAAGT GGACCAAGGT CACCGTCCTA
HL161-11H	15	CAGATGCAGC TGGTAGAGTC TGGGGGAGGT TTGGTACAGC CGGGCAGGTC CCTGAGACTC TCCTGTGAG CCTCTGGATT CACCTTCAGT AGCTATGCTA TGCACTGGGT CCGCCAGGCT CCAGGCAAGG GGCTGGAGTG GGTGGCAGTT ATATCATATG ATGGAAGCAA TAAATACTAC GCAGACTCCG TGAAGGGCCG ATTCACCATC TCCAGAGACA ATTCCAAGAA CACGCTGTAT CTGCAAATGA ACAGCCTGAG ATCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGGTAGT GGTGGTCTG ACGCTTTTGA TGTCTGGGGC CAAGGAACAA TGATCACCGT CTCTCCTCA	159	GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCTTCCACC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA CAGAGTCACC ATCACTTGTG GGGCCAGTCA GAGTATTAGT AGCCGGTTGG CTTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATAAG GCATCTAGCT TAGAACTGG GGTCCCATCA AGGTTACAGG GCAGTGGATC TGGGACAGAA TTCATCTCA CCATCAGCAG CCTGCAGCCT GATGATTTTG CAATTTACTA TTGTCAACAG ACGAACAGTT TCCCTCTCAC TTTTCGGGGA GGGACCAAGG TGGAGATCAA A

[0314] 선별된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변영역의 CDR 서열

항체	중쇄 가변영역 CDR				경쇄 가변영역 CDR			
	서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3	서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3
HL161-1A	2	EYGMH	GVSWSGSIAYADS VRG	GRSMDV	146	GPLRGQPAYLDP	DVTKRPS	SSYSSSTFYV
HL161-2A	4	NYAVS	RIIPILGIANYAQT FQG	DRYGM DV	148	SGSSNIGSNYVY	RNNQRPS	ASWDDSLSGVV
HL161-2D	6	DYAMS	FIRSKAYGGTTEYA ASVKG	EGLFLPLGGFD L	150	TRSSGSI AANYVH	NDNQRPS	QSYDSTTYAFGG GTKLTVLG
HL161-6C	8	SYMH	IINPSGGSTSYAQK FQG	GGGAFDI	152	RASQGISNWVA	AASSLQS	QQGHSFPYT
HL161-9F	10	DYAMS	FIRSKAYGGTTEYA ASVKG	EGLFLPLGGFD	154	TRSSGSI AANYVH	NDNQRPS	QSYDSTTYA
HL161 10E	12	NFAMT	TLSGSGSIHHADS VKG	GPLRGQPAYLD P	156	TRSSGSI AANYVH	DNQRPS	QSYDSTTYA
HL161-11G	14	SYGIH	GIFYDGSQVKYADS VKG	RNLLDY	158	TGSSSDVGGYNYVS	DVTKRPS	SSYSSSTFYV
HL161-11H	16	SYAMH	VISYDGSNKYYADS VKG	GSGGRDAFDV	160	RASQISSRLA	KASSLET	QQTNSFPLT

[0315] 실시예 5. 인간항체 제작 및 생산

[0316] 실시예 5. 인간항체 제작 및 생산

[0317] 선별된 단클론 scFv 파지로부터 중쇄(heavy chain)와 경쇄(light chain)의 가변영역(variable region)을 각각 PCR 증폭(amplification)한 다음, 인간항체발현용 pNATAB 벡터에 클로닝을 하였다. 중쇄 발현용 pNATAB 벡터에는 Fc 유전자(gene)가, 경쇄 발현용 pNATAB 벡터에는 경쇄 불변영역(light chain constant region)이 이미 구축(construction)되어 있어 클로닝된 가변영역 유전자와 연결되어 온전한 인간 IgG(whole human IgG) 형태로 발현되었다. 인간항체는 중쇄와 경쇄를 발현하는 2 종류의 플라스미드 DNA를 293E 세포에 일시적 형질감염(transient transfection)시켜 배지로 분비(secretion)된 항체를 프로테인 A 컬럼(protein A column)을 이용하여 정제함으로써 수득하였으며, 자세한 생산방법은 다음과 같다.

[0318] 형질감염 전달, 5×10^6 수의 293E 세포를 100mm 배양접시에 접종하였다. 컨플루언스(confluence)가 90 % 이상 된 것을 확인한 다음, 형질감염(transfection)을 진행하였다. 중쇄와 경쇄 플라스미드 DNA를 각각 5 g씩 준비한 다음 500 l 무혈청(serum free) DMEM 배지에 넣어주었다. 플라스미드 DNA가 들어있는 배지에 형질감염 시약(transfection reagent)인 폴리에틸렌이민(Polyethylenimine) (polyscience, cat#. 23966) 20 g를 추가로 넣어준 다음 파이펫으로 잘 섞은 후, 실온에서 15분간 인큐베이션하였다. 그리고 나서 DNA와 형질감염 시약 혼합물(transfection reagent mixture)을 293E 세포가 자라고 있는 배지에 넣어주었다. 다음날, 새로운 무혈청 배지로 배지를 교환한 다음, 이를 간격으로 배지를 교환해 주면서 배지를 회수(harvest)하였다. 항체가 발현된 배지는 펠리콘 3 필터(Pellicon 3 filter) (Millipore, cat#. P3C030C01)를 이용하여 농축한 다음, AKTA 정제 시스템(AKTA purifier system)에서 Hi-Trap 프로테인 A FF 컬럼(protein A FF column) (GE healthcare, cat#. 17-5079-01)을 사용하여 인간 항체를 정제하였다. 100 mM 글리신(Glycine)-HCl (pH3.3) 버퍼로 이용하여 용출된 항체는 PBS로 투석(dialysis)한 후, 280 nm 파장에서 흡광도를 측정하는 방법으로 정량하였다.

[0319] 실시예 6. SPR을 통한 항체의 결합력 측정

[0320] SPR을 통한 항체의 결합력은 shFcRn를 리간드로 Proteon GLC chip(Bio-Rad)에 고정화(immobilization)하여 친화도(affinity)를 측정하는 방법으로 진행하였다.

[0321] FcRn에 결합하는 anti-FcRn 161 항체의 K_D 를 결정하기 위해 Proteon XPR36 (Bio-Rad) SPR 기기를 이용한 분석이 수행되었다. 리간드와 분석대상(analyte)의 분석은 Proteon GLC chip을 사용하였으며 상호반응(interaction)은 pH 6.0 및 pH 7.4에서 각각 분석하였다. 리간드의 고정화는 1X EDAC(EDC)과 1X Surfo-NHS를 1:1로 섞어 5분간 주입시켜 활성화(activation)하였다. 리간드는 10 mM 소듐 아세테이트(sodium acetate), pH 4.5에 shFcRn을 25 g/ml로 회석하여, 30 l/min 유속(flow rate)으로 5분간 주입하였다. 비활성화(deactivation)는 에탄올아민

(Ethanolamine) HCl을 30 l/min으로 유속으로 5 분 진행하여 shFcRn이 1200~1500 RU 정도 고정화된 것을 확인할 수 있었다. 고정화된 칩에 분석대상(analyte) 항체를 30 l/min 유속으로 흘려준다. 분석대상 항체는 pH 6.0 또는 pH 7.4인 0.05% Tween 20/PBS에 희석된 분석대상 항체를 100 nM, 50 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM, 2.5 nM로 희석하여 주입시켰다. 분석대상 항체의 결합시간(association time)은 240초, 해리시간(dissociation time)은 600 초였다. 칩의 재생(regeneration)은 10 mM Glycine, pH 2.5를 100 l/min 유속으로 18초간 흘려주었다. 분석대상의 총 6가지 농도로부터 나온 센소그램(sensorgram)을 토대로 키네틱스(kinetics) 분석을 진행하였다. 키네틱스 분석은 Proteon XPR36 software를 사용하였다. SPR 분석 결과로 나온 항체의 키네틱 파라미터(kinetic parameter)는 표 5에 나타내었다.

[0322] gene)가, 경쇄 발현용 pNATAB 벡터에는 경쇄 불변영역(light chain constant region)이 이미 구축(construction)되어 있어 클로닝된 가변영역 유전자와 연결되어 온전한 인간 IgG(whole human IgG) 형태로 발현되었다. 인간항체는 중쇄와 경쇄를 발현하는 2 종류의 플라스미드 DNA를 293E 세포에 일시적 형질감염(transient transfection)시켜 배지로 분비(secretion)된 항체를 프로테인 A 컬럼(protein A column)을 이용하여 정제함으로써 수득하였으며, 자세한 생산방법은 다음과 같다.

[0323] 형질감염 전달, 5×10^6 수의 293E 세포를 100mm 배양접시에 접종하였다. 컨플루언스(confluence)가 90 % 이상 된 것을 확인한 다음, 형질감염(transfection)을 진행하였다. 중쇄와 경쇄 플라스미드 DNA를 각각 5 g씩 준비한 다음 500 l 무혈청(serum free) DMEM 배지에 넣어주었다. 플라스미드 DNA가 들어있는 배지에 형질감염 시약(transfection reagent)인 폴리에틸렌이민(Polyethylenimine) (polyscience, cat#. 23966) 20 g를 추가로 넣어준 다음 파이펫으로 잘 섞은 후, 실온에서 15분간 인큐베이션하였다. 그리고 나서 DNA와 형질감염 시약 혼합물(transfection reagent mixture)을 293E 세포가 자라고 있는 배지에 넣어주었다. 다음날, 새로운 무혈청 배지로 배지를 교환한 다음, 이틀 간격으로 배지를 교환해 주면서 배지를 회수(harvest)하였다. 항체가 발현된 배지는 펠리콘 3 필터(Pellicon 3 filter) (Millipore, cat#. P3C030C01)를 이용하여 농축한 다음, AKTA 정제 시스템(AKTA purifier system)에서 Hi-Trap 프로테인 A FF 컬럼(protein A FF column) (GE healthcare, cat#. 17-5079-01)을 사용하여 인간 항체를 정제하였다. 100 mM 글리신(Glycine)-HCl (pH3.3) 버퍼로 이용하여 용출된 항체는 PBS로 투석(dialysis)한 후, 280 nm 파장에서 흡광도를 측정하는 방법으로 정량하였다.

[0324] **실시예 6. SPR을 통한 항체의 결합력 측정**

[0325] SPR을 통한 항체의 결합력은 shFcRn를 리간드로 Proteon GLC chip(Bio-Rad)에 고정화(immobilization)하여 친화도(affinity)를 측정하는 방법으로 진행하였다.

[0326] FcRn에 결합하는 anti-FcRn 161 항체의 K_D 를 결정하기 위해 Proteon XPR36 (Bio-Rad) SPR 기기를 이용한 분석이 수행되었다. 리간드와 분석대상(analyte)의 분석은 Proteon GLC chip을 사용하였으며 상호반응(interaction)은 pH 6.0 및 pH 7.4에서 각각 분석하였다. 리간드의 고정화는 1X EDAC(EDC)과 1X Surfo-NHS를 1:1로 섞어 5 분간 주입시켜 활성화(activation)하였다. 리간드는 10 mM 소듐 아세테이트(sodium acetate), pH 4.5에 shFcRn을 25 g/ml로 희석하여, 30 l/min 유속(flow rate)으로 5분간 주입하였다. 비활성화(deactivation)는 에탄올아민(Ethanolamine) HCl을 30 l/min으로 유속으로 5 분 진행하여 shFcRn이 1200~1500 RU 정도 고정화된 것을 확인할 수 있었다. 고정화된 칩에 분석대상(analyte) 항체를 30 l/min 유속으로 흘려준다. 분석대상 항체는 pH 6.0 또는 pH 7.4인 0.05% Tween 20/PBS에 희석된 분석대상 항체를 100 nM, 50 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM, 2.5 nM로 희석하여 주입시켰다. 분석대상 항체의 결합시간(association time)은 240초, 해리시간(dissociation time)은 600 초였다. 칩의 재생(regeneration)은 10 mM Glycine, pH 2.5를 100 l/min 유속으로 18초간 흘려주었다. 분석대상의 총 6가지 농도로부터 나온 센소그램(sensorgram)을 토대로 키네틱스(kinetics) 분석을 진행하였다. 키네틱스 분석은 Proteon XPR36 software를 사용하였다. SPR 분석 결과로 나온 항체의 키네틱 파라미터(kinetic parameter)는 표 5에 나타내었다.

[0327]

표 5

[0328]

FcRn 고정화 SPR 분석결과

항체	shFcRn 고정화					
	SPR (pH6.0)			SPR (pH7.4)		
	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{off} (s^{-1})	K_D (M)	k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$)	k_{off} (s^{-1})	K_D (M)
HL161-1A	4.010^6	3.210^{-3}	8.010^{-10}	1.110^6	9.310^{-3}	8.510^{-9}
HL161-2A	6.910^5	1.110^{-3}	1.610^{-9}	4.210^5	6.710^{-4}	1.610^{-9}
HL161-2D	6.910^5	6.810^{-4}	9.810^{-10}	3.810^5	1.710^{-3}	4.510^{-9}
HL161-6C	1.010^6	1.910^{-3}	1.910^{-9}	4.710^5	3.110^{-3}	6.610^{-9}
HL161-9F	7.510^5	7.010^{-4}	9.310^{-10}	4.510^5	1.610^{-3}	3.610^{-9}
HL161-10E	1.210^6	4.610^{-3}	3.810^{-9}	3.110^5	8.210^{-3}	2.610^{-8}
HL161-11G	1.210^6	1.910^{-4}	1.610^{-10}	5.210^5	1.210^{-4}	2.310^{-10}
HL161-11H	9.710^5	3.410^{-4}	3.510^{-10}	5.010^5	4.510^{-4}	9.010^{-10}
hIgG ₁	3.210^5	4.610^{-4}	1.410^{-9}	No binding	No binding	No binding

[0329]

실시예 7. 전장(Full length) FcRn 발현벡터 제작

[0330]

8종의 항체가 인간 세포 표면에 존재하는 hFcRn에의 결합과 이를 통한 IgG Fc와의 상호작용을 저해하는지를 알아보기 위해 인간 FcRn이 세포 표면에 발현되는 세포주와 원숭이, 마우스 및 랫 각각의 FcRn과의 교차반응성을 조사하기 위해 각종의 FcRn이 각종의 세포 표면에 과발현하는 세포주 제작을 위한 발현벡터를 제작하였다.

[0331]

1) 인간 FcRn

[0332]

한국생명공학연구소로부터 구입한 클론(FcRn : hMU008093 / B2m : hMU005156)으로부터 플라스미드 DNA를 추출하여 사용하였다. 2 l 200 ng template, 2 l 10 pmole N-프라이머 2 l 10 pmole C-프라이머, 25 l 2X 솔전트 혼합물(Solgent mixture), 19 l 증류수를 넣어 50 l의 반응 용액을 만들었다. 실험에 사용한 프라이머의 서열은 표 1에 기재되어 있다. PCR 반응은 1차 변성 95 2분, 2차변성 95 20초, 프라이머 접합 60 40초, 신장 반응 72 1 분 과정 중 2차 변성에서 신장 반응까지 25회 반복하여 진행시킨 다음 최종 효소반응을 72 5분 진행하였다. FcRn 유전자 증폭 산물은 Nhe 및 Xho 효소로, 2m 유전자 증폭 산물은 Nhe 및 Xba 효소로 37에서 4시간 이상, pcDNA3.1(+) 벡터도 Nhe/Xho과 Nhe/Xba효소로 각각 37에서 4시간 이상 처리후에 전기영동 하였다. 아가로스 젤 상에서 크기가 확인된 DNA 절편 밴드는 아가로스 젤 추출 키트(agarose gel extraction kit)를 사용하여 DNA 절편을 회수하였다. 해당 DNA 절편과 벡터 절편은 1:5의 비율로 총 10 l가 되도록 혼합하여 10 l NEB 리가제 버퍼, 1 l 리가제를 첨가하여 실온에서 2시간 인큐베이션하였다. 라이게이션 혼합물(ligation mixture)에서 5 l 를 DH5 컴피던트 세포(competent cell)에 넣어 42에서 1분간 열 충격 처리하여 형질전환하고 앰피실린이 포함된 LB 고체 배지에서 정치 배양하여 콜로니를 확보하였다. 이 콜로니를 앰피실린이 포함된 LB 액체 배지에서 37 24 시간 배양한 후 플라스미드 DNA를 분리하여 DNA 염기서열 분석을 통해 FcRn / 2m 유전자 각각이 pcDNA3.1(+) 삽입되었음을 확인하였다.

[0333]

Jump-In™ 패스트 게이트웨이 클로닝 키트(fast gateway cloning kit)를 이용하여 제조사의 사용방법에 따라 pcDNA3.1(+) 벡터에 클로닝된 두 가지의 플라스미드 DNA를 주형으로 하여 5 말단 및 3말단에 attB 부위를 넣은 PCR 프라이머를 이용하여 PCR을 수행하였다. 이 과정을 통해 pJTI™ FastDEST벡터에는 hGH 리더 FcRn/2m이 삽입된 최종 발현벡터가 제작되었다. 제작된 발현벡터는 유전자 분석을 통해 염기서열을 확인 하였다

[0334]

마우스, 랫, 원숭이 전장 FcRn 발현벡터 제작

[0335]

마우스, 랫, 원숭이의 cDNA 라이브러리를 바이오체인(BioChain)으로부터 구입하여 사용하였다. 마우스 cDNA(C1334149), 랫 cDNA (C1434149), 원숭이 cDNA (C1534150-cy)를 주형으로 사용하였다. 1 l 주형, 표 1에

기제된 2 l 10 pmole 각 종의 N-프라이머, 2 l 10 pmole C-프라이머, 25 l 2X 솔전트 혼합물, 20 l 증류수를 넣어 50 l의 반응 용액을 만들었다. 실험에 사용된 프라이머 염기서열은 표 1에 기재되어 있다. PCR 반응은 1차 변성 95 2분, 2차변성 95 20초, 프라이머 접합 56 40초, 신장 반응 72 1분 과정 중 2차 변성에서 신장 반응까지 25회 반복하여 진행시킨 다음 최종 효소반응을 72 5분으로 진행하였다. FcRn 및 2m 유전자 증폭 산물은 Kpn 및 Xho 효소로 37에서 4시간 이상, pcDNA3.1(+) 벡터도 Kpn/Xho 효소로 각각 37에서 4시간 이상 처리 후에 전기영동 하였다. 아가로스 젤 상에서 크기가 확인된 DNA 절편 밴드는 아가로스 젤 추출 키트를 사용하여 DNA 절편을 회수하였다. 해당 DNA 절편과 벡터 절편은 1:5의 비율로 총 10 ul가 되도록 혼합하여 10 l NEB 리가제 버퍼, 1 l 리가제 를 첨가하여 실온에서 2시간 인큐베이션하였다. 라이게이션 혼합물에서 5 l를 DH5 컴피턴트 세포에 넣어 42에서 1분간 열충격 처리하여 형질전환하고 엠포실린이 포함된 LB 고체 배지에서 정치 배양하여 콜로니를 확보하였다. 이 콜로니를 엠포실린이 포함된 LB 액체 배지에서 37 24시간 배양한 후 플라스미드 DNA를 분리하여 DNA 염기서열 분석을 통해 각 종의 FcRn/2m 유전자 각각이 pcDNA3.1(+) 삽입되었음을 확인하였다. Jump-In™ 패스트 게이트웨이 클로닝 키트를 이용하여 제조사의 사용방법에 따라 pcDNA3.1(+) 벡터에 클로닝된 두 가지의 플라스미드 DNA를 주형으로 하여 5 말단 및 3말단에 attB 부위를 넣은 PCR 프라이머로 이용하여 PCR을 수행하였다. 이 과정을 통해 pJTI™FastDEST 벡터에는 hGH 리더를 가지는 각 종의 FcRn/2m이 삽입된 최종 발현 벡터가 제작되었다. 제작된 발현벡터는 유전자 분석을 통해 염기서열을 확인하였다.

[0336] **실시예 8. 전장 FcRn 발현 세포주 제작**

[0337] 형질감염에 사용할 플라스미드 DNA는 높은 농도와 순도를 가져야 하므로 QIAGEN 플라스미드 정제(plasmid purification)을 진행하여 준비하였다. 유전자 서열 분석을 통해 확인 hGH 리더 FcRn pJTI™FastDEST벡터의 박테리아 클론을 엠포실린이 포함된 100 ml LB 플라스크에 접종하였다. 박테리아 세포를 3600rpm으로 15분간 원심 분리하여 회수하였다. 배지 제거 후, 10 ml P1 용액을 혼합한 뒤 보택싱을 통해 펠릿을 완전히 풀어준다. 10ml P2 용액을 첨가하여 부드럽게 5회 인버팅하여 실온에서 5분간 인큐베이션하였다. 그 다음 10 ml P3 용액을 첨가하여 5회 인버팅한 뒤 얼음에서 30분 인큐베이션하였다. 인큐베이션이 끝나면 4 15,000rpm으로 30분간 원심분리 하였다. 상등액을 새로운 50 ml 원심분리 튜브 에 옮긴 뒤, 추가로 15분간 원심분리하였다. 10 ml QBT 용액으로 평형화(equilibrium)시킨 컬럼에 상등액을 로딩하였다. 중력에 의해 용액의 로딩이 끝나면 30 ml QC 용액으로 2회 세척하였다. 컬럼 밑에 50 ml 원심분리 튜브를 위치시킨 뒤, 15 ml QF 용액으로 용출하였다. 용출 용액에 10.5 ml 이소프로판올 용액을 혼합하여 4 15,000rpm 30분간 원심분리하였다. DNA 펠릿을 육안으로 확인 후 조심스럽게 상등액을 제거해주고 5ml 70% 에탄올을 첨가하여 15분간 원심분리하였다. 펠릿이 떨어지지 않게 상등액을 제거한 뒤 LAR 수(LAR water) 150 l로 펠릿을 녹여준다. 펠릿이 다 녹으면 0.22 m 필터로 여과시켜 주었다. 나노드립 기기를 이용DNA 농도를 확인하며, 순도는 A260 값이 0.1~1.0 사이의 DNA를 형질감염용으로 사용하였다.

[0338] 인간, 랫, 마우스 및 원숭이 FcRn을 발현하는 세포주는 각각 다음과 같다. 인간은 HEK293 세포, 마우스는 3T3L1 세포, 랫은 Rat-2 피브로블라스트(fibroblast) 세포, 원숭이는 COS-7 세포주를 사용하였다. 각 세포주는 형질감염 과정 24시간 전에 T75 플라스크에 80% 컨플루언트(confluent)하게 되도록 접종하였다. 24시간이 지나면 신선한 배지로 교체해 주었다.

[0339] 각 종의 FcRn DEST 벡터와 phiC31 Integrase 벡터 각각 5 g을 OptiMEM배지 500 l에 희석하였다. 이어서 리포펙타민(Lipofectamine) 2000 20 l을 OptiMEM 배지 500 l에 희석 후, 실온에서 5분간 방치하였다. 방치 시간이 끝나면 각 500 l의 희석 용액을 혼합하여 DNA와 리포펙타민이 복합체(complex)를 이룰 수 있도록 실온에서 30분간 방치하였다. 혼합액의 방치 시간이 끝나면 세포가 들어있는 플라스크에 넣어주었다. 5% CO₂, 37 인큐베이터 안에서 6시간 배양 후, 신선한 10 % FBS/DMEM 배지로 교환하여 다시 배양하였다.

[0340] FcRn 발현벡터가 크로모솨(chromosome)에 영구히 통합(integration)된 세포를 선택적으로 골라내기 위해 다음의 과정을 수행하였다. 이 과정을 통해 통합되지 않은 세포를 선택적으로 죽임으로써, 세포수 대비 발현량을 증대시킬 수 있다. 형질감염 48시간 후에 하이그로마이신(Hygromycin) B를 첨가하여 선별을 시작하였다. 3일 배양에 1회 배지 교환 및 항생제 처리를 진행하였고, 시간에 따라 형성된 콜로니를 떼어내어 배양을 진행하였다. 이렇게 전체적으로 선별된 세포군으로부터 클론 선별(clonal selection)을 통해 단일 클론으로 형성된 안정화된 세포주를 구축하였다.

[0341] 선별된 안정화된 세포주 구축 확인은 FACS 분석을 통해 진행하였다. 인간 FcRn 안정화된 세포주는 Alexa488이

표지된 hIgG1을 pH 6.0에서 결합시켜 개체수(population)의 변화(shift)를 통해 확인하였다. 마찬가지로 원숭이 안정화된 세포주도 Alexa488이 표지된 사이노몰구스 원숭이(Cynomolgus monkey) IgG1을 pH 6.0에서 결합시켜 개체수의 변화를 통해 확인하였다. 마우스 FcRn 안정화된 세포주는 pH 6.0에서 마우스 IgG1을 1시간 동안 결합시킨 뒤, FITC 표지된 항-마우스 IgG1을 사용하여 결합되어있는 마우스 IgG1의 양을 FACS로 측정하였다. 이에 따라 개체수의 변화를 확인하였다. 랫 FcRn 안정화된 세포주는 항-랫 FcRn 마우스 항체를 pH 7.4에서 1시간 동안 결합시킨 뒤, FITC 표지된 항-Rat IgG 항체를 사용하여 결합되어 있는 랫 IgG의 양을 FACS로 측정하여 개체수의 변화를 확인하였다.

[0342] 실시예 9. FACS를 이용한 항체의 FcRn 결합 분석

[0343] 인간 FcRn을 발현하는 HEK293 안정화 세포를 대상으로 FcRn에 대한 pH별 결합 정도를 FACS 시스템을 사용하여 분석하였다. 100,000개의 HEK293 안정화 세포를 PBS에 세척하고 탁상용 마이크로 원심분리기에서 4500rpm으로 5분 동안 원심분리하여 펠릿으로 만들었다. pH 6.0 또는 pH 7.4 PBS/10 mM EDTA 100 l에 항체 1 g을 첨가하였다. 100 l의 항체 용액으로 펠릿을 재현탁시켜 얼음위에서 60분 동안 배양시켰다. 이들 세포는 pH별 완충액 150 l로 1회 세척시킨 후 펠릿으로 만들었다. Alexa488이 표지된 항 인간항체 염소 항체(1 mg/ml)를 pH별 완충액에 1/20으로 희석한 후, 100 l로 펠릿을 재현탁시킨 후, 얼음위에서 60분 동안 배양시켰다. 이들 세포는 pH별 완충액 150 l로 1회 세척시켜 펠릿으로 만든 후, pH별 완충액에 150 l로 재현탁 시켜 FACS 분석용 튜브에 옮겨준다. 이들 세포는 BD FACSDiva™ v6.1.3 소프트웨어 (BD Bioscience)를 이용한 FACS로 분석되었다. 결과는 평균 형광 강도(Mean Fluorescence Intensity: MFI)로서 표시되었다(도 2 참조). 8종의 선별된 항체 중 HL161-1A, HL161-11G, HL161-11H가 비교물질인 IgG1 보다 강하게 결합하여 세포 표면 hFcRn에 결합한 것을 확인하였다.

[0344] 실시예 10. FACS를 이용한 항체의 블로킹 기능 분석

[0345] 세포 표면 hFcRn에 대한 결합능이 확인된 8종의 를 세포 표면에 hFcRn이 발현되는 HEK293 세포에 처리하고, Alexa-Fluo-488 형광표지된 hIgG1의 결합이 감소되는 것으로 항체의 블로킹 기능을 확인하였다. 분석과정을 자세히 설명하면 다음과 같다.

[0346] 1) Alexa-Fluor-488로 인간 IgG1의 표지화

[0347] 인간 IgG1 (Calbiochem, cat#.400120)은 제조업체의 제안된 프로토콜에 따라 Alexa Fluor 488 단백질 표지화 키트 (Molecular Probed/Invitrogen, Carlsbad, CA)로 표지화되었다. 구체적으로, 50 l의 1 M 중탄산나트륨, pH 9.0이 PBS에서 500 l의 2 mg/ml IgG 용액에 첨가되었다. 상기 단백질 용액은 이후 Alexa-Fluor-488 숙신이 미틸 에스테르 (건성분말)에 첨가되고 실온에서 교반상태로 1시간 동안 배양시켰다. 상기 단백질은 키트 성분 칼럼 (Bio-Rad Biogel P-30 Fine 크기 배제 정제 수지)를 이용한 크기-배제 크로마토그래피(size-exclusion chromatography)로 정제되었다. 샘플은 칼럼에 적하되고 PBS로 용리되었다. 가장 먼저 착색된 띠는 표지화된 단백질을 포함하고 있다. 표지화 정도는 A280(280 nm에서의 흡광도와 A494(494 nm에서의 흡광도)에서, 용리된 IgG의 흡광도(Absorbance)를 측정함으로써 결정되었다. 단백질 몰 농도는 아래의 공식을 이용하여 결정되었다.

[0348] $(M)=[A280 - (A494 \times 0.11) \times \text{희석 인자}] / 203,000$

[0349] 이에 더하여 단백질 몰(mole) 당 염료의 물을 도출하는 이용된 공식은 아래와 같았다.

[0350] $(M)=A494 \times \text{희석인자} / 71,000 \times \text{단백질 농도}$

[0351] 전형적으로 IgG 몰단 4-5 몰의 Alexa-Fluor-488이 통합되었다.

[0352] 2) FcRn 발현 세포를 이용한 세포 경합 분석

[0353] 인간 FcRn을 발현하는 HEK293 안정화 세포를 대상으로 FcRn에 대한 항체의 블로킹 정도를 FACS를 이용하여 분석하였다. 항체는 결합 완충액 (PBS pH 6.0, 10 mM EDTA)에 희석하여 2,000 nM, 400 nM, 80 nM 농도로 50 l로 만들어 튜브에 분주하였다. 여기에 1uM Alexa488이 표지화된 hIgG1(pH 6.0)을 10 l씩 각 튜브에 첨가시켰다.

HEK293 안정화 세포는 결합 완충액에 2,500,000/ml이 되도록 희석한 후, 세포현탁액 40 l를 항체와 표지항체가 첨가된 튜브에 첨가하였다. 따라서 최종 부피 100 l 안에 100,000개의 세포와 100 nM의 표지항체, 1000 nM, 500 nM, 250 nM 결합항체가 존재하도록 하였다. 이들 세포는 pH 6.0 완충액 150 l로 1회 세척시켜 펠릿으로 만든 후, pH별 완충액에 150 l로 재현탁 시켜 FACS 분석용 튜브에 옮겨준다. 이들 세포는 BD FACSDiva™ v6.1.3 소프트웨어(BD Bioscience)를 이용한 FACS로 분석되었다. 결과는 평균 형광 강도 (MFI)로서 표시되었다.

[0354] 실험군의 MFI는 세포만을 통해 측정된 MFI 값(background signal)을 빼준 후 처리하였다. 대조 튜브 (Alexa Fluor 488 단독, 그리고 경합이자 없음)의 MFI를 100%로 환산하여 경합이자 포함 튜브의 MFI의 백분율을 환산하였다.

[0355] 인간 IgG1의 경합이자 포함 튜브의 MFI 보다 낮은 경우에 결합항체의 경합률이 높은 것으로 판단하였다. 도 3의 결과를 참조하여 살펴보면 HL161-1A, HL161-11G, HL161-11H는 블로킹 기능을 하는 것으로 확인되었다.

[0356] **실시예 11. FACS를 이용한 교차반응성 확인**

[0357] 블로킹 기능을 갖는 3종의 인간 항체가 다른종의 FcRn에 결합하여 각 종의 IgG가 FcRn에 결합하는 것을 블로킹 할 수 있는지를 보기위해 각 종별 교차반응성을 확인 하였다. 자세한 실험내용은 다음과 같다.

[0358] 1) 마우스 FcRn에 대한 교차반응성 확인

[0359] 마우스 FcRn을 안정하게 발현하는 3T3-L1 세포를 10 % FCS DMEM 배지에서 배양한 다음, 트립신(trypsin)을 처리하여 배양 플레이트(culture plate)에서 떼어내었다. 콜드 바인딩 버퍼(Cold binding buffer) (PBS, pH 6.0 10 mM EDTA)로 3번의 세척 과정을 거친 후, 세포수를 10⁵/ml이 되도록 바인딩 버퍼로 희석하여 세포를 준비하였다. 1.5 ml 튜브에 10⁴개의 세포가 들어가도록 100 l씩 분주한 다음, 분주된 세포에 HL161 항체 (1 mg/ml) 1 l 넣어 주었다. 이후 얼음 위에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 실험의 컨트롤 항체로 마우스 FcRn에 결합하는 토끼 항체 (Santacruz, sc-66893)와 인간 IgG (Abcam, cat#. 409120)를 1 l씩 사용하였다. 4, 4000rpm 조건으로 5분동안 원심분리하여 세포를 회수한 다음, 바인딩 버퍼로 1회 세척한 다음, 100 l 바인딩 버퍼로 세포를 재현탁(resuspension)하였다. FITC 형광물질이 결합된 2차 항체로 항-인간 IgG 염소 항체 (Invitrogen, Cat#. A11013)를 1 l씩 세포에 넣어 주었다. 항-마우스 FcRn 토끼 항체의 실험의 경우는 항-토끼 항체를 1시간 동안 얼음 위에서 인큐베이션한 다음, 4, 700g 조건으로 5분동안 원심분리하여 세포를 회수한 다음, 바인딩 버퍼로 1회 세척 후, 최종적으로 400 ul 바인딩 버퍼에 세포를 재현탁한 다음, FACS 분석하여 마우스 FcRn에 대한 HL161 항체들의 교차반응성을 확인하였다(도 4 참조). pH 7.4의 조건은 바인딩 버퍼의 pH를 7.4로 유지하여 pH 6.0 바인딩 버퍼를 사용한 실험과정과 동일하게 진행하였다. 각 항체의 마우스 FcRn에 대한 결합 정도는 인간 IgG를 기준으로 상대적인 MFI로 나타내었다. pH 6.0과 pH 7.4 두 조건 모두에서 HL161 항체인 HL161-1A와 h161-11G는 마우스 FcRn에 결합하였지만, HL161-11H는 결합하지 않았다(도 4 참조)

[0360] 2) 랫 FcRn에 대한 교차 반응성 확인

[0361] 랫 FcRn을 안정하게 발현하는 랫 피브로블라스트 인 Rat-2 (KCTC #. AC28203) 세포를 10 % FBS DMEM 배지에서 배양한 다음, 트립신을 처리하여 배양 플레이트 에서 떼어내었다. 콜드 바인딩 버퍼(PBS pH 6.0, 10 mM EDTA)로 3번의 세척 과정을 거친 후, 세포수를 10⁵/ml이 되도록 바인딩 버퍼로 희석하여 세포를 준비하였다. 1.5 ml 튜브에 10⁴세포가 들어가도록 100 l씩 분주한 다음, 분주된 세포에 HL161 항체 (1 mg/ml) 1 l 넣어 주었다. 이후 얼음 위에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 실험의 컨트롤 항체로 랫 FcRn에 결합하는 마우스 1G3 항체와 인간 IgG (Abcam, cat#. 409120)를 1 l씩 사용하였다. 1G3 항체는 마우스 하이브리도마 세포 (ATCC #. CRL2434)로부터 생산된 것을 정제하여 사용하였다. 4, 4000rpm 조건으로 5분 동안 원심분리하여 세포를 회수하여 바인딩 버퍼로 1회 세척한 다음, 100 l 바인딩 버퍼로 세포를 재현탁하였다. FITC 형광물질이 결합된 2차 항체로 항-인간 IgG 염소 항체 (Invitrogen, cat#. A11013)를 1 l씩 세포에 넣어 주었다. 항-랫 FcRn 마우스 항체를 처리한 실험의 경우는 항-마우스 IgG 염소 항체 (Invitrogen, cat#. A11001) 1시간 동안 얼음 위에서 인큐베이션한 다음, 4, 4000rpm 조건으로 5분 동안 원심분리하여 세포를 회수한 다음, 바인딩 버퍼로 1회 세척 후, 최종적으로 400 l 바인딩 버퍼에 세포를 재현탁한 다음, FACS 분석하여 마우스 FcRn에 대한 HL161 항체들의 교차반응

성을 확인하였다(도 4 참조). pH 7.4의 조건은 바인딩 버퍼의 pH를 7.4로 유지하여 pH6.0 바인딩 버퍼를 사용한 실험과정과 동일하게 진행하였다. 각 항체의 랫 FcRn에 대한 결합 정도는 인간 IgG를 기준으로 상대적인 MFI로 나타내었다. pH 6.0과 pH7.4 두 조건 모두에서 HL161 항체인 HL161-1A와 HL161-11G는 랫 FcRn에 결합하였지만, HL161-11H는 결합하지 않았다(도 4 참조).

[0362] 3) 원숭이 FcRn에 대한 교차 반응성 확인

[0363] 원숭이 FcRn을 안정하게 발현하는 Cos7 세포를 10 % FBS DMEM 배지에서 배양한 다음, 트립신을 처리하여 배양 플레이트에서 떼어내었다. 콜드 바인딩 버퍼 (PBS pH 6.0, 10 mM EDTA)로 3번의 세척 과정을 거친 후, 세포수를 10^5 /ml이 되도록 바인딩 버퍼로 희석하여 세포를 준비하였다. 1.5 ml 튜브에 10^4 세포가 들어가도록 100 l씩 분주한 다음, 분주된 세포에 HL161 항체 (1 mg/ml) 1 l 넣어주었다. 이후 얼음 위에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 실험의 컨트롤 항체로 사이노몰구스 원숭이 IgG (Equitech-Bio Inc, cat#. SLCM66 0100)와 인간 IgG (Abcam, cat#. 409120)를 1 g 씩 사용하였다. 4, 700g 조건으로 5분 동안 원심분리하여 세포를 회수한 다음, 바인딩 버퍼로 1회 세척한 다음, 100 l 바인딩 버퍼로 세포를 재현탁하였다. FITC 형광물질이 결합된 2차 항체인 항-인간 IgG 염소 항체 (Invitrogen, cat#. A11013)를 1 l씩 세포에 넣어 준 다음, 1시간 동안 얼음 위에서 인큐베이션하였다. 이후, 4, 700g 조건으로 5분 동안 원심분리하여 세포를 회수한 다음, 바인딩 버퍼로 1회 세척 후, 최종적으로 400 l 바인딩 버퍼에 세포를 재현탁한 다음, FACS 분석하여 마우스 FcRn에 대한 HL161 항체들의 교차반응성을 확인하였다(도 4 참조). pH 7.4의 조건은 바인딩 버퍼의 pH를 7.4로 유지하여 pH 6.0 바인딩 버퍼를 사용한 실험과정과 동일하게 진행하였다. 각 항체의 원숭이 FcRn에 대한 결합 정도는 인간 IgG를 기준으로 상대적인 MFI로 나타내었다. pH 6.0과 pH 7.4 두 조건 모두에서 HL161 항체인 HL161-1A와 HL161-11G 그리고 HL161-11H는 원숭이 FcRn에 결합하였다(도 4 참조).

[0364] **실시예 12. mFcRn +/- hFCRN 형질전환 276 마우스에서 인간 항체의 효력시험**

[0365] FACS 분석에 의해 hFcRn에 결합하여 hIgG1의 결합을 블로킹하는 3종의 인간항체 중 2종을 골라 hFcRn이 발현되는 Tg276(hFcRn+/+, h2m+/+, mFcRn-/-, m2m-/-) 마우스(Jackson Laboratory)에 인간 IgG를 주사한 후 HL161_1A와 HL161_11H 및 인간 IgG를 투여하여 인간 IgG의 이화작용(catabolism)에 영향을 주는지 알아보았다. HL161 후보물질 2종(HL161_1A와 HL161_11H), 및 인간 IgG(Greencross, IVglobulinS)를 1 mg/mL로 조제하여 4일 투여를 위해 분주하여 보관하였고 전달체(vehicle)로 pH 7.4의 PBS (Phosphate buffered saline) 을 사용하였다. hFcRn Tg276 마우스는 약 7일간 적응시켜서 사용하였으며, 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였고, 온도(23 ± 2 °C), 습도(55 ± 5%) 및 명암주기(12시간)는 자동으로 조절되도록 하였다. 각 군마다 3마리로 실험을 진행하였으며, 전달체군은 1 마리로 실험을 진행하였다. 인간 IgG를 추적물질(tracer)로 사용하기 위해 비오틴(Biotin)이 결합된 hIgG를 kit(Pierce, Cat#. 21327)를 사용하여 제조하였다. 제조자의 프로토콜을 따라 제조하였고 제조된 비오틴-IgG를 5 mg/kg의 용량으로 복강주사하였다. 약물의 투여는 비오틴-IgG의 투여 후 24, 48, 72, 96시간 후에 10 mg/kg의 용량으로 복강주사하였다. 채혈은 포란액(Isoflurane, JW pharmaceutical)을 이용하여 가볍게 마취시킨 후, 헤파린 처리된 마이크로-헤마토그리트 튜브(Heparinized Micro-hematocrit capillary tube)(Fisher)를 사용하여, 안와정맥총에서 채혈을 진행하였다. 비오틴-IgG의 투여 후 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 168시간 후에 진행하였으며, 24, 48, 72, 96 시간에는 채혈 진행 후 약물을 투여하였다. 0.1 mL의 전혈을 에펜도르프 튜브(Eppendorf tube)에 받은 후 바로 원심분리기로 혈장을 분리하여 분석 전까지 딥 프리저(Deep freezer)(Thermo)에 -70 상태로 보관하였다.

[0366] 채혈된 혈액속 비오틴-hIgG1 양은 다음과 같이 ELISA 방법에 의해 분석되었다. 96 웰 플레이트(Costar, Cat. No: 2592)에 1.0 g/ml 농도가 되도록 100 l 뉴트라비딘(Neutravadin)(Pierce, 31000)를 주입한 후, 4에서 16시간 고정화하였다. 버퍼 A(Buffer A) (0.05 % Tween-20, 10 mM PBS, pH 7.4)을 이용하여 3회 플레이트를 세척 후, 1% BSA가 포함된 PBS (pH 7.4) 용액으로 2시간 상온에서 반응시켰다. 버퍼 A를 이용하여 3회 플레이트를 세척한 후, 1 g/ml 에 해당하도록 0.5 % BSA가 포함된 PBS(pH 7.4) 용액으로 뉴트라비딘 플레이트를 제조하였다. 각 웰에 버퍼 B(Buffer B) (100 mM MES, 150 mM NaCl, 0.5 % BSA IgG-free, 0.05 % Tween-20, pH 6.0)를 이용하여 혈액 시료를 500배 에서 1000배 범위로 순차적 희석(serial dilution)을 진행하여 각 150 l씩 플레이트에 주입하였다. 주입된 시료는 상온에서 1시간 반응시켰다. 버퍼 A를 이용하여 3회 플레이트를 세척한 후 HRP가 접

합된 항 인간 IgG 염소항체를 1nM로 제조한 후 200 l씩 주입하여 37도에서 2시간 반응시켰다. 얼음을 이용하여 냉각된(Ice cold) 버퍼 B를 사용하여 3회 플레이트를 세척 후, 기질 용액인 3,3,5,5-테트라메틸벤지딘(tetramethylbenzidine, RnD, Cat. No: DY999)를 100 l 주입한 후 상온에서 15분 반응시켰다. 1.0 M 황산 용액(삼전, Cat. No: S2129) 50 l를 주입하여 반응을 중지한 후, 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0367] 6시간 (마우스에서 비오틴-IgG의 대략적인 T_{max}이자, 비오틴-IgG의 이화작용이 일어나기 전 시간) 경과 후의 비오틴-IgG의 농도를 100%로 고정하고, 나머지 시간의 농도를 %로 표시한 결과는 도 5에 도시되어 있다.

[0368] 전달체군의 반감기는 97.55시간이었으며, IVIG 효과를 보기 위한 hIgG군의 반감기는 75시간이었다. HL161의 두 후보물질인 HL161-1A와 HL161-11H의 반감기는 각각 72, 57시간이었다. HL161-1A의 경우 전달체군에 비해 반감기가 25시간 이상 짧아졌으나, hIgG군과 유사한 반감기를 보였다. HL161-11H의 경우 전달체군에 비하여 반감기가 40시간 이상 짧아졌으며, hIgG군에 비해서도 약 20시간 가량이 짧아졌다. 이를 통해 hFcRn에 pH 비의존적, Fc 비경합적인 항체가 내인성 항체의 이화작용 증가에 효력이 있다는 것을 확인하였다.

[0369] Part II. 친화도 개선(Affinity Maturation)을 통한 FcRn 특이적 인간 항체의 최적화

[0370] 실시예 13. 친화도 개선을 통한 후보 항체의 최적화

[0371] 13.1 1차 친화도 개선

[0372] 분리정제된 shFcRn(수용성(soluble) human FcRn)을 항원으로 사용하여 상기 실시예 1 내지 12를 통하여 가장 효과가 좋다고 판단된 HL161-1A 및 HL161-11H를 친화도 개선을 위한 항체로 선정하고, 상기 HL161-1A 및 HL161-11H의 아미노산 서열이 인간 점라인(germline)에서 많이 발견되는 아미노산 서열로 변경된 1Ag 및 11Hg를 기초로 1차 친화도 개선을 수행하였다. 상기 1Ag 및 11Hg는 하기 표 6 및 7에 기재된 가변영역 서열 및 CDR 서열을 가진다.

[0373] 단된 HL161-1A 및 HL161-11H를 친화도 개선을 위한 항체로 선정하고, 상기 HL161-1A 및 HL161-11H의 아미노산 서열이 인간 점라인(germline)에서 많이 발견되는 아미노산 서열로 변경된 1Ag 및 11Hg를 기초로 1차 친화도 개선을 수행하였다. 상기 1Ag 및 11Hg는 하기 표 6 및 7에 기재된 가변영역 서열 및 CDR 서열을 가진다.

표 6

1Ag 및 11Hg의 가변영역 서열

[0374]

클론명	중쇄 가변영역		경쇄 가변영역	
	서열 번호	아미노산 서열	서열 번호	아미노산 서열
1Ag	289	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDEYGMHWVRQAPGKGL EWSVGSVSWNSGSIAYADSVRGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TALYYCAKGRSMDVWVGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	290	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVGGYN YVSWYQQHPGKAPKLMIDVTKRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADYICSSYSSSTFY VFGTGTKVTVLGRSVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
11Hg	291	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGL EWWAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARGSGGRDAFDVWVGQTMITVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	292	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSRL AWYQQKPGKAPKLLIYKASSLETGVPVSRFSGSG SGTEFTLTISLQPDFATYYCQQTNSFPLTFG GGTKVEIKRVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC

표 7

1Ag 및 11Hg의 CDR 서열

클론명	중쇄 가변영역				경쇄 가변영역			
	서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3	서열 번호	CDR1	CDR2	CDR3
1Ag	289	EYGMH	GVSWSNGSIAYADSVR G	GRSMDV	290	TGSSSDVGGYNYV S	DVTKRPS	SSYSSSTFYV
11Hg	291	SYAMH	VISYDGSNKYYADSVK G	GSGGRDAFDV	292	RASQSISSRLA	KASSLET	QQTNSFPLT

[0376] 친화도 개선을 위해, scFv 형태의 라이브러리(scFv format library)로부터 pH 6.0에서 pH 7.4 범위 내에서 pH에 비의존적으로 결합하는 항체를 선별하여 유전자 분석을 수행한 후, 25개의 특이적인 항체를 분리 정제한 다음, SPR을 통한 항체의 결합력을 측정하여 결합력과 특이성이 향상된 항체를 2차 친화도 개선을 위한 주형으로 선별하였다. 자세한 방법은 다음과 같다.

[0377] (1) 라이브러리 구축

[0378] 1Ag와 11Hg의 CDR-H3는 랜덤화 과정에서 항원에 대한 결합 활성이나 표면 단백질 변화를 최소화하기 위하여 하나의 위치에 포화 랜덤화(saturated randomization)를 진행하였으며, 일부 자주 나오는 잔기의 경우는 변경하지 않거나 제한적으로 랜덤화를 진행하였으며, CDR-L3의 경우는 인간 점라인(germline) 항체 유전자를 분석하여 각 위치에서 자주 나오는 아미노산을 포함 할 수 있도록 랜덤화를 진행 하였다. 랜덤화된 부위에 대한 올리고뉴클레오타이드를 합성하여 PCR 방법으로 랜덤화된(randomized) scFv 유전자를 확보하고, pComb3X 벡터에 Sfi-I 제한효소를 이용하여 라이게이션 한 후 *E. coli* ER2537 균주에 전기천공법으로 형질전환을 수행하여 1Ag에 대하여 8.0×10^6 및 11Hg에 대하여 5.0×10^6 의 다양성을 가진 라이브러리를 구축하였다(도 6 참조).

[0379] (2) 패닝(Panning)

[0380] 패닝 전략은 pH 6.0에서 항원과 강하게 결합하고 (low KD) pH7.4에서 잘 떨어지지 않는 (low K_{off}) 클론 선별을 목표로 항원으로 Biotinylated hFcRn (100 ng)과 hFcRn을 발현하는 HEK293 세포(60-mm, 80% confluence)를 사용하였다. HEK293-hFcRn 세포를 이용하는 경우에는 3.7% 포르말데하이드를 고정 한 후에 패닝을 진행하였고 1Ag는 고정된 수용성 세포(soluble cell)를 사용하였으며 11Hg의 경우는 고정된 부착 세포(adhesion cell)를 사용하였다. K_{off} 향상을 위하여 세척 조건에서 시간을 증가하고 shFcRn를 첨가하였다. 단백질을 이용하는 경우에는 첫 번째 라운드(1st round)를 제외하고는 24시간 동안 shFcRn를 첨가하여 세척하였고, 세포를 이용하는 경우에는 15회 세척(약 2시간)을 진행하였다. 패닝을 진행함에 따라서 아웃풋 티터(output titer)가 증가하는 것을 통하여 증강(enrichment) 되었다고 판단하였다.

[0381] (3) ELISA 및 Dot-blot 스크리닝

[0382] ELISA 및 dot-blot 스크리닝을 위하여 각 콜로니를 0.15 mL SB 배지를 이용하여 배양하고 1 mM IPTG로 밤새 유도(overnight induction)시킨 후, 0.1 mL의 TES를 이용하여 페리플라스믹(periplasmic) 추출물을 확보 하였다. ELISA는 30 ng, 10 ng, 5 ng의 수용성 hFcRn을 직접 코팅하여 페리플라스믹 추출물을 결합시키고 anti-HA-HRP를 결합 후 TMB 시약을 이용하여 수행하였다. Dot-blot의 경우 페리플라스믹 추출물을 1:3~1:5로 PBS를 이용하여 희석 시킨 후, 1 mL를 니트로셀룰로스 멤브레인에 dotting 후 anti-HA-HRP를 결합시키고 AbSignal (Abclon, Korea)을 이용하여 확인하였다. 이 때, ELISA와 수치 비교를 위하여 parental scFv의 페리플라스믹 추출물을 1:2로 순차 희석하여 표준으로 사용하였다. 높은 친화도를 가지는 바인더(high affinity binder)의 선별은 parental scFv의 dot-blot과 ELISA 수치를 기준으로 하여 parental scFv보다 발현량이 적으면서 ELISA 수

치가 높은 클론을 선별하였다. 1Ag의 경우 855개의 Strategy-1의 4th 아웃풋 콜로니, 1425개의 Strategy-2의 3rd 아웃풋 콜로니, 855개의 Strategy-2의 5th 아웃풋 콜로니를 대상으로 ELISA 및 dot-blot 스크리닝을 진행하였다. pH 7.4와 pH 6.0에서 높은 친화도를 가지는 바인더를 선별하기 위하여 3개 농도의 shFcRn을 대상으로 한 ELISA를 통해 scFv level을 비교하였다. 그 결과 Strategy-1의 4th 아웃풋에서 40개의 콜로니가, Strategy-2의 3rd 아웃풋에서 41개의 콜로니가, Strategy-2의 5th 아웃풋에서 40개의 콜로니가 선별되었다.

[0383] (4) 염기서열 분석

[0384] 1Ag를 기초로 한 라이브러리에서 선별된 121개의 콜로니를 대상으로 서열 분석을 진행하여 74개의 고유 서열 클론을 확보하였다. 이들 중 30 종의 추정되는(putative) 글리코실레이션 사이트가 없는 클론을 확보하였다.

[0385] 11Hg를 기초로 한 라이브러리에서 선별된 88개 콜로니를 대상으로 서열 분석을 진행하여 37개의 고유 클론을 확보하였다. 이들 중 25개의 추정되는 글리코실레이션 사이트가 없는 클론을 확보하였다.

[0386] (5) 개선된 친화도를 갖는 1Ag 및 11Hg 유래 후보 항체 정제

[0387] ELISA, cELISA 및 SPR K_{off}를 측정을 수행하기 위해 scFv를 정제하였다. 20~50 mL의 SB 배지를 이용하여 배양 후 1 mM IPTG를 이용하여 밤새 유도(overnight induction)시킨 후 후, 1:5~1:8 부피의 TES 버퍼(buffer)를 이용하여 페리플라스믹 추출물을 확보하였다. scFv 정제는 Ni-NTA를 이용한 친화성 크로마토그래피를 통한 정제를 진행하였다. K_{off} 측정을 위하여 1Ag 유래의 17개 클론 및 11Hg 유래의 8개 클론이 정제되었다.

[0388] (6) ELISA 및 SPR을 통한 결합력 측정

[0389] ELISA 평가는 pH 6.0 조건과 pH 7.4 조건에서 평가하며, 모든 버퍼 및 샘플은 pH6.0 과 pH 7.4로 맞추어 진행하였다. shFcRn을 PBS로 희석하여 2 g/mL (pH 6.0 or pH 7.4)이 되도록 만든 후 96 웰 플레이트(well plate)에 웰 당 100 L를 넣고 상온에서 2시간 코팅 하였다 (또는 4에서 0/N 코팅 한다). 세척 버퍼(wash buffer) (pH 6.0 or pH 7.4)로 3회 세척 후 용액이 웰에 남지 않도록 흡입한 뒤 블로킹 버퍼 200 L (pH 6.0 or pH 7.4)를 각 웰에 넣은 후 2시간 동안 상온에서 블로킹 시켰다. 블로킹이 끝나면 세척 버퍼로 3번 세척하고 1Ag 유래 변이체(variant)의 경우는 100 ng/mL, 11Hg 유래 변이체(variant)의 경우는 150 ng/mL의 scFv 용액을 각각 100 L 씩 96 웰 플레이트에 첨가하여 2시간 배양시켰다. 그 뒤 세척 버퍼로 3번 세척하고 shFcRn에 결합한 항체를 검출하기 위해서 항-HA-HRP 항체(anti-HA-HRP antibody) (1:2,000, pH 6.0 or pH 7.4)를 넣어준 뒤 2시간 동안 상온에서 배양시켰다. 웰을 세척 버퍼 (pH 6.0 or pH 7.4)로 3번 세척 후 TMB 용액 100 L를 각 웰에 넣어 주고 상온에서 10분 반응 시켰다. 10분 후 정지 용액(stop solution) (H₂SO₄ solution) 50L를 넣어주어 반응을 정지시킨 후 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0390] scFv의 K_{off} 값(rate) 분석은 Biorad-XPR36 장비를 사용하여 메뉴얼을 따라 측정하였다. shFcRn을 GLC 칩에 고정시키고, 여기에 scFv를 한 농도로 첨가하여 Sensorgram 결과를 확보하였다. 리간드인 shFcRn를 2000RU 이상으로 고정화 한 후 부분적으로 정제된 scFv를 400 nM injection sensogram을 얻은 후 Proteon manager program을 이용 K_{off}를 분석하여 표 8과 표 9에 정리하였다.

[0391]

[0392] (1) 라이브러리 구축

[0393] 1Ag와 11Hg의 CDR-H3는 랜덤화 과정에서 항원에 대한 결합 활성이나 표면 단백질 변화를 최소화하기 위하여 하나의 위치에 포화 랜덤화(saturated randomization)를 진행하였으며, 일부 자주 나오는 잔기의 경우는

변경하지 않거나 제한적으로 랜덤화를 진행하였으며, CDR-L3의 경우는 인간 점라인(germline) 항체 유전자를 분석하여 각 위치에서 자주 나오는 아미노산을 포함 할 수 있도록 랜덤화를 진행 하였다. 랜덤화된 부위에 대한 올리고뉴클레오타이드를 합성하여 PCR 방법으로 랜덤화된(randomized) scFv 유전자를 확보하고, pComb3X 벡터에 Sfi-I 제한효소를 이용하여 라이게이션 한 후 *E. coli* ER2537 균주에 전기천공법으로 형질전환을 수행하여 1Ag에 대하여 8.0×10^6 및 11Hg에 대하여 5.0×10^6 의 다양성을 가진 라이브러리를 구축하였다(도 6 참조).

[0394] (2) 패닝(Panning)

[0395] 패닝 전략은 pH 6.0에서 항원과 강하게 결합하고 (low KD) pH7.4에서 잘 떨어지지 않는 (low K_{off}) 클론 선별을 목표로 항원으로 Biotinylated hFcRn (100 ng)과 hFcRn을 발현하는 HEK293 세포(60-mm, 80% confluence)를 사용하였다. HEK293-hFcRn 세포를 이용하는 경우에는 3.7% 포름알데하이드를 고정 한 후에 패닝을 진행하였고 1Ag는 고정된 수용성 세포(soluble cell)를 사용하였으며 11Hg의 경우는 고정된 부착 세포(adhesion cell)를 사용하였다. K_{off} 향상을 위하여 세척 조건에서 시간을 증가하고 shFcRn를 첨가하였다. 단백질을 이용하는 경우에는 첫 번째 라운드(1st round)를 제외하고는 24시간 동안 shFcRn을 첨가하여 세척하였고, 세포를 이용하는 경우에는 15회 세척(약 2시간)을 진행하였다. 패닝을 진행함에 따라서 아웃풋 티터(output titer)가 증가하는 것을 통하여 증강(enrichment) 되었다고 판단하였다.

[0396] (3) ELISA 및 Dot-blot 스크리닝

[0397] ELISA 및 dot-blot 스크리닝을 위하여 각 콜로니를 0.15 mL SB 배지를 이용하여 배양하고 1 mM IPTG로 밤새 유도(overnight induction)시킨 후, 0.1 mL의 TES를 이용하여 페리플라스믹(periplasmic) 추출물을 확보 하였다. ELISA는 30 ng, 10 ng, 5 ng의 수용성 hFcRn을 직접 코팅하여 페리플라스믹 추출물을 결합시키고 anti-HA-HRP를 결합 후 TMB 시약을 이용하여 수행하였다. Dot-blot의 경우 페리플라스믹 추출물을 1:3~1:5로 PBS를 이용하여 희석 시킨 후, 1 mL를 니트로셀룰로스 멤브레인에 dotting 후 anti-HA-HRP를 결합시키고 AbSignal (Abclon, Korea)을 이용하여 확인하였다. 이 때, ELISA와 수치 비교를 위하여 parental scFv의 페리플라스믹 추출물을 1:2로 순차 희석하여 표준으로 사용하였다. 높은 친화도를 가지는 바인더(high affinity binder)의 선별은 parental scFv의 dot-blot과 ELISA 수치를 기준으로 하여 parental scFv보다 발현량이 적으면서 ELISA 수치가 높은 클론을 선별하였다. 1Ag의 경우 855개의 Strategy-1의 4th 아웃풋 콜로니, 1425개의 Strategy-2의 3rd 아웃풋 콜로니, 855개의 Strategy-2의 5th 아웃풋 콜로니를 대상으로 ELISA 및 dot-blot 스크리닝을 진행하였다. pH 7.4와 pH 6.0에서 높은 친화도를 가지는 바인더를 선별하기 위하여 3개 농도의 shFcRn을 대상으로 한 ELISA를 통해 scFv level을 비교하였다. 그 결과 Strategy-1의 4th 아웃풋에서 40개의 콜로니가, Strategy-2의 3rd 아웃풋에서 41개의 콜로니가, Strategy-2의 5th 아웃풋에서 40개의 콜로니가 선별되었다.

[0398] (4) 염기서열 분석

[0399] 1Ag를 기초로 한 라이브러리에서 선별된 121개의 콜로니를 대상으로 서열 분석을 진행하여 74개의 고유 서열 클론을 확보하였다. 이들 중 30 종의 추정되는(putative) 글리코실레이션 사이트가 없는 클론을 확보하였다.

[0400] 11Hg를 기초로 한 라이브러리에서 선별된 88개 콜로니를 대상으로 서열 분석을 진행하여 37개의 고유 클론을 확보하였다. 이들 중 25개의 추정되는 글리코실레이션 사이트가 없는 클론을 확보하였다.

[0401] (5) 개선된 친화도를 갖는 1Ag 및 11Hg 유래 후보 항체 정제

[0402] ELISA, cELISA 및 SPR K_{off} 를 측정을 수행하기 위해 scFv를 정제하였다. 20~50 mL의 SB 배지를 이용하여 배양 후 1 mM IPTG를 이용하여 밤새 유도(overnight induction)시킨 후 후, 1:5~1:8 부피의 TES 버퍼(buffer)를 이용하여 페리플라스믹 추출물을 확보하였다. scFv 정제는 Ni-NTA를 이용한 친화성 크로마토그래피

를 통한 정제를 진행하였다. K_{off} 측정을 위하여 1Ag 유래의 17개 클론 및 11Hg 유래의 8개 클론이 정제되었다.

[0403] (6) ELISA 및 SPR을 통한 결합력 측정

[0404] ELISA 평가는 pH 6.0 조건과 pH 7.4 조건에서 평가하며, 모든 버퍼 및 샘플은 pH6.0 과 pH 7.4로 맞추어 진행하였다. shFcRn을 PBS로 희석하여 2 g/mL (pH 6.0 or pH 7.4)이 되도록 만든 후 96 웰 플레이트(well plate)에 웰 당 100 L를 넣고 상온에서 2시간 코팅 하였다 (또는 4에서 0/N 코팅 한다). 세척 버퍼(wash buffer) (pH 6.0 or pH 7.4)로 3회 세척 후 용액이 웰에 남지 않도록 흡입한 뒤 블로킹 버퍼 200 L (pH 6.0 or pH 7.4)를 각 웰에 넣은 후 2시간 동안 상온에서 블로킹 시켰다. 블로킹이 끝나면 세척 버퍼로 3번 세척하고 1Ag 유래 변이체(variant)의 경우는 100 ng/mL, 11Hg 유래 변이체(variant)의 경우는 150 ng/mL의 scFv 용액을 각각 100 L 씩 96 웰 플레이트에 첨가하여 2시간 배양시켰다. 그 뒤 세척 버퍼로 3번 세척하고 shFcRn에 결합한 항체를 검출하기 위해서 항-HA-HRP 항체(anti-HA-HRP antibody) (1:2,000, pH 6.0 or pH 7.4)를 넣어준 뒤 2시간 동안 상온에서 배양시켰다. 웰을 세척 버퍼 (pH 6.0 or pH 7.4)로 3번 세척 후 TMB 용액 100 L를 각 웰에 넣어 주고 상온에서 10분 반응 시켰다. 10분 후 정지 용액(stop solution) (H_2SO_4 solution) 50L를 넣어주어 반응을 정지시킨 후 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0405] scFv의 K_{off} 값(rate) 분석은 Biorad-XPR36 장비를 사용하여 메뉴얼을 따라 측정하였다. shFcRn을 GLC 칩에 고정시키고, 여기에 scFv를 한 농도로 첨가하여 Sensorgram 결과를 확보하였다. 리간드인 shFcRn를 2000RU 이상으로 고정화 한 후 부분적으로 정제된 scFv를 400 nM injection sensogram을 얻은 후 Proteon manager program을 이용 K_{off} 를 분석하여 표 8과 표 9에 정리하였다.

표 8

[0406] 1Ag CDR-3 무작위 돌연변이에 의한 ELISA 및 SPR 결과

클론 명	scFv			
	ELISA (OD450)		SPR K_{off} 값	
	(pH6.0)	(pH7.4)	(pH6.0)	(pH7.4)
B04	0.22	0.08	3.41E-04	3.10E-04
1Ag (parent)	0.35	0.38	2.22E-04	2.12E-04
A11-A01	1.31	0.86	1.49E-04	2.13E-03
A11-C07	3.50	2.40	3.93E-04	2.48E-03
A11-G06	1.48	0.99	2.25E-04	4.96E-04
A11-A02	0.93	0.80	1.69E-04	8.50E-04
A12-A03	0.60	0.86	3.43E-04	4.81E-04
A12-A05	0.87	0.56	6.57E-05	3.07E-04
A12-B02	1.06	0.74	1.29E-04	3.07E-04
A12-B03	1.03	0.86	1.58E-04	6.07E-04
A12-B04	ND	ND	2.73E-04	3.46E-03
A12-C01	0.59	0.46	2.93E-04	3.52E-04
A12-C04	0.95	0.71	2.88E-04	3.62E-04
A12-C09	1.63	1.30	1.77E-04	9.09E-04
A12-D02	0.64	0.60	1.61E-04	4.70E-04
A12-D04	0.42	0.44	8.51E-05	8.79E-04
A12-D05	1.21	1.16	1.31E-04	9.64E-04
A12-E01	1.71	1.05	5.99E-05	1.15E-03
A12-E04	1.59	1.29	1.32E-04	1.37E-03
A12-E05	2.06	1.80	2.16E-04	2.22E-03
A12-F02	2.17	2.40	3.05E-04	2.25E-04
A12-F05	0.43	0.42	1.29E-04	4.92E-04
A12-F08	1.08	0.74	1.08E-04	9.31E-04
A12-G05	0.68	0.50	7.01E-05	3.72E-04
A12-G07	0.74	0.71	1.05E-04	5.89E-04

A12-G08	0.74	0.64	1.33E-04	4.01E-04
A12-H01	0.49	0.40	3.38E-04	3.31E-04
A12-H04	2.26	1.57	2.20E-04	2.35E-03
A12-H06	1.13	0.99	2.76E-04	5.72E-04
A12-H08	0.93	0.84	2.44E-04	4.79E-04
A12-H09	1.26	1.30	3.88E-04	2.54E-04
A12-H51	0.59	0.68	2.72E-05	1.12E-03

표 9

11Hg CDR-3 무작위 돌연변이에 의한 친화도 개선 결과

클론 명	scFv			
	ELISA (OD450)		SPR K_{off} 값	
	(pH6.0)	(pH7.4)	(pH6.0)	(pH7.4)
B04	0.32	0.15	3.41E-04	3.10E-04
11Hg (parent)	0.24	0.42	4.34E-04	4.33E-04
H11-A02	0.29	0.36	2.29E-04	4.18E-04
H11-A03	0.38	0.68	2.44E-04	4.17E-04
H11-A05	0.27	0.27	3.45E-04	3.38E-04
H11-A07	0.22	0.70	2.17E-04	5.52E-04
H11-B03	0.28	0.39	4.30E-04	7.81E-04
H11-B04	0.16	0.09	5.43E-04	5.46E-04
H11-B07	0.21	0.45	6.99E-04	6.04E-04
H11-B08	0.19	0.12	1.15E-03	6.57E-04
H11-D07	0.33	0.47	1.60E-04	1.15E-03
H11-D08	0.20	0.62	3.81E-04	5.97E-04
H11-E03	0.17	0.07	3.65E-04	5.13E-04
H11-E05	0.23	0.20	5.46E-04	7.02E-04
H11-E08	0.20	0.80	2.59E-04	5.15E-04
H11-F04	0.18	0.21	9.02E-04	5.93E-04
H11-H05	0.15	0.04	3.01E-04	4.52E-04
H11-H06	0.15	0.09	5.25E-04	5.45E-04
H12-A01	0.26	0.36	4.57E-04	4.23E-04
H12-A09	0.21	0.54	1.50E-04	6.34E-04
H12-A11	0.22	0.24	3.72E-04	5.54E-04
H12-A12	0.14	0.11	2.62E-04	5.27E-04
H12-B01	0.22	0.12	3.24E-04	4.46E-04
H12-B09	0.26	0.49	2.96E-04	3.81E-04
H12-B11	0.15	0.58	3.63E-04	4.54E-04
H12-C09	0.16	0.16	2.83E-04	4.35E-04
H12-C10	ND	ND	ND	3.31E-03
H12-D12	0.17	0.12	5.90E-04	6.79E-04
H12-E12	ND	ND	2.57E-04	3.72E-04
H12-F09	0.40	0.58	1.40E-03	4.18E-04
H12-F10	ND	ND	2.39E-04	4.48E-04

[0408] 상기 표 8 및 표 9에 기재된 바와 같이 CDR-3 랜덤 돌연변이를 클론 중 ELISA와 SPR 시험(test)을 통해 1Ag 유래 클론 중 주형 대비 친화도가 증가한 A11-C07, A11-G06, A12-C09, A12-D55, A12-E01, A12-E04, A12-F02, A12-H04 8종을 2차 친화도 개선을 위한 주형으로 선정하였고 11Hg 유래 클론의 경우 주형 대비 친화도가 증가한 것이 없어 클론 중 2차 친화도 개선을 위한 주형으로 선정하지 않았다.

[0409] 실시예 13.2 2차 친화도 개선

[0410] 분리정제된 shFcRn(수용성(soluble) human FcRn)을 항원으로 사용하여 실시예 13-1을 통하여 선별된

1Ag의 주형 항체 및 11Hg의 2차 친화도 개선을 위한 scFv 형태 라이브러리로부터 pH 6.0에서 pH 7.4 범위 내에서 pH에 비의존적으로 결합하는 항체를 선별하여 유전자 분석을 수행한 후, 특이적인 항체들을 분리 정제한 다음, SPR을 통한 항체의 결합력을 측정하여 56종의 최적화된 완전 인간 항체를 선별하였다. 자세한 방법은 다음과 같다.

[0411] (1) 라이브러리의 구축

[0412] 1Ag의 경우 CDR-3 랜덤화를 통해 친화도가 개선된 8개 클론 (A11-C07, A11-G06, A12-C09, A12-D55, A12-E01, A12-E04, A12-F02, A12-H04)의 CDR-1 및 CDR-2를 랜덤화한 서브 라이브러리(sub-library)를 구축하였고 11Hg의 경우 CDR-L3는 주형 서열을 유지하고 CDR-H3의 3개 위치 및 CDR-1/2를 랜덤화한 서브 라이브러리를 구축하였다.

[0413] 인간 항체 서열의 분석을 통해 CDR-1 및 CDR-2의 각 아미노산 위치에 나오는 아미노산을 분석하여 이와 유사한 정도의 다양성을 갖도록 랜덤화하였다. 랜덤화된 부위에 대한 올리고뉴클레오타이드를 합성하여 PCR 방법으로 랜덤화된 scFv 유전자를 확보하고, pComb3X 벡터에 Sfi-I 제한효소를 이용하여 라이게이션하였다. 이후 *E. coli* ER2537 균주에 전기천공법으로 형질전환을 수행하여 1.0×10^7 개의 형질전환체를 얻었다. 83개 콜로니를 대상으로 염기서열을 분석한 결과 29개 콜로니가 정상적인 scFv 서열을 갖고 있어 최종 서브 라이브러리의 다양성은 1Ag 유래가 3.5×10^6 , 11Hg 유래가 1.3×10^7 으로 확인되었다.

[0414] (2) Panning

[0415] 패닝 전략은 pH 6.0에서 항원과 강하게 결합하고 (low KD), pH 7.4에서 잘 떨어지지 않는 낮은 K_{off} 값을 가지는 클론 선별을 목표로 항원으로 Biotinylated hFcRn (biotin-hFcRn)과 hFcRn을 발현하는 HEK293 세포 (293-hFcRn)를 사용하였다. HEK293-hFcRn 세포를 이용하는 경우에는 Trypsin-EDTA를 이용하여 단일 세포 (single cell) 상태로 만들고 3.7% 포름알데하이드(formaldehyde)로 고정(fixation)한 후에 패닝을 진행하였다.

[0416] (2-a) 1Ag 서브 라이브러리 패닝

[0417] 표 10의 방법에 따라 패닝을 진행하였다. Strategy-1 및 3의 경우에는 biotin-shFcRn (100 ng) 만을 사용하였으며, Strategy-4 및 5의 경우에는 1차와 2차에서는 biotin-hFcRn을 3차와 4차에서는 293-hFcRn (1.0×10^6 cells)을 사용하였다. 그리고 Strategy-3, -4, -5에서는 결합 시에 soluble parental IgG를 경쟁제로 사용하였다. 결합은 phage titration kit를 이용하여 정량 후 1.0×10^{12} 파지를 사용하여 pH 6.0에서 상온에서 2시간 동안 진행되었고 K_{off} 향상을 위하여 세척 조건(wash condition)에서 시간을 증가하고 shFcRn를 첨가하여 진행하였다. 결합 후에 PBS-T를 이용하여 10회 세척을 통하여 결합되지 않은 파지(unbound phage)를 제거하고 shFcRn이 있는 PBS-T를 이용하여 37에서 20시간동안 회전시키며 배양하였다. 이후 다시 PBS-T를 이용하여 10회 세척하고 100mM TEA (triethylamine)를 이용하여 파지를 용출하였다. 서브 라이브러리로부터 파지를 얻고 정량 후 ELISA를 진행한 결과 ELISA 신호가 주형에 비하여 낮지 않다고 판단하여 1차부터 parental IgG를 결합 시 경쟁제로 사용하였다.

[0418] 실시예 13.2 2차 친화도 개선

[0419] 분리정제된 shFcRn(수용성(soluble) human FcRn)을 항원으로 사용하여 실시예 13-1을 통하여 선별된 1Ag의 주형 항체 및 11Hg의 2차 친화도 개선을 위한 scFv 형태 라이브러리로부터 pH 6.0에서 pH 7.4 범위 내에서 pH에 비의존적으로 결합하는 항체를 선별하여 유전자 분석을 수행한 후, 특이적인 항체들을 분리 정제한 다음, SPR을 통한 항체의 결합력을 측정하여 56종의 최적화된 완전 인간 항체를 선별하였다. 자세한 방법은 다음과 같다.

[0420] (1) 라이브러리의 구축

[0421] 1Ag의 경우 CDR-3 랜덤화를 통해 친화도가 개선된 8개 클론 (A11-C07, A11-G06, A12-C09, A12-D55, A12-E01, A12-E04, A12-F02, A12-H04)의 CDR-1 및 CDR-2를 랜덤화한 서브 라이브러리(sub-library)를 구축하였고 11Hg의 경우 CDR-L3는 주형 서열을 유지하고 CDR-H3의 3개 위치 및 CDR-1/2를 랜덤화한 서브 라이브러리를 구축하였다.

[0422] 인간 항체 서열의 분석을 통해 CDR-1 및 CDR-2의 각 아미노산 위치에 나오는 아미노산을 분석하여 이와 유사한 정도의 다양성을 갖도록 랜덤화하였다. 랜덤화된 부위에 대한 올리고뉴클레오타이드를 합성하여 PCR 방법으로 랜덤화된 scFv 유전자를 확보하고, pComb3X 벡터에 Sfi-I 제한효소를 이용하여 라이게이션하였다. 이후 *E. coli* ER2537 균주에 전기천공법으로 형질전환을 수행하여 1.0×10^7 개의 형질전환체를 얻었다. 83개 콜로니를 대상으로 염기서열을 분석한 결과 29개 콜로니가 정상적인 scFv 서열을 갖고 있어 최종 서브 라이브러리의 다양성은 1Ag 유래가 3.5×10^6 , 11Hg 유래가 1.3×10^7 으로 확인되었다.

[0423] (2) Panning

[0424] 패닝 전략은 pH 6.0에서 항원과 강하게 결합하고 (low KD), pH7.4에서 잘 떨어지지 않는 낮은 K_{off} 값을 가지는 클론 선별을 목표로 항원으로 Biotinylated hFcRn (biotin-hFcRn)과 hFcRn을 발현하는 HEK293 세포 (293-hFcRn)를 사용하였다. HEK293-hFcRn 세포를 이용하는 경우에는 Trypsin-EDTA를 이용하여 단일 세포 (single cell) 상태로 만들고 3.7% 포름알데하이드(formaldehyde)로 고정(fixation)한 후에 패닝을 진행하였다.

[0425] (2-a) 1Ag 서브 라이브러리 패닝

[0426] 표 10의 방법에 따라 패닝을 진행하였다. Strategy-1 및 3의 경우에는 biotin-shFcRn (100 ng) 만을 사용하였으며, Strategy-4 및 5의 경우에는 1차와 2차에서는 biotin-hFcRn을 3차와 4차에서는 293-hFcRn (1.0×10^6 cells)을 사용하였다. 그리고 Strategy-3, -4, -5에서는 결합 시에 soluble parental IgG를 경쟁제로 사용하였다. 결합은 phage titration kit를 이용하여 정량 후 1.0×10^{12} 파지를 사용하여 pH 6.0에서 상온에서 2 시간 동안 진행되었고 K_{off} 향상을 위하여 세척 조건(wash condition)에서 시간을 증가하고 shFcRn를 첨가하여 진행하였다. 결합 후에 PBS-T를 이용하여 10회 세척을 통하여 결합되지 않은 파지(unbound phage)를 제거하고 shFcRn이 있는 PBS-T를 이용하여 37에서 20시간동안 회전시키며 배양하였다. 이후 다시 PBS-T를 이용하여 10회 세척하고 100mM TEA (triethylamine)를 이용하여 파지를 용출하였다. 서브 라이브러리로부터 파지를 얻고 정량 후 ELISA를 진행한 결과 ELISA 신호가 주형에 비하여 낮지 않다고 판단하여 1차부터 parental IgG를 결합 시 경쟁제로 사용하였다.

표 10

1Ag 서브 라이브러리의 패닝 전략

[0427]

Strategy	Step	Factor	1 st Round	2 nd Round	3 rd Round	4 th Round
Strategy-1	Binding	Antigen	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn
		Competitor	-	-	-	-
		pH	6.0	6.0	6.0	6.0
	Wash	Competitor	shFcRn	shFcRn	shFcRn	shFcRn
pH		7.4	7.4	7.4	7.4	
Strategy-3	Binding	Antigen	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn
		Competitor	IgG	IgG	IgG	IgG
		pH	6.0	6.0	6.0	6.0
	Wash	Competitor	shFcRn	shFcRn	shFcRn	shFcRn
pH		7.4	7.4	7.4	7.4	
Strategy-4	Binding	Antigen	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn	293-hFcRn	293-hFcRn
		Competitor	-	-	-	-

		Competitor	IgG	IgG	IgG	IgG
		pH	6.0	6.0	6.0	6.0
	Wash	Competitor	shFcRn	shFcRn	shFcRn	shFcRn
		pH	7.4	7.4	7.4	7.4
Strategy-5	Binding	Antigen	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn	293-hFcRn	293-hFcRn
		Competitor	IgG	IgG	-	-
		pH	6.0	6.0	6.0	6.0
	Wash	Competitor	shFcRn	shFcRn	shFcRn	shFcRn
		pH	7.4	7.4	7.4	7.4

[0428] 아웃풋 파지를 얻어 phage titration kit로 정량 후 동량의 파지를 이용하여 ELISA를 진행하였다. Strategy-1, -3, -4의 4차 아웃풋 콜로니 중에서 무작위로 95개 콜로니를 대상으로 ELISA 활성을 확인한 결과, 모든 strategy에서 90%의 콜로니들이 결합 활성을 갖고 있음을 확인하였다.

[0429] (2-b) 11Hg 서브 라이브러리 패닝

[0430] 표 11의 방법에 따라 패닝을 진행하였다. Strategy-1 및 3의 경우에는 biotin-shFcRn (100 ng) 만을 사용하였으며, Strategy-4 및 5의 경우에는 1차와 2차에서는 biotin-hFcRn을 3차와 4차에서는 293-hFcRn (1.0×10^6 cells)을 사용하였다. 그리고 Strategy-3, -4, -5에서는 결합 시에 soluble parental IgG를 경쟁제로 사용하였다. 결합은 phage titration kit를 이용하여 정량 후 1.0×10^{12} 파지를 사용하여 pH 6.0에서 상온에서 2 시간 동안 진행되었다. K_{off} 향상을 위하여 세척 조건에서 시간을 증가시키고 shFcRn를 첨가하는 전략을 선택하여 진행하였다. 결합 후에 PBS-T를 이용하여 10회 세척을 통하여 결합되지 않은 파지를 제거하고 shFcRn이 있는 PBS-T를 이용하여 37에서 20시간동안 회전시키면서 배양하였다. 이후 다시 PBS-T를 이용하여 10회 세척하고 100mM TEA (triethylamine)를 이용하여 파지를 용출하였다. 서브 라이브러리로부터 파지를 얻고 정량 후 ELISA를 진행한 결과 ELISA 신호가 낮았기 때문에 Strategy-3, -4, -5의 1차에서는 parental IgG를 경쟁제로 사

[0431] 용하지 않고 2차부터 사용하였다.

표 11

11Hg 서브 라이브러리의 패닝 전략

[0432]

Strategy	Step	Factor	1 st Round	2 nd Round	3 rd Round	4 th Round
Strategy-1	Binding	Antigen	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn
		Competitor	-	-	-	-
		pH	6.0	6.0	6.0	6.0
	Wash	Competitor	shFcRn	shFcRn	shFcRn	shFcRn
		pH	7.4	7.4	7.4	7.4
Strategy-3	Binding	Antigen	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn
		Competitor	-	IgG	IgG	IgG
		pH	6.0	6.0	6.0	6.0
	Wash	Competitor	shFcRn	shFcRn	shFcRn	shFcRn
		pH	7.4	7.4	7.4	7.4
Strategy-4	Binding	Antigen	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn	293-hFcRn	293-hFcRn
		Competitor	-	IgG	IgG	IgG
		pH	6.0	6.0	6.0	6.0
	Wash	Competitor	shFcRn	shFcRn	shFcRn	shFcRn
		pH	7.4	7.4	7.4	7.4
Strategy-5	Binding	Antigen	Biotin-hFcRn	Biotin-hFcRn	293-hFcRn	293-hFcRn
		Competitor	-	IgG	-	-
		pH	6.0	6.0	6.0	6.0
	Wash	Competitor	shFcRn	shFcRn	shFcRn	shFcRn
		pH	7.4	7.4	7.4	7.4

[0433] 아웃풋 파지를 얻어 phage titration kit로 정량 후 동량의 phage를 이용하여 ELISA를 진행하였다. Biotin-hFcRn을 항원으로 사용한 strategy-1과 -3의 경우에는 ELISA-positive ratio가 80% 정도로 나와 Strategy-1과 -3은 패닝의 결과 콜로니를 이용하여 ELISA 스크리닝을 수행하였다

[0434] (3) ELISA 스크리닝

[0435] 페리플라스믹 추출물에 있는 scFv를 HA를 인지하는 ELISA 방법으로 정량하고 동량의 scFv를 이용하여 ELISA 진행 후 주형 scFv보다 흡광도 값이 높은 클론을 선별하는 방법을 사용하였다.

[0436] (3-a) 1Ag 클론 스크리닝

[0437] Strategy-1과 -3에서 각각 280개의 콜로니를 0.15 mL SB 배지를 이용하여 배양하고 1 mM IPTG로 밤새 유도시킨 후, 0.1 mL의 TES를 이용하여 페리플라스믹 추출물을 확보하였다. ELISA 방법으로 페리플라스믹 추출물에 있는 scFv를 정량하고, scFv를 최종 1000 ng/mL, 3000 ng/mL이 되게 PBS-T (pH 7.4 혹은 pH 6.0)로 희석하고 shFcRn을 1 g/mL의 농도로 코팅하여 ELISA를 수행하였다.

[0438] ELISA 진행 결과 pH 7.4과 pH 6.0에서 주형 scFv보다 흡광도가 높은 콜로니를 선별하였다. pH 6.0에서 주형보다 높은 클론은 대부분 pH 7.4에서도 주형보다 높은 경향을 보였다. 전체 456개 콜로니의 ELISA 값을 바탕으로 pH 7.4에서 주형대비 ELISA 신호가 높은 상위 200개 콜로니에 대해서 염기서열 분석 진행. 77개의 고유 서열을 갖는 클론을 선별하였다. 분석된 77개 클론은 모두 동일한 H-CDR3 서열(A11-C07)을 갖고 있었으며, L-CDR3의 서열은 주형 클론들로 다양하게 나왔다.

[0439] (3-b) 11Hg 유래 클론 스크리닝

[0440] 1Ag 유래 클론 ELISA 스크리닝과 동일한 방법으로 11Hg 유래 클론 스크리닝을 수행하였다. ELISA 진행 결과 pH 7.4에서 주형 scFv보다 흡광도가 높은 콜로니의 수는 456개 중 64개로 14.0%이며, pH 6.0에서 주형 scFv보다 흡광도가 높은 콜로니의 수는 32개로 7.0%였다. 전체 456개 콜로니의 ELISA 값을 바탕으로 pH 7.4에서 주형 대비 ELISA 신호의 fold 기준으로 랭킹하고 상위 50개 콜로니에 대해서 염기서열 분석 진행 한 결과 10종의 고유 서열 클론을 확보하였다.

[0441] (4) 향상된 1Ag 및 11Hg 유래 후보 항체 정제

[0442] (4-a) 1Ag 유래 클론 정제

[0443] 77개 고유 클론들 중 putative N-글리코실레이션 사이트(주형에서 유래)가 있는 29개 클론을 제외한 48개 클론에 대한 scFv를 페리플라스믹 추출물에서 정제하였다. 100-400 mL의 SB 배지를 이용하여 배양 후 1 mM IPTG를 이용하여 밤새 유도시킨후, 1:5 부피의 TES 버퍼를 이용하여 페리플라스믹 추출물을 확보. Ni-NTA 레진을 이용하여 scFv 정제 후 PBS로 농축 및 버퍼 교체를 수행하였다. 브래드포드 어세이를 이용하여 정량 후 각 scFv의 1 g을 SDS-PAGE를 이용하여 분리하고 쿠마시 블루 염색을 통하여 농도 및 순도를 확인하였다.

[0444] (4-b) 11Hg 유래 클론 정제

[0445] 10개 고유 클론들 중 7개 클론 및 1Ag, 11Hg, H11-B04에 대한 scFv를 상기 1Ag 정제 방법과 동일하게 페리플라스믹 추출물에서 정제하였다.

[0446] (5) ELISA 및 SPR을 통한 결합력 측정

[0447] 기존 실시예를 따라 진행하여 측정된 값을 표 12 및 표 13에 정리하였다.

[0448]

표 12

[0449] 1Ag CDR-1, -2 돌연변이에 의한 친화도 개선 결과

클론명	부분 정제된 scFv			
	ELISA (배)		k _{off} 값 (배)	
	pH 6.0	pH 7.4	pH 6.0	pH 7.4
			Two state kd1	Two state kd1
B04	1.7	1.5	10.7	33.7
1Ag	1.0	1.0	1.0	1.0
A23-3H04	25.4	25.8	27.3	11.6
A21-4C03	21.8	18.8	41.6	14.6
A24-1G10	18.0	26.2	37.7	16.7
A24-1F07	17.5	24.7	29.2	16.5
A21-4B10	17.4	25.9	36.3	19.9
A21-4G04	17.1	24.0	11.2	5.7
A23-3H05	15.0	20.1	20.9	10.0
A21-3A09	14.2	25.2	18.8	10.8
A21-4B06	13.7	17.4	7.2	3.8
A24-1B05	12.8	20.8	26.2	11.6
A23-3A08	11.1	24.0	32.6	18.3
A21-4C08	10.5	19.6	12.1	6.9
A23-4D09	10.4	15.5	24.1	10.5
A23-3D03	10.1	19.8	21.3	9.3
A21-4B03	9.1	16.1	11.2	6.7
A21-3D10	8.5	18.3	19.5	13.1
A21-3A10	7.9	25.6	23.3	14.5
A21-4H04	7.2	23.8	11.8	8.1
A21-4F11	5.7	19.6	13.1	5.9
A23-3G05	5.5	25.0	53.2	22.7
A23-3A10	5.0	15.9	9.3	5.4
A25-1H04	5.0	20.4	47.0	2.6
A23-3B06	4.8	22.8	41.8	10.5
A23-4A09	4.7	17.1	28.4	7.2
A25-1D09	4.5	26.6	42.1	43.0
A21-4E10	4.0	24.3	21.9	12.0
A23-3C04	3.8	20.3	24.8	7.7
A23-3G06	3.1	6.0	12.9	4.6
A24-1E09	3.1	14.8	11.2	5.9
A23-3F03	3.1	20.7	17.9	11.2
A21-4F07	2.9	16.2	8.7	4.1
A24-1A03	2.8	11.5	5.9	3.8
A24-1H11	2.7	21.7	19.5	10.5
A21-3D09	2.5	16.9	11.8	7.2
A24-1D10	2.3	18.6	32.6	8.9
A21-4B04	2.3	9.3	24.5	8.0
A23-4C12	2.2	23.8	16.7	9.5
A21-4G06	2.1	17.3	9.4	5.4
A23-3E04	2.0	12.9	10.4	5.4
A24-1C09	2.0	13.1	5.1	2.8
A24-1C04	2.0	8.9	3.4	2.9
A25-1H10	1.9	15.1	11.9	6.5

A21-4D08	1.6	5.5	9.0	4.8
A24-1D08	1.4	9.4	5.9	5.0
A24-1A08	1.4	4.1	5.1	2.3
A21-4A07	1.3	9.1	7.0	3.9
A24-1B09	1.2	9.6	5.8	3.7
A24-1E07	1.2	3.3	4.8	2.2

[0450]

표 13

[0451]

11Hg CDR-1, -2 돌연변이에 의한 친화도 개선 결과

클론명	부분 정제된 scFv			
	ELISA (배)		k _{off} 값 (배)	
	pH 6.0	pH 7.4	pH 6.0	pH 7.4
			Two state kd1	Two state kd1
H11-B04	1.3	1.6	1.372	9.611
11Hg	1.0	1.0	1.000	1.000
H21-3A07	1.0	4.2	1.075	1.499
H21-4D11	0.7	3.6	0.001	0.000
H21-3C11	1.9	10.9	1.363	1.468
H21-3A09	0.7	0.2	0.174	0.002
H21-4H04	0.9	5.7	0.893	1.233
H23-3D08	3.7	7.0	2.891	1.893
H21-4D09	ND	ND	NA	NA
H24-1D11	1.0	1.0	NA	NA

[0452]

상기 1차 및 2차 친화도 개선을 통하여 선별된 FcRn에 대하여 결합력과 특이성이 더욱 향상된 항체의 가변영역의 아미노산 서열 및 이를 코딩하는 뉴클레오티드 서열은 표 14 및 표 15에 기재되어 있다. 또한, 각 가변영역에서의 CDR 서열은 표 16 및 표 17에 기재되어 있다

표 14

[0453]

선별된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변영역의 아미노산 서열

항체명	중쇄 가변영역		경쇄 가변영역	
	서열번호	아미노산 서열	서열번호	아미노산 서열
A11-C07	18	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDEYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSWN SGSIAYADSVRGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRYSDVWGQG TIVTVSS	162	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYASYSSNTFYVFGTGT KVTVLG
A11-G06	20	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDEYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSWN SGSIAYADSVRGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRMLDVWGQG TIVTVSS	164	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYGSYNNNTFYVFGTGT KVTVLG
A12-C09	22	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDEYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSWN SGSIAYADSVRGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRITMDVWGQG TIVTVSS	166	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYGSYSSNTFYVFGTGT KVTVLG

A12-E05	24	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDEYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSWN SGSIAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRILDVWGQG TTVTVSS	168	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYGSYNNSTFYVFGTGT KVTVLG
A12-E01	26	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDEYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSWN SGSIAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKSRSMVWGQG TTVTVSS	170	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYGSYNNNFYVFGTGT KVTVLG
A12-E04	28	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDEYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSWN SGSIAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRLLFDVWGQG TTVTVSS	172	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYGSYNSNFYVFGTGT KVTVLG
A12-F02	30	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDEYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSWN SGSIAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRYLDVWGQG TTVTVSS	174	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYGSYDNTFYVFGTGT KVTVLG
A12-H04	32	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDEYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSWN SGSIAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRLLDVWGQG TTVTVSS	176	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYGAYSNTNFYVFGTGT KVTVLG
A23-3H04	34	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDYGMINWVRQAPGKGLEWVSGISYN GGTTAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TTVTVSS	178	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGGSS SDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VNKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDNTFYVFGTG TKVTVLG
A21-4C03	36	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMNWVRQAPGKGLEWVSGISYN SGT IAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TTVTVSS	180	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SDIGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VSDRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSSNTFYVFGTG TKVTVLG
A24-1G10	38	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYN SGTKAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TTVTVSS	182	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGGSS SNIGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VNKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCASYSNSNFYVFGTG TKVTVLG
A24-1F07	40	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSYN SGTTAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TTVTVSS	184	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SNVGSYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYNSNFYVFGTG TKVTVLG
A21-4B10	42	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDEYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYN SGNKAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TTVTVSS	186	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SNIGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VSKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDNTFYVFGTG TKVTVLG
A21-4G04	44	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDSYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYN GGNTAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TTVTVSS	188	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SNIGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VNERPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYNNNFYVFGTG TKVTVLG
A23-3H05	46	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMNWVRQAPGKGLEWVSGISYN SGT IAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TTVTVSS	190	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGGSS SNVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYNSNFYVFGTG TKVTVLG
A21-3A09	48	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDNYGMNWVRQAPGKGLEWVSGISYN SGTKAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TTVTVSS	192	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SDIGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VNKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCASYSNTFYVFGTG TKVTVLG

A21-4B06	50	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDSYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYN GGSKAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	194	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SNIGSYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VTRDRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNTFYVFGTG TKVTVLG
A24-1B05	52	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDKYGMNWVRQAPGKGLEWVSGISYN SGNTAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	196	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SDIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDNTFYVFGTG TKVTVLG
A23-3A08	54	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYN SGTTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	198	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SNIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNSNFYVFGTG TKVTVLG
A21-4C08	56	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDTYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYN AGNKAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	200	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SNVGSYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNTFYVFGTG TKVTVLG
A23-4D09	58	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSYD AGNTAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	202	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SNIGSYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VTRDRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNTFYVFGTG TKVTVLG
A23-3D03	60	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMNWVRQAPGKGLEWVSGISYN AGSTAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	204	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SDVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VTNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDNTFYVFGTG TKVTVLG
A21-1B03	62	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMNWVRQAPGKGLEWVSGISYN AGNKAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	206	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SNIGSYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VNRKPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCASYDNTFYVFGTG TKVTVLG
A21-3D10	64	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDNYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYD AGTTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	208	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGGTS SNIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VTNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGYSNTNFYVFGTG TKVTVLG
A21-3A10	66	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYN AGNKAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	210	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SNIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNSNFYVFGTG TKVTVLG
A21-4H04	68	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDSYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYN SGNKAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	212	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGTS SDIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNNNFYVFGTG TKVTVLG
A21-4F11	70	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMNWVRQAPGKGLEWVSGISYN GGTKAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	214	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGGTS SNIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VNDRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCASYDNTFYVFGTG TKVTVLG
A23-3G05	72	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDTYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYN SGTIAAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	216	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SNIGSYNYVSWYQHPGKAPKLMYD VSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDNTFYVFGTG TKVTVLG
A23-3A10	74	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDKYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYN AGSKAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	218	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SNIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VSDRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDNTFYVFGTG TKVTVLG

A25-1H04	76	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMNWRQAPGKGLEWVSGISYN SGNTAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	220	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGSS SDIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VSRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDSNTFYVFGTG TKVTVLG
A23-3B06	78	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMHWRQAPGKGLEWVSGISYN SGSKAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	222	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SDVGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VSRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDSNTFYVFGTG TKVTVLG
A23-4A09	80	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDNYGMNWRQAPGKGLEWVSGISYD SGNKAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	224	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGGSS SNIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCASYSSNTFYVFGTG TKVTVLG
A25-1D09	82	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMHWRQAPGKGLEWVSGISYN GGTIAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	226	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGGTS SDVGSYNVSWYQHPGKAPKLMYD VNKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNSNFYVFGTG TKVTVLG
A21-4E10	84	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMNWRQAPGKGLEWVSGVSYN AGNKAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	228	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SNVGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VSKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSSNTFYVFGTG TKVTVLG
A23-3C04	86	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDYGGMHWRQAPGKGLEWVSGISYD SGTTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	230	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGTS SDIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VTEPPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCASYSSNTFYVFGTG TKVTVLG
A23-3G06	88	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMNWRQAPGKGLEWVSGISYN SGNIAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	232	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGTS SNIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VNDRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDSNTFYVFGTG TKVTVLG
A24-1E09	90	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDKYGMHWRQAPGKGLEWVSGVSYN AGTTAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	234	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SNIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VTNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNSNFYVFGTG TKVTVLG
A23-3F03	92	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDYGGMHWRQAPGKGLEWVSGISYN SGNIAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	236	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGGSS SNIGSYNVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDSNTFYVFGTG TKVTVLG
A21-4F07	94	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMNWRQAPGKGLEWVSGISYN AGNKAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	238	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGTS SNVGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VSDRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNSNFYVFGTG TKVTVLG
A24-1A03	96	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMNWRQAPGKGLEWVSGISYN AGNTAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	240	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGGSS SNVGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VSKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNSNFYVFGTG TKVTVLG
A24-1H11	98	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMHWRQAPGKGLEWVSGISYN SGTTAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	242	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SDVGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VNKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCASYSSNTFYVFGTG TKVTVLG
A21-3D09	100	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDNYGMNWRQAPGKGLEWVSGISYN SGTKAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	244	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGTS SNVGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VNKRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNSNFYVFGTG TKVTVLG

A24-1D10	102	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDNYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYN SGNKAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	246	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGSS SDIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VTRDRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNNFYVFGTG TKVTVLG
A21-4B04	104	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYD AGNIAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	248	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSAGTS SNIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCASYSSNTFYVFGTG TKVTVLG
A23-4C12	106	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMNWRQAPGKGLEWVSGVSYN SGNKAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	250	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGTS SDVGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNTFYVFGTG TKVTVLG
A21-4G06	108	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDYGMINWRQAPGKGLEWVSGISYN AGTKAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	252	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSAGSS SNVGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNSNFYVFGTG TKVTVLG
A23-3E04	110	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDEYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSWN SGSIAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	254	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SDVGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCYSYSSTFYVFGTG TKVTVLG
A24-1C09	112	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMNWRQAPGKGLEWVSGISYN GGNKAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	256	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SNVGSYNVSWYQHPGKAPKLMYD VNDRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDSNTFYVFGTG TKVTVLG
A24-1C04	114	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDGYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYN SGSTAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	258	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SNIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VTKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNSNFYVFGTG TKVTVLG
A25-1H10	116	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSYN AGTTAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	260	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGGSS SDVGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNSNFYVFGTG TKVTVLG
A21-4D08	118	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDYGMINWRQAPGKGLEWVSGVSYN SGNKAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	262	QSALTQPASVSGSPGQSITISCGGTS SDVGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VNDRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNNFYVFGTG TKVTVLG
A24-1D08	120	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDNYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYN SGNTGYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	264	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSAGSS SNVVSYNVSWYQHPGKAPKLMYD VNKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDSNTFYVFGTG TKVTVLG
A24-1A08	122	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDAYGMHWVRQAPGKGLEWVSGISYD AGNTAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	266	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSS SNIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VNNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCASYSSNTFYVFGTG TKVTVLG
A21-4A07	124	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDYGMINWRQAPGKGLEWVSGVSYN SGSKAYADSVKGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	268	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSAGSS SNIGGYNVSWYQHPGKAPKLMYD VNDRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYSNSNFYVFGTG TKVTVLG
A24-1B09	126	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDRYGMHWVRQAPGKGLEWVSGVSYD GGTTAYADSVRGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQG TIVTVSS	270	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTS SNIGSYNVSWYQHPGKAPKLMYD VNKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDSNTFYVFGTG TKVTVLG

A24-1E07	128	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGF TFDEYGMHWVRQAPGKGLEWVSGI SYD AGSTAYADSVRGRFTISRDNKNSLYL QMNSLRAEDTALYYCAKGRSMDVWGQ TTVTVSS	272	QSALTQPASVSGSPGQSITISCAGSS SNVGGYNYVSWYQHPGKAPKLMIIYE VSNRPSGVSNRFSGSGSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCGSYDSNTFYVFGTG TKVTVLG
H21-3A07	130	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSNYMNVWRQAPGKGLEWVTVSYDS GNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGSRDAFDVWG QGTMVTVSSA	274	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRAS QSI SNRLAWYQKPGKAPKLLIYKAS NLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQQTNSFPLTFGGGTKV EIKRTV
H21-4D11	132	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSNYAMNVWRQAPGKGLEWVI I SYDS SSKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGSGKRDAFDVW GQGMVTVSSA	276	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCQAS QGI SNRLAWYQKPGKAPKLLIYKAS NLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQQTNSFPLTFGGGTKV EIKRTV
H21-3C11	134	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSNYAMHWVRQAPGKGLEWVVSYDG GNIYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGSGRDAFDVW GQGMVTVSSA	278	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRAS QSI SNRLAWYQKPGKAPKLLIYKAS SLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQQTNSFPLTFGGGTKV EIKRTV
H21-3A09	136	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSNYDIHWVRQAPGKGLEWVVSYDG SNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGSGKRDAFDVW GQGMVTVSSA	280	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRAS QSI SNRLAWYQKPGKAPKLLIYKAS NLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQQTNSFPLTFGGGTKV EIKRTV
H21-4H04	138	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVVSYDG GSKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGSGRDAFDVW GQGMVTVSSA	282	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCQAS QSI SSRLAWYQKPGKAPKLLIYKAS SLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQQTNSFPLTFGGGTKV EIKRTV
H23-3D08	140	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSDYDMHWVRQAPGKGLEWVVI SYDG GSKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGSGQRDAFDVW GQGMVTVSSA	284	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCQAS QGI SNRLAWYQKPGKAPKLLIYKAS NLETGVP SRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQQTNSFPLTFGGGTKV EIKRTV
H21-4D09	142	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSNYI NVWRQAPGKGLEWVSVSYDG GSIYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGSGRDAFDVW GQGMVTVSSA	286	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCQAS QGI RNRLAWYQKPGKAPKLLIYKAS NLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQQTNSFPLTFGGGTKV EIKRTV
H24-1D11	144	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARGSGRDAFDV WGQGMVTVSSA	288	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRAS QSI SSRLAWYQKPGKAPKLLIYKAS SLETGVP SRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQQTNSFPLTFGGGTKV EIKRTV

표 15

수득된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변영역의 폴리뉴클레오티드 서열

[0454]

항체명	중쇄 가변영역		경쇄 가변영역	
	서열번호	염기서열	서열번호	염기서열
A11-C07	17	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTCCGACGAAGCGGGTTC ACCTTTGACGAATATGGCATGCACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGCTGGCGTTTCATGGAAT TCTGGTAGCATTGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATCACTGAGAGCCGAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGA AGATATTCCGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	161	CAGTCTGCCTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACGGGATCAAGTAGC GATGTGGGTGGCTATAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCCAGGCAAGGCC CCCAAAGTATGATTTACGACGTAACA AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GCTTCTTACTTAGCAACACTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC

A11-G06	19	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGAATATGGCATGCACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCGTTTCATGGAAT TCTGGTAGCATTGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCACCTGAGAGCCGAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAAAGGA AGAATGTTGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	163	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACGGGATCAAGTAGC GATGTGGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTAACA AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACAATAACAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A12-C09	21	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGAATATGGCATGCACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCGTTTCATGGAAT TCTGGTAGCATTGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCACCTGAGAGCCGAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAAAGGA AGAACGATGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	165	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACGGGATCAAGTAGC GATGTGGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTAACA AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A12-E05	23	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGAATATGGCATGCACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCGTTTCATGGAAT TCTGGTAGCATTGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCACCTGAGAGCCGAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGA AGAATGATCGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	167	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GCGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACGGGATCAAGTAGC GATGTGGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTAACA AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACAATAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A12-E01	25	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGCAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGAATATGGCATGCACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCGTTTCATGGAAT TCTGGTAGCATTGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCACCTGAGAGCCGAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAAAGGA AGACTTTTGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	169	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACGGGATCAAGTAGC GATGTGGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTAACA AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT TCTTCTTACTCTAACAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A12-E04	27	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGAATATGGCATGCACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCGTTTCATGGAAT TCTGGTAGCATTGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCACCTGAGAGCCGAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAAAGGA AGAATGATGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	171	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACGGGATCAAGTAGC GATGTGGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTAACA AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GCTTCTTACAATAAACCCTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC

A12-F02	29	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGAATATGGCATGCACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCGTTTCATGGAAT TCTGGTAGCATTGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCACCTGAGAGCCGAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAAAGGA AGATATTTGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	173	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACGGGATCAAGTAGC GATGTGGGTGGCTATAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTAACA AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACGATAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A12-H04	31	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGAATATGGCATGCACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCGTTTCATGGAAT TCTGGTAGCATTGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCACCTGAGAGCCGAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAAAGGA AGACTTTGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	175	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACGGGATCAAGTAGC GATGTGGGTGGCTATAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTAACA AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAG GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTGCTTACTCTAACCCAATTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A23-3H04	33	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACACCTATGGGATGAACTGG TGAGACAGGCTCCAGGGAGGGTCTGGA GTGGGTGTCTGGCATTTCATATAATGG TGGTACCACAGCGTACGCTGACTCTGT GAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGA TAACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCA GATGAATTCACCTGAGAGCCGAGACACA GCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGAT ATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACTA CAGTTACCGTCTCCTCA	177	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC GATGTCCGTGGCTATAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAAC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACGATAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-4C03	35	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC CCTTTGACGCATATGGGATGAACGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATAATTCT GGTACCATAGCGTACGCTGACTCTGTG AAAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCACCTGAGAGCCGGGACACAG CCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGAT ATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACTA CAGTTACCGTCTCCTCA	179	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACCGGATCAAGTAGC GATATCGGTGGCTATAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC GATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A24-1G10	37	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC CCTTTGACGCCTATGGGATGCACTGGT GAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGGA GTGGGTGTCTGGCATTTCATATAATTCT TGGTACCAAAGCGTACGCTGACTCTGT GAAAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGA TAACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCA GATGAATTCACCTGAGAGCCGAGACACA GCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGAT ATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACTA CAGTTACCGTCTCCTCA	181	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATATCGGTGGCTATAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAAC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GCTTCTTACTCTAACTCCAATTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC

A24-1F07	39	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGgAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACGCCTATGGGATGCATGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCGTTTCATATAATTCT GGTACCACAGCGTACGCTGACTCTGTG AGAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCAGGACACAG CCCTGACTATTGTGCTAGAGGAAGAT ATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGACTAC AGTTACCGTCTCCTCA	183	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATGTCGGTAGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGAGCTTACC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAACTCCAATTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-4B10	41	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACGAATATGGGATGCACGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATAATTCT GGTAACAAAGCGTACGCTGACTCTGTG AGAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCGGGACACAG CCCTGACTATTGTGCTAGAGGAAGAT ATTCGGATGTGTGGGGCCAGGAACTA CAGTTACCGTCTCCTCA	185	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACGATAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-4G04	43	gAAGTGCAGCTGTCGAGAGTGGGGGAG GCTTGGTACAACcTgGAAgAtCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACAGCTATGGGATGCATGGG TGAGACAGGCTCAGGGAAGGGTCTGGA GTGGTGTCTGGCATTTCATATAATGGT GGTAACACAGCGTACGCTGACTCTGTG AGAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGAT AAGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAGA TGAATTCAGTACGAGCCGAGGACACAG CCCTGACTATTGTGCTAGAGGAAGAT ATTCGGATGTGTGGGGCCAGGAACTAC AGTTACCGTCTCCTCA	187	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAAC GAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAACAACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A23-3H05	45	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACGCATATGGGATGAACGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTGGCATTTCATATAATTCTG GTACCATAGCGTACGCTGACTCTGTGA AAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGATA ACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAGA TGAATTCAGTACGAGCCGGGACACAGC CCTGACTATTGTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGAACTAC AGTTACCGTCTCCTCA	189	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATGTCGGTAGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGAGCTTACC AATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAACTCCAATTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-3A09	47	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACAACTATGGGATGAACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCATTTCATATAAT TCTGGTACCAAGCGTACGCTGACTCT GTGAAAGGCAGATTCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCAGTACGAGCCGAGGAC ACAGCCCTGACTATTGTGCTAGAGGA AGATATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	191	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC GATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAAC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GCTTCTTACTCTAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC

A21-4B06	49	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACAGCTATGGGATGCATGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGCTGGCATTTCATATAATGGTG GTAGCAAAGCGTACGCTGACTCTGTGA GAGGCAGATTCACTATCCTCAGAGATA ACGCCAAAACAGCTTATACCTGCAGAT GAATTCAGTGAAGCCAGGACACAGCC CTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGATAT TCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACCTACA GTTACCGTCTCCTCA	193	CAGTCTGCCTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATATCGGTAGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTACC GATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAGCAACACTTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A24-1B05	51	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACAAAATATGGGATGAACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGCTGGCATTTCATATAAT TCTGGTAACACAGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATTCACTATCCTCAGA GATAACGCCAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCAGTGAAGCCAGGAC ACAGCCCTGACTATTGTGCTAGAGGA AGATATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTACCGTCTCCTCA	195	CAGTCTGCCTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC GATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAGCAACACTTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A23-3A08	53	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACGCATATGGGATGCACGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTTGGCATTTCATATAATTCTG GTACCACAGCGTACGCTGACTCTGTGA AAGGCAGATTCACTATCCTCAGAGATA ACGCCAAAACAGCTTATACCTGCAGA TGAATTCAGTGAAGCCGGGACACAGC CCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACCTAC AGTTACCGTCTCCTCA	197	CAGTCTGCCTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAACTCCAATTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-4C08	55	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACACATATGGGATGCACGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTTGGCATTTCATATAATGCCG GTAACAAAGCGTACGCTGACTCTGTGA GAGGCAGATTCACTATCCTCAGAGATA ACGCCAAAACAGCTTATACCTGCAGA TGAATTCAGTGAAGCCGGGACACAGC CCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACCTAC AGTTACCGTCTCCTCA	199	CAGTCTGCCTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATGTCCGTAGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAAC AATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAGCAACACTTTCTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A23-4D09	57	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGCCTATGGGATGCACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGCTGGCGTTTCATATGAT GCTGGTAACACAGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATTCACTATCCTCAGA GATAATGCCAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCAGTGAAGCCAGGAC ACAGCCCTGACTATTGTGCTAGAGGA AGATATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTACCGTCTCCTCA	201	CAGTCTGCCTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATATCGGTAGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTACC GATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAGCAACACTTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC

A23-3D03	59	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGCATATGGGATGAACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGG AGTGGGTGTCTGGCATTTCATATAATG CTGGTAGCACAGCGTACGCTGACTCTG TGAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGAG ATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTGC AGATGAATCACTGAGAGCCGGGACAC AGCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAG ATATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAAC TACAGTTACCGTCTCCTCA	203	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTCGATC ACCATTTCTGCACCGGATCAAGTAGC GATGTCCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTACC AATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACGATAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-4B03	61	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC CCTTTGACGCATATGGGATGAACTGGT GAGACAGGCTCCAGGGAGGGTCTGGAG TGGGTGTCCGCATTTTCATATAATGCTG GTAACAAAGCGTACGCTGACTCTGTGA GAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGATA ACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAGA TGAATCACTGAGAGCCGAGACACAGC CCTGTACTATTTGCTAGAGGAAGATAT TCGGATGTGTGGGGCCAGGGAAC GTTACCGTCTCCTCA	205	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATATCGGTAGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAAC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GCTTCTTACTCTAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-3D10	63	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACAACATATGGGATGAACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCATTTCATATGAT GCTGGTACCACAGCGTACGCTGACTCT GTGAAAGGCAGATTCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATCACTGAGAGCCGAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAAAGGA AGATATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	207	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGAAACAAGTAGC AATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTACC AATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACTCTAACCAACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-3A10	65	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC CCTTTGACGCATATGGGATGCACGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTGGCATTTCATATAATGCTG GTAACAAAGCGTACGCTGACTCTGTGA GAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGATA ACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAGA TGAATCACTGAGAGCCGGGACACAGC CCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAAC AGTTACCGTCTCCTCA	209	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACTCTAACCAACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-4H04	67	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACAGCTATGGGATGAACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCCGGCATTTCATATAAT TCTGGTAACAAAGCGTACGCTGACTCT GTGAAAGGCAGATTCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATCACTGAGAGCCGAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGA AGATATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	211	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGAAACAAGTAGC GATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACTCTAACCAACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC

A21-4F11	69	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGCATATGGGATGAACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCATTTCATATAAT GGTGGTACC AAAGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCACTGAGAGCCGAGGAT ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGA AGATATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	213	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCGCGGATCAAGTAGC AATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAAC GATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GCTTCTTACTCTAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A23-3G05	71	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACACATATGGGATGCACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCATTTCATATAAT TCTGGTACCATAGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCACTGAGAGCCGAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGA AGATATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	215	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCGCGGATCAAGTAGC AATATCGGTAGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC AATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACGATAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A23-3A10	73	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC CCTTTGACAAATATGGGATGCACTGGT GAGACAGGCTCCAGGGAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATAATGCT GGTAGCAAAGCGTACGCTGACTCTGTG AAAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATCACTGAGAGCCGAGACACAG CCCTGTACTATTGGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGA AGTTACCGTCTCCTCA	217	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCGCGGATCAAGTAGC AATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC GATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACGATAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A25-1H04	75	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGCATATGGGATGAACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCATTTCATATAAT TCTGGTAAACACAGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCACTGAGAGCCGAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGA AGATATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTTACCGTCTCCTCA	219	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCGCGGATCAAGTAGC GATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC GAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACGATAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A23-3B06	77	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC CCTTTGACGCTATGGGATGCACGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTGGCATTTCATATAATTCTG GTAGCAAAGCGTACGCTGACTCTGTGA AAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGATA ACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAGA TGAATCACTGAGAGCCGGGACACAGC CCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGA AGTTACCGTCTCCTCA	221	CAGTCTGCACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCGCGGATCAAGTAGC GATGTGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC GAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACGATAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC

A23-4A09	79	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACAACTATGGGATGAACTGGT GAGACAGGCTCCAGGAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATGATTCT GGTAACAAAGCGTACGCTGACTCTGTG AAAGGCAGATTCATATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCGAGACACAG CCCTGACTATTTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAAC AGTTACCGTCTCCTCA	223	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCGGCGGATCAAGTAGC AATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTACC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GCTTCTTACTCTAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A25-1D09	81	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTTACGCATATGGGATGACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGG AGTGGGTGTCTGGCATTTCATATAATG GTGTACCATAGCGTACGCTGACTCTG TGAAGGCAGATTCATATCTCCAGAG ATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTGC AGATGAATTCAGTACGAGCCGGGACAC AGCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAG ATATTGGATGTGTGGGGCCAGGGAAC TACAGTTACCGTCTCCTCA	225	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCGGCGGAAACAGTAGC GATGTCCGTAGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAAC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACTCTAACCCAATTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-4E10	83	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACCCCTATGGGATGAACTGGT GAGACAGGCTCCAGGAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCGTTTCATATAACGCT GGTAACAAAGCGTACGCTGACTCTGTG AGAGGCAGATTCATATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCGAGACACAG CCCTGTACTATTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAAC AGTTACCGTCTCCTCA	227	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACCGGATCAAGTAGC AATGTCCGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACTCTAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A23-3C04	85	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGgAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACACATATGGGATGATGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATGATTCT GGTACCACAGCGTACGCTGACTCTGTG AAAGGCAGATTCATATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG TGAATTCAGTACGAGCCAGGACACAGC CCTGTACTATTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAAC AGTTACCGTCTCCTCA	229	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGAACAGTAGC GATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTACC GAGCCCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GCTTCTTACTCTAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A23-3G06	87	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGG GCTTGGTACAACCTGgAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACGCATATGGGATGAACTGGT GAGACAGTCCAGGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATAAATTCT GGTAACATAGCGTACGCTGACTCTGTG AGAGGCAGATTCATATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCAGGACACAG CCCTGACTATTTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAAC AGTTACCGTCTCCTCA	231	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCGCCGGAACAGTAGC AATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAAC GATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACGATAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC

A24-1E09	89	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTCA CCTTTGACAAATATGGGATGCATGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCGTTTCATATAATGCT GGTACCACAGCGTACGCTGACTCTGTG AGAGGCAGATTCATATCTCCAGAGAT AACGCAAAAACAGCTTATACCTGCAGA TGAATTCAGTGAAGCCAGGACACAGC CCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACACT AGTTACCGTCTCCTCA	233	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACCGGATCAAGTAGC AATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTACC AATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAG GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAACTCAATTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A23-3F03	91	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACACATATGGGATGACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCATTTCATATAAT TCTGGTAACATAGCGTACGCTGACTCT GTGAAAGGCAGATTCATATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCAGTGAAGCCAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGA AGATATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTACCGTCTCCTCA	235	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATATCGGTAGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTAACA AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACGATAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-4F07	93	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC CCTTTGACCCCTATGGGATGAACTGGG TGAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGA GTGGGTGTCTGGCATTTCATATAATGC TGGTAACAAAGCGTACGCTGACTCTGT GAAAGGCAGATTCATATCTCCAGAGA TAACGCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTGAAGCCAGGACACAG CCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGAT ATTTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAAC CAGTTACCGTCTCCTCA	237	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGAACAAGTAGC AATGTCCGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC GATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAACTCAATTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A24-1A03	95	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGCATATGGGATGAACGGG TGAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGA GTGGGTGTCTGGCATTTCATATAATGC TGGTAACACAGCGTACGCTGACTCTGT GAAAGGCAGATTCATATCTCCAGAGA TAACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCA GATGAATTCAGTGAAGCCGGGACACA GCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGA TATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAAC ACAGTTACCGTCTCCTCA	239	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATGTCCGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAACTCAATTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A24-1H11	97	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGCATATGGGATGACTGG GTGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTG GAGTGGGTGTCTGGCATTTCATATAAT TCTGGTACCACAGCGTACGCTGACTCT GTGAGAGGCAGATTCATATCTCCAGA GATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTG CAGATGAATTCAGTGAAGCCAGGAC ACAGCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGA AGATATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGA ACTACAGTACCGTCTCCTCA	241	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACCGGATCAAGTAGC GATGTCCGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGAAGTTAAC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GCTTCTTACTCTAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC

A21-3D09	99	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACAACTATGGGATGAACGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATAATTCT GGTACCAAAGCGTACGCTGACTCTGTG AAAGGCAGATTCATATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCGGGACACAG CCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGAT ATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACCTA CAGTTACCGTCTCCTCA	243	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGAACAGTAGC AATGTCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAAC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACTCTAACTCCAATTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A24-1D10	101	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACAACTATGGGATGCACTGGT GAGACAGGCTCCAGGGAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATAATTCT GGTAACAAAGCGTACGCTGACTCTGTG AAAGGCAGATTCATATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCGGGACACAG CCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACCTA AGTTACCGTCTCCTCA	245	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC GATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTACC GATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACTCTAAACAATTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-4B04	103	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACGCTATGGGATGACAGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATGATGCT GGTAACATAGCGTACGCTGACTCTGTG AGAGGCAGATTCATATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCGGGACACAG CCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGATA ATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACCTA CAGTTACCGTCTCCTCA	247	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGAACAAGTAGC AATATCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAGC AATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GCTTCTTACTCTAGCAACACTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A23-4C12	105	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACGCTATGGGATGAACGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATAATTCT GGTAACAAAGCGTACGCTGACTCTGTG AGAGGCAGATTCATATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCGGGACACAG CCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGATA ATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACCTA CAGTTACCGTCTCCTCA	249	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGAACAAGTAGC GATGTCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTACC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACTCTAGCAACACTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-4G06	107	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGCGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACACATATGGGATGAACTGGT GAGACAGGCTCCAGGGAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATAATGCT GGTACCAAAGCGTACGCTGACTCTGTG AGAGGCAGATTCATATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCGGGACACAG CCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACCTA AGTTACCGTCTCCTCA	251	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC AATGTCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCACAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTAACA AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACTCTAACTCCAATTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC

A23-3E04	109	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTg _g AAGATCCCTTA GACTCTCTTGGCAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACAAATATGGGATGCACTGGG TGAGACAGGCTCCGGGAAGGGTCTGGA GTGGGTGTCTGGCATTTCATATAATGC TGGTACCACAGCGTACGCTGACTCTGT GAAAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGA TAACCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGGACACAG CCCTGACTATTGTGCTAGAGGAAGAT ATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACTA CAGTTACCGTCTCCTCA	253	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACCGGATCAAGTAGC GATGTCCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGAGTTACC GATCGCCCTCGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAACTCAATTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A24-1C09	111	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAAGATCCCTT AGACTCTCTTGGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGCATATGGGATGAACGGG TGAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGA GTGGGTGTCTGGCATTTCATATAATGG TGTAACAAAGCGTACGCTGACTCTGT GAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGA TAACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCA GATGAATTCAGTACGAGCCGGGACACA GCCCTGACTATTGTGCTAGAGGAAGA TATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACT ACAGTTACCGTCTCCTCA	255	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACCGGAACAAGTAGC AATGTCCGGTAGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAAC GATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACGATAGCAACACTTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A24-1C04	113	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGGCAGCAAGCGGGTTC CCTTTGACGATATGGGATGACCGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATAAATTCT GGTAGCACAGCGTACGCTGACTCTGTG AGAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCGGGACACAG CCCTGACTATTGTGCTAGAGGAAGAT ATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACTA CAGTTACCGTCTCCTCA	257	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCACCGGAACAAGTAGC AATATCCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTACC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAACTCAATTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A25-1H10	115	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTg _g AAGATCCCTT AGACTCTCTTGGCAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACGCATATGGGATGCACTGGG TGAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGA GTGGGTGTCTGGCGTTTCATATAATGC TGGTACCACAGCGTACGCTGACTCTGT GAGAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGA TAACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCGGGACACAG CCCTGACTATTGTGCTAGAGGAAGAT ATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACTA CAGTTACCGTCTCCTCA	259	CAGTCTGCCTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTTCGATC ACCATTTCTGCAGCGGATCAAGTAGC GATGTCCGGTGGCTATAAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGAAAGTTAGC AATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTCTTACTCTAACTCAATTTTTAC GTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCTTGGGC
A21-4D08	117	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAAGATCCCTTA GACTCTCTTGGCAGCAAGCGGGTTC CCTTTGACACATATGGGATGCACGGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCGTTTCATATAAATTCT GGTAACAAAGCGTACGCTGACTCTGTG AAAGGCAGATTCACTATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCGGGACACAG CCCTGACTATTGTGCTAGAGGAAGAT ATTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACTA CAGTTACCGTCTCCTCA	261	CAGGCGGAGTGGGTCCGGCGGTGGCG GATCGCAGTCTGCCTTACTCAGCCAG CCAGTGTGTCTGGGAGTCTGGACAGT CGATCACCATTTCTGCGCGGAACAA GTAGCGATGTCCGTGGCTATAAATTATG TGTCTGGTACCAGCAGCACCAGGCA AGGCCCCAACTGATGATTTACGACG TTAACGATCGCCCTCAGGGGTCTCCA ATCGCTTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAA ACACAGCCTCCCTGACTATCAGCGGCC TCCAAGCTGAAGACGAGGCTGATTATT ATTGTGGTCTTACTCTAAACAATT TTTACGTTTTCGGAACCGGGACAAAGG TGACCGTCTTGGGC

A24-1D08	119	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGGCGAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACAACTATGGGATGCACTGGT GAGACAGGCTCCAGGGAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATAATTCT GGTAACACAGGGTACGCTGACTCTGTG AGAGGCAGATTCATATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCGAGACACAG CCCTGTACTATTTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACACTAC AGTTACCGTCTCCTCA	263	CAGGCGGAGGTGGGTCCGGCGGTGGCG GATCGCAGTCTGCCTACTCAGCCAG CCAGTGTGTCTGGGAGTCTCGACAGT CGATCACCATTCTCGCCGGATCAA GTAGCAATGTCGTGAGCTATAATTATG TGTCTGGTACCAGCAGCACCCAGGCA AGGCCCCCAAACCTGATGATTTACGACG TTAACAAGCGCCCTCAGGGGTCTCCA ATCGCTTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAA ACACAGCCTCCCTGACTATCAGCGGCC TCCAAGCTGAAGACGAGGCTGATTATT ATTGTGGTTCTTACGATAGCAACACTT TTTACGTTTTTCGGAACCGGGACAAAGG TGACCGTCTTGGGC
A24-1A08	121	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGGCGAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACGCATATGGGATGCACTGGG TGAGACAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGG AGTGGGTGTCTGGCATTTCATATGATG CTGGTAACACAGCGTACGCTGACTCTG TGAGAGGCAGATTCATATCTCCAGAG ATAACGCCAAAAACAGCTTATACCTGC AGATGAATTCAGTACGAGCCGAGGACA CAGCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAA GATATTCCGATGTGTGGGGCCAGGGA CTACAGTTACCGTCTCCTCA	265	CAGTCTGCCTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTCTGATC ACCATTTCTGCACCGGATCAAGTAGC AATATCGGTGGCTATAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGAAGTTAAC AATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GCTTCTTACTCTAGCAACACTTTTTAC GTTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCCTTGGGC
A21-4A07	123	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGA GGCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTT AGACTCTCTTGGCGAGCAAGCGGGTTC ACCTTTGACACCTATGGGATGCACTGGG TGAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGA GTGGGTGTCTGGCGTTTCATATAATT TGGTAGCAAAGCGTACGCTGACTCTGT GAAAGGCAGATTCATATCTCCAGAGA TAACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCA GATGAATTCAGTACGAGCCGGGACACA GCCCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGA TATTCCGATGTGTGGGGCCAGGGAAC ACAGTTACCGTCTCCTCA	267	CAGTCTGCCTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTCTGATC ACCATTTCTGCACCGGATCAAGTAGC AATATCGGTGGCTATAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGAAGTTAAC GATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACTCTAACTCCAATTTTTAC GTTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCCTTGGGC
A24-1B09	125	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGAG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGGCGAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACAGATATGGGATGCACTGGT GAGACAGGCTCCAGGAAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCGTTTCATATGATGGT GGTACCACAGCGTACGCTGACTCTGTG AGAGGCAGATTCATATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAGA TGAATTCAGTACGAGCCAGGACACAGC CCTGTACTATTGTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACACTAC AGTTACCGTCTCCTCA	269	CAGTCTTACTTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTCTGATC ACCATTTCTGCACCGGAACAAGTAGC AATATCGGTAGCTATAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGACGTTAAC AAGCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACGATAGCAACACTTTTTAC GTTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCCTTGGGC
A24-1E07	127	GAAGTGCAGCTGGTCGAGAGTGGGGGG GCTTGGTACAACCTGGAAGATCCCTTA GACTCTCTTGGCGAGCAAGCGGGTTCA CCTTTGACGAATATGGGATGCACTGGT GAGACAGGCTCCAGGGAGGGTCTGGAG TGGGTGTCTGGCATTTCATATGATGCT GGTAGCACAGCGTACGCTGACTCTGTG AGAGGCAGATTCATATCTCCAGAGAT AACGCCAAAAACAGCTTATACCTGCAG ATGAATTCAGTACGAGCCGAGACACAG CCCTGTACTATTTGCTAGAGGAAGATA TTCGGATGTGTGGGGCCAGGGAACACTAC AGTTACCGTCTCCTCA	271	CAGTCTGCCTACTCAGCCAGCCAGT GTGTCTGGGAGTCTGGACAGTCTGATC ACCATTTCTGCACCGGATCAAGTAGC AATGTGGTGGCTATAATTATGTGTCC TGGTACCAGCAGCACCAGGCAAGGCC CCCAAACCTGATGATTTACGAAGTTAGC AATCGCCCTCAGGGGTCTCCAATCGC TTTTCTGGCAGTAAAAGCGGAAACACA GCCTCCCTGACTATCAGCGGCTCCAA GCTGAAGACGAGGCTGATTATTATTGT GGTTCTTACGATAGCAACACTTTTTAC GTTTTTCGGAACCGGGACAAAGGTGACC GTCCTTGGGC

H21-3A07	129	CAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGA GGTGTGGTCCAACCCGGTAAGTCTCTG AGACTCTCCTGCGCAGCCTCTGGCTTT ACATTCAGTAACTACTACATGAATTGG GTCAGACAGGCTCCAGGAAAAGGCTTG GAGTGGGTGGCCACTGTTTCTTACGAT AGCGGCAACAATACTATGCAGATTCT GTGAAAGGGCGATTACCATTTCAGA GACAACTCTAAGAACACTCTTTATCTG CAGATGAATAGCCTGAGAGCTGAAGAC ACTGCCGTTTACTATTGTGCGAGGGGG AGTTGAAGACGGGATGCTTTTGACGTG TGGGGCCAGGGCACAAATGGTCACCGTA TCATCA	273	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCC ACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTGCGAGCTAGTCAG AGTATTAGTAACCGGTTGGCTTGGTAT CAGCAGAAAACAGGAAAGCCCTAAG CTCCTGATCTATAAGGCATCTAACTTA GAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT GATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAG ACGAACAGTTTCCCTCTCACITTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
H21-4D11	131	CAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGA GGTGTGGTCCAACCTGGAAGGCTCTG AGACTCTCCTGCGCAGCCTCTGGATTT ACATTCAGTAACTACGCCATGAATTGG GTCAGACAGGCTCCAGGAAAAGGCTTG GAGTGGGTGGCCATTATTTCTTACGAT AGCAGCAGCAAATACTATGCAGATTCT GTGAAAGGGCGATTACCATTTCAGA GACAACTCTAAGAACACTCTTTATCTG CAGATGAATAGCCTGAGAGCTGAAGAC ACTGCCGTTTACTATTGTGCGAGGGGG AGTGGGAAGCGGGATGCTTTTGACGTG TGGGGCCAGGGCACAAATGGTCACCGTA TCATCA	275	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCC ACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCAAGCTAGTCAG GGTATTAGTAACCGGTTGGCTTGGTAT CAGCAGAAAACAGGAAAGCCCTAAG CTCCTGATCTATAAGGCATCTAACTTA CAAAGTAGGGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT GATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAG ACGAACAGTTTCCCTCTCACITTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
H21-3C11	133	CAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGA GGTGTGGTCCAACCTGGAAGGCTCTG AGACTCTCCTGCGCAGCCTCTGGCTTT ACATTCAGTAACTACGCCATGCATTGG GTCAGACAGGCTCCAGGAAAAGGCTTG GAGTGGGTGGCCGTTGTTTCTTACGAT GGCGGCAACATACTATGCAGATTCT GTGAAAGGGCGATTACCATTTCAGA GACAACTCTAAGAACACTCTTTATCTG CAGATGAATAGCCTGAGAGCTGAAGAC ACTGCCGTTTACTATTGTGCGAGGGGG AGTGGGCGGGGATGCTTTTGACGTG TGGGGCCAGGGCACAAATGGTCACCGTA TCATCA	277	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCC ACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTGCGAGCTAGTCAG AGTATTAGTAACCGGTTGGCTTGGTAT CAGCAGAAAACAGGAAAGCCCTAAG CTCCTGATCTATAAGGCATCTAGCTTA CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT GATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAG ACGAACAGTTTCCCTCTCACITTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
H21-3A09	135	CAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGA GGTGTGGTCCAACCTGGAAGGCTCTG AGACTCTCCTGCGCAGCCTCTGGCTTT ACATTCAGTAACTACGACATTATTGG GTCAGACAGGCTCCAGGAAAAGGCTTG GAGTGGGTGGCCGTTGTTTCTTACGAT GGCAGCAACACATACTATGCAGATTCT GTGAAAGGGCGATTACCATTTCAGA GACAACTCTAAGAACACTCTTTATCTG CAGATGAATAGCCTGAGAGCTGAAGAC ACTGCCGTTTACTATTGTGCGAGGGGG AGTGGGAAGCGGGATGCTTTTGACGTG TGGGGCCAGGGCACAAATGGTCACCGTA TCATCA	279	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCC ACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTGCGAGCTAGTCAG AGTATTAGTAACCGGTTGGCTTGGTAT CAGCAGAAAACAGGAAAGCCCTAAG CTCCTGATCTATAAGGCATCTAACTTA CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGAAAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT GATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAG ACGAACAGTTTCCCTCTCACITTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

H21-4H04	137	CAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGA GGTGTGGTCCAACCCGTTAAGTCTCT GAGACTCTCTGCGCAGCCTCTGGCTT TACACTTAGTAGCTACGCCATTCATTG GGTCAGACAGGCTCCAGGAAAAGGCTT GGAGTGGGTGGCCGTTTCTTACGA TGGCGGCAGCAAATACTATGCAGATTC TGTGAAAGGGCGATTCCACATTTCCAG AGACAACCTAAGAACACTCTTTATCT GCAGATGAATAGCCTGAGAGCTGAAGA CACTGCCGTTTACTATTGTGCGAGGGG GAGTGGGAGGCGGGATGCTTTGACGT GTGGGGCCAGGGCACAATGGTCACCGT ATCATCA	281	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCC ACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCAAGCTAGTCAG AGTATTAGTAGCCGGTTGGCTTGGTAT CAGCAGAAAACAGGAAAGCCCTAAG CTCCTGATCTATAAGGCATCTAGCTTA CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCGGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT GATTTTGAACCTACTATTGTCAACAG ACGAAACAGTTTCCCTCTCACTTTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
H23-3D08	139	CAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGA GGTGTGGTCCAACCTGGAAGGTCTCTG AGACTCTCCTGCGCAGACTCTGGCTTT ACATTCAGTGAAGTACGACATGCATTGG GTCAGACAGGCTCCAGGAAAAGGCTTG GAGTGGGTGGCCGTTATTTCTTACGAT GGCGGCAGCAAATACTATGCAGATTCT GTGAAAGGGCGATTCCACATTTCCAGA GACAACCTAAGAACACTCTTTATCTG CAGATGAATAGCCTGAGAGCTGAAGAC ACTGCCGTTTACTATTGTGCGAGGGGG AGTGGGCAGGCGGGATGCTTTGACGTG TGGGGCCAGGGCACAATGGTCACCGTA TCATCA	283	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCC ACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCAAGCTAGTCAG GGTATTAGTAACCGGTTGGCTTGGTAT CAGCAGAAAACAGGAAAGCCCTAAG CTCCTGATCTATAAGGCATCTAACTTA GAAACTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT GATTTTGAACCTACTATTGTCAACAG ACGAAACAGTTTCCCTCTCACTTTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
H21-4D09	141	CAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGA GGTGTGGTCCAACCTGGAAGGTCTCTG AGACTCTCCTGCGCAGCCTCTGGCTTT ACATTCAGTAACTACTACATTAATTGG GTCAGACAGGCTCCAGGAAAAGGCTTG GAGTGGGTGGCCAGTGTCTTACGAT GGCGGCAGCATATACTATGCAGATTCT GTGAAAGGGCGATTCCACATTTCCAGA GACAACCTAAGAACACTCTTTATCTG CAGATGAATAGCCTGAGAGCTGAAGAC ACTGCCGTTTACTATTGTGCGAGGGGG AGTGGGAGGCGGGATGCTTTGACGTG TGGGGCCAGGGCACAATGGTCACCGTA TCATCA	285	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCC ACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCAAGCTAGTCAG GGTATTGTAACCGGTTGGCTTGGTAT CAGCAGAAAACAGGAAAGCCCTAAG CTCCTGATCTATAAGGCATCTAACTTA CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT GATTTTGAACCTACTATTGTCAACAG ACGAAACAGTTTCCCTCTCACTTTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
H24-1D11	143	CAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGA GGTGTGGTCCAACCTGGAAGGTCTCTG AGACTCTCCTGCGCAGCCTCTGGCTTT ACATTCAGTAGCTACGCCATGCACTGG GTCAGACAGGCTCCAGGAAAAGGCTTG GAGTGGGTGGCCGTTATCTTACGAT GGTAGCAATAAGTACTATGCAGATTCT GTGAAAGGGCGATTCCACATTTCCAGA GACAACCTAAGAACACTCTTTATCTG CAGATGAATAGCCTGAGAGCTGAAGAC ACTGCCGTTTACTATTGTGCGAGGGGG AGTGGGGACGCGGGATGCTTTGACGTG TGGGGCCAGGGCACAATGGTCACCGTA TCATCA	287	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCC ACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGGCGGCGAGTCAG AGTATTAGTAGCCGGTTGGCTTGGTAT CAGCAGAAAACAGGAAAGCCCTAAG CTCCTGATCTATAAGGCATCTAGCTTA GAAACTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGC GGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAT GATTTTGAACCTACTATTGTCAACAG ACGAAACAGTTTCCCTCTCACTTTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

표 16

선별된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변영역의 CDR3 서열

[0455]

클론명	중쇄 가변 영역				경쇄 가변영역			
	서열번호	CDR1	CDR2	CDR3	서열번호	CDR1	CDR2	CDR3
A11-C07	18	EYGMH	GVSWNSGSIA YADSVRG	GRYSVDV	162	TGSSSDVGGYN YVS	DVTKRPS	ASYSSNIFYY

A11-G06	20	EYGMH	GVSWN S G S I A Y A D S V R G	GRMLDV	164	TGSSSDVGGYN YVS	DVTKRPS	GSYNNNTFYV
A12-C09	22	EYGMH	GVSWN S G S I A Y A D S V R G	GRTMDV	166	TGSSSDVGGYN YVS	DVTKRPS	GSYSSNTFYV
A12-E05	24	EYGMH	GVSWN S G S I A Y A D S V R G	GRSLDV	168	TGSSSDVGGYN YVS	DVTKRPS	ASYSSNTFYV
A12-E01	26	EYGMH	GVSWN S G S I A Y A D S V R G	GRLLDV	170	TGSSSDVGGYN YVS	DVTKRPS	GSYSNNNFYV
A12-E04	28	EYGMH	GVSWN S G S I A Y A D S V R G	GRLFDV	172	TGSSSDVGGYN YVS	DVTKRPS	GSYSNSNFYV
A12-F02	30	EYGMH	GVSWN S G S I A Y A D S V R G	GRYLDV	174	TGSSSDVGGYN YVS	DVTKRPS	GSYDSNTFYV
A12-H04	32	EYGMH	GVSWN S G S I A Y A D S V R G	GRLLDV	176	TGSSSDVGGYN YVS	DVTKRPS	GAYSNTNFYV

표 17

선별된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변영역의 CDR 서열

[0456]

클론명	중쇄 가변영역				경쇄 가변영역			
	서열번호	CDR1	CDR2	CDR3	서열번호	CDR1	CDR2	CDR3
A23-3H04	34	TYGMN	G I S Y N G G T T A Y A D S V R G	GRYSDV	178	GGSSSDVGGYNYV S	DVNRKPS	GSYDSNTFYV
A24-1G10	38	AYGMH	G I S Y N S G T K A Y A D S V K G	GRYSDV	182	GGSSSNIGGYNYV S	DVNRKPS	ASYSNSNFYV
A24-1F07	40	AYGMH	G V S Y N S G T T A Y A D S V R G	GRYSDV	184	SGSSSNVGSYNYV S	DVTKRPS	GSYSNSNFYV
A21-4B10	42	EYGMH	G I S Y N S G N K A Y A D S V R G	GRYSDV	186	SGSSSNIGGYNYV S	DVSKRPS	GSYDSNTFYV
A21-4G04	44	SYGMH	G I S Y N G G N T A Y A D S V R G	GRYSDV	188	SGSSSNIGGYNYV S	DVNERPS	GSYSNNNFYV
A23-3H05	46	AYGMN	G I S Y N S G T I A Y A D S V K G	GRYSDV	190	GGSSSNVGGYNYV S	DVSNRPS	GSYSNSNFYV
A21-3A09	48	NYGMN	G I S Y N S G T K A Y A D S V K G	GRYSDV	192	SGSSSDIGGYNYV S	DVNRKPS	ASYSSNTFYV
A21-4B06	50	SYGMH	G I S Y N G G S K A Y A D S V R G	GRYSDV	194	SGSSSNIGSYNYV S	DVTDRPS	GSYSSNTFYV
A24-1B05	52	KYGMN	G I S Y N S G N T A Y A D S V R G	GRYSDV	196	AGSSSDIGGYNYV S	DVSKRPS	GSYDSNTFYV
A23-3A08	54	AYGMH	G I S Y N S G T T A Y A D S V K G	GRYSDV	198	AGSSSNIGGYNYV S	DVSKRPS	GSYSNSNFYV
A21-4C08	56	TYGMH	G I S Y N A G N K A Y A D S V R G	GRYSDV	200	SGSSSNVGSYNYV S	DVNNRPS	GSYSSNTFYV
A23-4D09	58	AYGMH	G V S Y D A G N T A Y A D S V R G	GRYSDV	202	SGSSSNIGSYNYV S	DVTDRPS	GSYSSNTFYV
A23-3D03	60	AYGMN	G I S Y N A G S T A Y A D S V R G	GRYSDV	204	TGSSSDVGGYNYV S	DVTNRPS	GSYDSNTFYV
A21-4B03	62	AYGMN	G I S Y N A G N K A Y A D S V R G	GRYSDV	206	SGSSSNIGSYNYV S	DVNRKPS	ASYSSNTFYV
A21-3D10	64	NYGMH	G I S Y D A G T T A Y A D S V K G	GRYSDV	208	GGTSSNIGGYNYV S	DVTNRPS	GSYSNTNFYV
A21-3A10	66	AYGMH	G I S Y N A G N K A Y A D S V R G	GRYSDV	210	AGSSSNIGGYNYV S	DVSKRPS	GSYSNSNFYV
A21-4H04	68	SYGMH	G I S Y N S G N K A Y A D S V K G	GRYSDV	212	SGTSSDIGGYNYV S	DVSKRPS	GSYSNNNFYV
A21-4F11	70	AYGMN	G I S Y N G G T K A Y A D S V R G	GRYSDV	214	GGTSSNIGGYNYV S	DVNRPS	ASYSSNTFYV
A23-3G05	72	TYGMH	G I S Y N S G T I A Y A D S V R G	GRYSDV	216	AGSSSNIGSYNYV S	DVSNRPS	GSYDSNTFYV
A23-3A10	74	KYGMH	G I S Y N A G S K A Y A D S V K G	GRYSDV	218	AGSSSNIGGYNYV S	DVSDRPS	GSYDSNTFYV

A25-1H04	76	AYGMN	GISYNSGNTAYADSVR G	GRYSDV	220	AGSSSDIGGYNYV S	DVSRPS	GSYDSNTFYV
A23-3B06	78	AYGMH	GISYNSGSKAYADSVK G	GRYSDV	222	SGSSSDVGGYNYV S	DVSRPS	GSYDSNTFYV
A23-4A09	80	NYGMN	GISYDSGNKAYADSVK G	GRYSDV	224	GGSSSNIGGYNYV S	DVTKRPS	ASYSSNTFYV
A25-1D09	82	AYGMH	GISYNGGTIAYADSVK G	GRYSDV	226	GGTSSDVGSYNYV S	DVNRPS	GSYSNSNFYV
A21-4E10	84	AYGMN	GVSYNAGNKAYADSVR G	GRYSDV	228	TGSSSNVGGYNYV S	DVSKRPS	GSYSSNTFYV
A23-3C04	86	TYGMH	GISYDSGTTAYADSVK G	GRYSDV	230	SGTSSDIGGYNYV S	DVTEPPS	ASYSSNTFYV
A23-3G06	88	AYGMN	GISYNSGNIAYADSVR G	GRYSDV	232	AGTSSNIGGYNYV S	DVNDRPS	GSYDSNTFYV
A24-1E09	90	KYGMH	GVSYNAGTTAYADSVR G	GRYSDV	234	TGSSSNIGGYNYV S	DVTNRPS	GSYSNSNFYV
A23-3F03	92	TYGMH	GISYNSGNIAYADSVK G	GRYSDV	236	GGSSSNIGSYNYV S	DVTKRPS	GSYDSNTFYV
A21-4F07	94	AYGMN	GISYNAGNKAYADSVK G	GRYSDV	238	SGTSSNVGGYNYV S	DVSDRPS	GSYSNSNFYV
A24-1A03	96	AYGMN	GISYNAGNTAYADSVK G	GRYSDV	240	GGSSSNVGGYNYV S	DVSKRPS	GSYSNSNFYV
A24-1H11	98	AYGMH	GISYNSGTTAYADSVR G	GRYSDV	242	TGSSSDVGGYNYV S	EVNKRPS	ASYSSNTFYV
A21-3D09	100	NYGMN	GISYNSGTKAYADSVK G	GRYSDV	244	SGTSSNVGGYNYV S	DVNRPS	GSYSNSNFYV
A24-1D10	102	NYGMH	GISYNSGNKAYADSVK G	GRYSDV	246	SGSSSDIGGYNYV S	DVTDRPS	GSYSNNFYV
A21-4B04	104	AYGMH	GISYDAGNIAYADSVR G	GRYSDV	248	AGTSSNIGGYNYV S	DVSNRPS	ASYSSNTFYV
A23-4C12	106	AYGMN	GVSYNSGNKAYADSVR G	GRYSDV	250	SGTSSDVGGYNYV S	DVTKRPS	GSYSSNTFYV
A21-4G06	108	TYGMN	GISYNAGTKAYADSVR G	GRYSDV	252	AGSSSNVGGYNYV S	DVTKRPS	GSYSNSNFYV
A23-3E04	110	KYGMH	GISYNAGTTAYADSVK G	GRYSDV	254	TGSSSDVGGYNYV S	DVTDRPS	GSYSNSNFYV
A24-1C09	112	AYGMN	GISYNGGNKAYADSVR G	GRYSDV	256	TGTSSNVGSYNYV S	DVNDRPS	GSYDSNTFYV
A24-1C04	114	GYGMH	GISYNSGSTAYADSVR G	GRYSDV	258	TGTSSNIGGYNYV S	DVTKRPS	GSYSNSNFYV
A25-1H10	116	AYGMH	GVSYNAGTTAYADSVR G	GRYSDV	260	GGSSSDVGGYNYV S	EVSNRPS	GSYSNSNFYV
A21-4D08	118	TYGMH	GVSYNSGNKAYADSVK G	GRYSDV	262	GGTSSDVGGYNYV S	DVNDRPS	GSYSNNFYV
A24-1D08	120	NYGMH	GISYNSGNTGYADSVR G	GRYSDV	264	AGSSSNVVSYNYV S	DVNRPS	GSYDSNTFYV
A24-1A08	122	AYGMH	GISYDAGNTAYADSVR G	GRYSDV	266	TGSSSNIGGYNYV S	EVNDRPS	ASYSSNTFYV
A21-4A07	124	TYGMH	GVSYNSGSKAYADSVK G	GRYSDV	268	AGSSSNIGGYNYV S	DVNDRPS	GSYSNSNFYV
A24-1B09	126	RYGMH	GVSYDGGTTAYADSVR G	GRYSDV	270	TGTSSNIGSYNYV S	DVNRPS	GSYDSNTFYV
A24-1E07	128	EYGMH	GISYDAGSTAYADSVR G	GRYSDV	272	AGSSSNVGGYNYV S	EVSNRPS	GSYDSNTFYV
H21-3A07	130	NYMNM	TVSYDSGNKYYADSVK G	GS-RRDAFD V	274	RASQISNRLA	KASNLES	QQTNSFPLT
H21-4D11	132	NYAMN	IISYDSSSKYYADSVK G	GSGKRDAFD V	276	QASQISNRLA	KASNLQS	QQTNSFPLT
H21-3C11	134	NYAMH	VVSYDGGNIYYADSVK G	GSGRRDAFD V	278	RASQISNRLA	KASNLQS	QQTNSFPLT
H21-3A09	136	NYDIH	VVSYDGSNTYYADSVK G	GSGKRDAFD V	280	RASQISNRLA	KASNLQS	QQTNSFPLT
H21-4H04	138	SYAIH	VVSYDGGSKYYADSVK G	GSGRRDAFD V	282	QASQISSRLA	KASNLQS	QQTNSFPLT

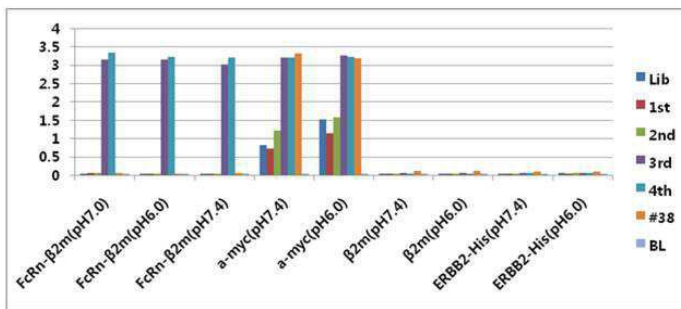
H23-3D08	140	DYDMH	VISYDGGSKYYADSVK G	GSGQRDAFD V	284	QASQGISNRLA	KASNLET	QQTNSFPLT
H21-4D09	142	NYIIN	SVSYDGGSIYYADSVK G	GSGRRDAFD V	286	QASQGI RNRLA	KASNLQS	QQTNSFPLT
H24-1D11	144	SYAMH	VISYDGSNKYYADSVK G	GSGGRDAFD V	288	RASQSISSRLA	KASSLET	QQTNSFPLT

[0457]

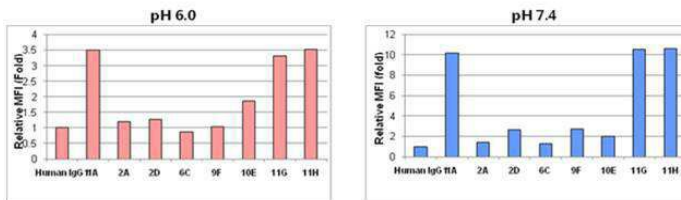
이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술 하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



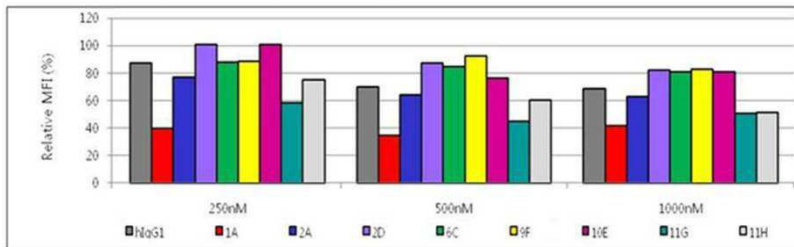
도면2



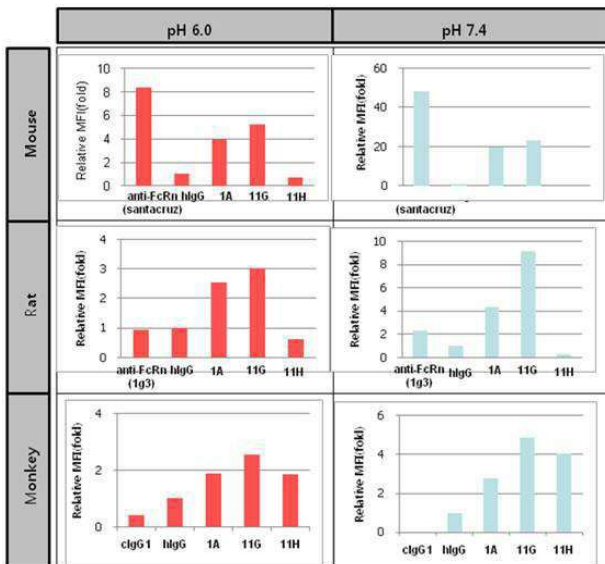
pH	Sample	Relative MFI (Fold)								
		hIgG ₁	1A	2A	2D	6C	9F	10E	11G	11H
6.0		1.0	3.5	1.2	0.9	0.9	1.1	1.9	3.3	3.5
7.4		1.0	10.2	1.4	1.3	1.3	2.7	2.0	10.6	10.6

도면3

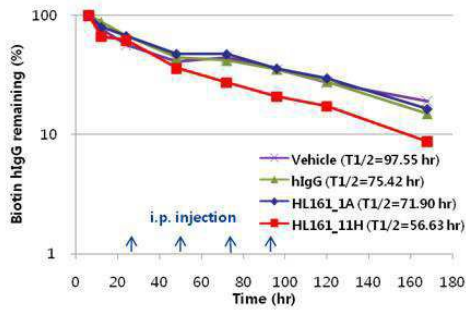
HL161 Hit Ab	250nM	500nM	1000nM
hIgG1	87.4%	69.9%	69.1%
1A	40.0%	34.4%	41.5%
2A	77.1%	64.1%	63.3%
2D	101.2%	87.4%	82.4%
6C	88.2%	84.7%	81.1%
9F	88.6%	92.5%	83.2%
10E	101.4%	76.8%	81.0%
11G	58.4%	44.7%	50.8%
11H	75.4%	60.4%	51.8%



도면4



도면5



도면6



서열 목록

- <110> Hanall Biopharma Co., Ltd.
 - <120> FcRn specific human antibody and composition for treatment of autoimmune diseases
 - <130> P13-B152
 - <160> 292
 - <170> Kopatent In 2.0
 - <210> 1
 - <211> 345
 - <212> DNA
 - <213> Artificial Sequence
 - <220><223> HL161-1A heavy
 - <400> 1
- ```

caggtgcagc tgggtcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggttt cagttttggt gaatatggca tgcactgggt cggcaagct 120
ccaggaagg gcttgagtg ggtctcaggt gttagttgga acagtggtag cattgcctat 180

gcggactctg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggtaga 300
agtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345

<210> 2
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```



<220><223> HL161-1A heavy

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Val Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 3

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-2A heavy

<400> 3

cagatgcagc tggatgcagtc tggggctgag gtaagaagc ctgggtcctc ggtgaagtc 60

tctctgaagg ctcttgagg cacctcaac aactatgctg tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatgggaagg atcatccta tccttggtat agcaaactac 180

gcacagacat tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgac cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagagatcgt 300

tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc acggtcaccg tctcctca 348

<210> 4

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-2A heavy

<400> 4

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Asn Tyr  
 20 25 30

Ala Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Thr Phe  
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 5

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-2D heavy

<400> 5

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60  
 tcctgtacag ctcttgatt caccittggt gattatgcta tgagctgggt cggccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg gtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180  
 gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240  
 gcctatctgc aaatgaacag tctgagagcc gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga 300  
 gaggggctgt tcctgccctt gggaggtttt gatttatggg gcctaggac aatggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 6

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-2D heavy

<400> 6

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Phe Leu Pro Leu Gly Gly Phe Asp Leu

100 105 110

Trp Gly Leu Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 7

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-6C heavy

<400> 7

caggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt ggcacaggec 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240  
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagagggggg 300  
 ggggcttttg atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tctcctca 348

<210> 8  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> HL161-6C heavy  
 <400> 8

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

20 25 30  
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

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

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

Ala Arg Gly Gly Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 9  
 <211> 369  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> HL161-9F heavy  
 <400> 9

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagt cagggcggtc cctgagactc 60  
 tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180  
 gaatacggcg cgctgtgtaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240  
 gcctatctgc aaatgaacag tctgagagcc gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga 300  
 gaggggctgt tcctgccctt gggaggtttt gatttatggg gcctagggac aatggtcacc 360  
 gtctcctca 369

<210> 10  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> HL161-9F heavy  
 <400> 10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ser Gly Arg  
 1 5 10 15

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

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

Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala  
 50 55 60

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

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Phe Leu Pro Leu Gly Gly Phe Asp Leu  
 100 105 110

Trp Gly Leu Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 11  
 <211> 363  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> HL161 10E heavy

<400> 11  
caggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc ttagtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggctt cagattcagc aactttgccca tgacctgggt cgcaggct 120  
  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcaact cttagtggta gtggtgtag tatacaccac 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240  
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaagggcc 300  
ttgaggggac agccggccta ccttgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360  
tca 363  
  
<210> 12  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> HL161 10E heavy  
<400> 12

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

<210> 13  
<211> 345

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> HL161-11G heavy  
 <400> 13

cagatgcagc tggtagtc gggggaggc gtgtccagc ctggaggtc tctgagactc 60  
 tcctgtgtag ggctggatt caacttcaac agttatggca tacactgggt cegccaggt 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtgggagga atattttatg atggaagtca agtaaagtat 180  
 gcagactccg tgaagggccg agtctccatc tatgcatga attccaagaa cacagcgtat 240  
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgacgaaac 300  
 ctctggact actggggcca gggaacggtg gtcaccgtct cctca 345

<210> 14  
 <211> 115  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> HL161-11G heavy  
 <400> 14

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

<210> 15  
 <211> 357  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-11H heavy

<400> 15  
 cagatgcagc tggtagagtc tgggggaggt ttggtacagc cgggcaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggtagt 300  
 ggtggtcgtg acgcttttga tgtctggggc caaggaacaa tgatcacctg ctctca 357

<210> 16  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-11H heavy

<400> 16  
 Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ser Arg Gly Ser Gly Gly Arg Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110



Thr Met Ile Thr Val Ser Ser

115

<210> 17

<211>

345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A11-C07 heavy

<400> 17

gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gaatatggca tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatgga attctggtag cattgcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 18

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A11-C07 heavy

<400> 18

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

Ala Lys Gly Arg Tyr Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110

Val Ser Ser  
 115

<210> 19

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A11-G06 heavy

<400> 19

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gaatatggca tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatgga attctggtag cattgcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc taaaggaaga 300  
 atgttgatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 20

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A11-G06 heavy

<400> 20

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

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

115

<210> 21

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-C09 heavy

<400> 21

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttgtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gaatatggca tgcaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatgga attctggtag cattgcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc taaaggaaga 300  
 acgatgatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 22

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-C09 heavy

<400> 22

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

50

55

60

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

Val Ser Ser

115

<210> 23

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-D55 heavy

<400> 23

gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gaatatggca tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccagggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatgga attctggtag cattgcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 atgatcgatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 24

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-D55 heavy

<400> 24

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

Ser Gly Val Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Gly Arg Ile Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 25

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-E01 heavy

<400> 25

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctgcaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gaatatggca tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatgga attctggtag cattgcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc taaaggaaga 300  
 cttttggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 26

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-E01 heavy

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Val Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Ser Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser

115

<210> 27

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-E04 heavy

<400> 27

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gaatatggca tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatgga attctggtag cattgcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc taaaggaaga 300  
 atgatgatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 28

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-E04 heavy

<400> 28

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

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

115

- <210> 29
- <211> 345
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence

<220><223> A12-F02 heavy

<400> 29

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gaatatggca tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatgga attctggtag cattgcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc taaaggaaga 300  
 tatttgatg tgggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

- <210> 30
- <211> 115
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> A12-F02 heavy
- <400> 30

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

Val Ser Ser

115

<210> 31

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-H04 heavy

<400> 31

gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gaatatggca tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccagggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatgga attctggtag cattgcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc taaaggaaga 300  
 cttttggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 32

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220><223> A12-H04 heavy

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Val Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Gly Arg Leu Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 33

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3H04 heavy

<400> 33

gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60

tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac acctatggga tgaactgggt gagacaggct 120

ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atggtggtac cacagcgtac 180

gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240

ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300

tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 34

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3H04 heavy

<400> 34

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

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

115

<210> 35

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4C03 heavy

<400> 35

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttgtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcatatggga tgaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtac catagcgtac 180  
 gctgactctg tgaagggcag attcactatc tccagagata acgcca meta cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 36  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A21-4C03 heavy  
 <400> 36

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

<210> 37  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1G10 heavy  
 <400> 37

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt caccttgac gcctatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtac caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgaaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300

tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

- <210> 38
- <211> 115
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> A24-1G10 heavy
- <400> 38

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

- <210> 39
- <211> 345
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> A24-1F07 heavy
- <400> 39

gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcctatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatata attctggtac cacagcgtac 180

gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 40  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A24-1F07 heavy  
 <400> 40

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

115  
 <210> 41  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4B10 heavy  
 <400> 41  
 gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60

tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gaatatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtaa caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 42  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A21-4B10 heavy  
 <400> 42

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

<210> 43  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A21-4G04 heavy

<400> 43  
 gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac agctatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atggtggtaa cacagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cttca 345

<210> 44  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A21-4G04 heavy

<400> 44  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Gly Gly Asn Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser  
 115

<210> 45  
 <211> 345  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3H05 heavy

<400> 45

```

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60
tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcatatggga tgaactgggt gagacaggct 120
ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtac catagcgtac 180
gctgactctg tgaaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240
ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300
tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

```

<210> 46

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3H05 heavy

<400> 46

```

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

 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110
Val Ser Ser
 115
<210> 47

```



<211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A21-3A09 heavy

<400> 47  
 gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac aactatggga tgaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtac caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgaaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 48  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A21-3A09 heavy

<400> 48  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ser Gly Thr Lys Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser

115  
 <210> 49  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> A21-4B06 heavy  
 <400> 49  
 gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttgtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac agctatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atggtggtag caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 50  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A21-4B06 heavy  
 <400> 50  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Gly Gly Ser Lys Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 51

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1B05 heavy

<400> 51

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60

tcttgccgag caagcgggtt cacctttgac aaatatggga tgaactgggt gagacaggct 120

ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtaa cacagcgtac 180

gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240

ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300

tattcggatg tggggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 52

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1B05 heavy

<400> 52

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85                         90                         95

Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
100                         105                         110

Val Ser Ser  
115

<210> 53  
<211> 345  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3A08 heavy  
<400> 53

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc | 60  |
| tcttgcgag caagcgggtt cacctttgac gcatatggga tgcactgggt gagacaggct   | 120 |
| ccagggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtac cacagcgtac  | 180 |
| gctgactctg tgaaggcag attcactatc tccagagata acgccaaaa cagcttatac    | 240 |
| ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagcctgt actattgtgc tagaggaaga   | 300 |
| tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca                  | 345 |

<210> 54  
<211> 115  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> A23-3A08 heavy  
<400> 54

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

65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

                        85                    90                    95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

                        100                    105                    110  
 Val Ser Ser

115

- <210> 55
- <211> 345
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4C08 heavy

<400> 55  
 gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac acatatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atgccggtaa caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaahaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

- <210> 56
- <211> 115
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4C08 heavy

<400> 56  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Thr Tyr  
 20                    25                    30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35                    40                    45  
 Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ala Gly Asn Lys Ala Tyr Ala Asp Ser Val

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

115  
 <210> 57  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A23-4D09 heavy

<400> 57  
 gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt caccittgac gcctatggga tgcaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatatg atgctggtaa cacagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata atgccaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 58  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A23-4D09 heavy

<400> 58  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ala Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Gly Val Ser Tyr Asp Ala Gly Asn Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 59

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3D03heavy

<400> 59

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60

tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcatatggga tgaactgggt gagacaggct 120

ccaggggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atgctggttag cacagcgtac 180

gtgactctg tgaagggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240

ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300

tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 60

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3D03 heavy

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ala Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser

115

<210> 61

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4B03 heavy

<400> 61

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcatatggga tgaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atgctggtaa caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 62

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4B03 heavy

<400> 62

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



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

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ala Gly Asn Lys Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

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

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

Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110

Val Ser Ser  
 115

<210> 63

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-3D10 heavy

<400> 63

gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac aactatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc attcatatg atgctgttac cacagcgtac 180  
 gctgactctg tgaagggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc taaaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 64

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-3D10 heavy

<400> 64

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

Val Ser Ser

115

<210> 65

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-3A10 heavy

<400> 65

gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcatatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccagggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atgctggtaa caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 66

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-3A10 heavy

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ala Gly Asn Lys Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 67

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4H04 heavy

<400> 67

gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60

tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac agctatggga tgcactgggt gagacaggct 120

ccaggaagg gtctggagtg ggtgtccggc atttcatata attctggtaa caaagcgtac 180

gctgactctg tgaaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240

ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300

tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 68

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4H04 heavy

<400> 68

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

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

115

<210> 69

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4F11 heavy

<400> 69

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttgtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcatatggga tgaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atggtggtac caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggat acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 70  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A21-4F11 heavy  
 <400> 70

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

<210> 71  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3G05 heavy  
 <400> 71

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac acatatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtac catagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300

tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

- <210> 72
- <211> 115
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> A23-3G05 heavy
- <400> 72

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

- <210> 73
- <211> 345
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> A23-3A10 heavy
- <400> 73

gaagtgcagc tggctgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac aaatatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atgctggtag caaagcgtac 180

gctgactctg tgaaggcag attcactatc tccagagata acgccaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 74  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A23-3A10 heavy  
 <400> 74

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

115  
 <210> 75  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A25-1H04 heavy  
 <400> 75  
 gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60

tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcatatggga tgaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtaa cacagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 76  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A25-1H04 heavy  
 <400> 76

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

<210> 77  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A23-3B06 heavy



<400> 77  
 gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcctatggga tgcaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtag caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgaagcgag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 78  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A23-3B06 heavy

<400> 78  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ala Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ser Gly Ser Lys Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser  
 115

<210> 79  
 <211> 345  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-4A09 heavy

<400> 79

```

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60
tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac aactatggga tgaactgggt gagacaggct 120
ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatatg attctggtaa caaagcgtac 180
gctgactctg tgaaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240
ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300
tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

```

<210> 80

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-4A09 heavy

<400> 80

```

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

 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110
Val Ser Ser
 115
<210> 81

```

<211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A25-1D09 heavy  
 <400> 81  
 gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt caccitttac gcatatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccagggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atggtgttac catagcgtac 180  
 gctgactctg tgaaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 82  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A25-1D09 heavy

<400> 82  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ala Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Gly Gly Thr Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser

115  
 <210> 83  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> A21-4E10 heavy  
 <400> 83  
 gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttgtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcctatggga tgaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatata acgctggtaa caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 84  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A21-4E10 heavy  
 <400> 84  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ala Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Val Ser Tyr Asn Ala Gly Asn Lys Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 85

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3C04 heavy

<400> 85

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60

tcttgccgag caagcgggtt cacctttgac acatatggga tgcactgggt gagacaggct 120

ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatatg attctggtac cacagcgtac 180

gctgactctg tgaaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240

ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300

tattcggatg tggggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 86

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3C04 heavy

<400> 86

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser  
 115  
 <210> 87  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3G06 heavy  
 <400> 87  
 gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcatatggga tgaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc attcatata attctggtaa catagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 88  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A23-3G06 heavy  
 <400> 88  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ala Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ser Gly Asn Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65                                70                                75                                80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

                                         85                                90                                95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

                                         100                                105                                110  
 Val Ser Ser

                                         115

<210> 89

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1E09 heavy

<400> 89

```

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttgtacaac ctggaagatc ccttagactc 60
tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac aaatatggga tgcactgggt gagacaggct 120
ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatata atgctggtac cacagcgtac 180
gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaaaaa cagcttatac 240
ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300
tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

```

<210> 90

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1E09 heavy

<400> 90

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

1                                5                                10                                15

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

20                                25                                30

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

35                                40                                45

Ser Gly Val Ser Tyr Asn Ala Gly Thr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

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

115

<210> 91

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3F03 heavy

<400> 91

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc        60  
tcttgccgag caagcgggtt caccittgac acatatggga tgcaactgggt gagacaggct        120  
ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtaa catagcgtac        180  
gctgactctg tgaagggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac        240  
ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga        300  
tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca                                345

<210> 92

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3F03 heavy

<400> 92

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



Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ser Gly Asn Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 93

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4F07 heavy

<400> 93

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcctatggga tgaactgggt gagacaggct 120  
 ccagggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atgctggtaa caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgaaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 94

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4F07 heavy

<400> 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ala Gly Asn Lys Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser

115

<210> 95

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1A03 heavy

<400> 95

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcatatggga tgaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atgctggtaa cacagcgtac 180  
 gctgactctg tgaagggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 96

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1A03 heavy

<400> 96

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

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

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ala Gly Asn Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

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

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

Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110

Val Ser Ser  
 115

<210> 97

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1H11 heavy

<400> 97

gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60

tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcatatggga tgcactgggt gagacaggct 120

ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc attcatata attctggtac cacagcgtac 180

gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240

ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300

tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 98

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1H11 heavy

<400> 98

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

Val Ser Ser

115

<210> 99

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-3D09 heavy

<400> 99

gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc            60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac aactatggga tgaactgggt gagacaggct            120  
 ccagggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtac caaagcgtac            180  
 gctgactctg tgaaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac            240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga            300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca                            345

<210> 100

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-3D09 heavy

<400> 100

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 101

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1D10 heavy

<400> 101

gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60

tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac aactatggga tgcactgggt gagacaggct 120

ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtaa caaagcgtac 180

gctgactctg tgaaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240

ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300

tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 102

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1D10 heavy

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ser Gly Asn Lys Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 103

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4B04 heavy

<400> 103

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60

tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcctatggga tgcaactgggt gagacaggct 120

ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatatg atgctggtaa catagcgtac 180

gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240

ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300

tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 104  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A21-4B04 heavy

<400> 104  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ala Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Tyr Asp Ala Gly Asn Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser  
 115

<210> 105  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A23-4C12 heavy  
 <400> 105

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt caccttgac gcatatggga tgaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatata attctggtaa caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300

tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

- <210> 106
- <211> 115
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> A23-4C12 heavy
- <400> 106

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

- <210> 107
- <211> 345
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> A21-4G06 heavy
- <400> 107

gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac acatatggga tgaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atgctgttac caagcgtac 180



gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 108  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A21-4G06 heavy  
 <400> 108

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

115  
 <210> 109  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3E04 heavy  
 <400> 109  
 gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60

tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac aaatatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atgctggtac cacagcgtac 180  
 gctgactctg tgaagggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 110  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A23-3E04 heavy  
 <400> 110

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

115  
 <210> 111  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A24-1C09 heavy

<400> 111  
 gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcatatggga tgaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata atggtggtaa caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgcaaaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 112

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1C09 heavy

<400> 112

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

<210> 113

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1C04 heavy

<400> 113

```

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60
tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac ggatatggga tgcactgggt gagacaggct 120
ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtag cacagcgtac 180
gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240
ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300
tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

```

<210> 114

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1C04 heavy

<400> 114

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Gly Tyr
 20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110
Val Ser Ser
 115
<210> 115

```

<211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A25-1H10 heavy

<400> 115  
 gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcctatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatata atgctgttac cacagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 116  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A25-1H10 heavy

<400> 116  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ala Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Val Ser Tyr Asn Ala Gly Thr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser

115  
 <210> 117  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4D08 heavy  
 <400> 117

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttgtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac acatatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatata attctggtaa caaagcgtac 180  
 gctgactctg tgaagggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 118  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4D08 heavy  
 <400> 118

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 119

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1D08 heavy

<400> 119

gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60

tcttgccgag caagcgggtt cacctttgac aactatggga tgcactgggt gagacaggct 120

ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatata attctggtaa cacagggtac 180

gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240

ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300

tattcggatg tggggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 120

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1D08 heavy

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser  
 115  
 <210> 121  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1A08 heavy  
 <400> 121  
 gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gcatatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatatg atgctggtaa cacagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 122  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1A08 heavy  
 <400> 122  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ala Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Tyr Asp Ala Gly Asn Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr





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

115  
 <210> 125  
 <211> 345  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1B09 heavy

<400> 125  
 gaagtgcagc tggtcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac agatatggga tgcaactgggt gagacaggct 120  
 ccaggaagg gtctggagtg ggtgtctggc gtttcatatg atggtggtac cacagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaajaaa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 126  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1B09 heavy

<400> 126  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1                          5                          10                          15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Arg Tyr  
                               20                          25                          30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                               35                          40                          45

Ser Gly Val Ser Tyr Asp Gly Gly Thr Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 127

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1E07 heavy

<400> 127

gaagtgcagc tggctcgagag tgggggaggc ttggtacaac ctggaagatc ccttagactc 60  
 tcttgcgcag caagcgggtt cacctttgac gaatatggga tgcactgggt gagacaggct 120  
 ccaggggaagg gtctggagtg ggtgtctggc atttcatatg atgctggttag cacagcgtac 180  
 gctgactctg tgagaggcag attcactatc tccagagata acgccaataa cagcttatac 240  
 ctgcagatga attcactgag agccgaggac acagccctgt actattgtgc tagaggaaga 300  
 tattcggatg tgtggggcca gggaactaca gttaccgtct cctca 345

<210> 128

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1E07 heavy

<400> 128

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Ile Ser Tyr Asp Ala Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser

115  
 <210> 129

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-3A07 heavy

<400> 129

caagtgcagc tgggtggagtc tggcggaggt gtggtccaac ccggtaaagtc tctgagactc 60  
 tcctgcgcag cccttggett tacattcagt aactactaca tgaattgggt cagacaggct 120  
 ccaggaaaag gcttggagtg ggtggccact gtttcttacg atagcggcaa caaatactat 180  
 gcagattctg tgaagggcg attcaccatt tccagagaca actctaagaa cactctttat 240  
 ctgcagatga atagcctgag agctgaagac actgccgttt actattgtgc gagggggagt 300  
 tgaagacggg atgcttttga cgtgtggggc cagggcaciaa tggtcaccgt atcatca 357

<210> 130

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-3A07 heavy

<400> 130

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

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

115  
 <210> 131  
 <211> 357

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> H21-4D11 heavy  
 <400> 131

caagtgcagc tggtaggagtc tggcggaggt gtggtccaac ctggaaggtc tctgagactc 60  
 tcttgcgcag cctctggatt tacattcagt aactacgcca tgaattgggt cagacaggct 120  
 ccaggaaaag gcttggagtg ggtggccatt atttcttacg atagcagcag caaatactat 180  
 gcagattctg tgaaggcg attcaccatt tccagagaca actctaagaa cactctttat 240  
 ctgcagatga atagcctgag agctgaagac actgccgttt actattgtgc gagggggagt 300  
 gggaagcggg atgcttttga cgtgtggggc cagggcacia tggtcaccgt atcatca 357

<210> 132  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> H21-4D11 heavy  
 <400> 132

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

115

<210> 133

<211

> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-3C11 heavy

<400> 133

caagtgcagc tggatggagtc tggcggaggt gtggtccaac ctggaaggtc tctgagactc            60  
 tcctgcgcag cctctggctt tacattcagt aactacgcca tgcattgggt cagacaggct            120  
 ccaggaaaag gcttggagtg ggtggccgtt gtttcttacg atggcggcaa catatactat            180  
 gcagattctg tgaaggcg attcaccatt tccagagaca actctaagaa cactctttat            240  
 ctgcagatga atagcctgag agctgaagac actgccgttt actattgtgc gagggggagt            300  
 gggcggcggg atgcttttga cgtgtggggc cagggcacia tggtcaccgt atcatca            357

<210> 134

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-3C11 heavy

<400> 134

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Val Val Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Ser Gly Arg Arg Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 135

<211

> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-3A09 heavy

<400> 135

caagtgcagc tgggtggagtc tggcggaggt gtggtccaac ctggaaggtc tctgagactc 60

tctctgcagc cctctggctt tacattcagt aactacgaca ttcattgggt cagacaggct 120

ccaggaaaaa gcttggagtg ggtggccgtt gtttcttacg atggcagcaa cacatactat 180

gcagattctg tgaaggggcg attcaccatt tccagagaca actetaagaa cactctttat 240

ctgcagatga atagcctgag agctgaagac actgccgttt actattgtgc gagggggagt 300

gggaagcggg atgcttttga cgtgtggggc cagggcaciaa tggtcaccgt atcatca 357

<210> 136

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-3A09 heavy

<400> 136

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

<210> 137

<211

> 358

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-4H04 heavy

<400> 137

caagtgcagc tggtaggagtc tggcggaggt gtggtccaac ccgtttaagt ctctgagact 60  
 ctctcgcca gctctggct ttacacttag tagctacgcc attcattggg tcagacaggc 120  
 tccaggaaaa ggcttgagat gggtagccgt tgtttcttac gatggcggca gcaaacta 180  
 tgcagattct gtgaaagggc gattacatc ttccagagac aactctaaga acactcttta 240  
 tctgcagatg aatagcctga gagctgaaga cactgcccgt tactattgtg cgagggggag 300  
 tgggagcgg gatgcttttg acgtgtgggg ccagggcaca atggtcaccg tatcatca 358



<210> 138  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> H21-4H04 heavy

<400> 138  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Val Val Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 50 55 60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95  
 Arg Gly Ser Gly Arg Arg Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110  
 Met Val Thr Val Ser Ser Ala  
 115

<210> 139  
 <211>  
 > 357  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> H23-3D08 heavy

<400> 139  
 caagtgcagc tggtagagtc tggcggaggt gtggtccaac ctggaaggct tctgagactc 60  
 tcctgcgcag actctggctt tacattcagt gactacgaca tgcattgggt cagacaggct 120  
 ccaggaaaag gcttggagtg ggtggccgtt atttcttacg atggcggcag caaatactat 180  
 gcagattctg tgaaggcg attcaccatt tccagagaca actctaagaa cactctttat 240  
 ctgcagatga atagcctgag agctgaagac actgccgttt actattgtgc gagggggagt 300

gggcagcggg atgcttttga cgtgtggggc cagggcaciaa tggtcaccgt atcatca 357

<210> 140

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H23-3D08 heavy

<400> 140

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Ser Gly Gln Arg Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala

115

<210> 141

<211>

> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-4D09 heavy

<400> 141

caagtgcagc tggtaggagtc tggcggaggt gtggtccaac ctggaaggtc tctgagactc 60

tctctgcagc ccctctggett tacattcagt aactactaca ttaattgggt cagacaggct 120

ccaggaaaag gcttggagtg ggtggccagt gtttcttacg atggcggcag catatactat 180

gcagattctg tgaaggcg attcaccatt tccagagaca actctaagaa cactctttat 240  
 ctgcagatga atagcctgag agctgaagac actgccgttt actattgtgc gagggggagt 300  
 gggaggcggg atgcttttga cgtgtggggc cagggcaciaa tggtcaccgt atcatca 357

<210> 142  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> H21-4D09 heavy  
 <400> 142

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

<210> 143  
 <211>  
 > 357  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> H24-1D11 heavy  
 <400> 143

caagtgcagc tgggtggagtc tggcggaggt gtggtccaac ctggaaggtc tctgagactc 60

tctgcgag ccctggctt tacattcagt agctacgcca tgcactgggt cagacaggct 120  
 ccaggaaaag gcttggagt ggtggccgtt atctcttacg atggtagcaa taagtactat 180  
 gcagattctg tgaaggcg attcaccatt tccagagaca actctaagaa cactctttat 240  
 ctgcagatga atagcctgag agctgaagac actgccgttt actattgtgc gagggggagt 300  
 gggggacggg atgcttttga cgtgtggggc cagggcaciaa tggtcaccgt atcatca 357

<210> 144  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> H24-1D11 heavy  
 <400> 144

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

<210> 145  
 <211> 330  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> HL161-1A light

<400> 145  
aattttatgc tgactcagcc cgcctccgtg tctgggtctc ctggacagac gatcaccatc 60  
tcttgactg gaagcagcag cgacgttggg ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120  
caccagga aagccccca actcatcatt tatgatgtca ctaagcggcc ctcaggggtt 180  
tctaacgct tctccggctc caagtctggc aactcggcct ccctgacat cctcggactc 240  
caggtgagg acgaggetga ttattactgc agctcataca gcagcagcac tttttacgtc 300  
ttcggaaactg ggaccaaggt caccgtccta 330

<210> 146

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-1A light

<400> 146

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

<210> 147

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-2A light

<400> 147  
 cagctcgtgc tgactcagcc accctcaacg tctgagaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60  
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcaactc 120  
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtcctt 180  
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcact tcagcctccc tggccatcag tgggtccgg 240  
 tccgaggatg aggetgatta ttactgtgca tcatgggatg acagcctgag tgggtgtggt 300  
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 148

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-2A light

<400> 148

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

<210> 149

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-2D light

<400> 149  
aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtcaccatc 60  
tcttgcaccc gcagcagtgg cagcattgcc gccaaactatg tgacttggtc ccaacagcgc 120  
ccgggcagtc cccccaccac tgtcatctat aacgataacc aaagaccctc tggagtcctc 180  
gatcggttct ctgggtccat cgacaggtcc tccaactctg cctcctcac catctctgga 240  
ctgaagactg aggacgagge tgactactac tgcagtcct acgatagtac cacttatgca 300  
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 150

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-2D light

<400> 150

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

<210> 151

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-6C light

<400> 151  
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgtc gggcgagtca gggatcagc aactgggtag cctgggatca gcagaaacca 120  
ggcaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caatttacta ttgtcaacag ggtcacagtt tcccgtaac ttttggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 152

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-6C light

<400> 152

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

<210> 153

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-6C light

<400>



> 153  
aattttatgc tgactcagcc ccactctgtg tcggagtctc cggggaagac ggtcaccatc 60  
tctctgaccc gcagcagtg ggcagcattgcc gccaaactatg tgcaactggta ccaacagcgc 120  
ccgggcagtc cccccaccac tgtcatctat aacgataacc aaagaccctc tggagtcctc 180  
gatcggttct ctgggtccat cgacaggtcc tccaactctg cctccctcac catctctgga 240  
ctgaagactg aggacgaggc tgactactac tgcagtcct acgatagtac cacttatgca 300  
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 154

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-6C light

<400> 154

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

<210> 155

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161 10E light

<400> 155  
 tcctatgagc tgacacagcc actctcgggtg tcaatgtccc caggacaaac ggccaggatc 60  
 acctgttctg gagatgcttt gtcaaagcaa tatgcttctt ggtaccagct gaagccaggc 120  
 caggccctg tgggtggtgat gtataaagac actgagaggc cctcagggat ccctgaccga 180  
 ttctctggct ccagctccgg gacaacagtc acgttgacca tcagtggagt ccaggcagaa 240  
 gacgaggctg attattactg tcaatcaata acagacaaga gtggtactga tgtgatcttc 300  
 ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 156

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161 10E light

<400> 156

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

<210> 157

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-11G light

<400> 157  
aattttatgc tgactcagcc cgcctccgtg tctgggtccc ctggacagtc gatcaccatc 60  
tcttgactg gaagcagcag cgacgttggg ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120  
caccagga aagccccca actcatcatt tatgatgtca ctaagcggcc ctccaggggtt 180  
tctaactgat tctccggctc caagtctggc aactcggcct ccctgacat cctcggactc 240  
caggctgagg acgaggetga ttattactgc agctcataca gcagcagcac tttttacgtc 300  
ttcggaaactg ggaccaaggt caccgtccta 330

<210> 158

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-11G light

<400> 158

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

<210> 159

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-11H light

<400> 159  
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcaacttgcc gggccagtca gagtattagt agccggttgg cctggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatctagct tagaaactgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gatgatTTTT caacttacta ttgtcaacag acgaacagtt tccctctcac tttcggcgga 300  
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 160

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HL161-11H light

<400> 160

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

<210> 161

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A11-C07 light

<400>

161

cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcacgg gatcaagtag cgatgtgggt ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtaa caaagcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt gcttcttact ctagcaaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210> 162

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A11-C07 light

<400> 162

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val 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 Ala Ser Tyr Ser Ser Asn Thr  
 85 90 95  
 Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
 100 105 110

<210> 163

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A11-G06 light

<400> 163  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcacgg gatcaagtag cgatgtgggt ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtaa caaagcgccc ctccagggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttaca ataacaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210> 164

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A11-G06 light

<400> 164

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val 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 Gly Ser Tyr Asn Asn Asn Thr  
 85 90 95  
 Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
 100 105 110

<210> 165

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-C09 light

<400> 165  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcacgg gatcaagtag cgatgtgggt ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccaggaaggc agggcccaaa actgatgatt tacgacgtaa caaagcgccc ctccagggtc 180  
 tccaatcgtt tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctagcaaac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaagg gaccgtcttg ggc 333

<210> 166

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-C09 light

<400> 166

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val 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 Gly Ser Tyr Ser Ser Asn Thr  
 85 90 95  
 Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
 100 105 110

<210> 167

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-D55 light

<400> 167  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgcg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcacgg gatcaagtag cgatgtgggt ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagga aggccccaa actgatgatt tacgacgtaa caaagcgccc ctccagggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttaca atagcaaac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210> 168

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-D55 light

<400> 168

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val 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 Gly Ser Tyr Asn Asn Ser Thr  
 85 90 95  
 Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
 100 105 110

<210> 169

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-E01 light



<400> 169  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcacgg gatcaagtag cgatgtgggt ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtaa caaagcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt tcttcttact ctaacaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210> 170

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-E01 light

<400> 170

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val 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 Gly Ser Tyr Ser Asn Asn Asn  
 85 90 95  
 Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
 100 105 110

<210> 171

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-E04 light

<400> 171  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcacgg gatcaagtag cgatgtgggt ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtaa caaagcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt gettctttaca ataactccac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210> 172

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-E04 light

<400> 172

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val 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 Gly Ser Tyr Ser Asn Ser Asn  
 85 90 95  
 Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
 100 105 110

<210> 173

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-F02 light

<400> 173  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcacgg gatcaagtag cgatgtgggt ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccaggaagg aggccccaa actgatgatt tacgacgtaa caaagcgccc ctccagggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttacg atagcaaac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210> 174

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-F02 light

<400> 174

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val 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 Gly Ser Tyr Asp Ser Asn Thr  
 85 90 95  
 Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
 100 105 110

<210> 175

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-H04 light

<400> 175  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcacgg gatcaagtag cgatgtgggt ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagga aggccccaa actgatgatt tacgacgtaa caaagcgccc ctccagggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caggctgaag acgaggetga ttattattgt ggtgcttact ctaacaccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210> 176

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A12-H04 light

<400> 176

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val 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 Gly Ala Tyr Ser Asn Thr Asn  
 85 90 95  
 Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
 100 105 110

<210> 177

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3H04 light

<400> 177  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcggcg gatcaagtag cgatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta acaagcgcgc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttacg atagcaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210> 178

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3H04 light

<400> 178

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

<210> 179

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-4C03 light

<400> 179  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgaccg gatcaagtag cgatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcgatcgcgc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctagcaaac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 180

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4C03 light

<400> 180

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

<210> 181

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A24-1G10 light

<400> 181  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcgggc gatcaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagggca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta acaagcggcc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt gcttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 182

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1G10 light

<400> 182

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

<210> 183

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A24-1F07 light

<400> 183  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcagcg gatcaagtag caatgtcggg agctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta ccaagcgcgc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 184

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1F07 light

<400> 184

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

<210> 185

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-4B10 light



<400> 185  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcagcg gatcaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcaagcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttacg atagcaaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 186

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4B10 light

<400> 186

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

<210> 187

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-4G04 light

<400> 187  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcagcg gatcaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta acgagcgcgc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaacaacaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 188

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4G04 light

<400> 188

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

<210> 189

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A23-3H05 light

<400> 189  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcggcg gatcaagtag caatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcaatcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210>

> 190

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3H05 light

<400> 190

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

<210> 191

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-3A09 light

<400> 191  
cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
tctctgcagcg gatcaagtag cgatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta acaagcgcgc ctcaggggtc 180  
tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
caagctgaag acgaggetga ttattattgt gcttcttact ctagcaaacac tttttacgtt 300  
ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 192

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-3A09 light

<400> 192

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

<210> 193

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-4B06 light

<400> 193  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcagcg gatcaagtag caatatcggg agctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta ccgatcgcgc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctagcaaac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 194

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4B06 light

<400> 194

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

<210> 195

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A24-1B05 light

<400> 195  
cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
tctctgcgccg gatcaagtag cgatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
caccagggca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcaagcgccc ctccaggggtc 180  
tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttacg atagcaaacac tttttacgtt 300  
ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 196

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1B05 light

<400> 196

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

<210> 197

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A23-3A08 light

<400> 197  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcgccg gatcaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcaagcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210>

> 198

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3A08 light

<400> 198

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

<210> 199

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-4C08 light

<400> 199  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcagcg gatcaagtag caatgtcggg agctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta acaatcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctagcaaacac tttctacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 200

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4C08 light

<400> 200

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Ser Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Met Ile Tyr Asp Val 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 Gly Ser Tyr Ser Ser Asn  
 85 90 95  
 Thr Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
 100 105 110

<210> 201

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A23-4D09 light



<400> 201  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcagcg gatcaagtag caatatcggg agctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta ccgatcgcgc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctagcaaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 202

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-4D09 light

<400> 202

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

<210> 203

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A23-3D03 light

<400> 203  
cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
tctctgaccg gatcaagtag cgatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta ccaatcgccc ctccaggggtc 180  
tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttacg atagcaacac tttttacgtt 300  
ttcggaaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 204

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3D03 light

<400> 204

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

<210> 205

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-4B03 light

<400> 205  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcagcg gatcaagtag caatatcggg agctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta acaagcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt gcttcttact ctagcaaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 206

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4B03 light

<400> 206

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

<210> 207

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-3D10 light

<400> 207  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcgcg gaacaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagga aggccccaa actgatgatt tacgacgtta ccaatcgccc ctccagggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaacaccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 208

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-3D10 light

<400> 208

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

<210> 209

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-3A10 light

<400> 209  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcgccg gatcaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcaagcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 210

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-3A10 light

<400> 210

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

<210> 211

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-4H04 light

<400> 211  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcagcg gaacaagtag cgatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcaagcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaacaacaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 212

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4H04 light

<400> 212

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

<210> 213

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-4F11 light

<400> 213  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcgcg gaacaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta acgatcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt gcttcttact ctagcaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 214

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4F11 light

<400> 214

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

<210> 215

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A23-3G05 light

<400> 215  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcgccg gatcaagtag caatatcggg agctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcaatcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttacg atagcaaac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 216

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3G05 light

<400> 216

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

<210> 217

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A23-3A10 light



<400> 217  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcgcc gatcaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcgatcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttacg atagcaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210>

> 218

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3A10 light

<400> 218

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

<210> 219

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A25-1H04 light

<400> 219  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcgccg gatcaagtag cgatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcgagcgcgc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttacg atagcaaac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 220

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A25-1H04 light

<400> 220

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

<210> 221

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A23-3B06 light

<400> 221  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcagcg gatcaagtag cgatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcgagcgcgc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttacg atagcaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 222

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3B06 light

<400> 222

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

<210> 223

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A23-4A09 light

<400> 223  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcgggc gatcaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagga aggccccaa actgatgatt tacgacgtta ccaagcgcgc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt gcttcttact ctagcaaac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 224

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-4A09 light

<400> 224

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

<210> 225

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A25-1D09 light

<400> 225  
cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
tctctgcgcg gaacaagtag cgatgtcggg agctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta acaagcgcgc ctcaggggtc 180  
tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 226

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A25-1D09 light

<400> 226

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

<210> 227

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-4E10 light

<400> 227  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgaccg gatcaagtag caatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcaagcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctagcaaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210>

> 228

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4E10 light

<400> 228

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

<210> 229

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A23-3C04 light

<400> 229  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcagcg gaacaagtag cgatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta ccgagcccc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt gcttcttact ctagcaaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 230

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3C04 light

<400> 230

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

<210> 231

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A23-3G06 light

<400> 231  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcgcc gaacaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta acgatcgcgc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttacg atagcaaac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 232

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3G06 light

<400> 232

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

<210> 233

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A24-1E09 light



<400> 233  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcaccg gatcaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta ccaatcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caggctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 234

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1E09 light

<400> 234

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

<210> 235

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A23-3F03 light

<400> 235  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcgcg gatcaagtag caatatcggg agctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagga aggccccaa actgatgatt tacgacgtaa caaagcgccc ctccagggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttacg atagcaaac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 236

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3F03 light

<400> 236

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

<210> 237

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-4F07 light

<400> 237  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcagcg gaacaagtag caatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcgatcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210>

> 238

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4F07 light

<400> 238

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

<210> 239

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A24-1A03 light

<400> 239  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcggcg gatcaagtag caatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcaagcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 240

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1A03 light

<400> 240

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

<210> 241

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A24-1H11 light

<400> 241  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgaccg gatcaagtag cgatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgaagtta acaagcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt gcttcttact ctagcaaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 242

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1H11 light

<400> 242

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

<210> 243

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-3D09 light

<400> 243  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcagcg gaacaagtag caatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta acaagcgcgc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 244

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-3D09 light

<400> 244

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

<210> 245

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A24-1D10 light

<400> 245  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcagcg gatcaagtag cgatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta ccgatcgcgc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaacaacaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 246

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1D10 light

<400> 246

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

<210> 247

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-4B04 light

<400> 247  
cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
tctctgcgcc gaacaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta gcaatcgccc ctccaggggtc 180  
tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
caagctgaag acgaggetga ttattattgt gcttcttact ctagcaaacac tttttacgtt 300  
ttcggaaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 248

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4B04 light

<400> 248

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

<210> 249

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A23-4C12 light



<400> 249  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcagcg gaacaagtag cgatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta ccaagcgcce ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctagcaaacac tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 250

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-4C12 light

<400> 250

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

<210> 251

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-4G06 light

<400> 251  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcgccg gatcaagtag caatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccaacag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtaa caaagcgccc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 252

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4G06 light

<400> 252

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

<210> 253

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A23-3E04 light

<400> 253  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcaccg gatcaagtag cgatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagga aggccccaa actgatgatt tacgacgtta ccgatcgcgc ctcgggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 254

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A23-3E04 light

<400> 254

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val 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 Ser Ser Ser  
 85 90 95  
 Thr Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
 100 105 110

<210> 255

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A24-1C09 light

<400> 255  
cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
tctctgcaccg gaacaagtag caatgtcggg agctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta acgatcgcgc ctcaggggtc 180  
tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttacg atagcaacac tttttacgtt 300  
ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 256

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1C09 light

<400> 256

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

<210> 257

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A24-1C04 light

<400> 257  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tctctgcaccg gaacaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagggca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta ccaagcggcc ctccaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 258

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1C04 light

<400> 258

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

<210> 259

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A25-1H10 light

<400> 259  
 cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60  
 tcctgcggcg gatcaagtag cgatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120  
 caccagcgca aggcccccaa actgatgatt tacgaagtta gcaatcgcgc ctcaggggtc 180  
 tccaatcgct tttctggcag taaaagcgga aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240  
 caagctgaag acgaggetga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300  
 ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

<210

> 260

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A25-1H10 light

<400> 260

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

<210> 261

<211> 365

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> A21-4D08 light

<400> 261  
 caggcggagg tgggtccggc ggtggcggat cgcagtctgc acttactcag ccagccagtg 60  
 tgtctgggag tcttggacag tcgatcacca tttctctcgg cggaacaagt agcgatgtcg 120  
 gtggctataa ttatgtgtcc tgggtaccagc agcaccagg caaggccccc aaactgatga 180  
 tttacgacgt taacgatcgc ccctcagggg tctccaatcg cttttctggc agtaaaagcg 240  
 gaaacacagc ctcctgact atcagcggcc tccaagctga agacgagget gattattatt 300  
 gtggttctta ctctaacaac aatttttacg ttttcggaac cgggacaaaag gtgaccgtct 360  
 tgggc 365

<210> 262  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> A21-4D08 light

<400> 262  
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Gly Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Met Ile Tyr Asp Val Asn Asp Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Ser Asn Asn  
 85 90 95  
 Asn Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly  
 100 105 110

<210> 263  
 <211> 365  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223>

> A24-1D08 light

<400> 263

```

cagcggagg tgggtccggc ggtggcggat cgagctctgc acttactcag ccagccagtg 60
tgtctgggag tcctggacag tcgatcacca tttcctgcgc cggatcaagt agcaatgtcg 120
tgagctataa ttatgtgtcc tgggtaccagc agcaccagg caaggcccc aaactgatga 180
tttacgacgt taacaagcgc ccctcagggg tctccaatcg cttttctggc agtaaaagcg 240
gaaacacagc ctcctgact atcagcggcc tccaagctga agacgaggct gattattatt 300
gtggttctta cgatagcaac actttttacg ttttcggaac cgggacaaag gtgaccgtct 360
tgggc 365

```

<210> 264

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1D08 light

<400> 264

```

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

```

<210> 265

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence



<220><223

> A24-1A08 light

<400> 265

```

cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60
tctctgcaccg gatcaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120
caccaggca aggcccccaa actgatgatt tacgaagtta acaatgccc ctgagggtc 180
tccaatcgct ttctggcag taaaagcggg aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240
caagctgaag acgaggctga ttattattgt gcttcttact ctagcaacac tttttacgtt 300
ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

```

<210

> 266

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1A08 light

<400> 266

```

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

```

<210> 267

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> A21-4A07 light

<400> 267

```

cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60
tctctgcgcc gatcaagtag caatatcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120
caccaggca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta acgatcggcc ctgagggtc 180
tccaatcgct ttctggcag taaaagcggg aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240
caagctgaag acgaggctga ttattattgt ggttcttact ctaactccaa tttttacgtt 300
ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

```

<210

> 268

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A21-4A07 light

<400> 268

```

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

```

<210> 269

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> A24-1B09 light

<400> 269

```

cagtctttcac ttactcagcc agccagtggtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60
tctctgcaccg gaacaagtag caatatcggg agctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120
caccaggca aggcccccaa actgatgatt tacgacgtta acaagcggc ctcaggggctc 180
tccaatcgct tttctggcag taaaagcggg aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240
caagctgaag acgaggctga ttattattgt ggttcttacg atagcaacac tttttacgtt 300
ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

```

<210

> 270

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1B09 light

<400> 270

```

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

```

<210> 271

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> A24-1E07 light

<400> 271

```

cagtctgcac ttactcagcc agccagtgtg tctgggagtc ctggacagtc gatcaccatt 60
tctctgcgcc gatcaagtag caatgtcggg ggctataatt atgtgtcctg gtaccagcag 120
caccaggca aggcccccaa actgatgatt tacgaagtta gcaatcggcc ctccaggggtc 180
tccaatcgct tttctggcag taaaagcggg aacacagcct ccctgactat cagcggcctc 240
caagctgaag acgaggctga ttattattgt ggttcttacg atagcaacac tttttacgtt 300
ttcggaaccg ggacaaaggt gaccgtcttg ggc 333

```

<210

> 272

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> A24-1E07 light

<400> 272

```

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

```

<210> 273

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> H21-3A07 light

<400> 273

```

gacatccaga tgacceagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gagctagtc gagtattagt aaccggttg cttggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatctaact tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactetca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttacta ttgtcaacag acgaacagtt tccctctcac ttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

```

<210

> 274

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-3A07 light

<400> 274

```

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

```

<210> 275

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-4D11 light

<400> 275

gacatccaga tgacceagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc aagctagtc gggatttagt aaccggttg cttggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatctaact tacaagtag ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactetca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gatgattttg caacttacta ttgtcaacag acgaacagtt tccctctcac tttcggcgga 300  
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 276

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-4D11 light

<400> 276

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

<210> 277

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-3C11 light

<400> 277

gacatccaga tgacceagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gagctagtc gagtattagt aaccggttg cttggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatctagct tacaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gatgattttg caacttacta ttgtcaacag acgaacagtt tccctctcac tttcggcgga 300  
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 278

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-3C11 light

<400> 278

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

<210> 279

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-3A09 light

<400> 279

gacatccaga tgacceagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gagctagtc gagtattagt aaccggttg cttggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatctaact tacaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggaaagaa ttcactetca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gatgattttg caacttacta ttgtcaacag acgaacagtt tccctctcac tttcggcgga 300  
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 280

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-3A09 light

<400> 280

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

<210> 281

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence



<220><223> H21-4H04 light

<400> 281

gacatccaga tgacceagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc aagctagtc gagtattagt agccggttg cttggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatctagct tacaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcggtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gatgattttg caacttacta ttgtcaacag acgaacagtt tccctctcac ttcggcgga 300  
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 282

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-4H04 light

<400> 282

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

<210> 283

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H23-3D08 light

<400> 283

gacatccaga tgacceagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc aagctagtc gggatttagt aaccggttg cttggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatctaact tagaaactgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gatgattttg caacttacta ttgtcaacag acgaacagtt tccctctcac tttcggcgga 300  
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 284

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H23-3D08 light

<400> 284

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

<210> 285

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-4D09 light

<400> 285

gacatccaga tgacceagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc aagctagtc gggatttcgt aaccggttg cttggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatctaact tacaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gatgattttg caacttacta ttgtcaacag acgaacagtt tccctctcac tttcggcgga 300  
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 286

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H21-4D09 light

<400> 286

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

<210> 287

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H24-1D11 light

<400> 287

gacatccaga tgacceagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agccggttg cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatctagct tagaaactgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gatgattttg caacttacta ttgtcaacag acgaacagtt tccctctcac tttcggcgga 300  
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 288

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H24-1D11 light

<400> 288

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

<210> 289

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Germline 1Ag Heavy chain

<400> 289

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Glu Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Gly Val Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Gly Arg Ser Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 115 120 125  
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 130 135 140  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 165 170 175  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly  
 180 185 190  
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 195 200 205  
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys  
 210 215 220  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

225                      230                      235                      240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
                                          245                      250                      255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
                                          260                      265                      270  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
                                          275                      280                      285  
  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
                                          290                      295                      300  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 305                      310                      315                      320  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
                                          325                      330                      335  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
                                          340                      345                      350  
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
  
                                          355                      360                      365  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
                                          370                      375                      380  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 385                      390                      395                      400  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
                                          405                      410                      415  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
                                          420                      425                      430  
  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                                          435                      440                      445  
  
 <210>    290  
 <211>    218  
 <212>    PRT  
 <213>    Artificial Sequence  
 <220><223>    Germline IAg Light chain

<400> 290  
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
 20 25 30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val 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 Ser Ser Ser  
 85 90 95  
 Thr Phe Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Arg  
 100 105 110  
 Ser 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> 291  
 <211> 449  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Germline 11Hg Heavy chain

<400> 291

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

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Ser Gly Gly Arg Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Met Ile Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
 210 215 220





<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Germline 11Hg Light chain

<400> 292

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Val Ala Ala  
 100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

