



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0109587
(43) 공개일자 2021년09월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2866 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7023951
- (22) 출원일자(국제) 2019년12월27일
심사청구일자 2021년07월27일
- (85) 번역문제출일자 2021년07월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2019/129193
- (87) 국제공개번호 WO 2020/135710
국제공개일자 2020년07월02일
- (30) 우선권주장
201811618948.8 2018년12월27일 중국(CN)

- (71) 출원인
아케소 바이오파마, 인크.
중국 528437 광둥성 중산 토치 디벨롭먼트 존 선농 불리바드 6
- (72) 발명자
리, 바이용
중국, 광둥성 528437, 중산, 토치 디벨롭먼트 존, 선농 로드 6
시아, 유
중국, 광둥성 528437, 중산, 토치 디벨롭먼트 존, 선농 로드 6
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김경교, 백서일, 양용

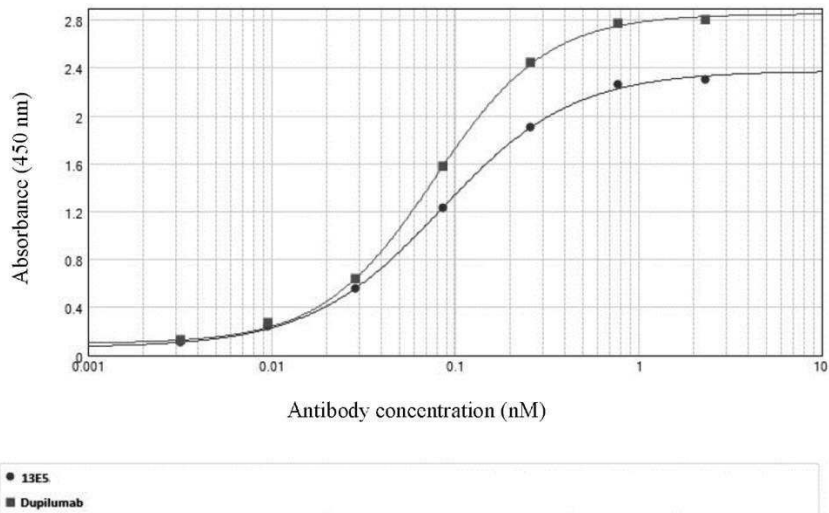
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 인간 IL-4RA에 대한 항체 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 항-인간 인터루킨-4-수용체 A 항체, 상기 항체를 포함하는 약학적 조성물 또는 키트, 및 이들의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 37/08 (2018.01)

G01N 33/6893 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

G01N 2333/7155 (2013.01)

G01N 2800/20 (2013.01)

(72) 발명자

왕, 중민

중국, 광둥성 528437, 중산, 토치 디벨롭먼트 존,
선농 로드 6

장, 펑

중국, 광둥성 528437, 중산, 토치 디벨롭먼트 존,
선농 로드 6

명세서

청구범위

청구항 1

IL4RA, 바람직하게는 인간 IL4RA에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편:

여기서,

(1) 상기 항체는

서열번호 9에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR1,

서열번호 10에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR2, 및

서열번호 11에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR3를 포함하고,

상기 항체는

서열번호 12에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR1,

서열번호 13에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR2, 및

서열번호 14에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR3를 더 포함하거나;

(2) 상기 항체는

서열번호 15에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR1,

서열번호 16에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR2, 및

서열번호 17에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR3를 포함하고,

상기 항체는

서열번호 18에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR1,

서열번호 19에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR2, 및

서열번호 20에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR3를 더 포함하거나;

또는,

(3) 상기 항체는

서열번호 130에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR1,

서열번호 131에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR2, 및

서열번호 132에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR3를 포함하고,

상기 항체는:

서열번호 133에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR1,

서열번호 134에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR2, 및

서열번호 135에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR3를 더 포함한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체는

(1) (i) 서열번호 2에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 2에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 2에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

(ii) 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 4에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 4에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;

(2) (i) 서열번호 6에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 6에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 6에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

(ii) 서열번호 8에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 8에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 8에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;

(3) (i) 서열번호 22에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 22에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 22에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

(ii) 서열번호 24에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 24에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 24에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;

(4) (i) 서열번호 26에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 26에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 26에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

(ii) 서열번호 28에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 28에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 28에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;

(5) (i) 서열번호 30에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 30에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 30에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

(ii) 서열번호 32에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 32에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 32에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;

(6) (i) 서열번호 34에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 34에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 34에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

(ii) 서열번호 36에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 36에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 36에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;

(7) (i) 서열번호 38에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 38에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 38에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

(ii) 서열번호 40에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 40에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 40에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;

(8) (i) 서열번호 42에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 42에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 42에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

(ii) 서열번호 44에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 44에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 44에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;

(9) (i) 서열번호 46에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 46에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 46에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

(ii) 서열번호 48에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 48에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 48에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;

(10) (i) 서열번호 42에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 42에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 42에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

(ii) 서열번호 48에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 48에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 48에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;

(11) (i) 서열번호 46에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 46에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 46에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

(ii) 서열번호 44에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 44에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 44에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;

(12) (i) 서열번호 34에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 34에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 34에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

(ii) 서열번호 28에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 28에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 28에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역; 또는

(13) (i) 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 127에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 127에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

(ii) 서열번호 129에 기재된 아미노산 서열,

서열번호 129에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는

서열번호 129에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 3

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 중쇄 가변 영역에 프레임워크 영역 (framework region) FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4, 및 경쇄 가변 영역에 프레임워크 영역 FR-L1, FR-L2, FR-L3 및 FR-L4를 더 포함하고,

여기서

(1) 상기 FR-H1은 서열번호 49에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 49에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 49에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및

고,

상기 FR-L2는 서열번호 78에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 78에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 78에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

상기 FR-L3는 서열번호 79에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 79에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 79에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, 및

상기 FR-L4는 서열번호 80에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 80에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 80에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되거나;

(5) 상기 FR-H1은 서열번호 81에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 81에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 81에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

상기 FR-H2는 서열번호 82에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 82에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 82에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

상기 FR-H3는 서열번호 83에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 83에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 83에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

상기 FR-H4는 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 84에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

상기 FR-L1은 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 85에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

상기 FR-L2는 서열번호 86에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 86에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 86에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

상기 FR-L3는 서열번호 87에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 87에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%,

고,

상기 FR-L1은 서열번호 140에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 140에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 140에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

상기 FR-L2는 서열번호 141에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 141에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 141에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

상기 FR-L3는 서열번호 142에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 142에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 142에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, 및

상기 FR-L4는 서열번호 143에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 143에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 143에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다,

항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 IL-4RA 단백질에 약 10^{-5} M 미만, 예를 들어 약 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만의 K_D 값으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 IL-4RA 단백질에 약 100 nM 미만, 예를 들어, 약 10 nM, 1 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM 또는 0.1 nM 미만의 EC_{50} 값으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간화 항체, 키메라 항체 또는 다중특이 항체 (예를 들어, 이중특이 항체)인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 항체의 불변 영역은 인간화된, 바람직하게는 인간 IgG, 더욱 바람직하게는 IgG4로부터 유래된, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 항체의 중쇄 불변 영역은 Ig 감마-4 쇠 C 영역, 더욱 바람직하게는 GenBank ACCESSION No: P01861.1의 Ig 감마-4 쇠 C 영역이고; 경쇄 불변 영역은 Ig 카파 쇠 C 영역, 더욱 바람직하게는 GenBank ACCESSION No: P01834의 Ig 카파 쇠 C 영역인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, dAb, Fab/c, 상보성 결정 영역 (CDR) 단편, 단쇄 항체 (예를 들어, scFv), 이가 항체 및 도메인 항체로부터 선택되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 10

(1) 서열번호 9, 10 및 11에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 12, 13 및 14에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드;

(2) 서열번호 15, 16 및 17에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 18, 19 및 20에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드;

(3) 서열번호 12, 13 및 14에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 9, 10 및 11에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드;

(4) 서열번호 18, 19 및 20에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 15, 16 및 17에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드;

(5) 서열번호 130, 131 및 132에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 133, 134 및 135에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드;

(6) 서열번호 133, 134 및 135에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 130, 131 및 132에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드;

(7) 서열번호 2, 6, 22, 26, 30, 34 및 38에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 4, 8, 24, 28, 32, 36 및 40에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 각각 선택된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드;

(8) 서열번호 42에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 44에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성

(14) 서열번호 48에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)을 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 42에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드;

(15) 서열번호 48에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)을 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 46에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드;

(16) 서열번호 28에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)을 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 34에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드;

(17) 서열번호 127에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)을 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 129에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드; 또는

(18) 서열번호 129에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)을 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 127에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드

로 구성된 군으로부터 선택된 분리된 폴리펩티드.

청구항 11

제10항에 따른 분리된 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 12

제11항에 따른 분리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 13

제11항에 따른 분리된 폴리뉴클레오티드 또는 제12항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 14

제13항의 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제조 방법.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 이와 결합된 접합 모이어티 (conjugated moiety)를 포함하는 항체 접합체로서, 바람직하게는 상기 접합 모이어티는 정제 태그 (예를 들어, His-태그), 세포 독성제, 검출가능한 라벨, 방사능동위원소 (radioisotope), 발광 물질 (luminescent substance), 색채 물질 (colored substance), 효소 또는 폴리에틸렌글리콜로부터 선택되는 것인, 항체 접합체.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 다른 항원 및/또는 다른 항원성 에피토프에 대한 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 다중특이 항체, 바람직하게는 이중특이 항체.

청구항 17

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 융합 단백질.

청구항 18

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제15항에 따른 항체 접합체, 제16항에 따른 다중특이 항체 또는 제17항에 따른 융합 단백질을, 및 선택적으로, 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 약제와 병용으로 사용되는, 약학적 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 위장관 (GI tract)에 경구투여하기 적합한 제형, 바람직하게는 정제,

캡슐, 알약, 분말, 과립, 유제, 미세 유제, 용액, 현탁액, 시럽 및 엑릭서 (elixir)로부터 선택된 제형; 또는 피하 주사, 피내 주사, 정맥 주사, 근내 주사 또는 병변 내 주사에 적합한 제형인, 약학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제15항에 따른 항체 접합체, 제16항에 따른 다중특이 항체 또는 제17항에 따른 융합 단백질을 포함하는 키트로서, 바람직하게는 상기 키트는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제15항에 따른 항체 접합체, 제16항에 따른 다중특이 항체 또는 제17항에 따른 융합 단백질을 특이적으로 인식하는 이차 항체를 더 포함하고; 선택적으로, 상기 이차 항체는 방사선동위원소, 발광 물질, 색채 물질 또는 효소와 같은 검출가능한 라벨을 더 포함하는, 키트.

청구항 22

샘플에서 인간 IL-4RA의 존재 또는 수준 검출용 또는 알러지성 질환, 종양, 자가면역질환, 피부 감염, 조직 섬유화, 비부비동염, 비용종 및 만성 폐쇄성 폐질환, 바람직하게는 아토피성 피부염, 알러지성 비염, 천식 및 알러지로부터 선택되는 알러지성 질환, 더욱 바람직하게는 중등도 및 중증 아토피성 피부염을 포함하는 아토피성 피부염의 예방 및/또는 치료 및/또는 보조 치료 및/또는 진단용 키트의 제조를 위한 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제15항에 따른 항체 접합체, 제16항에 따른 다중특이 항체 또는 제17항에 따른 융합 단백질의 용도.

청구항 23

IL-4 또는 IL-13에 인간 IL-4RA의 결합 차단용 약제,

인간 IL-4RA의 활성 차단용 또는 인간 IL-4RA의 수준 하향-조절용 약물, 및

IL-4RA에 인간 IL-4 또는 인간 IL-13의 결합에 의해 매개되는 세포 생물학적 반응 차단용 약제로부터 선택되는 약제를 제조하기 위한 용도로서,

여기서 바람직하게는, 상기 인간 IL-4RA의 리간드는 인간 IL-4 또는 인간 IL-13, 더욱 바람직하게는, 인간 IL-4인,

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제15항에 따른 항체 접합체, 제16항에 따른 다중특이 항체 또는 제17항에 따른 융합 단백질의 용도.

청구항 24

알러지성 질환, 종양, 자가면역질환, 피부 감염, 조직 섬유화, 비부비동염, 비용종 및 만성 폐쇄성 폐질환, 바람직하게는 아토피성 피부염, 알러지성 비염, 천식 및 알러지로부터 선택되는 알러지성 질환, 더욱 바람직하게는 중등도 및 중증 아토피성 피부염을 포함하는 아토피성 피부염의 예방 및/또는 치료 및/또는 보조 치료 및/또는 진단용 약제를 제조하기 위한 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제15항에 따른 항체 접합체, 제16항에 따른 다중특이 항체 또는 제17항에 따른 융합 단백질의 용도.

청구항 25

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제15항에 따른 항체 접합체, 제16항에 따른 다중특이 항체 또는 제17항에 따른 융합 단백질을 포함하는 세포를 투여하는 단계, 또는 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제15항에 따른 항체 접합체, 제16항에 따른 다중특이 항체 또는 제17항에 따른 융합 단백질을 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서.

상기 방법은:

IL-4 또는 IL-13에 IL-4RA의 결합을 차단하는 방법,

IL-4RA 활성 또는 수준을 하향-조절하는 방법 또는

IL-4RA에 인간 IL-4 또는 인간 IL-13의 결합에 의해 매개되는 세포 생물학적 반응을 차단하는 방법으로부터 선택되고;

바람직하게는, 상기 IL-4RA의 리간드는 IL-4 또는 IL-13, 더욱 바람직하게는 IL-4이며;

더욱 바람직하게는, 상기 시험관 내 방법은 비-치료적 및/또는 비-진단적인,

생체 내 (*in vivo*) 또는 시험관 내 (*in vitro*) 방법.

청구항 26

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제15항에 따른 항체 결합체, 제16항에 따른 다중특이 항체, 또는 제17항에 따른 융합 단백질을 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 알러지성 질환, 종양, 자가면역질환, 조직 섬유화, 비부비동염, 비염, 만성 폐쇄성 폐질환의 예방 및/또는 치료 및/또는 보조 치료 및/또는 진단 방법으로서, 바람직하게는, 상기 알러지성 질환은 아토피성 피부염, 알러지성 비염, 천식 및 알러지로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는, 아토피성 피부염은 중등도 및 중증 아토피성 피부염을 포함하는, 방법.

청구항 27

수탁번호 CCTCC NO: C202010, CCTCC NO: C2018131 또는 CCTCC NO: C2018132를 갖는 하이브리도마 세포.

청구항 28

제27항에 따른 하이브리도마 세포에 의해 분비되는 단일클론 항체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 알러지성 질환 치료 및 분자 면역학 분야, 특히 항-인간 인터루킨-4 수용체 A 항체, 이를 포함하는 약학적 조성물 또는 키트, 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인터루킨-4-수용체 (IL-4R)는 다음의 2개의 구별되는 형태로 존재하는 막관통 수용체이다: 높은 친화도를 갖는 IL-4R α 서브유닛 (본원에서 IL-4RA로 지칭됨)과 보통의 친화도를 갖는 γ_c 서브유닛으로 구성되고, 인터루킨-4 (IL-4)와 결합하고 IL-4로 유도되는 세포 증식, 활성화 및 기타 생물학적 기능을 매개하는, 타입 I IL-4R; 및 높은 친화도를 갖는 IL-4R α 서브유닛 (IL-4RA)과 인터루킨-13-수용체 α 서브유닛 (IL-13R α)으로 구성되고, 인터루킨-13 (IL-13)에 결합할 수 있는 IL-13에 대한 상동 기능성 수용체 (homologous functional receptor)인 (Wang and Secombes, *Cytokine*, 2015, 75(1):8-13), 타입 II IL-4R. IL-4R은 T 세포, B 세포, 조혈모세포 및 혈관내피세포, 상피 세포, 근육, 섬유아세포, 간 세포, 및 뇌 조직에서 발현된다. IL-4RA은 IL-4가 그 수용체에 결합한 후 γ_c 서브유닛 또는 IL-13R α 서브유닛과 함께 세포질 내에서 다양한 비-수용체 단백질 티로신 키나아제를 활성화시키고, 나아가 하류 신호전달경로를 개시한다 (Nelms et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 1999, 17:701-738; LaPorte et al., *Cell*, 2008, 132(2):259-272).

[0003] IL-4RA는 높은 친화도로 IL-4 및 IL-13에 결합할 수 있고, 상기 타입 I 및 타입 II IL-4R의 주요 기능성 서브유

닛이다. IL-4RA의 억제제는 IL-4 및 IL-13에 의해 매개되는 관련된 생물학적 기능들을 효과적으로 차단할 수 있다 (Gessner et al., *Immunobiology*, 2000, 201:285).

[0004] IL-4는 CD4⁺ T 세포 일부, B 세포, 비만 세포 등과 같은 면역 세포에 의해 분비되는 다면발현성 (pleiotropic) 사이토카인이다; IL-13은 인간에서 활성화된 T 세포 (마우스에서 Th2)에 의해 주로 생산되고, 단핵구 (대식 세포), B 림프구, NK 세포, 혈관내피세포 등에서 다양한 생물학적 효과를 갖는다. 시험관 내 연구들에서 IL-4 및 IL-13은 알러지성 비염과 음식 알러지와 같은 알러지성 질환 및 천식의 발달에 원인이 되는 주요 세포인 T 세포, B 세포, 호산구, 비만 세포, 호염기구, 기도평활근 세포, 호흡기도상피세포, 섬유아세포 및 내피 세포와 같은 다양한 세포들에서 상응하는 작동자 기능 (effector function)을 발휘할 수 있는 것으로 나타났다 (May et al., *Cytokine*, 2015, 75(1):89-116); 나아가, 기도평활근 세포, 호흡기도상피세포, 섬유아세포 및 내피 세포 등은 또한 만성 폐쇄성 폐 질환의 발달, 진행 및 유지에 관련된다 (검토를 위해 Steinke et al., *RespirRes*, 2001, 2(66):66-70 및 Willis-Karp et al., *Immunol Rev*, 2004, 202:175-190 참조); T 세포 및 B 세포 기능 장애는 자가면역질환의 주요 작용기전이고, IL-4는 면역 세포 표면의 IL-4R에 결합을 통해 하류 신호 경로를 활성화시킴으로써 자가면역질환 발달에 관련된다 (May et al., *Cytokine*, 2015, 75(1):89-116).

[0005] 본원의 다른 곳에 약속되어 있는 다른 질환들과 마찬가지로 IL-4/IL-13 경로는 천식 병리에서도 중요한 역할을 한다 (Chatila et al., *Trends in Molecular Med.*, 2004, 10(10):493-499). 기도 과반응 (Airway hyperreactivity), 점액 과분비 및 기도 리모델링 등은 천식의 핵심 병리학적 특징이다. 연구들에서 IL-4 및 IL-13은 상기 병리학적 과정의 발달 및 유지에 관련된 것이 입증되었다 (May et al., *Cytokine*, 2015, 75(1):89-116). IL-13는 기도 과반응 (AHR)을 촉발하는 핵심 사이토카인으로 여겨지고, IL-4는 Th2 면역 세포 분극 (polarization) 및 IgE 생산의 주요 원인이다 (Wynn et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 2003, 21:425-456).

[0006] 아토피성 피부염, 특히 중등도 및 중증 아토피성 피부염은 주로 심한 가려움, 뚜렷한 습진성 변화 (pronounced eczematous changes) 및 건조한 피부의 특징을 갖는 심각한 만성 염증성 피부 질환이다. 아토피성 피부염은 보통 유아에서 시작되고, 일부 환자들에서는 일생 동안 계속된다. 만성 재발성 습진성 발진, 심한 가려움, 수면 부족, 섭식 제한, 그리고 심리사회적인 이유 때문에 이는 환자의 삶의 질에 심각하게 영향을 미칠 수 있다. IL-4/IL-13은 아토피성 피부염의 지속적인 내재성 염증의 핵심 요인으로 여겨진다 (Malajian et al., *Cytokine*, 2015, 73(2):311-318). 임상시험에서 항-인간 IL-4RA 단일클론항체인 두필루맵 (dupilumab)은 중등도 및 중증 아토피성 피부염 치료에 효과적인 것으로 입증되었고 (Beck et al., *N. Engl. J. Med.*, 2014, 371(2):130-139), 미국 식약처 (FDA)로부터 중등도 및 중증 아토피성 피부염 치료 용도로 승인받았다.

[0007] 또한, 기초의학 연구 및 임상 연구에서도 역시 IL-4, IL-13 및 IL-4R 경로가 만성 폐쇄성 폐 질환, 비부비동염 (rhinosinusitis) 및 종양의 발달 및 진행에 관련된다는 것과 IL-4RA의 억제제는 만성 폐쇄성 폐 질환 (Jin Lin et al., *Journal of Practical Medicine*, 2014, 30(22):3543-3544), 비부비동염, 폐 섬유화 및 종양 (May et al., *Cytokine*, 2015, 75(1):89-116; Guo Changkuo et al., *Chemistry of Life*, 2017, 37(3):413-418)을 치료하는 잠재력을 가진다는 것이 입증되었다. 비강 내 글루코코르티코이드에 불응성인 중후성 만성 비부비동염 및 비용종 (nasal polyps)을 갖는 성인 환자에서, 글루코코르티코이드와 병용한 항-인간 IL-4RA 단일클론항체 두필루맵은 현저하게 증상을 개선시키고 비용종을 감소시킬 수 있다 (Bachert et al., *JAMA*, 2016, 315(5):469-79).

[0008] 항-인간 IL-4RA 항체 약제는 넓은 적용 가능성을 가지며, 알러지성 비염, 천식, 알러지 및 아토피성 피부염과 같은 알러지성 질환을 치료하고, 비부비동염, 비용종, 만성 폐쇄성 폐 질환, 조직 섬유화, 종양, 자가면역질환 등을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 알러지성 질환을 더 좋은 효능과 덜 심각한 독성 및 부작용으로 치료하기 위해 인간 IL-4RA에 대해 높은 친화도를 가지는 항체 약제의 개발은 매우 중요하다. 그러나 이용가능한 항-인간 IL-4RA 항체 약제는 불충분한 친화도를 보였으며, 높은 친화도를 갖는 항-인간 IL-4RA 항체의 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 집중적인 연구와 창의적인 노력 끝에, 본 발명자들은 포유류 세포 발현 시스템을 사용하여 마우스를 면역화 (immunize)하기 위한 항원으로서 재조합 IL-4RA를 발현시키고, 마우스 비장 세포와 골수종 세포를 융합함으로써 하이브리도마 세포를 획득하였다. 본 발명자들은 다수의 샘플을 스크리닝하여 다음의 하이브리도마 세포주들을 획득하였다.

- [0010] 본 발명자들은 다음을 확인하였다:
- [0011] 하이브리도마 세포주 13E5는 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하는 특정 항체 (13E5로 명명함)를 분비하고 생산할 수 있고, IL-4에 인간 IL-4RA의 결합을 효과적으로 차단할 수 있다.
- [0012] 또한, 본 발명자들은 창의적으로 제조된 인간화 항-인간 IL-4RA 항체 (각각 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L4 및 13E5 H4L2로 명명됨)를 얻었다.
- [0013] 하이브리도마 세포주 18H7은 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하는 특정 항체 (18H7로 명명됨)를 분비하고 생산할 수 있고, IL-4에 인간 IL-4RA의 결합을 효과적으로 차단할 수 있다.
- [0014] 또한, 본 발명자들은 창의적으로 제조된 인간화 항-인간 IL-4RA 항체 (각각 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3 및 18H7 H3L2로 명명됨)를 얻었다.
- [0015] 하이브리도마 세포주 20G10은 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하는 특정 항체 (20G10으로 명명됨)를 분비하고 생산할 수 있고, IL-4에 인간 IL-4RA의 결합을 효과적으로 차단할 수 있다.
- [0016] 또한, 본 발명자들은 창의적으로 제조된 인간화 항-인간 IL-4RA 항체 (20G10 H3L3로 명명됨)를 얻었다.
- [0017] 상술한 항체들은 인간 IL-4RA에 효과적으로 결합할 수 있고, 리간드 IL-4 또는 IL-13에 인간 IL-4RA의 결합을 차단할 수 있으며, 인간 IL-4RA의 하류 신호 경로의 활성화를 억제할 수 있다. 상기 항체들은 알러지성 비염, 천식, 알러지, 아토피성 피부염, 비부비동염, 비염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 조직 섬유화 및 자가면역질환의 예방 및 치료용 약제를 제조하기 위한 잠재력을 가진다.

과제의 해결 수단

- [0018] 본 발명을 하기에 상세히 설명한다.
- [0019] 본 발명의 하나의 양태는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것으로,
- [0020] 상기 항체는:
- [0021] 서열번호 9에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR1,
- [0022] 서열번호 10에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR2, 및
- [0023] 서열번호 11에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR3를 포함하고,
- [0024] 상기 항체는:
- [0025] 서열번호 12에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR1,
- [0026] 서열번호 13에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR2, 및
- [0027] 서열번호 14에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는

3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR3를 더 포함하거나;

- [0028] 또는,
- [0029] 상기 항체는:
- [0030] 서열번호 15에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR1,
- [0031] 서열번호 16에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR2, 및
- [0032] 서열번호 17에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR3를 포함하고,
- [0033] 상기 항체는:
- [0034] 서열번호 18에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR1,
- [0035] 서열번호 19에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR2, 및
- [0036] 서열번호 20에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR3를 더 포함하거나;
- [0037] 또는,
- [0038] 상기 항체는:
- [0039] 서열번호 130에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR1,
- [0040] 서열번호 131에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR2, 및
- [0041] 서열번호 132에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 HCDR3를 포함하고,
- [0042] 상기 항체는:

- [0043] 서열번호 133에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR1,
- [0044] 서열번호 134에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR2, 및
- [0045] 서열번호 135에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 LCDR3를 더 포함한다.
- [0046] 본 발명의 하나의 양태에서, 상기 항체는:
- [0047] (1) 서열번호 2에 기재된 아미노산 서열,
- [0048] 서열번호 2에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0049] 서열번호 2에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0050] 을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및
- [0051] 서열번호 4에 기재된 아미노산 서열,
- [0052] 서열번호 4에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0053] 서열번호 4에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0054] 을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;
- [0055] (2) 서열번호 6에 기재된 아미노산 서열,
- [0056] 서열번호 6에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0057] 서열번호 6에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0058] 을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및
- [0059] 서열번호 8에 기재된 아미노산 서열,
- [0060] 서열번호 8에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0061] 서열번호 8에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0062] 을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;
- [0063] (3) 서열번호 22에 기재된 아미노산 서열,
- [0064] 서열번호 22에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0065] 서열번호 22에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성

아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열

- [0066] 을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및
- [0067] 서열번호 24에 기재된 아미노산 서열,
- [0068] 서열번호 24에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0069] 서열번호 24에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0070] 을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;
- [0071] (4) 서열번호 26에 기재된 아미노산 서열,
- [0072] 서열번호 26에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0073] 서열번호 26에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0074] 을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및
- [0075] 서열번호 28에 기재된 아미노산 서열,
- [0076] 서열번호 28에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0077] 서열번호 28에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0078] 을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;
- [0079] (5) 서열번호 30에 기재된 아미노산 서열,
- [0080] 서열번호 30에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0081] 서열번호 30에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0082] 을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및
- [0083] 서열번호 32에 기재된 아미노산 서열,
- [0084] 서열번호 32에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0085] 서열번호 32에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0086] 을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;
- [0087] (6) 서열번호 34에 기재된 아미노산 서열,
- [0088] 서열번호 34에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0089] 서열번호 34에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0090] 을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및
- [0091] 서열번호 36에 기재된 아미노산 서열,

- [0092] 서열번호 36에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0093] 서열번호 36에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0094] 을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;
- [0095] (7) 서열번호 38에 기재된 아미노산 서열,
- [0096] 서열번호 38에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0097] 서열번호 38에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0098] 을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및
- [0099] 서열번호 40에 기재된 아미노산 서열,
- [0100] 서열번호 40에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0101] 서열번호 40에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0102] 을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;
- [0103] (8) 서열번호 42에 기재된 아미노산 서열,
- [0104] 서열번호 42에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0105] 서열번호 42에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0106] 을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및
- [0107] 서열번호 44에 기재된 아미노산 서열,
- [0108] 서열번호 44에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0109] 서열번호 44에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0110] 을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;
- [0111] (9) 서열번호 46에 기재된 아미노산 서열,
- [0112] 서열번호 46에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0113] 서열번호 46에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0114] 을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및
- [0115] 서열번호 48에 기재된 아미노산 서열,
- [0116] 서열번호 48에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0117] 서열번호 48에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열

- [0118] 을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;
- [0119] (10) 서열번호 42에 기재된 아미노산 서열,
- [0120] 서열번호 42에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0121] 서열번호 42에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0122] 을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및
- [0123] 서열번호 48에 기재된 아미노산 서열,
- [0124] 서열번호 48에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0125] 서열번호 48에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0126] 을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;
- [0127] (11) 서열번호 46에 기재된 아미노산 서열,
- [0128] 서열번호 46에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0129] 서열번호 46에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0130] 을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및
- [0131] 서열번호 44에 기재된 아미노산 서열,
- [0132] 서열번호 44에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0133] 서열번호 44에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0134] 을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;
- [0135] (12) 서열번호 34에 기재된 아미노산 서열,
- [0136] 서열번호 34에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0137] 서열번호 34에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0138] 을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및
- [0139] 서열번호 28에 기재된 아미노산 서열,
- [0140] 서열번호 28에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0141] 서열번호 28에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0142] 을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역;
- [0143] 또는
- [0144] (13) 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열,

- [0145] 서열번호 127에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0146] 서열번호 127에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0147] 을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역, 및
- [0148] 서열번호 129에 기재된 아미노산 서열,
- [0149] 서열번호 129에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는
- [0150] 서열번호 129에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열
- [0151] 을 포함하거나 이로 구성된 경쇄 가변 영역
- [0152] 을 포함한다.
- [0153] 상기 (1) 내지 (13)에서 항체 CDR 영역의 아미노산 서열은 본 기술분야에서 통상의 기술자에게 잘 알려진 기술적 수단, 예컨대, VBASE2 데이터베이스에 의해 분석되었다.
- [0154] 본원에 개시된 항체 13E5, 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4H4 및 13E5 H4L2는 동일한 HCDR1-3 및 LCDR1-3을 공유한다.
- [0155] IMGT 넘버링 시스템에 따라, 중쇄 가변 영역의 3개의 HCDR 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0156] HCDR1: GYTFTEYT 서열번호 9
- [0157] HCDR2: INPNNGGT 서열번호 10
- [0158] HCDR3: ARVRRGMDY 서열번호 11
- [0159] 경쇄 가변 영역의 3 개의 CDR 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0160] LCDR1: QDVTTA 서열번호 12
- [0161] LCDR2: SAS 서열번호 13
- [0162] LCDR3: QQHYSAPWT 서열번호 14
- [0163] 본원에 개시된 항체 18H7, 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 및 18H7 H3L2는 동일한 HCDR1-3 및 LCDR1-3를 공유한다.
- [0164] IMGT 넘버링 시스템에 따라, 중쇄 가변 영역의 3개의 HCDR 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0165] HCDR1: GFTFSSSY 서열번호 15
- [0166] HCDR2: INSNGGKT 서열번호 16
- [0167] HCDR3: TRQRGNVYGAMDY 서열번호 17
- [0168] 경쇄 가변 영역의 3 개의 CDR 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0169] LCDR1: QDVSTA 서열번호 18
- [0170] LCDR2: SAS 서열번호 19
- [0171] LCDR3: HQYGGSPPT 서열번호 20
- [0172] 본원에 개시된 항체 20G10 H3L3는 다음의 HCDR1-3 및 LCDR1-3을 갖는다.
- [0173] IMGT 넘버링 시스템에 따라, 중쇄 가변 영역의 3 개의 HCDR 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0174] HCDR1: GFSLSTSGMG 서열번호 130
- [0175] HCDR2: IWWADDK 서열번호 131

[0176] HCDR3: ARITRGNSAMDF 서열번호 132

[0177] 경쇄 가변 영역의 3 개의 CDR 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:

[0178] LCDR1: ENVVSY 서열번호 133

[0179] LCDR2: NAK 서열번호 134

[0180] LCDR3: QHHYGIPWT 서열번호 135

[0181] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 중쇄 가변 영역에서 프레임워크 영역 (FR), 바람직하게는 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4를 포함하는 FR을 더 포함하며, 상기 FR-H1은 서열번호 49에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 49에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 49에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-H2는 서열번호 50에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 50에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 50에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-H3는 서열번호 51에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 51에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 51에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 및 상기 FR-H4는 서열번호 52에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 52에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 52에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0182] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 경쇄 가변 영역에서 FR, 바람직하게는 FR-L1, FR-L2, FR-L3 및 FR-L4를 포함하는 FR을 더 포함하며, 상기 FR-L1은 서열번호 53에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 53에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 53에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L2는 서열번호 54에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 54에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 54에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L3는 서열번호 55에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 55에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 55에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 및 상기 FR-L4는 서열번호 56에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 56에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 56에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0183] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 경쇄 가변 영역에서 FR, 바람직하게는 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4를 포함하는 FR을 더 포함하며, 상기 FR-H1은 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 57에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-H2는 서열번호 58에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 58에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서

L4를 포함하는 FR을 더 포함하며, 상기 FR-L1은 서열번호 140에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 140에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 140에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L2는 서열번호 141에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 141에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 141에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L3는 서열번호 142에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 142에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 142에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 및 상기 FR-L4는 서열번호 143에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 143에 기재된 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 143에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 가지는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

- [0201] 본 발명의 하나의 양태는 서열번호 9, 10 및 11에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 12, 13 및 14에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0202] 본 발명의 하나의 양태는 서열번호 15, 16 및 17에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 18, 19 및 20에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0203] 본 발명의 하나의 양태는 서열번호 12, 13 및 14에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 9, 10 및 11에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0204] 본 발명의 하나의 양태는 서열번호 18, 19 및 20에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 15, 16 및 17에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0205] 본 발명의 하나의 양태는 서열번호 130, 131 및 132에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 133, 134 및 135에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0206] 본 발명의 하나의 양태는 서열번호 133, 134 및 135에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 130, 131 및 132에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0207] 본 발명의 하나의 양태는 서열번호 2, 6, 22, 26, 30, 34 및 38에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 4, 8, 24, 28, 32, 36 및 40에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드;
- [0208] 서열번호 42에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖

는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 44에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드;

[0209] 서열번호 42에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 48에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드;

[0210] 서열번호 46에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 48에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드; 또는

[0211] 서열번호 34에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 28에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것이다.

[0212] 본 발명의 하나의 양태는 서열번호 4, 8, 24, 28, 32, 36 및 40에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 2, 6, 22, 26, 30, 34 및 38에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 각각 선택되는 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드;

[0213] 서열번호 44에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 42에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성

아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드;

[0214] 서열번호 48에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)을 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 42에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드;

[0215] 서열번호 48에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)을 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 46에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드;

[0216] 서열번호 28에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)을 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 34에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드;

[0217] 서열번호 127에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)을 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 129에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드; 또는

[0218] 서열번호 129에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)을 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 127에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것이다.

[0219] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항원-결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, dAb, Fab/c, 상보성 결정 영

역 (CDR) 단편, 단쇄 항체 (예를 들어, scFv), 이가 항체 및 도메인 항체로부터 선택된다.

- [0220] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 인간화 항체, 키메라 항체 또는 다중특이 항체 (예를 들어, 이중특이 항체)이다.
- [0221] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 인간 IL-4RA 단백질에 약 10^{-5} M 미만, 예를 들어, 약 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만의 K_D 값으로 결합한다. 바람직하게는, 상기 K_D 값은 Fortebio 분자 상호작용 장치에 의해 측정된다.
- [0222] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 인간 IL-4RA 단백질에 약 100 nM 미만, 예를 들어, 약 10 nM, 1 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM 또는 0.1 nM 미만의 EC_{50} 값으로 결합한다. 구체적으로, 상기 EC_{50} 값은 간접 ELISA에 의해 측정된다.
- [0223] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 불변 영역을 포함하고, 상기 불변 영역은 쥐 (murine)가 아닌 종으로부터 유래되며, 예를 들어, 인간 항체, 바람직하게는 인간 IgG, 더 바람직하게는 IgG4로부터 유래된다.
- [0224] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체의 불변 영역은 인간화된 것으로, 예를 들어, 중쇄 불변 영역은 Ig 감마-4쇄 C 영역, 바람직하게는 GenBank ACCESSION No: P01861.1의 Ig 감마-4쇄 C 영역이고; 경쇄 불변 영역은 Ig 카파쇄 C 영역, 바람직하게는 GenBank ACCESSION No: P01834의 Ig 카파쇄 C 영역이다.
- [0225] 본 발명의 다른 양태는 서열번호 9, 10 및 11에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 12, 13 및 14에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.
- [0226] 본 발명의 하나의 양태는 서열번호 15, 16 및 17에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 18, 19 및 20에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.
- [0227] 본 발명의 하나의 양태는 서열번호 12, 13 및 14에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 9, 10 및 11에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.
- [0228] 본 발명의 하나의 양태는 서열번호 18, 19 및 20에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 15, 16 및 17에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.
- [0229] 본 발명의 하나의 양태는 서열번호 130, 131 및 132에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 133, 134 및 135에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.
- [0230] 본 발명의 하나의 양태는 서열번호 133, 134 및 135에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 130, 131 및 132에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.
- [0231] 본 발명의 하나의 양태는
- [0232] 서열번호 2, 6, 22, 26, 30, 34 및 38에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 4, 8, 24, 28, 32, 36 및 40에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 각각 선택된 서열을 더 포함하는, 분리된

폴리뉴클레오티드;

- [0233] 서열번호 42에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 44에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드;
- [0234] 서열번호 42에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 48에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드;
- [0235] 서열번호 46에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 48에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드; 또는
- [0236] 서열번호 34에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 28에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.
- [0237] 본 발명의 하나의 양태는
- [0238] 서열번호 4, 8, 24, 28, 32, 36 및 40에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 2, 6, 22, 26, 30, 34 및 38에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 각각 선택된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드;

리펩티드는 항-인간 IL-4RA 항체의 일부로서 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 127에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열로부터 선택된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.

- [0245] 특히, 상기 폴리뉴클레오티드 분자는 서열번호 1, 서열번호 5, 서열번호 21, 서열번호 25, 서열번호 29, 서열번호 33, 서열번호 37, 서열번호 41, 서열번호 45 또는 서열번호 126에 기재된 서열, 또는 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0246] 특히, 상기 폴리뉴클레오티드 분자는 서열번호 3, 서열번호 7, 서열번호 23, 서열번호 27, 서열번호 31, 서열번호 35, 서열번호 39, 서열번호 43, 서열번호 47 또는 서열번호 128에 기재된 서열, 또는 상기 서열과 적어도 80%, 85% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0247] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 개시된 어느 하나의 폴리뉴클레오티드 분자를 포함하는 벡터에 관한 것이다.
- [0248] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 개시된 어느 하나의 폴리뉴클레오티드 분자 또는 본원에 개시된 벡터를 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다.
- [0249] 본 발명의 또 다른 양태는 적절한 조건에서 본원에 개시된 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 상기 세포 배양물로부터 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 분리하는 단계를 포함하는, 본원에 개시된 어느 하나 이상의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0250] 본 발명의 하나의 양태는 항-인간 IL-4RA 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 이에 결합된 접합 모이어티 (conjugated moiety)를 포함하는 항체 접합체로서, 상기 접합 모이어티는 정제 태그 (예를 들어, His 태그), 세포 독성제 또는 검출가능한 라벨인, 항체 접합체를 더 제공한다. 바람직하게는, 상기 접합 모이어티는 방사능 동위원소 (radioisotope), 발광 물질 (luminescent substance), 색채 물질 (colored substance), 효소 또는 폴리에틸렌글리콜이다.
- [0251] 본 발명의 하나의 양태는 항-인간 IL-4RA 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 다른 항원 및/또는 다른 항원성에 피토프에 대한 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 다중특이 항체, 바람직하게는 이중특이 항체를 더 제공한다.
- [0252] 본 발명의 하나의 양태는 본원에 개시된 어느 하나의 항-인간 IL-4RA 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 융합 단백질을 더 제공한다.
- [0253] 본 발명의 하나의 양태는 본원에 개시된 어느 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에 개시된 항체 접합체 또는 다중특이 항체를 포함하는 키트를 더 제공한다.
- [0254] 바람직하게는, 상기 키트는 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 특이적으로 인식하는 이차 항체를 더 포함하며; 선택적으로, 상기 이차 항체는 방사선 동위원소, 발광 물질, 색채 물질, 효소 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 검출가능한 라벨을 더 포함한다.
- [0255] 본 발명의 또 다른 양태는 샘플에서 인간 IL-4RA의 존재 또는 수준 검출용 또는 알리지성 질환, 종양, 자가면역 질환, 피부 감염, 조직 섬유화, 비부비동염, 비염 및 만성 폐쇄성 폐 질환의 예방 및/또는 치료 및/또는 보조 치료 및/또는 진단용 키트를 제조하기 위한 본원에 개시된 어느 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에 개시된 항체 접합체 또는 다중특이 항체의 용도에 관한 것으로, 바람직하게는 상기 알리지성 질환은 아토피성 피부염, 알리지성 비염, 천식 및 알리지, 더욱 바람직하게는, 중등도 및 중증 아토피성 피부염을 포함하는 아토피성 피부염이다.
- [0256] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 개시된 어느 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에 개시된 항체 접합체, 다중특이 항체 또는 융합 단백질, 및 선택적으로, 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 약학적 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 약제와 병용으로 사용된다. 상기 약학적 조성물이 병용되는 약제와 직접 혼합될 수 없는 경우, 상기 약학적 조성물 및 병용된 약제는 키트 내에서 별도로 존재한다.

- [0257] 본 발명의 또 다른 양태는 IL-4 또는 IL-13에 인간 IL-4RA의 결합 차단용 약제, 인간 IL-4RA의 활성 차단용 또는 인간 IL-4RA의 수준 하향-조절용 약제, 및 IL-4RA에 인간 IL-4 또는 인간 IL-13의 결합에 의해 매개되는 세포의 생물학적 반응 차단용 약제를 제조하기 위한 본원에 개시된 어느 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 본원에 개시된 항체 접합체, 다중특이 항체 또는 융합 단백질의 용도에 관한 것으로서, 바람직하게는, 상기 인간 IL-4RA의 리간드는 인간 IL-4 또는 인간 IL-13이고, 더욱 바람직하게는 인간 IL-4이다.
- [0258] 본 발명의 하나의 양태는 중등도 또는 중증 아토피성 피부염을 포함하는 아토피성 피부염; 비용종; 천식; 피부 감염; 자가면역질환 등으로부터 선택되는 질환의 치료용 약제를 제조하기 위한 본원에 개시된 어느 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 본원에 개시된 항체 접합체, 다중특이 항체 또는 융합 단백질의 용도에 관한 것이다.
- [0259] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 본원에 개시된 항체 접합체, 다중특이 항체 또는 융합 단백질을 포함하는 세포를 투여하는 단계, 또는 유효량의 본원에 개시된 어느 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체 접합체, 다중특이 항체 또는 융합 단백질을 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 생체 내 (*in vivo*) 또는 시험관 내 (*in vitro*) 방법에 관한 것이다. 상기 방법은:
- [0260] IL-4 또는 IL-13에 IL-4RA의 결합을 차단하는 방법,
- [0261] IL-4RA 활성 또는 수준을 하향-조절하는 방법, 또는
- [0262] IL-4RA에 인간 IL-4 또는 인간 IL-13의 결합에 의해 매개되는 세포 생물학적 반응을 차단하는 방법으로부터 선택되고;
- [0263] 바람직하게는, 상기 IL-4RA의 리간드는 IL-4 또는 IL-13이고, 더욱 바람직하게는 IL-4이다.
- [0264] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 시험관 내 방법은 비-치료적 (non-therapeutic) 및/또는 비-진단적 (non-diagnostic)이다.
- [0265] 본 발명의 또 다른 양태는 알러지성 질환, 종양, 피부 감염, 자가면역질환, 조직 섬유화, 비부비동염, 비용종 및 만성 폐쇄성 폐질환의 예방 및/또는 치료 및/또는 보조 치료 및/또는 진단용 약제를 제조하기 위한 본원에 개시된 어느 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체 접합체 또는 다중특이 항체의 용도에 관한 것이다. 특히, 상기 알러지성 질환은 아토피성 피부염, 알러지성 비염, 천식 및 알러지로부터 선택된다.
- [0266] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 약제는 위장관 (GI tract)에 경구투여하기 적합한 제형이다. 바람직하게는 상기 제형은 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 유제, 미세 유제, 용액, 현탁액, 시럽 및 액릭서 (elixir)로부터 선택된다.
- [0267] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 약제는 피하 주사, 피내 주사, 정맥 주사, 근내 주사 또는 병변 내 주사에 의해 투여하기 적합한 형태이다.
- [0268] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 개시된 어느 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 결합체, 또는 다중특이 항체를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 알러지성 질환, 종양, 자가면역질환, 조직 섬유화, 피부 감염, 비부비동염, 비용종, 만성 폐쇄성 폐질환의 예방 및/또는 치료 및/또는 보조 치료 및/또는 진단 방법에 관한 것이다. 특히, 상기 알러지성 질환은 아토피성 피부염, 알러지성 비염, 천식 및 알러지로부터 선택된다.
- [0269] 본 발명에서, 달리 정의하지 않는 한, 여기에 사용된 과학적 및 기술적 용어는 본 기술분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다. 또한, 본 발명에서 사용된 세포 배양, 분자 유전학, 핵산 화학 및 면역학의 실험실 운용은 대응 분야에서 널리 사용되는 통상적인 운용이다. 한편, 본 발명을 더욱 잘 이해하기 위해, 하기에 관련 용어들에 대한 정의 및 설명을 제공한다.
- [0270] 본원에서 사용된, 용어 "항원-결합 단편"은 주어진 항원에 특이적으로 결합하는 단백질 또는 단백질의 일 부분을 의미한다. 예를 들어, 항원과 상호작용하고 항체에 항원에 대한 특이성 및 친화성을 부여하는 아미노산 잔기를 포함하는 항체의 일 부분을 "항원-결합 단편"으로 지칭한다. 상기 항원-결합 단편은 일반적으로 하나 이상의 상보성-결정 영역 (CDR)을 포함한다. 특정 항원-결합 단편은 하나 이상의 프레임워크 영역 (FR)을 더 포함한다. CDR은 항원 결합 특이성 및 친화성에 기여하는 아미노산 서열이다.
- [0271] 본원에서 사용된, 용어 "항체"는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 온전한 항체와 경합할 수 있는 임의의 아이소타입의 온전한 면역글로불린 또는 이의 항원-결합 단편을 말하며, 예를 들어 키메라, 인간화, 전장 인간, 및 이중특이 항체 또는 이들의 항원-결합 단편을 포함한다. 이러한 "항체"는 항원-결합 단백질이다. 온전한 항체는

일반적으로 적어도 2 개의 전장 중쇄 및 2 개의 전장 경쇄를 포함하나, 경우에 따라서는 오직 하나의 중쇄를 포함할 수 있는 낙타과 (Camelidae) 중에서 자연적으로 발생하는 항체와 같이 더 적은 쇠를 포함할 수 있다. 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 오직 단일 기원으로 부터 유래될 수 있고, 또는 "키메라", 즉, 항체의 상이한 부분이 하기에서 더 기술하는 바와 같이 상이한 2개의 기원으로 부터 유래될 수 있다. 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 재조합 DNA 기술에 의해 하이브리도마에서 생산되거나, 또는 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생산될 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 2개의 전장 중쇄 및 2개의 전장 경쇄를 포함하는 항체에 대하여 용어 "항체"는 또한 이의 유도체, 변이체 및 단편을 포함한다.

- [0272] 본원에서 사용된 용어 "항체" 또는 "면역글로불린 쇠" (중쇄 또는 경쇄)의 "항원-결합 단편" (또는 간단히 "단편")은 전장 항체에 존재하는 적어도 일부의 아미노산 잔기가 결여되었으나 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항체의 일 부분 (언어졌거나 합성된)을 포함한다. 상기 단편은 표적 항원에 특이적으로 결합하여 생물학적으로 활성이 있고, 주어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 다른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 경합할 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 단편은 항체의 전장 경쇄 또는 중쇄에 존재하는 적어도 하나의 CDR을 함유할 것이고, 일부 실시양태에서 단일 중쇄 및/또는 경쇄 또는 이들의 일 부분을 포함할 것이다. 상기 생물학적으로 활성인 단편은 재조합 DNA 기술로 생산될 수 있고, 또는 예를 들어, 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생산될 수 있다. 면역학적으로 기능성 면역글로불린 단편은 이에 제한되는 것은 아니나, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 도메인 항체, 및 단쇄 항체 (single-chain antibodies)를 포함하고, 이에 제한되는 것은 아니나 인간, 마우스, 래트, 낙타과 종, 및 토끼를 포함하는 임의의 포유류 기원으로 부터 유래될 수 있다. 하나 이상의 CDR과 같은 본원에 개시된 항체의 기능적 일 부분이 체내 특정 표적을 표적화하는 치료제를 생성하기 위해 두 번째 단백질 또는 저분자와 공유결합할 수 있음이 추가적으로 고려될 수 있고, 따라서 융합 단백질과 같이 이중기능성 치료 특성을 갖거나 연장된 혈장 반감기를 가질 수 있다.
- [0273] 본원에서 사용된, 용어 "항체 전장 쇠", "전장 항체", "온전한 항체" 및 "전체 항체"는 천연 항체 구조와 상당히 유사한 구조를 갖거나 본원에서 정의된 Fc 영역을 포함하는 중쇄를 갖는 이러한 항체를 지칭하는데 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.
- [0274] 용어 "경쇄"는 전장 경쇄 및 결합 특이성을 부여하는데 충분한 가변 영역 서열을 갖는 이의 단편을 포함한다. 상기 전장 경쇄는 가변 영역 도메인 VL 및 불변 영역 도메인 CL을 포함한다. 상기 경쇄의 가변 영역 도메인은 폴리펩티드의 아미노 말단에 있다. 경쇄는 카파 (κ) 및 람다 (λ) 쇠를 포함한다.
- [0275] 용어 "중쇄"는 전장 중쇄 및 결합 특이성을 부여하는데 충분한 가변 영역 서열을 갖는 이의 단편을 포함한다. 상기 전장 중쇄는 가변 영역 도메인 VH와 3 개의 불변 영역 도메인 CH1, CH2 및 CH3을 포함한다. VH 도메인은 폴리펩티드의 아미노 말단에 있고 CH 도메인은 카복실 말단에 있으며, 여기서 CH3는 폴리펩티드의 카복실 말단에 가장 가까이에 있다. 상기 중쇄는 IgG (IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 아형을 포함), IgA (IgA1 및 IgA2 아형을 포함), IgM 및 IgE를 포함하는 임의의 아이소타입일 수 있다.
- [0276] 본원에서 사용된, 용어 "Fab" 단편은 하나의 경쇄, 하나의 중쇄의 CH1 및 가변 영역으로 구성된다. 상기 Fab 분자의 중쇄는 다른 중쇄 분자와 이황화 결합을 형성할 수 없다.
- [0277] 본원에서 사용된, 용어 "Fc" 영역은 항체의 CH1 및 CH2 도메인을 포함하는 2 개의 중쇄 단편을 포함한다. 상기 2 개의 중쇄 단편은 2 이상의 이황화 결합 및 CH3 도메인의 소수성 상호작용으로 결속된다.
- [0278] 본원에서 사용된, 용어 "Fab'" 단편은 하나의 경쇄 및 VH 도메인, CH1 도메인 및 CH1과 CH2 도메인 사이의 영역을 포함하는 하나의 중쇄의 일 부분을 포함하며 두 Fab' 단편의 두 중쇄 사이에 쇠간 이황화 결합이 형성되어 F(ab')₂ 분자를 생성할 수 있다.
- [0279] 본원에서 사용된, 용어 "F(ab')₂" 단편은 2 개의 경쇄 및 CH1 및 CH2 도메인 사이의 불변 영역의 일 부분을 포함하는 2 개의 중쇄를 포함하며 두 중쇄 사이에 쇠간 이황화 결합이 형성된다. 따라서 상기 F(ab')₂ 단편은 두 중쇄 사이의 이황화 결합에 의해 결속된 두 Fab' 단편으로 구성된다.
- [0280] 본원에서 사용된, 용어 "Fv" 영역은 중쇄 및 경쇄로부터의 가변 영역을 포함하나 불변 영역은 포함하지 않는다.
- [0281] 본원에서 사용된, 용어 "Fd" 단편은 VH 및 CH1 도메인으로 구성된 항체 단편을 말한다 (Ward et al., *Nature*, 341:544-546 (1989)).
- [0282] 본원에서 사용된, 용어 "dAb" 단편은 VH 도메인으로 구성된다 (Ward et al., *Nature* 341:544-546 (1989)).

- [0283] 본원에서 사용된, 용어 "Fab'-SH"는 본원에서 Fab'로 지칭되며, 불변 영역의 하나 이상의 시스테인 잔기가 자유 티올 그룹을 가진다.
- [0284] 본원에서 사용된, 용어 "Fab/c" 단편은 Fab 및 Fc 영역의 장점, 즉, 높은 친화성을 유지하면서 생체 내에서 강력한 확산성 및 낮은 대사 제거의 장점이 합쳐진, 면역글로불린의 펩신 소화에 의해 형성된 중간체이다 (Liu Jianjun, *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 1989(4):29-29).
- [0285] 본원에서 사용된, 용어 "단쇄 항체"는 중쇄 및 경쇄 가변 영역이 유연성 링커에 의해 연결되어 단일 폴리펩티드쇄를 형성(항원 결합 영역을 형성함)한 Fv 분자이다 (예를 들어, Bird et al., *Science*, 242:423-426 (1988), 및 Huston et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 90:5879-5883 (1988) 참조). 단쇄 항체는 국제특허공보 W088/01649호 및 미국 특허 제4,946,778호 및 제5,260,203호에 상세히 기술되며, 상기 문헌들은 본원에 참조로서 병합된다.
- [0286] 본원에서 사용된, 용어 "도메인 항체"는 중쇄 또는 경쇄의 가변 영역만을 포함하는 면역기능성 면역글로불린 단편이다. 경우에 따라서, 2 이상의 VH 영역이 펩티드 링커에 의해 공유 결합되어 다가 도메인 항체 (특히 이가 도메인 항체)를 생성한다. 이가 도메인 항체의 두 VH 영역은 동일하거나 상이한 항원을 표적으로 할 수 있다.
- [0287] 본원에서 사용된, 용어 "이가 항원-결합 단백질" 또는 "이가 항체"는 두 항원-결합 위치를 포함한다. 경우에 따라서, 상기 두 결합 위치는 동일 항원에 대해 특이성을 갖는다. 상기 이가 항체는 이중특이적일 수 있다.
- [0288] 본원에서 사용된, 용어 "다중특이 항원-결합 단백질" 또는 "다중특이 항체"는 2 이상의 항원 또는 에피토프를 표적으로 하는 항원-결합 단백질 또는 항체이다.
- [0289] 본원에서 사용된, 용어 "이중특이 (bispecific)", "이중-특이성 (dual-specificity)" 또는 "이기능성 (bifunctional)" 항원-결합 단백질 또는 항체는 두 개의 상이한 항원-결합 위치를 각각 갖는 혼성 항원-결합 단백질 또는 항체이다. 이중특이 항체는 다중특이적 항원-결합 단백질 또는 다중특이 항체이고, 이에 제한되는 것은 아니나 하이브리도마 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함하는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Songsivilai and Lachmann, 1990, *Clin. Exp. Immunol.*, 79:315-321; Kostelny et al., 1992, *J. Immunol.*, 148:1547-1553를 참조할 수 있다. 이중특이적 항원-결합 단백질 또는 항체의 두 결합 위치는 동일하거나 상이한 단백질 표적에 존재하는 두 상이한 에피토프에 결합할 것이다.
- [0290] 본원에서 사용된, 용어 "mAb" 및 "단일클론 항체"는 고도의 동일성 항체 그룹, 즉, 자발적으로 발생할 수 있는 자연적 변이를 제외하고 동일한 항체 분자 그룹으로부터 유래된 항체 또는 항체의 단편을 말한다. 상기 단일클론 항체는 하나의 항원의 단일 에피토프에 대한 높은 특이성을 갖는다. 단일클론 항체와 비교하여, 다클론 항체는 일반적으로 하나의 항원의 상이한 에피토프들을 인식하는 적어도 두 개 이상의 상이한 항체들을 일반적으로 포함한다. 단일클론 항체는 Kohler et al. (*Nature*, 256:495, 1975)에 의해 최초로 보고된 하이브리도마 기술을 사용하여 일반적으로 수득될 수 있으나, 또한 재조합 DNA 기술을 사용하여 수득될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호 참조).
- [0291] 본 발명에서 사용된, 용어 "인간화 항체"는 인간 면역글로불린 (수용 항체)의 전부 또는 일부 CDR 영역이 비-인간 항체 (공여 항체)의 CDR 영역으로 교체되었을 때 수득된 항체 또는 항체 단편을 말하며, 여기서 공여 항체는 기대된 특이성, 친화성 또는 반응성을 갖는 비-인간 (예를 들어, 마우스, 래트 또는 토끼) 항체일 수 있다. 뿐만 아니라, 수용 항체의 프레임워크 영역 (FR)에서 일부 아미노산 잔기는 또한 항체의 성능을 더 개선 또는 최적화하기 위해 대응하는 비-인간 항체의 아미노산 잔기 또는 다른 항체의 아미노산 잔기로 교체될 수 있다. 인간화 항체에 대해 더 상세하게는, 예를 들어, Jones et al., *Nature*, 321:522-525 (1986); Reichmann et al., *Nature*, 332:323-329 (1988); Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2:593-596 (1992); 및 Clark, *Immunol. Today*, 21:397-402 (2000)를 참조할 수 있다.
- [0292] 본원에서 사용된, 용어 "에피토프"는 면역글로불린 또는 항체가 특이적으로 결합하는 항체 상의 위치를 말한다. "에피토프"는 또한 당해 기술분야에서 "항원 결정기"로도 불리운다. 상기 에피토프 또는 항원 결정기는 일반적으로 아미노산, 당질 (carbohydrates) 또는 당 결사슬 (sugar side chains)과 같은 분자들의 화학적으로 활성인 표면 그룹으로 구성되며, 보통 특수한 삼차원 구조적 특성 및 특수한 전하 특성을 갖는다. 예를 들어, 상기 에피토프는 일반적으로 "선형" 또는 "입체형"일 수 있는 독특한 공간 형태에서 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 개의 연속적 또는 비-연속적 아미노산을 포함한다. 예를 들어, Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)를 참조할 수 있다. 선형 에피토프에서, 단백질 및 상호작용 분자 (예를 들어, 항체) 사이의 모든 상호작용 위치는 단백질의 일차 아미노산

서열을 따라 인접하게 위치된다. 입체형 에피토프에서, 상호작용 위치는 아미노산 잔기의 단면에 걸쳐 위치한다.

[0293] 용어 "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 언급하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 상기 용어는 또한 하나 이상의 아미노산 잔기가 자연적으로 존재하는 아미노산의 유사체 (analog) 또는 모방체 (mimetic)인 아미노산 중합체 및 자연적으로 존재하는 아미노산 중합체를 지칭하는데 사용된다. 상기 용어는 또한, 예를 들어, 당단백질을 형성하기 위해 당류 잔기 추가에 의해 변형되거나, 또는 인산화된 아미노산 중합체를 포함할 수 있다. 폴리펩티드 및 단백질은 자연적으로 존재하는 세포 및 비-재조합 세포에 의해 제조될 수 있다; 또는 유전적으로 조작된 또는 재조합 세포에 의해 제조될 수 있고, 천연 단백질의 아미노산 서열을 갖는 분자 또는 천연 서열의 하나 이상의 아미노산에서 결실, 삽입 및/또는 치환을 갖는 분자를 포함할 수 있다.

[0294] 특히, 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질" 항-인간 IL-4RA 항체 (IL-4RA 항체로도 지칭됨), 항원-결합 단백질의 하나 이상의 아미노산에서 결실, 삽입, 및/또는 치환을 가지는 IL-4RA-결합 단백질, 항체 또는 서열 등의 항체를 포함한다.

[0295] 용어 "폴리펩티드 단편"은 전장 단백질과 비교하여 아미노-말단 결실, 카복실-말단 결실, 및/또는 내부 결실을 갖는 폴리펩티드를 말한다. 상기 단편은 또한 전장 단백질과 비교하여 변형된 아미노산을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 단편은 약 5 내지 500 아미노산의 길이이다. 예를 들어, 단편은 적어도 5, 6, 8, 10, 14, 20, 50, 70, 100, 110, 150, 200, 250, 300, 350, 400 또는 450 아미노산의 길이가 될 수 있다. 유용한 폴리펩티드 단편은 결합 도메인을 포함하는 항체의 면역학적 기능성 단편을 포함한다. 인간 IL-4RA 항체의 경우, 유용한 단편은 이에 제한되는 것은 아니나, CDR 영역, 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 항체 쇄의 일 부분, 2 CDR만을 포함하는 가변 영역 등을 포함한다.

[0296] 용어 "인간 IL-4RA", "hIL-4RA", "인간 IL-4 수용체 A", "인간 IL-4 수용체 알파 서브유닛"은 인간 인터루킨-4 수용체 알파 서브유닛을 지칭하는데 상호 교환적으로 사용된다. 인간 IL-4RA는 그의 성숙한 펩티드 (Genbank ID: NP_001244336.1)를 말한다. IL-4 및 IL-13은 IL-4RA의 주요 내인성 작용제이다. 용어가 사용된 문맥에서 다르게 표시되거나 명확하지 않은 한, "IL-4RA"는 인간 IL-4RA를 말한다.

[0297] 폴리펩티드의 "유도체"는 삽입, 결실 또는 치환과는 다른 방식, 예를 들어 다른 화학적 모이어티, 예를 들어, PEG-결합 폴리펩티드와의 결합에 의해 화학적으로 변형된 폴리펩티드 (예를 들어, 항원-결합 단백질 또는 항체)이다.

[0298] 본원에서 사용된, 용어 "분리된"은 "자연 상태에서 인공적 수단에 의해 수득된" 것을 말한다. 특정한 "분리된" 물질 또는 성분이 자연에 발생한다면, 이는 자연 환경에서 변화가 일어나거나, 자연 환경으로부터 분리된 것이거나, 혹은 둘 다일 수 있다. 예를 들어, 특정한 비-분리된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 특정한 살아있는 동물 내 자연적으로 존재하고, 그러한 자연 상태에서부터 고순도로 분리된 동일한 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드를 분리된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드라 부른다. 용어 "분리된"은 인공적 또는 합성 물질 또는 물질의 활성에 영향을 미치지 않는 다른 불순물의 존재를 제외하지 않는다.

[0299] 본원에서 사용된, 용어 "벡터"는 폴리뉴클레오티드가 삽입될 수 있는 핵산 운반체를 말한다. 벡터가 삽입된 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질을 발현하게 되면, 상기 벡터는 발현 벡터로 불린다. 벡터는 벡터에 의해 운반되는 유전 물질 요소가 숙주 세포에서 발현될 수 있도록 형질전환 (transformation), 형질주입 (transduction), 또는 형질감염 (transfection)에 의해 숙주 세포에 도입될 수 있다. 벡터는 본 기술분야의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있으며, 이에 제한되는 것은 아니나 플라스미드; 파게미드 (phagemids); 코스미드 (cosmids); 효모 인공 염색체 (YAC), 박테리아 인공 염색체 (BAC), 또는 P1-유래 인공 염색체 (PAC)와 같은 인공 염색체; 람다 파지 또는 M13 파지와 같은 파지; 및 동물 바이러스를 포함한다. 벡터로 사용될 수 있는 동물 바이러스는 이에 제한되는 것은 아니나 레트로바이러스 (렌티바이러스 포함), 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 허피스 바이러스 (예컨대, 단순 허피스 바이러스 (herpes simplex virus)), 포스바이러스 (poxviruses), 바칼로바이러스, 파필로마바이러스, 및 파포바이러스 (papovaviruses, 예컨대 SV40)를 포함한다. 벡터는 발현을 조절하는 다양한 요소를 포함할 수 있으며 이에 제한되는 것은 아니나, 프로모터 서열, 전사 개시 서열, 인핸서 서열, 선별 요소, 및 리포터 유전자를 포함한다. 또한, 벡터는 복제 개시 위치를 더 포함할 수 있다.

[0300] 본원에서 사용된, 용어 "숙주 세포"는 벡터가 도입될 수 있는 세포를 말하며, 이에 제한되는 것은 아니나 *E. coli* 또는 바실러스 서브틸리스와 같은 원핵 세포, 효모 세포 또는 누룩곰팡이와 같은 곰팡이 세포, S2 초파리

세포 또는 Sf9과 같은 곤충 세포, 또는 섬유아세포, CHO 세포, COS 세포, NSO 세포, HeLa 세포, BHK 세포, HEK 293 세포, 또는 인간 세포와 같은 동물 세포를 포함한다.

[0301] 본원에서 사용된, 용어 "특이적으로 결합"은 항체 및 그 표적 항원 사이에서의 반응과 같이 두 분자 사이에 비-무작위 결합 반응을 말한다. 일부 실시양태에서, 항원에 특이적으로 결합하는 항체 (또는 항원에 특이적인 항체)는 항원에 약 10^{-5} M 미만, 예컨대 약 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만의 친화도 (K_D)로 결합하는 항체를 말한다.

[0302] 본원에 사용된, 용어 " K_D "는 특이적인 항체-항원 상호작용에 대한 해리 평형 상수를 말하며, 항체와 항원 사이의 결합 친화도를 설명하기 위해 사용된다. 분자 결합 동역학에 의해 측정되는 여러 파라미터들 중, K_D 값은 해리 평형 상수이다. 항체 약물 연구에서, K_D 값은 관심 항체 및 표적 항원 분자의 친화성 효과의 강도를 특성화하는 파라미터이고, 다음의 계산식에 의해 계산된다: $K_D = k_{dis}/k_{on}$. 작은 평형 해리 상수는 항체와 항원 사이에서 더 강한 항체-항원 결합 및 더 높은 친화성을 나타낸다. k_{on} (결합률 상수)은 항원-항체 복합체 형성 속도이고, 작은 k_{on} 은 항원에 항체의 더 빠른 결합을 시사한다. k_{dis} (해리율 상수)는 항원-항체 복합체로부터 항체가 해리되는 속도이고, 작은 k_{dis} 는 항원으로부터 항체가 해리되는 속도가 더 느리고 항체와 항원 사이에서 결합이 더 단단함을 시사한다. 일반적으로, 항체는 예를 들어, BIACORE 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 장치 또는 ForteBio 분자 상호작용 장치로 확인했을 때 약 10^{-5} M 미만, 예컨대 약 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만의 해리 평형 상수 (K_D)로 항원에 결합한다. 본원에서 사용된, 용어 "단일클론 항체" 및 "McAb"는 동일한 의미를 가지며 상호 교환적으로 사용될 수 있다; 용어 "다클론 항체" 및 "PcAb"는 동일한 의미를 가지며 상호 교환적으로 사용될 수 있다; 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 동일한 의미를 가지며 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 그 밖에, 본원에서 아미노산은 일반적으로 해당 분야에 알려진 한 글자 및 세 글자의 약어로 표시된다. 예를 들어, 알라닌은 A 또는 Ala로 표시될 수 있다.

[0303] 본원에서 사용된, 용어 "하이브리도마" 및 "하이브리도마 세포"는 상호 교환적으로 사용될 수 있고, 용어 "하이브리도마" 및 "하이브리도마 세포"를 지칭할 때는 하이브리도마의 서브클론 및 자손 세포 (progeny cell) 역시 포함된다.

[0304] 본원에서 사용된, 용어 "퍼센트 서열 동일성" 및 "퍼센트 서열 상동성"은 상호 교환적으로 사용된다.

[0305] 본원에서 사용된, 용어 "유사성", "서열 유사성" 및 "동일성"은 서열 정렬 및 비교로 확인되는 2 이상의 단백질 또는 폴리펩티드 분자의 서열 상관관계를 말한다. "퍼센트 동일성"은 비교된 분자들에서 동일한 아미노산 잔기의 퍼센트를 말하며, 비교를 위해 가장 작은 분자의 크기를 기준으로 계산될 수 있다. 이러한 계산을 위해, 정렬에서 갭 (gap, 있다면)은 반드시 특정 수학적 모델 또는 컴퓨터 프로그램 (즉, "알고리즘")에 의해 처리되어야 한다. 폴리펩티드에 사용될 때, 용어 "상당한 동일성"은 프로그램에서 제공된 기본 갭 가중치 (gap weight)를 사용하여, 예를 들어 GAP 또는 BESTFIT 프로그램을 이용해 최적화된 배열을 했을 때, 두 펩티드 서열이 적어도 70%, 75% 또는 80% 서열 동일성, 적어도 90% 또는 95% 서열 동일성, 또는 적어도 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 것을 말한다. 경우에 따라서, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존성 아미노산 치환에 의해 상이하다. "보존성 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 화학적 특성 (예를 들어, 전하 또는 친수성)을 지닌 결사슬 R 그룹을 갖는 다른 아미노산 잔기로 교체된 것이다. 일반적으로, 보존성 아미노산 치환은 단백질의 기능 및 특성이 상당히 유지될 것이다. 보존성 치환에 의해 2 이상의 아미노산 서열이 서로 상이한 경우, 치환의 보존적 성질을 교정하기 위해 퍼센트 서열 동일성을 높일 수 있다. 이러한 조정을 만드는 방법은 본 기술분야의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, Pearson, *Methods Mol. Biol.*, 243:307-31 (1994)을 참조할 수 있다. 유사한 화학적 특성의 결사슬을 갖는 아미노산 그룹의 예시는: 1) 지방족 히드록시 결사슬: 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신, 2) 지방족 히드록시 결사슬: 세린 및 트레오닌, 3) 아미드-함유 결사슬: 아스파라긴 및 글루타민, 4) 방향족 결사슬: 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판, 5) 염기성 결사슬: 리신, 알지닌 및 히스티딘, 6) 산성 결사슬: 아스파트산 및 글루탐산, 및 7) 황-함유 결사슬: 시스테인 및 메티오닌을 포함한다. 보존성 아미노산 치환 그룹은 발린-류신-이소류신, 페닐알라닌-티로신, 리신-알지닌, 알라닌-발린, 글루탐산-아스파트산 및 아스파라긴-글루타민이다.

[0306] 선택적으로, 보존성 치환은 본원에 참조로서 병합되는 Gonnet et al., *Science*, 256:1443-45 (1992)에 개시된 PAM250 log-likelihood matrix에서 양성 값을 갖는 임의의 변화이다. "중간 정도의 보존성" 치환은 PAM250

log-likelihood matrix에서 비-음성 값을 갖는 임의의 변화이다.

[0307] 폴리펩티드의 서열 동일성은 보통 서열분석 소프트웨어로 측정된다. 단백질 분석 소프트웨어는 상이한 치환, 결실 및 다른 변형 (보존성 아미노산 치환을 포함)에 할당된 유사성 측정을 이용하여 서열을 맞춘다. 예를 들어, "Gap" 및 "Bestfit"과 같은 프로그램을 포함하는 GCG (프로그램에 특화된 기본 파라미터를 사용)는 밀접하게 연관된 폴리펩티드 (예를 들어, 상이한 생물학적 종 유래의 상응하는 폴리펩티드) 사이 또는 야생형 단백질 및 그의 변이 단백질 사이에서 서열 상동성 또는 서열 동일성을 확인하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, GCG Version 6.1 (University of Wisconsin, WI)을 참조할 수 있다. 폴리펩티드 서열은 또한 기본 또는 추천된 파라미터로 FASTA를 이용하여 비교될 수 있다. 켈린지 서열과 쿼리 서열 사이에서 최적의 중첩 영역에 대한 정렬 및 퍼센트 서열 동일성을 제공하는 GCG Version 6.10 FASTA (e.g., FASTA2 and FASTA3)를 참조할 수 있다 (Pearson, Methods Enzymol. 183:63-98 (1990); Pearson, Methods Mol. Biol., 132:185-219 (2000)). 상이한 유기체들의 방대한 서열들을 포함하는 데이터베이스에서 서열을 비교할 때 선호되는 또 다른 알고리즘은 컴퓨터 프로그램 BLAST, 특히, blastp 또는 tblastn (프로그램에서 제공되는 기본 파라미터 사용)이다. 예를 들어, Altschul et al., Mol. Biol., 215:403-410 (1990); Altschul et al., Nucleic Acids Res., 25:3389-402 (1997)를 참조할 수 있다.

발명의 효과

[0308] 선행기술과 비교하여, 본 발명은 다음의 장점을 가진다:

[0309] 본원에 개시된 항-인간 IL-4RA 항체는 높은 친화성으로 인간 IL-4RA에 결합할 수 있고, 인간 IL-4RA에 인간 IL-4 및 인간 IL-13의 결합을 차단함으로써 세포 증식, IL-4 및 IL-13으로 유도되는 CD23 발현 수준의 상향-조절 등과 같이 인간 IL-4 및 인간 IL-13에 의해 매개되는 관련 세포 생물학적 효과를 억제할 수 있다. 상기 항체는 종간 차이 등을 제외하고 높은 활성의 장점을 가지고, 인간 IL-4RA에 인간 IL-4 및 IL-13의 결합의 차단용 약제 및 알러지성 비염, 천식, 알러지 및 아토피성 피부염 (중등도 및 중증 아토피성 피부염 포함), 축농증, 비염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 조직 섬유화 및 자가면역질환과 같은 알러지성 질환의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위해 사용될 수 있으며, 따라서 활용과 마케팅에 전망을 갖는다.

도면의 간단한 설명

- [0310] 도 1: 항원 IL4RA-mFc에 대한 13E5 및 두필루맵 (dupilumab)의 결합 활성.
- 도 2: 항원 IL4RA-mFc에 대한 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3 및 두필루맵의 결합 활성.
- 도 3: 항원 IL4RA-mFc에 대한 13E5 H4L2, 13E5 H4L4 및 두필루맵의 결합 활성.
- 도 4: 인간 IL4RA-mFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 13E5 및 두필루맵의 활성.
- 도 5: 인간 IL4RA-mFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3 및 두필루맵의 활성.
- 도 6: 인간 IL4RA-mFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 13E5 H4L2, 13E5 H4L4 및 두필루맵의 활성.
- 도 7: 항원 IL4RA-mFc에 대한 18H7 및 두필루맵의 결합 활성.
- 도 8: 항원 IL4RA-mFc에 대한 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 18H7 H3L2, 18H7 H3L3 및 두필루맵의 결합 활성.
- 도 9: 인간 IL4RA-mFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 18H7 및 두필루맵의 활성 분석.
- 도 10: 인간 IL4RA-mFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 18H7 H3L2 및 두필루맵의 활성 분석.
- 도 11: 인간 IL4RA-mFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 20G10 H3L3, 13E5 H4L4 및 두필루맵의 활성 분석.
- 도 12: 인간 IL4RA에 대한 13E5 H4L4의 친화성 상수 분석. 위에서부터 아래로 곡선상에 대한 항체 농도는 각각 25 nM, 6.25 nM, 3.13 nM, 1.56 nM, 0.78 nM 및 0.39 nM이다.

- 도 13: 인간 IL4RA에 대한 18H7 H1L1의 친화성 상수 분석. 위에서부터 아래로 곡선쌍에 대한 항체 농도는 각각 25 nM, 6.25 nM, 3.13 nM, 1.56 nM, 0.78 nM 및 0.39 nM이다.
- 도 14: 인간 IL4RA에 대한 두필루맵의 친화성 상수 분석. 위에서부터 아래로 곡선쌍에 대한 항체 농도는 각각 12.5 nM, 6.25 nM, 3.13 nM, 1.56 nM, 0.78 nM 및 0.39 nM이다.
- 도 15: 인간 IL4RA에 대한 13E5 H1L1의 친화성 상수 분석. 위에서부터 아래로 곡선쌍에 대한 항체 농도는 각각 25 nM, 12.5 nM, 6.25 nM, 3.13 nM, 1.56 nM, 0.78 nM 및 0.39 nM이다.
- 도 16: 인간 IL4RA에 대한 13E5 H2L2의 친화성 상수 분석. 위에서부터 아래로 곡선쌍에 대한 항체 농도는 각각 25 nM, 12.5 nM, 6.25 nM, 3.13 nM, 1.56 nM, 0.78 nM 및 0.39 nM이다.
- 도 17: 인간 IL4RA에 대한 13E5 H3L3의 친화성 상수 분석. 위에서부터 아래로 곡선쌍에 대한 항체 농도는 각각 25 nM, 12.5 nM, 6.25 nM, 3.13 nM, 1.56 nM 및 0.39 nM이다.
- 도 18: 인간 IL4RA에 대한 13E5 H4L2의 친화성 상수 분석. 위에서부터 아래로 곡선쌍에 대한 항체 농도는 각각 12.5 nM, 6.25 nM, 3.13 nM, 1.56 nM, 0.78 nM 및 0.39 nM이다.
- 도 19: 인간 IL4RA에 대한 18H7 H2L2의 친화성 상수 분석. 위에서부터 아래로 곡선쌍에 대한 항체 농도는 각각 6.25 nM, 3.13 nM, 1.56 nM, 0.78 nM 및 0.39 nM이다.
- 도 20: 인간 IL4RA에 대한 18H7 H3L2의 친화성 상수 분석. 위에서부터 아래로 곡선쌍에 대한 항체 농도는 각각 25 nM, 12.5 nM, 6.25 nM, 3.13 nM, 1.56 nM, 0.78 nM 및 0.39 nM이다.
- 도 21: 인간 IL4RA에 대한 두필루맵의 친화성 상수 분석. 위에서부터 아래로 곡선쌍에 대한 항체 농도는 각각 6.25 nM, 3.13 nM, 1.56 nM, 0.78 nM 및 0.39 nM이다.
- 도 22: IL-4-유도 TF-1 세포 증식을 억제하는 13E5 H1L1, 13E5 H2L2 및 두필루맵.
- 도 23: IL-13-유도 TF-1 세포 증식을 억제하는 13E5 H1L1, 13E5 H2L2 및 두필루맵.
- 도 24: IL-4-유도 TF-1 세포 증식을 억제하는 13E5 H4L2, 13E5 H4L4 및 두필루맵.
- 도 25: IL-13-유도 TF-1 세포 증식을 억제하는 13E5 H4L2, 13E5 H4L4 및 두필루맵.
- 도 26: IL-4-유도 TF-1 세포 증식을 억제하는 18H7 H1L1, 18H7 H2L2 및 두필루맵.
- 도 27: IL-13-유도 TF-1 세포 증식을 억제하는 18H7 H1L1, 18H7 H2L2 및 두필루맵.
- 도 28: 단핵구에서 IL-4-유도 CD23 발현 상향-조절을 억제하는 18H7 H1L1, 13E5 H4L4 및 두필루맵.
- 도 29: 단핵구에서 IL-13-유도 CD23 발현 상향-조절을 억제하는 18H7 H1L1, 13E5 H4L4 및 두필루맵.
- 도 30: B-hIL4Ra 마우스 피부 염증 모델에서 상피 두께 증가를 억제하는 13E5 H4L4.
- 도 31: 모든 실험 그룹 마우스에서 상피 두께를 보여주는 병리학적 절편 (HE 염색, 400X). a. 대조군 (생리식염수); b. 두필루맵 (80 mg/kg); c. 두필루맵 (20 mg/kg); d. hIgG4 (80 mg/kg); e. 13E5 H4L4 (80 mg/kg); f. 13E5 H4L4 (20 mg/kg).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0311] 이하, 실시예를 들어 본 발명의 실시양태를 상세히 설명한다. 본 기술분야의 통상의 기술자는 하기 실시예가 단지 본 발명을 예시하기 위해 사용된 것일 뿐, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다는 것을 이해할 것이다. 기술 또는 조건이 명시되지 않은 경우, 실시예는 본 기술분야의 문헌에 기재된 기술 또는 조건 (예를 들어, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, authored by J. Sambrook et al., and translated by Huang Peitang et al., Third Edition, Science Press 참조) 또는 제품 매뉴얼에 따라 수행되었다. 제조사가 명시되지 않았다면 사용된 시약 또는 장비는 상업적으로 이용가능한 종래 제품이다.
- [0312] 하기 본 발명의 실시예에서, BALB/C 마우스는 광동 의학 실험동물센터로부터 구입하였다.
- [0313] 하기 본 발명의 실시예에서, 참조 항체 (reference antibody) 두필루맵 VAB 16F3-1 (이하, 두필루맵이라 함)은 Akeso, Inc.에서 제조되고, 그 서열은 Regeneron Pharmaceuticals, Inc.가 등록받은 특허 출원 PCT/US2007/021210에서 확인할 수 있다. 항체 VAB 16F3-1의 중쇄 가변 영역은 서열번호 124에 기재되고, 불변

영역은 ACCESSION No. P01857인 Ig 감마-1쇄 C 영역이며, 항체 VAB 16F3의 경쇄 가변 영역의 코딩 서열은 서열번호 125에 기재되고, 불변영역은 ACCESSION No. P01834인 Ig 카파쇄 C 영역이다.

- [0314] 실시예 1. 항-인간 IL-4RA 항체 20G10, 13E5 및 18H7의 제조
- [0315] 1. 하이브리도마 세포주 20G10, 13E5 및 18H7의 제조
- [0316] 항-IL-4RA 항체를 제조하기 위한 항원 IL-4RA-mFc는 Akeso, Inc.에서 합성된 인간 IL-4RA 성숙 펩티드 (Genbank ID: NP_001244336.1) 및 mFc 태그 (서열번호 121)의 융합 단백질이고, BALB/C 마우스 (광동 의학 실험동물센터로부터 구입)를 면역화하는데 사용되었다. 기존 세포 융합 기술 (예컨대, Stewart, S.J., "Monoclonal Antibody Production", in Basic Methods in Antibody Production and Characterization, Eds. G.C. Howard 및 D.R. Bethell, Boca Raton: CRC Press, 2000)을 참조해 면역화된 BALB/C 마우스 (광동 의학 실험동물센터로부터 구입)의 비장 세포 및 마우스 골수종 세포를 융합하여 하이브리도마 세포를 형성하였다. 간접 ELISA를 위해 플레이트를 IL-4RA-hFc 단백질 (IL-4RA는 상술하였으며, hFc는 인간 IgG Fc 정제 태그, 구체적으로 IgG 감마-1쇄 C 영역이다, Genbank ID: P01857, 114-330 위치)로 코팅하였다. 스크리닝으로, IL-4RA-hFc에 특이적으로 결합하는 항체를 분비하는 하이브리도마 세포주를 획득하였다. 상기 간접 ELISA 스크리닝으로 획득한 하이브리도마 세포주로 경쟁적 ELISA를 수행하여 IL 4RA-hFc 결합용 리간드 IL4-N-his (IL4 NCBI Gene ID: AAH70123.1)와 경쟁하는 단일클론 항체를 분비하는 하이브리도마 세포주를 선별하였다. 한계 희석법으로 항-인간 IL-4RA 항체를 안정적으로 분비하는 두 하이브리도마 세포주를 획득하였다. 상기 하이브리도마 세포주를 LT018, LT008 및 LT009로 명명하고, 분비된 단일클론 항체를 20G10, 13E5 및 18H7로 명명하였다.
- [0317] 하이브리도마 세포주 LT018 (IL4RA-20G10)은 2019. 12. 25.에 수탁 번호 CCTCC NO: C202010, 보존 주소 우한 대학교, 우한, 중국, 우편번호: 430072로 중국 전형 배양물 기탁 센터 (China Center for Type Culture Collection, CCTCC)에 기탁하였다.
- [0318] 하이브리도마 세포주 LT008 (IL4RA-13E5)은 2018. 06. 21.에 수탁 번호 CCTCC NO: C2018131, 보존 주소 우한 대학교, 우한, 중국, 우편번호: 430072로 중국 전형 배양물 기탁 센터 (China Center for Type Culture Collection, CCTCC)에 기탁하였다.
- [0319] 하이브리도마 세포주 LT009 (IL4RA-18H7)는 2018. 06. 21.에 수탁 번호 CCTCC NO: C2018132, 보존 주소 우한 대학교, 우한, 중국, 우편번호: 430072로 중국 전형 배양물 기탁 센터 (China Center for Type Culture Collection, CCTCC)에 기탁하였다.
- [0320] 2. 항-인간 IL-4RA 항체 20G10, 13E5 및 18H7의 제조
- [0321] 상술한 바와 같이 제조된 세포주 LT018, LT008 및 LT009는 5% CO₂, 37 °C 인큐베이터에서 화학적으로 정의된 배지 (CD medium; 1% 스트렙토마이신 함유)로 분리 배양하였다. 7일 후, 상청액을 회수하여 고속 원심분리, 정밀 여과막을 통한 진공 여과 및 HiTrap 단백질 A HP 컬럼으로 정제하여 항체 20G10, 13E5 및 18H7을 획득하였다.
- [0322] 실시예 2. 항-인간 IL-4RA 항체 13E5의 서열 분석
- [0323] RNAPrep pure Cell/Bacteria Kit (Tiangen, Cat. No. DP430)의 매뉴얼에 기술된 방법에 따라 실시예 1에서 배양된 세포주 LT008로부터 mRNA를 추출하였다.
- [0324] RT-PCR용 Invitrogen SuperScript® III First-Strand Synthesis System의 매뉴얼에 따라 cDNA를 합성하고 PCR로 증폭시켰다.
- [0325] pEASY-T1 Cloning Kit (Transgen CT101)의 매뉴얼에 따라 상기 PCR로 증폭된 산물을 TA 클로닝에 직접 사용하였다.
- [0326] 상기 TA-클로닝 생성물을 직접 시퀀싱하였으며, 시퀀싱 결과는 다음과 같다:
- [0327] 중쇄 가변 영역의 핵산 서열은 348 bp 길이를 갖는 서열번호 1로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 116 아미노산 길이를 갖는 서열번호 2로 기재된 것이고, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 9, 10 및 11로 기재된 것이다.
- [0328] 경쇄 가변 영역의 핵산 서열은 321 bp 길이를 갖는 서열번호 3으로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 107 아미노산 길이를 갖는 서열번호 4로 기재된 것이고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 12, 13 및 14로 기재된 것이다.

- [0329] 실시예 3. 인간화 항-인간 IL-4RA 항체 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4의 설계 및 제조
- [0330] 1. 인간화 항-IL4RA 항체 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4의 경쇄 및 중쇄 서열 설계
- [0331] 인간 IL-4RA 단백질의 3차원 크리스탈 구조 (Hage T, Reinemer P, Sebald W., Crystals of a 1:1 Complex Between Human Interleukin-4 and the Extracellular Domain of Its Receptor Alpha Chain, Eur. J. Biochem., 1998; 258(2):831-6.) 및 실시예 2에서 수득한 항체 13E5의 서열에 기초하여, 컴퓨터 모델링 및 변이 설계 (NCBI 데이터베이스의 항체 불변 영역 서열: 중쇄 불변 영역은 Ig 감마-4 쇠 C 영역이다, ACCESSION No. P01861.1; 경쇄 불변 영역은 Ig 카파 쇠 C 영역이다, ACCESSION No. P01834)로 항체 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4를 수득하였다.
- [0332] 설계된 가변 영역 서열은 다음과 같다:
- [0333] (1) 인간화 단일클론 항체 13E5 H1L1의 중쇄 및 경쇄 서열
- [0334] 중쇄 가변 영역의 핵산 서열은 348 bp 길이를 갖는 서열번호 21로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 116 아미노산 길이를 갖는 서열번호 22로 기재된 것이고, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 9, 10 및 11로 기재된 것이다.
- [0335] 경쇄 가변 영역의 핵산 서열은 321 bp 길이를 갖는 서열번호 23으로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 107 아미노산 길이를 갖는 서열번호 24로 기재된 것이고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 12, 13 및 14로 기재된 것이다.
- [0336] (2) 인간화 단일클론 항체 13E5 H2L2의 중쇄 및 경쇄 서열
- [0337] 중쇄 가변 영역의 핵산 서열은 348 bp 길이를 갖는 서열번호 25로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 116 아미노산 길이를 갖는 서열번호 26으로 기재된 것이고, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 9, 10 및 11로 기재된 것이다.
- [0338] 경쇄 가변 영역의 핵산 서열은 321 bp 길이를 갖는 서열번호 27로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 107 아미노산 길이를 갖는 서열번호 28로 기재된 것이고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 12, 13 및 14로 기재된 것이다.
- [0339] (3) 인간화 단일클론 항체 13E5 H3L3의 중쇄 및 경쇄 서열
- [0340] 중쇄 가변 영역의 핵산 서열은 348 bp 길이를 갖는 서열번호 29로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 116 아미노산 길이를 갖는 서열번호 30으로 기재된 것이고, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 9, 10 및 11로 기재된 것이다.
- [0341] 경쇄 가변 영역의 핵산 서열은 321 bp 길이를 갖는 서열번호 31로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 107 아미노산 길이를 갖는 서열번호 32로 기재된 것이고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 12, 13 및 14로 기재된 것이다.
- [0342] (4) 인간화 단일클론 항체 13E5 H4L4의 중쇄 및 경쇄 서열
- [0343] 중쇄 가변 영역의 핵산 서열은 348 bp 길이를 갖는 서열번호 33으로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 116 아미노산 길이를 갖는 서열번호 34로 기재된 것이고, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 9, 10 및 11로 기재된 것이다.
- [0344] 경쇄 가변 영역의 핵산 서열은 321 bp 길이를 갖는 서열번호 35로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 107 아미노산 길이를 갖는 서열번호 36으로 기재된 것이고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 12, 13 및 14로 기재된 것이다.
- [0345] (5) 인간화 단일클론 항체 13E5 H4L2의 중쇄 및 경쇄 서열
- [0346] 중쇄 가변 영역의 핵산 서열은 서열번호 33으로 기재된 것이고, 및
- [0347] 코딩된 아미노산 서열은 서열번호 34로 기재된 것이다.

- [0348] 경쇄 가변 영역의 핵산 서열은 서열번호 27로 기재된 것이고, 및
- [0349] 코딩된 아미노산 서열은 서열번호 28로 기재된 것이다.
- [0350] 2. 인간화 항체 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4의 제조
- [0351] 중쇄 불변 영역은 Ig 감마-4 쇠 C 영역이고, ACCESSION P01861.1; 경쇄 불변 영역은 Ig 카파 쇠 C 영역이다, ACCESSION: P01834.
- [0352] 13E5 H1L1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 cDNA, 13E5 H2L2의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 cDNA, 13E5 H3L3의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 cDNA, 13E5 H4L2의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 cDNA, 및 13E5 H4L4의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 cDNA를 각각 pUC57 단순 벡터 (simple vector, Genscript Biotech Corporation 제공)에 클로닝하여 pUC57simple-13E5H1, pUC57simple-13E5L1, pUC57simple-13E5H2, pUC57simple-13E5L2, pUC57simple-13E5H3, pUC57simple-13E5L3, pUC57simple-13E5H4 및 pUC57simple-13E5L4를 획득하였다. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Second Edition)에 기술된 표준 기술에 따라 제한효소 처리로 가변 영역 단편을 얻었고, 대응하는 중쇄 또는 경쇄 불변 영역 단편을 포함하는 pcDNA3.1 벡터에 서브클로닝하여 (중쇄 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 pcDNA3.1 벡터에 대하여, 제한효소는 HindIII & EcoRI이다.), pcDNA3.1-13E5H1, pcDNA3.1-13E5L1, pcDNA3.1-13E5H2, pcDNA3.1-13E5L2, pcDNA3.1-13E5H3, pcDNA3.1-13E5L3, pcDNA3.1-13E5H4 및 pcDNA3.1-13E5L4를 획득하였다. 대응 경쇄 및 중쇄를 포함하는 재조합 플라스미드 쌍 (pcDNA3.1-13E5H1 및 pcDNA3.1-13E5L1, pcDNA3.1-13E5H2 및 pcDNA3.1-13E5L2, pcDNA3.1-13E5H3 및 pcDNA3.1-13E5L3, pcDNA3.1-13E5H4 및 pcDNA3.1-13E5L4, 그리고 pcDNA3.1-13E5H4 및 pcDNA3.1-13E5L2)을 293F 세포에 공동-형질감염시켰다. 배양물을 회수하고 정제하였다. 서열을 확인한 후, 내독성이 없는 발현 플라스미드를 제조하고, 항체 발현을 위해 HEK293 세포에 일시적으로 형질감염시켰다. 7일 후 배양물을 회수하고, Protein A 컬럼으로 정제하여 인간화 항체 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4를 획득하였다.
- [0353] 실시예 4. 항-인간 IL-4RA 항체 18H7의 서열 분석
- [0354] RNAPrep pure Cell/Bacteria Kit (Tiangen, Cat. No. DP430)의 매뉴얼에 기술된 방법에 따라 실시예 1에서 배양된 세포주 LT009로부터 mRNA를 추출하였다.
- [0355] RT-PCR용 Invitrogen SuperScript® III First-Strand Synthesis System의 매뉴얼에 따라 cDNA를 합성하고 PCR로 증폭시켰다.
- [0356] pEASY-T1 Cloning Kit (Transgen CT101)의 매뉴얼에 따라 상기 PCR 증폭 산물을 TA 클로닝에 직접 사용하였다.
- [0357] 상기 TA-클로닝 생성물을 직접 시퀀싱하였으며, 시퀀싱 결과는 다음과 같다:
- [0358] 중쇄 가변 영역의 핵산 서열은 360 bp 길이를 갖는 서열번호 5로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 120 아미노산 길이를 갖는 서열번호 6으로 기재된 것이고, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 15, 16 및 17로 기재된 것이다.
- [0359] 경쇄 가변 영역의 핵산 서열은 333 bp 길이를 갖는 서열번호 7로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 111 아미노산 길이를 갖는 서열번호 8로 기재된 것이고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 18, 19 및 20으로 기재된 것이다.
- [0360] 실시예 5. 인간화 항-인간 IL-4RA 항체 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 18H7 H3L2 및 18H7 H3L3의 설계 및 제조
- [0361] 1. 인간화 항-IL-4RA 항체 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 18H7 H3L2, 및 18H7 H3L3의 경쇄 및 중쇄 서열 설계
- [0362] 인간 IL-4RA 단백질의 3차원 크리스탈 구조 (Nat Hage T, Reinemer P, Sebald W., Crystals of a 1:1 Complex Between human Interleukin-4 and the Extracellular Domain of Its Receptor Alpha Chain, Eur. J. Biochem., 1998; 258(2):831-6.) 및 실시예 4에서 획득된 항체 18H7의 서열에 기초하여, 컴퓨터 모델링 및 변이 설계 (NCBI 데이터베이스의 항체 불변 영역 서열: 중쇄 불변 영역은 Ig 감마-4 쇠 C 영역이다, ACCESSION No. P01861.1; 경쇄 불변 영역은 Ig 카파 쇠 C 영역이다, ACCESSION No. P01834)로 항체 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 18H7 H3L2 및 18H7 H3L3의 가변 영역 서열을 획득하였다.
- [0363] 설계된 가변 영역 서열은 다음과 같다:

- [0364] (1) 인간화 단일클론 항체 18H7 H1L1의 중쇄 및 경쇄 서열
- [0365] 중쇄 가변 영역의 핵산 서열은 360 bp 길이를 갖는 서열번호 37로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 120 아미노산 길이를 갖는 서열번호 38로 기재된 것이고, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 15, 16 및 17로 기재된 것이다.
- [0366] 경쇄 가변 영역의 핵산 서열은 333 bp 길이를 갖는 서열번호 39로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 111 아미노산 길이를 갖는 서열번호 40으로 기재된 것이고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 18, 19 및 20으로 기재된 것이다.
- [0367] (2) 인간화 단일클론 항체 18H7 H2L2의 중쇄 및 경쇄 서열
- [0368] 중쇄 가변 영역의 핵산 서열은 360 bp 길이를 갖는 서열번호 41로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 120 아미노산 길이를 갖는 서열번호 42로 기재된 것이고, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 15, 16 및 17로 기재된 것이다.
- [0369] 경쇄 가변 영역의 핵산 서열은 333 bp 길이를 갖는 서열번호 43으로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 111 아미노산 길이를 갖는 서열번호 44로 기재된 것이고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 18, 19 및 20으로 기재된 것이다.
- [0370] (3) 인간화 단일클론 항체 18H7 H3L3의 중쇄 및 경쇄 서열
- [0371] 중쇄 가변 영역의 핵산 서열은 360 bp 길이를 갖는 서열번호 45로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 120 아미노산 길이를 갖는 서열번호 46으로 기재된 것이고, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 15, 16 및 17로 기재된 것이다.
- [0372] 경쇄 가변 영역의 핵산 서열은 333 bp 길이를 갖는 서열번호 47로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 111 아미노산 길이를 갖는 서열번호 48로 기재된 것이고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 18, 19 및 20으로 기재된 것이다.
- [0373] (4) 인간화 단일클론 항체 18H7 H2L3의 중쇄 및 경쇄 서열
- [0374] 중쇄 가변 영역의 핵산 서열은 서열번호 41로 기재된 것이고, 및
- [0375] 코딩된 아미노산 서열은 서열번호 42로 기재된 것이다.
- [0376] 경쇄 가변 영역의 핵산 서열은 서열번호 47로 기재된 것이고, 및
- [0377] 코딩된 아미노산 서열은 서열번호 48로 기재된 것이다.
- [0378] (5) 인간화 단일클론 항체 18H7 H3L2의 중쇄 및 경쇄 서열
- [0379] 중쇄 가변 영역의 핵산 서열은 서열번호 45로 기재된 것이고, 및
- [0380] 코딩된 아미노산 서열은 서열번호 46으로 기재된 것이다.
- [0381] 경쇄 가변 영역의 핵산 서열은 서열번호 43으로 기재된 것이고, 및
- [0382] 코딩된 아미노산 서열은 서열번호 44로 기재된 것이다.
- [0383] 2. 인간화 항체 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 18H7 H3L3 및 18H7 H3L2의 제조
- [0384] 중쇄 불변 영역은 Ig 감마-4 쇠 C 영역이고, ACCESSION P01861.1; 경쇄 불변 영역은 Ig 카파 쇠 C 영역이다, ACCESSION: P01834.
- [0385] 18H7 H1L1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 cDNA, 18H7 H2L2의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 cDNA, 18H7 H2L3의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 cDNA, 18H7 H3L3의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 cDNA, 및 18H7 H3L2의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 cDNA를 각각 pUC57 단순 벡터 (simple vector, Genscript Biotech Corporation 제공)에 클로닝하여 pUC57simple-18H7H1, pUC57simple-18H7L1, pUC57simple-18H7H2, pUC57simple-18H7L2, pUC57simple-18H7H3 및 pUC57simple-18H7L3를 획득하였다. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Second Edition)에 기술된 표준 기술에 따라 제한효소 처리로 가변 영역 단편을 얻었고, 대응하는 중쇄 또는 경쇄 불변 영역 단편을 포함하는 pcDNA3.1 벡터에 서브클로닝하여 pcDNA3.1-18H7H1, pcDNA3.1-18H7L1, pcDNA3.1-18H7H2, pcDNA3.1-18H7L2, pcDNA3.1-18H7H3 및 pcDNA3.1-18H7L3를 획득하였다. 대응 경쇄 및 중쇄를 포함하는 제조합 플라스미드 쌍

(pcDNA3.1-18H7H1 및 pcDNA3.1-18H7L1, pcDNA3.1-18H7H2 및 pcDNA3.1-18H7L2, pcDNA3.1-18H7H3 및 pcDNA3.1-18H7L3, pcDNA3.1-18H7H2 및 pcDNA3.1-18H7L3, 그리고 pcDNA3.1-18H7H3 및 pcDNA3.1-18H7L2)을 293F 세포에 공동-형질감염시켰다. 배양물을 회수하고 정제하였다. 서열을 확인한 후, 내독성이 없는 발현 플라스미드를 제조하고, 항체 발현을 위해 HEK293 세포에 일시적으로 형질감염시켰다. 7일 후 배양물을 회수하고, Protein A 컬럼 (GE)으로 정제하여 인간화 항체 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 18H7 H3L2 및 18H7 H3L3를 수득하였다.

[0386] 실시예 6. 인간화 항-인간 IL-4RA 항체 20G10 H3L3의 설계 및 제조

[0387] 1. 인간화 항-IL-4RA 항체 20G10 H3L3의 경쇄 및 중쇄 서열 설계

[0388] 인간 IL-4RA 단백질의 3차원 크리스탈 구조 (Nat Hage T, Reinemer P, Sebald W., Crystals of a 1:1 Complex Between human Interleukin-4 and the Extracellular Domain of Its Receptor Alpha Chain, *Eur. J. Biochem.*, 1998; 258(2):831-6.)에 기초하여, 컴퓨터 모델링 및 변이 설계 (NCBI 데이터베이스의 항체 불변 영역 서열: 중쇄 불변 영역은 Ig 감마-4 쇠 C 영역이다, ACCESSION No. P01861.1; 경쇄 불변 영역은 Ig 카파 쇠 C 영역이다, ACCESSION No. P01834)로 항체 20G10 H3L3의 가변 영역 서열을 수득하였다.

[0389] 설계된 가변 영역 서열은 다음과 같다:

[0390] (1) 20G10 H3L3의 중쇄 및 경쇄 서열

[0391] 중쇄 가변 영역의 핵산 서열은 360 bp 길이를 갖는 서열번호 126으로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 120 아미노산 길이를 갖는 서열번호 127로 기재된 것이고, 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 서열은 각각 서열번호 130, 131 및 132로 기재된 것이다.

[0392] 경쇄 가변 영역의 핵산 서열은 321 bp 길이를 갖는 서열번호 128로 기재된 것이다. 코딩된 아미노산 서열은 107 아미노산 길이를 갖는 서열번호 129로 기재된 것이고, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 아미노산 서열은 각각 서열번호 133, 134 및 135로 기재된 것이다.

[0393] 2. 인간화 항체 20G10 H3L3의 제조

[0394] 중쇄 불변 영역은 Ig 감마-4 쇠 C 영역이다, ACCESSION No. P01861.1; 경쇄 불변 영역은 Ig 카파 쇠 C 영역이다, ACCESSION No. P01834.

[0395] 20G10 H3L3의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 cDNA를 pUC57 단순 벡터 (Genscript Biotech Corporation 제공)에 클로닝하여 pUC57simple-20G10H3 및 pUC57simple-20G10L3를 수득하였다. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Second Edition)에 기술된 표준 기술에 따라 제한효소 처리로 가변 영역 단편을 얻었고, 대응하는 중쇄 또는 경쇄 불변 영역 단편을 포함하는 pcDNA3.1 벡터에 서브클로닝하여 pcDNA3.1-20G10H3 및 pcDNA3.1-20G10L3를 수득하였다. 대응 경쇄 및 중쇄를 포함하는 재조합 플라스미드 쌍 (pcDNA3.1-20G10H3 및 pcDNA3.1-20G10L3)을 293F 세포에 공동-형질감염시켰다. 배양물을 회수하고 정제하였다. 서열을 확인한 후, 내독성이 없는 발현 플라스미드를 제조하고, 항체 발현을 위해 HEK293 세포에 일시적으로 형질감염시켰다. 7일 후 배양물을 회수하고, Protein A 컬럼 (GE)으로 정제하여 인간화 항체 20G10 H3L3를 수득하였다.

[0396] 실시예 7. ELISA에 의한 항원에 대한 항체의 결합 활성

[0397] 1. 항원 인간 IL4RA-hFc 또는 인간 IL-4RA-mFc에 대한 무린 (murine) 항체 13E5 및 인간화 항체 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4의 결합 활성

[0398] 1.1 항원 인간 IL-4RA-hFc 또는 인간 IL4RA-mFc에 대한 항체 13E5, 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4의 결합 활성을 간접 ELISA에 의해 측정하였다.

[0399] 방법: EILSA 플레이트를 인간 IL4RA-hFc 또는 인간 IL4RA-mFc로 코팅 및 인큐베이션하고, 블러킹 후 표적 항체를 첨가하였다. 염소 항-마우스 IgG (H+L) 및 HRP (Jackson ImmunoResearch Inc.에서 구입, Cat No. 109-035-062), 또는 염소 항-인간 IgG 및 HRP (Jackson ImmunoResearch Inc.에서 구입, Cat No. 109-035-088)을 첨가하였다. 상기 플레이트를 인큐베이션 및 세척한 후 발색 반응을 위해 TMB (Neogen, 308177)를 첨가하였다. 반응이 끝났을 때, 플레이트 리더기로 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 데이터를 SoftMax Pro 6.2.1로 분석하였다.

[0400] 450 nm에서 관독된 값은 항체 13E5, 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4가 모두 항원 인간 IL4RA-hFc 또는 인간 IL4RA-mFc에 용량-의존적 방식으로 효과적으로 결합할 수 있다는 것을 보여준다. 흡광도 vs. 항체 농도의 4-파라미터 로지스틱 회귀에 의해 표 1, 2 및 3에서 나타난 바와 같이, 13E5, 13E5 H1L1,

13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4는 모두 항원 인간 IL4RA-hFc 또는 인간 IL4RA-mFc에 효과적으로 결합할 수 있으며, 동일 표적에 대한 참조 항체 두필루맵의 결합 활성과 비교할만한 결합 활성을 입증하였다 (도 1, 2 및 3).

표 1

[0401]

항원 인간 IL4RA-hFc 또는 인간 IL4RA-mFc에 대한 13E5 및 두필루맵의 결합 활성

| 항체 희석 ($\mu\text{g/mL}$) | 항원 (1 $\mu\text{g/mL}$) | | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------|------------------------------------|-------|
| | IL4RA-hFc | | IL4RA-mFc | |
| | 13E5 | | 두필루맵 | |
| 0.333 | 2.300 | 2.313 | 2.758 | 2.858 |
| 1:3 | 2.318 | 2.215 | 2.748 | 2.801 |
| 1:9 | 1.923 | 1.878 | 2.388 | 2.500 |
| 1:27 | 1.251 | 1.207 | 1.469 | 1.679 |
| 1:81 | 0.558 | 0.563 | 0.599 | 0.673 |
| 1:243 | 0.244 | 0.237 | 0.250 | 0.281 |
| 1:729 | 0.112 | 0.113 | 0.126 | 0.137 |
| 0 | 0.047 | 0.053 | 0.076 | 0.069 |
| 이차 항체 | 염소 항-마우스 IgG (H+L), HRP (1:5000) | | 염소 항-인간 IgG (H+L), HRP (1:5000) | |
| EC ₅₀ (nM) | 0.084 | | 0.077 | |

표 2

[0402]

항원 IL4RA-mFc에 대한 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3 및 두필루맵의 결합 활성

| 항체 희석 ($\mu\text{g/mL}$) | 항원: IL4RA-mFc | | | | | | | |
|-------------------------------|---------------------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-------|-------|
| | 13E5 H1L1 | | 13E5 H2L2 | | 13E5 H3L3 | | 두필루맵 | |
| 1 | 2.716 | 2.797 | 2.768 | 2.754 | 2.642 | 2.656 | 2.901 | 2.921 |
| 1:3 | 2.834 | 2.825 | 2.686 | 2.770 | 2.679 | 2.688 | 2.928 | 2.923 |
| 1:9 | 2.802 | 2.798 | 2.692 | 2.735 | 2.658 | 2.717 | 2.909 | 2.921 |
| 1:27 | 2.684 | 2.613 | 2.551 | 2.578 | 2.492 | 2.498 | 2.799 | 2.801 |
| 1:81 | 2.116 | 2.122 | 1.972 | 2.043 | 1.918 | 1.891 | 2.358 | 2.358 |
| 1:243 | 1.214 | 1.297 | 1.104 | 1.153 | 1.069 | 1.080 | 1.551 | 1.544 |
| 1:729 | 0.571 | 0.566 | 0.499 | 0.528 | 0.469 | 0.464 | 0.717 | 0.705 |
| 0 | 0.056 | 0.059 | 0.055 | 0.056 | 0.056 | 0.056 | 0.056 | 0.093 |
| 이차 항체 | 염소 항-인간 IgG (H+L), HRP (1:5000) | | | | | | | |
| EC ₅₀ (nM) | 0.035 | | 0.040 | | 0.042 | | 0.028 | |

표 3

[0403]

항원 IL4RA-mFc에 대한 13E5 H4L2, 13E5 H4L4 및 두필루맵의 결합 활성

| 항체 희석 ($\mu\text{g/mL}$) | 항원: IL4RA-mFc | | | | | |
|-------------------------------|---------------------------------|-------|-----------|-------|-------|-------|
| | 13E5 H4L2 | | 13E5 H4L4 | | 두필루맵 | |
| 0.333 | 2.733 | 2.772 | 2.798 | 2.879 | 2.850 | 2.893 |
| 1:3 | 2.730 | 2.775 | 2.766 | 2.730 | 2.676 | 2.673 |
| 1:9 | 2.359 | 2.406 | 2.370 | 2.392 | 2.482 | 2.408 |
| 1:27 | 1.492 | 1.523 | 1.474 | 1.608 | 1.637 | 1.722 |
| 1:81 | 0.673 | 0.707 | 0.709 | 0.778 | 0.861 | 0.816 |
| 1:243 | 0.305 | 0.293 | 0.317 | 0.313 | 0.335 | 0.336 |
| 1:729 | 0.145 | 0.134 | 0.146 | 0.147 | 0.147 | 0.147 |
| 0 | 0.063 | 0.063 | 0.064 | 0.064 | 0.067 | 0.064 |
| 이차 항체 | 염소 항-인간 IgG (H+L), HRP (1:5000) | | | | | |
| EC ₅₀ (nM) | 0.079 | | 0.079 | | 0.066 | |

[0404] 1.2 IL4-N-his 및 항원 IL4RA-hFc 사이의 결합 차단에 대한 항체 13E5, 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4의 결합 활성을 경쟁적 ELISA로 측정하였다. 항원 인간 IL4RA-hFc에 대한 결합에 있어서 리간드 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 13E5, 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4의 EC₅₀ (중앙 유효 농도)을 ELISA로 분석하여, 표적 항원 인간 IL4RA-hFc에 리간드의 결합을 차단하는 13E5, 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4의 활성을 조사하였다.

[0405] ELISA 플레이트를 인간 IL4RA-hFc로 코팅하고 블로킹한 후, 항체를 첨가하였다. 동일 부피의 인간 IL4-N-His (Akeso, Inc.에서 합성)를 첨가하고, 혼합물을 잘 혼합하고 인큐베이션하였다. 상기 플레이트를 세척한 후, 마우스 항-His, HRP (CoWin Biosciences에서 구입, Cat No. CW0285A)를 인큐베이션을 위해 첨가하였다. 상기 플레이트를 다시 세척하였다. TMB (Neogen, 308177)를 첨가하여 발색 반응을 시작한 다음 종료하였다. 반응이 끝났을 때, 플레이트 리더기로 450 nm 파장에서 OD 값을 측정하고, SoftMax Pro 6.2.1로 분석 및 처리하였다. 그 결과를 표 4, 5 및 6에 나타내었다.

[0406] 흡광도 vs. 항체 농도의 4-파라미터 로지스틱 회귀에 의해 항체의 블로킹 EC₅₀을 계산하였다. 도 4, 5 및 6에 나타난 바와 같이, 13E5, 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4는 모두 항원 인간 IL4RA-hFc에 대한 리간드 인간 IL4-N-His의 결합을 용량-의존적 방식으로 효과적으로 차단할 수 있다. 항체 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H4L2 및 13E5 H4L4는 동일 항원에 대한 참조 항체 두필루맙의 활성과 비교하여 인간 IL4RA-hFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 우수한 활성이 입증되었다.

표 4

[0407] 인간 IL4RA-hFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 13E5 및 두필루맙의 활성 분석

| 항체 희석 ($\mu\text{g/mL}$) | 항원: IL4RA-hFc | | | |
|-------------------------------|-------------------------|-------|-------|-------|
| | 13E5 | | 두필루맙 | |
| 3 | 0.053 | 0.053 | 0.054 | 0.052 |
| 1:3 | 0.093 | 0.100 | 0.074 | 0.076 |
| 1:9 | 0.790 | 0.832 | 0.837 | 0.877 |
| 1:27 | 1.080 | 1.095 | 1.056 | 1.123 |
| 1:81 | 1.108 | 1.164 | 1.100 | 1.149 |
| 1:243 | 1.120 | 1.199 | 1.126 | 1.126 |
| 1:729 | 1.125 | 1.129 | 1.076 | 1.158 |
| 0 | 1.136 | 1.156 | 1.123 | 1.093 |
| IL4-N-his | | | | |
| 이차 항체 | 마우스 항-His, HRP (1:4000) | | | |
| EC ₅₀ (nM) | 3.000 | | 3.033 | |

표 5

[0408] 인간 IL4RA-hFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3 및 두필루맙의 활성 분석

| 항체 희석 ($\mu\text{g/mL}$) | 항원: IL4RA-hFc | | | | | | | |
|-------------------------------|-------------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-------|-------|
| | 13E5 H1L1 | | 13E5 H2L2 | | 13E5 H3L3 | | 두필루맙 | |
| 3 | 0.070 | 0.078 | 0.230 | 0.216 | 0.645 | 0.620 | 0.050 | 0.049 |
| 1:3 | 0.095 | 0.103 | 0.282 | 0.306 | 0.727 | 0.708 | 0.059 | 0.057 |
| 1:9 | 0.179 | 0.225 | 0.443 | 0.455 | 1.047 | 0.955 | 0.186 | 0.159 |
| 1:27 | 0.921 | 1.415 | 1.048 | 1.096 | 1.450 | 0.845 | 1.230 | 1.053 |
| 1:81 | 1.468 | 2.037 | 1.562 | 1.543 | 1.705 | 1.686 | 1.680 | 1.546 |
| 1:243 | 1.705 | 2.157 | 1.776 | 1.888 | 1.932 | 1.846 | 1.774 | 1.743 |
| 1:729 | 1.746 | 2.182 | 1.792 | 1.845 | 2.060 | 1.933 | 1.889 | 1.841 |
| 0 | 1.793 | 2.243 | 1.741 | 1.776 | 2.056 | 1.912 | 1.828 | 1.806 |
| IL4-N-his | | | | | | | | |
| 이차 항체 | 마우스 항-His, HRP (1:4000) | | | | | | | |

| | | | | |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
| EC ₅₀ (nM) | 0.875 | 0.819 | 0.636 | 0.943 |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|

표 6

[0409] 인간 IL4RA-hFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 13E5 H4L2, 13E5 H4L4 및 두필루맵의 활성 분석

| 항체 희석 ($\mu\text{g/mL}$) | 항원: IL4RA-hFc | | | | | |
|-------------------------------|-------------------------|-------|-----------|-------|-------|-------|
| | 13E5 H4L2 | | 13E5 H4L4 | | 두필루맵 | |
| 3 | 0.056 | 0.059 | 0.054 | 0.051 | 0.054 | 0.057 |
| 1:3 | 0.068 | 0.065 | 0.053 | 0.052 | 0.052 | 0.053 |
| 1:9 | 0.202 | 0.197 | 0.228 | 0.274 | 0.292 | 0.308 |
| 1:27 | 0.697 | 0.780 | 0.752 | 0.786 | 0.771 | 0.871 |
| 1:81 | 0.996 | 0.991 | 0.903 | 1.030 | 0.971 | 0.966 |
| 1:243 | 1.082 | 1.047 | 1.030 | 1.135 | 1.050 | 1.073 |
| 1:729 | 0.964 | 0.988 | 0.950 | 0.978 | 0.918 | 0.964 |
| 0 | 0.935 | 0.960 | 0.932 | 0.898 | 0.896 | 0.956 |
| IL4-N-his | | | | | | |
| 이차 항체 | 마우스 항-His, HRP (1:4000) | | | | | |
| EC ₅₀ (nM) | 1.150 | | 1.328 | | 1.546 | |

[0410] 2. 항원 IL-4RA-hFc에 대한 무린 항체 18H7 및 인간화 항체 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 18H7 H3L2 및 18H7 H3L3의 결합 활성 2.1 항원 인간 IL4RA-hFc 또는 인간 IL4RA-mFc에 대한 항체 18H7, 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 18H7 H3L2 및 18H7 H3L3의 결합 활성을 간접 ELISA로 측정하였다.

[0411] 방법: ELISA 플레이트를 인간 IL4RA-hFc 또는 인간 IL4RA-mFc로 코팅하고 인큐베이션하고, 블로킹 후 표적 항체를 첨가하였다. 염소 항-마우스 IgG (H+L) 및 HRP (Jackson ImmunoResearch Inc.에서 구입, Cat No. 109-035-062) 또는 염소 항-인간 IgG 및 HRP (Jackson ImmunoResearch Inc.에서 구입, Cat No. 109-035-088)를 첨가하였다. 상기 플레이트를 인큐베이션하고 세척한 후 발색 반응을 위해 TMB (Neogen, 308177)를 첨가하였다. 반응이 끝났을 때, 플레이트 리더기로 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 데이터를 SoftMax Pro 6.2.1로 분석하였다.

[0412] 450 nm에서 측정 값은 항체 18H7, 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 18H7 H3L2 및 18H7 H3L3가 모두 항원 인간 IL4RA-hFc 또는 인간 IL4RA-mFc에 용량-의존적 방식으로 효과적으로 결합할 수 있다는 것을 보여준다. 흡광도 vs. 항체 농도의 4-파라미터 로지스틱 회귀에 의해 표 7 및 8에서 나타난 바와 같이, 18H7, 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 18H7 H3L2 및 18H7 H3L3는 모두 항원 인간 IL4RA-hFc 또는 인간 IL4RA-mFc에 효과적으로 결합할 수 있으며, 항체 18H7 H1L1, 18H7 H2L2 및 18H7 H2L3는 동일 표적에 대한 참조 항체 두필루맵의 결합 활성과 비교할만한 결합 활성이 입증되었다 (도 7 및 8).

표 7

[0413] 항원 인간 IL4RA-hFc 또는 인간 IL-4RA-mFc에 대한 18H7 및 두필루맵의 결합 활성

| 항체 희석 ($\mu\text{g/mL}$) | 항원 (1 $\mu\text{g/mL}$) | | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------|------------------------------------|-------|
| | IL-4RA-hFc | | IL-4RA-mFc | |
| | 18H7 | | 두필루맵 | |
| 0.333 | 2.239 | 2.219 | 2.758 | 2.858 |
| 1:3 | 2.065 | 2.128 | 2.748 | 2.801 |
| 1:9 | 1.913 | 1.867 | 2.388 | 2.500 |
| 1:27 | 1.278 | 1.333 | 1.469 | 1.679 |
| 1:81 | 0.640 | 0.650 | 0.599 | 0.673 |
| 1:243 | 0.276 | 0.302 | 0.250 | 0.281 |
| 1:729 | 0.132 | 0.137 | 0.126 | 0.137 |
| 0 | 0.051 | 0.053 | 0.076 | 0.069 |
| 이차 항체 | 염소 항-마우스 IgG (H+L), HRP (1:5000) | | 염소 항-인간 IgG (H+L), HRP (1:5000) | |
| EC ₅₀ (nM) | 0.068 | | 0.077 | |

표 8

항원 IL4RA-hFc에 대한 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 18H7 H3L2, 18H7 H3L3 및 두필루맵의 결합 활성

| 항체 희석 ($\mu\text{g/mL}$) | 항원: IL-4RA-hFc | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|---------------------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-------|-------|
| | 18H7 H1L1 | | 18H7 H2L2 | | 18H7 H2L3 | | 18H7 H3L2 | | 18H7 H3L3 | | 두필루맵 | |
| 0.333 | 2.683 | 2.666 | 2.580 | 2.720 | 2.750 | 2.848 | 2.862 | 2.943 | 1.729 | 1.704 | 2.972 | 3.042 |
| 1:3 | 2.630 | 2.616 | 2.611 | 2.595 | 2.726 | 2.675 | 2.696 | 2.673 | 1.314 | 1.279 | 2.989 | 3.057 |
| 1:9 | 2.226 | 2.101 | 2.153 | 2.174 | 2.150 | 2.185 | 2.197 | 2.235 | 0.719 | 0.744 | 2.654 | 2.740 |
| 1:27 | 1.441 | 1.373 | 1.401 | 1.382 | 1.439 | 1.437 | 1.429 | 1.410 | 0.291 | 0.308 | 1.743 | 1.815 |
| 1:81 | 0.682 | 0.575 | 0.626 | 0.613 | 0.677 | 0.679 | 0.685 | 0.708 | 0.139 | 0.134 | 0.847 | 0.896 |
| 1:243 | 0.282 | 0.223 | 0.257 | 0.253 | 0.288 | 0.292 | 0.295 | 0.300 | 0.085 | 0.086 | 0.329 | 0.358 |
| 1:729 | 0.133 | 0.115 | 0.127 | 0.124 | 0.138 | 0.143 | 0.146 | 0.150 | 0.078 | 0.068 | 0.147 | 0.165 |
| 0 | 0.059 | 0.062 | 0.060 | 0.062 | 0.059 | 0.063 | 0.062 | 0.059 | 0.065 | 0.063 | 0.068 | 0.063 |
| 이차 항체 | 염소 항-인간 IgG (H+L), HRP (1:5000) | | | | | | | | | | | |
| EC ₅₀ (nM) | 0.087 | 0.087 | 0.094 | 0.094 | 0.100 | 0.100 | 0.100 | 0.100 | 0.446 | 0.446 | 0.067 | 0.067 |

[0414]

[0415]

2.2 경쟁적 ELISA에 의한 IL4-N-his 및 항원 IL4RA-hFc 사이의 결합을 차단하는 항체 18H7, 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3 및 18H7 H3L2의 활성항원 인간 IL4RA-hFc에 대한 결합에 있어서 리간드 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 18H7, 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3 및 18H7 H3L2의 EC₅₀ (중간 유효 농도)을 ELISA로 분석하여, 표적 항원 인간 IL4RA-hFc에 대한 리간드 결합을 차단하는 18H7, 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3 및 18H7 H3L2의 활성을 조사하였다.

[0416]

ELISA 플레이트를 인간 IL4RA-hFc로 코팅하고 블로킹한 후, 항체를 첨가하였다. 동일 부피의 인간 IL4-N-His (Akeso, Inc.에서 합성, N 말단에 6 His 태그가 연결된 IL4)를 첨가하고, 혼합물을 잘 섞고 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척한 후, 인큐베이션을 위해 마우스 항-His, HRP (CoWin Biosciences에서 구입, Cat No. CW0285M)를 첨가하였다. 상기 플레이트를 다시 세척하였다. TMB (Neogen, 308177)를 첨가하여 발색 반응을 개시한 다음 종료시켰다. 반응이 끝났을 때, 플레이트 리더기로 450 nm 파장에서 OD 값을 측정하고, SoftMax Pro 6.2.1로 분석 및 처리하였다. 그 결과를 표 9 및 10에 나타내었다.

[0417]

흡광도 vs. 항체 농도의 4-파라미터 로지스틱 회귀에 의해 항체의 블로킹 EC₅₀을 계산하였다. 도 9 및 10에서 보여주는 바와 같이, 18H7, 18H7 H1L1, 18H7 H2L2 및 18H7 H3L2는 모두 용량-의존적 방식으로 항원 인간 IL4RA-hFc에 대한 리간드 인간 IL4-N-His의 결합을 효과적으로 차단할 수 있다. 항체 18H7 H1L1, 18H7 H2L2 및 18H7 H3L2는 동일 항원에 대한 참조 항체 두필루맵의 활성과 비교하여 인간 IL4RA-hFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 우수한 활성이 입증되었다.

표 9

[0418]

인간 IL4RA-hFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경쟁하는 18H7 및 두필루맵의 활성 분석

| 항체 희석 ($\mu\text{g/mL}$) | 항원: IL4RA-hFc (2 $\mu\text{g/mL}$) | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-------|-------|-------|
| | 18H7 | | 두필루맵 | |
| 3 | 0.046 | 0.045 | 0.054 | 0.052 |
| 1:3 | 0.051 | 0.053 | 0.074 | 0.076 |
| 1:9 | 0.704 | 0.722 | 0.837 | 0.877 |
| 1:27 | 1.047 | 1.055 | 1.056 | 1.123 |
| 1:81 | 1.117 | 1.144 | 1.100 | 1.149 |
| 1:243 | 1.113 | 1.162 | 1.126 | 1.126 |
| 1:729 | 1.097 | 1.115 | 1.076 | 1.158 |
| 0 | 1.157 | 1.127 | 1.123 | 1.093 |
| IL-4-N-his: 0.15 $\mu\text{g/mL}$ | | | | |
| 이차 항체 | 마우스 항-His, HRP (1:4000) | | | |
| EC ₅₀ (nM) | 2.714 | | 3.033 | |

표 10

[0419] 인간 IL4RA-hFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경합하는 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H2L3, 18H7 H3L2 및 두필루맵의 활성 분석

| 항체 희석 ($\mu\text{g/mL}$) | 항원: IL4RA-hFc (2 $\mu\text{g/mL}$) | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-------|-------|
| | 18H7 H1L1 | | 18H7 H2L2 | | 18H7 H2L3 | | 18H7 H3L2 | | 두필루맵 | |
| 3 | 0.053 | 0.051 | 0.057 | 0.061 | 0.781 | 0.806 | 0.183 | 0.184 | 0.086 | 0.079 |
| 1:3 | 0.051 | 0.054 | 0.074 | 0.083 | 0.956 | 1.011 | 0.280 | 0.279 | 0.127 | 0.126 |
| 1:9 | 0.564 | 0.735 | 0.985 | 1.072 | 1.439 | 1.388 | 1.036 | 1.100 | 1.326 | 1.341 |
| 1:27 | 1.599 | 1.671 | 1.835 | 1.785 | 1.840 | 1.775 | 1.761 | 1.673 | 1.887 | 1.947 |
| 1:81 | 1.839 | 1.884 | 1.939 | 2.009 | 1.971 | 1.926 | 1.947 | 1.964 | 2.029 | 2.059 |
| 1:243 | 1.938 | 1.993 | 2.037 | 2.055 | 2.086 | 2.057 | 1.960 | 1.946 | 2.079 | 2.049 |
| 1:729 | 1.979 | 1.995 | 2.101 | 2.043 | 2.048 | 2.002 | 1.975 | 1.948 | 2.039 | 2.029 |
| 0 | 1.919 | 1.991 | 2.063 | 2.024 | 2.096 | 1.973 | 1.928 | 1.938 | 2.034 | 1.975 |
| IL-4-N-his: 0.15 $\mu\text{g/ml}$ | | | | | | | | | | |
| 이차 항체 | 마우스 항-His, HRP (1:4000) | | | | | | | | | |
| EC ₅₀ (nM) | 1.655 | | 2.297 | | 2.513 | | 2.329 | | 2.800 | |

[0420] 3. 항원 IL-4RA-hFc에 대한 인간화 항체 20G10 H3L3 및 13E5 H4L4의 결합 활성 3.1 항원 IL4RA-hFc에 대한 IL4-N-His의 결합을 차단하는 20G10 H3L3 및 13E5 H4L4의 활성을 경쟁적 ELISA로 측정하였다.

[0421] 항원 인간 IL4RA-hFc에 대한 결합에 있어서 리간드 인간 IL4-N-His와 경합하는 20G10 H3L3 및 13E5 H4L4의 EC₅₀ (중간 유효 농도)을 ELISA로 분석하여, 표적 항원 인간 IL4RA-hFc에 대한 리간드 결합 차단에 대한 20G10 H3L3 및 13E5 H4L4의 활성을 조사하였다.

[0422] ELISA 플레이트를 인간 IL4RA-hFc로 코팅하고 블로킹한 후 항체를 첨가하였다. 동일 부피의 인간 IL4-N-His (Akeso, Inc.에서 합성)를 첨가하고, 혼합물을 잘 섞고 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척한 후, 인큐베이션을 위해 마우스 항-His, HRP (CoWin Biosciences에서 구입, Cat No. CW0285A)를 첨가하였다. 플레이트를 다시 세척하였다. TMB (Neogen, 308177)를 첨가하여 발색 반응을 개시한 다음 종결시켰다. 반응이 끝났을 때, 플레이트 리더기로 450 nm 파장에서 OD 값을 측정하고, SoftMax Pro 6.2.1로 분석 및 처리하였다. 그 결과를 표 11에 나타냈다.

[0423] 흡광도 vs. 항체 농도의 4-파라미터 로지스틱 회귀에 의해 항체의 차단 EC₅₀을 계산하였다. 도 11에 나타난 바와 같이, 20G10 H3L3 및 13E5 H4L4는 모두 용량-의존적 방식으로 항원 인간 IL4RA-hFc에 대한 리간드 인간 IL4-N-His의 결합을 효과적으로 차단할 수 있다. 항체 20G10 H3L3 및 13E5 H4L4는 동일 항원에 대한 참조 항체 두필루맵의 활성과 비교하여 인간 IL4RA-hFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경합하는 우수한 활성이 입증되었다.

표 11

[0424] 인간 IL4RA-hFc에 대한 결합에 있어서 인간 IL4-N-His와 경합하는 20G10 H3L3, 13E5 H4L4 및 두필루맵의 활성 분석

| 항체 희석 ($\mu\text{g/mL}$) | 항원: IL4RA-hFc (2 $\mu\text{g/mL}$) | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------|-----------|-------|-------|-------|
| | 20G10 H3L3 | | 13E5 H4L4 | | 두필루맵 | |
| 3 | 0.093 | 0.082 | 0.065 | 0.074 | 0.059 | 0.059 |
| 1:3 | 0.099 | 0.094 | 0.097 | 0.071 | 0.059 | 0.060 |
| 1:9 | 0.199 | 0.212 | 0.123 | 0.119 | 0.201 | 0.197 |
| 1:27 | 0.701 | 0.693 | 0.554 | 0.594 | 0.853 | 0.948 |
| 1:81 | 0.948 | 1.001 | 0.944 | 0.976 | 1.241 | 1.287 |
| 1:243 | 1.118 | 1.131 | 1.137 | 1.200 | 1.443 | 1.400 |
| 1:729 | 1.210 | 1.180 | 1.252 | 1.269 | 1.534 | 1.441 |
| 0 | 1.295 | 1.274 | 1.328 | 1.349 | 1.559 | 1.482 |
| IL4-N-his: 0.15 $\mu\text{g/ml}$ | | | | | | |

| | | | |
|-----------------------|-------------------------|-------|-------|
| 이차 항체 | 마우스 항-His, HRP (1:4000) | | |
| EC ₅₀ (nM) | 0.742 | 0.532 | 0.865 |

[0425] 실시예 8. 인간 IL-4RA에 대한 인간화 항체 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2, 13E5 H4L4, 18H7 H1L1, 18H7 H2L2 및 18H7 H3L2의 친화도 상수 분석

[0426] Fortebio 분자 상호작용 장치로, 인간 IL-4RA에 대한 결합에 있어서 인간화 항체 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2, 13E5 H4L4, 18H7 H1L1, 18H7 H2L2, 18H7 H3L2 및 두필루맵의 친화도 상수를 측정하였다.

[0427] 5 µg/mL의 항원을 60초 인큐베이션으로 AMC 센서에 고정시켰다. 그 다음 상기 센서를 PBST로 300초 동안 안정시키고 센서에 고정된 항원에 항체 결합을 위해 0.39-25 nM (두배 연속 희석)의 항체로 120초 동안 인큐베이션하였다. PBST에서 600초 인큐베이션하여 잔류 항체를 항원과 분리시켰다. 상기 센서를 10 mM 글리신, pH 1.7에서 리프레쉬(refresh)하였다. 1:1 모델 피팅에 의해 데이터를 분석하여 친화도 상수를 획득하였다.

[0428] 인간 IL4RA에 대한 인간화 항체 13E5 H4L4, 18H7 H1L1 및 두필루맵 (참조)의 친화도 상수를 표 12 및 도 12-14에 나타내었다.

표 12

[0429] 인간 IL4RA에 대한 13E5 H4L4, 18H7 H1L1 및 두필루맵의 친화도 상수 분석

| 명칭 | K _D (M) | k _{on} (1/Ms) | k _{on} Error | k _{dis} (1/s) | k _{dis} Error | R _{max} (nm) |
|-----------|--------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| 13E5 H4L4 | 2.63E-11 | 5.56E+06 | 1.60E+05 | 1.46E-04 | 9.74E-06 | 0.1370-0.1667 |
| 18H7 H1L1 | 3.09E-11 | 4.97E+06 | 1.94E+05 | 1.54E-04 | 1.33E-05 | 0.1026-0.1445 |
| 두필루맵 | 1.14E-11 | 7.08E+06 | 2.15E+05 | 8.10E-05 | 1.13E-05 | 0.1325-0.2184 |

[0430] K_D는 친화도 상수이다; K_D = k_{dis}/k_{on}.상기 결과는 인간화 항체 13E5 H4L4, 18H7 H1L1 및 인간 IL4RA가 표적 항원에 높은 결합능을 가지며, 이는 참조 항체 두필루맵과 비교할만한 것임을 보여준다.

[0431] 인간 IL-4RA에 대한 인간화 항체 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2, 18H7 H2L2, 18H7 H3L2 및 두필루맵 (참조)의 친화도 상수를 표 13 및 도 15-21에 나타내었다.

표 13

[0432] 인간 IL4RA에 대한 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H3L3, 13E5 H4L2, 18H7 H2L2, 18H7 H3L2 및 두필루맵의 친화도 상수 분석

| 항체 | K _D (M) | k _{on} (1/Ms) | k _{on} Error | k _{dis} (1/s) | k _{dis} Error | R _{max} (nm) |
|-----------|--------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| 13E5 H1L1 | 1.00E-11 | 5.78E+06 | 1.94E+05 | 5.79E-05 | 1.12E-05 | 0.1347-0.2008 |
| 13E5 H2L2 | 2.83E-11 | 2.44E+06 | 9.77E+04 | 6.90E-05 | 1.44E-05 | 0.1377-0.1944 |
| 13E5 H3L3 | 1.82E-11 | 2.79E+06 | 1.46E+05 | 5.09E-05 | 1.90E-05 | 0.0824-0.1332 |
| 13E5 H4L2 | 1.79E-11 | 1.78E+07 | 1.16E+06 | 3.18E-04 | 2.15E-05 | 0.0521-0.1012 |
| 18H7 H2L2 | 2.39E-11 | 6.47E+06 | 2.63E+05 | 1.54E-04 | 1.60E-05 | 0.0913-0.117 |
| 18H7 H3L2 | 1.71E-11 | 1.27E+06 | 5.38E+04 | 2.16E-05 | 1.44E-05 | 0.1731-0.3601 |
| 두필루맵 | 1.17E-11 | 2.35E+06 | 1.68E+05 | 2.75E-05 | 1.73E-05 | 0.2131-0.3131 |

[0433] K_D는 친화도 상수이다; K_D = k_{dis}/k_{on}.

[0434] 상기 결과는 참조 항체 두필루맵 보다 항원에 대한 인간화 항체 13E5 H1L1의 친화도가 우수하다는 것을 보여준다; 인간 IL-4RA에 대한 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 18H7 H2L2 및 18H7 H3L2의 해리속도 상수 k_{dis}는 참조 항체 두필루맵 보다 작고, 이는 인간 IL-4RA에 대해 13E5 H2L2, 18H7 H2L2 및 18H7 H3L2의 결합이 더 안정함을 시사한다. 항원 인간 IL-4RA에 대한 13E5 H1L1 및 13E5 H4L2의 연결속도 상수는 참조 항체 두필루맵보다 크고, 이는 두필루맵보다 항원 인간 IL-4RA에 대해 13E5 H1L1 및 13E5 H4L2의 결합이 더 빠름을 시사한다.

[0435] 실시예 9. 세포 생활성 분석

- [0436] 인간 IL-4/IL-13으로 유도된 TF-1 세포 증식 저해에 대한 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H4L2, 13E5 H4L4, 18H7 H1L1 및 18H7 H2L2의 세포 생활성을 분석하였다. 방법은 다음과 같다:
- [0437] TF-1 세포 (American Type Culture Collection에서 구입, Cat. No. CRL-2003)를 배양하였다 (완전 배지: RPMI 1640 + 10% FBS + 2.5 g/L 글루코스 + 2 ng/mL GM-CSF). 분석하는 날, TF-1 세포를 원심분리로 분리하고, GM-CSF 불포함 배지에 재현탁시킨 다음, 세포 수를 세었다. 96-웰 플레이트에 20,000 세포/웰로 상기 세포를 접종하였다. 처리 조건은 다음과 같이 설계하였다: 최종 항체 농도는 0.05, 0.5 및 5 nM로 하였다; IL-4에 대해 세 농도 0.041, 0.41 및 4.1 nM로 설정하고, 항체 그룹은 0.41 nM IL-4를 사용하였다; IL-13에 대해 세 농도 1.58, 15.8 및 79 nM로 설정하고, 항체 패널은 15.8nM IL-13을 사용하였다. 투여 후, 96-웰 플레이트를 5% CO₂, 37 °C 인큐베이터에서 72 시간 동안 인큐베이션하였다. 72시간 후, CCK8 키트 (Dojindo Laboratories에서 구입, Japan, Cat No. CK04) 지시서에 따라 CCK8 시약을 첨가하였다. 혼합물을 잘 섞고, 5% CO₂, 37 °C 인큐베이터에서 3-4 시간 동안 인큐베이션하고, 450 nm에서 OD 값을 확인하였다. 연속 희석된 TF-1 세포를 96-웰 플레이트에 접종하고, CCK8 시약을 첨가하고, 5% CO₂, 37 °C 인큐베이터에서 3-4 시간 동안 인큐베이션하고, 450 nm에서 OD 값을 확인하여 OD vs. 세포 수 곡선을 작성하였다. OD 값에 따라 각 그룹의 세포 수를 계산하였고, 그래프 작성에 GraphPad Prism 5를 사용하였다.
- [0438] 아이소타입 참조 항체는 Affinity Maturation Increases the Stability and Plasticity of the Fv Domain of Anti-Protein Antibodies (Acierno et al., *J Mol Biol.*, 2007, 374(1):130-46)에 개시된 Fab F10.6.6의 가변 영역으로부터 유래된 인간 항-계란 (hen egg) 리소자임 IgG (항-HHEL)이다. 상기 아이소타입은 Akeso, Inc.에서 합성하였다.
- [0439] 인간 IgG 항체의 중쇄 및 경쇄 (완전 서열 또는 가변 영역) 유전자에 대한 코돈 최적화 및 유전자 합성을 Nanjing Genscript Biology에 맡겼다. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Second Edition)을 참조하여, PCR, 효소 절단, DNA 겔 전기영동, 결찰 및 형질전환, 콜로니 PCR 또는 제한효소 절단 및 확인과 같은 표준 분자 클로닝 기술에 의해 중쇄 및 경쇄 유전자를 포유류 발현 시스템용 항체 중쇄 및 경쇄 발현 벡터 (둘 다 pcDNA3.1 벡터)에 서브클로닝하였다. 재조합 발현 벡터의 중쇄 및 경쇄 유전자를 더 시퀀싱하고 분석하였다 (중쇄 및 경쇄 서열은 서열번호 122 및 123으로 기재됨). 서열이 올바른 것임을 확인한 후, 내독소 불포함 발현 플라스미드를 대량 제조하고, 재조합 항체의 발현을 위해 중쇄 및 경쇄 플라스미드를 HEK293 세포에 일시적으로 공동-형질감염시켰다. 7일간 배양 후, 세포 배양 배지를 회수하고 Protein A 컬럼 (GE)을 이용해 친화성 정제를 하고, SDS-PAGE 및 SEC-HPLC 표준 분석 기술을 이용하여 항체 샘플 산물의 품질을 확인하였다.
- [0440] 상기 결과를 도 22-27에 나타내었다. 도 22-27에서 볼 수 있듯이, 인간 IL-4 및 인간 IL-13 모두 용량-의존적 방식으로 TF-1 세포의 증식을 효과적으로 촉진시킬 수 있다; 아이소타입 참조 항체 (인간 IgG)와 비교하여, 두 필루맵, 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H4L2, 13E5 H4L4, 18H7 H1L1 및 18H7 H2L2는 용량-의존적 방식으로 IL-4 및 IL-13으로 유도된 TF-1 세포 증식을 특이적으로 억제할 수 있다.
- [0441] 상기 결과는 13E5 H1L1, 13E5 H2L2, 13E5 H4L2, 13E5 H4L4, 18H7 H1L1 및 18H7 H2L2가 인간 IL-4 및 인간 IL-13에 의해 유도된 TF-1 세포의 증식을 특이적으로 억제할 수 있음을 보여준다; 항체 13E5 H1L1, 13E5 H4L4 및 18H7 H1L1은 참조 항체 두필루맵과 비교할만한 활성이 입증되었다.
- [0442] 실시예 10. PBMC에서 CD23 발현의 상향-조절을 억제하는 13E5 H4L4 및 18H7 H1L1
- [0443] 본 실시예는 유세포분석기를 통해 인간 IL-4 및 인간 IL-13에 의해 유도된 인간 PBMC 표면 상의 CD23 발현 상향-조절을 중화시키는 것에 대한 13E5 H4L4 및 18H7 H1L1의 생활성을 조사하기 위한 것이다. 방법은 다음과 같다:
- [0444] 정상 인간 말초 혈액 (헤파린과 함께)을 Ficoll 밀도 기울기 원심분리기로 분리하여 신선한 인간 PBMC를 수득하였다. 3회 원심분리 및 세척 후, 세포 수를 세고 밀도를 2.5 X 10⁶ 세포/mL로 조정하였다. 상기 세포를 저부착성 96-웰 플레이트에 웰당 200 μL의 PBMC로 접종하였다 (즉, 500,000 세포/웰); 25 μL의 항체 두필루맵, 13E5 H4L4 또는 18H7 H1L1 (각각 30, 3 및 0.3 nM의 최종 농도)을 각 웰에 첨가하고, 공 참조 (blank reference) 및 아이소타입 참조 인간 IgG (30 nM의 최종 농도)를 준비하였다. 상기 세포를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 30분 후, 25 μL의 인간 IL-4 (100 pM의 최종 농도) 또는 25 μL의 인간 IL-13 (300 ng/mL의 최종 농도)을 첨가하고 2.5 일 동안 인큐베이션하였다. 2.5일 후, PBMC를 분리하고 1.5-ML EP 튜브에 옮기고, 500 μL의 1% PBSA를 첨가하고 1000x g에서 5분 동안 원심분리하였다. 상청액을 제거하고, 잔유물에 50 μL의 CD23-PE 항체 (1% PBSA로 50배 희석)를 첨가하고 얼음에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 40분 인큐베이션

후, 1 mL의 1% PBSA를 첨가하고 1000x g에서 5분 동안 원심분리한 후 상청액을 제거하였다. 세포를 200 μL의 1% PBSA에 재현탁시키고, 분석을 위해 유세포분석기 튜브로 옮겼다.

[0445]

그 결과를 도 28 및 29에 나타냈다.

[0446]

상기 결과는 인간 IL-4 및 인간 IL-13이 인간 PBMC 표면 상 CD23의 발현 수준을 상향-조절할 수 있고, 13E5 H4L4 및 18H7 H1L1은 인간 IL-4RA에 특이적으로 결합할 수 있으므로, IL-4 및 IL-13에 의한 CD23 발현 수준의 상향-조절을 효과적으로 차단할 수 있다는 것을 보여준다.

[0447]

실시에 11. HDM-유도 피부 염증을 갖는 B-hIL4Ra 마우스 모델에서 13E5 H4L4의 효과

[0448]

방법은 다음과 같다:

[0449]

B-hIL4Ra 마우스 (C57BL/6 바탕) 피부 염증 모델은 HDM (인간 먼지 진드기 알러젠, Greer Laborct, Lot No. 348717)으로 유도하여 확립되었다. 마우스를 아이소타입 참조 그룹 (anti-HEL), 두필루맵 고용량 그룹 (80 mg/kg; Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals로부터 상업적으로 이용 가능한 두필루맵) 및 저용량 그룹 (20 mg/kg; Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals로부터 상업적으로 이용 가능한 두필루맵), 13E5 H4L4 고용량 그룹 (80 mg/kg) 및 저용량 그룹 (20 mg/kg)을 포함하도록 각각 7 마리씩 6 그룹으로 나누었다. D-1, D2, D5 및 D8에 피하 주사로 처리하였다. 정상 그룹에서는, 생리식염수를 매일 피내 주사하여 동물 모델을 확립하였다. 아이소타입 참조 그룹에서는, 7일 동안 매일 HDM (37.5 μg X 2/25 μL/day)을 피내 주사 및 3일 동안 매일 HDM (25 μg X 2/25 μL/day)을 피내 주사하여 동물 모델을 확립하였다. 항체 처리 그룹에서는, 7일 동안 매일 HDM (37.5 μg X 2/25 μL/day)을 피내 주사 및 3일 동안 매일 HDM (25 μg X 2/25 μL/day)을 피내 주사하여 동물 모델을 확립하였다.

[0450]

마우스 상피 두께를 측정하여 B-hIL4Ra 마우스 피부 염증 모델에서 상피 두께 억제에 대한 13E5 H4L4의 효과를 조사하였다.

표 14

용량 및 용법

[0451]

| 그룹 | n | 동물 모델 | 처리 |
|---------------------|---|------------------------------------|----------------------------------------------|
| 정상 그룹 | 7 | 생리식염수, D0-D9에 25 μL/일, 피내 주사, 매일 | 생리식염수, 피하 주사, D-1, D2, D5 및 D8 |
| hIgG4 (즉, 항-HEL) | 7 | HDM, 37.5 μg X 2/25 μL/일, D0-D6; | 항-HEL, 80 mg/kg, 피하 주사, D-1, D2, D5 및 D8 |
| 두필루맵, 80 mg/kg | 7 | 25 μg X 2/25 μL/일, D7-D9, 매일 피내 주사 | 두필루맵, 80 mg/kg, 피하 주사, D-1, D2, D5 및 D8 |
| 두필루맵, 20 mg/kg | 7 | | 두필루맵, 80 mg/kg, 피하 주사, D-1, D2, D5 및 D8 |
| 13E5 H4L4, 80 mg/kg | 7 | | 13E5 H4L4, 80 mg/kg, 피하 주사, D-1, D2, D5 및 D8 |
| 13E5 H4L4, 20 mg/kg | 7 | | 13E5 H4L4, 20 mg/kg, 피하 주사, D-1, D2, D5 및 D8 |

[0452]

주: D0는 모델 확립 첫 날이다. 생리식염수와 HDM은 등의 우상부 및 우하부에 각각 투여하였다. 그 결과를 도 30에 나타내었다. 아이소타입 참조 항체 hIgG4와 비교하였을 때, 상이한 용량의 13E5 H4L4는 상피가 두꺼워지는 것을 효과적으로 차단할 수 있고, 효능에 해당하는 13E5 H4L4의 혈액 농도가 두필루맵 80 mg/kg에 비해 더 높았다. 병리학적 절편을 도 31에 나타내었다: 37.5 μg + 25 μg HDM 피내 주사로 확립된 B-hIL4Ra 마우스 피부 염증 모델에서, 모델 그룹의 상피 두께는 정상 그룹과 비교하여 현저히 두꺼워졌으며, 마우스에서 상피가 두꺼워지는 것은 좋은 용량-반응 상호관계를 가지고 두필루맵 80 mg/kg 및 13E5 H4L4 80 mg/kg의 피하 주사로 현저히 억제될 수 있다. 13E5 H4L4 80 mg/kg은 두필루맵 80 mg/kg보다 약간 우수하다.

[0453]

본 발명의 바람직한 실시양태를 상기 상세히 기술하였으나, 본 발명은 상기 실시양태에 제한되지 않는다. 본 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 사상을 침해하지 않고 다양한 균등한 변형물 또는 대체물을 만들 수 있다. 이러한 균등한 변형물 또는 대체물은 본 발명의 청구항에 의해 정의된 범주에 포함된다.

[0454]

서열 목록

- [0455] **13E5 중쇄 가변 영역**
- [0456] GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGACCAGAGCTGGTGAAGCCTGGCGCCTCTGTGAAGATCAGCTGTAAGACCTCCGGCTACACCTTCACAGAGTATAACAATC
CACTGGGTGAAGCAGAACCACGGCAAGAGCCTGGAGTGGATCGGCGGCATCAATCTAACAATGGCGGCACCGTGTACAACCAGAACTTCAAGGGCAAGGCC
ACCCTGACAGTGGACAAGAGCTCCTCTACCGCTATATGGAGCTGAGGTCTCTGACAAGCGAGGACTCCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAGTGGGAGAGGC
ATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCTCCGTGACAGTGAGCTCC (서열번호 1)
- [0457] EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQNHGKSLIEWIGGINPNNGGTVYVYQKPKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCARVRRG
MDYWGQGTSTVTVSS (서열번호 2)
- [0458] **13E5 경쇄 가변 영역**
- [0459] GACATCGTGATGACCCAGTCCACAAGTTTATGTCCACATCTGTGGCGGACAGGGTGTCCATCACCTGTAAGGCCTCTCAGGATGTGACCACAGCCGTGGCC
TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCCAAGCTGCTGATCTATAGCGCCTCTACCGGTATACAGGCGTGCCGACAGATTACCCGGCTCTGGCAGCGGC
ACAGATTTACCTTTACAATCAGCTCCGTGCAGGCAGGACCTGGCCGTGTACTATTGCCAGCAGCACTACTCTGCCCTTGACCTTCGGCGGAGGAACA
AACCTGGAGATCAAG (서열번호 3)
- [0460] DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSI TCKASQDVTTAVAWYQKPGQSPKLLIYSASRYRTGVPDRFTGSGSGTDFFTI SSVQAEDLAVYYCQQHYSAPWTFGGGT
NLEIK (서열번호 4)
- [0461] **18H7 중쇄 가변 영역**
- [0462] GATGTGAAGCTGGTGGAGTCCGGCGGCGACCTGGTGAACCTGGGCGGAAGCCTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACATTTCTCCAGTACATG
AGCTGGGTGAGGCAGACACCCGAGAGGACTGGAGCTGGTGGCCGCATCAACAGCAATGGCGCAAGACATACTACCCTGATACCGTGAAGGGCAGATTC
ACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAACCCCTGTACTGTCAGATGTCCGGCTGAAGACAGAGGACACAGCCCTGTACTACTGCACCAGGCAGAGGGGCAAC
TACGTGGGCGCCATGACTACTGGGCGCAGGCACAAGCGTGACCGTGAGCTCC (서열번호 5)
- [0463] DVKLVESGGDLVNLGGSLKLSAASGFTFSSSYMSWVRQTPERRLELVAAINSNGGKTYYPDVKGRFTISRDNKNTLYLQMSGLKTEDTALYYCTRQRGN
YVGAMDYWGQGTSTVTVSS (서열번호 6)
- [0464] **18H7 경쇄 가변 영역**
- [0465] GACATCGTGATGACACAGTCCACAAGTTTATGTCCACATCCGTGGCGGATAGGGTGTCCATCACATGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCACAGCCGTGGTG
TGGTACCAGCAGAAGCCTGGCCAGAGCCCCACCTGCTGATCTACTCCGCCAGCTACAGGTACACAGGCGTGCCCTGACAGATTACAGGCTCCGGCAGCGGC
ACCGATTTACCTTTACCATCTCCTCCGTGCAGGCCGAGGATCTGGCCGTGTACTACTGCCACCAGTACTACGGCAGCCCCCACATTTCGGCGGCGGAACA
AAGCTGGAGATCAAG (서열번호 7)
- [0466] DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSI TCKASQDVSTAVVWYQKPGQSPILLIYSASRYRTGVPDRFTGSGSGTDFFTI SSVQAEDLAVYYCHQYYGSPPTFGGGT
KLEIK (서열번호 8)
- [0467] **13E5 CDR**
- [0468] HCDR1: GYTFTEYT (서열번호 9)
- [0469] HCDR2: INPNNGGT (서열번호 10)
- [0470] HCDR3: ARVRRGMDY (서열번호 11)
- [0471] LCDR1: QDVTTA (서열번호 12)
- [0472] LCDR2: SAS (서열번호 13)
- [0473] LCDR3: QQHYSAPWT (서열번호 14)
- [0474] **18H7 CDR**
- [0475] HCDR1: GFTFSSSY (서열번호 15)
- [0476] HCDR2: INSNGGKT (서열번호 16)
- [0477] HCDR3: TRQRGNVVGAMDY (서열번호 17)
- [0478] LCDR1: QDVSTA (서열번호 18)

- [0479] LCDR2: SAS (서열번호 19)
- [0480] LCDR3: HQYYGSPPT (서열번호 20)
- [0481] **13E5 H1 중쇄 가변 영역**
- [0482] CAGGTGCAGTGCAGCAGTCCGGAGCAGAGGTGGTGAAGCCAGGAGCCAGCGTGAAGATCTCCTGTAAGACCTCTGGCTACACCTTCACAGAGTATAACAATC
CACTGGGTGAAGCAGGCACACGGACAGAGCCTGGAGTGGATCGGCGGCATCAACCCTAACAAATGGCGGCACCGTGTACAATCAGAAGTTTCAGGGCAAGGCC
ACCCTGACAGTGGACAAGTCTACCAGCACAGCCTATATGGAGCTGAGGTCCCTGACCTCTGAGGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCCGGGTGGGAGAGGC
ATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCTCCGTGACAGTGAGCTCC (서열번호 21)
- [0483] QVQLVQSGAEVVKPGASVKISCKTSGYTFTEYTIHWVVKQAHGQSLEWIGG¹INPNNGGTVYNQKFQGKATLTVDKSTSTAYMELRSLTSED²AVVYCARVRRG³
MDYWGQGTSTVSS (서열번호 22)
- [0484] **13E5 L1 경쇄 가변 영역**
- [0485] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTAAGTCTCTGAGCACATCCGTGGGCGACCGGGTGACCATCACATGTAGAGCCAGCCAGGATGTGACCACAGCAGTGGCA
TGGTACCAGCAGAAGCCTGGCAAGTCCCCTAAGCTGCTGATCTATTCTGCCAGCTACAGGTATACCGAGTGCCATCTCGGTTCTCCGGCTCTGGCAGCGGC
ACAGACTTACCTTTACAATCAGCTCCGTGCAGCCAGAGGATCTGGCCACCTACTATTGCCAGCAGCACTACAGCGCCCCATGGACCTTTGGCGGAGGAACA
AACCTGGAGATCAAG (서열번호 23)
- [0486] DIQMTQSPKSLSTSVGDRVITICRASQDVTTAVAWYQQKPKSPKLLIYSASRYRTGVP¹SRFSGSGSDFTFTI²SSVQPEDLATY³YCCQ⁴HY⁵SAP⁶WTFGGGT
NLEIK (서열번호 24)
- [0487] **13E5 H2 중쇄 가변 영역**
- [0488] CAGGTGCAGTGGTGCAGTCCGGAGCAGAGGTGGTGAAGCCAGGAGCCAGCGTGAAGGTGTCCTGTAAGACCTCTGGCTACACCTTCACAGAGTATAACAATC
CACTGGGTGCGGCAGGCACCAGGACAGTCTCTGGAGTGGATCGGCGGCATCAACCCTAACAAATGGCGGCACCACTACAATCAGAAGTTTCAGGGCAAGGTG
ACCCTGACAGTGGACAAGTCCACCTCTACAGCCTATATGGAGCTGAGTCCCTGAGGTCTGAGGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCCGCTGGGAGAGGC
ATGGATTACTGGGGCCAGGGCACAGCGTGACAGTGTCTAGC (서열번호 25)
- [0489] QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKTSGYTFTEYTIHWVVRQAPGQSLEWIGG¹INPNNGGTNYNQKFQGVTLTVDKSTSTAYMELSSLR²SED³AVVYCARVRRG⁴
MDYWGQGTSTVSS (서열번호 26)
- [0490] **13E5 L2 경쇄 가변 영역**
- [0491] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCCCTGAGCGCCTCCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACATGTAGAGCCTCCAGGATGTGACCACAGCAGTGGCA
TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACTCCGCTCTAGCAGGTATACCGAGTGCCATCTCGGTTCTCTGGCAGCGGCTCCGGC
ACAGACTTACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGCCAGAGGATCTGGCCACATACTATTGCCAGCAGCACTATTCTGCCCCCTGGACCTTTGGCGGCGGCA
AACCTGGAGATCAAG (서열번호 27)
- [0492] DIQMTQSPSSLSASVDRVITICRASQDVTTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASSRYRTGVP¹SRFSGSGSDFTFTI²SSVQPEDLATY³YCCQ⁴HY⁵SAP⁶WTFGGGT
NLEIK (서열번호 28)
- [0493] **13E5 H3 중쇄 가변 영역**
- [0494] CAGGTGCAGTGGTGCAGTCCGGAGCAGAGGTGGTGAAGCCAGGAGCCAGCGTGAAGGTGTCCTGTAAGGCTCTGGCTACACCTTCACAGAGTATAACCATC
CACTGGGTGCGGCAGGCACCAGGACAGGACTGGAGTGGATCGGCGGCATCAACCCTAACAAATGGCGGCACAAATTACGCCAGAAGTTTCAGGGCAGGGTG
ACCATCACAGTGGACAAGTCCACCTCTACAGCCTATATGGAGCTGAGTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCCGCTGGGAGAGGC
ATGGATTACTGGGGCCAGGGCACAGCGTGACAGTGTCTAGC (서열번호 29)
- [0495] QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTEYTIHWVVRQAPGQGLEWIGG¹INPNNGGTNYAQKFQGRVTITVDKSTSTAYMELSSLR²SED³AVVYCARVRRG⁴
MDYWGQGTSTVSS (서열번호 30)
- [0496] **13E5 L3 경쇄 가변 영역**
- [0497] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCCCTGAGCGCCTCCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACATGTAGAGCCTCCAGGATGTGACCACAGCCCTGGCA
TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACTCCGCTCTAGCCTGTATACCGAGTGCCATCTCGGTTCTCTGGCAGCGGCTCCGGC
ACAGACTTACCCTGACAATCTCCTCTGTGCAGCCAGAGGATTCGCCACATACTATTGCCAGCAGCACTATTCTGCCCCCTGGACCTTTGGCGGCGGCA
AACCTGGAGATCAAG (서열번호 31)
- [0498] DIQMTQSPSSLSASVDRVITICRASQDVTTALAWYQQKPKAPKLLIYSASSLYTGVP¹SRFSGSGSDFTFTI²SSLQPEDFATY³YCCQ⁴HY⁵SAP⁶WTFGGGT

NLEIK (서열번호 32)

[0499] **13E5 H4 중쇄 가변 영역**

[0500] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCAGAGGTGGTGAAGCCAGGAGCCAGCGTGAAGGTGCTCTGTAAGACCTCTGGCTACACCTTCACAGAGTATAACAATC
CACTGGGTGCGGCAGGCACCAGGACAGTCTCTGGAGTGGATCGGCGGCATCAACCCTAAACAATGGCGGCACCgt cTACAATCAGAAGTTTCAGGGCAAGGTG
ACCCTGACAGTGGACAAGTCCACCTCTACAGCCTATATGGAGCTGAGCTCCCTGAGGTCTGAGGACACAGCCGTGTACTATTGCGCCCGCGTGGGAGAGGC
ATGGATTACTGGGGCCAGGCACCAGCGTGACAGTGTCTAGC (서열번호 33)

[0501] QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSKTSGYTFTEYTIHWVVRQAPGQSLEWIGGINPNNGGTVYVYVQKFKQKVTLVVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVRRG
MDYWGQGTSTVTVSS (서열번호 34)

[0502] **13E5 L4 경쇄 가변 영역**

[0503] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCCCTGAGCGCCTCCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACATGTAGAGCCTCCAGGATGTGACCACAGCAGTGGCA
TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACTCCGCTCTTAcAGGTATACCGGAGTGCCATCTCGTTCTCTGGCAGCGGCTCCGGC
ACAGACTTTACCCGTACAATCTCTCTGTGCAGCCAGAGGATCTGGCCACATACTATTGCCAGCAGCACTATTCTGCCCTGGACCTTTGGCGGCGGCACA
AACCTGGAGATCAAG (서열번호 35)

[0504] DIQMTQSPSSLSASVGDVITTCRASQDVTTAVAWYQKPKGKPKLLIYSASRYRTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDLATYYCQHYSAPWTFGGGT
NLEIK (서열번호 36)

[0505] **18H7 H1 중쇄 가변 영역**

[0506] GACGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCCTGGTGCAGCTGGGCGGCTCCCTGAGGCTGTCTTGTGCAGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCTCCTCTTACATG
TCTTGGGTGCGGCAGACACCCGAGAAGAGACTGGAGCTGGTGGCGGCATCAACTCTAATGGCGCAAGACCTACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTT
ACCATCTCCCGGATAAATCTAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAGCTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCACACGGCAGAGAGGCAAC
TACGTGGGCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGCACCAGCGTGACAGTGTCTAGC (서열번호 37)

[0507] DVQLVESGGGLVQLGGLRLSCAASGFTFSSSYMSWVVRQTPKRLLELVAAINSNGGKTYVADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCTRQRGN
YVGAMDYWGQGTSTVTVSS (서열번호 38)

[0508] **18H7 L1 경쇄 가변 영역**

[0509] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGCTCCCTGTCCACATCTGTGGGCGACCGGGTGACCATCACCTGTAAGGCCTCTCAGGATGTGAGCACCGCCGTGGTG
TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGAGCCCAAGCTGCTGATCTATAGCGCCTCTACCGGTATACCGGCGTGCCCTCCAGATTCTCTGGCAGCGGCTCCGGC
ACAGACTTCACCTTTACAATCTCTAGCGTGCAGCCAGAGGATATCGCCACATACTATTGCCACCAGTACTATGGCAGCCCTCCACCTTCGGCGGCGGCACA
AAGCTGGAGATCAAG (서열번호 39)

[0510] DIQMTQSPSSLSASVGDVITTCASQDVSTAVVWYQKPKGKSPKLLIYSASRYRTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDLATYYCHQYYGSPPTFGGGT
KLEIK (서열번호 40)

[0511] **18H7 H2 중쇄 가변 영역**

[0512] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCTCCCTGAGGCTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTTAGCTCCTCTTACATG
TCTTGGGTGCGGCAGGCACCTGGCAAGAGACTGGAGCTGGTGGCGGCATCAACTCTAATGGCGCAAGACATACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTT
ACCATCTCCCGGATAAATCTAAGAATACACTGTATCTGCAGATGAGCTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCACACGGCAGAGAGGCAAC
TACGTGGGCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGCACCAGCGTGACAGTGTCTAGC (서열번호 41)

[0513] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSYMSWVVRQAPGKRLLELVAAINSNGGKTYVADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCTRQRGN
YVGAMDYWGQGTSTVTVSS (서열번호 42)

[0514] **18H7 L2 경쇄 가변 영역**

[0515] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAAGCTCCCTGTCCGCTCTGTGGGCGACAGGGTGACCATCACATGTGAGGCTCTCAGGATGTGAGCACAGCCGTGGTG
TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGAGCCCAAGCTGCTGATCTATAGCGCCTCTACCTGTATACCGGCGTGCCCTCCAGATTCTCTGGCAGCGGCTCCGGC
ACAGACTTCACCTTTACAATCTCTAGCTGCAGCCAGAGGATATCGCCACATACTATTGCCACCAGTACTATGGCAGCCCTCCACCTTCGGCGGCGGCACA
AAGCTGGAGATCAAG (서열번호 43)

[0516] DIQMTQSPSSLSASVGDVITTCASQDVSTAVVWYQKPKGKSPKLLIYSASLYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDLATYYCHQYYGSPPTFGGGT
KLEIK (서열번호 44)

- [0517] **18H7 H3 중쇄 가변 영역**
- [0518] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGCCTGGTGCAGCCCGCGGCTCCCTGCGGCTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTTAGCTCCTCTTACATGTCCTGGGTGAGGCAGGCACCTGGCAAGGACTGGAGTACGTGAGCGCCATCAACTCTAATGGCGCAAGACATACTATGCCGACTCTGTGAAGGGCAGGTTTACCATCAGCCGCGATAACTCCAAGAATACACTGTACTGCAGATGAGCTCCCTGAGGGCAGAGGACACCGCGTGTACTATTGCACACGGCAGAGAGGCAAC TACGTGGGCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGCACCTCCGTGACAGTGTCTAGC (서열번호 45)
- [0519] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSYMSWVRQAPGKGLYVSAINSNGGKTYIADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCTRQRGN YVGAMDYWGQGSTVTVSS (서열번호 46)
- [0520] **18H7 L3 경쇄 가변 영역**
- [0521] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGGCGACAGGGTGACCATCACATGTCAGGCCTCTCAGGATGTGAGCACAGCCCTGGCC TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTATAGCGCCTCCAACCTGGAGACCGCGGTGCCTAGCAGATTCTCTGGCAGCGGCTCCGGC ACAGACTTACCTTTACAATCTCTAGCTGCAGCCAGAGATATCGCCACTACTATTGCCACCAGTACTATGGCAGCCCTCCACCTTCGGCGGCGGCACA AAGCTGGAGATCAAG (서열번호 47)
- [0522] DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDVSTALAWYQQKPKAPKLLIYSASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCHQYYGSPPTFGGGT KLEIK (서열번호 48)
- [0523] **13E5 중쇄 프레임워크 영역**
- [0524] FR-H1: EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTS (서열번호 49)
- [0525] FR-H2: IHWVKQNHGKSLEWIGG (서열번호 50)
- [0526] FR-H3: VYNQNFKGGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC (서열번호 51)
- [0527] FR-H4: WGQGSTVTVSS (서열번호 52)
- [0528] :
- [0529] **13E5 경쇄 프레임워크 영역**
- [0530] FR-L1: DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKAS (서열번호 53)
- [0531] FR-L2: VAWYQQKPGQSPKLLIY (서열번호 54)
- [0532] FR-L3: YRYTGVDPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYC (서열번호 55)
- [0533] FR-L4: FGGGTNLEIK (서열번호 56)
- [0534] **18H7 중쇄 프레임워크 영역**
- [0535] FR-H1: DVKLVESGGDLVNLGGSLKLSAAS (서열번호 57)
- [0536] FR-H2: MSWVRQTPERRLELVAA (서열번호 58)
- [0537] FR-H3: YYPDTVKGRFTISRDNKNTLYLQMGLKTEDTALYYC (서열번호 59)
- [0538] FR-H4: WGQGSTVTVSS (서열번호 60)
- [0539] **18H7 경쇄 프레임워크 영역**
- [0540] FR-L1: DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKAS (서열번호 61)
- [0541] FR-L2: VVWYQQKPGQSPDLLIY (서열번호 62)
- [0542] FR-L3: YRYTGVDPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYC (서열번호 63)
- [0543] FR-L4: FGGGTKLEIK (서열번호 64)
- [0544] **13E5 H1 프레임워크 영역**
- [0545] FR-H1: QVQLQQSGAEVVKPGASVKISCKTS (서열번호 65)
- [0546] FR-H2: IHWVKQAHGQSLEWIGG (서열번호 66)

- [0547] FR-H3: VYNQKFQGKATLTVDKSTSTAYMELRSLTSEDTAVYYC (서열번호 67)
- [0548] FR-H4: WGQGTSTVTVSS (서열번호 68)
- [0549] **13E5 L1 프레임워크 영역**
- [0550] FR-L1: DIQMTQSPKSLSTSVGDRVTITCRAS (서열번호 69)
- [0551] FR-L2: VAWYQQKPGKSPKLLIY (서열번호 70)
- [0552] FR-L3: YRYTGVPSPRFSGSGSGTDFTFITISSVQPEDLATYYC (서열번호 71)
- [0553] FR-L4: FGGGTNLEIK (서열번호 72)
- [0554] **13E5 H2 프레임워크 영역**
- [0555] FR-H1: QVQLVQSGAEVVKPGASVKVCKTS (서열번호 73)
- [0556] FR-H2: IHWVRQAPGQSLEWIGG (서열번호 74)
- [0557] FR-H3: NYNQKFQGKVTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC (서열번호 75)
- [0558] FR-H4: WGQGTSTVTVSS (서열번호 76)
- [0559] **13E5 L2 프레임워크 영역**
- [0560] FR-L1: DIQMTQSPSSLSASVDRVTITCRAS (서열번호 77)
- [0561] FR-L2: VAWYQQKPGKAPKLLIY (서열번호 78)
- [0562] FR-L3: SRYTGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISVQPEDLATYYC (서열번호 79)
- [0563] FR-L4: FGGGTNLEIK (서열번호 80)
- [0564] **13E5 H3 프레임워크 영역**
- [0565] FR-H1: QVQLVQSGAEVVKPGASVKVCKAS (서열번호 81)
- [0566] FR-H2: IHWVRQAPGQGLEWIGG (서열번호 82)
- [0567] FR-H3: NYAQKFQGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC (서열번호 83)
- [0568] FR-H4: WGQGTSTVTVSS (서열번호 84)
- [0569] **13E5 L3 프레임워크 영역**
- [0570] FR-L1: DIQMTQSPSSLSASVDRVTITCRAS (서열번호 85)
- [0571] FR-L2: LAWYQQKPGKAPKLLIY (서열번호 86)
- [0572] FR-L3: SLYTGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (서열번호 87)
- [0573] FR-L4: FGGGTNLEIK (서열번호 88)
- [0574] **13E5 H4 프레임워크 영역**
- [0575] FR-H1: QVQLVQSGAEVVKPGASVKVCKTS (서열번호 89)
- [0576] FR-H2: IHWVRQAPGQSLEWIGG (서열번호 90)
- [0577] FR-H3: VYNQKFQGKVTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC (서열번호 91)
- [0578] FR-H4: WGQGTSTVTVSS (서열번호 92)
- [0579] **13E5 L4 프레임워크 영역**
- [0580] FR-L1: DIQMTQSPSSLSASVDRVTITCRAS (서열번호 93)
- [0581] FR-L2: VAWYQQKPGKAPKLLIY (서열번호 94)
- [0582] FR-L3: YRYTGVPSPRFSGSGSGTDFTLTISVQPEDLATYYC (서열번호 95)

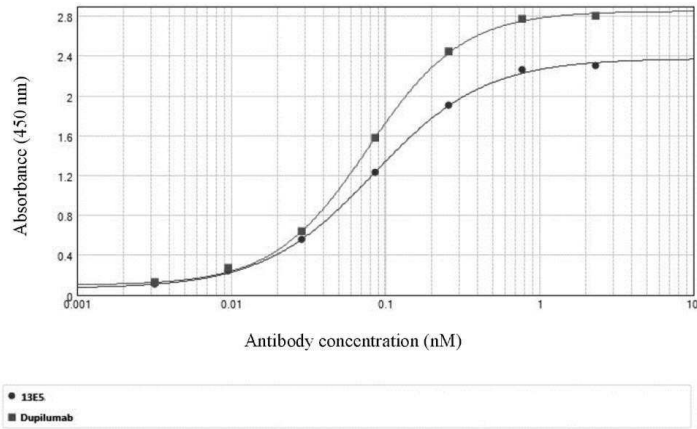
- [0583] FR-L4: FGGGTNLEIK (서열번호 96)
- [0584] **18H7 H1 프레임워크 영역**
- [0585] FR-H1: DVQLVESGGGLVQLGGSLRLSCAAS (서열번호 97)
- [0586] FR-H2: MSWVRQTPEKRELVAA (서열번호 98)
- [0587] FR-H3: YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC (서열번호 99)
- [0588] FR-H4: WGQGTSTVTVSS (서열번호 100)
- [0589] **18H7 L1 프레임워크 영역**
- [0590] FR-L1: DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCKAS (서열번호 101)
- [0591] FR-L2: VVWYQQKPGKSPKLLIY (서열번호 102)
- [0592] FR-L3: YRYTGVP SRFSGSGGTDFTFTISSVQPEDIATYYC (서열번호 103)
- [0593] FR-L4: FGGGTKLEIK (서열번호 104)
- [0594] **18H7 H2 프레임워크 영역**
- [0595] FR-H1: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열번호 105)
- [0596] FR-H2: MSWVRQAPGKRELVAA (서열번호 106)
- [0597] FR-H3: YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC (서열번호 107)
- [0598] FR-H4: WGQGTSTVTVSS (서열번호 108)
- [0599] **18H7 L2 프레임워크 영역**
- [0600] FR-L1: DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCQAS (서열번호 109)
- [0601] FR-L2: VVWYQQKPGKSPKLLIY (서열번호 110)
- [0602] FR-L3: YLYTGVP SRFSGSGGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (서열번호 111)
- [0603] FR-L4: FGGGTKLEIK (서열번호 112)
- [0604] **18H7 H3 프레임워크 영역**
- [0605] FR-H1: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열번호 113)
- [0606] FR-H2: MSWVRQAPGKGLEYVSA (서열번호 114)
- [0607] FR-H3: YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMSLRAEDTAVYYC (서열번호 115)
- [0608] FR-H4: WGQGTSTVTVSS (서열번호 116)
- [0609] **18H7 L3 프레임워크 영역**
- [0610] FR-L1: DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCQAS (서열번호 117)
- [0611] FR-L2: LAWYQQKPGKAPKLLIY (서열번호 118)
- [0612] FR-L3: NLETGVP SRFSGSGGTDFTFTISSLQPEDIATYYC (서열번호 119)
- [0613] FR-L4: FGGGTKLEIK (서열번호 120)
- [0614] **mFc 태그 서열:**
- [0615] PRGPTIKPCPPCKPAPNLLGGPSVFI FPPKIKDVLMI SLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWM SGK EFKCKVNNKDL PAPIERTISKPKG SVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS DGSYFMYSKLRVEKKNWVE RNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (서열번호 121)
- [0616] **hIgG 중쇄 서열**

- [0617] EVQLEQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFTTYWIEWIKQRPGHSLEWIGEILPGSDSTYYNEKVKGKVTFTADASSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGDGF
YVYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPHK
PSNTKVDKRVESKYGPCCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (서열번호 122)
- [0618] **hIgG 경쇄 서열**
- [0619] DIELTQSPATLSVTPGDSVLSSCRASQSI SNNLHWYQKSHESPRLLIKYTSQSMGIPSRFSGSGSGTDFTLTINSVETEDFGVYFCQQSGSWPRTFGGGT
KLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC (서열번호 123)
- [0620] **VAB 16F3-1 VH-2**
- [0621] EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCEASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGLSRTSVSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLEMNSLRPEDTALYYCAKWGTR
GYFDYWGQGLTVTVSS (서열번호 124)
- [0622] **16F3-1 VL**
- [0623] DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQDISIWLAWYQQSPGKAPKLLINVASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFVITYYCCQANSFPIITFGQGT
RLATK (서열번호 125)
- [0624] **20G 10H3 중쇄 가변 영역**
- [0625] CAGGTGACTGAAGGAGTCCGGCCCAACCCTGGTGAAGCCACCCAGACACTGACCCTGACATGTACCTCAGCGGCTTTTCTCTGAGCACATCCGGCATG
GGAGTGGGATGGATCAGACAGCCCTGGCAAGGCCCTGGAGTGGCTGGCCCTGATCTGGTGGGCCGACGATAAGAGGTACTCTACCAGCCTGAAGTCCCGC
CTGACAATCTCCAAGGACACCTCTAAGAACCAGGTGGTGTGACAATACCAATGTGGACCCCTGGATACAGCCACCTACTATTGCGCCCGGATCACAAGA
GGCAACTCTGCCATGATTTTTGGGGCCAGGCACATCTGTGACCGTGAGCTCC (서열번호 126)
- [0626] QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVGVIRQPPGKALEWLAL IWWADDKRYSTSLKSRLTISKDTSKNQVVLTI TNVDPVDTATYYCARITR
GNSAMDFWGQGSVTVSS (서열번호 127)
- [0627] **20G 10L3 경쇄 가변 영역**
- [0628] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTAGCTCCCTGTCCGCCTCTGTGGCGGATAGGGTGACCATCACATGTAGAGCCTCTGAGAACGTGTACAGCTATCTGAAT
TGGTACCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTATAACGCCAAGAGCCTGCAGTCCGAGTGCCAAGCCGGTTCAGCGGCTCCGGCTCTGGC
ACCGACTTTACCCTGACAATCTCTAGCTGCAGCCAGAGATTCGCCACATACTATTGCCAGCACCCTACGGCATCCCCTGGACCTTCGGCGGCGGCACA
AAGCTGGAGATCAAG (서열번호 128)
- [0629] DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASENVSYLWYQQKPGKAPKLLIYNKSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGIPTWTFGGGT
KLEIK (서열번호 129)
- [0630] **20G10 CDR**
- [0631] HCDR1: GFSLSTSGMG (서열번호 130)
- [0632] HCDR2: IWWADDK (서열번호 131)
- [0633] HCDR3: ARITRGNSAMDF (서열번호 132)
- [0634] LCDR1: ENVYSY (서열번호 133)
- [0635] LCDR2: NAK (서열번호 134)
- [0636] LCDR3: QHHYGIPTW (서열번호 135)
- [0637] **20G 10H3 프레임워크 영역**
- [0638] FR-H1: QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFS (서열번호 136)
- [0639] FR-H2: VGWIRQPPGKALEWLAL (서열번호 137)
- [0640] FR-H3: RYSTSLKSRLTISKDTSKNQVVLTI TNVDPVDTATYYC (서열번호 138)

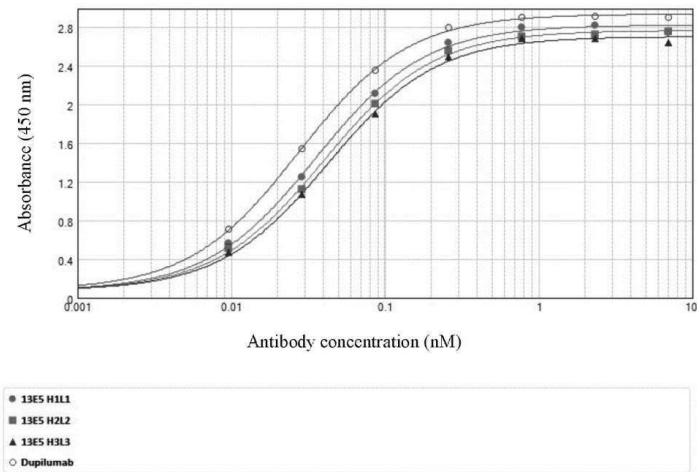
- [0641] FR-H4: WGQGTSTVTSS (서열번호 139)
- [0642] 20G 10L3 프레임워크 영역
- [0643] FR-L1: DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRAS (서열번호 140)
- [0644] FR-L2: LNWYQQKPGKAPKLLIY (서열번호 141)
- [0645] FR-L3: SLQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYC (서열번호 142)
- [0646] FR-L4: FGGGTKLEIK (서열번호 143)

도면

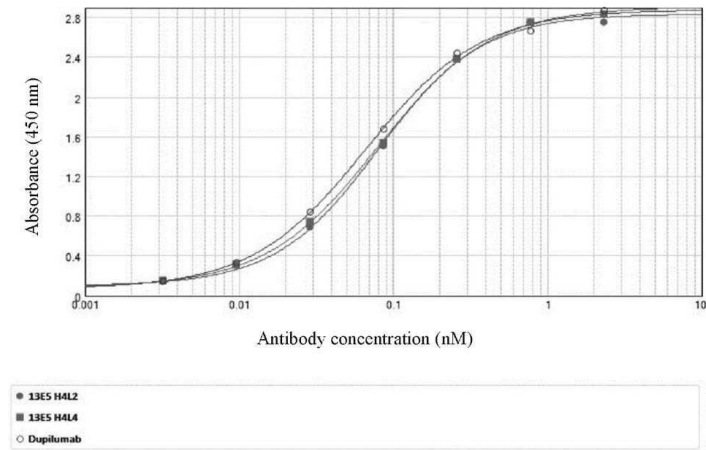
도면1



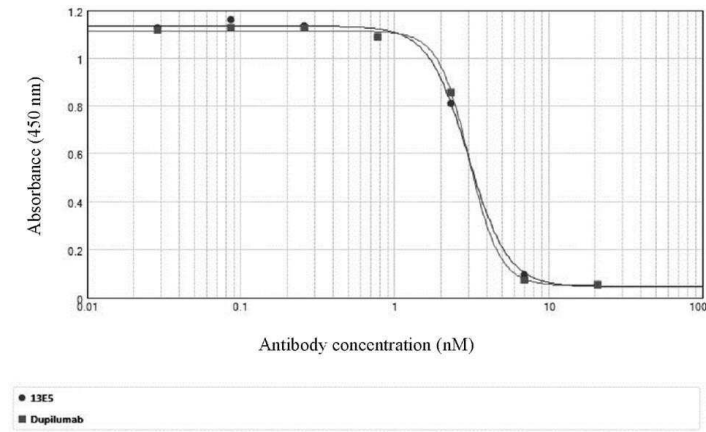
도면2



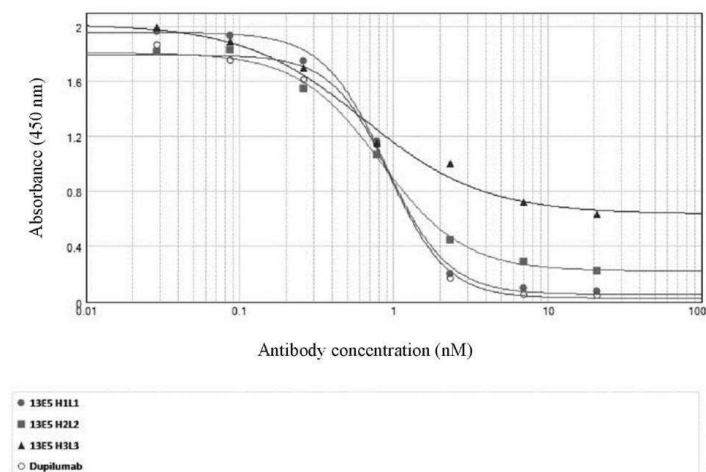
도면3



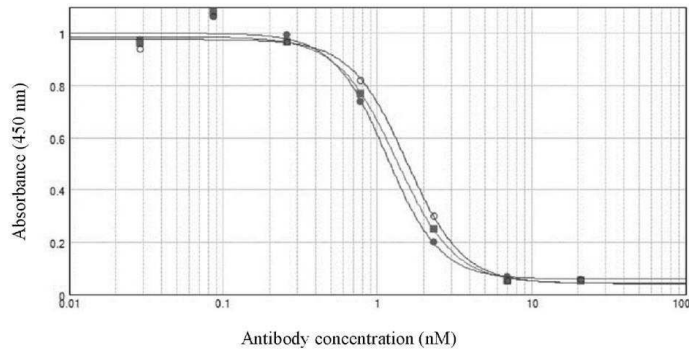
도면4



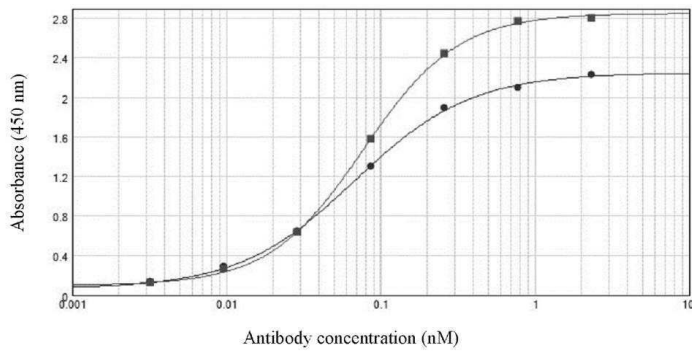
도면5



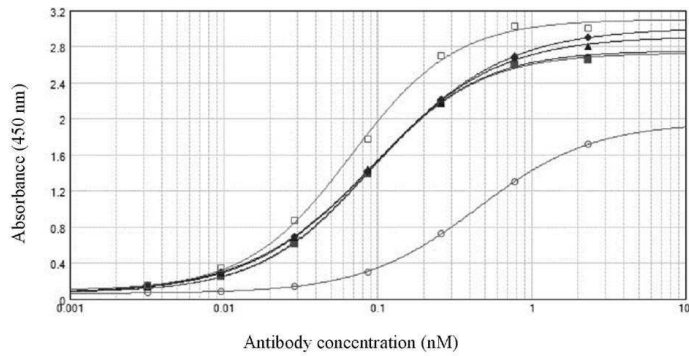
도면6



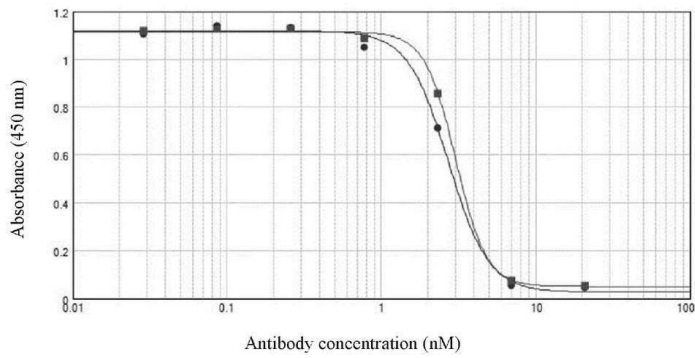
도면7



도면8

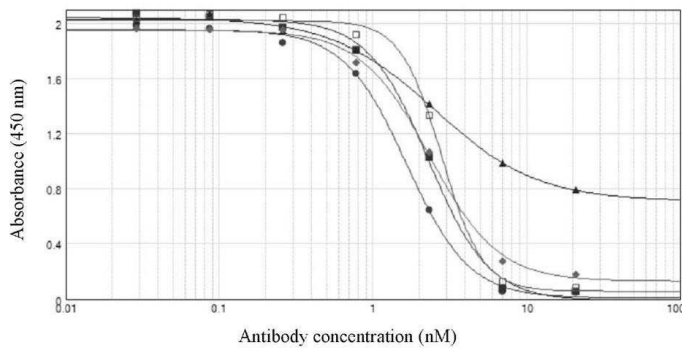


도면9



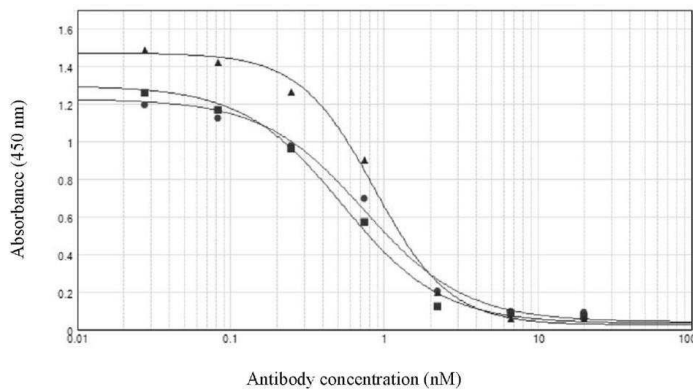
● 18H7
■ Dupilumab

도면10



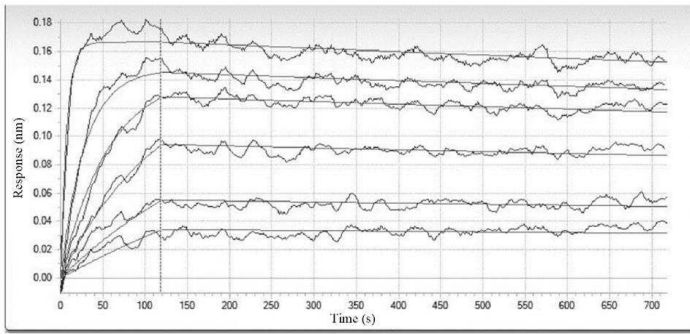
| ● 18H7 H1L1 | 18H7 H1L1 | 18H7 H2L2 | 18H7 H2L3 | 18H7 H3L2 | Dupilumab |
|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | $R^2 = 0.999$ | $R^2 = 0.997$ | $R^2 = 0.998$ | $R^2 = 0.998$ | $R^2 = 0.998$ |
| ■ 18H7 H2L2 | EC50 = 1.655 | EC50 = 2.297 | EC50 = 2.513 | EC50 = 2.329 | EC50 = 2.800 |
| ▲ 18H7 H2L3 | | | | | |
| ◆ 18H7 H3L2 | | | | | |
| □ Dupilumab | | | | | |

도면11

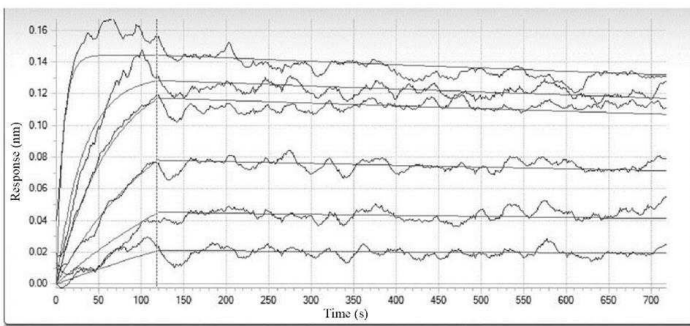


| ● 20G10 H3L3 | 20G10 H3L3 | 13E5 H4L4 | Dupilumab |
|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | $R^2 = 0.992$ | $R^2 = 0.995$ | $R^2 = 0.995$ |
| ■ 13E5 H4L4 | EC50 = 0.742 | EC50 = 0.532 | EC50 = 0.865 |
| ▲ Dupilumab | | | |

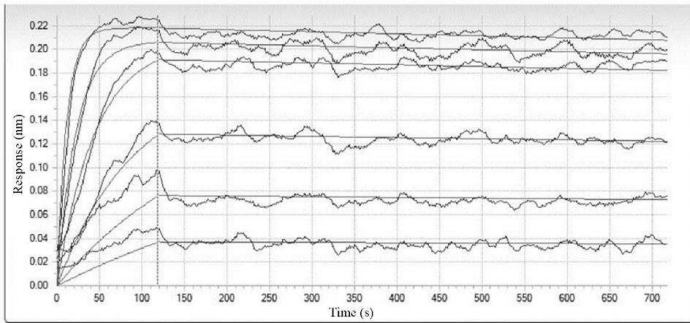
도면12



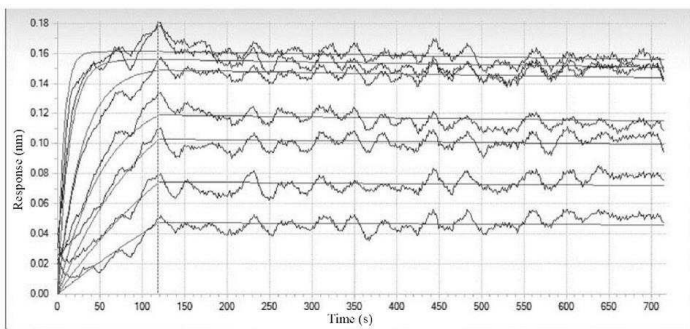
도면13



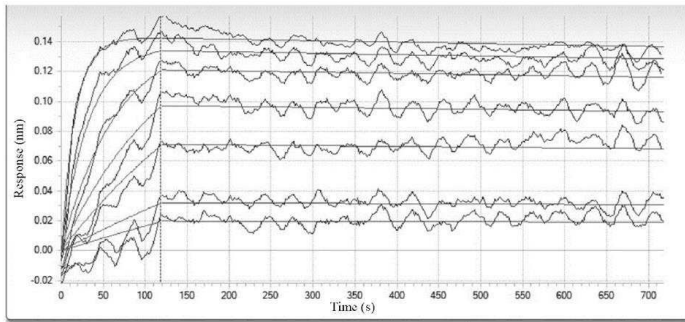
도면14



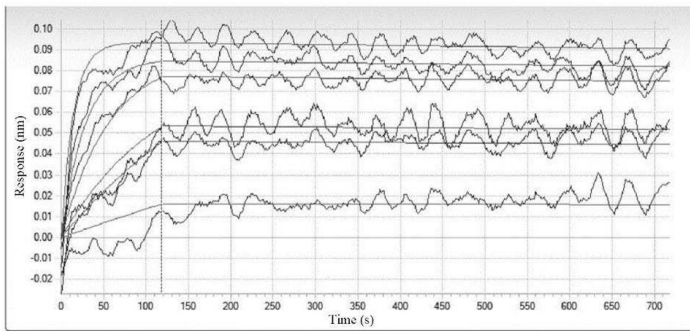
도면15



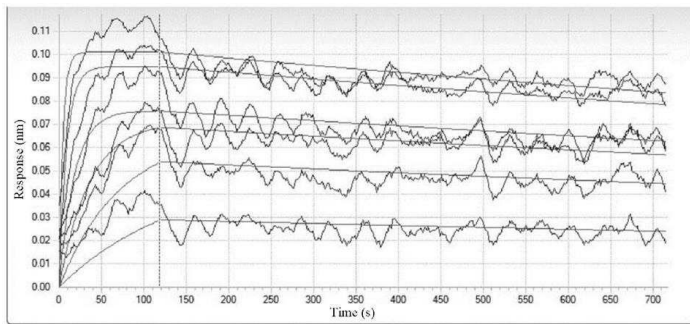
도면16



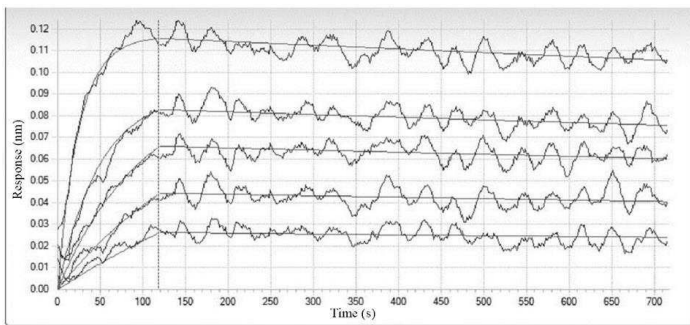
도면17



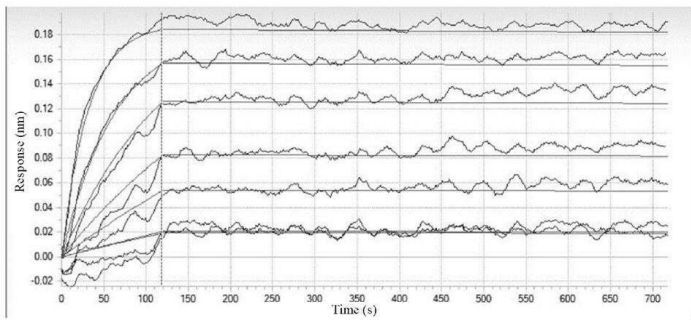
도면18



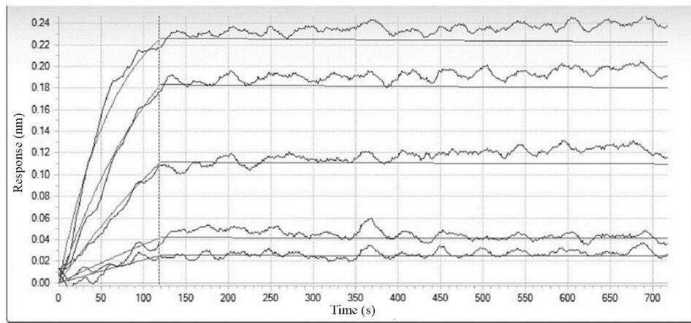
도면19



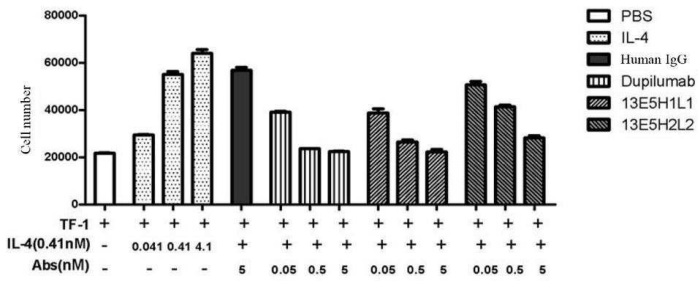
도면20



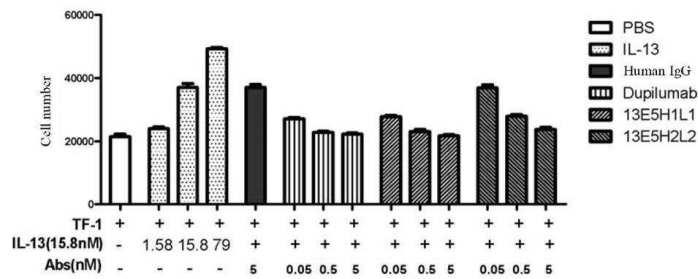
도면21



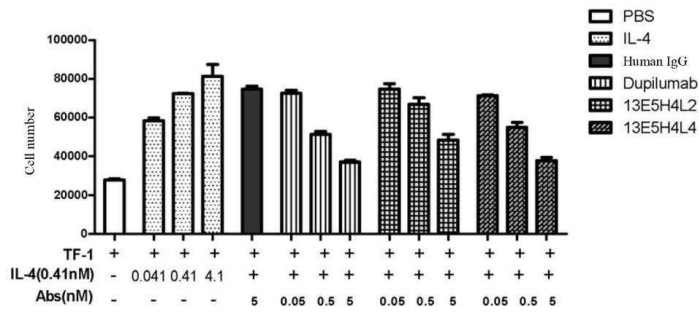
도면22



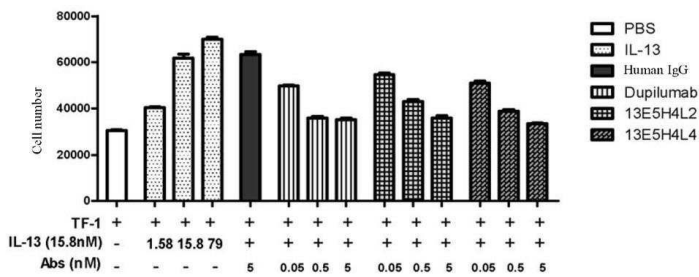
도면23



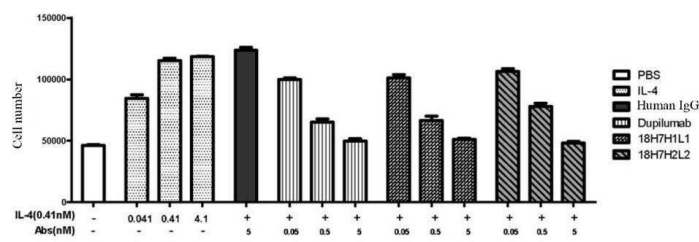
도면24



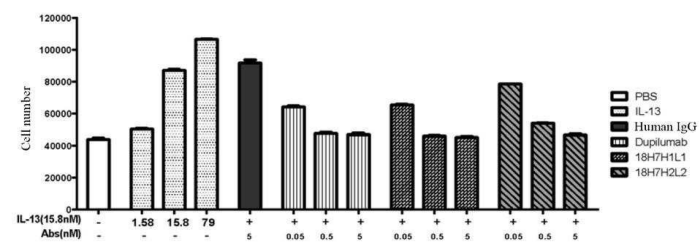
도면25



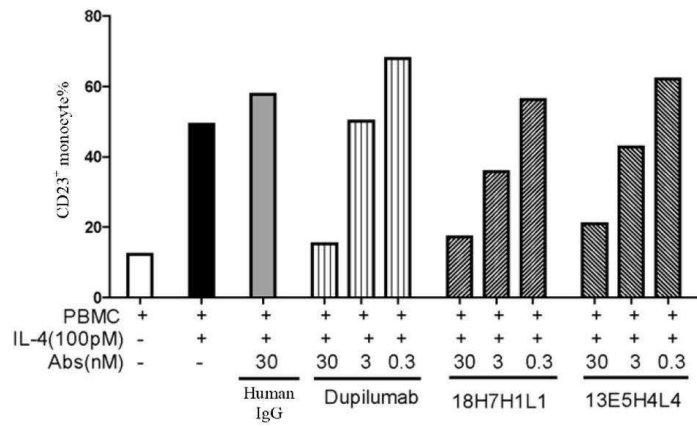
도면26



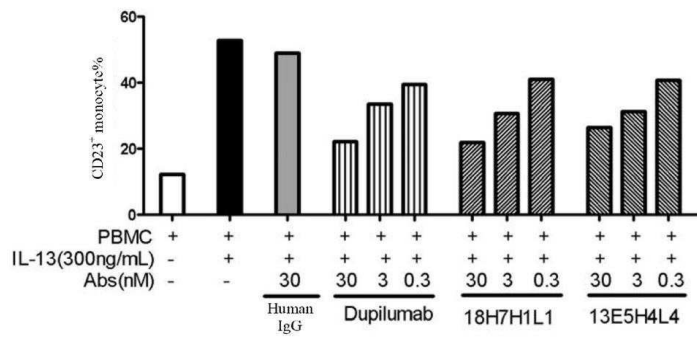
도면27



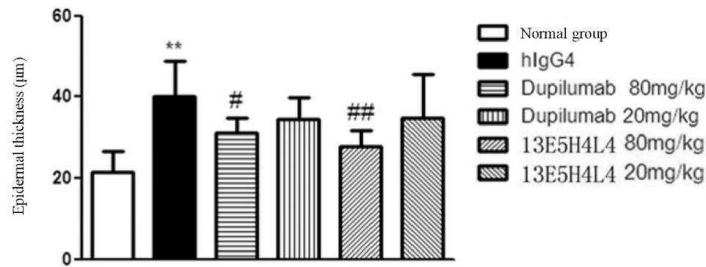
도면28



도면29



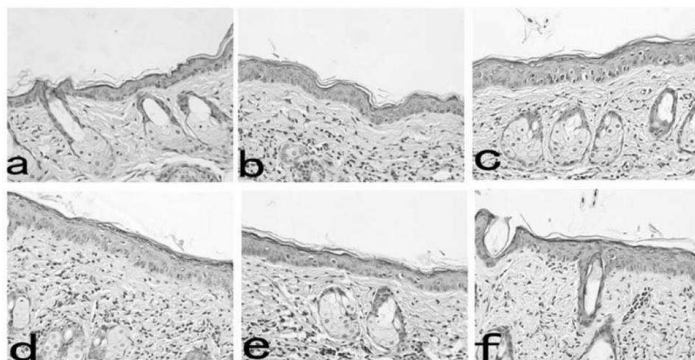
도면30



** $P < 0.01$, compared to normal group

$P < 0.01$, # $P < 0.05$, compare to hlgG4 group

도면31



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Akeso Biopharma, Inc

<120> ANTIBODY AGAINST HUMAN IL-4RA AND USE THEREOF 稿

<130> IP190580

<160> 143

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 1

```

gaggtgcagc tgcagcagag cggaccagag ctggtgaagc ctggcgcctc tgtgaagatc    60
agctgtaaga cctccggcta caccttcaca gagtatacaa tccactgggt gaagcagaac    120
cacggcaaga gcctggagtg gatcggcggc atcaatccta acaatggcgg caccgtgtac    180
aaccagaact tcaagggcaa ggccaccctg acagtggaca agagctctc taccgcctat    240

atggagctga ggtctctgac aagcaggac tccgccgtgt actattgcmc cagagtgcgg    300
agaggcatgg attactgggg ccagggcacc tccgtgacag tgagctcc                    348
    
```

<210> 2

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 2

```

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

Thr Ile His Trp Val Lys Gln Asn His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
           35           40           45
Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Val Tyr Asn Gln Asn Phe
           50           55           60
    
```


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

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

<210> 5

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 5

gatgtgaagc tgggtggagtc cggcggcgac ctggtgaacc tgggcggaag cctgaagctg 60
 agctgtgccg ccagcggctt cacattttcc tccagctaca tgagctgggt gaggcagaca 120
 cccgagagga gactggagct ggtggccgcc atcaacagca atggcggcaa gacatactac 180
 cctgataccg tgaagggcag attcaccatc agcagggaca acgccaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatgt ccggcctgaa gacagaggac acagccctgt actactgcac caggcagagg 300

ggcaactacg tgggcgccat ggactactgg ggccagggca caagcgtgac cgtgagctcc 360

<210> 6

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 6

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

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 7

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 7

gacatcgtga tgacacagtc ccacaagttt atgtccacat ccgtgggcga taggggtgcc 60
 atcacatgca aggccagcca ggacgtgagc acagccgtgg tgtggtacca gcagaagcct 120
 ggccagagcc ccaccctgct gatctactcc gccagctaca ggtacacagg cgtgcctgac 180
 agattcacag gctccggcag cggcaccgat ttcaccttta ccatctctc cgtgcaggec 240
 gaggatctgg ccgtgtacta ctgccaccag tactacggca gccccccac attcggcggc 300

 ggaacaaagc tggagatcaa g 321

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 8

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

<210> 12

<211>

> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 12

Gln Asp Val Thr Thr Ala

1 5

<210> 13

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 13

Ser Ala Ser

1

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 14

Gln Gln His Tyr Ser Ala Pro Trp Thr

1 5

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 15

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 16

Ile Asn Ser Asn Gly Gly Lys Thr

1 5

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 17

Thr Arg Gln Arg Gly Asn Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 18

<211

> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 18

Gln Asp Val Ser Thr Ala

1 5

<210> 19

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 19

Ser Ala Ser

1

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 20

His Gln Tyr Tyr Gly Ser Pro Pro Thr

1 5

<210> 21

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 21

caggtgcagc tgcagcagtc cggagcagag gtggtgaagc caggagccag cgtgaagatc 60
 tcctgtaaga cctctggcta caccttcaca gagtatacaa tccactgggt gaagcaggca 120
 caccggacaga gcctggagtg gatcggcggc atcaacccta acaatggcgg caccgtgtac 180
 aatcagaagt ttcagggcaa ggccaccctg acagtggaca agtctaccag cacagcctat 240
 atggagctga ggtccctgac ctctgaggac acagccgtgt actattgcgc ccgggtgcgg 300
 agagggatgg attactgggg ccagggcacc tccgtgacag tgagetcc 348

<210> 22

<211>

116

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Lys Gln Ala His Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

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

115
 <210> 23

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 23

gacatccaga tgaccagtc tcctaagtct ctgagcacat ccgtgggcga cggggtgacc 60
 atcacatgta gagccagcca ggatgtgacc acagcagtgg catggtacca gcagaagcct 120
 ggcaagtccc ctaagctgct gatctattct gccagctaca ggtataccgg agtgccatct 180
 cggttctccg gctctggcag cggcacagac ttcaccttta caatcagctc cgtgcagcca 240
 gaggatctgg ccacctacta ttgccagcag cactacagcg ccccatggac ctttggcgga 300
 ggaacaaacc tggagatcaa g 321

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 24

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

50

55

60

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 27

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 27

gacatccaga tgaccagag ccctagctcc ctgagcgct ccgtgggcga cagggtgacc 60
 atcacatgta gaccccca ggatgtgacc acagcagtgg catggtacca gcagaagcca 120
 ggcaaggccc ctaagctgct gatctactcc gcctctagca ggtataccgg agtgccatct 180
 cggttctctg gcagcggctc cggcacagac ttaccctga caatctctc tgtgcagcca 240
 gaggatctgg ccacatacta ttgccagcag cactattctg cccctggac ctttggcggc 300
 ggcacaaacc tggagatcaa g 321

<210> 28

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 28

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

35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ala Pro Trp
 85 90 95

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

<210> 29

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 29

caggtgcagc tgggtgcagtc cggagcagag gtggtgaagc caggagccag cgtgaaggtg 60

tcctgtaagg cctctggcta caccttcaca gagtatacca tccactgggt gcggcaggca 120

ccaggacagg gactggagtg gatcgccggc atcaacccta acaatggcgg cacaaattac 180

gcccagaagt ttcagggcag ggtgaccatc acagtggaca agtccacctc tacagcctat 240

atggagctga gctccctgag gtctgaggac accgccgtgt actattgcmc ccgcgtgcgg 300

agaggcatgg attactgggg ccagggcacc agcgtgacag tgtctagc 348

<210> 30

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser 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 Val Arg Arg Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser

115

<210> 31

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 31

gacatccaga tgaccagag ccctagctcc ctgagcgct ccgtggcgca cagggtgacc 60

atcacatgta gagcctccca ggatgtgacc acagccctgg catggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctactcc gctctagcc tgtataccgg agtgccatct 180

cggttctctg gcagcggctc cggcacagac ttaccctga caatctctc tctgcagcca 240

gaggatttcg ccacatacta ttgccagcag cactattctg ccccctggac ctttggcggc 300

ggcacaaaacc tggagatcaa g 321

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 32

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

1 5 10 15

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

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

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 35

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 35

gacatccaga tgacccagag ccctagctcc ctgagcgctt ccgtgggcca cagggtgacc 60

atcacatgta gagcctccca ggatgtgacc acagcagtgg catggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctactcc gcctcttaca ggtataccgg agtgccatct 180

cggttctctg gcagcggctc cggcacagac ttaccctga caatctctc tgtgcagcca 240

gaggatctgg ccacatacta ttgccagcag cactattctg cccctggac ctttggcggc 300

ggcacaacc tggagatcaa g 321

<210> 36

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 36

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ala Pro Trp

 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 37

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 37

gacgtgcagc tggtagagag cggcggcggc ctggtgcagc tggcgggctc cctgaggctg 60

tcttgtgcag ccagcggctt cacctttagc tcctcttaca tgtcttgggt gcggcagaca 120

cccgagaaga gactggagct ggtggccgcc atcaactcta atggcggcaa gacctactat 180

gccgacagcg tgaagggcag gtttaccatc tcccgcgata actctaagaa tacactgtat 240

ctgcagatga gtcctctgag agccgaggac accgccgtgt actattgcac acggcagaga 300

ggcaactacg tggcggccat ggattattgg ggccagggca ccagcgtgac agtgtctagc 360

<210> 38

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 38

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Leu Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser

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

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

<210> 39

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 39

gacatccaga tgaccagtc tccagctcc ctgtccacat ctgtgggcga cgggtgacc 60

atcacctgta aggctctca ggatgtgagc accgccgtgg tgtggtacca gcagaagcca 120

ggcaagagcc ccaagctgct gatctatagc gcctcctacc ggtataccgg cgtgccttcc 180

agattctctg gcagcgctc cggcacagac ttcaccttta caatctctag cgtgcagcca 240

gaggatatcg ccacatacta ttgccaccag tactatggca gccctccac cttcggcggc 300

ggcacaagc tggagatcaa g 321

<210> 40

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 40

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Tyr Gly Ser Pro Pro
 85 90 95

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

<210> 41

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 41

gaggtgcagc tggaggagag cggcggcggc ctggtgcagc cggcggctc cctgaggctg 60
 tcttgtagccg ccagcggctt cacctttagc tcctcttaca tgtcttgggt gcggcaggca 120
 cctggcaaga gactggagct ggtgcccggc atcaactcta atggcggcaa gacatactat 180

gccgacagcg tgaagggcag gtttaccatc tcccgcgata actetaagaa tacactgtat 240
 ctgcagatga gctccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgcac acggcagaga 300
 ggcaactacg tgggcgccat ggattattgg ggccagggca ccagcgtgac agtgtctagc 360

<210> 42

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Lys Thr 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 Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 43

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 43

gacatccaga tgaccagtc tccaagctcc ctgtccgct ctgtgggcga cagggtgacc 60

atcacatgtc aggcctctca ggatgtgagc acagccgtgg tgtgtacca gcagaagcca 120

ggcaagagcc ccaagctgct gatctatagc gcctcctacc tgtataccgg cgtgccttcc 180

agattctctg gcagcggctc cggcacagac ttcaccttta caatctctag cctgcagcca 240

gaggatatcg ccacctacta ttgccaccag tactatggca gccctcccac cttcggcggc 300

ggcacaaagc tggagatcaa g 321

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 44

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Tyr Gly Ser Pro Pro
 85 90 95

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

<210> 45

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 45

gaggtgcagc tggtaggagag cggcggcggc ctggtgcagc cggcggctc cctgcggctg 60
 tcttgtgccg ccagcggett caccitttagc tcctcttaca tgtcctgggt gaggcaggca 120
 cctggcaagg gactggagta cgtgagcgcc atcaactcta atggcggcaa gacatactat 180

gccgactctg tgaagggcag gtttaccatc agccgcgata actccaagaa tacactgtac 240
 ctgcagatga gtcicctgag ggcagaggac accgccgtgt actattgcac acggcagaga 300
 ggcaactacg tgggcgcat ggattattgg ggccagggca cctccgtgac agtgtctagc 360

<210> 46

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Lys Thr 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 Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 47

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 47

gacatccaga tgaccagtc tccaagctcc ctgtccgcct ctgtgggcca cagggtgacc 60

atcacatgtc aggcctctca ggatgtgagc acagccctgg cctggtacca gcagaagcca 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctatagc gctccaacc tggagaccgg cgtgcctagc 180

agattctctg gcagcggctc cggcacagac ttacattta caatctctag cctgcagcca 240

gaggatatcg ccacctacta ttgccaccag tactatggca gccctccac ctteggcggc 300

ggcacaagc tggagatcaa g 321

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 48

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Tyr Gly Ser Pro Pro
 85 90 95

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

<210> 49

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 49

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser
 20 25

<210> 50

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 50

Ile His Trp Val Lys Gln Asn His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10 15

Gly

<210> 51

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 51

Val Tyr Asn Gln Asn Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys

1 5 10 15

Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp

20 25 30

Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

35

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 52

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 53

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 53

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser

 20 25

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 54

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 55

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 55

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

1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala

 20 25 30

Val Tyr Tyr Cys

 35

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 56

Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 57

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 57

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Asn Leu Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser

 20 25

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 58

Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Arg Arg Leu Glu Leu Val Ala

1 5 10 15

Ala

<210> 59

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 59

Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

1 5 10 15

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

 20 25 30

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

 35

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 60

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 61

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

> Artificial Sequence

<400> 61

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser

 20 25

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 62

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 63

<211>

> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 63

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

1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala

20 25 30
 Val Tyr Tyr Cys

35
 <210> 64
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Artificial Sequence
 <400> 64

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 65
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Artificial Sequence
 <400> 65

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser

20 25

<210> 66
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Artificial Sequence
 <400> 66

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

1 5 10 15

Gly

<210> 67
 <211> 38
 <212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 67

Val Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp

 20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 35

<210> 68

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 68

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 69

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 69

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

 20 25

<210> 70

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 70

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 71

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

35

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 72

Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 73

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 73

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser

20 25

<210> 74

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 74

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10 15

Gly

<210> 75

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 75

Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Lys Val Thr Leu Thr Val Asp Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

 20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 35

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 76

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 77

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 77

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

 20 25

<210> 78

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 78

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 79

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 79

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

 35

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 80

Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 81

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 81

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

 20 25

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 82

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

1 5 10 15

Gly

<210> 83

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 83

Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

 20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 35

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 84

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 85

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 85

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

 20 25

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 86

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 87

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 87

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

1 5 10 15
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

 20 25 30
 Thr Tyr Tyr Cys

 35
 <210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 88

Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 89

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 89

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser

 20 25

<210> 90

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 90

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10 15

Gly

<210> 91

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 91

Val Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Lys Val Thr Leu Thr Val Asp Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp

 20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 35

<210> 92

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 92

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 93

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 93

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

 20 25

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 94

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 95

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 95

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

35

<210> 96

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 96

Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 97

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 97

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Leu Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 98

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 98

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

1 5 10 15

Ala

<210> 99

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

35

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 100

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 101

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220

><223> Artificial Sequence

<400> 101

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser

 20 25

<210> 102

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 102

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 103

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 103

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

 35

<210> 104

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 104

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 105

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 105

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

 20 25

<210> 106

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 106

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

1 5 10 15

Ala

<210> 107

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 107

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

35

<210> 108

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 108

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 109

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 109

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser

20 25

<210> 110

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 110

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 111

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 111

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

1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

 20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

 35

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 112

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 113

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 113

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

 20 25

<210> 114

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 114

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

1 5 10 15

Ala

<210> 115

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 115

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 35

<210> 116

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 116

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 117

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 117

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser

 20 25

<210> 118

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 118

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 119

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 119

Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala

 20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

 35

<210> 120

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 120

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 121

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 121

Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala
 1 5 10 15

Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile
 20 25 30

Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val
 50 55 60

Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp
 65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln
 85 90 95

Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp
 100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val
 115 120 125

Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr
 130 135 140

Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu
 145 150 155 160

Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr
 165 170 175

Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr
 180 185 190

Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr
 195 200 205

Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys
 210 215 220

Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
 225 230

<210> 122

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 122

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

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

 165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

 180 185 190

Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr

 195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 123

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

1 5 10 15
Asp Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn

 20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile

 35 40 45
Lys Tyr Thr Ser Gln Ser Met Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Thr

65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Gly Ser Trp Pro Arg

 85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

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

 115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

 130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

 165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

 180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

 195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 124

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 124

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 Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly 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 Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

 85 90 95

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

 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 125

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 125

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 Asp Ile Ser Ile Trp

 20 25 30

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

35 40 45

Asn Val Ala Ser Arg 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 Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Ala Thr Lys

100 105

<210> 126

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 126

caggtgacac tgaaggagtc cggeccaacc ctggtgaage ccaccagac actgaccctg 60
 acatgtacct tcagcggctt ttctctgagc acatccggca tgggagtggg atggatcaga 120
 cagccccctg gcaaggccct ggagtggctg gccctgatct ggtgggccga cgataagagg 180
 tactctacca gcctgaagtc ccgcctgaca atctccaagg acacctctaa gaaccaggtg 240
 gtgctgacaa tcaccaatgt ggacccccgtg gatacagcca cctactattg cgccccgcatc 300
 acaagaggca actctgccat ggatttttgg ggccagggca catctgtgac cgtgagctcc 360

<210> 127

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 127

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

<210> 128

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 128

gacatccaga tgaccagtc tctagctcc ctgtccgct ctgtgggcga tagggtgacc 60
 atcacatgta gagcctctga gaacgtgtac agctatctga attggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ctaagctgct gatctataac gccaaagacc tgcagtccgg agtgccaagc 180
 cggttcagcg gctccggctc tggcaccgac ttaccctga caatctctag cctgcagcca 240
 gaggatttcg ccacatacta ttgccagcac cactacggca tcccctggac cttcggcggc 300
 ggcacaaagc tggagatcaa g 321

<210> 129

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 129

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

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

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

Tyr Asn Ala Lys 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 Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Ile Pro Trp
 85 90 95

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

<210> 130

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 130

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly
 1 5 10

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 131

Ile Trp Trp Ala Asp Asp Lys
 1 5

<210> 132

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 132

Ala Arg Ile Thr Arg Gly Asn Ser Ala Met Asp Phe

1 5 10

<210> 133

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 133

Glu Asn Val Tyr Ser Tyr

1 5

<210> 134

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 134

Asn Ala Lys

1

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 135

Gln His His Tyr Gly Ile Pro Trp Thr

1 5

<210> 136

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 136

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser
 20 25

<210> 137

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 137

Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
 1 5 10 15

Leu

<210> 138

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 138

Arg Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
 1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr Ile Thr Asn Val Asp Pro Val Asp
 20 25 30

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 35

<210> 139

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 139

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 140
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Artificial Sequence
 <400> 140

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

<210> 141
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Artificial Sequence
 <400> 141

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 1 5 10 15

Tyr
 <210> 142
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Artificial Sequence
 <400> 142

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

<210> 143
 <211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Artificial Sequence

<400> 143

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10