

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-521158

(P2015-521158A)

(43) 公表日 平成27年7月27日(2015.7.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 16/46 (2006.01)	C07K 16/46 ZNA	4B024
C07K 16/18 (2006.01)	C07K 16/18	4B064
C12N 1/21 (2006.01)	C12N 1/21	4B065
C12N 5/10 (2006.01)	C12N 5/00 102	4C084
C12P 21/08 (2006.01)	C12P 21/08	4C085

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-504600 (P2015-504600)
 (86) (22) 出願日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年12月2日 (2014. 12. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/032341
 (87) 国際公開番号 WO2013/151762
 (87) 国際公開日 平成25年10月10日 (2013. 10. 10)
 (31) 優先権主張番号 61/620, 880
 (32) 優先日 平成24年4月5日 (2012. 4. 5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 513022966
 エーシー イミュン エス. エー.
 スイス国 ツェーハー 1015 ローザ
 ンヌ, ビルディングビー, イーピーエ
 フエル イノベーション パーク
 (71) 出願人 513086463
 カトリーケ ユニヴェルシテート ルーヴ
 エン
 ベルギー国 ベー 3000 ルーヴェン
 , ボックス 5105, ワーイストラ
 ート 6, カーユールーヴェン リサ
 ーチ アンド ディベロップメント

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒト化タウ抗体

(57) 【要約】

本発明は、神経原線維濃縮体によって引き起こされるか、またはそれに関連する疾患および障害の治療における、治療的および診断的用途のための方法および組成物を提供する。具体的には、本発明は、リン酸化病原性タウタンパク質配座異性体の特異的に認識し、かつそこに結合するヒト化抗体、ならびにアルツハイマー病 (AD) を含むタウオパシーの治療における治療的および診断的用途のためのその抗体を含む方法および組成物に関する。

【選択図】 図 1

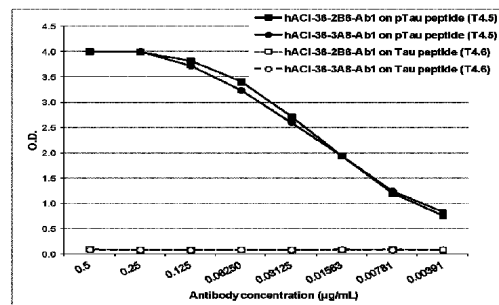


Figure 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片であって、前記抗体が、配列番号 19 に示されるヒトタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープを認識し、かつそこに特異的に結合するが、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、前記エピトープは、409 位のリン酸化 Ser (pS409) を必須とする Taa404 ~ 411 を含む、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片。

【請求項 2】

タウアミノ酸残基、H407、pS409、N410、および V411 に優先的に結合する、請求項 1 に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片。

10

【請求項 3】

順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を有する CDR1、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を有する CDR2、および配列番号 3 に示されるアミノ酸配列または少なくとも 80%、具体的には少なくとも 85%、具体的には少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、具体的には少なくとも 95%、具体的には少なくとも 96%、具体的には少なくとも 97%、具体的には少なくとも 98%、具体的には少なくとも 99% それと同一であるアミノ酸配列を有する CDR3 を含有する、第 1 の結合ドメイン、ならびに/あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号 4 もしくは配列番号 10 に示されるアミノ酸配列を有する CDR1、配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を有する CDR2、および配列番号 6 に示されるアミノ酸配列または少なくとも 80%、具体的には少なくとも 85%、具体的には少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、具体的には少なくとも 95%、具体的には少なくとも 96%、具体的には少なくとも 97%、具体的には少なくとも 98%、具体的には少なくとも 99% それと同一であるアミノ酸配列を有する CDR3 を含有する、第 2 の結合ドメインを含む、請求項 1 または請求項 2 に記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

20

【請求項 4】

順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列または少なくとも 81%、具体的には少なくとも 85%、具体的には少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、具体的には少なくとも 95%、具体的には少なくとも 96%、具体的には少なくとも 97%、具体的には少なくとも 98%、具体的には少なくとも 99%、もしくは 100% それと同一であるアミノ酸配列を有する CDR1、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列または少なくとも 71%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、具体的には少なくとも 85%、具体的には少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、具体的には少なくとも 95%、具体的には少なくとも 96%、具体的には少なくとも 97%、具体的には少なくとも 98%、具体的には少なくとも 99%、もしくは 100% それと同一であるアミノ酸配列を有する CDR2、および少なくとも 20%、少なくとも 30%、少なくとも 40%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、少なくとも 80%、具体的には少なくとも 85%、具体的には少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、具体的には少なくとも 95%、具体的には少なくとも 96%、具体的には少なくとも 97%、具体的には少なくとも 98%、具体的には少なくとも 99%、もしくは 100% それと同一である配列番号 3 に示されるアミノ酸配列を有する CDR3 を含有する、第 1 の結合ドメイン、ならびに/あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号 4 もしくは配列番号 10 に示されるアミノ酸配列または少なくとも 82%、具体的には少なくとも 85%、具体的には少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%

30

40

50

、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号6に示されるアミノ酸配列または少なくとも50%、少なくとも68%、少なくとも70%、少なくとも80%、具体的には少なくとも85%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第2の結合ドメインを含む、請求項1または請求項2に記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

10

【請求項5】

順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号1に示されるアミノ酸配列または少なくとも85%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号2に示されるアミノ酸配列または少なくとも75%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR2、および少なくとも20%それと同一である配列番号3に示されるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第1の結合ドメイン、ならびに/あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号4もしくは配列番号10に示されるアミノ酸配列または少なくとも85%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号6に示されるアミノ酸配列または少なくとも70%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第2の結合ドメインを含む、請求項1または請求項2に記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

20

【請求項6】

順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号1に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号2に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号3に示されるアミノ酸配列または少なくとも90%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第1の結合ドメイン、ならびに/あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号4もしくは配列番号10に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号6に示されるアミノ酸配列または少なくとも90%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第2の結合ドメインを含む、請求項1または請求項2に記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

30

【請求項7】

順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号1に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号2に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号3に示されるアミノ酸配列または少なくとも95%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域(HCVR)の結合ドメイン、ならびに/あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号4もしくは配列番号10に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号6に示されるアミノ酸配列または少なくとも95%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域(LCVR)の結合ドメインを含む、請求項1または請求項2に記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

40

【請求項8】

順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号1に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号2に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号3に示されるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第1の結合ドメイン、ならびに/あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号4に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号6に示されるアミノ酸配列を有するCDR3

50

を含有する、第2の結合ドメインを含む、請求項1または請求項2に記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

【請求項9】

順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号1に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号2に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号3に示されるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第1の結合ドメイン、ならびに/あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号10に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号6に示されるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第2の結合ドメインを含む、請求項1または請求項2に記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

10

【請求項10】

前記抗体または抗体断片が、

a. 配列番号7、配列番号20、もしくは配列番号21に示される配列と、少なくとも84%、具体的には少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域(HCVR)の結合ドメイン、ならびに/あるいは配列番号8に示される配列と、少なくとも89%、具体的には少なくとも90%、具体的には少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域(LCVR)の結合ドメイン、あるいは、

20

b. 配列番号7、配列番号20、もしくは配列番号21に示される配列と、少なくとも84%、具体的には少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域(HCVR)の結合ドメイン、ならびに/あるいは配列番号9に示される配列と、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域(LCVR)の結合ドメインを含む、請求項1または請求項2に記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

30

【請求項11】

前記抗体または抗体断片が、

a. 配列番号7、配列番号20、もしくは配列番号21に示される配列と、少なくとも84%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域(HCVR)の結合ドメイン、および/または配列番号8に示される配列と、少なくとも89%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域(LCVR)の結合ドメイン、あるいは、

40

b. 配列番号7、配列番号20、もしくは配列番号21に示される配列と、少なくとも84%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域(HCVR)の結合ドメイン、および/または配列番号9に示される配列と、少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第2の結合ドメイン、具体

50

的には軽鎖可変領域（LCVR）の結合ドメインを含む、請求項1または請求項2に記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

【請求項12】

前記抗体または抗体断片が、

a. 配列番号7、配列番号20、もしくは配列番号21に示されるアミノ酸配列を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域（HCVR）の結合ドメイン、および/または配列番号8に示されるアミノ酸配列を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域（LCVR）の結合ドメイン、あるいは、

b. 配列番号7、配列番号20、もしくは配列番号21に示されるアミノ酸配列を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域（HCVR）の結合ドメイン、および/または配列番号9に示されるアミノ酸配列を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域（LCVR）の結合ドメインを含む、請求項1または請求項2に記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

10

【請求項13】

前記抗体または抗体断片が、重鎖定常領域および軽鎖定常領域、具体的には、配列番号14～17に示される重鎖定常領域および配列番号18に示される軽鎖定常領域を含む、請求項1～12のいずれかに記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

【請求項14】

ヒンジ領域における変異、具体的には、Fabアーム交換、ひいては二特異性抗体の生成を妨げる前記ヒンジ領域における変異を有する重鎖定常領域を含む、請求項13に記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

20

【請求項15】

前記重鎖ヒンジ領域が、228位でのSerのProへの交換（S228P）を含む、請求項14に記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

【請求項16】

C末端に変異を有する重鎖定常領域を含む、請求項1～15のいずれかに記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

【請求項17】

前記重鎖が、C末端リジンの欠失（des-K）を含む、請求項16に記載のヒト化抗体またはその機能的断片。

30

【請求項18】

前記抗体が、IgG1、IgG1 N297G、IgG2、IgG3、またはIgG4アイソタイプのものである、請求項1～17のいずれかに記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片。

【請求項19】

前記抗体または断片は、0.1nM～80nM、具体的には0.1nM～70nM、具体的には0.1nM～67nMのK_Dを有する、請求項1～18のいずれかに記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片。

【請求項20】

請求項1～19のいずれかに記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片をコードする、ポリヌクレオチド。

40

【請求項21】

a. 配列番号11に表されるヌクレオチド配列および/もしくは配列番号12に表されるヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

b. 配列番号11に示される配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するヌクレオチド配列および/もしくは配列番号12に示される配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

c. 配列番号11に示される配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列および/もしくは配列番号12に示される配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

50

d . 配列番号 1 1 に示される配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列および / もしくは配列番号 1 2 に示される配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

e . 配列番号 1 1 に示される配列に対して少なくとも 9 8 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列および / もしくは配列番号 1 2 に示される配列に対して少なくとも 9 8 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

f . その相補鎖が a) ~ e) のいずれかの前記核酸分子とハイブリッド形成するヌクレオチド配列を含む、核酸分子、

g . 遺伝コードの縮重によって a) ~ f) のいずれかにおいて定義される前記ヌクレオチド配列から逸脱するヌクレオチド配列を含む核酸分子から成る群から選択される核酸分子を含む、請求項 2 0 に記載のポリヌクレオチド。

10

【請求項 2 2】

配列番号 1 1 に示されるヌクレオチド配列および / または配列番号 1 2 に示されるヌクレオチド配列を含む核酸分子を含む核酸分子を含む、請求項 2 0 または請求項 2 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 3】

配列番号 1 1 に示されるヌクレオチド配列および / または配列番号 1 3 に示されるヌクレオチド配列を含む核酸分子を含む、請求項 2 0 または請求項 2 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 4】

配列番号 7、配列番号 2 0、または配列番号 2 1 の重鎖可変領域 (H C V R)、および配列番号 1 4 ~ 1 7 の重鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項 2 0 に記載のポリヌクレオチド。

20

【請求項 2 5】

配列番号 8 の軽鎖可変領域 (L C V R) および配列番号 1 8 の軽鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項 2 0 または請求項 2 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 6】

配列番号 9 の軽鎖可変領域 (L C V R) および配列番号 1 8 の軽鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項 2 0 または請求項 2 1 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 7】

配列番号 7、配列番号 2 0、または配列番号 2 1 の重鎖可変領域 (H C V R)、および配列番号 1 4 ~ 1 7 の重鎖定常領域、ならびに配列番号 8 の軽鎖可変領域 (L C V R) および配列番号 1 8 の軽鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項 2 0 に記載のポリヌクレオチド。

30

【請求項 2 8】

配列番号 7、配列番号 2 0、または配列番号 2 1 の重鎖可変領域 (H C V R)、および配列番号 1 4 ~ 1 7 の重鎖定常領域、ならびに配列番号 9 の軽鎖可変領域 (L C V R) および配列番号 1 8 の軽鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含む、請求項 2 0 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 9】

抗体または断片が、対らせん状細線維 (P H F) 中に存在するような凝集微小管関連および高リン酸化タウタンパク質である、前記ヒトタウタンパク質上のリンエピトープを特異的に認識し、かつそこに結合するが、対応する非リン酸化エピトープおよび / または非関連エピトープには結合しない、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片。

40

【請求項 3 0】

神経原線維濃縮体、神経絨毛糸、およびジストロフィー神経炎の検出において使用するための、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片。

【請求項 3 1】

50

薬学的に許容される担体または賦形剤とともに、請求項 1 ~ 19、29、もしくは 30 のいずれか 1 項に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片を含む、薬学的組成物。

【請求項 32】

上昇したレベルの可溶性タウタンパク質および/または可溶性リン酸化タウタンパク質を含有する哺乳動物もしくはヒトの脳内、具体的には脳皮質および/または海馬内の全可溶性タウタンパク質、具体的には可溶性リン酸化タウタンパク質のレベルの減少において使用するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、または請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

上昇したレベルの高リン酸化タウタンパク質を含む対らせん状細線維 (p T a u P H F) を含有する哺乳動物もしくはヒトの脳内、具体的には脳皮質および/または海馬内の前記 p T a u 対らせん状細線維 (p T a u P H F) のレベルの減少において使用するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、または請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 34】

療法において使用するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、または請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 35】

例えば、論理的思考、状況判断、記憶能力、学習、特殊な進路決定を含む、認知機能の機能障害もしくは喪失等のタウタンパク質関連疾患、障害、または状態に関連する症状の改善または軽減において使用するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、または請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 36】

タウタンパク質関連疾患および障害の一群であるタウオパシーの予防もしくは治療において使用するため、またはタウオパシーに関連する症状を軽減するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、または請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 37】

タウオパシーに罹患している哺乳動物における認知的な記憶能力の保持または増大に使用するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、または請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 38】

神経原線維病変の形成によって引き起こされるか、またはそれに関連する疾患および障害の予防または治療において使用するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、または請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 39】

神経変性疾患または障害の予防または治療において使用するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、または請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 40】

アルツハイマー病、クロイツフェルト・ヤコブ病、ボクサー認知症、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、およびプリオンタンパク質脳アミロイドアンジオパチー、外傷性脳損傷、ならびに、グアム島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合、神経原線維濃縮体を伴う非グアム島人型運動ニューロン疾患、嗜銀性グレイン型認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維濃縮体、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラールデン・シュパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、淡蒼球橋黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、タンゲルのみ認知症 (T a n g l e o n l y d e m e n t i a)、脳炎後パーキンソニズ

10

20

30

40

50

ム、筋緊張性ジストロフィーが挙げられるが、これらに限定されない、明確なアミロイド病態を示さないさらなる疾患または障害の予防または治療において使用するための、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、または請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 41】

哺乳動物もしくはヒトの具体的には脳内、具体的には脳皮質および/または海馬内の可溶性および/または不溶性 T a u レベルを調節する方法であって、前記哺乳動物もしくはヒトに、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、または請求項 20 ~ 28 のいずれか 1 項に従うポリヌクレオチド、または請求項 31 に記載の薬学的組成物、またはそれらの組み合わせを投与することを含む、方法

10

【請求項 42】

哺乳動物もしくはヒトにおけるタウタンパク質関連疾患、障害、または状態の進行を遅くするか、または停止するための方法であって、そのような疾患または状態に罹患している前記哺乳動物またはヒトに、請求項 11 ~ 19 のいずれか 1 項に従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、または請求項 20 ~ 28 のいずれか 1 項に従うポリヌクレオチド、または請求項 31 に記載の薬学的組成物、またはそれらの組み合わせを投与することを含む、方法。

【請求項 43】

例えば、哺乳動物もしくはヒトにおける論理的思考、状況判断、記憶能力、学習、特殊な進路決定等を含む認知機能の機能障害もしくは喪失等のタウタンパク質関連疾患、障害、または状態に関連する前記症状を改善するか、または軽減するための方法であって、そのような疾患または状態に罹患している前記哺乳動物またはヒトに、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、または請求項 20 ~ 28 のいずれか 1 項に従うポリヌクレオチド、または請求項 31 に記載の薬学的組成物、またはそれらの組み合わせを投与することを含む、方法。

20

【請求項 44】

患者においてタウタンパク質関連疾患、障害、または状態を診断する方法であって、試料中またはインサイツにおいて請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片の前記タウタンパク質のエピトープに対する免疫特異的結合を検出することを含み、

30

a . 前記タウタンパク質を含有すると疑われる前記試料または特定の身体部分もしくは身体部位を請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に従うキメラもしくはヒト化抗体と、またはそれらの機能的断片と接触させるステップであって、前記抗体またはその断片が前記タウタンパク質のエピトープに結合する、ステップと、

b . 前記抗体またはその機能的断片が、前記タウタンパク質に結合し、免疫学的複合体を形成することを可能にするステップと、

c . 前記免疫学的複合体の前記形成を検出するステップと、

d . 前記免疫学的複合体の存在または不在を前記試料または特定の身体部分もしくは部位における前記タウタンパク質の存在または不在と相互に関連付けるステップと、を含む、方法が提供される。

40

【請求項 45】

患者におけるタウタンパク質関連疾患、障害、または状態に対する素因を診断するための方法であって、試料中またはインサイツにおいて請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片の前記タウタンパク質のエピトープに対する免疫特異的結合を検出することを含み、

a . 前記タウ抗原を含有すると疑われる前記試料または特定の身体部分もしくは身体部位を請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に従うキメラもしくはヒト化抗体と、またはそれらの機能的断片と接触させるステップであって、抗体またはその断片が前記タウタンパク質のエピトープに結合する、ステップと、

50

b．前記抗体またはその機能的断片が、前記タウ抗原に結合し、免疫学的複合体を形成することを可能にするステップと、

c．前記免疫学的複合体の前記形成を検出するステップと、

d．前記免疫学的複合体の存在または不在を前記試料または特定の身体部分もしくは部位における前記タウ抗原の存在または不在と相互に関連付けるステップと、

e．前記免疫学的複合体の量を正常対照値と比較するステップと、を含み、

正常対照値と比較した前記凝集体の前記量の増加が、前記患者がタウタンパク質関連疾患もしくは状態に罹患しているか、またはそれらを発症する危険性があることを示す、方法が提供される。

【請求項 46】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片を用いた治療に続いて、患者における微小残存病変を監視するための方法であって、前記方法は、

a．前記タウ抗原を含有すると疑われる前記試料または特定の身体部分もしくは身体部位を請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に従うキメラもしくはヒト化抗体と、またはそれらの機能的断片と接触させることであって、抗体またはその断片が前記タウタンパク質のエピトープに結合する、接触させることと、

b．前記抗体またはその機能的断片が、前記タウ抗原に結合し、免疫学的複合体を形成することを可能にすることと、

c．前記免疫学的複合体の前記形成を検出することと、

d．前記免疫学的複合体の存在または不在を前記試料または特定の身体部分もしくは部位における前記タウ抗原の存在または不在と相互に関連付けることと、

e．前記免疫学的複合体の前記量を正常対照値と比較することと、を含み、

正常対照値と比較した前記凝集体の前記量の増加が、前記患者が、依然として微小残存病変に罹患していることを示す、方法。

【請求項 47】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片を用いて治療される患者の応答性を予測するための方法であって、

a．前記タウ抗原を含有すると疑われる前記試料または特定の身体部分もしくは身体部位を請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に従うキメラもしくはヒト化抗体と、またはそれらの機能的断片と接触させることであって、抗体またはその断片が前記タウタンパク質のエピトープに結合する、接触させることと、

b．前記抗体またはその機能的断片が、前記タウ抗原に結合し、免疫学的複合体を形成することを可能にすることと、

c．免疫学的複合体の形成を検出することと、

d．前記免疫学的複合体の存在または不在を前記試料または特定の身体部分もしくは部位における前記タウ抗原の存在または不在と相互に関連付けることと、

e．前記治療の開始の前および後の前記免疫学的複合体の量を比較することと、を含み、

前記凝集体の前記量の減少が、前記患者が前記治療に対して応答性である高い可能性を有することを示す、方法。

【請求項 48】

タウタンパク質関連疾患、障害、または状態の検出および診断のための試験キットであって、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片を含む、試験キット。

【請求項 49】

請求項 20 ~ 28 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドを含むベクターであって、前記ポリヌクレオチドが、作動可能に連結される、ベクター。

【請求項 50】

請求項 49 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

10

20

30

40

50

【請求項 5 1】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に従ってキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片を産生する、請求項 5 0 に記載の宿主細胞。

【請求項 5 2】

哺乳類細胞である、請求項 5 0 または請求項 5 1 に記載の宿主細胞。

【請求項 5 3】

チャイニーズハムスター卵巣細胞である、請求項 5 0 または請求項 5 1 に記載の宿主細胞。

【請求項 5 4】

DSM 25743 として 2012 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 2 B 6 A 1 0 C 1 1 - H である、請求項 5 1 に記載の宿主細胞。 10

【請求項 5 5】

DSM 25744 として 2012 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 2 B 6 A 1 0 C 1 1 - L である、請求項 5 1 に記載の宿主細胞。

【請求項 5 6】

DSM 25745 として 2012 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 3 A 8 A 1 2 G 7 - H である、請求項 5 1 に記載の宿主細胞。

【請求項 5 7】

DSM 25746 として 2012 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 3 A 8 A 1 2 G 7 - L である、請求項 5 1 に記載の宿主細胞。 20

【請求項 5 8】

請求項 1 ~ 5 7 のいずれかに記載のヒト化抗体またはその機能的断片を産生するためのプロセスであって、前記抗体または断片の発現に適した条件下で請求項 5 0 ~ 5 7 に記載の宿主細胞を培養することと、前記抗体または断片を回収することと、を含む、プロセス。

【請求項 5 9】

重鎖定常領域を含む、請求項 1 ~ 1 5 および 1 8 のいずれか 1 項に記載のヒト化抗体またはその機能的断片であって、前記重鎖定常領域が、その C 末端にリジンを含む、ヒト化抗体またはその機能的断片。

【請求項 6 0】

重鎖を含む、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のヒト化抗体またはその機能的断片であって、前記重鎖が、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、または配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む、ヒト化抗体またはその機能的断片。 30

【請求項 6 1】

軽鎖定常領域をさらに含む、請求項 6 0 に記載のヒト化抗体またはその機能的断片であって、前記軽鎖定常領域が、配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む、ヒト化抗体またはその機能的断片。

【請求項 6 2】

軽鎖をさらに含む、請求項 1 ~ 1 2 または請求項 6 0 のいずれか 1 項に記載のヒト化抗体またはその機能的断片であって、前記軽鎖が、配列番号 2 2 または配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む、ヒト化抗体またはその機能的断片。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、神経原線維濃縮体によって引き起こされるか、またはそれに関連する疾患および障害の治療における、治療的および診断的用途のための方法および組成物に関する。具体的には、本発明は、リン酸化病原性タウタンパク質配座異性体の特異的に認識し、かつそこに結合するヒト化抗体、ならびにアルツハイマー病 (AD) を含むタウオパシーの治療における治療的および診断的用途のためのその抗体を含む方法および組成物に関する 50

。

【0002】

神経原線維濃縮体および神経絨毛系（NT）は、アルツハイマー病（AD）の主要な神経病理の特徴である。それらは、アスパラギンまたはアスパルチル残基上で、リン酸化、アミド分解、および異性化を含む翻訳後修飾を経た微小管関連タウタンパク質から成る。それらは、高リン酸化タウタンパク質およびその配座異性体の凝集によって生じる。ADは、多くの神経変性タウオパシーを伴う、具体的には、特定の種類の前頭側頭型認知症（FTD）を伴う病態を共有する。

【0003】

タウタンパク質は、それらの構築および安定性を促進するため、貪欲に微小管（MT）と結合する、溶けやすい「天然変性」タンパク質である。MTは、ニューロンの細胞骨格完全性のため、およびそのため、神経回路の適切な形成および機能のため、従って学習および記憶のために主として重要である。MTへのタウの結合は、主にインビトロおよび非神経細胞において示されるように、動的リン酸化および脱リン酸化によって制御される。多数の可能性のあるリン酸化部位（80超）のため、それぞれの正確な寄与および原因となるキナーゼの正体は、インビボでほとんど不明確なままである。

10

【背景技術】

【0004】

ADの脳において、タウ病態はアミロイド病態より遅れて、ゆえにおそらくアミロイド病態に応答して発生し、これはアミロイドカスケード仮説の本質を構成する。このことは、ADおよびダウン症候群患者における研究に基づき、それによって示されており、アミロイドおよびタウ病態を組み合わせた遺伝子導入マウスにおける研究によって実証されている（Lewis et al., 2001、Oddo et al., 2004、Ribe et al., 2005、Muyllaert et al., 2006、2008、Terwel et al., 2008）

20

【0005】

ヒトAD患者における両方の病態の正確な時期、ならびにアミロイドをタウ病態に結びつける機構は、ほとんどが不明のままであるが、主要な「タウキナーゼ」としてGSK3およびcdk5に作用する、またはそれらによって作用するニューロンのシグナル伝達経路の活性化を伴うと提唱されている（Muyllaert et al., 2006, 2008による論評）。

30

【0006】

タウオパシーが、無害な副作用ではなく、ADにおける主要な病理学的実行者であるという仮説は、互いを十分に裏付ける妥当な遺伝的、病理学的、および実験的知見に基づいている：

アミロイドタンパク質前駆体（APP）またはプレセニリンの変異によって引き起こされる早期発症型家族性ADにおいて、絶対的な発病原因はアミロイドの蓄積であるが、病態は常に副次的タウオパシーを含み、これは晩期発症型孤発性AD症例の場合と同一である。

認知機能障害および認知症の重症度はタウオパシーと相関するが、アミロイド病態とは相関しないことが、アミロイドに関するPIB-PETイメージングを含む、いくつかの1および2期臨床試験によってごく最近例証され、脳のアミロイド負荷が高いが認知機能が正常な個体の多くが「偽陽性」と同定されている。

40

家族性FTDにおいて、タウオパシーは、アミロイド病態を伴わずに、変異体タウによって誘発され、神経変性を直接引き起こす。

実験的マウスモデルにおいて、アミロイド病態によって引き起こされる認知欠損は、タウタンパク質が存在しなければほぼ完全に軽減される（Roberson et al., 2007）。

【0007】

これらを合わせた議論は、ADおよび関連する神経変性タウオパシーにおける認知喪失

50

において、タウタンパク質が主要な役割を果たすという仮説を支持する。

【0008】

A Dの優れた新しい治療は、神経毒性またはシナプス毒性であると想定されるアミロイドペプチドおよびその凝集体を除去するための特異的mAbによる受動免疫療法である。

【0009】

本明細書において提唱されるタウ病態を標的とする免疫療法は、シナプス機能障害および神経変性を引き起こすことが知られているか、または仮定されている病原性タウタンパク質配座異性体を相殺すると予想される。引き起こされるアミロイド病態および高リン酸化タウタンパク質のニューロン内凝集体は、軽度の認知機能障害(MCI)からADの重度の認知症に至る病理学的事象の認知および変性カスケードにおいて相乗的に作用すると提唱されている。ゆえに、タウを対象とする薬物療法とアミロイドを対象とする薬物療法(またはその他)の併用は、現在の単独療法とは対照的に、好ましく、実質的により有効なADの治療となるであろう。

10

【0010】

タウタンパク質を標的とする他の治療手法はほとんどなく、主に以下を含む：

タウのリン酸化を病理学的レベルまで増加させると考えられるキナーゼの阻害剤
高リン酸化タウタンパク質の細胞質凝集体を遮断する化合物

【0011】

これらの手法は、特異性および効能に関して様々な欠点に悩まされており、これらが共有する問題は、APPおよびアミロイドの代謝を変更しようと試みることであり、これらはすべて、タウに対する免疫療法を含む追加の治療選択肢を絶えず検索する重要性を強調する。

20

【0012】

実際には、標的化は言うまでもなく、インビボでの病原性タウ配座異性体を定義するための努力は行われていない。A42のII期臨床試験において、濃縮体病態は、十分に検討されず、それほど深く分析されていないように思われた(Nicoll et al., 2003; Masliah et al., 2005)。一方、複合AD様病態を有する前臨床マウスモデルにおいてアミロイドを標的とする実験的免疫療法は、タウ病態に対して効果を有することも示したが、タウ凝集体は持続した(Oddo et al., 2004)。

30

【0013】

免疫療法による細胞内タウタンパク質への接近の実現可能性に関して、いくつかの疑問が投げかけられている。これらは、タウオパチーのマウスモデルにおけるごく最近の実験的試験によって反論されている(Asuni et al., 2007)。タウタンパク質由来リンペプチドのワクチン接種によって、濃縮体病態が低減され、機能的に改善されることを示した。これらのデータは、パーキンソン病(PD)およびレビー小体病モデル(Masliah et al., 2005, 2011)における α -シヌクレインを標的化する免疫療法、および筋萎縮性側索硬化症(ALS)モデル(Urushitani et al., 2007)におけるスーパーオキシドジスムターゼのこれまでの報告を実証する。これらの疾患は、未だ完全には理解されていない機構によってシナプス欠損および神経変性が起こる細胞内タンパク質の例である。一方、細菌において生成され単離された完全長の組み換え型タウタンパク質は、ワクチンとして適していないように思われるが、用いたアジュバント、すなわちフロイントの完全アジュバントおよび百日咳毒素が、その試験の否定的な結果に関与した可能性がある(Rosenmann et al., 2006)。

40

【0014】

Ser-409(pS409)のリン酸化を必要とするタウエピトープは、ADの初期において見られるタウリン部位のマーカーとして使用されてきた(Jicha et al., 1999)。このリン酸化は、タンパク質キナーゼA(PKA)に依存しており、初期AD症例において、罹患したニューロンにおける初期段階の対らせん状細線維(PH

50

F) 形成および神経原線維の病態の最終的な蔓延に先んじて生じるか、もしくは同時に生じる。機構的研究において、pS409はまた、PHFおよび神経原線維濃縮体の構築に関与するプロセスである、タウのオリゴマー形成に対する直接的な決定要因であることを示した(Vanhelmont et al., 2010; Alonso et al., 2008)。さらに、pS409は、タウのMT結合ドメインの一部でなくても、タウの微小管(MT)に結合する能力を減少させ、これは、S409のリン酸化がタウ-微小管相互作用に対して有害であることも示した(Vandebroek et al., 2006)。抗原性タウペプチド401-418 [pS404/pS409]を含むリポソームワクチンは、野生型C57BL/6マウスおよびタウ欠乏性マウスにおいて特定のIgG抗体を誘発することを示した(国際公開第2010/115843号)。

10

【発明の概要】

【0015】

齧歯類抗体を用いたヒトにおける長期療法は、投与の約8~12日後に検出可能であり、約20~30日目にピークに達する抗グロブリン免疫応答をもたらすであろう。そのような抗グロブリン応答が起こる場合、その治療は、約10日以内に中断されなければならず、新たな、およびより急速な二次抗グロブリン応答の発生を引き起こすため、後日の治療の反復は通常禁止される。齧歯類抗体は、配列保存のかなりの程度をヒト抗体と共有するが、齧歯類とヒト抗体との間には多くの配列相違が存在し、それは齧歯類抗体がヒトにおいて免疫原性であるのに十分である。

【0016】

この問題は、抗体を直接ヒトにおいて生成することによって、または「ヒト」、「ヒト化」(別名「再成形」抗体)、または「ヒューマニア化(humaneered)」抗体の作製によって克服され得る。ヒト化抗体は、ヒトまたはヒト様フレームワーク配列にスプライスされた齧歯類由来CDRを含有する可変領域アミノ酸配列を有する。齧歯類由来CDRによってヒト化抗体の特異性が提供されるため、使用されるそれらの残基は、許容できるとは必ずしも修飾を伴うが本質的に変化せず、その標的抗原に対する抗体の親和性および特異性に大きく干渉しない。フレームワーク残基は、任意の霊長類もしくは具体的には任意のヒト可変領域、またはそれらの組み合わせに由来してもよく、その結果として得られる設計された可変領域は、再成形されたと考えられ得る。

20

【0017】

再成形抗体中で親和性が保持される可能性を最大化するために、フレームワーク領域の適切な選択が重要である。フレームワーク配列は、抗原との相互作用のためにその正しい空間的配向にCDRを保持するように働き、そのフレームワーク残基は、時に抗原結合に関与することさえできることが知られている。その抗原に対する抗体の親和性を維持するために、齧歯類フレームワークの配列に最も類似しているヒトフレームワーク配列を選択することが有利である。次いで、親和性の喪失を避けるために、ヒトフレームワーク配列中の1つ以上のアミノ酸を齧歯類フレームワーク中の対応する残基で置き換えることが依然として必要であり得る。この置き換えは、コンピュータモデリングによって支援され得る。

30

【0018】

長期にわたり存在し、未だ対処されていない、ADにおけるアミロイドペプチドおよびその凝集体だけでなく、アミロイドと同じくらいADにおいて典型的な高リン酸化タウタンパク質のニューロン内凝集体等の神経変性障害を引き起こすことが知られているか、または想定される病原性タンパク質配座異性体に対抗するように働く、ヒト患者における受動的および/または能動的免疫療法に対する必要性が存在する。

40

【0019】

タウタンパク質の特定の主要な病原性リンエピトープを特異的に認識し、かつそこに結合する能力を有する、極めて特異的であり極めて効果的な抗体、具体的には、その断片を含むキメラ抗体、より具体的には、その断片を含む、部分もしくは完全ヒト化抗体を含む、新規の方法および組成物を提供する本発明の範囲内において、この未だ対処されてい

50

い必要性が満たされた。具体的には、本発明は、A Dを含むタウオパシーにおいて、シナプスおよび神経毒性の原因であると考えられているタウタンパク質、具体的には、凝集タウタンパク質上の、直鎖状および立体構造の、単純および複合リンエピトープに対する特定の抗体を提供する。

【0020】

1つの実施形態において、本発明は、タウタンパク質上の少なくとも1つの明確な結合部位を認識し、かつそこに結合する抗体、具体的には、モノクローナル抗体、具体的には、キメラ抗体もしくはその断片またはヒト化抗体もしくはその断片に関する。

【0021】

種々の実施形態において記載される本発明による、本抗体、具体的にはモノクローナル抗体、具体的にはキメラもしくはヒト化抗体は、哺乳類、具体的にはヒトのタウタンパク質上の、もしくはその断片上のリンエピトープ、具体的には凝集タウタンパク質上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その抗体は、具体的には脳内において、具体的には

(a) 少なくとも100 nMの、具体的には少なくとも80 nM、具体的には少なくとも70 nM、具体的には少なくとも50 nM、具体的には少なくとも10 nM、具体的には少なくとも8 nMの、具体的には少なくとも5 nMの、具体的には少なくとも2 nMの、具体的には少なくとも1 nMの、具体的には少なくとも500 pMの、具体的には少なくとも400 pMの、具体的には少なくとも300 pMの、具体的には少なくとも200 pMの、具体的には少なくとも100 pMの、具体的には少なくとも50 pMの解離定数、

ならびに/または
(b) $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の、具体的には $3 \sim 5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の、具体的には $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の、具体的には $0.5 \sim 9 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の、具体的には $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の、具体的には $1 \sim 4 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の、具体的には $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数を有し、可溶性および不溶性タウタンパク質に対する高い結合親和性を有し、可溶性および不溶性タウレベルを調節する。

【0022】

ある特定の実施形態において、種々の実施形態において記載される本発明による、本発明は、抗体、具体的にはモノクローナル抗体、具体的にはキメラもしくはヒト化抗体に

し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態では、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その抗体は、少なくとも100 nMの解離定数および $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数、具体的には少なくとも80 nMの解離定数および $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数、具体的には少なくとも70 nMの解離定数および $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数、具体的には少なくとも10 nMの解離定数および $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数、具体的には少なくとも200 pMの解離定数および $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数、具体的には少なくとも100 pMの解離定数および $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数を有し、高い結合親和性を有する。

【0023】

本発明の種々の実施形態において、種々の実施形態において記載される本発明による、本抗体、具体的にはモノクローナル抗体、具体的にはキメラもしくはヒト化抗体は、神経原線維濃縮体、神経絨毛系、および変性神経突起における主構造である対らせん状細線維(PHF)中に存在するものといった、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上のリンエピトープ、具体的には微小管関連タウタンパク質、具体的には凝集微小管関連および高リン酸化タウタンパク質を特異的に認識し、かつそこに結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合しない。

【0024】

10

20

30

40

50

本発明の特定の実施形態において、ヒトタウタンパク質は、配列番号 19 に示されるヒトタウタンパク質である。

【0025】

1つの実施形態において、本発明は、抗体、具体的にはモノクローナル抗体、具体的にはキメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかの抗体を提供し、その抗体は、配列番号 19 に示される、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、そのエピトープは、配列番号 19 に示されるヒトタウタンパク質の 409 位のリン酸化セリン (p S 4 0 9) を必須とするアミノ酸残基 a a 4 0 4 ~ 4 1 1 を含む。

10

【0026】

特定の実施形態において、本発明は、抗体、具体的にはモノクローナル抗体、具体的にはキメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかの抗体を提供し、その抗体は、H 4 0 7、p S 4 0 9、N 4 1 0、および V 4 1 1 から成る群から選択される一部のまたはすべてのタウアミノ酸残基、しかし具体的には p S 4 0 9 を優先的に認識し、かつそこに結合する。

【0027】

別の特定の実施形態において、その抗体または断片はまた、より少ない範囲であったとしても、p S 4 0 4 残基を認識し、かつそこに結合する。具体的には、p S 4 0 4 残基への結合は、p S 4 0 9 残基への結合の約 10%、具体的には約 20%、具体的には約 30% に達する。

20

【0028】

1つの実施形態において、本発明は、抗体、具体的にはモノクローナル抗体、具体的にはキメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかの抗体を提供し、その抗体は、配列番号 19 に示される、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、そのエピトープは、配列番号 19 に示されるヒトタウタンパク質の 409 位のリン酸化セリン (S e r) (p S 4 0 9) を含むアミノ酸残基 a a 4 0 5 ~ 4 1 1 を含み、その抗体またはその機能的断片は、H 4 0 7、p S 4 0 9、N 4 1 0、および V 4 1 1 から成る群から選択される一部のまたはすべてのタウアミノ酸残基、しかし具体的には p S 4 0 9 を優先的に認識し、かつそこに結合する。

30

【0029】

1つの実施形態において、本発明は、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その結合抗体は、順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を有する C D R 1、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を有する C D R 2、および配列番号 3 に示されるアミノ酸配列または少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、少なくとも 80%、具体的には少なくとも 85%、具体的には少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、具体的には少なくとも 95%、具体的には少なくとも

40

50

96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域(HCVR)の結合ドメイン、ならびに/あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号4もしくは配列番号10に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号6に示されるアミノ酸配列または少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、具体的には少なくとも85%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域(LCVR)の結合ドメインを含む。

10

20

30

40

50

【0030】

本発明の1つの実施形態は、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかのヒト化抗体に関し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その結合抗体は、順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号1に示されるアミノ酸配列を有するCDR1もしくは少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、具体的には少なくとも85%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一であるアミノ酸配列、配列番号2に示されるアミノ酸配列または少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、具体的には少なくとも85%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号3に示されるアミノ酸配列または少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、具体的には少なくとも85%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域(HCVR)の結合ドメイン、ならびに/あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号4もしくは配列番号10に示されるアミノ酸配列または少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、具体的には少なくとも85%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号6に示されるアミノ酸配列または少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、具体的には少なくとも85%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なく

とも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域(LCVR)の結合ドメインを含む。

【0031】

1つの実施形態において、本発明は、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その結合抗体は、順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号1に示されるアミノ酸配列または少なくとも少なくとも81%、具体的には少なくとも85%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号2に示されるアミノ酸配列または少なくとも少なくとも71%、少なくとも75%、少なくとも8%、具体的には少なくとも85%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR2、および少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、具体的には少なくとも85%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一である配列番号3に示されるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域(HCVR)の結合ドメイン、ならびに/あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号4もしくは配列番号10に示されるアミノ酸配列または少なくとも82%、具体的には少なくとも85%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号6に示されるアミノ酸配列または少なくとも50%、少なくとも68%、少なくとも70%、少なくとも80%、具体的には少なくとも85%、具体的には少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域(LCVR)の結合ドメインを含む。

【0032】

1つの実施形態において、本発明は、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その結合抗体は、順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込

10

20

30

40

50

まれた、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列または少なくとも少なくとも 85% それと同一であるアミノ酸配列を有する CDR 1、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列または少なくとも 75% それと同一であるアミノ酸配列を有する CDR 2、および少なくとも 20% それと同一である配列番号 3 に示されるアミノ酸配列を有する CDR 3 を含有する、第 1 の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域 (H C V R) の結合ドメイン、ならびに / あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号 4 もしくは配列番号 10 に示されるアミノ酸配列または少なくとも 85% それと同一であるアミノ酸配列を有する CDR 1、配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を有する CDR 2、および配列番号 6 に示されるアミノ酸配列または少なくとも 70% それと同一であるアミノ酸配列を有する CDR 3 を含有する、第 2 の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域 (L C V R) の結合ドメインを含む。

10

【0033】

1 つの実施形態において、本発明は、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1 つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび / または非関連エピトープには結合せず、その結合抗体は、順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を有する CDR 1、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を有する CDR 2、および配列番号 3 に示されるアミノ酸配列または少なくとも 90% それと同一であるアミノ酸配列を有する CDR 3 を含有する、第 1 の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域 (H C V R) の結合ドメイン、ならびに / あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号 4 もしくは配列番号 10 に示されるアミノ酸配列を有する CDR 1、配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を有する CDR 2、および配列番号 6 に示されるアミノ酸配列または少なくとも 90% それと同一であるアミノ酸配列を有する CDR 3 を含有する、第 2 の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域 (L C V R) の結合ドメインを含む。

20

【0034】

1 つの実施形態において、本発明は、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1 つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび / または非関連エピトープには結合せず、その結合抗体は、順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列を有する CDR 1、配列番号 2 に示されるアミノ酸配列を有する CDR 2、および配列番号 3 に示されるアミノ酸配列または少なくとも 95% それと同一であるアミノ酸配列を有する CDR 3 を含有する、第 1 の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域 (H C V R) の結合ドメイン、ならびに / あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号 4 もしくは配列番号 10 に示されるアミノ酸配列を有する CDR 1、配列番号 5 に示されるアミノ酸配列を有する CDR 2、および配列番号 6 に示されるアミノ酸配列または少なくとも 95% それと同一であるアミノ酸配列を有する CDR 3 を含有する、第 2 の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域 (L C V R) の結合ドメインを含む。

30

40

【0035】

1 つの実施形態において、本発明は、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的

50

には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その結合抗体は、順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号1に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号2に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号3に示されるアミノ酸配列または少なくとも98%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域(HCVR)の結合ドメイン、ならびに/あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号4もしくは配列番号10に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号6に示されるアミノ酸配列または少なくとも98%それと同一であるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域(LCVR)の結合ドメインを含む。

10

20

30

40

50

【0036】

1つの実施形態において、本発明は、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その結合抗体は、順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号1に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号2に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号3に示されるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域(HCVR)の結合ドメイン、ならびに/あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号4に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号6に示されるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域(LCVR)の結合ドメインを含む。

【0037】

1つの実施形態において、本発明は、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その結合抗体は、順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号1に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号2に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号3に示されるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域(HCVR)の結合ドメイン、ならびに/あるいは順にヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、配列番号10に示されるアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有するCDR2、および配列番号6に示されるアミノ酸配列を有するCDR3を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域(LCVR)の結合ドメインを含む。本発明はさらに、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその断片に関し、ヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、少なくとも2個のペプチド、具体的には少なくとも3個のペプチド、具体的には少なくとも4個のペプチド、具体的には少なくとも5個のペプチド、具体的には6個のペプチドを含み、それらのペプチドは異なり、重鎖可変領域(HCVR)のCDR1を表す配列番号1、CDR2を表す配列番号2、およびCDR3を表す配列番号3、ならびに軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1を表す配列番号4、CDR2を表す配列番号5、およびCDR3を表す配

列番号 6 から成る配列群（同じ C D R は、その抗体中で 2 回存在することはできない）から選択されるアミノ酸配列を示す。

【 0 0 3 8 】

本発明はさらに、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその断片に関し、ヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、少なくとも 2 個のペプチド、具体的には少なくとも 3 個のペプチド、具体的には少なくとも 4 個のペプチド、具体的には少なくとも 5 個のペプチド、具体的には 6 個のペプチドを含み、それらのペプチドは異なり、重鎖可変領域（H C V R）の C D R 1 を表す配列番号 1、C D R 2 を表す配列番号 2、および C D R 3 を表す配列番号 3、ならびに軽鎖可変領域（L C V R）の C D R 1 を表す配列番号 1 0、C D R 2 を表す配列番号 5、および C D R 3 を表す配列番号 6 から成る配列群（同じ C D R は、その抗体中で 2 回存在することはできない）から選択されるアミノ酸配列を示す。

10

【 0 0 3 9 】

特定の実施形態において、本発明は、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその断片に関し、ヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、重鎖可変領域（H C V R）の C D R 1 を表す配列番号 1、C D R 2 を表す配列番号 2、および C D R 3 を表す配列番号 3、ならびに軽鎖可変領域（L C V R）の C D R 1 を表す配列番号 4、C D R 2 を表す配列番号 5、および C D R 3 を表す配列番号 6 のアミノ酸配列を有するペプチドを含む。

20

【 0 0 4 0 】

特定の実施形態において、本発明は、キメラ抗体もしくはその機能的断片またはヒト化抗体もしくはその断片に関し、ヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域に組み込まれた、重鎖可変領域（H C V R）の C D R 1 を表す配列番号 1、C D R 2 を表す配列番号 2、および C D R 3 を表す配列番号 3、ならびに軽鎖可変領域（L C V R）の C D R 1 を表す配列番号 1 0、C D R 2 を表す配列番号 5、および C D R 3 を表す配列番号 6 のアミノ酸配列を有するペプチドを含む。1つの実施形態において、本発明は、ヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その抗体または抗体断片は、

30

a . 配列番号 7、配列番号 2 0、もしくは配列番号 2 1 に示される配列と、少なくとも 8 4 %、具体的には少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、具体的には少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、具体的には少なくとも 9 5 %、具体的には少なくとも 9 6 %、具体的には少なくとも 9 7 %、具体的には少なくとも 9 8 %、具体的には少なくとも 9 9 %、もしくは 1 0 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第 1 の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域（H C V R）の結合ドメイン、ならびに/あるいは配列番号 8 に示される配列と、少なくとも 8 9 %、具体的には少なくとも 9 0 %、具体的には少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、具体的には少なくとも 9 5 %、具体的には少なくとも 9 6 %、具体的には少なくとも 9 7 %、具体的には少なくとも 9 8 %、具体的には少なくとも 9 9 %、もしくは 1 0 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第 2 の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域（L C V R）の結合ドメイン、あるいは、

40

b . 少なくとも 8 4 %、具体的には少なくとも 8 5 %、少なくとも 8 6 %、少なくとも 8 7 %、少なくとも 8 8 %、少なくとも 8 9 %、具体的には少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、具体的には少なくとも 9 5 %、具体的には少なくとも 9 6 %、具体的には少なくとも 9 7 %、具体的には少なくとも 9 8 %、具体的には少なくとも 9 9 %、もしくは 1 0 0 % の同一性を有するア

50

ミノ酸配列を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域（H C V R）の結合ドメイン、ならびに／あるいは配列番号9に示される配列と、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、具体的には少なくとも95%、具体的には少なくとも96%、具体的には少なくとも97%、具体的には少なくとも98%、具体的には少なくとも99%、もしくは100%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域（L C V R）の結合ドメインを含む。

【0041】

1つの実施形態において、本発明は、ヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび／または非関連エピトープには結合せず、その結合抗体は、

a．配列番号7、配列番号20、もしくは配列番号21に示される配列と、少なくとも84%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域（H C V R）の結合ドメイン、および／または配列番号8に示される配列と、少なくとも89%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域（L C V R）の結合ドメイン、あるいは、

b．配列番号7、配列番号20、もしくは配列番号21に示される配列と、少なくとも84%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域（H C V R）の結合ドメイン、および／または配列番号9に示される配列と、少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域（L C V R）の結合ドメインを含む。

【0042】

1つの実施形態において、本発明は、ヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび／または非関連エピトープには結合せず、その結合抗体は、

a．配列番号7、配列番号20、もしくは配列番号21に示される配列と、少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域（H C V R）の結合ドメイン、および／または配列番号8に示される配列と、少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域（L C V R）の結合ドメイン、あるいは、

b．配列番号7、配列番号20、もしくは配列番号21に示される配列と、少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域（H C V R）の結合ドメイン、および／または配列番号9に示される配列と、少なくとも90%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第2の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域（L C V R）の結合ドメインを含む。

【0043】

1つの実施形態において、本発明は、ヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび／または非関連エピトープには結合せず、その結合抗体は、

a．配列番号7、配列番号20、もしくは配列番号21に示される配列と、少なくとも95%の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第1の結合ドメイン、具体的には重

鎖可変領域（H C V R）の結合ドメイン、および/または配列番号 8 に示される配列と、少なくとも 95% の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第 2 の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域（L C V R）の結合ドメイン、あるいは、

b . 配列番号 7、配列番号 20、もしくは配列番号 21 に示される配列と、少なくとも 95% の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第 1 の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域（H C V R）の結合ドメイン、および/または配列番号 9 に示される配列と、少なくとも 95% の同一性を有するアミノ酸配列を含有する、第 2 の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域（L C V R）の結合ドメインを含む。

【0044】

1 つの実施形態において、本発明は、ヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1 つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その結合抗体は、

a . 配列番号 7、配列番号 20、もしくは配列番号 21 に示されるアミノ酸配列を含有する、第 1 の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域（H C V R）の結合ドメイン、および/または配列番号 8 に示されるアミノ酸配列を含有する、第 2 の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域（L C V R）の結合ドメイン、あるいは、

b . 配列番号 7、配列番号 20、もしくは配列番号 21 に示されるアミノ酸配列を含有する、第 1 の結合ドメイン、具体的には重鎖可変領域（H C V R）の結合ドメイン、および/または配列番号 9 に示されるアミノ酸配列を含有する、第 2 の結合ドメイン、具体的には軽鎖可変領域（L C V R）の結合ドメインを含む。

【0045】

1 つの実施形態において、本発明は、ヒト化抗体もしくはその機能的断片、具体的にはヒト化モノクローナル抗体もしくはその機能的断片、具体的には先の実施形態のうちのいずれかのヒト化抗体を提供し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1 つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その抗体は、重鎖定常領域および軽鎖定常領域、具体的には配列番号 14 ~ 17 に示される重鎖定常領域および配列番号 18 に示される軽鎖定常領域をさらに含む。

【0046】

1 つの実施形態において、先の実施形態のうちのいずれかに従うそのヒト化抗体もしくはその機能的断片は、ヒンジ領域における変異、具体的には F a b アーム交換、ひいては二特異性抗体の生成を妨げるヒンジ領域における変異を有する重鎖定常領域を含む。特定の実施形態において、重鎖ヒンジ領域は、228 位での S e r の P r o への交換（S 2 2 8 P）を含む。

【0047】

1 つの実施形態において、先の実施形態のうちのいずれかに従うそのヒト化抗体もしくはその機能的断片は、C 末端における修飾（例えば、欠失または変異）を有する重鎖定常領域を含む。特定の実施形態において、重鎖は、C 末端リジンの欠失（d e s - K）を含む。定常領域の F c 領域のこの C 末端リジン（E U ナンバリングシステムによると第 447 残基）は、例えば、抗体の精製中に、または抗体をコードする核酸の組換え操作によって取り除かれ得る。この変異は、例えば、C H O 細胞等の抗体産生細胞による、C 末端リジンのランダムな酵素切断を妨げる。

【0048】

別の実施形態において、先の実施形態のうちのいずれかに従うそのヒト化抗体もしくはその機能的断片は、C 末端における修飾（例えば、欠失または変異）を持たない重鎖定常領域を含む。特定の実施形態において、重鎖定常領域は、C 末端リジン（重鎖定常領域の

10

20

30

40

50

C末端におけるリジン)を含む。したがって、本発明による抗体は、K447を有する抗体、すべてのK447が取り除かれた抗体、またはK447残基を有するおよび有しない抗体の混合物を含み得る。

【0049】

本発明の1つの実施形態において、先の実施形態のうちのいずれかの結合ペプチドは、抗体、具体的にはIgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4アイソタイプの抗体であり、具体的にはポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、または完全ヒト抗体である。本発明の1つの実施形態において、先の実施形態のうちのいずれかの結合ペプチドは、抗体、具体的には、抗体のFc領域の297位(EUナンバリングシステム)におけるアスパラギンのグリシンへの置換を有するIgG1 N297G アイソタイプの抗体、具体的にはポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、または完全ヒト抗体である。

10

【0050】

本発明の1つの実施形態は、先の実施形態のうちのいずれか1つの結合ペプチドをコードするポリヌクレオチドに関する。

【0051】

1つの実施形態において、そのポリヌクレオチドは、重鎖可変領域(HCVR)の相補性決定領域(CDR)1、2、および3を表す配列番号1~3を含む抗体可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子を含む。

【0052】

別の実施形態において、そのポリヌクレオチドは、軽鎖可変領域(LCVR)の相補性決定領域(CDR)1、2、および3を表す配列番号4~6を含む抗体可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子を含む。

20

【0053】

別の実施形態において、そのポリヌクレオチドは、軽鎖可変領域(LCVR)の相補性決定領域(CDR)1、2、および3を表す配列番号10、5、および6を含む抗体可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子を含む。

【0054】

1つの実施形態において、本発明は、

a. 配列番号11に表されるヌクレオチド配列および/もしくは配列番号12に表されるヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

30

b. 配列番号11に示される配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するヌクレオチド配列および/もしくは配列番号12に示される配列に対して少なくとも85%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

c. 配列番号11に示される配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列および/もしくは配列番号12に示される配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

d. 配列番号11に示される配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するヌクレオチド配列および/もしくは配列番号12に示される配列に対して少なくとも95%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

40

e. 配列番号11に示される配列に対して少なくとも98%の配列同一性を有するヌクレオチド配列および/もしくは配列番号12に示される配列に対して少なくとも98%の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

f. その相補鎖がa)~e)のいずれかの核酸分子とハイブリッド形成するヌクレオチド配列を含む、核酸分子、

g. 遺伝コードの縮重によってa)~f)のいずれかにおいて定義されるヌクレオチド配列から逸脱するヌクレオチド配列を含む核酸分子から成る群から選択される核酸分子を含む、ポリヌクレオチドに関する。

【0055】

1つの実施形態において、本発明は、

50

a . 配列番号 1 1 に表されるヌクレオチド配列および / もしくは配列番号 1 3 に表されるヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

b . 配列番号 1 1 に示される配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列および / もしくは配列番号 1 3 に示される配列に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

c . 配列番号 1 1 に示される配列に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列および / もしくは配列番号 1 3 に示される配列に対して少なくとも 9 0 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

d . 配列番号 1 1 に示される配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列および / もしくは配列番号 1 3 に示される配列に対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

e . 配列番号 1 1 に示される配列に対して少なくとも 9 8 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列および / もしくは配列番号 1 3 に示される配列に対して少なくとも 9 8 % の配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む核酸分子、または

f . その相補鎖が a) ~ e) のいずれかの核酸分子とハイブリッド形成するヌクレオチド配列を含む、核酸分子、

g . 遺伝コードの縮重によって a) ~ f) のいずれかにおいて定義されるヌクレオチド配列から逸脱するヌクレオチド配列を含む核酸分子から成る群から選択される核酸分子を含む、ポリヌクレオチドに関する。

【 0 0 5 6 】

1 つの実施形態において、本発明は、配列番号 1 1 に示されるヌクレオチド配列および / または配列番号 1 2 に示されるヌクレオチド配列を含む核酸分子を含むポリヌクレオチドに関する。

【 0 0 5 7 】

1 つの実施形態において、本発明は、配列番号 1 1 に示されるヌクレオチド配列および / または配列番号 1 3 に示されるヌクレオチド配列を含む核酸分子を含むポリヌクレオチドに関する。

【 0 0 5 8 】

本発明は、配列番号 7 の重鎖可変領域 (H C V R) および配列番号 1 4 ~ 1 7 の重鎖定常領域を含むヒト化抗体またはその断片をさらに提供する。

【 0 0 5 9 】

本発明は、配列番号 2 0 もしくは配列番号 2 1 の重鎖可変領域 (H C V R) を含むヒト化抗体またはその断片をさらに提供する。

【 0 0 6 0 】

本発明は、配列番号 2 0 もしくは配列番号 2 1 の重鎖可変領域 (H C V R) および配列番号 1 4 ~ 1 7 の重鎖定常領域を含むヒト化抗体またはその断片をさらに提供する。

【 0 0 6 1 】

本発明は、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、もしくは配列番号 3 1 の重鎖を含むヒト化抗体またはその断片をさらに提供する。

【 0 0 6 2 】

本発明は、配列番号 8 の軽鎖可変領域 (L C V R) および配列番号 1 8 の軽鎖定常領域を含むヒト化抗体またはその断片をさらに提供する。

【 0 0 6 3 】

本発明は、配列番号 9 の軽鎖可変領域 (L C V R) および配列番号 1 8 の軽鎖定常領域を含むヒト化抗体またはその断片をさらに提供する。

【 0 0 6 4 】

本発明は、配列番号 2 2 もしくは配列番号 2 3 の軽鎖を含むヒト化抗体またはその断片をさらに提供する。

【 0 0 6 5 】

10

20

30

40

50

本発明は、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、もしくは配列番号 31 の重鎖および配列番号 22 もしくは配列番号 23 の軽鎖を含むヒト化抗体またはその断片をさらに提供する。

【0066】

本発明は、配列番号 7 の重鎖可変領域 (H C V R) および配列番号 14 ~ 17 の重鎖定常領域ならびに配列番号 8 の軽鎖可変領域 (L C V R) および配列番号 18 の軽鎖定常領域を含むヒト化抗体またはその断片をさらに提供する。

【0067】

本発明は、配列番号 7 の重鎖可変領域 (H C V R) および配列番号 14 ~ 17 の重鎖定常領域ならびに配列番号 9 の軽鎖可変領域 (L C V R) および配列番号 18 の軽鎖定常領域を含むヒト化抗体またはその断片をさらに提供する。

10

【0068】

本発明は、配列番号 20 もしくは配列番号 21 の重鎖可変領域 (H C V R) および配列番号 14 ~ 17 の重鎖定常領域ならびに配列番号 8 もしくは配列番号 9 の軽鎖可変領域 (L C V R) および配列番号 18 の軽鎖定常領域を含むヒト化抗体またはその断片をさらに提供する。

【0069】

1 つの実施形態において、本発明は、先の実施形態のうちのいずれか 1 つのヒト化抗体をコードするポリヌクレオチドに関する。

【0070】

種々の実施形態において記載される本発明による、キメラまたはヒト化抗体は、哺乳類、具体的にはヒトのタウタンパク質上の、もしくはその断片上のリンエピトープ、具体的には凝集タウタンパク質上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その抗体は、具体的には脳内において、具体的には (c) 少なくとも 100 nM の、具体的には少なくとも 80 nM 、具体的には少なくとも 70 nM 、具体的には少なくとも 50 nM 、具体的には少なくとも 10 nM 、具体的には少なくとも 8 nM の、具体的には少なくとも 5 nM の、具体的には少なくとも 2 nM の、具体的には少なくとも 1 nM の、具体的には少なくとも 500 pM の、具体的には少なくとも 400 pM の、具体的には少なくとも 300 pM の、具体的には少なくとも 200 pM の、具体的には少なくとも 100 pM の、具体的には少なくとも 50 pM の解離定数、および/または

20

30

(d) $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の、具体的には $3 \sim 5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の、具体的には $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の、具体的には $0.5 \sim 9 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の、具体的には $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の、具体的には $1 \sim 4 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の、具体的には $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数で、可溶性および不溶性タウタンパク質に対する高い結合親和性を有し、可溶性および不溶性タウレベルを調節する。

【0071】

ある特定の実施形態において、種々の実施形態において記載される本発明による、本発明はキメラまたはヒト化抗体に関し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1 つの実施形態では、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その抗体は、少なくとも 100 nM の解離定数および $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数、具体的には少なくとも 80 nM の解離定数および $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数、具体的には少なくとも 70 nM の解離定数および $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数、具体的には少なくとも 10 nM の解離定数および $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数、具体的には少なくとも 200 pM の解離定数および $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数、具体的には少なくとも 100 pM の解離定数および $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 以上の会合速度定数を有し、高い結合親和性を有する。

40

50

【 0 0 7 2 】

本発明の種々の実施形態において、種々の実施形態において記載される本発明による、キメラまたはヒト化抗体は、神経原線維濃縮体、神経絨毛系、および変性神経突起における主構造である対らせん状細線維（PHF）中に存在するものといった、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上のリンエピトープ、具体的には微小管関連タウタンパク質、具体的には凝集微小管関連および高リン酸化タウタンパク質を特異的に認識し、かつそこに結合するが、1つの実施形態においては、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合しない。

【 0 0 7 3 】

本発明の特定の実施形態において、ヒトタウタンパク質は、配列番号19に示されるヒトタウタンパク質である。

10

【 0 0 7 4 】

先の実施形態のうちのいずれか1つに従って、キメラまたはヒト化抗体は、このようにして、上昇したレベルの可溶性タウタンパク質および/または可溶性リン酸化タウタンパク質の含有する哺乳動物もしくはヒトの脳内、具体的には脳皮質および/または海馬内の全可溶性タウタンパク質、具体的には可溶性リン酸化タウタンパク質のレベルを減少するために使用することができる。

【 0 0 7 5 】

先の実施形態のうちのいずれか1つに従って、キメラまたはヒト化抗体はまた、上昇したレベルの高リン酸化タウタンパク質を含む対らせん状細線維（pTau PHF）を含有する哺乳動物もしくはヒトの脳内、具体的には脳皮質および/または海馬内のそのpTau対らせん状細線維（pTau PHF）のレベルを減少するために使用することもできる。

20

【 0 0 7 6 】

哺乳動物もしくはヒトにおけるタウタンパク質関連疾患、障害、または状態に寄与する、上昇したレベルのタウタンパク質変異体を含むその哺乳動物もしくはヒトの脳内、具体的には脳皮質および/もしくは海馬内の全可溶性タウタンパク質および/もしくは可溶性リン酸化タウタンパク質ならびに/またはpTau対らせん状細線維（pTau PHF）のレベルの減少は、そのようなタウタンパク質関連疾患、障害、もしくは状態に関連する症状の改善および/または軽減をもたらす得る。

30

【 0 0 7 7 】

ゆえに、先の実施形態のうちのいずれか1つに従って、キメラまたはヒト化抗体は、タウタンパク質関連疾患、障害、もしくは状態の進行を遅くするか、または停止するために、療法において、具体的にはヒト療法において使用することができる。

【 0 0 7 8 】

先の実施形態のうちのいずれか1つに従って、キメラまたはヒト化抗体はさらに、療法において、具体的にはヒト療法において、例えば、論理的思考、状況判断、記憶能力、学習、特殊な進路決定等を含む認知機能の機能障害もしくは喪失等のタウタンパク質関連疾患、障害、もしくは状態に関連する症状を改善するか、または軽減するために使用することができる。

40

【 0 0 7 9 】

1つの実施形態において、本発明は、療法において使用するための、具体的にはタウタンパク質関連疾患および障害の一群であるタウオパシーの予防もしくは治療において使用するための、またはタウオパシーに関連する症状を軽減するための、先の実施形態のうちのいずれか1つによるキメラまたはヒト化抗体に関する。

【 0 0 8 0 】

1つの実施形態において、本発明は、タウオパシーに罹患している哺乳動物における認知的な記憶能力を保持するか、または増大するための先の実施形態のうちのいずれか1つによるキメラまたはヒト化抗体に関する。

【 0 0 8 1 】

50

先の実施形態に従う、ペプチドまたは抗体の脳におけるタウ濃縮体および p T a u への結合は、それぞれ、本実施例において記載されるように、選択された脳切片のタンパク質免疫反応試験を適用することによって、および脳ホモジネートのウエスタンブロットによって判定され得る。

【0082】

別の実施形態において、本発明は、治療的有効量で、任意に薬学的に許容される担体と併せて、先の実施形態のうちのいずれか1つに従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、またはポリヌクレオチド、またはそれらの組み合わせを含む、薬学的組成物を提供する。

【0083】

1つの実施形態において、先の実施形態のうちのいずれか1つに従って、キメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、またはポリヌクレオチド、または薬学的組成物、またはそれらの組み合わせは、療法において、具体的にはヒト療法において、タウオパシー等の神経変性障害を含むタウタンパク質関連疾患もしくは障害の症状の治療または軽減のために使用される。

【0084】

先の実施形態のうちのいずれか1つに従って、キメラもしくはヒト化抗体および/または薬学的組成物は、このようにして、そのような疾患もしくは状態に罹患している動物、具体的には哺乳動物、具体的にはヒトへのその抗体および/または薬学的組成物の投与に応じて、タウタンパク質関連疾患、障害、もしくは状態の進行を遅くするか、または停止するために使用され得る。

【0085】

先の実施形態のうちのいずれか1つに従って、キメラもしくはヒト化抗体および/または薬学的組成物は、さらに、そのような疾患もしくは状態に罹患している動物、具体的には哺乳動物、具体的にはヒトへのその抗体および/または薬学的組成物の投与に応じて、例えば、論理的思考、状況判断、記憶能力、学習、特殊な進路決定等を含む認知機能の機能障害もしくは喪失等のタウタンパク質関連疾患、障害、もしくは状態に関連する症状を改善するか、または軽減するために使用され得る。

【0086】

1つの実施形態において、先の実施形態のうちのいずれか1つに従う、キメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、またはポリヌクレオチド、または薬学的組成物、またはそれらの組み合わせは、アルツハイマー病、クロイツフェルト・ヤコブ病、ボクサー認知症、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、およびプリオンタンパク質脳アミロイドアンジオパチー、外傷性脳損傷が挙げられるが、これらに限定されないタウおよびアミロイド病態の共在を示す疾患もしくは障害、ならびにグアム島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合、神経原線維濃縮体を伴う非グアム島人型運動ニューロン疾患、嗜銀性グレイン型認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維濃縮体、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラールフォルデン・シュパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、淡蒼球黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、タングルのみの認知症)、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィーが挙げられるが、これらに限定されない明確なアミロイド病態を示さないさらなる疾患もしくは障害を含む、神経変性疾患または障害の異種群を含む、タウオパシーにおける主な脳病態である神経原線維病変の形成によって引き起こされるか、またはそれに関連する疾患および障害の予防または治療において使用される。

【0087】

1つの実施形態において、先の実施形態のうちのいずれか1つに従って、キメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、またはポリヌクレオチド、または薬学的組成物、またはそれらの組み合わせは、アルツハイマー病の治療に使用される。

【0088】

10

20

30

40

50

本発明の1つの実施形態において、動物、具体的には哺乳動物もしくはヒトの具体的には脳内、具体的には脳皮質および/もしくは海馬内の可溶性ならびに/または不溶性タウレベルを調節するための方法を提供し、方法は、その動物に、具体的にはその哺乳動物もしくはヒトに、先の実施形態のうちのいずれか1つに従う、キメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、またはポリヌクレオチド、または薬学的組成物、またはそれらの組み合わせを投与することを含む。

【0089】

1つの態様において、調節は、上昇したレベルの可溶性タウタンパク質および/または可溶性リン酸化タウタンパク質を含有する動物の、具体的には哺乳動物もしくはヒトの脳内、具体的には脳皮質および/もしくは海馬内の可溶性タウタンパク質の、具体的には可溶性リン酸化タウタンパク質のレベルを減少することに関する。

10

【0090】

本発明の1つの実施形態において、上昇したレベルの不溶性タウタンパク質の、具体的にはp T a u対らせん状細線維(p T a u P H F)を含有する動物の、具体的には哺乳動物もしくはヒトの脳内、具体的には脳皮質および/もしくは海馬内の不溶性タウタンパク質の、具体的には高リン酸化タウタンパク質(p T a u P H F)を含む対らせん状細線維のレベルを減少するための方法を提供し、方法は、その動物に、具体的にはその哺乳動物もしくはヒトに、先の実施形態のうちのいずれか1つに従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、またはポリヌクレオチド、または薬学的組成物、またはそれらの組み合わせを投与することを含む。

20

【0091】

1つの実施形態において、本発明は、動物、具体的には哺乳動物もしくはヒトにおけるタウタンパク質関連疾患、障害、もしくは状態の進行を遅くするか、または停止するための方法に関し、そのような疾患もしくは状態に罹患しているその動物、具体的にはその哺乳動物もしくはヒトに、先の実施形態のうちのいずれか1つに従う、キメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、またはポリヌクレオチド、または薬学的組成物、またはそれらの組み合わせを投与することを含む。

【0092】

1つの実施形態において、本発明は、動物、哺乳動物もしくはヒトにおける論理的思考、状況判断、記憶能力、学習、特殊な進路決定等を含む認知機能の機能障害もしくは喪失等のタウタンパク質関連疾患、障害、または状態に関連する症状を改善するか、または軽減するための方法に関与し、そのような疾患もしくは状態に罹患しているその動物に、具体的にはその哺乳動物もしくはヒトに、先の実施形態のうちのいずれか1つに従う、キメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、またはポリヌクレオチド、または薬学的組成物、またはそれらの組み合わせを投与することを含む。

30

【0093】

1つの実施形態において、本発明は、タウオパシーに罹患している哺乳動物における認知的な記憶能力を保持するか、または増大するための方法に関する。

【0094】

本発明のなお別の実施形態において、タウオパシー等の神経変性疾患もしくは障害を含むタウタンパク質関連疾患または障害の治療のための方法を提供し、そのような疾患もしくは障害に罹患している動物に、具体的には哺乳動物、特にヒトに、先の実施形態のうちのいずれか1つに従う、キメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、またはポリヌクレオチド、または薬学的組成物、またはそれらの組み合わせを投与することを含む。

40

【0095】

本発明の1つの実施形態において、アルツハイマー病、クロイツフェルト・ヤコブ病、ボクサー認知症、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、およびプリオンタンパク質脳アミロイドアンジオパチー、外傷性脳損傷が挙げられるが、これらに限定されないタウおよびアミロイド病態の共在を示す疾患もしくは障

50

害、ならびにグアム島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合、神経原線維濃縮体を伴う非グアム島人型運動ニューロン疾患、嗜銀性グレイン型認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維濃縮体、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラフォルデン・シュパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、淡蒼球黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎タングルのみの認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィーが挙げられるが、これらに限定されない明確なアミロイド病態を示さないさらなる疾患もしくは障害を含む、神経変性疾患または障害の異種群を含む、タウオパシーにおける主な脳病態である神経原線維病変の形成によって引き起こされるか、またはそれに関連する疾患および障害の治療のための方法を提供し、本方法は、そのような疾患もしくは障害に罹患している動物に、具体的には哺乳動物、特にヒトに、先の実施形態のうちのいずれか1つに従う、キメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、またはポリヌクレオチド、薬学的組成物またはそれらの組み合わせを投与することを含む。

10

【0096】

本発明の別の実施形態において、タウオパシー等の神経変性障害に罹患している動物、具体的には哺乳動物もしくはヒトにおいて受動免疫応答を誘発するための方法を提供し、方法は、その動物もしくはヒトに、先の実施形態のうちのいずれか1つに従う、キメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片、またはポリヌクレオチド、または薬学的組成物、またはそれらの組み合わせを投与することによる。

20

【0097】

本発明のなお別の実施形態において、試料中またはインサイツにおいて先の実施形態のうちのいずれか1つに従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片のタウタンパク質のエピトープに対する免疫特異的結合を検出することを含む、患者においてタウタンパク質関連疾患、障害、または状態を診断する方法を提供し、本方法は、

a. タウタンパク質を含有すると疑われる試料または特定の身体部分もしくは身体部位を先の実施形態のうちのいずれか1つに従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片と接触させるステップであって、その抗体またはその断片がタウタンパク質のエピトープに結合する、接触させるステップと、

b. その抗体またはその機能的断片が、タウタンパク質に結合し、免疫学的複合体を形成することを可能にするステップと、

30

c. 免疫学的複合体の形成を検出するステップと、

d. 免疫学的複合体の存在または不在を試料または特定の身体部分もしくは部位におけるタウタンパク質の存在または不在と相互に関連付けるステップと、を含む。

【0098】

本発明のなお別の実施形態において、試料中またはインサイツにおいて先の実施形態のうちのいずれか1つに従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片のタウタンパク質のエピトープに対する免疫特異的結合を検出することを含む、患者においてタウタンパク質関連疾患、障害、または状態に対する素因を診断する方法を提供し、本方法は、

a. タウ抗原を含有すると疑われる試料または特定の身体部分もしくは身体部位を先の実施形態のうちのいずれか1つに従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片と接触させるステップであって、その抗体またはその断片がタウタンパク質のエピトープに結合する、接触させるステップと、

40

b. 抗体またはその機能的断片が、タウ抗原に結合し、免疫学的複合体を形成することを可能にするステップと、

c. 免疫学的複合体の形成を検出するステップと、

d. 免疫学的複合体の存在または不在を試料または特定の身体部分もしくは部位におけるタウ抗原の存在または不在と相互に関連付けるステップと、

e. 免疫学的複合体の量を正常対照値と比較するステップと、を含み、

正常対照値と比較したその凝集体の量の増加が、その患者がタウタンパク質関連疾患もし

50

くは状態に罹患しているか、またはそれらを発症する危険性があることを示す。

【0099】

本発明の1つの実施形態において、先の実施形態のうちのいずれか1つに従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片を用いた治療に続いて、患者における微小残存病変を監視するための方法が提供され、その方法は、

a. タウ抗原を含有すると疑われる試料または特定の身体部分もしくは身体部位を先の実施形態のうちのいずれか1つに従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片と接触させることであって、その抗体またはその断片がタウタンパク質のエピトープに結合する、接触させることと、

b. 抗体またはその機能的断片が、タウ抗原に結合し、免疫学的複合体を形成することを可能にすることと、

c. 免疫学的複合体の形成を検出することと、

d. 免疫学的複合体の存在または不在を試料または特定の身体部分もしくは部位におけるタウ抗原の存在または不在と相互に関連付けることと、

e. 免疫学的複合体の量を正常対照値と比較することと、を含み、正常対照値と比較したその凝集体の量の増加が、その患者が、依然として微小残存病変に罹患していることを示す。

【0100】

1つの実施形態において、先の実施形態のうちのいずれか1つに従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片を用いて治療される患者の応答性を予測するための方法を提供し、

a. タウ抗原を含有すると疑われる試料または特定の身体部分もしくは身体部位を先の実施形態のうちのいずれか1つに従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片と接触させることであって、その抗体またはその断片がタウタンパク質のエピトープに結合する、接触させることと、

b. 抗体またはその機能的断片が、タウ抗原に結合し、免疫学的複合体を形成することを可能にすることと、

c. 免疫学的複合体の形成を検出することと、

d. 免疫学的複合体の存在または不在を試料または特定の身体部分もしくは部位におけるタウ抗原の存在または不在と相互に関連付けることと、

e. 治療の開始の前および後の免疫学的複合体の量を比較することと、を含み、その凝集体の量の減少が、その患者が治療に対して応答性である高い可能性を有することを示す。

【0101】

別の実施形態において、本発明は、先の実施形態のうちのいずれか1つに従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片を含む、タウタンパク質関連疾患、障害、または状態の検出および診断のための試験キットに関する。

【0102】

1つの実施形態において、その試験キットは、先の実施形態のうちのいずれか1つに従う1つ以上のキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片を保持する容器、ならびにタウ抗原に結合し、免疫学的複合体を形成することと、免疫学的複合体の存在または不在をタウ抗原の存在または不在と相互に関連付けるように、免疫学的複合体の形成を検出することと、を目的として抗体を使用するための説明書を含む。

【0103】

別の実施形態において、本発明は、先の実施形態のうちのいずれか1つに従うキメラもしくはヒト化抗体またはそれらの機能的断片を産生する細胞株、具体的には細菌細胞株、具体的には大腸菌細胞株に関する。

【0104】

1つの実施形態において、本発明は、DSM 25743として2012年3月6日付で寄託された大腸菌2B6A10C11-Hである、細胞株に関する。

10

20

30

40

50

【0105】

1つの実施形態において、本発明は、DSM 25744として2012年3月6日付で寄託された大腸菌2B6A10C11-Lである、細胞株に関する。

【0106】

1つの実施形態において、本発明は、DSM 25745として2012年3月6日付で寄託された大腸菌3A8A12G7-Hである、細胞株に関する。

【0107】

1つの実施形態において、本発明は、DSM 25746として2012年3月6日付で寄託された大腸菌3A8A12G7-Lである、細胞株に関する。

図面および配列の簡単な説明

10

【図面の簡単な説明】

【0108】

【図1】ヒト化抗pTau抗体hACI-36-2B6-Ab1およびhACI-36-3A8-Ab1のpTauワクチンペプチドに結合するもの(T4.5)、ならびに同じペプチドの非リン酸化型に結合しないもの(T4.6)を示す。

【図2】ヒト化抗pTau抗体hACI-36-2B6-Ab1で染色された月齢20カ月のタウ遺伝子導入(biGT)マウスの脳内のタウ濃縮体を示す。皮質(A)および海馬(B)におけるタウ濃縮体に対する染色、ならびに海馬(B)内で可視である神経絨毛系の染色が示される。

【図3】ヒト化抗pTau抗体hACI-36-3A8-Ab1染色で染色された月齢20カ月のタウ遺伝子導入(biGT)マウスの脳内のタウ濃縮体を示す。皮質(A)および海馬(B)におけるタウ濃縮体に対する染色、ならびに海馬(B)内で可視である神経絨毛系の染色が示される。

20

【図4A-1】hACI-36-2B6-Ab1の軽鎖を示す。

【図4A-2】hACI-36-2B6-Ab1の軽鎖を示す。

【図4B-1】hACI-36-2B6-Ab1の軽鎖を示す。

【図4B-2】hACI-36-2B6-Ab1の軽鎖を示す。

【図4C-1】hACI-36-2B6-Ab1の軽鎖を示す。

【図4C-2】hACI-36-2B6-Ab1の軽鎖を示す。

【図5A-1】hACI-36-3A8-Ab1の軽鎖を示す。

【図5A-2】hACI-36-3A8-Ab1の軽鎖を示す。

【図5B-1】hACI-36-3A8-Ab1の軽鎖を示す。

【図5B-2】hACI-36-3A8-Ab1の軽鎖を示す。

【図5C-1】hACI-36-3A8-Ab1の軽鎖を示す。

【図5C-2】hACI-36-3A8-Ab1の軽鎖を示す。

30

【図6A-1】hACI-36-2B6-Ab1およびhACI-36-3A8-Ab1の重鎖を示す。

【図6A-2】hACI-36-2B6-Ab1およびhACI-36-3A8-Ab1の重鎖を示す。

【図6B-1】hACI-36-2B6-Ab1およびhACI-36-3A8-Ab1の重鎖を示す。

40

【図6B-2】hACI-36-2B6-Ab1およびhACI-36-3A8-Ab1の重鎖を示す。

【図6C-1】hACI-36-2B6-Ab1およびhACI-36-3A8-Ab1の重鎖を示す。

【図6C-2】hACI-36-2B6-Ab1およびhACI-36-3A8-Ab1の重鎖を示す。

【図6D-1】hACI-36-2B6-Ab1およびhACI-36-3A8-Ab1の重鎖を示す。

【図6D-2】hACI-36-2B6-Ab1およびhACI-36-3A8-Ab1

50

の重鎖を示す。

【0109】

配列

配列番号1は、それぞれ、DSM 25745として2012年3月6日付で寄託された大腸菌3A8A12G7-HおよびDSM 25743として2012年3月6日付で寄託された大腸菌2B6A10C11-Hによって産生された、ヒト化抗体hACI-36-3A8-Ab1およびhACI-36-2B6-Ab1の重鎖可変領域(HCVR)のCDR1のアミノ酸配列を示す。

【0110】

配列番号2は、それぞれ、DSM 25745として2012年3月6日付で寄託された大腸菌3A8A12G7-HおよびDSM 25743として2012年3月6日付で寄託された大腸菌2B6A10C11-Hによって産生された、ヒト化抗体hACI-36-3A8-Ab1およびhACI-36-2B6-Ab1の重鎖可変領域(HCVR)のCDR2のアミノ酸配列を示す。

10

【0111】

配列番号3は、それぞれ、DSM 25745として2012年3月6日付で寄託された大腸菌3A8A12G7-HおよびDSM 25743として2012年3月6日付で寄託された大腸菌2B6A10C11-Hによって産生された、ヒト化抗体hACI-36-3A8-Ab1およびhACI-36-2B6-Ab1の重鎖可変領域(HCVR)のCDR3のアミノ酸配列を示す。

20

【0112】

配列番号4は、2012年3月6日付で寄託された大腸菌3A8A12G7-Lによって産生されたヒト化抗体hACI-36-3A8-Ab1の軽鎖可変領域(LCVR)のCDR1のアミノ酸配列を示す。

【0113】

配列番号5は、それぞれ、DSM 25746として2012年3月6日付で寄託された大腸菌3A8A12G7-LおよびDSM 25744として2012年3月6日付で寄託された大腸菌2B6A10C11-L、ヒト化抗体hACI-36-3A8-Ab1およびhACI-36-2B6-Ab1の軽鎖可変領域(LCVR)のCDR2のアミノ酸配列を示す。

30

【0114】

配列番号6は、それぞれ、DSM 25746として2012年3月6日付で寄託された大腸菌3A8A12G7-LおよびDSM 25744として2012年3月6日付で寄託された大腸菌2B6A10C11-L、ヒト化抗体hACI-36-3A8-Ab1およびhACI-36-2B6-Ab1の軽鎖可変領域(LCVR)のCDR3のアミノ酸配列を示す。

【0115】

配列番号7は、それぞれ、DSM 25745として2012年3月6日付で寄託された大腸菌3A8A12G7-HおよびDSM 25743として2012年3月6日付で寄託された大腸菌2B6A10C11-Hによって産生された、ヒト化抗体hACI-36-3A8-Ab1およびhACI-36-2B6-Ab1の重鎖可変領域(HCVR)のアミノ酸配列を示す。

40

【0116】

配列番号8は、DSM 25746として2012年3月6日付で寄託された大腸菌3A8A12G7-Lによって産生された、ヒト化抗体hACI-36-3A8-Ab1の軽鎖可変領域(LCVR)のアミノ酸配列を示す。

【0117】

配列番号9は、DSM 25744として2012年3月6日付で寄託された大腸菌2B6A10C11-Lによって産生されたヒト化抗体hACI-36-2B6-Ab1の軽鎖可変領域(LCVR)のアミノ酸配列を示す。

50

【 0 1 1 8 】

配列番号 1 0 は、DSM 2 5 7 4 4 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 2 B 6 A 1 0 C 1 1 - L によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 の軽鎖可変領域 (L C V R) の C D R 1 のアミノ酸配列を示す。

【 0 1 1 9 】

配列番号 1 1 は、DSM 2 5 7 4 5 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 3 A 8 A 1 2 G 7 - H によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 の重鎖 (H) および DSM 2 5 7 4 3 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 2 B 6 A 1 0 C 1 1 - H によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 の重鎖 (H) のヌクレオチド配列を示す。

10

【 0 1 2 0 】

配列番号 1 2 は、DSM 2 5 7 4 6 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 3 A 8 A 1 2 G 7 - L によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 の軽鎖 (L) のヌクレオチド配列を示す。

【 0 1 2 1 】

配列番号 1 3 は、DSM 2 5 7 4 4 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 2 B 6 A 1 0 C 1 1 - L によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 の軽鎖 (L) のヌクレオチド配列を示す。

【 0 1 2 2 】

配列番号 1 4 は、DSM 2 5 7 4 5 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 3 A 8 A 1 2 G 7 - H によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 の重鎖および DSM 2 5 7 4 3 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 2 B 6 A 1 0 C 1 1 - H によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 の重鎖の C H 1 重鎖定常領域 (H C) のアミノ酸配列を示す。

20

【 0 1 2 3 】

配列番号 1 5 は、DSM 2 5 7 4 5 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 3 A 8 A 1 2 G 7 - H によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 の重鎖および DSM 2 5 7 4 3 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 2 B 6 A 1 0 C 1 1 - H によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 の重鎖のヒンジ重鎖定常領域 (H C) のアミノ酸配列を示す。

30

【 0 1 2 4 】

配列番号 1 6 は、DSM 2 5 7 4 5 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 3 A 8 A 1 2 G 7 - H によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 の重鎖および DSM 2 5 7 4 3 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 2 B 6 A 1 0 C 1 1 - H によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 の重鎖の C H 2 重鎖定常領域 (H C) のアミノ酸配列を示す。ヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 の重鎖の C H 2 重鎖定常領域 (H C) のアミノ酸配列はまた、図 6 C にも示される。

【 0 1 2 5 】

配列番号 1 7 は、DSM 2 5 7 4 5 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 3 A 8 A 1 2 G 7 - H によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 の重鎖および DSM 2 5 7 4 3 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 2 B 6 A 1 0 C 1 1 - H によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 の重鎖の C H 3 重鎖定常領域 (H C) のアミノ酸配列を示す。配列番号 1 7 は、C 末端リジン欠失 (d e s - K) を有する、ヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 の重鎖の C H 3 重鎖定常領域 (H C) のアミノ酸配列を示す。

40

【 0 1 2 6 】

配列番号 1 8 は、DSM 2 5 7 4 5 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託された大腸菌 3 A 8 A 1 2 G 7 - H によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 の軽鎖定常領域 (L C) および DSM 2 5 7 4 3 として 2 0 1 2 年 3 月 6 日付で寄託され

50

た大腸菌 2 B 6 A 1 0 C 1 1 - H によって産生されたヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 の軽鎖定常領域 (L C) のアミノ酸配列を示す。ヒト化抗体 h A C I - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 の軽鎖定常領域 (L C) のアミノ酸配列はまた、図 4 B および 5 B にも示される。

【 0 1 2 7 】

配列番号 1 9 は、ヒト T a u (4 4 1 a a) の最長のアイソフォームを示し、それは T a u 4 0 とも称される。

【 0 1 2 8 】

配列番号 2 0 は、ヒト化抗体 h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 . v 2 の重鎖可変領域 (H C V R) のアミノ酸配列を示す。

10

【 0 1 2 9 】

配列番号 2 1 は、ヒト化抗体 h A C L - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 . v 2 の重鎖可変領域 (H C V R) のアミノ酸配列を示す。

【 0 1 3 0 】

配列番号 2 2 は、以下のヒト化抗体： h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 (I g G 4)、h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 . v 2 (I g G 4)、h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 . v 3 (I g G 1)、および h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 . v 4 (I g G 1 N 2 9 7 G) の軽鎖 (L) のアミノ酸配列を示す。h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 (I g G 4)、h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 . v 2 (I g G 4)、h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 . v 3 (I g G 1)、および h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 . v 4 (I g G 1 N 2 9 7 G) の軽鎖 (L) のアミノ酸配列はまた、図 5 にも示される。

20

【 0 1 3 1 】

配列番号 2 3 は、以下のヒト化抗体： h A C L - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 (I g G 4)、h A C L - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 . v 2 (I g G 4)、h A C L - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 . v 3 (I g G 1)、および h A C L - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 . v 4 (I g G 1 N 2 9 7 G) の軽鎖 (L) のアミノ酸配列を示す。h A C L - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 (I g G 4)、h A C L - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 . v 2 (I g G 4)、h A C L - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 . v 3 (I g G 1)、および h A C L - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 . v 4 (I g G 1 N 2 9 7 G) の軽鎖 (L) のアミノ酸配列はまた、図 4 にも示される。

30

【 0 1 3 2 】

配列番号 2 4 は、ヒト化抗体 h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 (I g G 4) の重鎖 (H) のアミノ酸配列を示す。ヒト化抗体 h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 (I g G 4) の重鎖 (H) のアミノ酸配列はまた、図 6 にも示される。

【 0 1 3 3 】

配列番号 2 5 は、ヒト化抗体 h A C L - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 (I g G 4) の重鎖 (H) のアミノ酸配列を示す。注釈：配列番号 2 5 は、配列番号 2 4 と同じであり、また図 6 にも示される。

【 0 1 3 4 】

配列番号 2 6 は、ヒト化抗体 h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 . v 2 (I g G 4) の重鎖 (H) のアミノ酸配列を示す。

40

【 0 1 3 5 】

配列番号 2 7 は、ヒト化抗体 h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 . v 3 (I g G 1) の重鎖 (H) のアミノ酸配列を示す。

【 0 1 3 6 】

配列番号 2 8 は、ヒト化抗体 h A C L - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 . v 4 (I g G 1 N 2 9 7 G) の重鎖 (H) のアミノ酸配列を示す。

【 0 1 3 7 】

配列番号 2 9 は、ヒト化抗体 h A C L - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 . v 2 (I g G 4) の重鎖 (H) のアミノ酸配列を示す。

【 0 1 3 8 】

50

配列番号 30 は、ヒト化抗体 h A C 1 - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 . v 3 (I g G 1) の重鎖 (H) のアミノ酸配列を示す。

【 0 1 3 9 】

配列番号 31 は、ヒト化抗体 h A C 1 - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 . v 4 (I g G 1 N 2 9 7 G) の重鎖 (H) のアミノ酸配列を示す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 1 4 0 】

用語の定義

本明細書で使用される場合、「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」という用語は、交換可能であり、ペプチド結合によって連結されたアミノ酸から成る生体分子を意味すると定義される。

10

【 0 1 4 1 】

本明細書で使用される場合、「 a 」、「 a n 」、および「 t h e 」という用語は、「 1 つ以上」を意味すると定義され、文脈が適切でない限り、複数形を含む。

【 0 1 4 2 】

「ペプチド」または「結合ペプチド」という用語は、本明細書において交換可能に用いられ、その炭素が、一方のアミノ酸の炭素のカルボキシル基と他方のアミノ酸の炭素のアミノ基との間の縮合反応によって形成されるペプチド結合を通して連結される、アミノ酸 (典型的には、 L - アミノ酸) の鎖を指す。鎖の一方の末端 (すなわち、アミノ末端) における末端アミノ酸は、遊離アミノ基を有し、一方、鎖の他方の末端 (すなわち、カルボキシ末端) における末端アミノ酸は、遊離カルボキシル基を有する。したがって、「アミノ末端」 (N - 末端と略される) という用語は、ペプチドのアミノ末端におけるアミノ酸上の遊離アミノ基、またはペプチド内の任意の他の場所におけるアミノ酸のアミノ基 (ペプチド結合に関与する場合、イミノ基) を指す。同様に、「カルボキシ末端」 (C 末端と略される) は、ペプチドのカルボキシ末端におけるアミノ酸上の遊離カルボキシル基、またはペプチド内の任意の他の場所におけるアミノ酸のカルボキシル基を指す。結合ペプチドは、本明細書に定義されるような、ポリクローナルもしくはモノクローナル抗体、ヒトもしくはヒト化抗体、二特異性抗体、ラクダ抗体等、またはそれらの機能的部分等の抗体を構成し得る。

20

【 0 1 4 3 】

本明細書で使用される場合、「その機能的断片」または「断片」という用語は、無傷もしくは完全な抗体または抗体鎖よりも少ないアミノ酸残基を含む、機能的ペプチド断片、すなわち抗体または抗体鎖の一部または部分を指すが、しかしそれが由来する抗体と本質的に同じ (生物学的) 活性を有する、すなわち、その断片は、依然として、生物において、具体的には動物、具体的には哺乳動物もしくはヒト内で高特異的、具体的には立体構造特異的免疫応答を誘起することができ、それは非常に効果的であり、タウオパシーまたはタウオパシーに関連する症状を予防するか、軽減することができる。具体的には、その断片は、本明細書において使用され、定義されるように、依然としてタウペプチドの特定の病原性リンエピトープまたはエピトープを含有する。断片は、無傷のもしくは完全な抗体または抗体鎖の化学的または酵素的治療を介して得ることができる。断片はまた、組換え手法によって得ることもできる。例示的な断片には、 F a b 、 F a b ' 、 F (a b ') ₂ 、 F a b c および / または F v 断片が挙げられる。「抗原 - 結合断片」という用語は、抗原と結合するか、または無傷の抗体と (すなわち、それらが由来する無傷の抗体と) 抗原結合 (すなわち、特異的結合) において競合する免疫グロブリンまたは抗体のポリペプチド断片を指す。

30

40

【 0 1 4 4 】

結合断片は、組換え D N A 技術によって、または無傷の免疫グロブリンの酵素もしくは化学切断によって、産生される。結合断片には、 F a b 、 F a b ' 、 F (a b ') ₂ 、 F a b c 、 F v 、一本鎖、および一本鎖抗体が挙げられる。

【 0 1 4 5 】

50

「断片」はまた、別のポリペプチドのアミノ酸配列の少なくとも5個の連続アミノ酸残基、少なくとも10個の連続アミノ酸残基、少なくとも15個の連続アミノ酸残基、少なくとも20個の連続アミノ酸残基、少なくとも25個の連続アミノ酸残基、少なくとも40個の連続アミノ酸残基、少なくとも50個の連続アミノ酸残基、少なくとも60個の連続アミノ酸残基、少なくとも70個の連続アミノ酸残基、少なくとも80個の連続アミノ酸残基、少なくとも90個の連続アミノ酸残基、少なくとも100個の連続アミノ酸残基、少なくとも125個の連続アミノ酸残基、少なくとも150個の連続アミノ酸残基、少なくとも175個の連続アミノ酸残基、少なくとも200個の連続アミノ酸残基、もしくは少なくとも250個の連続アミノ酸残基のアミノ酸配列を含む、ペプチドまたはポリペプチドを指す。特定の実施形態において、ポリペプチドの断片は、ポリペプチドの少なくとも1つの機能を保持する。

10

【0146】

典型的に、ペプチドを構成するアミノ酸は、アミノ末端で始まり、ペプチドのカルボキシ末端に対する方向に増加する順番で採番される。このため、あるアミノ酸が別のアミノ酸に「続く」と考えられる場合、そのアミノ酸は、先行するアミノ酸よりもペプチドのカルボキシ末端の近くに位置する。

【0147】

「残基」という用語は、アミノ結合によってペプチドに組み込まれるアミノ酸を指すように本明細書において使用される。したがって、アミノ酸は、天然に生じるアミノ酸であり得るか、または別途制限されない限り、天然に生じるアミノ酸に類似した方法で機能する天然アミノ酸の既知の類似体（すなわち、アミノ酸模倣物）を包含し得る。さらに、アミノ結合模倣物には、当該技術分野でよく知られたペプチド骨格修飾が挙げられる。

20

【0148】

「本質的に成る」という語句は、ペプチドの必須の特性をこの語句が指すものへ実質的に改変し得る任意の要素を除外するように本明細書で使用される。このため、「～から本質的に成る」ペプチドという記述は、そのペプチドの生物活性を実質的に改変し得る任意のアミノ酸の置換、付加、または欠失を除外する。

【0149】

さらに、当業者であれば、上で言及されるように、コード化配列中の単一アミノ酸または少ない割合のアミノ酸（典型的には5%未満、より典型的には1%未満）を改変、追加、または欠失させるそれぞれの置換、欠失、または付加が、保存的修飾変異体であり、その改変により、アミノ酸が化学的に類似したアミノ酸と置換されること認識するであろう。機能的に類似したアミノ酸を提供する保存的置換表は、当該技術分野でよく知られている。以下の6群は、それぞれ互いに保存的置換のあるアミノ酸を含む：

30

- 1) アラニン (A)、セリン (S)、スレオニン (T)；
- 2) アスパラギン酸 (D)、グルタミン酸 (E)；
- 3) アスパラギン (N)、グルタミン (Q)；
- 4) アルギニン (R)、リジン (K)；
- 5) イソロイシン (I)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、バリン (V)；および
- 6) フェニルアラニン (F)、チロシン (Y)、トリプトファン (W)。

40

【0150】

「単離された」または「生物学的に純粋」という用語は、自然の状態で見られる通常はそれに付随する成分を実質的または本質的に含まない材料を指す。このため、本明細書に記載のペプチドは、そのインサイツ環境に通常関連付けられる材料を含まない。典型的に、本明細書に記載の単離された免疫原性ペプチドは、銀染色ゲル上のバンドの強度によって測定されるように、少なくとも約80%、通常少なくとも約90%、および好ましくは少なくとも約95%純粋である。

【0151】

タンパク質の純度または均一性は、タンパク質試料のポリアクリルアミドゲル電気泳動に続く、染色による可視化等の当該技術分野でよく知られたいくつかの方法によって示さ

50

れ得る。ある特定の目的には、高分解能が必要とされ、精製のためにHPLCまたは類似の手段が利用される。

【0152】

免疫原性ペプチドの長さが比較的短い場合（すなわち、約50個未満のアミノ酸）、それらは標準的な化学ペプチド合成技術を用いて合成されることが多い。

【0153】

配列のC末端アミノ酸が不溶性支持体に付着し、続いて、配列中の残りのアミノ酸が連続して添加される固相合成は、本明細書に記載の免疫原性ペプチドの化学合成において好ましい方法である。固相合成のための技術は、当業者に知られている。

【0154】

あるいは、本明細書に記載の免疫原性ペプチドは、組換え核酸方法を用いて合成される。概して、これには、ペプチドをコードする核酸配列を作製することと、特定のプロモーターの制御下で発現カセット中にその核酸を配置することと、そのペプチドを宿主内に発現することと、その発現したペプチドまたはポリペプチドを単離することと、必要な場合、そのペプチドを再生することと、を含む。そのような手法を通して当業者を導くのに十分な技術が、本文献内で見られる。

【0155】

いったん発現すると、組換えペプチドは、硫酸アンモニウム沈殿法、親和性カラム、カラムクロマトグラフィー、ゲル電気泳動等を含む、標準的手法に従って、精製され得る。治療薬として使用するためには、約50%～95%均一性の実質的に純粋な組成物が好ましく、80%～95%以上均一性の実質的に純粋な組成物が最も好ましい。

【0156】

当業者であれば、化学合成、生物学的発現、または精製後、その免疫原性ペプチドは、構成ペプチドの天然の立体構造と実質的に異なる立体構造を持ち得ることを認識するであろう。この場合、抗増殖性ペプチドを変性および還元させ、次いで、ペプチドを好ましい立体構造へとリフォールディングさせることが必要である場合がある。タンパク質を減少および変性させる方法、ならびにリフォールディングを誘発する方法は、当業者によく知られている。

【0157】

精製タンパク質の抗原性は、例えば、免疫血清との、またはタンパク質自体に対して産生された抗血清との反応を実証することによって、確認され得る。

【0158】

本明細書で使用される場合、「検出する」または「検出される」という用語は、免疫化学または組織学的方法等の生体分子の検出のための既知の技術を使用することを意味し、研究下の生体分子の存在または濃度を定性的もしくは定量的に決定することを指す。

【0159】

「単離された」とは、共に自然に発生する少なくとも一部の成分を含まない生体分子を意味する。

【0160】

本明細書で使用される場合、「抗体 (antibody)」または「複数の抗体 (antibodies)」という用語は、当該技術分野において認識されている用語であり、既知の抗原に、具体的には免疫グロブリン分子に、および免疫グロブリン分子の免疫学的な活性部分に結合する分子または分子の活性断片、すなわち、抗原に特異的に結合する結合部位を含有する分子を指すことが理解される。免疫グロブリンは、免疫グロブリン および 、 、 、 および μ 定常領域遺伝子、ならびに種々の免疫グロブリン可変領域遺伝子で実質的にコードされる1つ以上のポリペプチドを含むタンパク質である。軽鎖は、 または のいずれかとして分類される。重鎖は、 μ 、 、 または として分類され、それらは同様にそれぞれ、免疫グロブリンクラス I g G、I g M、I g A、I g D、および I g E を定義する。重鎖のサブクラスもまた既知である。例えば、ヒトの I g G 重鎖は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、および I g G 4 サブクラスのうちのいず

10

20

30

40

50

れかであり得る。本発明による免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意のクラス (I g G、I g M、I g D、I g E、I g A、および I g Y) またはサブクラス (I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、および I g A 2) であり得る。1つの実施形態において、I g G 重鎖は、F c 領域の 297 位においてアスパラギンのグリシンへの置換を有する I g G 1 N 297 G である。

【0161】

減少したエフェクター機能を有する抗体は、EUナンバリングシステムによる F c 領域残基 238、265、269、270、297、327、および 329 のうちの 1 つ以上の置換を有するものを含む (米国特許第 6, 737, 056 号)。そのような F c 変異体は、アミノ酸位 265、269、270、297、および 327 のうちの 2 つ以上に置換を有する F c 変異体を含み、アラニンへの残基 265 および 297 の置換を有するいわゆる「DANA」F c 変異体を含む (米国特許第 7, 332, 581 号)。

10

【0162】

F c R への改善された、または減弱された結合を有するある特定の抗体変異体が記載されている。(例えば、米国特許第 6, 737, 056 号、国際公開第 2004/056312 号、および Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001) を参照されたい。)

【0163】

ある特定の実施形態において、抗体変異体は、ADCC を改善する 1 つ以上のアミノ酸置換、例えば、F c 領域の 298、333、および / または 334 位における置換 (残基の EUナンバリング) を有する F c 領域を含む。

20

【0164】

いくつかの実施形態では、例えば、米国特許第 6, 194, 551 号、国際公開第 99/51642 号、および Idusogie et al. J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000) に記載されているように、改変された (すなわち、改善された、または減少した) C 1 q 結合および / または 補体依存性細胞傷害 (CDC) を生じる改変が F c 領域になされる。

【0165】

母方 I g G の胎児への移動に關与する上昇した半減期および新生児型 F c 受容体 (F c R n) への改善された結合を有する抗体 (Guyer et al., J. Immunol. 117: 587 (1976) および Kim et al., J. Immunol. 24: 249 (1994)) は、米国第 2005/0014934 A 1 号 (Hinton et al.) に記載されている。それらの抗体は、そこに、F c 領域の F c R n への結合を改善する 1 つ以上の置換を有する F c 領域を含む。そのような F c 変異体は、F c 領域残基: 238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424、または 434 の 1 つ以上に置換、例えば、F c 領域残基 434 の置換 (米国特許第 7, 371, 826) を有するものを含む。

30

【0166】

また、F c 領域変異体の他の例に関して、Duncan & Winter, Nature 322: 738-40 (1988)、米国特許第 5, 648, 260 号、米国特許第 5, 624, 821 号、および国際公開第 94/29351 号も参照されたい。

40

【0167】

本明細書で使用される場合、抗体を参照して「特異的に結合する」とは、抗体が、構造的に異なる抗原 (複数可) に結合するように、より大きい親和性でその標的抗原に結合することを意味する。

【0168】

典型的な免疫グロブリン構造単位には、テトラマーを含むことが知られている。各テトラマーは、2つのポリペプチド鎖の相同対から成り、各対は1つの「軽」鎖 (約 25 k D a) および1つの「重」鎖 (約 50 ~ 70 k D a) を有する。各鎖の N 末端は、抗原認識

50

に主に関与する約100～110以上のアミノ酸の可変領域を定義する。可変軽鎖（ V_L ）および可変重鎖（ V_H ）という用語はそれぞれ、これらの軽鎖および重鎖を指す。

【0169】

抗体は、完全長の無傷の抗体として、または種々のペプチダーゼもしくは化学物質を用いる消化によって産生される十分に特徴付けられたいくつかの断片として存在する。このため、例えば、ペプシンは、ヒンジ領域中のジスルフィド結合の下の抗体を消化して、 $F(ab')_2$ を産生し、 Fab のダイマーそれぞれ自体が、ジスルフィド結合によって V_H-CH_1 に結合された軽鎖である。 $F(ab')_2$ は、穏やかな条件下でヒンジ領域中のジスルフィド結合を開裂させるために還元でき、それによって $F(ab')_2$ ダイマーを Fab' モノマーに転換する。 Fab' モノマーは、本質的に、ヒンジ領域の一部を有する Fab 断片である（他の抗体断片のより詳細な記載については、*Fundamental Immunology*, W. E. Paul, ed., Raven Press, N. Y. (1993)を参照されたい）。種々の抗体断片が無傷の抗体の消化によって定義されているのに対して、当業者であれば、多様な抗体断片のいずれかが化学的または組換えDNA方法論を利用することのいずれかによってデノボ合成できることを認識する。このため、本明細書で使用される場合、抗体という用語はまた、抗体全体の修飾によって産生されるか、もしくはデノボ合成されるかのいずれかの抗体断片、または組換えDNA方法論を使用して得られる抗体および断片もまた含む。

10

【0170】

「抗体」は、モノクローナル抗体、ポリクローナル、キメラの、一本鎖、二特異性、サル化（*simianized*）、ヒトおよびヒト化抗体、ラクダ抗体、二特異性抗体、ならびにそれらの機能的部分または活性断片を含む、本発明の範囲内であると意図される。既知の抗原に結合する分子の活性断片の例には、 Fab 免疫グロブリン発現ライブラリの生成物ならびに前述の抗体および断片のいずれかのエピトープ結合断片を含む、分離した軽鎖および重鎖、 Fab 、 Fab/c 、 Fv 、 Fab' 、および $F(ab')_2$ 断片が含まれる。

20

【0171】

これらの活性断片は、いくつかの技術によって本発明の抗体から得ることができる。例えば、精製モノクローナル抗体は、ペプシン等の酵素によって切断され、HPLCゲル濾過に供され得る。次いで、 Fab 断片を含有する適切な画分を採取し、膜濾過等によって濃縮することができる。抗体の活性断片の単離に関する一般的な技術のさらなる記述は、例えば、*Khaw, B. A. et al. J. Nucl. Med. 23: 1011-1019 (1982)*; *Rousseaux et al. Methods Enzymology, 121: 663-69, Academic Press, (1986)*を参照されたい。

30

【0172】

組換え抗体は、従来完全長抗体、タンパク質分解消化からの既知の活性抗体断片、 Fv または一本鎖 $Fv(scFv)$ 等の特有の活性抗体断片、ドメイン欠失抗体等であり得る。 Fv 抗体は、約50kDaの大きさであり、軽鎖および重鎖の可変領域を含む。一本鎖 Fv （「 $scFv$ 」）ポリペプチドは、直接連結されるか、またはペプチドコードリンカーにより連結される VH -および VL -コード配列を含む核酸から発現され得る共有結合された $VH::VL$ ヘテロダイマーである。*Huston, et al. (1988) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883*を参照されたい。抗体V領域からの天然には凝集しているが、化学的には分離している軽鎖および重鎖のポリペプチドを、抗原結合部位の構造と実質的に同様である三次元構造に折りたたまれる $scFv$ 分子に変換するためのいくつかの構造。例えば、米国特許第5,091,513号、同第5,132,405号、および同第4,956,778号を参照されたい。

40

【0173】

結合部位は、抗原結合に関与する抗体分子の部分の部分を指す。抗原結合部位は、重（「H」）および軽（「L」）鎖のN末端可変（「V」）領域のアミノ酸残基によって形成される

50

。抗体可変領域は、「超可変領域」または「相補性決定領域」(CDR)と称される3つの高度に分岐したストレッチを含み、これらは、「フレームワーク領域」(FR)として知られるより保存的なフランキングストレッチの間に挿入されている。抗体分子において、軽鎖(LCDR1、LCDR2、およびLCDR3)の3つの超可変領域ならびに重鎖(HCDR1、HCDR2、およびHCDR3)の3つの可変領域は、抗原結合表面またはポケットを形成するように、三次元空間内に互いに関連して配置される。ゆえに、抗体結合部位は、結合部位ポケットを構成する抗体のCDRおよび任意のフレームワーク残基を構成するアミノ酸を表す。

【0174】

結合部位を構成する特定の抗体におけるアミノ酸残基の正体は、当該技術分野でよく知られた方法を使用して決定することができる。例えば、抗体CDRは、Kabataらによって最初に定義された超可変領域であると同定されてもよい(“Sequences of Proteins of Immunological Interest,” E. Kabat et al., U.S. Department of Health and Human Services; Johnson, G and Wu, TT (2001) Kabat Database and its applications: future directions. Nucleic Acids Research, 29:205-206; <http://immuno.bme.nwa.edu>を参照されたい)。CDRの位置はまた、Chothiaおよびその他によって最初に記載された構造的ループ構造であると同定されてもよい(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196, 901 (1987)、Chothia et al., Nature 342, 877 (1989)、およびTramontano et al., J. Mol. Biol. 215, 175 (1990)を参照されたい)。その他の方法として、KabataとChothiaとの間の折衷であり、かつOxford Molecular's AbM抗体モデリングソフトウェア(現在はAccelrys)を用いて得られる「AbM定義」、またはMacallumらによるCDRの「接触定義」(“Antibody-antigen interactions: contact analysis and binding site topography,” J Mol Biol. 1996 Oct 11; 262(5):732-45)が挙げられる。以下の章では、様々な既知の定義に基づいてCDRを同定する。

【0175】

ループ	Kabat	AbM	Chothia	接触
L1	L24 - L34	L24 - L34	L24 - L34	L30 - L36
L2	L50 - L56	L50 - L56	L50 - L56	L46 - L55
L3	L89 - L97	L89 - L97	L89 - L97	L89 - L96
H1	H31 - H35B	H26 - H35B	H26 - H32..34	H30 - H35B

(Kabatナンバリング)

H1	H31 - H35	H26 - H35	H26 - H32	H30 - H35
----	-----------	-----------	-----------	-----------

(Chothiaナンバリング)

H2	H50 - H65	H50 - H58	H52 - H56	H47 - H58
H3	H95 - H102	H95 - H102	H95 - H102	H93 - H101

10

20

30

40

50

【 0 1 7 6 】

配列のみから抗体中の C D R を同定し得る一般的な指針は以下の通りである。

【 0 1 7 7 】

L C D R 1 :

開始 - 残基 2 4 前後。

前の残基は、常に C y s である。

後ろの残基は、常に T r p である。典型的には、T R P に続いて T Y R - G L N があるが、L E U - G L N、P H E - G L N、または T Y R - L E U も続き得る。

長さは、1 0 ~ 1 7 残基である。

【 0 1 7 8 】

L C D R 2 :

開始 - L 1 の末端の 1 6 残基後ろ。

前の配列は通常、I L E - T Y R であるが、V A L - T Y R、I L E - L Y S、または I L E - P H E である場合もある。

長さは通常、7 残基である。

【 0 1 7 9 】

L C D R 3 :

開始 - L 2 の末端の通常 3 3 残基後ろ。

前の残基は、C y s である。

後ろの配列は、P H E - G L Y - X - G L Y である。

長さは、7 ~ 1 1 残基である。

【 0 1 8 0 】

H C D R 1 :

開始 - 残基 2 6 (C Y S の 4 残基後ろ) 前後に [C h o t h i a / A b M 定義]、K a b a t 定義は、5 残基後ろで始まる。

前の配列は、C Y S - X - X - X である。

後ろの残基は T R P であり、典型的には V A L が続くが、I L E または A L A も続き得る。

長さは、A b M 定義によると 1 0 ~ 1 2 残基であるが、C h o t h i a 定義では最後の 4 残基を除外する。

【 0 1 8 1 】

H C D R 2 :

開始 - K a b a t / A b M 定義の C D R - H 1 の末端の 1 5 残基後ろ。

前の配列は通常、L E U - G L U - T R P - I L E - G L Y (配列番号 1) であるが、いくつかの変形が可能である。

後ろの配列は、L Y S / A R G - L E U / I L E / V A L / P H E / T H R / A L A - T H R / S E R / I L E / A L A である。

長さは、K a b a t 定義によると 1 6 ~ 1 9 残基である (A b M 定義は 7 残基より早く終わる)。

【 0 1 8 2 】

H C D R 3 :

開始 - C D R - H 2 の末端の 3 3 残基後ろ (C Y S の 2 残基後ろ)。

前の配列は、C Y S - X - X (典型的には C Y S - A L A - A R G) である。

後ろの配列は、T R P - G L Y - X - G L Y である。

長さは、3 ~ 2 5 残基である。

【 0 1 8 3 】

C D R の外側にあるが、それでもなお結合部位の裏打ちの一部である側鎖を有する (すなわち、結合部位を通して結合することが可能である) ことによって結合部位の一部を構成する特定の抗体におけるアミノ酸残基の正体は、分子モデリングおよび X 線結晶学等の当該技術分野でよく知られた方法を使用して決定することができる。例えば、R i e c h

10

20

30

40

50

mann et al., (1988) Nature, 332: ; 323 - 327 を参照されたい。

【0184】

キメラ抗体は、抗体の1つ以上の領域がある種の動物に由来し、かつ抗体の1つ以上の領域が異なる種の動物に由来するものである。好ましいキメラ抗体は、霊長類免疫グロブリン由来の領域を含むものである。ヒトの臨床使用のためのキメラ抗体は典型的には、ヒト由来の定常領域と共に、非ヒト動物、例えば、齧歯類由来の変領域を有すると理解されている。対称的に、ヒト化抗体は、ヒト免疫グロブリン由来の変領域の大部分またはすべておよびヒト免疫グロブリン由来の定常領域すべてと共に、非ヒト抗体由来のCDRを用いる。ヒトキメラ抗体は典型的には、齧歯類由来の変領域を有すると理解されている。典型的なヒトキメラ抗体は、齧歯類抗体に由来する重鎖および軽鎖両方の変領域と共に、ヒト重鎖定常領域およびヒト軽鎖定常領域を有する。キメラ抗体は、ヒト定常領域の天然のアミノ酸配列および天然の齧歯類変領域配列に対する若干の変化を含んでもよい。キメラ抗体およびヒト化抗体を、CDR移植手法（例えば、米国特許第5,843,708号、同第6,180,370号、同第5,693,762号、同第5,585,089号、同第5,530,101号を参照されたい）、鎖シャッフリング戦略（例えば、米国特許第5,565,332号、Rader et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998) 95: 8910 - 8915）、分子モデリング戦略（米国特許第5,639,641号）等を含む当該技術分野でよく知られた方法で調製してもよい。

10

20

【0185】

2つの鎖の抗体の場合に本明細書で使用される「ヒト化抗体」は、少なくとも1つの鎖がヒト化されている抗体である。ヒト化抗体鎖は、フレームワーク領域のうち1つ以上がヒトである変領域を有する。一本鎖であるヒト化抗体は、鎖が、フレームワーク領域のうち1つ以上がヒトである変領域を有する抗体である。ヒト化抗体鎖またはその断片の変領域の非ヒト部分は、非ヒト源、具体的には、典型的に齧歯類起源の非ヒト抗体に由来する。ヒト化抗体に対する非ヒトの寄与は、典型的には、1つ（または複数）のヒト免疫グロブリン（複数可）に由来するフレームワーク領域中に散在する少なくとも1つのCDR領域の形態でもたらされる。さらに、フレームワーク支持残基を改変し、結合親和性を保存してもよい。ヒト化抗体は、定常領域（例えば、軽鎖の場合には、少なくとも1つの定常領域またはその部分、および重鎖の場合には、好ましくは3つの定常領域）をさらに含んでもよい。ヒト化抗体の定常領域は、存在する場合には、通常ヒトである。

30

【0186】

ヒト化抗体は、定常領域（例えば、軽鎖の場合には、少なくとも1つの定常領域またはその部分、および重鎖の場合には、好ましくは3つの定常領域）をさらに含んでもよい。ヒト化抗体の定常領域は、存在する場合には、通常ヒトである。

【0187】

ヒト化抗体はさらに、そのフレームワーク領域のうち1つ以上がヒトまたは霊長類アミノ酸を有する変領域を有する抗体を指してもよい。さらに、フレームワーク支持残基を改変し、結合親和性を保存してもよい。「ヒト化抗体」を入手するための方法は当業者によく知られている。（例えば、Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 10029 - 10032 (1989), Hodgson et al., Bio/Technology, 9: 421 (1991)を参照されたい）。

40

【0188】

「ヒト化抗体」を、例えばウサギ等の大型動物における親和性が成熟したヒト様ポリクローナル抗体の産生を可能にする、新規の遺伝子操作手法によって入手することもできる（<http://www.rctech.com/bioventures/therapeutic.php>）。

【0189】

50

「完全ヒト抗体」または「ヒト」抗体という用語は、ヒト抗体遺伝子を保有する遺伝子導入マウスまたはヒト細胞由来の抗体を指すことが意味される。しかしながら、ヒト免疫系に対して、「完全ヒト」、「ヒト」、および「ヒト化」抗体間の違いは、取るに足らないか、または存在せず、したがって、3つすべては、等しく有効および安全であり得る。

【0190】

本明細書で使用される場合、「定常領域(CR)」という用語は、免疫グロブリンの定常領域遺伝子を指す。定常領域遺伝子は、エフェクター機能を付与する抗体分子の部分をコードする。キメラヒト抗体およびヒト化抗体について、典型的には非ヒト(例えば、マウス)の定常領域は、ヒト定常領域によって置換される。主題のキメラまたはヒト化抗体の定常領域は典型的に、ヒト免疫グロブリンに由来する。重鎖定常領域は、5つのアイソタイプ： γ 、 μ 、 δ 、 ϵ 、または μ のうちのいずれかから選択することができる。さらに、(重鎖のIgGサブクラス等の)様々なサブクラスの重鎖は、異なるエフェクター機能に参与し、このため所望の重鎖定常領域を選ぶことによって、所望のエフェクター機能を持つ抗体を産生することができる。本発明の範囲内で使用され得る定常領域は、 $\gamma 1$ (IgG1)、具体的には、 $\gamma 1$ (IgG1)アイソタイプ、 $\gamma 1$ N297G(IgG1N297G)、 $\gamma 3$ (IgG3)、および特に $\gamma 4$ (IgG4)のFc領域である。軽鎖定常領域は、 κ または λ 型、好ましくは λ 型であり得る。1つの実施形態において、軽鎖定常領域は、ヒト定常鎖であり(Heiter et al. (1980) Cell 22:197-207)、かつ重定常鎖は、ヒトIgG4定常鎖である。

【0191】

「モノクローナル抗体」もまた、当該技術分野でよく認知されており、実験室で単一のクローンから大量産生された抗体を指し、ただ1つの抗原を認識する。モノクローナル抗体は典型的に、通常の短寿命の抗体産生B細胞を、癌細胞等の急速増殖性細胞(「不死」細胞と呼ばれることもある)と融合させることによって作製される。その結果得られるハイブリッド細胞またはハイブリドーマは、急速に増加して、大量の抗体を産生するクローンを作製する。本発明の目的において、「モノクローナル抗体」は、完全な単クローン性にはまだ達していない母クローン(mother clone)によって産生される抗体も含むものと理解されるべきである。

【0192】

使用されるような、「ハイブリッド形成する」という用語は、従来ハイブリッド形成条件、好ましくは、5倍SSPE、1%SDS、1倍デンハート液を溶液として用い、および/またはハイブリッド形成温度が35~70、好ましくは65であるハイブリッド形成条件を指す。ハイブリッド形成後、洗浄を好ましくは、最初に2倍SSC、1%SDSを用いて、その後0.2倍SSCを用いて、35~70の温度で、好ましくは65で実行する(SSPE、SSC、およびデンハート溶液の定義に関しては、前に引用された箇所のSambrook et al.を参照されたい)。例えば、上記のSambrook et al.において記載されるストリンジェントなハイブリッド形成条件が、特に好ましい。特に好ましいストリンジェントなハイブリッド形成条件は、例えば、ハイブリッド形成および洗浄が、上記で示したように65で生じる場合に存在する。例えば、ハイブリッド形成および洗浄が45で実行されるストリンジェントでないハイブリッド形成条件は、好ましくなく、35の場合はさらに好ましくない。

【0193】

2つの配列間の「相同性」は、配列同一性によって決定される。互いに比較しようとする2つの配列の長さが異なる場合、配列同一性は好ましくは、長い方の配列のヌクレオチド残基と同一である短い方の配列のヌクレオチド残基のパーセンテージに関係する。配列同一性は、Bestfitプログラム(Wisconsin Sequence Analysis Package, Version 8 for Unix, Genetic Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive Madison, WI 53711)等のコンピュータプログラムの使用によって慣例的に決定することができる。Bestfitは

、2つの配列間で最も高い配列同一性を有するセグメントを見つけ出すために、Smith and Waterman, *Advances in Applied Mathematics* 2 (1981), 482 - 489の局所相同性アルゴリズムを利用する。ある特定の配列が本発明の参照配列に対して例えば95%の同一性を有するか否かを判定するために、Bestfitまたは別の配列アラインメントプログラムを用いる場合には、パラメータは好ましくは、一致度 (percentage of identity) が参照配列の全長にわたって計算され、参照配列中のヌクレオチドの総数の最大で5%の相同性ギャップが許容されるように調整される。Bestfitを用いる場合には、いわゆる随意的パラメータは好ましくはそのプリセット (「デフォルト」) 値のままにする。所定の配列と本発明の上述の配列との間の比較において認められる偏差は、例えば、付加、欠失、置換、挿入、または組換えに起因し得る。そのような配列比較を、好ましくは、プログラム「fasta20u66」(William R. Pearsonおよびthe University of Virginiaによるバージョン2.0u66、1998年9月; W. R. Pearson (1990), *Methods in Enzymology* 183, 63 - 98, 添付例および<http://workbench.sds.c.edu/>もまた参照されたい)を用いて行うこともできる。この目的のために、「デフォルト」のパラメータ設定を用いてもよい。

10

【0194】

本発明による抗体は、(多価の場合に)同一なその結合部位の各々を有すると理解される、免疫グロブリンもしくは抗体であってもよく、または代替として、「二特異性抗体」もしくは「二機能性抗体」であってもよい。

20

【0195】

「二特異性抗体」または「二機能性抗体」は、2つの異なる重/軽鎖対および2つの異なる結合部位を有する人工的なハイブリッド抗体である。二特異性抗体は、ハイブリドーマの融合またはFab'断片の連結を含む種々の方法で産生することができる。例えば、Songsivilai & Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.* 79: 315 - 321 (1990); Kostelny et al., *J. Immunol.* 148, 1547 - 1553 (1992)を参照されたい。

【0196】

「抗原」という用語は、生物、具体的には動物、より具体的にはヒトを含む哺乳動物において免疫応答を誘発することができる実体またはその断片を指す。この用語は、抗原性または抗原性決定基に關与する免疫原および領域を含む。

30

【0197】

本明細書で使用される場合、「可溶性」という用語は、水性溶液中に部分的または完全に溶解することを意味する。

【0198】

また本明細書で使用される場合、「免疫原性」という用語は、免疫原性剤に対する抗体、T細胞、および他の反応性免疫細胞の産生を誘起するか、または強化し、およびヒトもしくは動物における免疫応答に寄与する物質を指す。

【0199】

免疫応答が起こるのは、個体が、治療される障害を緩和するか、もしくは軽減するために、投与された本発明の免疫原性組成物に対して十分な抗体、T細胞、および他の反応性免疫細胞を産生する場合である。

40

【0200】

本明細書で使用される場合、免疫原性という用語は、レシピエントに投与された際に免疫応答(体液性または細胞性)を誘起する抗原の能力の尺度を指す。本発明は、主題のヒトキメラまたはヒト化抗体の免疫原性を減少させる手法に関連している。

【0201】

減少した免疫原性のヒト化抗体とは、親抗体、例えば、マウス抗体と比較して減少した免疫原性を発現するヒト化抗体を指す。

50

【0202】

親抗体の結合特性を実質的に保持するヒト化抗体は、そのようなヒト化抗体を産生するために用いた親抗体によって認識される抗原に特異的に結合する能力を保持するヒト化抗体を指す。好ましくは、ヒト化抗体は、親抗体と同じか、または実質的に同じ抗原結合親和性および結合力 (avidity) を示す。理想的には、抗体の親和性は、親抗体の親和性の10%以上、より好ましくは約30%以上、および最も好ましくは、親和性は、親抗体の50%以上である。抗原結合親和性をアッセイするための方法は、当該技術分野でよく知られており、最大半量結合アッセイ、競合アッセイ、およびスキャッチャード解析を含む。好適な抗原結合アッセイを本出願に記載する。

【0203】

「逆突然変異」とは、ヒト化抗体をコードするヌクレオチド配列に導入された突然変異であり、この突然変異は、親抗体 (例えば、ドナー抗体、例えばマウス抗体) 中のアミノ酸に対応するアミノ酸を生じる。結果として得られる抗体の潜在的免疫原性を同時に最小化しつつ、親抗体の結合特性を実質的に保持するために、親抗体に由来するある特定のフレームワーク残基が本発明の抗体のヒト化の間ずっと保持されてもよい。本発明の1つの実施形態において、親抗体はマウス起源である。例えば、逆突然変異は、ヒトフレームワーク残基を親のマウス残基に変化させる。逆突然変異し得るフレームワーク残基の例には、カノニカル (canonical) 残基、界面充填残基、結合部位に近い稀な親残基、(CDRが基礎を置くプラットフォームを形成する) 「バーニアゾーン (Vernier Zone)」中の残基 (Foot & Winter, 1992, J. Mol. Biol. 224, 487-499)、およびCDR H3に近い残基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0204】

本明細書で使用される場合、「保存的变化」は、天然のタンパク質と比較した場合に、実質的に立体構造または抗原性が中立であり、それぞれ、突然変異体ポリペプチドの三次構造に最小限の変化をもたらすか、または突然変異体ポリペプチドの抗原決定基の最小限の変化をもたらす改変を指す。本発明の抗体および抗体断片に参照する場合、保存的变化は、抗体を本受容体に結合することができないようにしないアミノ酸置換を意味する。当業者であれば、立体構造および抗原性が中立である高い可能性を維持しつつ、どのアミノ酸置換を行うことができるかを予測することができる。そのような指針は、例えば、Berzofsky, (1985) Science 229: 932-940 および Bowie et al. (1990) Science 247: 1306-1310 に提供されている。立体構造および抗原性の中立性を維持する可能性に影響を及ぼす、考慮されるべき要因として、(a) 疎水性残基はタンパク質の内部に位置する可能性がより高いので、疎水性アミノ酸の置換が抗原性に影響を及ぼす可能性はあまり高くないこと、(b) 置換されたアミノ酸は天然のアミノ酸を構造的に模倣するので、物理化学的に類似したアミノ酸の置換が立体構造に影響を及ぼす可能性はあまり高くないこと、および(c) そのような保存によって、アミノ酸配列が機能的な重要性を有し得るということが示唆されるので、進化的に保存された配列の改変は立体構造に悪影響を及ぼす可能性が高いことが挙げられるが、これらに限定されない。当業者であれば、微小補体固定法 (micro complement fixation methods) (Wasserman et al. (1961) J. Immunol. 87: 290-295; Levine et al. (1967) Meth. Enzymol. 11: 928-936) 等の、しかしこれらに限定されない、よく知られたアッセイを用いて、および立体構造依存的なモノクローナル抗体を用いる結合研究 (Lewis et al. (1983) Biochem. 22: 948-954) を通じて、タンパク質構造の改変を評価することができる。

【0205】

「ハイブリドーマ」という用語は、当該技術分野において認識されている用語であり、当業者であれば、抗体産生細胞と、不死細胞、例えば、多発性骨髄腫細胞との融合によって産生された細胞を指すことを理解する。このハイブリッド細胞は、抗体の連続的な供給

10

20

30

40

50

をもたらすことができる。融合方法のより詳細な説明に関しては、上記の「モノクローナル抗体」の定義および以下の実施例を参照されたい。

【0206】

本明細書で使用される場合、「担体」という用語は、抗原ペプチドまたは超分子構築物を組み込み得るか、またはそれと会合し得、それによって抗原ペプチドまたはペプチドの一部をヒトまたは動物の免疫系に提示または曝露することができる構造を意味する。例えば小胞、粒子、または粒子体等、動物またはヒト療法において好適に用いられ得る任意の粒子を、本発明の状況において担体として用いることができる。

【0207】

「担体」という用語はさらに、抗原ペプチドを含む超分子抗原性構築物組成物が送達機構によって所望の部位に輸送され得る送達の方法を含む。このような送達系の一例では、金コロイド等のコロイド金属を使用する。

【0208】

本発明の超分子抗原性構築物組成物に用いられ得る担体タンパク質には、マルトース結合ペプチド「MBP」；ウシ血清アルブミン「BSA」；キーホールリンペットヘモシアニン「KLH」；オボアルブミン；フラジェリン；サイログロブリン；任意の種の血清アルブミン；任意の種の グロブリン；同系細胞；I a 抗原を有する同系細胞；ならびにD - および / または L - アミノ酸のポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0209】

さらに、「治療的有効量」または「薬学的有効量」という用語は、ヒトまたは動物に投与された場合に、そのヒトまたは動物において治療的効果をもたらすのに十分である、結合ペプチドの量を指す。有効量は、日常的な手順に従って当業者により容易に決定される。

【0210】

「pTau PHF」、「PHF」、および「対らせん状細線維」が本明細書において同義的に用いられ、電子顕微鏡で見ることができる160nmの周期でらせん体になる細線維の対を指す。幅は、10から22nmの間で異なる。PHFは、アルツハイマー病(AD)の神経原線維濃縮体および神経絨毛系における主構造である。PHFはまた、老人斑に関連付けられる変性神経突起のすべてではないが、一部において見られる場合がある。PHFの主な成分は、微小管関連タウタンパク質の高リン酸化形態である。PHFは、ジスルフィド結合した逆平行の高リン酸化タウタンパク質から部分的に成ってもよい。PHFタウは、そのC末端20アミノ酸残基の切頭型であってもよい。PHF形成の根底にある機構は不確定であるが、高タウのリン酸化は、それを微小管から離脱させ、PHFがニューロン内部に形成され得るタウのその可溶性プールを増加させる。

【0211】

本発明の範囲内において、本発明による抗原組成物に対する応答を誘発する抗体が、大いにT細胞非依存性ことが実証された。この点において、ヌードマウスモデルを使用し、ヌードマウスにワクチンを接種し、免疫されたヌードマウスにおいて、本発明による抗原組成物によって誘発されたA 特異的抗体応答を評価するために、抗体応答を測定した。ヌードマウスはFoxn1nu突然変異を持ち、およびその結果として、適切な胸腺の欠損による減少したT細胞機能を有する。

【0212】

本明細書で使用される場合、「薬学的有効量」は、治療される疾患、障害、もしくは状態、またはそれらと関連付けられる任意の合併症の症状を治癒するか、または少なくとも部分的に抑止するのに十分な薬学的組成物中の活性成分の用量を指す。

【0213】

本発明は、タウタンパク質の主要な病原性リンエピトープを認識し、かつそこに結合する結合ペプチドを提供する。具体的には、本発明は、ADを含むタウオパシーにおいて、シナプスおよび神経毒性の原因であると考えられているタウタンパク質上の直鎖状および立体構造の、単純および複合リンエピトープに対する特定の抗体を提供する。

10

20

30

40

50

【0214】

したがって、本発明は、1つの実施形態において、キメラまたはヒト化抗体もしくはその機能的断片に関し、その抗体は、哺乳類の、具体的にはヒトのタウタンパク質上またはその断片上のリンエピトープ、具体的には病原性タウタンパク質配座異性体を認識し、かつそこに特異的に結合するが、1つの実施形態において、対応する非リン酸化エピトープおよび/または非関連エピトープには結合せず、その結合ペプチドまたは抗体は、少なくとも10 nMの、具体的には少なくとも8 nMの、具体的には少なくとも5 nMの、具体的には少なくとも2 nMの、具体的には少なくとも1 nMの、具体的には少なくとも500 pMの、具体的には少なくとも400 pMの、具体的には少なくとも300 pMの、具体的には少なくとも200 pMの、具体的には少なくとも100 pMの、具体的には少なくとも50 pMの解離定数を有し、高い結合親和性を有する。

10

【0215】

本明細書で使用される場合、「可溶性タウ」タンパク質は、完全可溶化タウタンパク質/ペプチドモノマーの両方、またはタウ様ペプチド/タンパク質、または修飾もしくは切頭型タウペプチド/タンパク質、またはタウペプチド/タンパク質モノマーの他の誘導体、およびタウタンパク質オリゴマーから成るタンパク質を指す。「可溶性タウ」は、具体的には神経原線維濃縮体(NFT)を除外する。

【0216】

本明細書で使用される場合、「不溶性タウ」は、水溶性培地のインビトロおよび哺乳動物またはヒトの体のインビボの両方で、より具体的には脳で、不溶性であるオリゴマーまたはポリマー構造を形成する、タウペプチドもしくはタンパク質、またはタウ様ペプチド/タンパク質、または修飾もしくは切頭型タウペプチド/タンパク質、またはタウペプチド/タンパク質の他の誘導体の複数の凝集モノマーを指すが、具体的には、哺乳動物またはヒトの体で、より具体的には脳で、不溶性である、タウ、または修飾もしくは切頭型タウペプチド/タンパク質、またはそれらの誘導体の複数の凝集モノマーをそれぞれ指す。「不溶性タウ」は、具体的には神経原線維濃縮体(NFT)を含む。

20

【0217】

本明細書で使用される場合、「単量体タウ」または「タウモノマー」は、凝集複合体を持たずに水溶性培地で完全に可溶化したタウタンパク質を指す。

【0218】

「凝集タウ」、「オリゴマータウ」、および「タウオリゴマー」は、水溶性培地のインビトロおよび哺乳動物またはヒトの体のインビボの両方で、より具体的には脳で、不溶性または可溶性であるオリゴマーまたはポリマー構造を形成する、タウペプチドもしくはタンパク質、またはタウ様ペプチド/タンパク質、または修飾もしくは切頭型タウペプチド/タンパク質、またはタウペプチド/タンパク質の他の誘導体の複数の凝集モノマーを指すが、具体的には、哺乳動物またはヒトの体で、より具体的には脳で、不溶性または可溶性である、タウ、または修飾もしくは切頭型タウペプチド/タンパク質、またはそれらの誘導体の複数の凝集モノマーをそれぞれ指す。

30

【0219】

「調節抗体」は、上昇したレベルの可溶性タウタンパク質および/または可溶性リン酸化タウタンパク質を含有する動物の、具体的には哺乳動物もしくはヒトの脳内、具体的には脳皮質および/もしくは海馬内の可溶性ならびに/または不溶性タウタンパク質の、具体的には可溶性リン酸化タウタンパク質の生物活性もしくはレベルを上方制御する(例えば、活性化もしくは刺激する)か、下方制御(例えば、阻害もしくは抑制する)か、またはさもなければ機能特性を変化させるかのいずれかであり得る、種々の実施形態において本明細書に記載の抗体またはその機能的断片を指す。調節抗体またはその機能的断片は、タウタンパク質または直接的または間接的のいずれかでそのタウタンパク質をコードするポリペプチドを調節するように作動する。ある特定の実施形態において、調節抗体またはその機能的断片は、上昇したレベルの可溶性タウタンパク質および/または可溶性リン酸化タウタンパク質を含有する動物の、具体的には哺乳動物もしくはヒトの脳内、具体的に

40

50

は脳皮質および/もしくは海馬内の可溶性および不溶性タウタンパク質の、具体的には可溶性リン酸化タウタンパク質のレベルを減少させる」。

【0220】

1つの実施形態において、本発明は、本明細書において記載および主張される実施形態のいずれか1つによる、キメラ抗体もしくはヒト化抗体、またはその結合ペプチドまたは抗体をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチド、またはそれらの組み合わせを、薬学的に許容される担体と共に治療的有効量で含む薬学的組成物を提供する。

【0221】

好適な薬学的担体、希釈剤、および/または賦形剤は、当該技術分野でよく知られており、例えば、リン酸緩衝食塩水、水、水/油性エマルジョン等のエマルジョン、様々な種類の湿潤剤、滅菌溶液等が挙げられる。

10

【0222】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「予防する」、「予防すること」、および「予防」という用語は、予防薬または治療薬の投与の結果生じる、対象における障害の1つ以上の症状の再発または開始の予防を指す。

【0223】

ヒト化抗体の構築

本発明は、本明細書に含まれる特定の実施形態の以下の詳細な説明を参照することによってより容易に理解され得る。本発明は、その特定の実施形態の具体的な詳細を参照して説明されるが、このような詳細は本発明の範囲を制限するものとみなされとは意図されない。

20

【0224】

天然の、もしくは修飾されたヒトまたは霊長類由来のフレームワーク領域中に埋め込まれた、ドナー抗体、例えばマウス抗体から入手可能な非ヒトCDRを含む、異なるHCVRおよびLCVR領域を設計してもよい。修飾は、具体的には、それぞれのサブグループ中のこの位置でより一般的に見出される非ヒト残基、具体的にはマウス残基によって、またはそれぞれのサブグループ中のこの位置でより一般的に見出されるものと類似の特性を有する残基によって、フレームワーク領域内の1つ以上のアミノ酸残基の交換に関してもよい。

【0225】

フレームワーク領域の修飾、フレームワーク配列は、抗原との相互作用のためにその正しい空間的配向にCDRを保持するように働き、そのフレームワーク残基は、時に抗原結合に関与することさえできる。本発明の1つの実施形態において、親和性が再形成された抗体中で保持される可能性を最大にするために、それらが齧歯類フレームワークの配列に最も類似するように選択されたヒトフレームワーク配列をさらに適応させるための方法が行われる。

30

【0226】

したがって、ヒトフレームワーク領域中のマウス残基を置換してもよい。具体的には、マウス残基を、重鎖可変(HCVR)領域のヒトフレームワーク領域中、47位もしくは94位または両方で、および軽鎖可変(LCVR)領域のヒトフレームワーク領域中、それぞれ、45位および/もしくは87位ならびに/または50位および/もしくは53位で、置換してもよい。

40

【0227】

1つの実施形態において、本発明は、本明細書において記載および主張される実施形態のいずれか1つによる、キメラ抗体もしくはヒト化抗体、またはその結合ペプチドまたは抗体をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチド、またはそれらの組み合わせを、薬学的に許容される担体と共に治療的有効量で含む薬学的組成物を提供する。

【0228】

好適な薬学的担体、希釈剤、および/または賦形剤は、当該技術分野でよく知られており、例えば、リン酸緩衝食塩水、水、水/油性エマルジョン等のエマルジョン、様々な種

50

類の湿潤剤、滅菌溶液等が挙げられる。

【0229】

本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体およびそれらの活性断片は、薬学的に許容される製剤に調製されてもよく、既知の技術を用いて、薬学的に許容される担体、希釈剤、および/または賦形剤を含んでもよい。例えば、本発明による、本明細書に記載の抗体は、薬学的に許容される担体、希釈剤、および/または賦形剤と組み合わせ、治療的組成物を形成する。好適な薬学的担体、希釈剤、および/または賦形剤は、当該技術分野でよく知られており、例えば、リン酸緩衝食塩水、水、水/油性エマルジョン等のエマルジョン、様々な種類の湿潤剤、滅菌溶液等が挙げられる。

【0230】

本発明による薬学的組成物の製剤化は、当業者に知られている標準的な方法に従って達成することができる。

【0231】

本発明の組成物は、好適な、薬学的有効量で固体、液体、またはエアロゾルの形態で対象に投与することができる。固体組成物の例には、丸剤、クリーム、および埋め込み型の投薬単位が含まれる。丸剤は、経口で投与することができる。治療用クリームは、局所的に投与することができる。埋め込み型の投薬単位は、局所的に、例えば腫瘍部位に投与することができる、または治療用組成物の全身放出のために、例えば皮下に埋め込むことができる。液体組成物の例には、筋肉内、皮下、静脈内、動脈内への注射に適した製剤、ならびに局所投与用および眼内投与用の製剤が挙げられる。エアロゾル製剤の例には、肺への投与を目的とした吸入用製剤が挙げられる。

【0232】

組成物は、標準的な投与経路によって投与することができる。一般に、組成物は、局所、経口、直腸内、鼻内、皮内、腹腔内、または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内）経路で投与することができる。

【0233】

さらに、組成物は、送達が望まれる部位、例えば腫瘍部位の近傍に埋め込まれるポリマーである生分解性ポリマー等の持続放出マトリックス中に組み入れることもできる。本方法は、単回投与、所定の間隔での反復投与、および所定の期間にわたる持続的投与を含む。

【0234】

本明細書で使用される場合、持続放出マトリックスは、酵素もしくは酸/塩基加水分解によって、または溶解によって分解可能な材料、通常はポリマーで作製されたマトリックスである。このマトリックスは、身体内に挿入されると、酵素および体液によって作用する。持続放出マトリックスは望ましくは、リポソーム、ポリラクチド（ポリ乳酸）、ポリグリコリド（グリコール酸のポリマー）、ポリラクチドコグリコリド（乳酸およびグリコール酸のコポリマー）、ポリ酸無水物、ポリ（オルト）エステル、ポリペプチド、ヒアルロン酸、コラーゲン、硫酸コンドロイチン、カルボン酸、脂肪酸、リン脂質、多糖、核酸、ポリアミノ酸、フェニルアラニン、チロシン、イソロイシン等のアミノ酸、ポリヌクレオチド、ポリビニルプロピレン、ポリビニルピロリドン、およびシリコーン等の、生体適合性を有する材料から選択される。好ましい生分解性マトリックスは、ポリラクチド、ポリグリコリド、またはポリラクチドコグリコリド（乳酸とグリコール酸のコポリマー）のいずれかのうち1つのマトリックスである。

【0235】

組成物の投薬量が、例えば、治療される状態、用いる特定の組成物等の様々な要因、ならびに、患者の体重、大きさ、性別、および全般的健康状態、体表面積、投与しようとする特定の化合物または組成物、同時に投与する他の薬物、および投与の経路等の他の臨床的因子に依存することは、当業者にはよく知られている。

【0236】

本発明による組成物は、例えば、アルツハイマー病に關与するアミロイド タンパク質

10

20

30

40

50

等のアミロイドもしくはアミロイド様タンパク質に関連付けられる疾患および障害の一群である、タウオパシーの、および/またはアミロイド症の薬物療法において使用される既知の化合物等の生物活性物質または化合物を含む他の組成物と組み合わせて投与してもよい。

【0237】

他の生物活性物質または化合物は、本発明による治療用ワクチンと同じもしくは類似した機構により、または無関係の作用機構によって、または多様な関係するおよび/もしくは無関係の作用機構により、その生物学的効果を発揮し得る。

【0238】

概して、他の生物活性化合物には、中性子透過促進剤、精神治療薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、カルシウムチャンネル遮断薬、生体アミン、ベンゾジアゼピン系精神安定薬、アセチルコリンの合成、貯蔵、または放出促進剤、アセチルコリンシナプス後受容体作動薬、モノアミンオキシダーゼAまたはモノアミンオキシダーゼB阻害剤、N-メチル-D-アスパラギン酸グルタミン酸受容体拮抗薬、非ステロイド性抗炎症薬、抗酸化薬、およびセロトニン受容体拮抗薬が含まれ得る。

10

【0239】

具体的には、生物活性剤または化合物は、抗体、具体的にはモノクローナル抗体およびその活性断片を含む本発明による結合ペプチド、ならびに任意に、薬学的に許容される担体および/または希釈剤および/または賦形剤、ならびに疾患の治療のための指示と共に、酸化ストレスに対する化合物、抗アポトーシス化合物、金属キレート剤、ピレンゼピンおよび代謝産物等のDNA修復阻害剤、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸(3APS)、1,3-プロパンジスルホン酸(1,3PDS)、セクレターゼ活性化剤、[]-および7-セクレターゼ阻害剤、タウタンパク質、神経伝達物質、/3シート破壊剤、抗炎症分子、例えば、クロザピン、ジブラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール、もしくはオランザピン等の「非定型抗精神病薬」、またはタクリン、リバスチグミン、ドネペジル、および/もしくはガラントミン等のコリンエステラーゼ阻害剤(ChEI)、ならびに例えば、ビタミンB12、システイン、アセチルコリンの前駆体、レシチン、コリン、イチョウ、アシエチル(acetyl)-L-カルニチン、イデベノン、プロペントフィリン、またはキサンチン誘導体等の他の薬物および栄養補助剤から成る群から選択される少なくとも1つの化合物を含み得る。

20

30

【0240】

さらなる実施形態において、本発明による組成物は、抗体、具体的にはモノクローナル抗体およびその活性断片を含む本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体、ならびに任意に、薬学的に許容される担体および/または希釈剤および/または賦形剤と共に、ナイアシンまたはメマンチンを含み得る。

【0241】

本発明のなお別の実施形態において、本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはその活性断片、ならびに任意に、薬学的に許容される担体および/または希釈剤および/または賦形剤と共に、幻覚、妄想、思考障害(顕著な思考錯乱、脱線、脱線思考によって顕在化する)、および奇異なまたは混乱した行動、ならびに快感消失症、感情鈍麻、無感情、および引きこもりを含む陽性または陰性の精神病症状を治療するための、例えばクロザピン、ジブラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン等の「非定型抗精神病薬」を含む、組成物が提供される。

40

【0242】

本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体に添加する組成物において好適に用いられ得る他の化合物は、例えば、治療薬標的(36~39ページ)、アルカンスルホン酸およびアルカノールスルホン酸(39~51ページ)、コリンエステラーゼ阻害薬(51~56ページ)、NMDA受容体拮抗薬(56~58ページ)、エストロゲン(58~59ページ)、非ステロイド性抗炎症薬(60~61ページ)、抗酸化薬(61~62ページ)、ペルオキシソーム増殖物質活性化受容体(PPAR)作動薬(63~67ページ)、コ

50

レステロール低下剤（68～75ページ）、アミロイド阻害剤（75～77ページ）、アミロイド形成阻害剤（77～78ページ）、金属キレート剤（78～79ページ）、抗精神病薬および抗鬱薬（80～82ページ）、栄養補助剤（83～89ページ）、ならびに脳中の生物活性物質の利用能を増加させる化合物（89～93ページ）、およびプロドラッグ（93および94ページ）を含む国際公開第2004/058258号（特に16および17ページを参照されたい）に記載されており、この文献、特に上記のページに記載の化合物は参照により本明細書に組み込まれる。

【0243】

タンパク質性の薬学的活性物質は、1用量当たり1ng～30mgの量で存在し得る。概して、投与の管理体制は、本発明による抗体が、0.1μg～10mgの範囲、具体的には1.0μg～1.0mgの範囲、より具体的には1.0μg～100μgの範囲にあるべきであり、これらの範囲内にあるすべての個々の数も同じく本発明の一部である。投与が連続注入によって行われる場合には、より適切な投薬量は、体重1kg、1時間当たり0.01μg～10mgの範囲にあってよく、これらの範囲内にあるすべての個々の数も同じく本発明の一部である。

10

【0244】

投与は、概して、親らしく（parentally）、例えば静脈内または皮下である。非経口的投与のための調製物には、滅菌された水性または非水性溶液、懸濁液、およびエマルジョンが含まれる。非水性溶媒には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、およびオレイン酸エチル等の注射可能な有機酸エステルが含まれるが、それらに限定されない。水性溶媒は、食塩液および緩衝培養液を含む、水、アルコール性/水性溶液、エマルジョン、または懸濁液からなる群から選ぶことができる。非経口媒体としては、塩化ナトリウム溶液、リンガーデキストロース、デキストロースおよび塩化ナトリウム、乳酸化リンガー液または固定油が挙げられる。静脈内媒体としては、液体および栄養補充薬、電解質補充薬（例えば、リンガーデキストロースに基づくもの）、ならびにその他が挙げられる。例えば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート化剤、および不活性ガス等の保存剤が、存在してもよい。

20

【0245】

薬学的組成物はさらに、例えば、血清アルブミンまたは免疫グロブリン、特にヒト起源のもの等のタンパク質性担体を含んでもよい。本発明の薬学的組成物中に、さらなる生物活性物質が、その意図した用途に応じて存在してもよい。

30

【0246】

結合標的が脳に位置する場合、本発明のある特定の実施形態は、血液脳関門を横断するその活性断片を含む本発明によるキメラ抗体またはヒト化抗体を提供する。ある特定の神経変性疾患は、血液脳関門の透過性の増加と関連しており、その抗体または活性断片を含む本発明による結合ペプチドを脳に容易に導入させることができる。血液脳関門が無傷のままである場合、物理的方法、脂質に基づく方法、ならびに受容体およびチャネルに基づく方法を含むが、これらに限定されない、血液脳関門を横断して分子を輸送するためのいくつかの当該技術分野で知られた手法が存在する。

40

【0247】

血液脳関門を横断して本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはその活性断片を輸送する物理的方法として、血液脳関門を完全に回避するもの、または血液脳関門に開口部を創出することによるものが含まれるが、これらに限定されない。回避法として、脳内への直接注射（例えば、Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406 (2002)を参照されたい）ならびに脳内への送達装置の埋め込み（例えば、Gill et al., Nature Med. 9:589-595 (2003)およびGliadel Wafers（商標）, Guildford Pharmaceuticalを参照されたい）が挙げられるが、これらに限定されない。障壁内に開口を形成する方法としては、限定されないが、超音波（例えば、米国特許公開第2002/0038086号を参照されたい）、浸透圧（例えば、高張マンニト

50

ールの投与による (Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Vols 1 & 2, Plenum Press, N. Y. (1989) を参照されたい)、例えば、ブラジキニンまたは透過剤 A-7 による透過処理 (例えば、米国特許第 5, 112, 596 号、同第 5, 268, 164 号、同第 5, 506, 206 号、および同第 5, 686, 416 号を参照されたい)、ならびに結合ペプチドまたは抗原結合断片をコードする遺伝子を含むベクターによる血液脳関門にまたがるニューロンのトランスフェクション (例えば、米国特許公開第 2003/0083299 号を参照されたい) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0248】

血液脳関門を横断して、抗体、具体的にはモノクローナル抗体を含む本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはそれらの活性断片を輸送する脂質に基づく方法として、血液脳関門の血管内皮上の受容体に結合するその活性断片と共役しているリポソームの中に本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはそれらの活性断片をカプセル化すること (例えば、米国特許出願公開第 20020025313 号を参照されたい) と、低密度リポタンパク質粒子 (例えば、米国特許出願公開第 20040204354 号を参照されたい) またはアポリポタンパク質 E (例えば、米国特許出願公開第 20040131692 号を参照されたい) の中に抗体、具体的にはモノクローナル抗体を含む本発明による結合ペプチドまたはその活性断片をコーティングすることと、が挙げられるが、これらに限定されない。

【0249】

血液脳関門を横断して本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはその活性断片を輸送する受容体およびチャネルに基づく方法として、グルコシルチコイド遮断薬を用いて血液脳関門の透過性を増加させること (例えば、米国特許出願公開第 2002/0065259 号、同第 2003/0162695 号、および同第 2005/0124533 号を参照されたい)、カリウムチャネルを活性化すること (例えば、米国特許出願公開第 2005/0089473 号を参照されたい)、ABC 薬物トランスポーターを阻害すること (例えば、米国特許出願公開第 2003/0073713 号を参照されたい)、抗体をトランスフェリンでコーティングし、かつ 1 つ以上のトランスフェリン受容体の活性を調節すること (例えば、米国特許出願公開第 2003/0129186 号を参照されたい)、ならびに抗体を陽イオン化すること (例えば、米国特許第 5, 004, 697 号を参照されたい) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0250】

加えて、本発明の抗体は、BBB 受容体を利用するいくつかのもの (すなわち、トランスフェリン受容体、インスリン受容体、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 8、グルコーストランスポーター 1 (Glut1) 等) によって、血液脳関門 (BBB) を横断する受容体媒介輸送 (RMT) をうまく利用するように改変されてもよい (例えば、国際公開第 WO9502421 号を参照されたい)。例えば、本発明の抗体は、タウおよび BBB 受容体を標的化するように、多特異的に作製されてもよい。多特異性抗体の非限定的な例には、抗体の一方のアームが本発明の抗体断片であり、かつ抗体の他方のアームが BBB を横断する輸送を媒介する BBB 受容体を標的化する、二特異性抗体が挙げられる。BBB 受容体には、例えば、トランスフェリン受容体 (TfR)、インスリン受容体、インスリン様成長因子受容体 (IGF 受容体)、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 8 (LRP8)、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質 1 (LRP1)、グルコーストランスポーター 1 (Glut1)、およびヘパリン結合上皮成長因子様成長因子 (HB-EGF) が挙げられ得る。

【0251】

本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはそれらの活性断片、または本発明による薬学的組成物の単回投与または反復投与が、対象に長期間にわたって与えられ得る。投与の期間は、1 週間から最長 12 か月、またはそれ以上であってもよい。この期間中、

10

20

30

40

50

結合ペプチド、抗体、または薬学的組成物は、1週間に1度、2週間、3週間、4週間毎に1度等、または治療される対象の必要性に応じてより高もしくは低頻度で投与され得る。

【0252】

さらなる実施形態において、本発明は、アルツハイマー病、クロイツフェルト・ヤコブ病、ボクサー認知症、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、およびプリオンタンパク質脳アミロイドアンギオパチー、外傷性脳損傷が挙げられるが、これらに限定されないタウおよびアミロイド病態の共在を示す疾患もしくは障害、ならびにグアム島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合、神経原線維濃縮体を伴う非グアム島人型運動ニューロン疾患、嗜銀性グレイン型認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維濃縮体、17番染色体に連鎖しパーキンソンニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラールフォルデン・シュバッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、淡蒼球橋黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎タングルのみの認知症、脳炎後パーキンソンニズム、筋緊張性ジストロフィーが挙げられるが、これらに限定されない明確なアミロイド病態を示さないさらなる疾患もしくは障害を含む、神経変性疾患または障害の異種群を含む、タウオパシー等の神経変性疾患または障害を含む、タウタンパク質関連疾患、障害、または状態の検出および診断のための方法およびキットを提供する。病理学的異常は、タウオパシーにおける主な脳病態である神経原線維病変の形成によって引き起こされるか、またはそれに関連し得る。

10

20

【0253】

さらに、本発明は、タウおよびアミロイド病態の共在を示す疾患もしくは障害を含む、神経変性疾患または障害の異種群を含むタウオパシー等の神経変性疾患または障害を含む、タウタンパク質関連疾患、障害、または状態に対する素因を診断するための、または患者における微小残存病変を監視するための、または本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体または本発明による、本明細書に記載の組成物を用いた治療に対する患者の応答性を予測するための方法およびキットを提供する。これらの方法には、生体試料またはインサイツ条件における物質を検出するか、または定量化するために一般的に使用される既知の免疫学的方法を含む。

30

【0254】

それを必要とする対象、具体的には哺乳動物、より具体的にはヒトにおける、タウおよびアミロイド病態の共在を示す疾患もしくは障害を含む神経変性疾患または障害の異種群を含むタウオパシー等の神経変性疾患または障害を含む、タウタンパク質関連疾患もしくは状態、またはタウタンパク質関連疾患もしくは状態に対する素因の診断は、試料中またはインサイツで、本発明の結合ペプチドの、具体的には抗体の、具体的にはモノクローナル抗体の、またはそれらの活性断片のタウタンパク質のエピトープへの免疫特異的結合を検出することによって実現することができ、それは、タウタンパク質を含有すると疑われる試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、タウタンパク質のエピトープと結合する抗体と接触させることと、抗体がタウタンパク質に結合し、免疫複合体を形成することを可能にすることと、免疫複合体の形成を検出することと、免疫複合体の存在または不在を試料または特定の身体部分もしくは部位におけるタウタンパク質の存在または不在と相互に関連付けることと、任意に、免疫複合体の量を正常対照値と比較することと、を含み、正常対照値と比較した免疫複合体の量の増加が、その対象が、タウタンパク質関連疾患または状態に罹患しているか、またはそれらを発症する危険性があることを示す。

40

【0255】

抗体、具体的にはモノクローナル抗体含む本発明による結合ペプチドおよびその活性断片、または本発明による組成物を用いた治療に続いて、対象、具体的には哺乳動物、より具体的にはヒトにおける微小残存病変を監視することは、試料中またはインサイツで、本発明の結合ペプチドの、具体的には抗体の、具体的にはモノクローナル抗体の、またはそれらの活性断片のタウタンパク質のエピトープへの免疫特異的結合を検出することによ

50

て実現することができ、それは、タウタンパク質を含有すると疑われる試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、タウタンパク質のエピトープと結合する抗体、具体的にはモノクローナル抗体を含む本発明による結合ペプチドおよびその活性断片と接触させることと、抗体、具体的にはモノクローナル抗体を含む本発明による結合ペプチドまたはその活性断片がタウタンパク質に結合し、免疫複合体を形成することを可能にすることと、免疫複合体の形成を検出することと、免疫複合体の存在または不在を試料または特定の身体部分もしくは部位におけるタウタンパク質の存在または不在と相互に関連付けることと、任意に、その免疫複合体の量を正常対照値と比較することと、を含み、正常対照値と比較したその免疫複合体の増加が、その対象が依然として微小残存病変に罹患している可能性があることを示す。

10

【0256】

対象、具体的には哺乳動物、より具体的にはヒトの本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体または本発明による組成物を用いた治療に対する応答性を予測することは、試料中またはインサイトで、結合ペプチドの、具体的にはモノクローナル抗体の、またはそれらの活性断片のタウタンパク質のエピトープへの免疫特異的結合を検出することによって実現することができ、それは、タウタンパク質を含有すると疑われる試料または特定の身体部分もしくは身体部位を、タウタンパク質のエピトープと結合する抗体、具体的にはモノクローナル抗体を含む本発明による結合ペプチドおよびその活性断片と接触させることと、本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはそれらの活性断片がタウタンパク質に結合し、免疫複合体を形成することを可能にすることと、免疫複合体の形成を検出することと、免疫複合体の存在または不在を試料または特定の身体部分もしくは部位におけるタウタンパク質の存在または不在と相互に関連付けることと、任意に、治療の開始前および開始後のその免疫複合体の量を比較することと、を含み、その免疫複合体の量の減少が、その患者が治療に対して応答性である高い可能性を有することを示す。

20

【0257】

タウおよびアミロイド病態の共在を示す疾患もしくは障害を含む、神経変性疾患または障害の異種群を含むタウオパシー等の神経変性疾患または障害を含むタウタンパク質関連疾患または状態に対する素因を診断するための、または患者における微小残存病変を監視するための、または患者の本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはそれらの活性断片、または本発明による、本明細書に記載の組成物を用いた治療に対する応答性を予測するためのタウタンパク質関連疾患または状態の診断において用いられ得る生体試料は、例えば、血清、血漿、唾液、胃液分泌物、粘液、脳脊髄液、リンパ液等の流体、または神経、脳、心臓、または血管組織等の生物から得られる組織もしくは細胞試料である。試料中のタウタンパク質の存在または不在を決定するために、例えば、検出用の二次試薬を使用する関節検出法を利用するアッセイ、ELISAおよび免疫沈殿、ならびに凝集アッセイ等の当業者に知られている任意のイムノアッセイを用いてもよい。これらのアッセイの詳細な説明は、例えば、Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1988 555-612, WO96/13590 to Maertens and Stuyver, Zrein et al. (1998) および 国際公開第WO96/29605号において示される。

30

40

【0258】

インサイトで診断のため、抗体を含む本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはそれらの活性断片を、本発明による抗体とアミロイドタンパク質上のエピトープ領域との特定の結合が生じ得るように、例えば、静脈内、皮下、鼻腔内、腹腔内、脳内、動脈内注射等の当該技術分野で既知の方法によって、診断される生物に投与してもよい。結合ペプチド/抗原複合体は、本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはその機能的断片に付された標識、あるいは任意の他の当該技術分野で知られた検出の方法を通して好都合に検出され得る。

【0259】

50

診断用途に、あるいはタウおよびアミロイド病態の共在を示す疾患もしくは障害を含む神経変性疾患または障害の異種群を含むタウオパシー等の神経変性疾患または障害を含むタウタンパク質関連疾患または状態に対する素因を診断するための、または患者における微小残存病変を監視するための、または抗体を含む患者の本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはそれらの活性断片、または本発明による、本明細書に記載の組成物を用いた治療に対する応答性を予測するための用途に用いられるイムノアッセイは、典型的に、標識化抗原、結合ペプチド、または検出用の二次試薬に依拠する。これらのタンパク質または試薬は、酵素、放射性同位体、ならびにコロイド金およびラテックスビーズ等の着色粒子を含むが、これらに限定されない蛍光性、発光性、および発色性物質を含む、当業者に一般に知られた化合物で標識化することができる。これらのうち、放射性標識化は、ほぼすべての種類のアッセイに用いることができ、最も多くのバリエーションを有する。酵素結合による標識化は、放射能を避けなければならない場合または迅速な結果が求められる場合に特に有用である。蛍光色素は、用いるために高価な装置を必要とするが、極めて感度の高い検出方法を提供する。これらのアッセイにおいて有用な結合ペプチドは、本明細書において開示され、特許請求されるものであり、抗体、具体的には、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、および親和性精製されたポリクローナル抗体が含まれる。

10

【0260】

あるいは、タンパク質AもしくはGまたは第2の抗体等の、免疫グロブリンに対する親和性を有する標識化物質との反応によって、本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはそれらの活性断片を間接的に標識化してもよい。本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはそれらの活性断片を第2の物質と結合させ、抗体と結合した第2の物質に対する親和性を有する標識化した第3の物質を用いて検出してもよい。例えば、本発明によるキメラ抗体もしくはヒト化抗体またはそれらの活性断片をビオチンと結合させ、標識化したアビジンまたはストレプトアビジンを用いて抗体-ビオチン結合体を検出してもよい。同様に、結合ペプチドをハプテンと結合させ、標識化した抗ハプテン結合ペプチドを用いて抗体-ハプテン結合体を検出してもよい。

20

【0261】

当業者であれば、本発明に従って採用され得るこれらのおよび他の好適な標識を把握しているであろう。結合ペプチドまたはその断片に対するこれらの標識の結合は、当業者に一般に知られた標準的な手法を用いて達成することができる。典型的な技法は、Kennedy, J. H., et al., 1976 (Clin. Chim. Acta 70: 1-31) および Schurs, A. H. W. M., et al. 1977 (Clin. Chim. Acta 57: 1-40) に記載されている。後者に言及されているカップリング法には、グルタルアルデヒド法、過ヨウ素酸法、ジマレイミド法、および他のものがあり、これらはすべて参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0262】

現行のイムノアッセイは、分析物の存在を検出するために、二重抗体法を利用しており、抗体は、検出可能な標識で標識化された第2の抗体との反応によって間接的に標識化される。第2の抗体は、好ましくは、モノクローナル抗体の由来となった動物の抗体と結合するものである。言い換えると、モノクローナル抗体がマウス抗体である場合には、標識化された第2の抗体は抗マウス抗体である。本明細書に記載のアッセイに抗体を用いる場合、この標識は好ましくは、抗体でコーティングされたビーズ、具体的には磁性ビーズである。本明細書に記載のイムノアッセイに抗体を用いる場合、標識は好ましくは、放射性、蛍光性、または電気化学発光性物質等の検出可能な分子である。

40

【0263】

分析物の存在の迅速な判定に適合されているために迅速フォーマットシステムと称されることが多い、代替的な二重抗体システムを、本発明の範囲内で用いてもよい。本システムは、抗体と分析物との間の高い親和性を必要とする。本発明の1つの実施形態によれば、タウタンパク質の存在は、それぞれがアミロイドタンパク質に対して特異的である一対

50

の抗体を用いて決定される。その対の抗体の一方は、本明細書において「検出抗体」と称され、その対の抗体の他方は本明細書において「捕捉抗体」と称される。本発明のモノクローナル抗体は、捕捉抗体または検出抗体のいずれとしても用いることができる。また、本発明のモノクローナル抗体は、単一のアッセイにおいて捕捉抗体および検出抗体の両方として用いることもできる。このため、本発明の1つの実施形態は、生体液の試料中のタウタンパク質を検出するために二重抗体サンドイッチ法を用いる。この方法では、分析物（タウタンパク質）を検出抗体と捕捉抗体との間にサンドイッチ状に挟み、捕捉抗体は固体支持体に不可逆的に固定される。検出抗体は、抗体-分析物サンドイッチの存在を同定し、そのようにして分析物の存在を同定するために、検出可能な標識を含み得る。

【0264】

例示的な固相物質には、ラジオイムノアッセイおよび酵素イムノアッセイの分野でよく知られているマイクロタイタープレート、ポリスチレンの試験管、磁性、プラスチック、またはガラスビーズ、およびスライドが挙げられるが、これらに限定されない。抗体を固相に対してカップリングさせるための方法も当業者によく知られている。さらに最近では、ナイロン、ニトロセルロース、酢酸セルロース、グラスファイバー、および他の多孔性ポリマー等の様々な多孔性材料が、固体支持体として採用されている。

【0265】

本発明はまた、上記で定義された組成物を含む、生物試料中のタウタンパク質を検出するための診断キットにも関する。さらに、本発明は、上記に定義された組成物に加えて、上記に定義された検出試薬も含む、後者の診断キットにも関する。「診断キット」という用語は一般に、当該技術分野で知られた任意の診断キットを指す。より具体的には、後者の用語は、Zreinら(1998)に記載された診断キットを指す。

【0266】

本発明による結合ペプチドを含む、タウタンパク質関連疾患および状態の検出および診断のための新規の免疫プローブおよび試験キットを提供することが、本発明のさらに別の目的である。免疫プローブに関しては、結合ペプチドを、好適なレポーター分子、例えば酵素または放射性核種に対して直接的または間接的に結合させる。試験キットは、本発明による1つ以上の結合ペプチドと、結合ペプチドをタウ抗原と結合させて免疫複合体を形成させ、かつ免疫複合体の存在または不在をアミロイドタンパク質の存在または不在と相互に関連付けるように免疫複合体の形成を検出する目的に用いるための説明書と、を収容する容器を含む。

【実施例】

【0267】

実施例 1 . E L I S A による h A C I - 3 6 - 2 B 6 - A b 1 および h A C I - 3 6 - 3 A 8 - A b 1 の T 4 ペプチドへの結合

1.1. 方法

1.1.1 リンタウ結合アッセイ

抗体の p T a u への結合を試験するために、E L I S A アッセイを用いた。N u n c M a x i S o r p 9 6 ウェルプレート (N u n c , D e n m a r k) を、1 0 μ g / m L の、セリン 4 0 9 をリン酸化した (T 4 . 5) またはリン酸化していない (T 4 . 6) タウ由来ペプチドであるタウ 4 0 1 - 4 1 8 でコーティングした。コーティングは、4 のリン酸緩衝食塩水 (P B S ; S i g m a - A l d r i c h . S w i t z e r l a n d) 中で一晩かけて行った。プレートを 0 . 0 5 % T w e e n 2 0 / P B S で十分に洗浄し、次いで、1 % ウシ血清アルブミン (B S A ; S i g m a - A l d r i c h) を含む 0 . 0 5 % T w e e n 2 0 / P B S を用いて 3 7 ° C で 1 時間ブロッキングした。次いで、試験される抗体を含む上清を 0 . 5 μ g / m L で開始する 8 倍数希釈で添加し、3 7 ° C で 2 時間インキュベートした。次いで、プレートを先に記載のように洗浄し、1 / 2 ' 0 0 0 希釈のアルカリホスファターゼ (A P) 結合ヤギ抗ヒト I g G (J a c k s o n I m m u n o R e s e a r c h L a b o r a t o r i e s , E n g l a n d) を 0 . 0 5 % T w e e n 2 0 / P B S 中に 3 7 ° C で 2 時間かけて添加した。洗浄後、プレートを p - ニトロフ

10

20

30

40

50

ェニルリン酸二ナトリウム六水和物 (pNPP; Sigma-Aldrich, Switzerland) ホスファターゼ基質溶液でインキュベートし、1時間のインキュベーションに続いて、マイクロプレートリーダー (Tecan, Switzerland) を用いて405nmで判定した。結果を光学密度 (O.D.) で表す。

【0268】

1.2. 結果

T4.5およびT4.6ペプチド上のヒト化抗体hACI-36-2B6-Ab1およびhACI-36-3A8-Ab1のpTau標的への結合を、ELISA直接法を用いて試験した。両方の抗体が標的に対して高い結合を示した(図1)。対応する非リン酸化タウペプチド(T4.6)に対しては、結合が観察されなかった。これは、抗体hACI-36-2B6-Ab1およびhACI-36-3A8-Ab1の標的に対する高い結合を実証する。

10

【0269】

実施例2. hACI-36-2B6-Ab1およびhACI-36-3A8-Ab1を用いたTAUPIRによる月齢20カ月の遺伝子導入タウオパシー (biGT) マウスの脳内でのpTauの染色

2.1. 方法

2.1.1 タウ遺伝子導入動物 (TAUPIR) からの脳切片における抗タウ抗体のタウ濃縮体に対する結合

使用する脳薄片は、老いた(月齢18カ月を上回る)二重遺伝子導入biGT (P301L変異を有するヒトタウの最長のアイソフォーム(441aa)を有する、TPLHマウスと交配させたGSK-3 遺伝子導入マウス)タウオパシーマウスから得た。脳切片をPBS中で5分間洗浄し、次いで、内因性のペルオキシダーゼ活性を遮断するために、1.5% H₂O₂を含むPBS:MeOH(1:1)中で、環境温度で15分間インキュベートした。切片をPBST(PBS/0.1% Triton X100)中で3回洗浄した後、それらをPBST+10% FCS(ウシ胎仔血清)ブロッキング溶液中で、室温で30分間インキュベートした。次いで、試験される抗体を含む無希釈の上清で、切片を4で一晩かけてインキュベートした。次に、HRP結合抗ヒトIgG4 (Invitrogen) 二次抗体を含むPBST/10% FCSを用いた室温で1時間のインキュベーションの前に、切片をPBST中で3回洗浄した。検出の前に切片をPBSTで3回洗浄し、50mMのTris/HCl(pH7.6)で5分間インキュベートした。切片をジアミノベンジジン(DAB:50mMのTris.HCl+3μlのH₂O₂ 30%中に1錠(10ml); MP Biomedicals, USA)で3分間インキュベートすることによって検出を行った。切片をPBST中で3回洗浄することにより、反応を停止した。次いで、切片をシラン処理されたガラスプレート上に移動し、保温プレート上で、50 で2時間空気乾燥した。Mayers ヘマトキシリン(Fluka Chemie, Switzerland)での1分間のインキュベーションを用いて対比染色を行い、その後、流れる水道水による4分間の洗浄ステップが続いた。1分間に、50%、70%、90%、および100%エタノール槽で2回、次いでキシロールに2回通すことにより、切片を脱水した。最後に、DePeX (BDH Chemicals Ltd., England)とともにガラスカバースリップの下にマウントした。

20

30

40

【0270】

2.2. 結果

ヒト化抗体hACI-36-2B6-Ab1およびhACI-36-3A8-Ab1 pTauの遺伝子導入タウオパシー (biGT) マウスの脳内への結合をTAUPIR染色によって評価した。抗体hACI-36-2B6-Ab1(図2Aおよび2B)およびhACI-36-3A8-Ab1(図3Aおよび3B)は、タウオパシーマウスの脳内に存在するタウ濃縮体および神経絨毛糸への結合を実証した。

【0271】

実施例3. 結合試験II: Biacore/SPRによる抗体親和性

50

3.1 方法

3.1.1 SPR 結合アッセイ

hACI-36-2B6-Ab1 とペプチド T4.5 との結合相互作用を評価するために、抗体 hACI-36-2B6-Ab1 をセンサーチップ上に固定化し、次いで、T4.5 を分析物として注入した。

【0272】

SPR 実験は、Biacore T100 器具 (GE Healthcare) 上で行われた。固定化用試薬 (EDC、NHS、およびエタノールアミン) ならびにセンサーチップ CM7 (カルボキシメチルデキストラン) は、GE Healthcare から購入した。ランニング緩衝液は、PBS (Dulbecco's PBS, Sigma) であつた。ペプチド T4.5 への結合に対し抗体を正しく適応させるために、抗体を、タンパク質 G を介してセンサー表面にカップリングした。このため、組換えタンパク質 G (Sigma) を水中のストック溶液 (2 mg/mL) から、10 mM の酢酸ナトリウム (pH 4.0) (GE Healthcare) で 50 µg/mL に希釈した。次いで、このタンパク質溶液を、EDC/NHS を用いて事前に活性化した CM7 センサーチップのフローセル (fc) 2 にカップリングした。カップリング後、エタノールアミンを表面にわたって通過させ、fc1 上の 9860 RU および fc2 上の 9492 RU の最終固定化レベルを得た。次いで、hACI-36-2B6-Ab1 を 10 mM のリン酸緩衝液 (pH 7.4) で 100 µg/mL に希釈し、8340 RU の固定化レベルを得るため、2 µL/分で 85 秒注入した。ペプチド T4.5 の注入前に平坦なベースラインを得ることを確実にするために、PBS をセンサー表面の上におよそ 2 時間流し、次いで、システムを 2 回 PBS で刺激した。ランニング緩衝液を用いた 2 倍段階希釈によって、ペプチド T4.5 の 5 つの濃度 (50 - 800 nM) をアッセイした。最低濃度から開始して注入を実施し、単一サイクル動態法を用いて 50 µL/分の流量で Fc1 および 2 の両方にわたって通過させた。各濃度のペプチドに対して会合および解離時間の両方は 90 秒で実施された。器具のノイズ、バルク屈折変化 (bulk refractive change)、およびカルボキシメチルデキストラン表面への非特異的結合を補正するために、Fc1 からの反応を Fc2 から差し引いた。数値積分用のアルゴリズムを使用して動態解析を、および Biacore T100 Evaluation ソフトウェアを使用して大域解析を実施した。曲線当て嵌めのため、すべてのデータを同時に 1:1 均質モデル (Langmuir) に当て嵌めた。

使用したペプチド

T4.5	H-K(Ac)K(Ac)-GDTS[PO3H2]PRHLS[PO3H2]NVSSTGSID-K(Ac)K(Ac)-NH2	lot CF09166
------	--------------------------------------------------------------	-------------

【0273】

3.2 結果

タウペプチドのヒト化抗体 hACI-36-2B6-Ab1 に対する結合を、SPR を使用してリアルタイムで監視した。抗体結合の会合および解離局面の解析を会合速度定数 (k_a)、解離速度定数 (k_d)、ならびに解離定数 K_D を決定するために使用することができた。ペプチド T4.5 の固定化された抗体 hACI-36-2B6-Ab1 に対する結合の動態解析を実施し、それは $0.54 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ の速い会合速度定数および $36.0 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ の解離速度定数を明らかにした (以下の表)。

リガンド	解析	会合速度定数 (k_a)(1/Ms)	解離速度定数 (k_d)(1/s)	解離定数 (K_D)(nM)
hACI-36-2B6-Ab1	T4.5	0.54×10^5	36.0×10^{-4}	67

【0274】

実施例 4 . エピトープマッピング

4.1 方法

4.1.1 エピトープマッピングアッセイ

抗リントウヒト化モノクローナル抗体のエピトープマッピングを、異なるリンおよび非リンペプチドライブラリーを用いるELISAによって実施した。予期されるエピトープを走査するペプチドライブラリーのアミノ酸配列を表5Aに示す。加えて、表5Bに示されるように、抗体に結合するペプチド配列の各残基をアラニン(Ala)で置換するペプチドライブラリーを生成した。各ライブラリーは、ペプチドワクチン中に存在するリンおよび非リン配列にまたがる短いビオチン化ペプチドで構成された。ペプチドライブラリーは、ANAWA Trading SAから購入した。製造業者(Mimotopes)の指示に従って、エピトープマッピングを行った。簡潔に、ストレプトアビジンでコーティングしたプレート(NUNC)を、0.1%BSAを含むリン酸緩衝食塩水(PBS)で、4℃で一晩かけてブロッキングした。PBS-0.05%Tween20での洗浄後、プレートを各ライブラリーからの異なるペプチドで、室温で1時間コーティングし、0.1%BSA、0.1%アジ化ナトリウムを含むPBS中で10μMの最終濃度まで希釈した。洗浄後、プレートを試験される抗体を用いて、2%BSAおよび0.1%アジ化ナトリウムを含むPBS中の異なる希釈で、室温で1時間インキュベートした。再びプレートを洗浄し、およびAP結合ヤギ抗ヒトIgG(Jackson Cat.109-055-098, Lot 95531)で、1/2000希釈で、室温で30分間~1時間インキュベートした。最終洗浄後、プレートをp-ニトロフェニルリン酸二ナトリウム六水和物(pNPP; Sigma-Aldrich, Buchs, Switzerland)ホスファターゼ基質溶液でインキュベートし、2時間のインキュベーションに続いて、ELISAプレートリーダーを用いて405nmで判定した。光学密度(O.D.)がバックグラウンドO.D.を少なくとも2倍上回る場合、結合は陽性であると考えられた。

10

20

【0275】

4.2 結果

ELISAを用いて表5Aおよび5Bに示されるペプチドへの結合に対するhACI-36-2B6-Ab1のエピトープを決定した。抗体hACI-36-2B6-Ab1のエピトープを、S409のリン酸化(pS409)ならびにタウアミノ酸残基、H407、pS409、N410、およびV411への優先的な結合を有するヒトタウ(TAU441)の最長のアイソフォームのアミノ酸残基404~411を含む領域に位置づけた。

30

【0276】

寄託：

以下の(大腸菌に形質転換される)細菌中のプラスミドを、AC Immune SA (PSE-EPFL Building B, 1015 Lausanne, Switzerland)の名において、Braunschweig, Inhofenstrasse 7 B, 38124 Braunschweigにある「Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ)」にブダペスト条約の条項に基づいて寄託した：

菌種名	寄託番号	寄託日
大腸菌 2B6A10C11-H	DSM 25743	2012年3月6日
大腸菌 2B6A10C11-L	DSM 25744	2012年3月6日
大腸菌 3A8A12G7-H	DSM 25745	2012年3月6日
大腸菌 3A8A12G7-L	DSM 25746	2012年3月6日

【表1】重鎖および軽鎖可変領域（HCVRおよびLCVR）ならびにCDRのアミノ酸配列

抗体名	ハイブリドーマ	HCVR	LCVR	HCVR CDR1	HCVR CDR2	HCVR CDR3	LCVR CDR1	LCV R CDR2	LCVR CDR3
hACI-36-3A8-Ab1	3A8A12G7	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVS CKASGYTFTDYYMNWVRQAP GQGLEWIGDINPNRGGTTYNQ KFKGRVTITVDKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCASYAVGY WGQGTITVTVSS (配列番号7)	DIVMTQPLSLPVTGPASPISIC RSSQRLVHSHGKTYLHWYLYQ KPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDP RFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYFCSQTAHFPPYTFGGGTK VEIK (配列番号8)	GYTFTDYY MN (配列番号1)	DINPNR GGTTY NQKFK G (配列番号2)	YYAVG Y (配列番号3)	RSSQRLV HSHGKT YLH (配列番号4)	KVSN RFS (配列番号5)	SQTAH FPYT (配列番号6)
hACI-36-2B6-Ab1	2B6A10C11	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVS CKASGYTFTDYYMNWVRQAP GQGLEWIGDINPNRGGTTYNQ KFKGRVTITVDKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCASYAVGY WGQGTITVTVSS (配列番号7)	DIVMTQPLSLPVTGPASPISIC RSSQSLVHSHGKTYLHWYLYQ KPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDP RFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYFCSQTAHFPPYTFGGGTK VEIK (配列番号9)	GYTFTDYY MN (配列番号1)	DINPNR GGTTY NQKFK G (配列番号2)	YYAVG Y (配列番号3)	RSSQSLV HSHGKT YLH (配列番号10)	KVSN RFS (配列番号5)	SQTAH FPYT (配列番号6)

10

20

30

40

【表2】重鎖および軽鎖（HおよびL）のヌクレオチド配列

抗体名	ハイブリドーマ	重鎖(H)	軽鎖(L)
hACI-36-3A8-Ab1	3A8A12G7	AAGCTTGGCCGACCATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGTAAAGGGCTCACAGTAGCAGGCTTGGAGTCTGGACATATAATGGGTGACAAATGACATCCACTTTGGCCTTCTCCACAGGTGTCCACTCCAGGTCCAGCTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTGAAGAAAGCTGGTCTCAGTGAAGGTCTCTGTAAGGCTTCTGGATATACCTTCACTGACTACTACATGAAGTGGTGAAGCAGGCCCCCTGGACAGGGCCCTTGAAGTGGAGATATAATCCTAACCCGGTGGAACTACTTACAACCAGAAATTCAGGGCAGGTTGACATCACTGTGGACAAGTCCACAGCCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCCGACTATACTGTGCAAGTTACTACCGGTGGTACTGGGGCCAAAGCACCACTGTGACAGTCTCCTCAGGTGAGTCTTACAACCTCTCTTCTTATTCAGCTTAATAGATTTACTGCAATTTGTGGGGGAAATGTGTGATCTGAATTCAGGTCAATGGGAGCCCCGGCTGATGCAGACAGACAGAAAGGTCATTGGGAGCCCCGGCTGATGCAGACAGCATCCTCAGTCCAGACTTCAATGGCCAGAGATTTATAGGATCCAGTTCTGGGGCAGCCAGGCTGACCTGGCTGGGGCAGGGAGGGGCTAAGGTGACGCAGGTGGCCAGCCAGGTGCACACCCAATGCCATGAGCCAGACACTGGACCCCTGCAATGGACCATCGCGGATAGACAAGAACCAGGGGCTCTGCGCCCTGGCCAGCTGTGCCACACCCGGGTCAATGGCACACCTCTTGCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCCTCCCTGGCCCTGCTCCAGATCGACCTCCGAGAGCACAGCCGACCTGGGTGCCTGTCAGGACTACTTCCCCGAACCCTGGTACGGTGTGGAACTCAGGGCCCTGACCAAGCGGTGCAACCTTCCCGGTGCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGGTGACCGTCCAGCAGCTTGGGCAGGAGACCTACACTGCAATGATCACAAGCCCCAGCAACACC	AAGCTTGGCCGACCATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGTAAAGGGCTCACAGTAGCAGGCTTGGAGTCTGGACATATAATGGGTGACAAATGACATCCACTTTGGCCTTCTCCACAGGTGTCCACTCCAGGTCCAGCTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTGAAGAAAGCTGGTCTCAGTGAAGGTCTCTGTAAGGCTTCTGGATATACCTTCACTGACTACTACATGAAGTGGTGAAGCAGGCCCCCTGGACAGGGCCCTTGAAGTGGAGATATAATCCTAACCCGGTGGAACTACTTACAACCAGAAATTCAGGGCAGGTTGACATCACTGTGGACAAGTCCACAGCCTACATGGAACCTCAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACCCGACTATACTGTGCAAGTTACTACCGGTGGTACTGGGGCCAAAGCACCACTGTGACAGTCTCCTCAGGTGAGTCTTACAACCTCTCTTCTTATTCAGCTTAATAGATTTACTGCAATTTGTGGGGGAAATGTGTGATCTGAATTCAGGTCAATGGGAGCCCCGGCTGATGCAGACAGACAGAAAGGTCATTGGGAGCCCCGGCTGATGCAGACAGCATCCTCAGTCCAGACTTCAATGGCCAGAGATTTATAGGATCCAGTTCTGGGGCAGCCAGGCTGACCTGGCTGGGGCAGGGAGGGGCTAAGGTGACGCAGGTGGCCAGCCAGGTGCACACCCAATGCCATGAGCCAGACACTGGACCCCTGCAATGGACCATCGCGGATAGACAAGAACCAGGGGCTCTGCGCCCTGGCCAGCTGTGCCACACCCGGGTCAATGGCACACCTCTTGCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCCTCCCTGGCCCTGCTCCAGATCGACCTCCGAGAGCACAGCCGACCTGGGTGCCTGTCAGGACTACTTCCCCGAACCCTGGTACGGTGTGGAACTCAGGGCCCTGACCAAGCGGTGCAACCTTCCCGGTGCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGGTGACCGTCCAGCAGCTTGGGCAGGAGACCTACACTGCAATGATCACAAGCCCCAGCAACACC

10

20

30

40

抗体名	ハイブリドーマ	重鎖(H)	軽鎖(L)
		<p>AAGTGGACAAGAGAGTTGGTGAGAGGCCAGCACAGGGAG GGAGGTGTGTGTTGGAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTGCCTG GACGACCCCGGTGTGACGCCAGCCAGCCAGGCGAGCAAG GCATGCCCATCTGTCTCCTCACCCGGAGGCTCTGACCACC CCACTCATGCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGATTCTCCACCA GGTCCGGGACCCACAGGCTGGATGCCCTACCCCGAGCC CTGGCATAACAGGGCAGGTGTGCTGCTCAGACCTGCCAAG AGCCATATCCGGGAGGACCTGCCCTGACCTAAGCCCAAC CCAAAGCCAACTCTCCACTCCCTCAGCTCAGACACCTTC TCTCCTCCAGATCGATCTGATCACTCCCAATCTTCTCTCT GCAGATCCAAATATGGTCCCCCGTGTCCCCATGCCCAAG TAAGCCAAACCCAGGCTCGCCCTCCAGCTCAAGCGGGACA GGTGCCTAGAGTAGCTGCATCCAGGACAGGCCCCAGCC GGGTGCTGACGCATCCACTCCATCTCTCTCAGCACCTGA GTTCTGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCG TGTGGTCAAGCGTCCCTCACCGTCCAGGACTGGCTGA ACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCCT CCCCCTCCATCGAATAAACCATCTCCAAGCCAAAGGTG GGACCCACGGGTGCGAGGGCCACATGGACAGAGGTCCAGC TCGGCCCAACCTCTGCCCTGGAGTGAACCGCTGTGCCAACC TCTGTCCCTACAGGGCAGCCCGAGAGCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGTCAAAGGCTTCTACCCCAAGCAGCATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAAGCCGGAGAACAACT ACAAGACCACCGCTCCCTGCTCGATCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACACAGAGGTTGGCAG GAGGGGAATGTCTTCTCATGTCCCGTGTGATGATGAGGCTCT GCACAAACCACTACACACAGAAAGCCCTCTCCCTGTCTCTGG</p>	<p>AGAGGGAGAAGTGGCCCCACCTGCTCCTCAGTTCAGCCTG ACCCCTCCCATCCTTTGGCCCTGACCCCTTTTCCACAGGG GACCTACCCCTATTGGGGTCTCCAGCTCATCTTCCACCTCA CCCCCTCCTCCTCCTGGCTTAAATAGCTAATGTTGGTCT GAGAAATGAATAATAAAGTGAATCTTTGCACTGTGGTCTCT CTCTTCTCCTCAATTAATAATTAATTAATCTGTGTGTTTACCAACT ACTCAATTTCTCTTAAGGGACTAAATATGTAGTCAATCCTA AGGGCATAACCATTATAAAATCACTCTCATTTATTTT ACCTATCATCCTCTGCAAGACAGTCCCTCCCTCAAACCCACA AGCCTTCTGCTCTCACAGTCCCTGGGCCATGGTAGGAGAG ACTTGTCTCCTGTGTTTCCCTCCCTCAGCAAGCCCTCATAGTC CTTTTAAAGGGTGACAGGTCTTACAGTCAATATATCCTTTGAT TCAATTCCTGAGAAATCAACCAAGCAAAATTTTCAAAGA AGAAACCTGTATAAAGAGAATCATTCATTGCAACATGATA TAAATAACAACAACAATAAAAGCAATTAATAAAACAACA ATAGGGAAATGTTAAAGTTCATCATGTTACTTAGACTTAATG GAATGTCATGCTTATTTACATTTTAAACAGTACTGAGGG ACTCCTGTCTGCCAAAGGCCGATTTGAGTACTTTCCACAACC TAATTTAATCCACACTATACTGTGAGATTAATAAACATTCATT AAAAATGTTGCAAAAGGTTCTATAAAGCTGAGAGACAAAATATA TTCTATAAAGTCAAGCAATCCCACTTCTAGA (配列番号 12)</p>

10

20

30

40

抗体名	ハイブリドーマ	重鎖(H)	軽鎖(L)
		GTTGATGAGTGCCAGGGCCGGCAAGCCCGCTCCCGGGC TCTCGGGTCCGGGAGGATGCTTGGCACGTACCCCGTCTA CATACTCCAGGCCACCCAGCATGGAATAAAGCACCCACC ACTGCCCTGGGCCCTGTGAGACTGTGATGGTCTTTCCACG GGTCAAGGCCGAGTCTGAGGCCCTGAGTGACATGAGGGAGGC AGAGCGGTCCCCTGTCCCCACACTGGCCCCAGGCTGTGCA GGTGTCCCTGGCCGCTAGGGTGGGCTCAGCCAGGGGCT GCCCTCGGCAGGTGGGGATTGGCAGCGTGGGCCCTCCCT CCAGCAGCAGGTACCTCGAG (配列番号 11)	
hA1-36-2B6-Ab1	2B6A10C11	AAGCTTGCCGCCACCATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTT CTGGTAGCAACAGCTACAGTAAGGGCTCACAGTAGCAG GCTTGAGTCTGGACATATAATGGGTGACAATGACATCCA CTTTGCCTTCTCCACAGGTGCCACTCCAGGTTCCAGCT GGTGCAATCTGGAGCCGAAGTGAAGAAGCTGGGCTCCTCAG TGAAGGTGCTGTAGGCTTCTGGATATACCTTCACTGACT ACTACATGAACCTGGGTGAGGCAGGCCCTGGACAGGGCCTT GAGTGGATTGGAGATATAATCCTAACCCGGTGGAACTAC TTACAACCAGAAATTCAAGGGCAGGTGACCATCACTGTGG ACAAGTCCACCAGCACAGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACCCGAGTCTATTACTGTGCAAGTTACTA CGCCGTGGGCTACTGGGGCCAAAGGCACCACCTGTGACAGTCT CCTCAGGTGAGTCTTACAACCTCTCTTCTATTCAGCTTA AATAGATTTACTGCAATTTGTTGGGGGAAATGTGTGTAT CTGAATTCAGGTCAATGGGAGCCCGGCTGATGCAGACAGAC CAGAAAGGTCAATGGGAGCCCGGCTGATGCAGACAGAC ATCCTCAGTCCAGACTTCAATGGCCAGAGATTTATAGGAT CCAGTTCTGGGGCAGCCAGGCTGACCTTGGCTGGGG CAGGGAGGGGGCTAAGGTGACGCAGGTGGCCAGCCAGG TGCACACCCAATGCCATGAGCCAGACACTGAGACCTTGCA TGGACCAATCGCGGATAGACAAGAACCCGAGGGGCTCTGCG CCCTGGGCCAGCTCTGTCCACACCCGGGTACACATGGCAC	AAGCTTGCCGCCACCATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTT TTGGTAGCAACAGCTACAGTAAGGGCTCACAGTAGCAGG CTTGAGGTCTGGACATATAATGGGTGACAATGACATCCA TTGCGCTTCTCCACAGGTGCCACTCCGATATCGTGATGA CCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCACCCCGGAGAGCCCCG CCTCCATCTGTGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTGCACAGTC ATGGAATAACCTATCTGCAATGGTACCTGCAGAAAGCCAGGC CAGTCTCCACAGCTCCTGATCTACAAAAGTTTCCAAACCGGTTT TCTGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGAC AGATTTACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATG TGGGATTTATTTCTGTCTCAAACCTGCACATTTTCCCTACAC CTTCCGAGGGGGACCAAGGTGAAATCAAACGTGAGTAG AATTTAAACTTTGCTTCCAGTTGGATCCACTAGTCCAGTG TGGTGAATTTCTAAAGCATTTAGTTTACTGCAAGGTCAGAAA ATCTTTGCCATAAGCATTTAGTTTACTGCAAGGTCAAGAAA GCATGCAAAAGCCCTCAGAAATGGCTGCAAAAGAGCTCCAA AACAAATTTAGAACTTTAATTAAGGAATAGGGGAAAGCTAGGA AGAAACTCAAAACATCAAGATTTAATAACGCTTCTTTGGTCT CCTTGTATAATTAATCTGGGATAAGCATGCTGTTTCTGTCT GTCCCTAAACATGCCCTGTGATTAATCCGAAACAAACACACCC AAGGGCAGAACTTTGTACTTAAACACCATCTCTGTTGCTTC TTTCTCAGGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTTCC

10

20

30

40

抗体名	ハイブリドーマ	重鎖(H)	軽鎖(L)
		<p>CACCTCTTGCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGCTCTTCCC CCTGGCCCTGCTCCAGATCGACCTCCGAGAGACACAGCCG CCCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTG ACGGTGTGCGTGAACACTCAGCGCCCTGACACAGCGGCGTGCA CACCTTCCCGGTGCTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAAGA AGACCTACACCTGCAACGTAGATCAAGCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGGTGAGAGGCCAGCACAGGGAG GGAGGTGTCTGTGGAAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTGCTG GACGCAACCCCGGTGTGCAAGCCAGCCAGCCAGGCGACGAAG GCATGCCCATCTGCTCCTCAAGCCGGAGGCTCTGACCACC CCACTCATGCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGATTTTCCACCA GGTCCGGGACCCAGCAGGCTGGATGCCCTACCCCAAGGCC CTGGCATAACAGGGCAGGTGTGGCTGCTCAGACCTGCCAAG AGCCATATCCGGGAGGACCTGCCCTCAGCTCAGCACCTTC CCAAAGGCCAAACTCTCCACTCCCTCAGCTCAGACACCTTC TCTCCTCCAGATCTGATCTGATCACTCCCAATCTCTCTCT GCAGATCCAAATATGGTCCCGGTGCCCTCCAGTCAAGCGGGACA TAAGCCAAACCCAGGCTCGCCCTCCAGTCAAGCGGGGACA GGTGCCTAGAGTAGCTGCATCCAGGGACAGGCCCCAGCC GGGTGTGACGCATCCACCCTCCATCTTCTCAGCACCTGA GTTCTGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCGCCCAAAACC CAAGGACACTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCG TGTGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCCAGGACTGGCTGA ACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAACAAAGGCT CCCGTCTCCATCGAAGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGTG GGACCCACGGGTGCGAGGGCCACATGGACAGAGGTCAGC TCGGCCCCACCTCTGCCCCTGGGAGTGAACCGCTGTGCCAAC TCTGTCCCTACAGGGCAGCCCCGGAGGCCACAGGTGTACAC</p>	<p>GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGT GTGCTGTGATAAATCTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTAC AGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAG GAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACACCTACA GCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGAGCAGACTACGAG AAACACAAAAGTCTACGCCCTGGGAAAGTCAACAGGGGAGAGTGT GAGCTGCCCGCTCACAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT AGAGGGAGAGAGTGCCTCCACCTGCTCCTCAGTTCACAGCCTG ACCCCTCCCATCCTTTGGCCCTCTGACCCCTTTTCCACAGGG GACCTACCCCTATTGGGGTCTCCAGCTCAICTTTACACCTCA CCCCCTCCCTCCTTGGCTTAAATTAATGCTAAATGTTGGAG GAGATGAATAAATAAAGTGAATCTTTGACACTGTGGTTCT CTCTTCTCTCAATTAATAAATTAATTAATCTGTGTTTTACCAACT ACTCAATTTCTCTTAAGGGACTAAATAATGATGATCATCCTA AGGGCATAAACCATTTATAAAGGACTAAATATGATGATCATCCTA ACCTATCATCTCTGCAAGAGAGTCCCTCCCTCAAACCCACA AGCCTTCTGCTCTCACAGTCCCTGGGCCATGGTAGGAGAG ACTTGTCTCTTGTGTTTTCCCTCCCTCAGCAAGCCCTCATAGTC CTTTTTAAGGGTGACAGGTCTTACAGTCAATATATCCTTTGAT TCAATTTCCCTGAGAAATCAACCAAGCAAAATTTTCAAAAAGA AGAAACCTGCTATAAAGAGAAATCAATTCATTGCAACATGATA TAAAATAACAACACAAATAAAGCAATTAATAAACAACA ATAGGGAAATGTTAAGTTCATCATGTTAGACTTAGACTTAATG GAATGTCATGCCTAATTTACATTTTAAACAGGACTAGGAGGG ACTCCTGTCTGCCAAGGGCCGTAATGAGTACTTTCCACAACC TAAATTAATCCACACTATACTGTGAGATTAAAACAATTCATT AAAAATGTTGCAAGGTTCTATAAAGCTGAGAGACAAATATA TTCTATAACTCAGCAATCCCACCTTCTAGA (配列番号 13)</p>

10

20

30

40

抗体名	ハイブリドーマ	<p>重鎖(H)</p> <p>CCTGCCCCATCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAAGGCTTCTACCCAGCGACATC GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGGAGAACAAC ACAAGACCACGCCTCCCGTCCGATTCGGACGGTCCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG GAGGGAAATGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACAGAGAAGCCTTCCCCTGTCTCTGG GTTGATGAGTGCCAGGGCCGGCAAGCCCCCGTCCCCCGGC TCTCGGGTCCGCGGAGGATGCTTGGCACGTACCCCCGTCTA CATACTCCCAGGCACCCAGCATGGAAATAAAGCACCCACC ACTGCCCTGGGCCCCGTGTGAGACTGTGATGGTCTTTCCACG GGTCAGGCCGAGTCTGAGGCCCTGAGTACATGAGGGAGGC AGAGCGGTCCCAGTGTCCCACACTGGCCCCAGGCTGTGCA GGTGTCCCTGGGCCCTAGGGTGGGCTCAGCCAGGGGCT GCCCTCGGCAGGTGGGGATTGGCAGCGTGGCCCCTCCCCT CCAGCAGCAGGTACCTCGAG</p> <p>(配列番号 11)</p>	<p>軽鎖(L)</p>
-----	---------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------

10

20

30

40

【表3】重鎖および軽鎖定常領域（HCおよびLC）のアミノ酸配列

抗体名	ハイブリドーマ	重鎖定常領域(HC)				軽鎖定常領域(LC)	
		CHI	ヒンジ	CH2	CH3		
hACI-36- 3A8- Ab1 および hACI-36- 2B6- Ab1	3A8A12G7 および/または 2B6A10C11	ASTKGPSVFLPLAP CSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGT KTYTCNVVDHKPS NTKVDKRV (配列番号 14)	ESKYGPPCPPCP (配列番号 15)	APEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFN TYRVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTIKAK (配列番号 16)	GQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNNHYTQKSLS LSLG (配列番号 17)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC (配列番号 18)	

10

20

30

40

【表 4】 タウ40とも称されるヒトタウ(441aa)の最長アイソフォーム

<p>タウ40とも称されるヒトタウ(441aa)の最長アイソフォーム(配列番号 19) 微小管関連タンパク質アイソフォーム2[ヒト] NCBI 参照配列:NP_005901.2</p>	<p>MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDDQGGYT MHQDQEGDTD AGLKESPLQT PTEDGSEEPG SETSDAKSTP TAEDVTAPLV DEGAPGKQAA AQPHTEIEPEG TTAEEAGIGD TPSLEDEAAG HVTQARMVSK SKDGTGSDDK KAKGADGKTK IATPRGAAPP GQKGGQANATR IPAKTPPAPK TPPSSGEPPK SGRSGYSSP GSPGTPGSR SRTPSLTPPT REPKKVAVVR TPPKSPSSAK SRLQTAPVPM PDLKNV KSKI GSTENLKHQP GGGKVQIINK KLDLSNVQSK CGSKDNIKHV PGGGSVQIVY KPVDLSKVT S KCGSLGNIHH KPGGGQVEVK SEKLDKDRV QSKIGSLDNI THVPGGKNKK IETHKLTFRE NAKAKTDHGA EIVYKSPVVS GDTSPRHLSN VSSTGSIDMV DSPQLATLAD EVSASLAKQG L (配列番号 19)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

20

30

40

【表5】抗体エピトープマッピングに用いたリンおよび非リンタウライブラリー配列。リンおよび非リン配列に対するペプチド走査ライブラリー (A)。必要な残基を決定するためのA1 a 走査ライブラリー (B)。

A

タウ (441)アミノ酸番号	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418
----------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

アミノ酸	G	D	T	S(p)	P	R	H	L	S(p)	N	V	S	S	T	G	S	I	D
ペプチド番号																		
T3.17	G	D	T	S(p)	P	R	H	L	S(p)	N	V	S	S	T	G	S	I	D
T4.11		D	T	S(p)	P	R	H	L	S(p)									
T4.12			T	S(p)	P	R	H	L	S(p)	N								
T4.13				S(p)	P	R	H	L	S(p)	N	V	S						
T4.14				S(p)	P	R	H	L	S(p)	N	V	S						
T4.15				S(p)	P	R	H	L	S(p)	N	V	S	S	T	G	S	I	D
T4.16				S(p)	P	R	H	L	S(p)	N	V	S	S	T	G	S	I	D
T4.17				S(p)	P	R	H	L	S(p)	N	V	S	S	T	G	S	I	D
T4.18				S(p)	P	R	H	L	S(p)	N	V	S	S	T	G	S	I	D
T4.19				S(p)	P	R	H	L	S(p)	N	V	S	S	T	G	S	I	D
T4.20				S(p)	P	R	H	L	S(p)	N	V	S	S	T	G	S	I	D

シチロニン

アミノ酸	G	D	T	S	P	R	H	L	S	N	V	S	S	T	G	S	I	D
ペプチド番号																		
T3.26	G	D	T	S	P	R	H	L	S	N	V	S	S	T	G	S	I	D
T4.21		D	T	S	P	R	H	L	S									
T4.22			T	S	P	R	H	L	S	N	V	S						
T4.23				S	P	R	H	L	S	N	V	S						
T4.24				S	P	R	H	L	S	N	V	S	S	T	G	S	I	D
T4.25				S	P	R	H	L	S	N	V	S	S	T	G	S	I	D
T4.26				S	P	R	H	L	S	N	V	S	S	T	G	S	I	D
T4.27				S	P	R	H	L	S	N	V	S	S	T	G	S	I	D
T4.28				S	P	R	H	L	S	N	V	S	S	T	G	S	I	D
T4.19				S	P	R	H	L	S	N	V	S	S	T	G	S	I	D
T4.20				S	P	R	H	L	S	N	V	S	S	T	G	S	I	D

シチロニン

B

ペプチド番号	405	406	407	408	409	410	411	412
T4-Ala.A1	P	R	H	L	S	N	V	S
T4-Ala.A2	P	R	H	L	S(p)	N	V	S
T4-Ala.A3	A	R	H	L	S(p)	N	V	S
T4-Ala.A4	P	A	H	L	S(p)	N	V	S
T4-Ala.A5	P	R	A	L	S(p)	N	V	S
T4-Ala.A6	P	R	H	A	S(p)	N	V	S
T4-Ala.A7	P	R	H	L	A	N	V	S
T4-Ala.A8	P	R	H	L	S(p)	A	V	S
T4-Ala.A9	P	R	H	L	S(p)	N	A	S
T4-Ala.A10	P	R	H	L	S(p)	N	V	A
T4-Ala.A11	P	A	A	L	S(p)	N	V	S
T4-Ala.A12	P	R	A	A	S(p)	N	V	S
T4-Ala.A13	P	A	H	A	S(p)	N	V	S
T4-Ala.A14	P	A	A	A	S(p)	N	V	S

10

【表 6】重鎖可変領域 (HCVR) の修飾アミノ酸配列

抗体名	HCVR
hACI-36-3A8-Ab1.v2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINP NRGGTTY NQKFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASY YAVGYWG QGTTVTVSS (配列番号 20)
hACI-36-2B6-Ab1.v2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINP NRGGTTY NQKFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASY YAVGYWG QGTTVTVSS (配列番号 21)

20

【表7】重鎖および軽鎖の完全長アミノ酸配列

抗体名	ハイブリドーマ	重鎖	軽鎖	
hACI-36-3A8-Ab1 (IgG4)	3A8A12G7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT DYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTT YNQKFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCASYYAVGYWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG (配列番号 24)	DIVMTQTPLSLPVT PGEPASISCRSSQRL VSHHGKTYLHWY LQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSG SSGTDFTLKISRV EAEDVGVYFCSQT AHFPYTFGGGKTV EIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNR GEC (配列番号 22)	10
hACI-36-2B6-Ab1 (IgG4)	2B6A10C11	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT DYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTT YNQKFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCASYYAVGYWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG (配列番号 25)	DIVMTQTPLSLPVT PGEPASISCRSSQSL VSHHGKTYLHWY LQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSG SSGTDFTLKISRV EAEDVGVYFCSQT AHFPYTFGGGKTV EIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNR GEC (配列番号 23)	20
hACI-36-3A8-Ab1.v2 (IgG4)		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT DYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTT YNQKFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCASYYAVGYWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL	DIVMTQTPLSLPVT PGEPASISCRSSQRL VSHHGKTYLHWY LQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSG SSGTDFTLKISRV EAEDVGVYFCSQT AHFPYTFGGGKTV EIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKA	30
				40

抗体名	ハイブリドーマ	重鎖	軽鎖
		HNHYTQKSLSLSLGK (配列番号 26)	DYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNR GEC (配列番号 22)
hACI-36-3A8-Abl.v3 (IgG1)		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT DYVMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTT YNQKFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 27)	DIVMTQTPLSLPVT PGEPAISCRSSQRL VHSHGKTYLHWY LQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYFCSQT AHFPYTFGGGTKV EIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNR GEC (配列番号 22)
hACI-36-3A8-Abl.v4 (IgG1 N297 G)		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT DYVMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTT YNQKFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 28)	DIVMTQTPLSLPVT PGEPAISCRSSQRL VHSHGKTYLHWY LQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYFCSQT AHFPYTFGGGTKV EIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNR GEC (配列番号 22)
hACI-36-2B6-Abl.v2 (IgG4)		EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT DYVMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTT YNQKFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGKTYTCNVNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK	DIVMTQTPLSLPVT PGEPAISCRSSQSL VHSHGKTYLHWY LQKPGQSPQLLIYK VSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYFCSQT AHFPYTFGGGTKV EIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAK

10

20

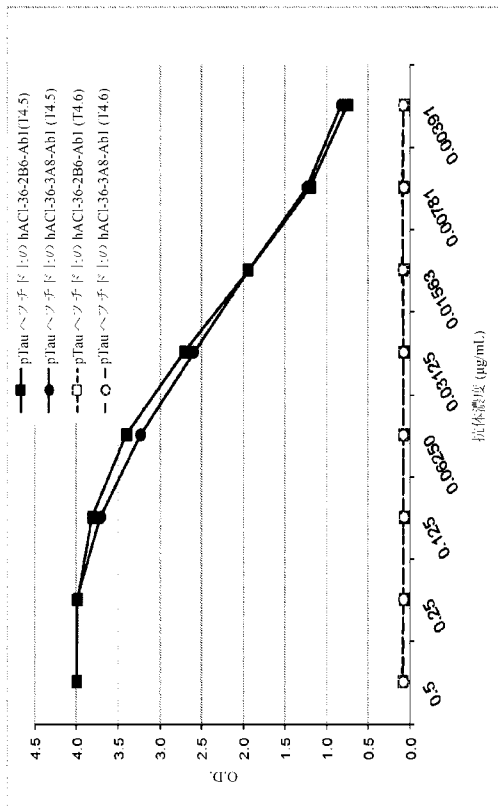
30

40

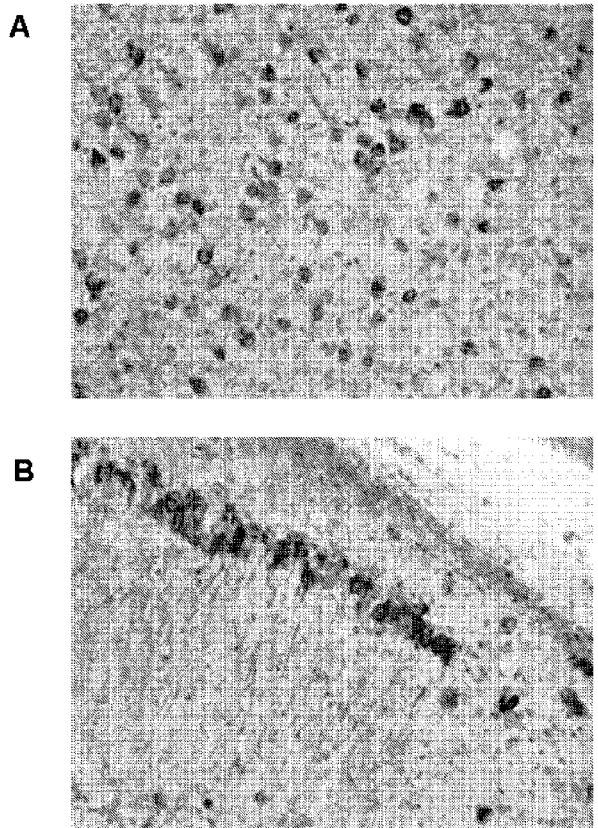
- Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1988 555-612
- Hodgson et al., (1991) Bio/Technology, 9:421
- Hoffmann R., et al (1997), Biochemistry, 36, 8114-8124.
- Jicha GA, Weaver et al (1999), J Neurosci 19:7486-7494.
- Kabat EA, Wu TT, Perry HM, Gottesman KS, Foeller C. Sequences of proteins of Immunological Interest, US Department of Health and Human Services, 1991
- Kennedy, J. H., et al., 1976 (Clin. Chim. Acta 70:1-31)
- Khaw, B. A. et al. (1982) J. Nucl. Med. 23:1011-1019
- Lewis et al., (2000) Nature Genetics, 25 :402-405 10
- Masliah et al., (2005) Neuron, 46(6), 857-68
- Masliah et al., (2011) PLoS ONE, Volume 6(4), e19338, pp- 1-17
- Muhs et al., (2007) Proc Natl Acad Sci USA, 104(23), 9810-5
- Muyllaert et al, (2006) Rev Neurol, 162(10), 903-907
- Muyllaert et al, (2008) Genes Brain Behav., Suppl. 1, 57-66
- Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Vols 1 & 2, Plenum Press, N. Y. (1989))
- Nicolau et al. (2002) Proc Natl. Acad. Sci USA 99, 2332-2337
- Nicoll et al., (2003) Nature Med, 9, 448-452
- Oddo et al., (2004) Neuron, 43, 321-332 20
- Queen et al., (1989) Proc. Natl Acad Sci USA, 86:10029-10032
- Papanastassiou et al., Gene Therapy 9: 398-406 (2002)
- Reig S., et al. (1995), Acta Neuropathol., 90, 441-447
- Ribe et al., (2005) Neurobiol Dis, 20(3), 814-22
- Roberson et al, (2007) Science, 316 (5825), 750-4
- Rosenmann et al., (2006) Arch Neurol, 63(10), 1459-67
- Rousseaux et al. Methods Enzymology, (1986) , Academic Press 121:663-69
- Schurs, A. H. W. M., et al. 1977 {Clin. Chim Acta 57:1-40
- Terwel et al., (2006) J Biol Chem, 280, 3963-3973
- Terwel et al, (2008) Am J pathol., 172(3), 786-98 30
- Urushitani et al., (2007) Proc. Natl Acad Sci USA, 104(79), 2495-500
- Vandebroek T., et al., "Phosphorylation and Aggregation of Protein Tau in Humanized Yeast Cells and in Transgenic Mouse Brain" ; 7th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Disease, Sorrento, Italy, March 9-13, 2005, pp 15-19
- Vandebroek T, et al (2006), J Biol Chem 281:25388-25397
- Vanhelmont T, et al (2010), FEMS Yeast Res 10:992-1005
- Wagner et al (2002) Journal of Liposome Research Vol 12(3), pp 259 - 270
- WO2010/115843 40
- WO 2004/058258
- WO 96/13590
- WO 96/29605
- U.S. Patent Publication No. 2002/0038086
- U.S. Patent Publication No. 2003/0083299
- U.S. Patent Publication No. 2002/0025313
- U.S. Patent Publication No 2004/0204354
- U.S. Patent Publication No 2004/0131692
- U.S. Patent Publication No 2002/0065259
- U.S. Patent Publication No 2003/0162695 50

U.S. Patent Publication No 2005/0124533
U.S. Patent Publication No 2005/0089473
U.S. Patent Publication No 2003/0073713
U.S. Patent Publication No 2003/0129186
U.S. Patent No. 5,112,596,
U.S. Patent No. 5,268,164,
U.S. Patent No. 5,506,206,
U.S. Patent No. 5,686,416
U.S. Patent No. 5,004,697

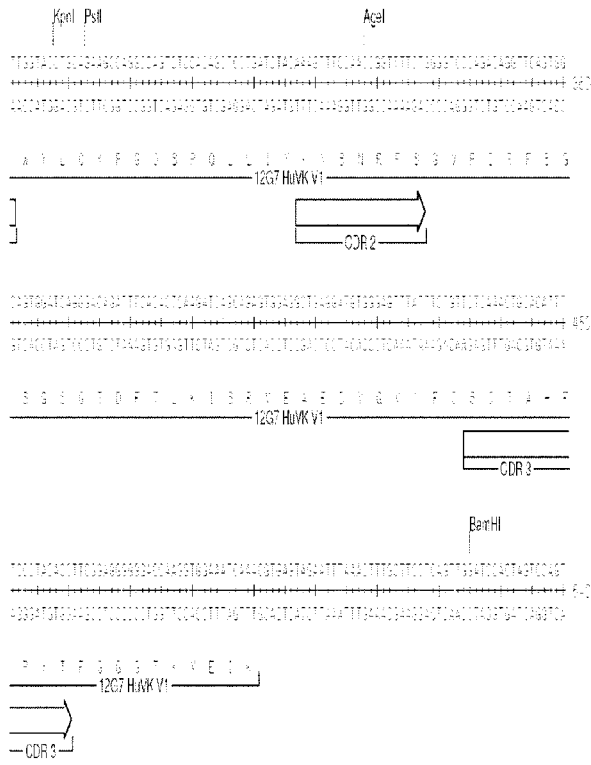
【 図 1 】



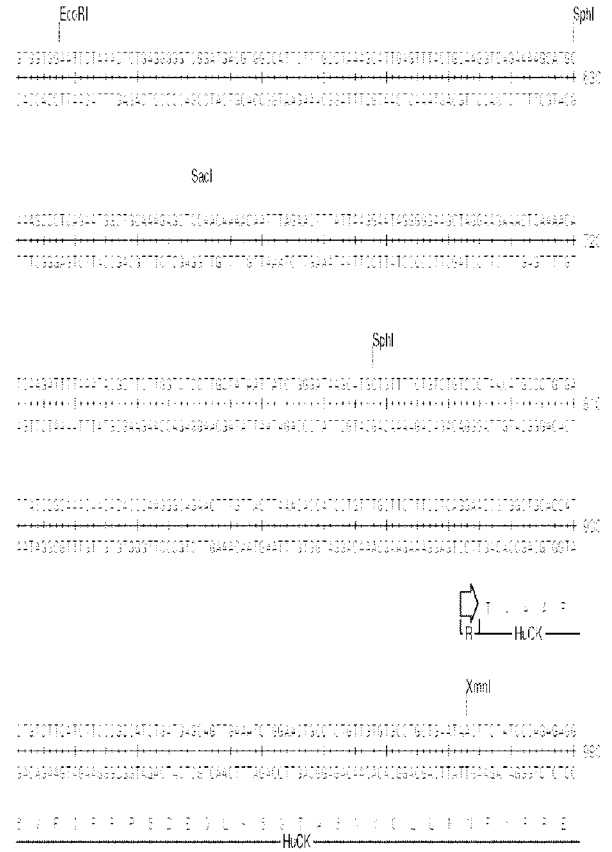
【 図 2 】



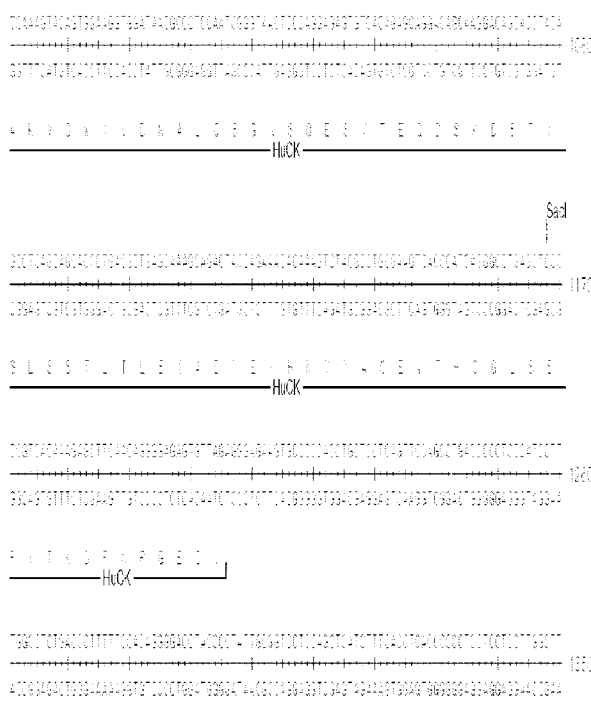
【 5 A - 2 】



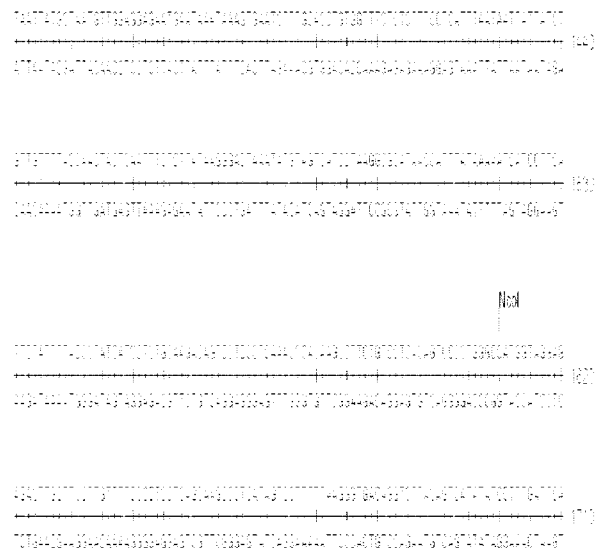
【 5 B - 1 】



【 5 B - 2 】



【 5 C - 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2013/032341

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/18 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/115843 A2 (AC IMMUNE SA [CH]; LEUVEN K U RES & DEV [BE]; PFEIFER ANDREA [CH]; MUH) 14 October 2010 (2010-10-14) cited in the application abstract; claims 55-78; example 6 -----	1-62
A	JICHA: "cAMP-dependent protein kinase phosphorylations on tau in Alzheimer's disease", JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 19, no. 17, 1 January 1999 (1999-01-01), page 7486, XP055022354, ISSN: 0270-6474 the whole document ----- -/--	1-62
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 August 2013		03/09/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kalsner, Inge

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2013/032341

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2012/045882 A2 (AC IMMUNE SA [CH]; LEUVEN K U RES & DEV [BE]; PFEIFER ANDREA [CH]; MUH) 12 April 2012 (2012-04-12) the whole document -----	1-62

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/032341

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010115843 A2	14-10-2010	AU 2010233856 A1	27-10-2011
		CA 2757345 A1	14-10-2010
		CN 102946899 A	27-02-2013
		CO 6390113 A2	29-02-2012
		CR 20110509 A	09-02-2012
		EP 2413957 A2	08-02-2012
		JP 2012522754 A	27-09-2012
		KR 20120034609 A	12-04-2012
		MA 34120 B1	03-04-2013
		RU 2011144307 A	10-05-2013
		SG 175037 A1	28-11-2011
		US 2012183599 A1	19-07-2012
		WO 2010115843 A2	14-10-2010
WO 2012045882 A2	12-04-2012	AU 2011311516 A1	18-04-2013
		CA 2812865 A1	12-04-2012
		EP 2625198 A2	14-08-2013
		SG 189136 A1	31-05-2013
		TW 201216985 A	01-05-2012
		US 2012276009 A1	01-11-2012
		WO 2012045882 A2	12-04-2012

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	A 4 C 0 8 6
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D 4 H 0 4 5
G 0 1 N 33/531 (2006.01)	G 0 1 N 33/531	A
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(71)出願人 509012625

ジェネンテック, インコーポレイテッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1

(74)代理人 100109726

弁理士 園田 吉隆

(74)代理人 100101199

弁理士 小林 義教

(72)発明者 ファイファー, アンドレア

スイス国 ツェーハー - 1 8 0 6 サン - レジエ, ルート ドゥ フニル 1 6アー

(72)発明者 ムース, アンドレアス

スイス国 ツェーハー - 1 0 5 3 キュジー, シュマン デ ザリュエツ 1 2

(72)発明者 ビルグレン, マリア

スイス国 ツェーハー - 1 0 5 2 モン - シュル - ローザンヌ, シュマン デュ テサン 6 ベー

(72)発明者 アドルフソン, オスカル

スイス国 ツェーハー - 1 0 3 8 ベルシェ, シュマン ドゥ ラリー 1 6

(72)発明者 ルーヴェン, フレッド ヴァン

ベルギー国 ベ - 3 2 1 0 リンデン, ヘルトゲンラーン 1 8

(72)発明者 アヤロン, ガイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 6, モラガ, ライマー ドライブ 1 2 9 5

(72)発明者 ディ カラ, ダニエル マリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 3 1, サンフランシスコ, カストロ ストリート 2 2 1 1, ユニット 2 0 4

(72)発明者 ホツツェル, イシドロ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 0 5, プリスベン, スワロートール コート 4 3 2

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA53 BA61 CA04 CA20 DA02 DA06 GA11 HA15

4B064 AG27 CA02 CA10 CA19 CC24 DA01 DA13

4B065 AA26X AA90X AA90Y AB01 BA01 CA44 CA46
4C084 AA13 NA14 ZA021 ZA151 ZA161 ZA941
4C085 AA14 AA16 BB11 EE01
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA94
4H045 AA11 AA20 AA30 BA41 CA40 DA76 EA21 FA74

专利名称(译)	人源化tau抗体		
公开(公告)号	JP2015521158A	公开(公告)日	2015-07-27
申请号	JP2015504600	申请日	2013-03-15
[标]申请(专利权)人(译)	应用细胞μ利SA下跌 香取慎柯统一威赛引用了真正埃因霍温 健泰科生物技术公司		
申请(专利权)人(译)	应用细胞免疫ES呢. Katorike统一威赛施塌忒鲁汶 Genentech公司		
[标]发明人	ファイファーアンドレア ムースアンドレアス ピルグレンマリア アドルフソンオスカル ルーヴェンフレッドヴァン アヤロンガイ ディカラダニエルマリー ホツツエルイシドロ		
发明人	ファイファー, アンドレア ムース, アンドレアス ピルグレン, マリア アドルフソン, オスカル ルーヴェン, フレッド ヴァン アヤロン, ガイ ディ カラ, ダニエル マリー ホツツエル, イシドロ		
IPC分类号	C07K16/46 C07K16/18 C12N1/21 C12N5/10 C12P21/08 C12N15/09 G01N33/53 G01N33/531 A61K39/395 A61P25/28 A61P25/00 A61P21/02 A61P25/16 A61K31/7088 A61K48/00		
CPC分类号	A61P21/02 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28 C07K16/18 C07K2317/24 C07K2317/565 C07K2317/92 G01N33/6896 G01N2800/28 G01N2333/4703 G01N2800/52		
FI分类号	C07K16/46.ZNA C07K16/18 C12N1/21 C12N5/00.102 C12P21/08 C12N15/00.A G01N33/53.D G01N33/531.A A61K39/395.N A61P25/28 A61P25/00 A61P21/02 A61P25/16 A61K31/7088 A61K48/00		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA53 4B024/BA61 4B024/CA04 4B024/CA20 4B024/DA02 4B024/DA06 4B024/GA11 4B024/HA15 4B064/AG27 4B064/CA02 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA26X 4B065/AA90X 4B065/AA90Y 4B065/AB01 4B065/BA01 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA13 4C084/NA14 4C084/ZA021 4C084/ZA151 4C084/ZA161 4C084/ZA941 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/BB11 4C085/EE01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZA02 4C086/ZA15 4C086/ZA16 4C086/ZA94 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA21 4H045/FA74		
优先权	61/620880 2012-04-05 US		
其他公开文献	JP6293731B2		
外部链接	Espacenet		
摘要(译)			

本発明提供用于治疗由神经原纤维缠结引起或与神经原纤维缠结相关的疾病和病症的治疗和诊断应用的方法和组合物。具体地，本发明涉及特异性识别并结合磷酸化的致病性tau蛋白构象异构体和治疗性和/或治疗剂的人源化抗体，用于治疗包括阿尔茨海默病（AD）在内的tau病变。包含该抗体用于诊断用途的方法和组合物。点域1

(21) 出願番号	特願2015-504600 (P2015-504600)	(71) 出願人	513022866
(86) (22) 出願日	平成25年3月15日 (2013.3.15)		エーシー イミュン エス. エー.
(85) 翻訳文提出日	平成26年12月2日 (2014.12.2)		スイス国 ツューラー 1015 ローザ
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/032341		ンス, ビルディングビー, イービーエ
(87) 国際公開番号	WO2013/151762		フエル イノベーション パーク
(87) 国際公開日	平成25年10月10日 (2013.10.10)	(71) 出願人	513086463
(31) 優先権主張番号	61/620,880		カトリーケ ユニヴェルシテート ルーヴ
(32) 優先日	平成24年4月5日 (2012.4.5)		エン
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ベルギー国 ベー-3000 ルーヴェン
			, ボックス 5105, ワイストラ
			ート 6, カーユ ルーヴェン リサ
			ーチ アンド ダイベロップメント

最終頁に続く