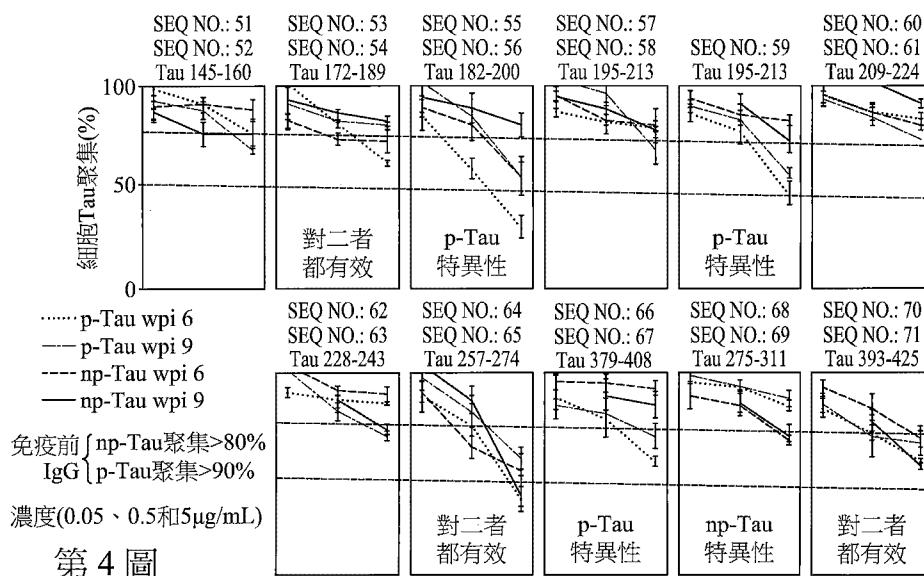




申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：8 共 246 頁



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 TAU 胜肽免疫原結構

TAU PEPTIDE IMMUNOGEN CONSTRUCTS

【技術領域】

【0001】 本揭露是關於基於 Tau 蛋白質部分的胜肽免疫原結構及其製劑，其可用以預防及治療 Tau 蛋白病。

【先前技術】

【0002】 Tau 蛋白(或 τ 蛋白)是穩定微管的蛋白質(參見網站：en.wikipedia.org/wiki/Tau_protein)。中樞神經系統的神經元中富含 Tau 蛋白質，而其他地方較為少見，但在 CNS 星形膠質細胞和寡樹突膠質細胞中也以非常低的水平表現。神經系統的病理學和癡呆症，例如阿茲海默病和帕金森氏症，與 Tau 蛋白質有關，這些蛋白質已經變得有缺陷且無法再恰當地穩定微管。

【0003】 Tau 蛋白質是來自單個基因選擇式剪接的產物，此基因在人類中稱為 MAPT (微管相關蛋白質 Tau)，位於 17 號染色體上。Tau 蛋白質在 1975 年被鑑定為微管裝配所必需的熱穩定蛋白質，並從此被定性為內在無序的蛋白質。

【0004】 Tau 蛋白質是一種高度可溶的微管相關蛋白質(MAP)。在人類中，相較於非神經元細胞，這些蛋白質主要存在於神經元中。Tau 的主要功能之一是調節軸突微管的穩定性。其他神經系統 MAPs 可能表現出類似的功能，

如同 Tau 基因剔除小鼠所表明大腦發育未顯示異常-可能是因為其他 MAPs 對 Tau 缺失的補償。Tau 不存在於樹突中，且主要作用在軸突的遠端部分，在此其提供微管穩定化但也根據需求而具有靈活性。相對之下，位於軸突近端部分中的 MAP6 (STOP)蛋白質實質上是固定微管，而 MAP2 是穩定樹突中的微管。

【0005】 Tau 蛋白質與微管蛋白交互作用以穩定微管，並促進微管蛋白組裝成微管。Tau 有兩種控制微管穩定性的方法：同型異構物和磷酸化。

【0006】 成年人腦中表現長度範圍介於 352 至 441 個胺基酸的六種 Tau 同型異構物；這些是透過來自 MAPT 轉錄體之選擇式 mRNA 剪接所產生的(Fitzpatrick, et al., 2017; UniProtKB - P10636)。

【0007】 同型異構物的特徵在於其結合結構域數目。三種同型異構物具有三個結合結構域，而另外三種則具有四個結合結構域。結合結構域位於蛋白質的羧基端且帶正電荷(使其與帶負電的微管結合)。具有四個結合結構域的同型異構物在穩定微管方面比具有三個結合結構域的同型異構物更好。同型異構物的差別在於，在氨基端半段中存在或不存在 29 或 58 個胺基酸的插入物，以及在羧基端半段中包含或不存在由 MAPT 的外顯子 10 所編碼的 31-胺基酸微管結合重複。包含外顯子 10 導致產生三種 Tau 同型異構物，每種同型異構物具有四個重複(4R)。而在另外三種同型異構物中則是將其排除，每種同型異構物具有三個重

複(3R)。四個重複(R1-R4)包含於 441 個胺基酸的 Tau 同型異構物中的殘基 244-368。

【0008】 Tau 是一種磷酸化蛋白質，其在最長的 Tau 同型異構物上具有 79 個潛在的絲胺酸(Ser)和蘇胺酸(Thr)磷酸化位點。據報導，在正常 Tau 蛋白質的這些位點中約有 30 個會發生磷酸化。Tau 的磷酸化受許多激酶調節，包括 PKN (一種絲胺酸/蘇胺酸激酶)。當 PKN 活化時，它使 Tau 磷酸化，導致微管組織的破壞。Tau 的磷酸化也受到發育調節。例如，胎兒 Tau 在胚胎 CNS 中比成人 Tau 更高度磷酸化。由於磷酸酶的活化，所有六種同型異構物的磷酸化程度隨著年齡而降低。與激酶一樣，磷酸酶也在調節 Tau 的磷酸化中起作用。例如，PP2A 和 PP2B 都存在於人腦組織中並具有使 Ser396 去磷酸化的能力。這些磷酸酶與 Tau 的結合影響了 Tau 與 MT 的結合。

【0009】 Tau 蛋白的過度磷酸化(Tau 包涵體，pTau)可導致配對的螺旋絲(paired helical filaments)和直絲(straight filaments)之纏結的自組裝，其涉及阿茲海默症、額顳葉失智症(frontotemporal dementia)和其他 Tau 蛋白病的致病機轉。所有六種 Tau 同型異構物在阿茲海默症腦的配對的螺旋絲中經常以過度磷酸化的狀態存在。在其他神經退化性疾病中，已經報導了富含某些 Tau 同型異構物之聚集體的沉積。當錯誤折疊時，這種非常可溶的蛋白質可以形成極不可溶的聚集體，其導致許多神經退化性疾病。

【0010】 最近的研究表明 Tau 可能於阿茲海默症透過基

於外泌體的機制在細胞外釋放。最近指出，人類大腦不同區域的性別特異性 Tau 基因表現與於 Tau 蛋白病之表現形式和風險的性別差異有關。疾病如何發揮作用的某些方面也表明其與普里昂(prion)蛋白質具有一些相似之處。

【0011】 具有豐富絲狀 Tau 包涵體的神經退化性疾病被稱為 Tau 蛋白病。除阿茲海默症外，這些疾病還包括僅纏結型癡呆(tangle-only dementia)、慢性創傷性腦病變(chronic traumatic encephalopathy, CTE)、嗜銀顆粒病(argyrophilic grain disease)、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy)、皮質基底核退化症(corticobasal degeneration)、全腦膠質細胞 Tau 蛋白病(globular glial tauopathy)和皮克氏病(Pick's disease)。與阿茲海默症不同，這些其他疾病缺乏類澱粉 β 斑塊。在阿茲海默症、僅纏結型癡呆和慢性創傷性腦病變中，所有六種 Tau 同型異構物(3R 和 4R)都存在於疾病細絲中。在嗜銀顆粒病、進行性核上性麻痺、皮質基底核退化症和全腦膠質細胞 Tau 蛋白病中，僅發現 4R Tau 同型異構物，而在皮克氏病中僅存在 3R Tau 包涵體。具有明顯細絲形態之人類 Tau 蛋白病的發生導致了聚集 Tau 之不同分子構形異構物(molecular conformers)存在的觀點。多種分子構形異構物的出現也可以解釋為什麼來自患有阿茲海默症個體大腦的細絲比起重組蛋白質的體外組裝細絲在誘導小鼠腦中的 Tau 病理學方面更為有效。

【0012】 重複性輕度創傷性腦損傷(TBI)現在被認為是

接觸性運動(特別是美式足球)以及軍事爆炸之震盪力量中腦損傷的核心組成部分。它可導致慢性創傷性腦病變(CTE)，其特徵在於過度磷酸化的 Tau 的纖維狀纏結。大腦液體中高水平的 Tau 蛋白質與頭部創傷後的恢復不良有關。

【0013】 Tau 假說認為 Tau 的過度或異常磷酸化導致正常成人 Tau 轉變為配對的螺旋絲(paired helical filaments, PHF-Tau)和神經纖維纏結(neurofibrillary tangles, NFTs)。Tau 蛋白質是高度可溶的微管相關蛋白質(MAP)。透過其同型異構物和磷酸化，Tau 蛋白質與微管蛋白交互作用以穩定微管組裝。Tau 蛋白質構成六個同型異構物的家族，其具有範圍介於 352-441 個的胺基酸。CNS 中最長的同型異構物具有四個重複序列(R1、R2、R3 和 R4)和兩個插入片段(總共 441 個胺基酸)，而最短的同型異構物具有三個重複序列(R1、R3 和 R4)且沒有插入片段(總共 352 個胺基酸)。所有六種 Tau 同型異構物在來自 AD 的配對的螺旋絲中經常以過度磷酸化狀態存在。

【0014】 改變 Tau 的功能和同型異構物表現的突變導致過度磷酸化。在沒有突變情況下之 Tau 聚集的過程尚不清楚，但可能是由於磷酸化、蛋白酶作用或暴露於聚陰離子(例如醣胺聚醣)程度增加所引起。過度磷酸化的 Tau 使微管崩解並將正常 Tau、MAP 1 (微管相關蛋白質 1)、MAP 2 和泛素螯合形成 PHFs 的纏結。這種不溶性結構破壞細胞質功能並干擾軸突運輸，此可導致細胞死亡。

【0015】 迄今為止，具有成本效益可用以治療 Tau 蛋白病患者之定點(site-directed)胜肽免疫原及其製劑開發的需求仍尚未得到滿足。

【0016】 參考文獻

1. "Tau protein," Wikipedia, The Free Encyclopedia, website address: en.wikipedia.org/wiki/Tau_protein (accessed September 29, 2017).
2. Fitzpatrick, AWP, et al., "Cryo-EM structures of Tau filaments from Alzheimer's disease", Nature, 547(7662):185-190 (2017).

【發明內容】

【0017】 本揭露是關於用於治療及/或預防 Tau 蛋白病的個別胜肽免疫原結構，其靶向 Tau 蛋白質之部分。本揭露也關於含有此胜肽免疫原結構的組成物、製備和使用此胜肽免疫原結構的方法，以及利用此胜肽免疫原結構所產生的抗體。

【0018】 揭露的胜肽免疫原結構含有約 15 個或更多個胺基酸。此胜肽免疫原結構含有 B 細胞抗原決定位，其來自具有如表 8 所示 SEQ ID NO: 100 胺基酸序列的人類 Tau 蛋白質之最長同型異構物 (GenBank: AGF19246.1) 的部分。B 細胞抗原決定位可透過任選的異源性間隔子連接至衍生自病原菌蛋白質的異源性 T 輔助細胞 (Th) 抗原決定位。揭露的胜肽免疫原結構可刺激針對 Tau 之高特異性之

抗體的產生。揭露的胜肽免疫原結構可供患有 Tau 蛋白病的患者作為免疫治療之使用。

【0019】 胜肽免疫原結構之 B 細胞抗原決定位部份具有來自全長 Tau 蛋白質(SEQ ID NO: 100)的胺基酸序列。在一些實施例中，B 細胞抗原決定位具有含有如表 1 所示 SEQ ID NOs: 1-21 和 101-124 任一之序列。

【0020】 本揭露的胜肽免疫原結構可含有如表 2 所示衍生自病原菌蛋白質的異源性 Th 抗原決定位胺基酸序列(例如 SEQ ID NOs: 22 至 50)。在某些實施例中，異源性 Th 抗原決定位衍生自自然界的病原菌，例如白喉毒素(SEQ ID NO: 26)、惡性瘧原蟲(SEQ ID NO: 27)、霍亂毒素(SEQ ID NO: 29)。在其他實施例中，異源性 Th 抗原決定位為衍生自麻疹病毒融合蛋白(MVF 1 至 5)或 B 型肝炎表面抗原(HBsAg 1 至 3)的理想化人工 Th 抗原決定位，其為單一序列或組合序列(例如 SEQ ID NOs: 33、32 和 34)形式。

【0021】 在一些實施例中，胜肽免疫原結構包含來自 Tau 的 B 細胞抗原決定位，其透過任選的異源性間隔子連接至異源性 T 輔助細胞(Th)抗原決定位。在某些實施例中，胜肽免疫原結構包含具有來自 Tau 之胺基酸序列的 B 細胞抗原決定部位(SEQ ID NOs: 1-21 和 101-124)，其透過任選的異源性間隔子連接至衍生自病原菌蛋白質的異源性 Th 抗原決定位(例如 SEQ ID NOs: 22 至 50)。在一些實施例中，任選的異源性間隔子為能夠將兩個胺基酸及/或胜肽連接在一起的分子或化學結構。在某些實施例中，間隔子是

天然存在的胺基酸、非天然存在的胺基酸或其組合。在具體實施例中，胜肽免疫原結構具有如表 3 所示 SEQ ID NOs: 51-71 和 125-155 的胺基酸序列。

【0022】 本揭露也關於包含 Tau 胜肽免疫原結構的組成物。在一些實施例中，揭露的組成物包含超過一個的 Tau 胜肽免疫原結構以涵蓋來自 Tau 的多個 B 細胞抗原決定位。在某些實施例中，組成物包含 Tau 胜肽免疫原結構的混合物(例如 SEQ ID NOs: 51-71 和 125-155 的任意組合)，其具有超過一個衍生自病原菌蛋白質的異源性 Th 抗原決定位，以涵蓋患者的廣泛遺傳背景。相較於只包含單一 Th 胜肽免疫原結構的組成物，包含胜肽免疫原結構混合物的組成物在免疫接種後可導致較高百分比的反應率，以治療 Tau 蛋白病。

【0023】 本揭露也關於用以治療及/或預防 Tau 蛋白病的醫藥組成物。在一些實施例中，醫藥組成物包含揭露的胜肽免疫原結構，胜肽免疫原結構是以穩定化的免疫刺激複合物形式存在，此形式是藉由混合 CpG 寡聚合物和包含胜肽免疫原複合物的組成物以透過靜電結合所形成。這種穩定化的免疫刺激複合物可進一步增強胜肽免疫原結構的免疫原性。在一些實施例中，醫藥組成物包含佐劑，例如礦物鹽，其包括明礬凝膠 (ALHYDROGEL)、磷酸鋁 (ADJUPHOS)，或包括 MONTANIDE ISA 51 或 720 的油包水乳液。

【0024】 本揭露也關於針對揭露的 Tau 胜肽免疫原結構

的抗體。具體而言，當投予受試者時，本揭露的胜肽免疫原結構可刺激高特異性抗體的產生，此抗體可與 Tau 胺基酸序列 (SEQ ID NOs: 1-21 和 101-124) 交叉反應。利用胜肽免疫原結構製造的高特異性抗體可與重組含有 Tau 的蛋白質交叉反應。揭露的抗體利用高特異性結合至 Tau，沒有太多，如果有的話，則是針對用於免疫原性增強的異源性 Th 抗原決定位，此與使用用於胜肽抗原性增強的常規蛋白質或其他生物載體所製造的抗體形成鮮明對比。

【0025】 本揭露也包括利用揭露的胜肽免疫原結構及/或針對胜肽免疫原結構的抗體以治療及/或預防 Tau 蛋白病的方法。在一些實施例中，用以治療及/或預防 Tau 蛋白病的方法包含將包含揭露的胜肽免疫原結構的組成物投予宿主。在某些實施例中，在此方法中所使用的組成物包含揭露的胜肽免疫原結構，此胜肽免疫原結構是以穩定化的免疫刺激複合物形式存在，此穩定化的免疫刺激複合物是利用帶負電的寡核苷酸 (例如 CpG 寡聚合物) 透過靜電結合所形成，此複合物可進一步補充佐劑 (任選為礦物鹽或油類以作為佐劑)，用以投予患有 Tau 蛋白病的患者。揭露的方法也包括將胜肽免疫原結構投予具有 Tau 蛋白病風險或已患病之宿主的給藥方案、劑型和途徑。

【圖式簡單說明】

【0026】

第 1A 圖顯示當在 Tau 的抗原性區域上進行分析時針對非磷酸化 Tau 胜肽在初次免疫後 (wpi) 6 週由多個 Tau 免疫

原結構獲得的免疫血清以 Log_{10} 效價表示的 ELISA 結果。

第 1B 圖顯示當在 Tau 的抗原性區域上進行分析時針對磷酸化 Tau 胜肽在初次免疫後(wpi) 6 週由多個 Tau 免疫原結構獲得的免疫血清以 Log_{10} 效價表示的 ELISA 結果。

第 2 圖顯示含有 Tau 蛋白質單體、二聚體、三聚體和寡聚體之細胞溶胞產物的西方墨點法分析。不同泳道表示由每個泳道上方所示非磷酸化 Tau 胜肽免疫原結構引發的 IgG 抗體(左側)。這些胜肽免疫原結構對應於表 3 所示的結構。分析每個抗體的結合概況並在長條圖中總結(右側)。針對 Tau 免疫原結構的代表性免疫血清證明了針對多種 Tau (單體、二聚體、三聚體、寡聚體和聚合物)的結合反應性。

第 3A 圖顯示相較於來自免疫前血清的抗體，在暴露於針對磷酸化 Tau 胜肽免疫原(使用的 Tau 胜肽免疫原如每一圖示上方所示，濃度介於 0 至 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的各種抗體後之全長 Tau (Tau 具有 441 個胺基酸)聚集程度的圖形。利用聚集體的硫磺素 T (ThT)染色測量 Tau 聚集的程度。

第 3B 圖顯示在 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之針對磷酸化 Tau 胜肽免疫原結構的抗體和亞甲藍(已知亞甲藍可在體外使 Tau 去聚集，作為陽性對照)存在下的體外 Tau 聚集水平的長條圖。

第 4 圖顯示在暴露於針對磷酸化或非磷酸化 Tau 胜肽免疫原(如每一圖示上方所示)的抗體後之 Tau 聚集程度的圖形。利用聚集體的硫磺素 T (ThT)染色測量 Tau 聚集的程度。對於針對磷酸化或非磷酸化 Tau 免疫原的抗體發現了

不同程度的抑制。

第 5 圖顯示在暴露於針對磷酸化或非磷酸化代表性 Tau 胜肽免疫原(如每一圖示下方所示)的抗體後之預形成人工 Tau 纖維的 Tau 去聚集程度圖形。利用聚集體的硫磺素 T (ThT)染色測量 Tau 聚集的程度。利用來自衍生自代表性磷酸化或非磷酸化 Tau 免疫原之免疫血清的抗體發現了不同程度的去聚集。

第 6 圖顯示利用本揭露 Tau 胜肽免疫原產生的抗磷酸化 Tau 和抗非磷酸化 Tau IgGs 的西方墨點法分析(在變性條件下)(如左側所示)。利用本揭露代表性 Tau 胜肽免疫原產生的抗磷酸化 Tau 和抗非磷酸化 Tau IgGs 的點墨法分析(在非變性條件下)(如右圖所示)。由磷酸化 Tau 胜肽免疫原引發的抗體顯示優先結合 Tau 的纖維和寡聚體。

第 7 圖顯示使用利用本揭露磷酸化和非磷酸化 Tau 胜肽免疫原產生之代表性抗體的免疫組織化學染色。左圖顯示於阿茲海默症特異性與正常腦切片的結合概況；而右圖顯示在正常組織沒有交叉反應。

第 8A 圖顯示利用由本揭露磷酸化和非磷酸化 Tau 胜肽免疫原產生之代表性抗體針對纖維 Tau 之神經元保護的組織染色。

第 8B 圖顯示定量利用由本揭露磷酸化和非磷酸化 Tau 胜肽免疫原產生之代表性抗體針對纖維 Tau 之神經元保護的圖形。

【實施方式】

【0027】 本揭露是關於用於治療及/或預防阿茲海默症及/或 Tau 蛋白病的個別胜肽免疫原結構，其靶向 Tau 蛋白質之部分。本揭露也關於含有此胜肽免疫原結構的組成物、製備和使用此胜肽免疫原結構的方法，以及利用此胜肽免疫原結構所產生的抗體。

【0028】 揭露的胜肽免疫原結構含有約 15 個或更多個胺基酸。此胜肽免疫原結構含有 B 細胞抗原決定位，其來自具有如表 8 所示 SEQ ID NO: 100 胺基酸序列的人類 Tau 蛋白質之最長同型異構物 (GenBank: AGF19246.1) 的部分。B 細胞抗原決定位可透過任選的異源性間隔子連接至衍生自病原菌蛋白質的異源性 T 輔助細胞 (Th) 抗原決定位。揭露的胜肽免疫原結構可刺激針對 Tau 具有高特異性之抗體的產生。揭露的胜肽免疫原結構可供患有阿茲海默症及/或 Tau 蛋白病的患者作為免疫治療之使用。

【0029】 胜肽免疫原結構之 B 細胞抗原決定位部份具有來自全長 Tau 蛋白質 (SEQ ID NO: 100) 的胺基酸序列。在一些實施例中，B 細胞抗原決定位具有含有如表 1 所示 SEQ ID NOs: 1-21 和 101-124 任一之序列。

【0030】 本揭露的胜肽免疫原結構可含有如表 2 所示衍生自病原菌蛋白質的異源性 Th 抗原決定位胺基酸序列 (例如 SEQ ID NOs: 22 至 50)。在某些實施例中，異源性 Th 抗原決定位衍生自自然界的病原菌，例如：白喉毒素 (SEQ ID NO: 26)、惡性瘧原蟲 (SEQ ID NO: 27)、霍亂毒素 (SEQ ID NO: 29)。在其他實施例中，異源性 Th 抗原決定位為衍生

自麻疹病毒融合蛋白(MVF 1 至 5)或 B 型肝炎表面抗原(HBsAg 1 至 3)的理想化人工 Th 抗原決定位，其為單一序列或組合序列(例如 SEQ ID NOs: 33、32 和 34)形式。

【0031】 在一些實施例中，胜肽免疫原結構包含來自 Tau 的 B 細胞抗原決定位，其透過任選的異源性間隔子連接至異源性 T 輔助細胞(Th)抗原決定位。在某些實施例中，胜肽免疫原結構包含具有來自 Tau 之胺基酸序列的 B 細胞抗原決定部位(SEQ ID NOs: 1-21 和 101-124)，其透過任選的異源性間隔子連接至衍生自病原菌蛋白質的異源性 Th 抗原決定位(例如 SEQ ID NOs: 22 至 50)。在一些實施例中，任選的異源性間隔子為能夠將兩個胺基酸及/或胜肽連接在一起的分子或化學結構。在某些實施例中，間隔子是天然存在的胺基酸、非天然存在的胺基酸或其組合。在具體實施例中，胜肽免疫原結構具有如表 4 所示 SEQ ID NOs: 51-71 和 125-155 的胺基酸序列。

【0032】 本揭露也關於包含 Tau 胜肽免疫原結構的組成物。在一些實施例中，揭露的組成物包含超過一個的 Tau 胜肽免疫原結構以涵蓋來自 Tau 的多個 B 細胞抗原決定位。在某些實施例中，組成物包含 Tau 胜肽免疫原結構的混合物(例如 SEQ ID NOs: 51-71 和 125-155 的任意組合)，其具有超過一個衍生自病原菌蛋白質的異源性 Th 抗原決定位，以涵蓋患者的廣泛遺傳背景。相較於只包含單一胜肽免疫原結構的組成物，包含胜肽免疫原結構混合物的組成物在免疫接種後可導致較高百分比的反應率，以治療阿

茲海默症及/或 Tau 蛋白病。

【0033】 本揭露也關於用以治療及/或預防阿茲海默症及/或 Tau 蛋白病的醫藥組成物。在一些實施例中，醫藥組成物包含揭露的胜肽免疫原結構，胜肽免疫原結構是以穩定化的免疫刺激複合物形式存在，此形式是藉由混合 CpG 寡聚合物和包含胜肽免疫原複合物的組成物以透過靜電結合所形成。這種穩定化的免疫刺激複合物可進一步增強胜肽免疫原結構的免疫原性。在一些實施例中，醫藥組成物包含佐劑，例如礦物鹽，其包括明礬凝膠(ALHYDROGEL)、磷酸鋁(ADJUPHOS)，或包括 MONTANIDE ISA 51 或 720 的油包水乳液。

【0034】 本揭露也關於針對揭露的 Tau 胜肽免疫原結構的抗體。具體而言，當投予受試者時，本揭露的胜肽免疫原結構可刺激高特異性抗體的產生，此抗體可與 Tau 胺基酸序列(SEQ ID NOs: 1-21 和 101-124)交叉反應。利用胜肽免疫原結構製造的高特異性抗體可與重組含有 Tau 的蛋白質交叉反應。揭露的抗體利用高特異性結合至 Tau，沒有太多，如果有的話，則是針對用於免疫原性增強的異源性 Th 抗原決定位，此與使用用於胜肽抗原性增強的常規蛋白質或其他生物載體所製造的抗體形成鮮明對比。

【0035】 本揭露也包括利用揭露的胜肽免疫原結構及/或針對胜肽免疫原結構的抗體以治療及/或預防阿茲海默症及/或 Tau 蛋白病的方法。在一些實施例中，用以治療及/或預防阿茲海默症及/或 Tau 蛋白病的方法包含將包含揭

露的胜肽免疫原結構的組成物投予宿主。在某些實施例中，此方法中所使用的組成物包含揭露的胜肽免疫原結構，此胜肽免疫原結構是以穩定化的免疫刺激複合物形式存在，此穩定化的免疫刺激複合物是利用帶負電的寡核苷酸(例如 CpG 寡聚合物)透過靜電結合所形成，其可與進一步補充的佐劑(任選為礦物鹽或油類以作為佐劑)複合，用以投予患有阿茲海默症及/或 Tau 蛋白病的患者。揭露的方法也包括將胜肽免疫原結構投予具有阿茲海默症及/或 Tau 蛋白病風險或已患病之宿主的給藥方案、劑型和途徑。

【0036】 本文使用的章節標題僅用於組織的目的，不應被理解為限制所述主題。本申請中引用的所有參考文獻或參考文獻的部分出於任何目的透過引用明確地將整體併入本文。

【0037】 除非特別說明，在此使用的所有技術和科學用語如本發明所屬技術領域中具有通常知識者的通常理解具有相同意義。除非上下文清楚地指出，否則單詞“一(a)”、“一(an)”和“該(the)”包含複數形式。類似地，單詞“或(or)”是意指包括“和(and)”，除非上下文另有明確說明。因此，“包含 A 或 B”是指包括 A，或 B，或 A 和 B。更應被理解的是，用於給定多胜肽之所有的胺基酸大小和所有分子量或分子質量值是近似的，並且被提供作為描述之用。然而類似或等同於在此描述者的方法和材料可被用於以下所述之揭露的方法、合適的方法和材料的實踐或測試中。在此提及的所有出版物、專利申請、專利和其它參考

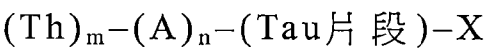
文獻透過引用整體併入本文。在衝突的情況下，以本說明書(包括術語的解釋)為準。此外，材料、方法和實施例僅是說明性的而非意指加以限制。

Tau 胜肽免疫原結構

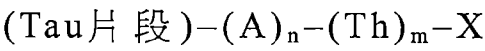
【0038】 本揭露提供胜肽免疫原結構，其包含具有來自 Tau 之胺基酸序列的 B 細胞抗原決定位，B 細胞抗原決定位直接或是透過任選的異源性間隔子共價連接至異源性 T 輔助細胞(Th)抗原決定位。

【0039】 本文使用術語“Tau 胜肽免疫原結構”或“胜肽免疫原結構”是指胜肽，其包含(a) 具有來自最長 Tau 同型異構物全長序列(SEQ ID NO: 100)約 15 個或更多個胺基酸殘基的 B 細胞抗原決定位；(b) 異源性 Th 抗原決定位；以及(c) 任選的異源性間隔子。

【0040】 在某些實施例中，Tau 胜肽免疫原結構可利用此分子式表示：



或



其中

Th為異源性T輔助細胞抗原決定位；

A為異源性間隔子；

(Tau片段)為具有來自SEQ ID NO: 100之約15至約40個胺基酸殘基的B細胞抗原決定位；

X為胺基酸的 α -COOH或 α -CONH₂；

m為1至約4；以及

n為0至約10。

【0041】 於下文描述所揭露 Tau 胜肽免疫原結構的各種組分。

a. Tau 片段

【0042】 揭露的胜肽免疫原結構含有約 15 個或更多個胺基酸。此胜肽免疫原結構含有 B 細胞抗原決定位，其來自具有如表 8 所示 SEQ ID NO: 100 胺基酸序列的人類 Tau 蛋白質之最長同型異構物 (GenBank: AGF19246.1) 的部分。B 細胞抗原決定位可透過任選的異源性間隔子連接至衍生自病原菌蛋白質的異源性 T 輔助細胞 (Th) 抗原決定位。揭露的胜肽免疫原結構可刺激針對 Tau 具有高特異性之抗體的產生。揭露的胜肽免疫原結構可供患有阿茲海默症及/或 Tau 蛋白病的患者作為免疫治療之使用。

【0043】 胜肽免疫原結構之 B 細胞抗原決定位部份具有來自全長 Tau 蛋白質 (SEQ ID NO: 100) 的胺基酸序列。在一些實施例中，B 細胞抗原決定位具有含有如表 1 所示 SEQ ID NOs: 1-21 和 101-124 任一之序列。

【0044】 在一些實施例中，Tau 片段含有非磷酸化胺基酸 (例如 SEQ ID NOs: 2、4、6、8、11、13、15、17、19 和 21)，如表 1 所示。在其他實施例中，Tau 片段含有磷酸化的絲胺酸及/或蘇胺酸胺基酸 (例如 SEQ ID NOs: 1、3、5、7、9、10、12、14、16、18 和 20)，如表 1 所示。表 1 胜

肽中所示的 Tau 片段和磷酸化位點是例示性的，且本揭露包括 SEQ ID NO: 100 全長 Tau 蛋白質的任何其他片段及/或磷酸化位點。

b. 異源性 T 輔助細胞抗原決定位(Th 抗原決定位)

【0045】 本揭露提供胜肽免疫原結構，其包含來自 Tau 的 B 細胞抗原決定位，B 細胞抗原決定位直接地或是透過任選的異源性間隔子共價連接至異源性 T 輔助細胞(Th)抗原決定位。

【0046】 於 Tau 胜肽免疫原結構的異源性 Th 抗原決定位可增強 Tau 片段的免疫原性，其透過合理設計促進針對優化目標 B 細胞抗原決定位(即 Tau 片段)之特異性高效價抗體的產生。

【0047】 本文使用術語“異源性”是指衍生自並非 Tau 野生型序列之部分或與其同源之胺基酸序列的胺基酸序列。因此，異源性 Th 抗原決定位為衍生自非天然存在於 Tau 之胺基酸序列的 Th 抗原決定位(即 Th 抗原決定位對 Tau 而言不是自體衍生的)。因為 Th 抗原決定位對 Tau 而言是異源性的，當異源性 Th 抗原決定位共價連接至 Tau 片段時，Tau 的天然胺基酸序列不會向氨基端或羧基端方向延伸。

【0048】 本揭露的異源性 Th 抗原決定位可為不具有天然存在於 Tau 之胺基酸序列的任何 Th 抗原決定位。Th 抗原決定位可具有衍生自任何物種(例如人類、豬、牛、狗、大鼠、小鼠、天竺鼠等)的胺基酸序列。Th 抗原決定位還

可具有針對多種物種第 2 類 MHC 分子的混雜結合基序。在某些實施例中，Th 抗原決定位包含多個混雜的第 2 類 MHC 結合基序，以允許 T 輔助細胞的最大活化，從而導致免疫反應的啟動和調節。優選的 Th 抗原決定位本身為非免疫原性的(即如果有的話，很少利用 Tau 胜肽免疫原結構所產生的抗體是針對 Th 抗原決定位)，因此允許針對 Tau 片段之目標 B 細胞抗原決定位的非常集中的免疫反應。

【0049】 本揭露的 Th 抗原決定位包括，但不限於，衍生自外來病原菌之胺基酸序列，如表 2 (SEQ ID NOs: 22 至 50)所例示。此外，Th 抗原決定位包括理想化人工 Th 抗原決定位和組合的理想化人工 Th 抗原決定位(例如 SEQ ID NOs: 23 和 30-36)。異源性 Th 抗原決定位胜肽以組合序列(例如 SEQ ID NOs: 31-34)呈現，包含基於特定胜肽之同源物的可變殘基在胜肽骨架內於特定位置處表示的胺基酸殘基的混合物。可以利用在合成過程期間在特定位置添加選定受保護之胺基酸的混合物，而非一個特定的胺基酸，於單一過程中合成組合胜肽的集合。此種組合異源性 Th 抗原決定位胜肽集合可允許對具有不同遺傳背景之動物廣泛的 Th 抗原決定位覆蓋。異源性 Th 抗原決定位胜肽之代表性組合序列包含如表 2 所示的 SEQ ID NOs: 31-34。本發明的 Th 抗原決定位胜肽對來自基因多樣性群體的動物和患者提供廣泛的反應性和免疫原性。

【0050】 包含 Th 抗原決定位之 Tau 胜肽免疫原結構可於與 Tau 片段串聯的單一固相胜肽合成中同時產生。Th 抗

原決定位也可包括 Th 抗原決定位的免疫類似物。免疫 Th 類似物包括免疫增強類似物、交叉反應類似物和任何這些 Th 抗原決定位的片段，其足以增強或刺激對 Tau 片段的免疫反應。

【0051】 Th 抗原決定位胜肽的功能免疫類似物也是有效的，且被包括作為本發明的一部分。功能免疫 Th 類似物可包含於 Th 抗原決定位中從 1 至約 5 個胺基酸殘基的保留性取代、添加、刪除和插入，其實質上未改變 Th 抗原決定位的 Th 刺激功能。如上文針對 Tau 片段所描述的，可以利用天然或非天然胺基酸完成保留性取代、添加和插入。表 2 辨識了 Th 抗原決定位胜肽之功能類似物的另一種變異物。具體而言，MvF1 和 MvF2 Th 的 SEQ ID NOs: 23 和 30 是 MvF4 和 MvF5 的 SEQ ID NOs: 33 和 35 的功能類似物，因為利用在氨基端和羧基端將各兩個胺基酸刪除(SEQ ID NOs: 23 和 30)或插入(SEQ ID NOs: 33 和 35)而使其胺基酸骨架有所區別。在類似序列的這兩個系列之間的差異並不會影響包含於此些序列中之 Th 抗原決定位的功能。因此，功能免疫 Th 類似物包括衍生自麻疹病毒融合蛋白 MvF1-4 Ths (SEQ ID NOs: 23、30、31、33 和 35)和衍生自肝炎表面蛋白質 HBsAg 1-3 Ths (SEQ ID NOs: 32、34 和 36)之 Th 抗原決定位的多種版本。

【0052】 在 Tau 胜肽免疫原結構中的 Th 抗原決定位可共價連接於 Tau 胜肽的氨基端或羧基端。在一些實施例中，Th 抗原決定位是共價連接至 Tau 胜肽的氨基端。在其

他實施例中，Th 抗原決定位是共價連接至 Tau 胜肽的羧基端。在某些實施例中，超過一個的 Th 抗原決定位共價連接至 Tau 片段。當超過一個的 Th 抗原決定位連接至 Tau 片段時，每一個 Th 抗原決定位可具有相同胺基酸序列或不同胺基酸序列。另外，當超過一個的 Th 抗原決定位連接至 Tau 片段時，Th 抗原決定位可以任何順序排列。例如，Th 抗原決定位可連續地連接至 Tau 片段的氨基端，或連續地連接至 Tau 片段的羧基端，或當不同的 Th 抗原決定位共價連接至 Tau 片段的羧基端時，Th 抗原決定位可共價連接至 Tau 片段的氨基端。Th 抗原決定位相對於 Tau 片段的排列並無限制。

【0053】 在一些實施例中，Th 抗原決定位直接地共價連接至 Tau 片段。在其他實施例中，Th 抗原決定位透過於下文進一步詳細描述的異源性間隔子共價連接至 Tau 片段。

c. 異源性間隔子

【0054】 揭露的 Tau 胜肽免疫原結構任選地包含異源性間隔子，其將來自 Tau 的 B 細胞抗原決定位共價連接至異源性 T 輔助細胞(Th)抗原決定位。

【0055】 如上所述，術語“異源性”是指衍生自並非 Tau 野生型序列之部分或與其同源之胺基酸序列的胺基酸序列。因此，當異源性間隔子共價連接至來自 Tau 的 B 細胞抗原決定位時，Tau 的天然胺基酸序列不會向氨基端或羧基端方向延伸，因為間隔子對 Tau 序列而言是異源性的。

【0056】 間隔子為能夠將兩個胺基酸及/或胜肽連接在一起的任何分子或化學結構。依據應用的不同，間隔子的長度或極性可能會有所不同。間隔子連接可透過酰胺或羧基連結，但是其他官能基也是可能的。間隔子可包括化學化合物、天然存在的胺基酸或非天然存在的胺基酸。

【0057】 間隔子可為 Tau 胜肽免疫原結構提供結構特徵。結構上，間隔子提供 Th 抗原決定位與 Tau 片段的 B 細胞抗原決定位的物理分離。透過間隔子的物理分離可破壞透過將 Th 抗原決定位連接至 B 細胞抗原決定位所產生的任何人工二級結構。另外，透過間隔子之抗原決定位的物理分離可消除 Th 細胞及/或 B 細胞反應之間的干擾。此外，可設計間隔子以產生或修飾胜肽免疫原結構的二級結構。例如，可設計間隔子以作為柔性鉸鏈，用以增強 Th 抗原決定位和 B 細胞抗原決定位的分離。柔性鉸鏈間隔子也可允許所呈現之胜肽免疫原與適當的 Th 細胞和 B 細胞之間更有效率的交互作用，以增強對 Th 抗原決定位和 B 細胞抗原決定位的免疫反應。編碼柔性鉸鏈之序列的例示見於通常富含脯胺酸的免疫球蛋白重鏈鉸鏈區。利用序列 Pro-Pro-Xaa-Pro-Xaa-Pro (SEQ ID NO: 101)提供了一種作為間隔子的特別有用的柔性鉸鏈，其中 Xaa 是任何胺基酸，以天門冬胺酸為優選。

【0058】 間隔子也可為 Tau 胜肽免疫原結構提供功能特徵。例如，可設計間隔子以改變 Tau 胜肽免疫原結構的總

電荷，其可影響胜肽免疫原結構的溶解度。此外，改變 Tau 胜肽免疫原結構的總電荷可影響胜肽免疫原結構與其他化合物和試劑結合的能力。如下文進一步詳細討論的，Tau 胜肽免疫原結構可透過靜電結合與高度帶電的寡核苷酸(例如 CpG 寡聚合物)形成穩定的免疫刺激複合物。Tau 胜肽免疫原結構的總電荷對於形成這些穩定的免疫刺激複合物而言是重要的。

【0059】 可作為間隔子的化學化合物包括，但不限於，(2-胺乙氧基)乙酸(AEA)、5-氨基戊酸(AVA)、6-氨基己酸(Ahx)、8-氨基-3,6-二氧雜辛酸(AEEA, mini-PEG1)、12-氨基-4,7,10-三氧雜十二酸(mini-PEG2)、15-氨基-4,7,10,13-四氧雜十五烷酸(mini-PEG3)、trioxatridecan-succinamic acid (Ttds)、12-氨基十二烷酸、Fmoc-5-氨基-3-氧戊酸(O1Pen)等。

【0060】 天然存在的胺基酸包括丙胺酸、精胺酸、天門冬醯胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸和纈胺酸。

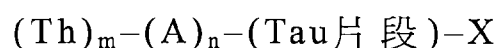
【0061】 非天然存在的胺基酸包括，但不限於， ϵ -N 離胺酸、 β -丙胺酸、鳥胺酸、正白胺酸、正纈胺酸、羥脯胺酸、甲狀腺素、 γ -氨基丁酸、高絲胺酸、瓜胺酸、氨基苯甲酸、6-胺基己酸(Aca; 6-胺基己酸)、巰基丙酸(MPA)、3-硝基酪胺酸、焦麩胺酸等。

【0062】 Tau 胜肽免疫原結構中的間隔子可共價連接在 Th 抗原決定位和 Tau 胜肽的氨基端或羧基端。在一些實施例中，間隔子共價連接至 Th 抗原決定位的羧基端和 Tau 胜肽的氨基端。在其他實施例中，間隔子共價連接至 Tau 胜肽的羧基端和 Th 抗原決定位的氨基端。在某些實施例中，可使用超過一個的間隔子，例如，當在胜肽免疫原結構中存在超過一個的 Th 抗原決定位時。當使用超過一個的間隔子時，每個間隔子可以彼此相同或不同。此外，當胜肽免疫原結構中存在超過一個的 Th 抗原決定位時，可利用間隔子分隔開 Th 抗原決定位，間隔子可為相同或不同，利用間隔子將 Th 抗原決定位與 B 細胞抗原決定位分開。間隔子相對於 Th 抗原決定位或 Tau 片段的排列沒有限制。

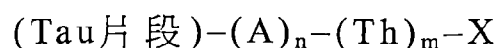
【0063】 在某些實施例中，異源性間隔子是天然存在的胺基酸或非天然存在的胺基酸。在其他實施例中，間隔子包含超過一個的天然存在或非天然存在的胺基酸。在具體實施例中，間隔子為 Lys-、Gly-、Lys-Lys-Lys-、(α , ϵ -N)Lys 或 ϵ -N-Lys-Lys-Lys-Lys (SEQ ID NO: 102)。

Tau 胜肽免疫原結構的具體實施例

【0064】 Tau 胜肽免疫原結構可利用以下分子式表示：



或



其中

Th為異源性T輔助細胞抗原決定位；

A為異源性間隔子；(Tau片段)為具有來自SEQ ID NO: 100之全長Tau蛋白質約15至約40個胺基酸殘基的B細胞抗原決定位；

X為胺基酸的 α -COOH或 α -CONH₂；

m為1至約4；以及

n為0至約10。

【0065】 在某些實施例中，Tau胜肽免疫原結構中的異源性Th抗原決定位具有選自SEQ ID NOs: 51-71和125-155中的任一個及其組合的胺基酸序列，如表3所示。在具體實施例中，Th抗原決定位具有選自SEQ ID NOs: 30-36中之任一個的胺基酸序列。在某些實施例中，Tau胜肽免疫原結構包含超過一個的Th抗原決定位。

【0066】 在某些實施例中，任選的異源性間隔子是選自Lys-、Gly-、Lys-Lys-Lys-、(α , ϵ -N)Lys、 ϵ -N-Lys-Lys-Lys-Lys (SEQ ID NO: 102)中的任一個及其組合。在具體實施例中，異源性間隔子為 ϵ -N-Lys-Lys-Lys-Lys (SEQ ID NO: 102)。

【0067】 在某些實施例中，Tau片段具有來自SEQ ID NO: 100之全長Tau蛋白質約15至約40個胺基酸殘基。在具體實施例中，Tau片段具有如表1所示以SEQ ID NOs: 1-21和101-124表示的胺基酸序列。

【0068】 在某些實施例中，Tau胜肽免疫原結構具有選自SEQ ID NOs: 51-71和125-155中任一個的胺基酸序列，如表3所示。

a. 變異物、同源物和功能類似物

【0069】 也可使用上述免疫原胜肽的變異物和類似物，其可誘導抗體及/或與抗體交叉反應，而此抗體是針對 Tau 蛋白質的優選抗原決定位。類似物(包括等位基因、物種以及誘導變異物)，通常於一個、兩個或幾個位置上有別於天然存在的胜肽，通常是由於保留性取代。類似物通常展現與天然胜肽至少 80 或 90%的序列一致性。一些類似物還包括非天然胺基酸或在一個、兩個或幾個位置上之氨基端或羧基端胺基酸的修飾。

【0070】 作為功能類似物的變異物可具有於胺基酸位置上的保留性取代、總電荷改變、與其他官能基共價連接或胺基酸的添加、插入或刪除及/或其任意組合。

【0071】 保留性取代是指一個胺基酸殘基被另一個具有相似化學性質的胺基酸殘基所取代。例如，非極性(疏水性)胺基酸包括丙胺酸、白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、色胺酸和甲硫胺酸；極性中性胺基酸包括甘胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、酪胺酸、天門冬醯胺酸和麩醯胺酸；帶正電的(鹼性)胺基酸包括精胺酸、離胺酸和組胺酸；而帶負電的(酸性)胺基酸包括天門冬胺酸和麩胺酸。

【0072】 在一個特定實施例中，功能類似物與原始胺基酸序列具有至少 50%的一致性。在另一實施例中，功能類似物與原始胺基酸序列具有至少 80%的一致性。在又一實施例中，功能類似物與原始胺基酸序列具有至少 85%的一

致性。在又一實施例中，功能類似物與原始胺基酸序列具有至少 90%的一致性。

【0073】 變異物還包括磷酸化殘基的變化。例如，變異物可包括在被磷酸化之胜肽內的不同殘基。變異物免疫原性 Tau 胜肽也可包括偽磷酸化胜肽。偽磷酸化胜肽是藉由用酸性胺基酸殘基(例如麩胺酸和天門冬胺酸)取代 Tau 胜肽之一個或多個磷酸化的絲胺酸、蘇胺酸和酪胺酸殘基所產生。

組成物

【0074】 本揭露還提供包含揭露的 Tau 免疫原結構的組成

a. 胜肽組成物

【0075】 包含揭露的 Tau 胜肽免疫原結構的組成物可為液體或固體形式。液體組成物可包括不改變 Tau 胜肽免疫原結構之結構或功能特性的水、緩衝液、溶劑、鹽及/或任何其他可接受的試劑。胜肽組成物可含有一種或多種揭露的 Tau 胜肽免疫原結構。

b. 醫藥組成物

【0076】 本揭露還關於包含揭露的 Tau 胜肽免疫原結構的醫藥組成物。

【0077】 醫藥組成物可含有在醫藥上可接受遞送系統中的載體及/或其他添加劑。因此，醫藥組成物可含有 Tau 胜肽免疫原結構的醫藥上有效劑量以及醫藥上可接受的載

體、佐劑及/或其它賦形劑(例如稀釋劑、添加劑、穩定劑、防腐劑、助溶劑、緩衝劑等)。

【0078】 醫藥組成物可含有一種或多種佐劑，其作用是加速、延長或增強針對 Tau 胜肽免疫原結構的免疫反應，而本身不具有任何特異性抗原作用。醫藥組成物中使用的佐劑可包括油、鋁鹽、仿病毒顆粒(virosomes)、磷酸鋁(例如 ADJU-PHOS®)、氫氧化鋁(例如 ALHYDROGEL®)、liposyn、皂苷、角鯊烯、L121、Emulsigen®、單磷酸脂質 A (MPL)、QS21、ISA 35、ISA 206、ISA 50V、ISA 51、ISA 720，以及其他佐劑和乳化劑。

【0079】 在一些實施例中，醫藥組成物含有 MONTANIDE™ ISA 51 (由植物油和二縮甘露醇油酸酯所組成的油質佐劑組成物，用以製造油包水乳液)、Tween® 80 (也稱為聚山梨醇酯 80 或聚氧乙烯(20)山梨糖醇酐單油酸酯)、CpG 寡核苷酸及/或其任意組合。在其他實施例中，醫藥組成物是以 Emulsigen 或 Emulsigen D 作為佐劑的水包油包水(即 w/o/w)乳液。

【0080】 醫藥組成物可配製成立即釋放或緩續釋放劑型。另外，可配製醫藥組成物用於透過免疫原包封和與微粒共同投予以誘導系統性或局部性黏膜免疫。所屬技術領域中具有通常知識者很容易判定此種遞送系統。

【0081】 醫藥組成物可以以液體溶液或懸浮液形式配製成注射劑。含有 Tau 胜肽免疫原結構的液體載體也可在注射前製備。醫藥組成物可利用任何適合的用法投予，例

如 i.d.、i.v.、i.p.、i.m.、鼻內、口服、皮下等，並且可在任何適合的遞送裝置中施用。在某些實施例中，可配製醫藥組成物供靜脈內、皮下、皮內或肌肉內投予。也可製備適用於其他給藥方式的醫藥組成物，包括口服和鼻內應用。

【0082】 醫藥組成物可配製成立即釋放或緩續釋放劑型。另外，可配製醫藥組成物用於透過免疫原包封和與微粒共同投予以誘導系統性或局部性黏膜免疫。所屬技術領域中具有通常知識者很容易判定此種遞送系統。

【0083】 醫藥組成物也可以適合的劑量單位形式配製。在一些實施例中，醫藥組成物含有每公斤體重約 0.5 μg 至約 1 mg 的 Tau 胜肽免疫原結構。醫藥組成物的有效劑量取決於許多不同的因素，包括投予方式、靶點、患者的生理狀態、患者是人類或動物、投予的其它藥物，以及處理是供預防還是治療。通常，患者是人類，但也可治療包括基因轉殖哺乳類動物的非人類哺乳類動物。當以多劑量遞送時，醫藥組成物可以方便地分成每個劑量單位形式的適當量。投予的劑量取決於治療領域眾所周知的受試者年齡，體重和一般健康狀況。

【0084】 在一些實施例中，醫藥組成物含有超過一種的 Tau 胜肽免疫原結構。含有超過一種 Tau 胜肽免疫原結構之混合物的醫藥組成物允許協同性增強結構的免疫效力。含有超過一種 Tau 胜肽免疫原結構的醫藥組成物可在更大的遺傳群體中更為有效，這是由於廣泛的第 2 類 MHC 覆蓋，因此提供針對 Tau 胜肽免疫原結構之經改善的免疫反

應。

【0085】 在一些實施例中，醫藥組成物含有選自 SEQ ID NOs: 51-71 和 125-155 的 Tau 胜肽免疫原結構，以及其同源物、類似物及/或組合。在具體實施例中，醫藥組成物含有選自 SEQ ID NOs: 51-71 和 125-155 的 Tau 胜肽免疫原結構，以及其任意組合。

【0086】 含有 Tau 胜肽免疫原結構的醫藥組成物可用以於投予後在宿主中引發免疫反應並產生抗體。

c. 免疫刺激複合物

【0087】 本揭露也關於含有與 CpG 寡核苷酸形成免疫刺激複合物的 Tau 胜肽免疫原結構的醫藥組成物。此種免疫刺激複合物特別適合作為佐劑和胜肽免疫原穩定劑。免疫刺激複合物呈微粒形式，其可有效地將 Tau 胜肽免疫原呈現給免疫系統的細胞以產生免疫反應。免疫刺激複合物可配製成用於腸胃外投予的懸浮液。免疫刺激複合物還可配製成 w/o 乳液形式，作為與礦物鹽或原位凝膠聚合物結合的懸浮液，用於在腸胃外投予後將 Tau 胜肽免疫原有效遞送至宿主免疫系統的細胞。

【0088】 穩定化的免疫刺激複合物可藉由透過靜電結合將 Tau 胜肽免疫原結構與陰離子型分子、寡核苷酸、多核苷酸或其組合複合而形成。穩定化的免疫刺激複合物可作為免疫原遞送系統併入醫藥組成物中。

【0089】 在某些實施例中，將 Tau 胜肽免疫原結構設計成包含陽離子部份，其於範圍為 5.0 至 8.0 的 pH 下帶有正

電荷。Tau 胜肽免疫原結構或結構的混合物的陽離子部份的淨電荷計算是依據，每個離胺酸(K)、精胺酸(R)或組胺酸(H)帶有+1 電荷，每個天門冬胺酸(D)或麩胺酸(E)帶有-1 電荷，以及序列中其他胺基酸所帶的電荷為 0。將在 Tau 胜肽免疫原結構中之陽離子部份的電荷相加，並表示為淨平均電荷。適合的胜肽免疫原具有淨平均正電荷為+1 的陽離子部份。優選地，胜肽免疫原具有範圍大於+2 之淨正電荷。在一些實施例中，Tau 胜肽免疫原結構的陽離子部份為異源性間隔子。在某些實施例中，當間隔子序列為(α , ϵ -N)Lys、 ϵ -N-Lys-Lys-Lys-Lys (SEQ ID NO: 102)時，Tau 胜肽免疫原結構的陽離子部份具有+4 的電荷。

【0090】 如本文所述的“陰離子型分子”是指在範圍為 5.0 至 8.0 的 pH 下帶有負電荷的任何分子。在某些實施例中，陰離子型分子是寡聚合物或聚合物。寡聚合物或聚合物上的淨負電荷計算是依據，在寡聚合物中的每個磷酸二酯或硫代磷酸酯基團帶有-1 電荷。適合的陰離子型寡核苷酸是具有 8 至 64 個核苷酸鹼基的單鏈 DNA 分子，CpG 基序的重複數在 1 至 10 的範圍內。優選地，CpG 免疫刺激性單鏈 DNA 分子含有 18 至 48 個核苷酸鹼基，CpG 基序的重複數在 3 至 8 的範圍內。

【0091】 更優選地，陰離子型寡核苷酸可以分子式 5' X^1 CG X^2 3'表示，其中 C 和 G 是未甲基化的；且 X^1 是選自由 A (腺嘌呤)、G (鳥嘌呤)和 T (胸腺嘧啶)組成的群組；且 X^2 是 C (胞嘧啶)或 T (胸腺嘧啶)。或者，陰離子型寡核苷

酸可以分子式 $5' (X^3)_2CG(X^4)_2 3'$ 表示，其中 C 和 G 是未甲基化的；且 X^3 是選自由 A、T 或 G 組成的群組；且 X^4 是 C 或 T。

【0092】 所得到的免疫刺激複合物呈顆粒形式，其大小通常在 1-50 微米的範圍內，且是許多因素(包括相互作用成份的相對電荷化學計量和分子量)的函數。微粒免疫刺激複合物具有提供佐劑化和體內特異性免疫反應之向上調節的優點。此外，穩定化的免疫刺激複合物適用於透過各種方法(包括油包水乳液、礦物鹽懸浮液和聚合凝膠)製備醫藥組成物。

抗體

【0093】 本揭露還提供利用 Tau 胜肽免疫原結構所引發的抗體。

【0094】 本揭露 Tau 胜肽免疫原結構包含 Tau 片段、異源性 Th 抗原決定位，以及任選的異源性間隔子，當投予宿主時 Tau 胜肽免疫原結構可引發免疫反應和抗體的產生。Tau 胜肽免疫原結構設計可破壞針對自體 Tau 的免疫耐受，並引發可辨識構型抗原決定位(而非線性抗原決定位)之位點特異性抗體的產生。

【0095】 由 Tau 胜肽免疫原結構產生的抗體可辨識並結合形式為單體、二聚體、三聚體和寡聚體的 Tau。

【0096】 令人驚訝地，由 Tau 胜肽免疫原結構所引發的抗體可預防 Tau 的聚集(抗聚集活性)，並且可以使預形成

的 Tau 聚集體崩解(去聚集活性)。

【0097】 利用本發明 Tau 胜肽免疫原結構免疫動物產生的免疫反應證實，結構具有能力以產生與單體、二聚體、三聚體和寡聚體形式的 Tau 反應之有效的定點抗體(site-directed antibodies)。

方法

【0098】 本揭露還涉及用以製備和使用 Tau 胜肽免疫原結構、組成物和醫藥組成物的方法。

a. Tau 胜肽免疫原結構的製造方法

【0099】 本揭露的 Tau 胜肽免疫原結構可利用普通技術人員所熟知的化學合成方法加以製備(參見例如 Fields et al., Chapter 3 in *Synthetic Peptides: A User's Guide*, ed. Grant, W. H. Freeman & Co., New York, NY, 1992, p. 77)。

Tau 胜肽免疫原結構可利用自動化美利弗德(Merrifield)固相合成法來合成，利用側鏈受保護之胺基酸，以 t-Boc 或 F-moc 化學保護 α -NH₂，在例如應用生物系統胜肽合成儀 430A 或 431 型(Applied Biosystems Peptide Synthesizer Model 430A 或 431)上進行。包含 Th 抗原決定位之組合資料庫胜肽的 Tau 胜肽免疫原結構的製備可透過提供用於在給定可變位置進行偶聯的替代性胺基酸的混合物而達成。

【0100】 在欲求之 Tau 胜肽免疫原結構組裝完成後，依照標準程序處理樹脂，將胜肽從樹脂上切下，並將胺基酸側鏈上的官能基切除。可利用 HPLC 純化游離的胜肽，並

利用例如胺基酸分析或定序以描述生化特性。胜肽的純化和表徵方法是本發明所屬技術領域中具有通常知識者所熟知的。

【0101】 可以控制和確定透過此化學過程所產生之胜肽的品質，且結果是 Tau 胜肽免疫原結構的再現性、免疫原性和產量可以獲得保證。透過固相胜肽合成之 Tau 胜肽免疫原結構的製造的詳細描述顯示於實施例 1 中。

【0102】 已經發現允許保留欲求免疫活性之結構變異範圍比起允許保留小分子藥物特定藥物活性或與生物來源藥品共同產生的大分子中存在欲求活性及非欲求毒性的結構變異範圍更具包容性。因此，具有與欲求胜肽相似の色層分析和免疫學特性的胜肽類似物，不論是刻意設計或因合成過程錯誤而無法避免地作為刪除序列副產物的混合物產生的，其通常如經純化之欲求的胜肽製劑具有相同的效果。只要建立嚴格的 QC 程序，以監控製造過程與產品評估過程，確保使用這些胜肽之終產物的再現性與有效性，則經設計的類似物與非預期的類似物的混合物也是有效的。

【0103】 也可利用包括核酸分子、載體及/或宿主細胞的重組 DNA 技術來製備 Tau 胜肽免疫原結構。因此，編碼 Tau 胜肽免疫原結構及其免疫功能類似物的核酸分子也包括在本揭露中作為本發明的一部分。類似地，包含核酸分子的載體(包括表現載體)以及含有載體的宿主細胞也包括在本揭露中作為本發明的一部分。

【0104】 各種例示性實施例也包括製造 Tau 胜肽免疫原結構及其免疫功能類似物的方法。例如，方法可包括在表現胜肽及/或類似物的條件下培養宿主細胞之步驟，宿主細胞包含含有編碼 Tau 胜肽免疫原結構及/或其免疫功能類似物之核酸分子的表現載體。較長的合成胜肽免疫原可利用公知的重組 DNA 技術來合成。這些技術可於具有詳細實驗計畫之眾所周知的標準手冊中加以提供。為了結構編碼本發明胜肽的基因，將胺基酸序列反向轉譯以獲得編碼胺基酸序列的核酸序列，優選地利用對於其中具有待表現基因的生物體來說最適合的密碼子。接下來，通常透過合成編碼胜肽和任何調節因子(如有必要的話)的寡核苷酸以製造合成基因。將合成基因插入適合的選殖載體內並轉染到宿主細胞中。然後在適合所選表現系統和宿主的合適條件下表現胜肽。利用標準方法純化胜肽並描述其特性。

b. 免疫刺激複合物的製造方法

【0105】 各種例示性實施例還包括製造包含 Tau 胜肽免疫原結構和 CpG 寡去氧核苷酸(ODN)分子的免疫刺激複合物的方法。穩定化的免疫刺激複合物(ISC)衍生自 Tau 胜肽免疫原結構的陽離子部份和聚陰離子 CpG ODN 分子。自行組合系統是由電荷的靜電中和所驅動。Tau 胜肽免疫原結構之陽離子部分對陰離子寡聚合物的莫耳電價比例的化學計量決定締合的程度。Tau 胜肽免疫原結構和 CpG ODN 的非共價靜電結合是完全可再現的過程。此胜肽/CpG ODN 免疫刺激複合物聚集體有助於呈現至免疫系統中“專業

的” 抗原呈現細胞(APC)，因此可進一步增強複合物的免疫原性。在製造過程中，可輕易地描繪此些複合物的特徵以控制品質。胜肽/CpG ISC 在體內具有良好的耐受性。設計這種包含 CpG ODN 和 Tau 片段衍生之胜肽免疫原結構的新穎微粒系統，以利用與 CpG ODN 使用相關的廣義 B 細胞促有絲分裂(mitogenicity)，但促進平衡的 Th-1/Th-2 型反應。

【0106】 在揭露的醫藥組成物中的 CpG ODN 在由相反電荷靜電中和所介導的過程中 100% 結合至免疫原，導致微米大小之微粒的形成。微粒形式允許來自 CpG 佐劑常規使用之 CpG 劑量的顯著減少，不利的先天性免疫反應的可能性更低，且促進包括抗原呈現細胞(APC)在內的替代性免疫原處理途徑。因此，此種劑型在概念上是新穎的，且透過替代的機制藉由促進免疫反應的刺激而提供潛在的優點。

c. 醫藥組成物的製造方法

【0107】 各種例示性實施例還包括含有 Tau 胜肽免疫原結構的醫藥組成物。在某些實施例中，醫藥組成物使用油包水乳液和具有礦物鹽的懸浮液。

【0108】 為了使醫藥組成物可被廣大群體所使用，且避免 Tau 聚集也成為投藥目標的一部分，安全性成為另一個需要考慮的重要因素。儘管在臨床試驗中對於許多劑型而言在人類使用油包水乳液，但基於其安全性，明礬仍然是製劑中使用的主要佐劑。因此，明礬或其礦物鹽磷酸鋁

(ADJUPHOS)經常作為製劑中的佐劑供臨床應用。

【0109】 其他佐劑和免疫刺激劑包括 3 De-O-acylated monophosphoryl lipid A (MPL)或 3-DMP、聚合或單體胺基酸，例如聚麩胺酸或聚離胺酸。此種佐劑可以與或不與其他特定的免疫刺激劑一起使用，免疫刺激劑例如 muramyl peptides (例如 N-acetylmuramyl-L-threonyl-D-isoglutamine (thr-MDP)、N-acetyl-normuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (nor-MDP)、N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutaminyl-L-alanine-2-(1,3-bis(sn-3'-phosphatidyl)-sn-glycero-3-phosphoryloxy)-ethylamine (MTP-PE)、N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl-L-Al-D-isoglu-L-Ala-dipalmitoxy propylamide (DTP-DPP) Theramide™)，或其他細菌細胞壁成份。水包油乳液包含 MF59 (參見 Van Nest 等人的專利申請案 WO 90/14837，其透過引用整體併入本文)，包含 5%角鯊烯、0.5% Tween 80，以及 0.5% Span 85 (任選含有不同量的 MTP-PE)，利用微射流機配製成次微米顆粒；SAF，包含 10%角鯊烯、0.4% Tween 80、5% pluronic-嵌段共聚物 L121，以及 thr-MDP，利用微射流化形成次微米乳液或利用漩渦震盪以產生大顆粒乳液；以及 Ribi™ 佐劑系統(RAS) (Ribi ImmunoChem, Hamilton, Mont.)，其包含 2%角鯊烯、0.2% Tween 80，以及一種或多種的細菌細胞壁成份，細菌細胞壁成份選自由 monophosphoryl lipid

A (MPL)、海藻糖二黴菌酸酯(TDM)以及細胞壁骨架(CWS)組成的群組，優選為 MPL+CWS (Detox™)。其他佐劑包含弗氏完全佐劑(CFA)、弗氏不完全佐劑(IFA)，以及細胞因子(例如介白素(IL-1、IL-2 和 IL-12)、巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)，以及腫瘤壞死因子(TNF))。

【0110】 佐劑的選擇取決於含有佐劑之免疫原製劑的穩定性、給藥途徑、給藥計畫、佐劑對接種疫苗之物種的效力，且在人類中醫藥上可接受的佐劑是指已經被相關監管機構批准或可批准用於人類給藥的佐劑。例如單獨明礬、MPL 或弗氏不完全佐劑(Chang et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 32:173-186 (1998)，其透過引用整體併入本文)或適合人類投予之其任選地所有組合。

【0111】 組成物可包括醫藥上可接受的無毒載體或稀釋劑，其被定義為通常用於配製供動物或人類給藥的醫藥組成物的載體。選擇稀釋劑以免影響此結合的生物活性。此種稀釋劑的範例是蒸餾水、生理磷酸緩衝鹽水、林格氏液、葡萄糖溶液和漢克溶液。此外，醫藥組成物或劑型還可包含其他載體、佐劑或無毒的，非治療性的，非免疫原性的穩定劑等。

【0112】 醫藥組成物還可包括大的緩慢代謝的大分子(例如蛋白質、多醣類(例如甲殼素)、聚乳酸、聚乙醇酸和共聚合物(例如膠乳功能化瓊脂糖(latex functionalized sepharose)、瓊脂糖(agarose)、纖維素等)、聚合胺基酸、胺基酸共聚物，以及脂質聚集體(例如油滴或脂質體)。另

外，這些載體可作為免疫刺激劑(即佐劑)。

【0113】 本發明的醫藥組成物可進一步包含合適的遞送載體。合適的遞送載體包括，但不限於，病毒、細菌、可生物降解的微球體、微粒、奈米粒子、脂質體、膠原蛋白微球和螺旋體(cochleates)。

d. 醫藥組成物的使用方法

【0114】 本揭露也包括使用包含 Tau 胜肽免疫原結構之醫藥組成物的方法。

【0115】 在某些實施例中，包含 Tau 胜肽免疫原結構之醫藥組成物可用於：

- (a) 抑制宿主中的 Tau 聚集；
- (b) 誘導宿主中預形成的 Tau 聚集體的崩解；
- (c) 減少宿主中由外源性 Tau 聚集體所引發的神經退化；
- (d) 減少於 Tau 過度表現細胞中的神經退化；
- (e) 降低宿主中血清 Tau 含量；
- (f) 減少宿主大腦中 Tau 寡聚體含量；
- (g) 於宿主中減少神經病理學和恢復運動能力等。

【0116】 上述方法包含投予包含 Tau 胜肽免疫原結構之醫藥上有效劑量的醫藥組成物給有其需要的宿主。

【0117】 如本文所述的“Tau 蛋白病”包括涉及腦內微管蛋白質 Tau 之病理性聚集的任何神經退化性疾病。因此，除了家族性和偶發性阿茲海默症之外，可以使用本發明的方法治療的其他 Tau 蛋白病，包括但不限於，額顳葉

失智症、17 號染色體相關的帕金森氏症(FTDP-17)、進行性核上性麻痺、皮質基底核退化症、皮克氏病、進行性皮質下膠質細胞增生症(progressive subcortical gliosis)、僅纏結型癡呆、伴發鈣化的瀰漫性神經原纖維纏結(diffuse neurofibrillary tangles with calcification)、嗜銀顆粒性癡呆(argyrophilic grain dementia)、肌萎縮性側索硬化症-帕金森氏症-失智複合症(amyotrophic lateral sclerosis parkinsonism-dementia complex)、拳擊手型失智症(dementia pugilistica)、唐氏症(Down syndrome)、吉斯特曼-施特勞斯病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、哈勒沃登-施帕茨病(Hallerworden-Spatz disease)、包涵體肌炎(inclusion body myositis)、庫賈氏病(Creutzfeld-Jakob disease)、多發性系統萎縮症(multiple system atrophy)、尼曼匹克症 C 型(Niemann-Pick disease type C)、普里昂蛋白質大腦類澱粉血管病變(prion protein cerebral amyloid angiopathy)、亞急性硬化腦炎(subacute sclerosing panencephalitis)、強直性肌肉失養症(myotonic dystrophy)、非關島型運動神經元病伴隨神經纖維纏結(non-guanamian motor neuron disease with neurofibrillary tangles)、腦炎後帕金森氏症(postencephalitic parkinsonism)和慢性創傷性腦病變。

【0118】 本揭露的另一範疇是關於促進 Tau 聚集體從受試者腦中清除的方法。在有效促進 Tau 聚集體從受試者腦中清除的條件下，此方法涉及對受試者投予任何一種或多

種免疫原性 Tau 胜肽，此免疫原性 Tau 胜肽具有選自由 SEQ ID NOs: 1-21 和 101-124 組成之群組的胺基酸序列，或投予一種或多種抗體，此抗體可辨識包含選自由 SEQ ID NOs: 1-21 和 101-124 和 51-71 和 125-155 組成之群組的胺基酸序列的免疫原性 Tau 抗原決定位。

【0119】 Tau 聚集體的清除包括神經纖維纏結及/或神經纖維纏結的病理性 Tau 前驅物的清除。神經纖維纏結通常與神經退化性疾病有關，神經退化性疾病包括，例如：偶發性和家族性阿茲海默症、肌萎縮性側索硬化症、嗜銀顆粒性癡呆、拳擊手型失智症、慢性創傷性腦病變、伴發鈣化的瀰漫性神經原纖維纏結、唐氏症、吉斯特曼-施特勞斯病、哈勒沃登-施帕茨病、遺傳性額顳葉失智症、17 號染色體相關的帕金森氏症(FTDP-17)、包涵體肌炎、庫賈氏病、多發性系統萎縮症、尼曼匹克症 C 型、皮克氏病、普里昂蛋白質大腦類澱粉血管病變、偶發性皮質基底核退化症(sporadic corticobasal degeneration)、進行性核上性麻痺、亞急性硬化腦炎、強直性肌肉失養症、運動神經元病伴隨神經纖維纏結、僅纏結型癡呆和進行性皮質下膠質細胞增生症。

【0120】 本揭露的另一範疇是關於減緩受試者 Tau 病理學相關行為表現型進展的方法。在有效減緩受試者 Tau 病理學相關行為表現型進展的條件下，此方法涉及對受試者投予任何一種或多種免疫原性 Tau 胜肽，此免疫原性 Tau 胜肽包含選自由 SEQ ID NOs: 1-21 和 101-124 和 51-71 和

125-155 組成之群組的胺基酸序列，或投予一種或多種抗體，此抗體可辨識包含選自由 SEQ ID NOs: 1-21 和 101-124 和 51-71 和 125-155 組成之群組的胺基酸序列的免疫原性 Tau 抗原決定位。

【0121】 如本文所述，Tau 病理學相關行為表現型包括，但不限於，認知功能障礙、早期人格改變和去抑制、冷漠、意志缺失、緘默症、失用症、持續動作、刻板的運動/行為、口部過度活動(hyperorality)、錯亂、無法計劃或組織連續任務、自私/冷漠、反社會特質、缺乏同理心、躊躇、無語法的講話伴隨頻繁語義錯誤但相對保存完好的理解、受損的理解和選詞障礙、緩慢漸進的步態不穩、後衝(retropulsions)、不動、經常跌倒、非對左旋多巴反應的軀幹僵硬、核上性凝視麻痺、方波形急跳(square wave jerks)、眼球垂直方向運動變慢、假性延髓麻痺、肢體失用症、肌張力障礙、皮質性感覺喪失和震顫。

【0122】 根據本揭露的方法，在一個實施例中，將一種免疫原性 Tau 胜肽或免疫原性 Tau 胜肽的組合投予需要的受試者。Tau 蛋白質之合適的免疫原性 Tau 胜肽片段含有一個或多個抗原決定位，此抗原決定位模擬 Tau 蛋白質的病理形式。例示性免疫原性 Tau 抗原決定位在一個或多個胺基酸處被磷酸化，所述胺基酸在 Tau 的病理形式中被磷酸化，但在 Tau 的正常或非病理形式中未被磷酸化。

【0123】 在一些實施例中，免疫原性 Tau 胜肽的施用在受試者中誘導針對免疫原性 Tau 胜肽和 Tau 的病理形式的

主動免疫反應，從而促進相關 Tau 聚集體的清除，減緩 Tau 病理學相關行為的進展，以及治療潛在的 Tau 蛋白病。根據本發明之此範疇，免疫反應涉及針對免疫原性 Tau 胜肽之有益體液(抗體介導的)及/或細胞(由抗原特異性 T 細胞或其分泌產物介導)反應的發展。

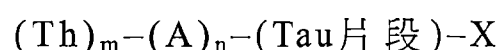
【0124】 透過測試來自受試者的生物樣品(例如，血液、血漿、血清、尿液、唾液、糞便、CSF 或淋巴液)可以測定和監測體液免疫反應的存在，以確定是否存在針對免疫原性 Tau 胜肽的抗體。用以檢測生物樣品中之抗體的方法是本領域所熟知的，例如 ELISA、點墨法、SDS-PAGE 凝膠或 ELISPOT。細胞介導的免疫反應的存在可以通過本領域易得知的增生試驗(CD4+ T 細胞)或 CTL (細胞毒性 T 淋巴細胞)試驗來測定。

【0125】 本發明之分離的免疫原性 Tau 胜肽包括於以下表 1 和 3 中所示的 SEQ ID NOs: 1-21 和 101-124 和 51-71 和 125-155 的任一胺基酸序列。磷酸化的每個序列的胺基酸殘基以粗體和底線顯示。表 1 中胜肽的名稱對應於在具有如表 8 所示 SEQ ID NO: 100 胺基酸序列之人類 Tau 蛋白質的最長同型異構物中的這些胜肽的胺基酸位置。

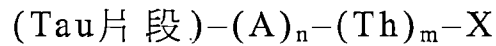
具體實施例

【0126】 本發明包含以下具體實施例：

(1) 一種 Tau 胜肽免疫原結構，其可以下列分子式表示：



或



其中

Th為異源性T輔助細胞抗原決定位；

A為異源性間隔子；

(Tau片段)為具有來自SEQ ID NO: 100之全長Tau蛋白質約15至約40個胺基酸殘基的B細胞抗原決定位；

X為胺基酸的 α -COOH或 α -CONH₂；

m為1至約4；以及

n為0至約10。

(2) 如(1)之Tau胜肽免疫原結構，其中Tau片段是選自由SEQ ID NOs: 1-21和101-124組成的群組。

(3) 如(1)或(2)任一之Tau胜肽免疫原結構，其中T輔助細胞抗原決定位是選自由SEQ ID NOs: 22-50組成的群組。

(4) 如(1)之Tau胜肽免疫原結構，其中胜肽免疫原結構是選自由SEQ ID NOs: 51-71和125-155組成的群組。

(5) 一種Tau胜肽免疫原結構，包含：

包含來自SEQ ID NO: 100之全長Tau蛋白質序列約15至約40個胺基酸殘基的B細胞抗原決定位；

包含選自由SEQ ID NOs: 22-50組成之群組之胺基酸序列的T輔助細胞抗原決定位；以及

選自由胺基酸、Lys-、Gly-、Lys-Lys-Lys-、(α , ϵ -N)Lys和 ϵ -N-Lys-Lys-Lys-Lys (SEQ ID NO: 102)組成之群組的任選的異源性間隔子，

其中B細胞抗原決定位是直接或透過任選的異源性間隔子共價連接至T輔助細胞抗原決定位。

(6) 如(5)之Tau胜肽免疫原結構，其中B細胞抗原決定位是選自由SEQ ID NOs: 1-21和101-124組成的群組。

(7) 如(5)之Tau胜肽免疫原結構，其中T輔助細胞抗原決定位是選自由SEQ ID NOs: 22-50組成的群組。

(8) 如(5)之Tau胜肽免疫原結構，其中任選的異源性間隔子為 $(\alpha, \epsilon\text{-N})\text{Lys}$ 或 $\epsilon\text{-N-Lys-Lys-Lys-Lys}$ (SEQ ID NO: 102)。

(9) 如(5)之Tau胜肽免疫原結構，其中T輔助細胞抗原決定位是共價連接至B細胞抗原決定位的氨基端。

(10) 如(5)之Tau胜肽免疫原結構，其中T輔助細胞抗原決定位是透過任選的異源性間隔子共價連接至B細胞抗原決定位的氨基端。

(11) 一種包含如(1)至(4)任一之胜肽免疫原結構的組成物。

(12) 一種醫藥組成物，包含：

- a. 如(1)至(4)任一之胜肽免疫原結構；以及
- b. 醫藥上可接受的遞送載體及/或佐劑。

(13) 如(12)之醫藥組成物，其中

a. Tau胜肽免疫原結構是選自由SEQ ID NOs: 51-71和125-155組成的群組；以及

b. Tau胜肽免疫原結構與CpG寡去氧核苷酸(ODN)混合以形成穩定化免疫刺激複合物。

(14) 一種分離抗體或其抗原決定位結合片段，其可特異性地結合至如(1)至(10)任一之Tau胜肽免疫原結構的B細胞抗原決定位。

(15) 如(14)之分離抗體或其抗原決定位結合片段結合至Tau胜肽免疫原結構。

(16) 一種分離抗體或其抗原決定位結合片段，其可特異性地結合至如(1)至(10)任一之Tau胜肽免疫原結構的B細胞抗原決定位。

(17) 一種包含如(14)至(16)任一之分離抗體或其抗原決定位結合片段的組成物。

實施例 1. 由非磷酸化的TAU胜肽免疫原結構所引發的抗體和結合概況

a. Tau片段的合成和免疫

【0127】 於詳細說明中描述用於合成設計的Tau片段的方法，其被包括在非磷酸化和磷酸化的Tau胜肽免疫原結構的開發工作中。通常，以小規模合成胜肽用於血清學試驗、以實驗室中試規模合成胜肽用於田間或臨床研究，以及以大規模(千克)合成胜肽用於醫藥組成物的工業/商業生產。設計了大型Tau相關抗原性B細胞抗原決定位胜肽庫，其具有長度範圍為約10至約40個胺基酸之序列，用於廣泛的血清學篩選，以及選擇作為候選B細胞抗原決定位以合併進入Tau胜肽免疫原結構設計中，用於Tau疫苗製劑的免疫原性和功能測試。

【0128】 在這些血清學研究中作為重組蛋白質的全長 Tau (表 8)購自 rPeptide Company (Tau-441, T-1001-2)。表 1 (SEQ ID NOs: 1 至 21 和 101-124)識別出在各種血清學測定中用於抗原決定位鑑定的 Tau 胜肽片段。透過將 Tau 胜肽與精心設計的 T 輔助細胞(Th)抗原決定位合成連接，將選擇的 Tau 胜肽片段製成 Tau 胜肽免疫原結構，所述精心設計的 T 輔助細胞(Th)抗原決定位衍生自包括麻疹病毒融合蛋白(MVF)、B 型肝炎表面抗原蛋白質(HBsAg)、流行性感感冒病毒、破傷風梭菌，以及 Epstein-Barr 病毒(EBV)的病原菌蛋白質。設計的 Th 抗原決定位如表 2 (SEQ ID NOs: 22 至 50)所示。

【0129】 如詳細說明中所述製備使用油包水乳液和與礦物鹽懸浮的製劑。在設計合適的醫藥組成物以供龐大人口用於預防疾病時，重要的是考慮組成物的安全性。儘管在臨床試驗中對於許多醫藥組成物而言在人體中使用油包水乳液，但由於其安全性，明礬仍然是醫藥組成物中使用的主要佐劑。明礬或其礦物鹽，例如 ADJUPHOS (磷酸鋁)，經常作為調劑中的佐劑供臨床應用。(i) 利用經核准供人類使用的油劑 Seppic MONTANIDE™ ISA 51 配製油包水乳液，或(ii) 與礦物鹽 ADJUPHOS (磷酸鋁)或 ALHYDROGEL (明礬)混合，以配製非磷酸化 Tau 胜肽免疫原結構，胜肽結構如指定以不同量配製。通常利用將 Tau 胜肽免疫原結構以約 400 µg/mL 濃度溶解於水中，並與 MONTANIDE™ ISA 51 配製成油包水乳液(1:1 體積)或者與礦物鹽(1:1 體積)

配製成組成物。將組成物置於室溫下約 30 分鐘，並在免疫接種前利用漩渦震盪混合約 10 至 15 秒。利用超過 1 個劑量的特定組成物免疫接種一些動物，其在時間 0 (初次免疫) 和初次免疫後 (wpi) 3 週 (加強免疫) 投予，且任選於 6 wpi 進行第二次加強免疫，其透過肌內途徑投藥。然後利用選定的 B 細胞抗原決定位胜肽測試這些接受免疫接種的動物，以評估存在於劑型中的各種 Tau 胜肽免疫原結構的免疫原性，以及它們與相關目標胜肽或蛋白質的交叉反應性。之後，針對免疫流程所指定特定期間內的給藥方案，將那些在天竺鼠初始篩選中具有有效免疫原性的 Tau 胜肽免疫原結構在靈長類動物中以油包水乳液、礦物鹽和基於明礬的劑型作進一步測試。

【0130】 將溶於溶劑 (ISA 51 VG、CpG3 50 μ g/mL、0.2% TWEEN®-80) 之非磷酸化 Tau 胜肽免疫原結構 (SEQ ID NOs: 52、54、56、58、61、63、65、67、69 和 71) 按特定的時間表注射到天竺鼠體內，收集免疫血清進行廣泛的血清學分析。

b. ELISA 測定和結果

【0131】 在初次免疫後不同時間點收集來自接受免疫接種動物的血清，並起初透過 ELISA 分析結合概況，以測定相對應結構對其自身 B 細胞抗原決定位標靶的免疫原性。利用以選自如表 9a – 9e 所示之不同胜肽塗覆的平板透過 ELISA 廣泛評估來自其他功能區域的 Tau 胜肽之間的血清學交叉反應性。

【0132】 開發並於以下實施例描述用以評估免疫血清樣品的ELISA試驗。簡而言之，利用配製於pH 9.5之10mM碳酸氫鈉緩衝液(除非另有說明)中濃度為2 $\mu\text{g/mL}$ (除非另有說明)的目標胜肽 Tau 片段 A145-P160、P172-P189、P182-P200、S195-P213、R209-L224、V228-L243、K257-K274、R379-L408、V275-K311和V393-L425胜肽(分別為SEQ ID NOs: 2、4、6、8、11、13、15、17、19和21)，將其以100 μL 體積於37°C下作用1小時，以分別地塗覆96孔盤的孔洞。將以胜肽塗覆的孔洞與250 μL 配製於PBS中濃度為3重量百分比的明膠於37°C下反應1小時，以阻斷非特异性蛋白質結合位點，接著利用含有0.05體積百分比TWEEN® 20的PBS洗滌孔洞三次並乾燥。利用含有20體積百分比正常山羊血清、1重量百分比明膠和0.05體積百分比TWEEN® 20的PBS以1:20比例(除非另有說明)稀釋待測血清。將100 μL 稀釋樣品(例如血清、血漿)加入每個孔洞並於37°C下反應60分鐘。然後利用配製於PBS中濃度為0.05體積百分比的TWEEN® 20洗滌孔洞6次，以移除未結合的抗體。使用辣根過氧化物酶(HRP)共軛物種(例如小鼠、天竺鼠或人類)特异性山羊抗IgG作為標記的示蹤劑，以在陽性孔洞中與形成的抗體/胜肽抗原複合物結合。將100 μL 過氧化物酶標記的山羊抗IgG(其以預滴定的最佳稀釋倍數配製於內含1體積百分比正常山羊血清與0.05體積百分比TWEEN® 20的PBS中)加到每個孔洞中，並在37°C下再反應30分鐘。利用內含0.05體積百分比TWEEN® 20的PBS洗滌

孔洞6次以移除未結合的抗體，並與100 μ L包含0.04重量百分比3', 3', 5', 5'-四甲基聯苯胺(TMB)和0.12體積百分比過氧化氫於檸檬酸鈉緩衝液中的受質混合物再反應15分鐘。藉由形成有色產物利用受質混合物以偵測過氧化物酶標記。藉由加入100 μ L的1.0M硫酸終止反應並測定450 nm處的吸光值(A_{450})。為了測定接受各種Tau衍生胜肽免疫原之疫苗接種動物的抗體效價，將從1:100至1:10,000之10倍連續稀釋的血清進行測試，且利用 A_{450} 閾值設為0.5之 A_{450} 的線性回歸分析計算測試血清的效價，以 Log_{10} 表示。透過繪製如第1A圖中所示的長條圖進一步分析表9a-9e中所示的ELISA結果。

【0133】 通常，當針對其自身B細胞抗原決定位進行測試時發現，高免疫原性與每種選擇的Tau胜肽結構相關(表9a-9e和第1A圖)。發現由SEQ ID Nos: 52、54、56、58和61的胜肽免疫原結構所引發之抗體的高交叉反應性(參見第1A圖)。

【0134】 有趣的是，發現含有B細胞抗原決定位K257-K274 (SEQ ID NO: 15)的SEQ ID NO: 65是設計的Tau胜肽結構中的高免疫原性序列，但是由此結構所引發的抗體是最具特異性的，其與任何其他B細胞抗原決定位沒有太大的交叉反應性(參見第1A圖)。相反，含有B細胞抗原決定位R379-L408 (SEQ ID NO: 17)之SEQ ID NO: 67的Tau胜肽免疫原結構是最具免疫原性的，其與自身B細胞抗原決定位具有高反應性，但也具有與其他Tau B細胞抗原決定位的合

理交叉反應性(參見第1A圖)。

實施例 2. 由磷酸化的TAU胜肽免疫原結構所引發的抗體和結合概況

【0135】 在初次免疫後(wpi) 6週，透過ELISA對針對磷酸化Tau胜肽免疫原結構產生之抗體結合其磷酸化B細胞抗原決定位的能力進行評估。

a. 免疫

【0136】 配製磷酸化Tau胜肽免疫原(SEQ ID NOs: 51、53、55、57、59、60、62、64、66、68和70)並在針對非磷酸化Tau胜肽免疫原與實施例1中討論的相同條件下投予天竺鼠。在0、3和6 wpi投予含有磷酸化Tau胜肽免疫原的製劑。

b. ELISA測定和結果

【0137】 利用配製於pH 9.5之10mM碳酸氫鈉緩衝液(除非另有說明)中濃度為2 µg/mL (除非另有說明)的磷酸化Tau目標胜肽片段A145-P160、P172-P189、P182-P200、S195-P213、R209-L224、V228-L243、K257-K274、R379-L408、V275-K311和V393-L425胜肽(分別為SEQ ID NOs: 1、3、5、7、9、10、12、14、16、18和20)，將其以100 µL體積於37°C下作用1小時，以分別地塗覆96孔盤的孔洞。將以胜肽塗覆的孔洞與250µL配製於PBS中濃度為3重量百分比的明膠於37°C下反應1小時，以阻斷非特異性蛋白質結合位點，接著利用含有0.05體積百分比TWEEN® 20的

PBS洗滌孔洞三次並乾燥。利用含有20體積百分比正常山羊血清、1重量百分比明膠和0.05體積百分比TWEEN® 20的PBS以1:20比例(除非另有說明)稀釋待測血清。將100 μ L稀釋樣品(例如血清、血漿)加入每個孔洞並於37°C下反應60分鐘。然後利用配製於PBS中濃度為0.05體積百分比的TWEEN® 20洗滌孔洞6次，以移除未結合的抗體。使用辣根過氧化物酶(HRP)共軛物種(例如小鼠、天竺鼠或人類)特異性山羊抗IgG作為標記的示蹤劑，以在陽性孔洞中與形成的抗體/胜肽抗原複合物結合。將100 μ L過氧化物酶標記的山羊抗IgG(其以預滴定的最佳稀釋倍數配製於內含1體積百分比正常山羊血清與0.05體積百分比TWEEN® 20的PBS中)加到每個孔洞中，並在37°C下再反應30分鐘。利用內含0.05體積百分比TWEEN® 20的PBS洗滌孔洞6次以移除未結合的抗體，並與100 μ L包含0.04重量百分比3', 3', 5', 5'-四甲基聯苯胺(TMB)和0.12體積百分比過氧化氫於檸檬酸鈉緩衝液中的受質混合物再反應15分鐘。藉由形成有色產物利用受質混合物以偵測過氧化物酶標記。藉由加入100 μ L的1.0M硫酸終止反應並測定450 nm處的吸光值(A_{450})。為了測定接受各種Tau衍生胜肽免疫原之疫苗接種動物的抗體效價，將從1:100至1:10,000之10倍連續稀釋的血清進行測試，且利用 A_{450} 閥值設為0.5之 A_{450} 的線性回歸分析計算測試血清的效價，以 Log_{10} 表示。在注射後不同時間點收集來自接受免疫接種動物的血清，且透過ELISA分析結合概況。利用不同Tau片段塗覆ELISA平板且結果如表10a –

10d所示。

【0138】 透過繪製如第1B圖中所示的長條圖進一步分析表10a – 10d中所示的ELISA結果。當以磷酸化Tau胜肽結構作為免疫原時發現類似的免疫原性和血清學特徵，包括B細胞抗原決定位之間的交叉反應性。

實施例3. 由磷酸化的TAU胜肽免疫原結構所引發的抗體和針對其非磷酸化的胜肽對應物的結合概況

【0139】 如下文進一步詳細描述，在注射後(wpi) 6週，透過ELISA對針對磷酸化Tau胜肽產生之抗體結合其相對應非磷酸化對應物的能力進行評估。

a. 免疫

【0140】 配製磷酸化Tau胜肽免疫原(SEQ ID NOs: 51、53、55、57、59、60、62、64、66、68和70)並在針對非磷酸化Tau胜肽免疫原於實施例1中所述條件下投予天竺鼠。

b. ELISA測定和結果

【0141】 利用配製於pH 9.5之10mM碳酸氫鈉緩衝液(除非另有說明)中濃度為2 $\mu\text{g/mL}$ (除非另有說明)的目標胜肽Tau片段A145-P160、P172-P189、P182-P200、S195-P213、R209-L224、V228-L243、K257-K274、R379-L408、V275-K311和V393-L425胜肽(分別為SEQ ID NOs: 2、4、6、8、11、13、15、17、19和21)，將其以100 μL 體積於37°C下作用1小時，以分別地塗覆96孔盤的孔洞。將以胜肽塗覆的孔洞與250 μL 配製於PBS中濃度為3重量百分比的明膠於

37°C下反應1小時，以阻斷非特異性蛋白質結合位點，接著利用含有0.05體積百分比TWEEN® 20的PBS洗滌孔洞三次並乾燥。利用含有20體積百分比正常山羊血清、1重量百分比明膠和0.05體積百分比TWEEN® 20的PBS以1:20比例(除非另有說明)稀釋待測血清。將100 µL稀釋樣品(例如血清、血漿)加入每個孔洞並於37°C下反應60分鐘。然後利用配製於PBS中濃度為0.05體積百分比的TWEEN® 20洗滌孔洞6次，以移除未結合的抗體。使用辣根過氧化物酶(HRP)共軛物種(例如小鼠、天竺鼠或人類)特異性山羊抗IgG作為標記的示蹤劑，以在陽性孔洞中與形成的抗體/胜肽抗原複合物結合。將100 µL過氧化物酶標記的山羊抗IgG(其以預滴定的最佳稀釋倍數配製於內含1體積百分比正常山羊血清與0.05體積百分比TWEEN® 20的PBS中)加到每個孔洞中，並在37°C下再反應30分鐘。利用內含0.05體積百分比TWEEN® 20的PBS洗滌孔洞6次以移除未結合的抗體，並與100 µL包含0.04重量百分比3', 3', 5', 5'-四甲基聯苯胺(TMB)和0.12體積百分比過氧化氫於檸檬酸鈉緩衝液中的受質混合物再反應15分鐘。藉由形成有色產物利用受質混合物以偵測過氧化物酶標記。藉由加入100 µL的1.0M硫酸終止反應並測定450 nm處的吸光值(A_{450})。為了測定接受各種Tau衍生胜肽免疫原之疫苗接種動物的抗體效價，將從1:100至1:10,000之10倍連續稀釋的血清進行測試，且利用 A_{450} 閾值設為0.5之 A_{450} 的線性回歸分析計算測試血清的效價，以 Log_{10} 表示。在注射後不同時間點收集來自接受免疫

接種動物的血清，且透過ELISA分析結合概況。

【0142】 利用不同非磷酸化Tau片段塗覆ELISA平板且結果如表11a – 11e所示。當在相對應非磷酸化Tau B細胞抗原決定位胜肽測試免疫血清時，對於針對磷酸化Tau胜肽結構所產生的所有抗體而言獲得類似血清學結合概況。根據在實施例1、2和3中進行的廣泛的免疫原性和血清學研究，由Tau胜肽免疫原結構引發的抗體顯然表現出相似的性質。大多數這些性質可歸因於胺基酸序列。利用交叉反應性研究的構型評估指出，胜肽的磷酸化僅引起細微差異，表明由其相對應的磷酸化與非磷酸化胜肽免疫原結構引發的這些免疫血清具有相似的功能特性。

實施例4. 針對非磷酸化TAU胜肽免疫原之抗體的結合概況

a. 由利用不同大小之不同Tau胜肽免疫原結構免疫天竺鼠抗血清所純化的抗非磷酸化Tau抗體的特異性

【0143】 如實施例1所述，利用非磷酸化Tau胜肽免疫原結構免疫天竺鼠。針對對不同大小Tau分子複合物的結合特異性，利用西方墨點法以篩選抗非磷酸化Tau抗體(抗非p-Tau抗體(anti-non-p-Tau antibodies))，此抗非磷酸化Tau抗體是由利用不同Tau胜肽免疫原結構免疫之天竺鼠抗血清中純化出來。在光誘導交聯(PICUP)處理之後，在12% Tris-甘胺酸SDS-PAGE上分離Tau (20 μ M)的各種形式(單體、二聚體、三聚體、寡聚體和聚合物)，並將其轉移到硝

化纖維(NC)膜上。將膜與濃度為 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 之從天竺鼠抗血清中純化的抗非磷酸化Tau抗體一起反應，然後將與HRP共軛之驢抗天竺鼠抗體(706-035-148, Jackson)與膜一起反應。利用化學發光試劑 Western Lightning ECL Pro (PerkinElmer)顯現印跡。

b. 結果

【0144】 含有Tau的單體、二聚體、三聚體和寡聚體之溶胞產物的西方墨點法分析顯示在第2圖(左圖)中。單體Tau出現在約60 kDa處，且二聚體、三聚體和寡聚體出現於其相對應的分子量處。市售單株抗體Mab Tau 5和Mab Tau 46能夠檢測單體Tau，且在較小程度上檢測到Tau的二聚體形式(第2圖，泳道1和2)。利用Mab Tau5作為總Tau標記，而Tau46是Tau 404-441的標記。

【0145】 由非磷酸化胜肽免疫原結構(SEQ ID NOs: 52、54、56、58、61、63、65、67、69和71)引發的IgG抗體以不同的效率偵測Tau單體、二聚體、三聚體和寡聚體(第2圖，泳道4-13)。分析每種抗體的結合概況，並在長條圖中定量匯總(第2圖，右圖)。通常，相較於那些衍生自來自氨基端區域的Tau胜肽免疫原結構的抗體，衍生自來自羧基端區域的Tau胜肽免疫原結構的抗體能夠引發具有更高優先結合特徵的抗體(數據未顯示)。

實施例5. 針對非磷酸化TAU胜肽免疫原之抗體可抑制TAU聚集

a. 免疫和暴露於 Tau

【0146】 如實施例1所述利用非磷酸化 Tau 免疫原結構 (SEQ ID NOs: 52、54、56、58、61、63、65、67、69和71)，或如實施例2所述利用磷酸化 Tau 免疫原結構 (SEQ ID NOs: 51、53、55、57、60、62、64、66、68和70)，對動物進行免疫。

【0147】 然後將免疫產生的抗體在促進 Tau 聚集的條件下暴露於含有市售全長 Tau441 重組蛋白質的樣品中。利用 60 μ g 的 Tau 置於體積為 100 μ L 之內含 10 unit/mL 肝素的 1xPBS 中於 37°C 下反應 7 天進行聚集以產生 Tau441 β -折疊纖維，然後於 4°C 下將其轉移到 300 kDa 截取過濾器 (Pall) 上以分離 β -折疊纖維。利用硫磺素 T (ThT, Sigma) 螢光驗證這些聚集。

【0148】 在有或無由 Tau 胜肽免疫原結構所引發之 IgG 抗體存在下，將 Tau 置於體積為 200 μ L 之內含濃度為 5 μ M 肝素的 PBS 緩衝溶液中反應 3 天進行聚集。在離心 (13,000 x g, 4°C, 30 分鐘) 後，收穫 Tau 聚集體並用 ThT 試驗加以確認。

b. 結果

【0149】 第 3A 圖包含多個圖示，其顯示在針對每一圖示上方所示之非磷酸化 Tau 胜肽免疫原結構之抗體存在下的全長 Tau (Tau441) 聚集程度。第 3A 圖中所示的虛線表示使用免疫前 IgG 評估 Tau 聚集的對照樣品。結果顯示，與免疫前血清對照樣品相比，針對非磷酸化 Tau 胜肽免疫原的所有抗體均可抑制 Tau 聚集。抗體能夠以不同的程度抑制 Tau 聚

集。

【0150】 第3B圖定量了在針對長條圖下方所示之非磷酸化Tau胜肽免疫原結構之抗體存在下利用聚集體之ThT染色所測定的全長Tau (Tau441)聚集程度。結果顯示，與免疫前血清對照樣品相比，針對非磷酸化Tau胜肽免疫原的抗體可抑制Tau聚集。抗體能夠以不同的程度抑制Tau聚集。

【0151】 結果表明，當使用具有更接近Tau之羧基端區域的B細胞抗原決定位的Tau胜肽免疫原結構時，其對Tau聚合具有更大的抗聚集能力。

實施例 6. 針對TAU胜肽免疫原之抗體可抑制TAU聚集

a. 免疫和暴露於Tau

【0152】 如實施例1所述利用非磷酸化Tau免疫原結構免疫動物。動物也如實施例2所述利用磷酸化Tau免疫原結構進行免疫。

【0153】 然後將免疫產生的抗體暴露於細胞溶胞產物，細胞溶胞產物來自(a) 岡田酸(okadaic acid, OKA)處理的神經元細胞(SH-SY5Y細胞)，其作為過度磷酸化Tau或(b) 無岡田酸處理的神經元細胞，其作為非磷酸化Tau。在時間點為wpi 6和9之抗血清存在下，將OKA加到培養基中至終濃度為100 nM反應3小時，以確定抗血清在抑制Tau聚集之效果的劑量依賴性作用。

b. 結果

【0154】 第4圖包含多個圖示，其顯示在暴露於針對每一圖示上方所示之Tau胜肽免疫原之抗體後不同溶胞產物的Tau聚集程度。利用聚集體之ThT染色測定Tau聚集的程度。同樣，來自磷酸化或非磷酸化Tau胜肽免疫原結構之抗體可抑制Tau聚集，這與先前實施例中所描述的血清學分析一致。

【0155】 結果表明，使用衍生自Tau之中央與羧基端區域的Tau抗原決定位對Tau聚合具有更大的抗聚集能力。

實施例 7. 在暴露於針對TAU胜肽免疫原之抗體後的預形成Tau聚集體的崩解

a. 免疫和暴露於預形成Tau聚集體

【0156】 如實施例1所述利用非磷酸化Tau免疫原結構免疫動物。動物也如實施例2所述利用磷酸化Tau免疫原結構進行免疫。

【0157】 然後將免疫產生的抗體暴露於預形成Tau纖維。然後將預形成Tau聚集體與或不與純化自天竺鼠抗血清之抗p-Tau抗體或抗非p-Tau抗體進行反應2和4天。在反應後，於4°C下以13,000 x g離心30分鐘後收集聚集體，然後利用ThT試驗加以定量。

b. 結果

【0158】 第5圖包含多個圖示，其顯示在暴露於如第5圖(右圖)上方所示針對Tau胜肽免疫原(SEQ ID NOs: 66和67的代表性胜肽結構)之抗體後Tau去聚集的程度。利用ThT

染色和西方墨點法測定Tau聚集的程度。

【0159】 來自西方墨點法和ThT試驗的數據顯示，分別由SEQ ID NOs: 67和66引發的抗非p/p-Tau 379-408 IgGs具有破壞Tau纖維聚集的能力。

實施例 8. 透過利用磷酸化TAU和非磷酸化TAU胜肽免疫原結構產生的代表性抗體對TAU纖維、寡聚體和單體之非變性形式的特異性結合進行點墨法分析

a. 免疫、抗Tau抗體之結合概況的西方墨點法和點墨法分析

【0160】 如實施例1所述利用非磷酸化Tau免疫原結構免疫動物。動物也如實施例2所述利用磷酸化Tau免疫原結構進行免疫。

【0161】 如實施例5所述製備不同種類的Tau蛋白質(即， α -螺旋單體、 β -折疊單體、 β -折疊寡聚體和 β -折疊纖維)。使用不同種類的Tau蛋白質進行西方墨點法和點墨法分析，其利用由使用不同Tau胜肽免疫原結構免疫之天竺鼠抗血清純化而來的抗p-Tau或抗非p-Tau抗體作為一級抗體。為用於嚴格的特異性對照，在印跡上點綴各種形式的 β -折疊纖維、寡聚體、單體、 α -螺旋單體和其它對照試劑。用以製備供血清學測試和評估使用的這些試劑的詳細程序在實施例11中進一步描述。

b. 結果

【0162】 第6圖(左圖)包含由Tau胜肽免疫原(SEQ ID

NOs: 59、66和70)所產生之抗p-Tau IgG和由Tau胜肽免疫原(SEQ ID NO: 67)所產生的抗非p-Tau IgG的西方墨點法分析(在變性條件下)。西方墨點法分析結果顯示，針對Tau之羧基端的抗p-Tau IgGs可特異性辨識高分子量Tau聚集體，而非Tau單體。

【0163】 第6圖(右圖)包含分別由Tau胜肽免疫原SEQ ID NOs: 66和67所產生之抗p-Tau和抗非p-Tau IgGs的點墨法分析(在非變性條件下)。結果顯示，抗非p-/p-Tau 379-408 IgGs均可特異性結合各種形式的Tau，而非其他澱粉樣蛋白質(amyloidogenic proteins)(即A β 1-42和alpha-突觸核蛋白)。此外，當與單株抗體Mab Tau 5和針對Tau之非羧基端區域的另一種IgG相比時，衍生自本發明(分別為SEQ ID NOs: 66和67)的抗p-/抗非p-Tau 379-408 IgGs對於纖維和寡聚體而非單體具有更高的親和力。另外，抗p-Tau 379-408 IgG不與 β -折疊單體結合。

實施例9. 針對TAU胜肽免疫原之抗體的組織結合概況

a. 免疫和組織染色

【0164】 如實施例1所述利用非磷酸化Tau免疫原結構免疫動物。動物也如實施例2所述利用磷酸化Tau免疫原結構進行免疫。

【0165】 然後將免疫產生的抗體用於來自健康(正常)腦部和阿茲海默症(AD)腦部組織染色。在將抗Tau 349-408

(SEQ ID NOs: 66或67)或免疫前血清應用於組織之前，將人類組織組(Pantomics)以二甲苯脫蠟，在乙醇中復水，然後利用內含0.25%胰蛋白酶溶液和0.5% CaCl_2 的PBS處理30分鐘，並於內含1%過氧化氫之甲醇中反應以阻斷內源性過氧化物酶活性，之後與內含10% Block Ace (Sigma)之PBS反應。切片用3-3'-二氨基聯苯胺(DAB)顯色，並在用顯微鏡檢查之前用蘇木精複染。

b. 結果

【0166】 第7圖顯示此實驗的染色圖像。針對非磷酸化Tau 379-408 (SEQ ID NO: 67)和磷酸化Tau 379-408 (SEQ ID NO: 66)的抗體與來自正常組織的切片沒有交叉反應性，但是與阿茲海默症腦組織具有交叉反應。針對磷酸化胜肽 (SEQ ID NO: 66)的抗體顯示出對AD腦之海馬迴區域的更強結合。

實施例 10. TAU 胜肽免疫原結構及其製劑引發的抗體：減少由外源性TAU纖維所引發之神經退化的神經保護作用

【0167】 為了評估由利用不同Tau胜肽免疫原結構免疫之天竺鼠抗血清純化的抗Tau抗體的神經保護作用，採用體外神經退化模型，其於以NGF處理神經元分化的PC12細胞處理外源性預形成的Tau聚集體。

【0168】 利用NGF (100 ng/mL)處理PC12細胞6天以誘導神經元分化。利用cell³ iMager duos高通量成像系統

(Screen)確認並分析神經元分化細胞的形態。利用螢光素染料標記細胞死亡，並利用細胞計數軟體計數細胞。由Tau胜肽免疫原結構引發之抗體可進入細胞並結合Tau聚集體(數據未顯示)。對反映在神經突生長和神經元分化細胞數量上之NGF的神經營養作用進行量化。在標準化後，將神經突生長程度和神經元分化細胞數量以百分比(平均值 $\pm$ SEM)表示。將有和無NGF處理之PC12細胞的神經突長度分別視為100%和0%。將NGF處理6天之神經元分化的PC12細胞的數量標準化至100%。

【0169】 透過將由肝素處理之外源性預形成Tau聚集體添加到神經元分化的PC12細胞於37°C下反應一週以觀察神經退化。在預形成Tau聚集體存在下，於神經元分化的PC12細胞中的神經突長度縮短且細胞數量減少。此Tau纖維驅動的神經退化以濃度依賴性方式與添加的外源性Tau聚集體的量成比例。市售的抗Tau抗體(例如Mab Tau 5和Mab Tau46)，而非從未經處理(naïve)之天竺鼠純化的抗體，可減弱Tau纖維驅動的神經退化。採用此模型作為篩選平台，以鑑定由利用不同Tau胜肽免疫原結構免疫之天竺鼠抗血清純化的哪些抗Tau抗體具有濃度依賴性方式之恢復神經元存活的神經保護作用(第8A和B圖)。

【0170】 結果，由利用半數以上不同Tau胜肽免疫原結構免疫之天竺鼠抗血清純化的抗Tau抗體可恢復神經突生長。提供濃度為5 $\mu\text{g/mL}$ 的Tau纖維，此濃度先前被優化以引起損傷(第8A圖)。由利用磷酸化或非磷酸化Tau胜肽結構

免疫之天竺鼠抗血清純化的抗Tau抗體可保護神經元分化的PC12細胞免於Tau纖維引發的神經元死亡。第8B圖顯示來自利用SEQ ID NOs: 65、67和69免疫所提供抗非p-Tau抗體的數據。

【0171】 第8A和8B圖的結果證明抗Tau抗體(例如SEQ ID NOs: 65、67和69)可保護神經元免受Tau纖維的神經毒性。透過利用Cell³ Imager duos軟體(Miteklab)計算培養物中存活的細胞數量,觀察並定量由Tau胜肽免疫原結構(SEQ ID Nos: 65、67和69)引發之抗Tau抗體的抗神經退化作用。

【0172】 關於透過體外功能試驗評估抗Tau抗體的神經保護作用,已經表明體外Tau聚集接種的抑制可於生物體中顯著降低病理學並改善認知,如Yanamandra, K, et al. (Neuron 80:402-414, 2013)所報導。Tau單體被認為是天然非結構性的,且在Tau聚集和相關細胞的細胞毒性中可能沒有太多的功能作用。最近的發現表明,病理聚集的起始可以從Tau單體從惰性(inert)轉化為具有接種能力形式(seed-competent form)開始(Mirbaha, H., et al., eLife 2018;7:e36584; doi: 10.7554/eLife.36584)。基於這些發現,我們測試了利用Tau胜肽免疫原結構引發之抗Tau抗體減少接種活性的能力。具體地,將針對Tau胜肽免疫原結構之抗Tau抗體與來自阿茲海默症(AD)患者的腦部均質物一起反應,並發現這些抗體具有減少此種接種活性的能力(數據未顯示)。免疫原性和血清學分析促進了神經保護干預的發展,我們廣泛的Tau免疫原設計作為分子和血清學層次的疫

苗可用以治療具破壞性的Tau蛋白病。

實施例11. 其他的血清學試驗和試劑

【0173】 於下文中詳細描述用以評估合成胜肽結構及其製劑之功能性免疫原性的血清學試驗和試劑。

a. 利用基於B細胞抗原決定位簇胜肽的ELISA試驗對Tau片段進行精細特異性分析和抗原決定位鑑定

【0174】 利用抗原決定位鑑定測定於接受免疫之宿主中抗Tau抗體的精細特異性分析。簡而言之，利用待鑑定來自Tau 275-311區域(SEQ ID NO: 19)之個別Tau片段胜肽(SEQ ID NOs: 115和156-171)塗覆96孔盤的孔洞，每一孔洞每0.1mL體積含有0.5 µg的Tau片段胜肽，然後按照上述抗體ELISA方法的步驟以二重複方式於孔盤的孔洞中加入100 µL血清樣品(以1:100比例稀釋於PBS中)進行反應。為了額外的反應性和特異性確認，還對Tau胜肽免疫原結構之B細胞抗原決定位和於接受免疫之宿主中免疫血清抗Tau抗體的相關精細特異性分析進行測試，其是利用無間隔子和Th序列之相對應的Tau胜肽(例如表1所示SEQ ID NOs: 1-21、101-124和表4至7所示SEQ ID NOs: 72-99，以及表8所示SEQ ID NO: 100)。

b. 免疫原性評估

【0175】 根據實驗免疫流程收集來自動物的免疫前和免疫血清樣品，並在56°C下加熱30分鐘以使血清補體因子去活化。在投予Tau胜肽免疫原結構後，根據流程獲得血液

樣品，並評估其針對特定靶點的免疫原性。測試連續稀釋的血清，並將陽性效價表示為稀釋度倒數的 Log_{10} 。特定Tau胜肽免疫原結構的免疫原性是透過其引發針對目標抗原內欲求抗原決定位特異性之高效價B細胞抗體反應的能力而加以評估，同時保持針對用以提供增強欲求B細胞反應之“輔助T細胞抗原決定位”的低至可忽略的抗體反應性。

c. 利用重組Tau蛋白質製備Tau聚集體(二聚體、三聚體、寡聚體和纖維)

【0176】 為了製備聚集的Tau，將置於1.5 mL微量離心管內配製於100 μL PBS/KCl聚集緩衝液(pH 7.4之內含2.5 mM氯化鎂、50 mM HEPES和150 mM氯化鉀的1 x PBS)中純化的重組Tau蛋白質(濃度為0.1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$)放置在恆溫震盪器(Eppendorf)內在沒有震盪的狀況下在37°C反應7天。將聚集的Tau立即置於-80°C冷凍以備後用。

d. 抗Tau抗體的純化

【0177】 利用親和性管柱(Thermo Scientific, Rockford)從初次免疫後(wpi) 3至15週之天竺鼠收集的血清中純化抗Tau抗體，所述天竺鼠是利用含有不同序列之胜肽的Tau胜肽免疫原結構(SEQ ID NOs: 51-71和125-155)進行免疫接種。簡而言之，在緩衝液(0.1 M磷酸和0.15 M氯化鈉，pH 7.2)平衡後，將400 μL 血清加入Nab Protein G Spin column中，然後翻滾式混合(end-over-end mixing) 10分鐘並以5,800 x g離心1分鐘。利用結合緩衝液(400 μL)洗滌管柱三次。隨後，將洗脫緩衝液(400 μL ，0.1 M甘胺酸，pH 2.0)加入spin

column中在以 $5,800 \times g$ 離心1分鐘後洗脫抗體。將洗脫的抗體與中和緩衝液($400 \mu\text{L}$, 0.1 M Tris, pH 8.0)混合，並透過使用Nano-Drop OD₂₈₀測定以測量這些純化抗體的濃度，以BSA (牛血清白蛋白)作為標準品。

e. 由利用不同大小之不同Tau胜肽免疫原結構免疫之天竺鼠抗血清所純化的抗Tau抗體的特異性

【0178】 針對對不同大小Tau分子複合物的結合特異性，利用西方墨點法篩選抗Tau抗體，此抗Tau抗體是由利用不同Tau胜肽免疫原結構免疫之天竺鼠抗血清純化而來。在光誘導交聯(PICUP)處理之後，在12% Tris-甘胺酸SDS-PAGE上分離Tau ($20 \mu\text{M}$)的各種形式，並將其轉移到硝化纖維(NC)膜上。將膜與濃度為 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 之從天竺鼠抗血清中純化的抗Tau抗體一起反應，然後將與HRP共軛之驢抗天竺鼠抗體(706-035-148, Jackson)與膜一起反應。利用化學發光試劑Western Lightning ECL Pro (PerkinElmer)顯現印跡。單體Tau印跡位於60 kDa大小附近，而二聚體、三聚體或寡聚體各自分子量比單體Tau分子量大幾倍。利用能夠檢測各種寡聚物種類(例如二聚體、三聚體和較大寡聚體)的商業抗體(例如Mab Tau 5或Mab Tau 46)作為陽性對照。

f. 利用不同種類的澱粉樣蛋白質(amyloidogenic proteins)進行點墨法分析

【0179】 $A\beta_{1-42}$ 、Tau和 $\alpha\text{-Syn}$ 的 α -螺旋單體、 β -折疊單體、 β -折疊寡聚體和 β -折疊纖維的製備如下文所描述。

1. $A\beta_{1-42}$ α -螺旋單體：將 $20 \mu\text{g}$ 的 $A\beta_{1-42}$ β -折疊單體

(50 μ L)加入含有20%三氟乙酸和20%六氟異丙醇的1xPBS (10 μ L)中，並在4°C下反應24小時，以形成 α -螺旋單體。

2. $A\beta_{1-42}$ β -折疊單體：將配製於120 μ L含有5% TFA之1xPBS中於37°C反應24小時進行聚集的60 μ g的 $A\beta_{1-42}$ 轉移到10 kDa截取過濾器(Millipore)上，以回收 β -折疊單體。

3. $A\beta_{1-42}$ β -折疊寡聚體：將配製於120 μ L 1xPBS中於37°C反應3天進行聚集的60 μ g的 $A\beta_{1-42}$ 在冰上超音波震盪，並轉移到10和30 kDa截取過濾器(Millipore)上，以回收小於35 kDa之 β -折疊寡聚體纖維。

4. $A\beta_{1-42}$ β -折疊纖維：將配製於120 μ L 1xPBS中於37°C反應3天進行聚集的60 μ g的 $A\beta_{1-42}$ 在冰上超音波震盪，並轉移到30 kDa截取過濾器(Millipore)上，以分離 β -折疊纖維。

5. α -Syn α -螺旋單體：將40 μ g新鮮製備的 α -Syn在4°C下溶於冷的100 μ L 1xPBS中，並立即轉移到10 kDa截取過濾器(Millipore)上，以回收 α -螺旋單體。

6. α -Syn β -折疊單體：將配製於100 μ L PBS/氯化鉀緩衝液中在37°C下反應24小時的40 μ g的 α -Syn轉移到10 kDa截取過濾器(Millipore)上，以回收 β -折疊單體。

7. α -Syn β -折疊寡聚體：將配製於100 μ L PBS/氯化鉀緩衝液中在37°C下反應8天進行聚集的40 μ g的 α -Syn在冰上超音波震盪，且之後轉移到30和100 kDa截取過濾器上，以回收 β -折疊寡聚體。

8. α -Syn β -折疊纖維：將配製於100 μ L PBS/氯化鉀

緩衝液中在37°C下反應8天進行聚集的40 μ g的 α -Syn在冰上超音波震盪，且之後轉移到30和100 kDa截取過濾器上，以分離 β -折疊纖維。

9. Tau441 α -螺旋單體：於4°C下將配製於100 μ L 1xPBS中的60 μ g的Tau轉移到100 kDa截取過濾器上，以回收 α -螺旋單體。

10. Tau441 β -折疊單體：將配製於含有10 unit/mL肝素之100 μ L 1xPBS中於25°C下反應48小時進行聚集的60 μ g的Tau於4°C下轉移到100 kDa截取過濾器上，以回收 β -折疊單體。

11. Tau441 β -折疊寡聚體：將配製於含有10 unit/mL肝素之100 μ L 1xPBS中於37°C下反應48小時進行聚集的60 μ g的Tau於4°C下轉移到100和300 kDa截取過濾器(Pall)上，以回收 β -折疊寡聚體。

12. Tau441 β -折疊纖維：將配製於含有10 unit/mL肝素之100 μ L 1xPBS中於37°C下反應6天進行聚集的60 μ g的Tau於4°C下轉移到300 kDa截取過濾器(Pall)上，以分離 β -折疊纖維。

【0180】 利用硫磺素T (ThT, Sigma)螢光或PAGE (聚丙烯醯胺凝膠電泳)驗證這些單體和聚集體。利用Nano-Drop和作為標準品之市售澱粉樣A β ₁₋₄₂貯液測定澱粉樣蛋白質的濃度。利用蛋白質量為3 μ g的A β ₁₋₄₂、4 μ g的 α -Syn和7 μ g的Tau，將這些單體和寡聚體分別點樣到PVDF膜上。將膜與從天竺鼠抗血清純化而來的抗Tau抗體(作為一級抗

體)(稀釋倍數為1:1,000)進行反應，然後將膜與抗天竺鼠HRP共軛二級抗體(稀釋倍數為1:5,000; Vector Laboratories)進行雜交。利用Luminata Western HRP受質(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)處理膜，並利用ChemiDoc-It 810數位影像系統(UVP Inc., Upland, CA, USA)偵測信號。

實施例12. 用於免疫原性和功效研究的動物

a. 天竺鼠：

【0181】 在成熟未具有抗體(naïve)的成年雄性和雌性Duncan-Hartley天竺鼠(300-350 g/BW)中進行免疫原性研究。此實驗每組至少使用3隻天竺鼠。涉及Duncan-Hartley天竺鼠(8-12週齡; Covance Research Laboratories, Denver, PA, USA)的試驗方案是在訂有合約的實驗動物設施以及作為試驗委託者之United Biomedical, Inc. (UBI)中依照動物實驗管理小組(IACUC)審查通過之申請下進行。

實施例13. 由針對目標B細胞抗原決定位的TAU胜肽免疫原結構所引發集中抗體反應的鑑定：代表性研究

【0182】 在代表性的精細抗原決定位鑑定研究(表16)中確定了由針對其Tau 275-311區域(SEQ ID NO: 19)之Tau胜肽免疫原結構所引發的針對特定殘基的抗體結合位點，合成來自此區域具有增加長度之重疊胜肽(SEQ ID NOs: 115和156-171)並將其分別塗覆在96孔微量盤的孔洞上以作為固相免疫吸附劑。將胜肽(每一孔洞每0.1mL體積含有0.5 µg

的胜肽)塗覆在微量盤上，然後按照上述抗體ELISA方法的步驟以二重複方式於孔盤的孔洞中加入100 μ L血清樣品(以1:100比例稀釋於PBS中)進行反應。

【0183】 將匯集的針對SEQ ID NO: 68 Tau胜肽免疫原結構之6 wpi天竺鼠抗血清(其以1:100稀釋倍數配製於樣品稀釋緩衝液中)加到利用來自此區域之Tau重疊胜肽(濃度為2.0 μ g/mL)塗覆的微量盤的孔洞中，然後於37°C下反應1小時。在利用洗滌緩衝液洗滌微量盤的孔洞後，加入辣根過氧化物酶共軛的蛋白質A/G並反應30分鐘。在再次使用PBS洗滌後，將受質加入孔洞中，利用ELISA平板讀取器測定450nm處的吸光值，其以二重複方式分析樣品。抗血清與B細胞抗原決定位免疫原結構之相對應長Tau胜肽的結合代表最大結合。

【0184】 如表16所示，匯集的6 wpi天竺鼠免疫血清顯示出高精確性的結合特徵，在此具有SEQ ID NOs 164和115序列的兩個Tau胜肽在長度上僅有兩個胺基酸差異，但是較長的胜肽SEQ ID NO:115可從此過度磷酸化和聚集區域呈現強Tau抗原決定位。然而，由於刪除兩個氨基端胺基酸(I297和K298)，匯集的免疫血清無法辨識胜肽SEQ ID NO: 164，此表明這兩個胺基酸在將此區域呈現作為免疫顯性抗原決定位中是關鍵的。

【0185】 如表12、13a、13b和15所示，此區域遭受Tau胜肽結構之進一步仔細設計以用於免疫原性研究，其包括在第301個胺基酸位置合併脯胺酸的反式構型供免疫原性

評估。通常，在此過度磷酸化和聚集區域中，除了SEQ ID NO: 128以外，在SEQ ID NOs: 126-132、135、136、140和141之精心設計的Tau免疫原胜肽結構中可發現高免疫原性。

【0186】 另外的Tau胜肽免疫原結構設計是用於針對Tau的“絨毛狀外殼(fuzzy coat)”區域，其位於經常從Tau異構體刪除的氨基端區域。還設計了如表3所示來自此區域的Tau胜肽免疫原結構(SEQ ID Nos: 137-139)，並評估其相對應的免疫原性。

【0187】 表14顯示來自絨毛狀外殼區域的Tau胜肽免疫原結構具有高度免疫原性。這些結果表明，來自氨基端絨毛狀外殼區域的Tau胜肽免疫原結構可用於合併進入組成物中以引發用以預防Tau聚集的抗體，此外還可能減少導致Tau聚集之單體Tau接種的起始。

【0188】 所有說明書中所揭示之發明技術特點可以任意方式組合。說明書中揭示之每一技術特點可以提供相同、等同或相似目的之其他方式替換。因此，除非另有特別說明，文中所有揭示之特點均只是等同或相似特點之一般系列之實例。

【0189】 由上述可知，熟習此技藝者能輕易地了解本發明之必要特徵，在不脫離其精神與範圍之下能就本發明做許多改變與調整以應用於不同用途與條件。

【0190】 表 1. Tau和磷酸化 Tau (pTau)片段的氨基酸序
列

SEQ ID	代碼	敘述	序列 ¹
1	p4578	pTau - aa145-160 (pT149/pT153)	ADGKTKIATPRGAAPP
2	p4579	Tau - aa145-160	ADGKTKIATPRGAAPP
3	p4580	pTau - aa172-189 (pT175/pT181/pS185)	PAKTPPAEKTTPSSGEPP
4	p4581	Tau - aa172-189	PAKTPPAEKTTPSSGEPP
5	p4582	pTau - aa182-200 (pS184/pY197)	PPSSGEPPKSGDRSGYSSP
6	p4583	Tau - aa182-200	PPSSGEPPKSGDRSGYSSP
7	p4586	pTau - aa195-213 (pS198/pS208/pS210)	SGYSSPGSPGTPGSRSRTP
8	p4585	Tau - aa195-213	SGYSSPGSPGTPGSRSRTP
9	p4584	pTau - aa195-213 (pS199/pS202/pT205)	SGYSSPGSPGTPGSRSRTP
10	p4587	pTau - aa209-224 (pT212/pS214/pT217)	RSRTPSLETPPTREPK
11	p4588	Tau - aa209-224	RSRTPSLETPPTREPK
12	p4589	pTau - aa228-243 (pT231/pS235/pS238)	VVRTPPKSPSSAKSRL
13	p4598	Tau - aa228-243	VVRTPPKSPSSAKSRL
14	p4599	pTau - aa257-274 (pS262)	KSKIGSTENLKHQPGGGK
15	p4600	Tau - aa257-274	KSKIGSTENLKHQPGGGK
16	p4601	pTau - aa379-408 (pS396/pS404)	RENAKAKTDHCAEIVYKSPVVSGDTS ¹ PRHL
17	p4602	Tau - aa379-408	RENAKAKTDHGAELIVYKSPVVSGDTS ¹ PRHL
18	p4603	pTau - aa275-311 *P301->S (pS293/pS301)	VQI INKKLDLSNVQSKCGSKDN ¹ IKHVSGGGSVQIVYK
19	p4604	Tau - aa275-311	VQI INKKLDLSNVQSKCGSKDN ¹ IKHVPGGGSVQIVYK
20	p4606	pTau - aa393-425 (pS396/pS404/pS422)	VYKSPVVSGDTS ¹ PRHL ¹ SNVSSTGS ¹ IDMVDSPQL
21	p4605	Tau - aa393-425	VYKSPVVSGDTS ¹ PRHL ¹ SNVSSTGS ¹ IDMVDSPQL
101	p5031a	Tau - aa131-141	SKDGTGSDDKK
102	p5032a	Tau - aa241-257	SRLQTAPVEMPDLKNVK
103	p5033a	Tau - aa243-259	LQTAPVEMPDLKNVSK

SEQ ID	代碼	敘述	序列
104	p5134a	Tau - aa275-281	VQIINKK
105	p5135a	Tau - aa281-294	KLDSLNVQSKCGSK
106	p5136a	Tau - aa275-294	VQIINKKLDSLNVQSKCGSK
107	p5137a	Tau - aa294-311	KDNIKHVPGGGSVQIVYK
108	p5138a	Tau - aa294-311, p301-s301	KDNIKHVSGGGSVQIVYK
109	p5158a	Tau - aa294-311, p301反式	KDNIKHVPGGGSVQIVYK
110	p5159a	Tau - aa275-311, p301反式	VQIINKKLDSLNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYK
111	p5183a	Tau - aa297-311, p301反式	IKHVPGGGSVQIVYK
112	p5160a	Tau - aa22-34	DRKDQGGYTMHQD
113	p5161a	Tau - aa18-34	YGLGDRKDQGGYTMHQD
114	p5162a	Tau - aa22-38	DRKDQGGYTMHQDQEGD
115	p5186a	Tau - aa297-311	IKHVPGGGSVQIVYK
116	p5404a	Tau - aa359-370	NITHVPGGGNKK
117	p5405a	Tau - aa349-370	RVQSKIGSLDNITHVPGGGNKK
118	p5406a	Tau - aa339-370	VKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKK
119	p5407a	Tau - aa329-370	HHKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKK
120	p5408a	Tau - aa329-349	HHKPGGGQVEVKSEKLDKDR
121	p5456a	Tau - aa1-40	MAEPRQEFEEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDITD
122	p5457a	Tau - aa11-50	MEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDITDAGLKESPLQT
123	p5458a	Tau - aa1-34	MAEPRQEFEEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQD
124	p5459a	Tau - aa1-22	MAEPRQEFEEVMEDHAGTYGLGD

¹磷酸化殘基用粗體和底線表示

【0191】 表 2. 在 Tau 胜肽免疫原結構設計中所使用包含理想化人工 Th 抗原決定位之病原菌蛋白質衍生的 Th 抗原決定位的胺基酸序列

敘述	序列	SEQ ID NO
破傷風梭菌 1 Th	KKQYIKANSKFIGITEL	22
MvF1 Th	LSEIKGVIVHRLEGV	23
百日咳桿菌 Th	GAYARCPNGTRALTVAELRGNAEL	24
破傷風梭菌 2 Th	WVRDIIDDFTNESQKT	25
白喉 Th	DSETADNLEKTVAALSI LPHGHC	26
惡性瘧原蟲 Th	DHEKKHAKMEKASSVFNVNS	27
曼氏血吸蟲 Th	KWFKTNAPNGVDEKRRH	28
霍亂毒素 Th	ALNIWDRFDVFTLGATTGYLKGNS	29
MvF2 Th	ISEIKGVIVHKIEGI	30
KKKMvF3 Th	KKKISISEIKGVIVHKIEGILF T RT TR T	31
HBsAg1 Th	KKKLELLTKLLTLPQSLD RRRIKII RII I L IR VRVV VV V I V F FF FF F V F F	32
MvF4 Th (UBIth®3)	ISISEIKGVIVHKIETILF T RT TR	33
HBsAg2 Th	KKKIITITRIITIPQSLD FFLL L ITTI	34
MvF5 Th (UBIth®1)	ISITEIKGVIVHRIETILF	35
HBsAg3 Th (UBIth®2)	KKKIITITRIITITTTID	36
流行性感胃病毒 MP1_1 Th	FVFTLTVPSER	37
流行性感胃病毒 MP1_2 Th	SGPLKAEIAQRLEDV	38
流行性感胃病毒 NSP1 Th	DRLRDQKS	39
EBV BHRF1 Th	AGLTL SLLVICSYLFISRG	40
破傷風梭菌 TT1 Th	QYIKANSKFIGITEL	41
EBV EBNA-1 Th	PGPIRESIVCYFMVFLQTHI	42
破傷風梭菌 TT2 Th	FNNFTVSFWLRVPKVSASHLE	43
破傷風梭菌 TT3 Th	KFIIKRYTPNNEIDSF	44
破傷風梭菌 TT4 Th	VSIDKFRIFCKALNPK	45
EBV CP Th	VPGLYSPCRAFFNKEELL	46
HCMVIE1 Th	DKREMWMACIKELH	47
EBV GP340 Th	TGHGARTSTEPTDY	48
EBV BPLF1 Th	KE LKRQYEKKLRQ	49
EBV EBNA-2 Th	TVFYNIPMPL	50

【0192】 表3. Tau胜肽免疫原結構

SEQ	代碼	敘述	序列 ¹
51	P4578kb	pTau結構 (PT149/PT153) UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(A145-P160)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -ADGK <u>K</u> IA <u>T</u> PRGAMP
52	P4579kb	Tau結構 UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(A145-P160)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -ADGKT <u>K</u> IA <u>T</u> PRGAAPP
53	P4580kb	pTau結構 (PT175/PT181/PS185) UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(P172-P189)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -PAK <u>T</u> PPAK <u>T</u> PPSSGEP
54	P4581kb	Tau結構 UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(P172-P189)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -PAK <u>T</u> PPAK <u>T</u> PPSSGEP
55	P4582kb	pTau結構 (PS184/PT197) UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(P182-P200)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -P <u>SS</u> GEP <u>PK</u> SGDRSG <u>Y</u> SSP
56	P4583kb	Tau結構 UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(P182-P200)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -P <u>SS</u> GEP <u>PK</u> SGDRSG <u>Y</u> SSP
57	P4584kb	pTau結構 (PS199/PS202/PT205) UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(S195-P213)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -SG <u>Y</u> SS <u>P</u> G <u>S</u> PG <u>T</u> PGSR <u>S</u> R <u>T</u> P
58	P4585kb	Tau結構 UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(S195-P213)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -SG <u>Y</u> SS <u>P</u> G <u>S</u> PG <u>T</u> PGSR <u>S</u> R <u>T</u> P
59	P4586kb	pTau結構 (PS198/PS208/PS210) UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(S195-P213)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -SG <u>Y</u> SS <u>P</u> G <u>S</u> PG <u>T</u> PGSR <u>S</u> R <u>T</u> P
60	P4587kb	pTau結構 (PT212/PS214/PT217) UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(R209-L224)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -RSR <u>T</u> PT <u>PG</u> SR <u>S</u> R <u>T</u> PSL
61	P4588kb	Tau結構 UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(R209-L224)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -RSR <u>T</u> PT <u>PG</u> SR <u>S</u> R <u>T</u> PSL
62	P4589kb	pTau結構 (PT231/PS235/PS238) UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(V228-L243)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -VVR <u>T</u> PP <u>K</u> S <u>P</u> SSAK <u>S</u> RL
63	P4598kb	Tau結構 UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(V228-L243)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -VVR <u>T</u> PP <u>K</u> S <u>P</u> SSAK <u>S</u> RL
64	P4599kb	pTau結構 (PS262) UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(K257-K274)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -KSKIG <u>S</u> TENLK <u>H</u> QPGGK
65	P4600kb	Tau結構 UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(K257-K274)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -KSKIG <u>S</u> TENLK <u>H</u> QPGGK
66	P4601kb	pTau結構 (PS396/PS404) UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(R379-L408)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -RENAKAK <u>T</u> DHGAEIVYK <u>S</u> PVVS <u>G</u> DT <u>S</u> PRHL
67	P4602kb	Tau結構 UBITn1-ek- <u>KKK</u> -(R379-L408)	UBITn1-ek- <u>KKK</u> -RENAKAK <u>T</u> DHGAEIVYK <u>S</u> PVVS <u>G</u> DT <u>S</u> PRHL

68	p4603kb	pTau結構 (pS293/pS301) UBITH1-εK-KKK-(V275-K311; *P301->S301)	UBITH1-εK-KKK-VQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVSGGGSVQIVYK
69	p4604kb	Tau結構 UBITH1-εK-KKK-(V275-K311)	UBITH1-εK-KKK-VQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYK
70	p4606kb	pTau結構 (pS396/pS404/pS422) UBITH1-εK-KKK-(V393-L425)	UBITH1-εK-KKK-VYKSPVVS GD TSPRHLSNVVSSTGSDMVDSPQL
71	p4605kb	Tau結構 UBITH1-εK-KKK-(V393-L425)	UBITH1-εK-KKK-VYKSPVVS GD TSPRHLSNVVSSTGSDMVDSPQL
125	p5031kb	UBITH1-εK-KKK-S131-K141	UBITH1-εK-KKK-SKDGTSDDKK
126	p5032kb	UBITH1-εK-KKK-S241-K257	UBITH1-εK-KKK-SRIQTAPVPMPDLKNVK
127	p5033kb	UBITH1-εK-KKK-L243-K259	UBITH1-εK-KKK-LQTAPVPMPDLKNVSK
128	p5134kb	UBITH1-εK-KKK-V275-K281	UBITH1-εK-KKK-VQIINKK
129	p5135kb	UBITH1-εK-KKK-K281-K294	UBITH1-εK-KKK-KLDLSNVQSKCGSK
130	p5136kb	UBITH1-εK-KKK-V275-K294	UBITH1-εK-KKK-VQIINKKLDLSNVQSKCGSK
131	p5137kb	UBITH1-εK-KKK-K294-K311	UBITH1-εK-KKK-KDNIKHVPGGGSVQIVYK
132	p5138kb	UBITH1-εK-KKK-K294-K311, P301-S301	UBITH1-εK-KKK-KDNIKHVSGGGSVQIVYK
133	p5142kb	UBITH3-εK-KKK-K257-K274	UBITH3-εK-KKK-KSKIGSTENLKHOPGGGK
134	p5143kb	UBITH3-εK-KKK-R379-L408	UBITH3-εK-KKK-RENAKAKTDHGAIEIVYKSPVVS GD TSPRHL
135	p5158kb	UBITH1-εK-KKK-K294-K311, p301 反式	UBITH1-εK-KKK-KDNIKHVPGGGSVQIVYK
136	p5159kb	UBITH1-εK-KKK-V275-K311, p301 反式	UBITH1-εK-KKK-VQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYK
137	p5160kb	UBITH1-εK-KKK-D22-D34	UBITH1-εK-KKK-DRKDQGGYTMHQD
138	p5161kb	UBITH1-εK-KKK-Y18-D34	UBITH1-εK-KKK-YGLGDRKDQGGYTMHQD
139	p5162kb	UBITH1-εK-KKK-D22-D38	UBITH1-εK-KKK-DRKDQGGYTMHQDQEGD
140	p5183kb	UBITH1-εK-KKK-I297-K311, p301 反式	UBITH1-εK-KKK-IKHVPGGGGSVQIVYK
141	p5184kb	I297-K311, p301 反式-KKK-εK-UBITH1	IKHVPGGGSVQIVYK-KKK-εK-UBITH1
142	p5185kb	UBITH1-εK-K294-K311	UBITH1-εK-KDNIKHVPGGGSVQIVYK
143	p5186kb	UBITH1-εK-I297-K311	UBITH1-εK-IKHVPGGGGSVQIVYK
144	p5187kb	UBITH1-εK-KKK-I297-K311	UBITH1-εK-KKK-IKHVPGGGGSVQIVYK
145	p5200kb	UBITH3-εK-KKK-A145-P160	UBITH3-εK-KKK-ADGKTKIATPRGAAPP
146	p5201kb	UBITH3-εK-KKK-V275-K311	UBITH3-εK-KKK-VQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYK
147	p5404kb	UBITH1-εK-KKK-N359-K370	UBITH1-εK-KKK-NITHVPGGGNKK
148	p5405kb	UBITH1-εK-KKK-R349-K370	UBITH1-εK-KKK-RVQSKIGSLDNITHVPGGGNKK

149	p5406kb	UBITh1-εK-KKK-V339-K370	UBITh1-εK-KKK-VKSEKLDfKDRVQSKIGSLDNIthVPGGNKK
150	p5407kb	UBITh1-εK-KKK-H329-K370	UBITh1-εK-KKK-HHKPGGGQVEVKSEKLDfKDRVQSKIGSLDNIthVPGGNKK
151	p5408kb	UBITh1-εK-KKK-H329-R349	UBITh1-εK-KKK-HHKPGGGQVEVKSEKLDfKDR
152	p5456kb	Tau M1-D40-KKK-εK-UBITh1	MAEPKQFEVMEHDAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDfD-KKK-εK-UBITh1
153	p5457kb	Tau M1-T50-KKK-εK-UBITh1	MEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDfDAGLKESPLQfD-KKK-εK-UBITh1
154	p5458kb	Tau M1-D34-KKK-εK-UBITh1	MAEPKQFEVMEHDAGTYGLGDRKDQGGYTMHQD-KKK-εK-UBITh1
155	p5459kb	Tau M1-D22-KKK-εK-UBITh1	MAEPKQFEVMEHDAGTYGLG-D-KKK-εK-UBITh1

¹UBITh1 = SEQ ID NO: 35 ; UBITh3 = SEQ ID NO: 33 ; 磷酸化殘基用粗體和底線表示

【0193】 表 4. p4607X : Tau 蛋白質內抗原性區域 (R115-V226) 的 分析 (基於 GenBank: AGF19246.1)

SRQ	代碼	敘述	序列
72	P4607a	Tau生肽, L215-V226	LPPTFTREPKKV
73	P4607b	Tau生肽, T205-V226	TPGSRSRTPSLPPTFTREPKKV
74	P4607c	Tau生肽, S195-V226	SGYSSPGSPPTFGSRSRTPSLPPTFTREPKKV
75	P4607d	Tau生肽, S185-V226	SGEPFKSGDRSGYSSPGSPPTFGSRSRTPSLPPTFTREPKKV
76	P4607e	Tau生肽, T175-V226	TPPAKNTPPSGEPFKSGDRSGYSSPGSPPTFGSRSRTPSLPPTFTREPKKV
77	P4607f	Tau生肽, Q165-V226	QANATRIFAKTPPAKNTPPSGEPFKSGDRSGYSSPGSPPTFGSRSRTPSLPPTFTREPKKV
78	P4607g	Tau生肽, R155-V226	EGAPPEGQKGQANATRIFAKTPPAKNTPPSGEPFKSGDRSGYSSPGSPPTFGSRSRTPSLPPTFTREPKKV

【0194】 表 5. p4608X : Tau 蛋白質內抗原性區域 (A227-K298) 的分析 (基於 GenBank: AGF19246.1)

SEQ	代碼	敘述	序列
79	p4608a	Tau 胜肽, V287-K298	VQSKCGSKDNIK
80	p4608b	Tau 胜肽, I277-K298	IINKKLDLSNVQSKCGSKDNIK
81	p4608c	Tau 胜肽, K267-K298	KHOPGGGVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIK
82	p4608d	Tau 胜肽, K257-K298	KSKIGSTENLKHQPGGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIK
83	p4608e	Tau 胜肽, P247-K298	PVPMDDLKNVSKIGSTENLKHQPGGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIK
84	p4608f	Tau 胜肽, S237-K298	SSAKSRLQTAPVMPDLKNVSKIGSTENLKHQPGGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIK
85	p4608g	Tau 胜肽, A227-K298	AVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVMPDLKNVSKIGSTENLKHQPGGGKVQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIK

【0195】 表 6. p4609X : Tau 蛋白質內抗原性區域 (H299-K370) 的分析 (基於 GenBank: AGF19246.1)

SEQ	代碼	敘述	序列
86	p4609a	Tau 胜肽, N359-K370	NITHVPGGGNKK
87	p4609b	Tau 胜肽, R349-K370	RVQSKIGSLDNITHVPGGGNKK
88	p4609c	Tau 胜肽, V339-K370	VKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKK
89	p4609d	Tau 胜肽, H329-K370	HHKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKK
90	p4609e	Tau 胜肽, T319-K370	TSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKK
91	p4609f	Tau 胜肽, V309-K370	VYKPVLDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKK
92	p4609g	Tau 胜肽, H299-K370	HVPGGGSVQIVYKPVLDLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKK

【0196】 表 7. p4610X : Tau 蛋白質內抗原性區域 (I371-L441) 的分析 (基於 GenBank: AGF19246.1)

SEQ	代碼	敘述	序列
93	p4609a	Tau 胜肽, E431-L441	EVSASLAKQGL
94	p4609b	Tau 胜肽, D421-L441	DSPOLATLADEVASLAKQGL
95	p4609c	Tau 胜肽, V411-L441	VSSTGSIDMVDSPOLATLADEVASLAKQGL
96	p4609d	Tau 胜肽, G401-L441	GDTSPRHLSNVSSSTGSIDMVDSPOLATLADEVASLAKQGL
97	p4609e	Tau 胜肽, E391-L441	EIVYKSPVVS GDTSPRHLSNVSSSTGSIDMVDSPOLATLADEVASLAKQGL
96	p4609f	Tau 胜肽, N381-L441	NAKAKTDHGA EIVYKSPVVS GDTSPRHLSNVSSSTGSIDMVDSPOLATLADEVASLAKQGL
99	p4609g	Tau 胜肽, I371-L441	IETHKLT FRENAKAKTDHGA EIVYKSPVVS GDTSPRHLSNVSSSTGSIDMVDSPOLATLADEVASLAKQGL

【0197】 表 8. 具有 4R 和 2N 之 Tau 蛋白質序列全長 (441 個胺基酸) 同型異構物 (GenBank: AGF19246.1)

Sequence (SEQ ID NO: 100)	
MAEPRQEFVMEHDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKESPLQTPTEGSEEPGSETSDAKSTP	70
TAEDVTAPLVDEGAPGKQAAQPHTEIPEGTTAEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDK	140
KAKGADGKTKIATPRGAAPPQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRS	210
RTPSLPTPPTREPKKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVPMPLKNVSKIGSTENLKHQPGGGKVQIINK	280
KLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDFKDRV	350
QSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVSVDTSRHLNSVSSTGSIDMV	420
DSPQLATLADEVASASLAKQGL	

【0198】 表 9a. Tau胜肽結構之免疫原性分析(數據對應第 1A圖)

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑

/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別#	免疫原	組別#	抗 p4579a (A145-P160) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 2)				抗 p4581a (P172-P189) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 4)			
			0wpi	3wpi	6wpi	9 wpi	0wpi	3wpi	6wpi	9 wpi
1	p4579kb: Tau結構, UBITH1-ek- kkk -(A145-P160) SEQ ID NO: 52	5811	0.15	5.07	5.12	5.42	0.11	8.05	6.70	6.03
		5812	0.11	5.11	5.05	5.15	0.08	4.81	4.76	4.99
		5813	0.11	9.40	7.49	5.58	0.08	5.06	5.33	5.24
		平均值	0.12	6.52	5.89	5.38	0.09	5.97	5.60	5.42
2	p4581kb: Tau結構, UBITH1-ek- kkk -(P172-P189) SEQ ID NO: 55	5814	0.11	5.89	5.46	5.26	0.08	12.54	9.44	6.81
		5815	0.09	4.52	4.96	5.05	0.07	4.99	5.89	5.45
		5816	0.11	5.18	5.33	5.12	0.08	4.51	5.07	5.17
		平均值	0.10	5.20	5.25	5.14	0.08	7.35	6.80	5.81
3	p4583kb: Tau結構, UBITH1-ek- kkk -(P182-P200) SEQ ID NO: 56	5817	0.11	4.60	4.97	5.36	0.08	4.40	4.52	4.72
		5818	0.12	4.57	4.67	4.95	0.10	4.55	4.86	5.06
		5819	0.11	4.76	4.85	4.82	0.11	4.72	4.91	4.94
		平均值	0.11	4.64	4.83	5.04	0.10	4.56	4.76	4.91
4	p4585kb: Tau結構, UBITH1-ek- kkk -(S195-P213) SEQ ID NO: 58	5820	0.09	3.09	4.33	4.20	0.09	3.32	4.67	4.66
		5821	0.10	4.21	4.95	4.92	0.09	4.51	5.05	4.93
		5822	0.09	4.81	4.64	4.85	0.08	4.79	4.54	4.58
		平均值	0.09	4.04	4.64	4.66	0.08	4.21	4.75	4.72
5	p4588kb: Tau結構, UBITH1-ek- kkk -(R209-L224) SEQ ID NO: 61	5823	0.08	2.66	4.42	4.63	0.08	2.96	4.78	4.90
		5824	0.09	2.81	3.81	4.35	0.08	3.29	4.56	4.83
		5845	0.09	3.03	3.10	3.85	0.08	2.93	3.59	4.50
		平均值	0.09	2.83	3.78	4.28	0.08	3.06	4.31	4.74
6	p4598kb: Tau結構, UBITH1-ek- kkk -(V228-L243) SEQ ID NO: 63	5826	0.10	1.67	2.99	3.30	0.12	2.66	4.31	4.37
		5827	0.11	1.86	3.18	3.66	0.12	2.95	4.62	4.52
		5828	0.09	3.31	4.06	4.38	0.08	3.87	4.61	4.77
		平均值	0.10	2.28	3.41	3.78	0.11	3.16	4.51	4.55
7	p4600kb: Tau結構, UBITH1-ek- kkk -(K257-K274) SEQ ID NO: 65	5829	0.08	3.02	4.39	4.72	0.08	2.99	4.60	4.77
		5830	0.08	3.93	4.83	4.75	0.08	4.46	5.03	4.93
		5831	0.08	3.02	4.02	3.86	0.07	3.64	4.52	3.41
		平均值	0.08	3.32	4.42	4.44	0.08	3.70	4.72	4.37
8	p4602kb: Tau結構, UBITH1-ek- kkk -(R379-L408) SEQ ID NO: 67	5832	0.08	3.08	4.27	4.29	0.08	3.26	4.62	4.64
		5833	0.08	2.99	4.04	3.54	0.08	3.15	4.37	4.28
		5834	0.10	2.86	3.63	4.29	0.10	2.87	4.10	4.45
		平均值	0.09	2.98	3.98	4.04	0.09	3.09	4.36	4.46
9	p4604kb: Tau結構, UBITH1-ek- kkk -(V275-K311) SEQ ID NO: 69	5835	0.12	3.85	4.55	4.33	0.12	4.87	5.08	4.90
		5836	0.08	3.98	4.64	4.44	0.09	4.26	4.95	4.77
		5837	0.10	4.83	4.83	4.85	0.08	4.44	4.85	4.89
		平均值	0.10	4.22	4.67	4.54	0.09	4.52	4.96	4.85
10	p4605kb: Tau結構, UBITH1-ek- kkk -(V393-L425) SEQ ID NO: 71	5838	0.08	3.05	4.36	4.37	0.08	3.75	4.62	4.63
		5839	0.08	3.18	4.52	4.56	0.08	3.40	4.71	4.76
		5840	0.10	3.16	4.52	4.59	0.09	3.76	4.85	4.90
		平均值	0.09	3.13	4.46	4.51	0.08	3.64	4.73	4.76

【0199】 表 9b. Tau 胜肽結構之免疫原性分析(數據對應第 1A 圖)

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑

/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別#	免疫原	組別#	抗 p4583a (P182-P200) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 6)				抗 p4585a (S195-P213) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 8)			
			0wpi	3wpi	6wpi	9 wpi	0wpi	3wpi	6wpi	9 wpi
1	p4579kb : Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(A145-P160) SEQ ID NO: 52	5811	0.12	3.15	3.59	4.62	0.12	3.02	3.29	4.72
		5812	0.09	1.20	0.66	2.91	0.12	2.06	2.96	4.24
		5813	0.08	3.10	3.28	3.76	0.10	3.65	4.23	4.38
		平均值	0.10	2.48	2.51	3.76	0.11	2.91	3.49	4.45
2	p4581kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(P172-P189) SEQ ID NO: 55	5814	0.08	4.65	4.83	4.65	0.10	4.42	4.78	4.53
		5815	0.08	2.36	4.25	4.52	0.10	2.23	4.31	4.52
		5816	0.09	0.00	0.65	1.75	0.09	2.64	3.05	2.90
		平均值	0.08	2.34	3.24	3.64	0.10	3.09	4.05	3.98
3	p4583kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(P182-P200) SEQ ID NO: 56	5817	0.09	4.83	5.53	6.59	0.08	3.08	4.40	4.60
		5818	0.11	4.69	5.19	5.57	0.09	3.87	4.83	5.02
		5819	0.12	5.04	5.59	5.34	0.10	3.81	4.90	4.93
		平均值	0.10	4.85	5.44	5.83	0.09	3.58	4.71	4.85
4	p4585kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(S195-P213) SEQ ID NO: 58	5820	0.09	2.15	2.82	3.11	0.10	4.02	4.91	4.93
		5821	0.08	3.12	4.60	4.69	0.09	4.88	5.17	5.08
		5822	0.08	4.31	4.29	4.36	0.08	5.80	7.07	5.62
		平均值	0.08	3.20	3.90	4.05	0.09	4.90	5.71	5.21
5	p4588kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(R209-L224) SEQ ID NO: 61	5823	0.08	0.00	3.13	3.06	0.08	0.21	3.26	3.10
		5824	0.08	0.00	2.14	2.92	0.07	0.00	1.74	2.79
		5845	0.09	0.00	0.00	0.00	0.08	0.00	1.39	2.62
		平均值	0.08	0.00	1.76	1.99	0.08	0.07	2.13	2.84
6	p4598kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(V228-L243) SEQ ID NO: 63	5826	0.10	0.00	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00	0.85
		5827	0.12	0.00	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00	0.00
		5828	0.09	0.00	0.00	0.52	0.09	0.00	0.00	0.39
		平均值	0.10	0.00	0.00	0.17	0.09	0.00	0.00	0.41
7	p4600kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(K257-K274) SEQ ID NO: 65	5829	0.08	0.00	2.68	3.14	0.08	0.00	2.52	3.13
		5830	0.08	0.00	2.93	2.70	0.07	0.00	2.37	1.96
		5831	0.08	0.00	0.28	0.00	0.07	0.00	0.00	0.00
		平均值	0.08	0.00	1.96	1.95	0.07	0.00	1.63	1.70
8	p4602kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(R379-L408) SEQ ID NO: 67	5832	0.09	0.00	0.24	1.24	0.07	0.00	0.00	0.35
		5833	0.09	0.00	1.35	0.00	0.07	0.78	2.53	0.33
		5834	0.10	0.00	0.00	0.00	0.08	1.52	0.00	0.00
		平均值	0.09	0.00	0.53	0.41	0.07	0.77	0.84	0.23
9	p4604kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(V275-K311) SEQ ID NO: 69	5835	0.11	0.00	0.73	0.00	0.10	1.00	3.03	2.28
		5836	0.08	2.57	2.97	2.59	0.09	0.47	0.00	0.00
		5837	0.08	1.78	2.99	2.79	0.08	1.02	2.58	1.94
		平均值	0.09	1.45	2.23	1.79	0.09	0.83	1.87	1.41
10	p4605kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(V393-L425) SEQ ID NO: 71	5838	0.08	0.00	3.08	2.91	0.08	0.00	3.02	2.66
		5839	0.08	0.00	3.00	3.12	0.07	0.00	2.75	2.96
		5840	0.09	0.66	3.04	3.18	0.08	0.00	2.92	3.10
		平均值	0.08	0.22	3.04	3.07	0.08	0.00	2.90	2.90

【0200】 表 9c. Tau 胜肽結構之免疫原性分析(數據對應第 1 A 圖)

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

			抗 p4588a (R209-L224) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 11)				抗 p4598a (V228-L243) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 13)			
組別#	免疫原	組別#	0wpi	3wpi	6wpi	9 wpi	0wpi	3wpi	6wpi	9 wpi
1	p4579kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(A145-P160) SEQ ID NO: 52	5811	0.105	0.000	0.000	0.000	0.093	0.000	0.000	0.000
		5812	0.095	0.000	0.000	0.000	0.081	0.000	0.000	0.000
		5813	0.074	0.752	0.000	0.000	0.078	0.000	0.000	0.000
		平均值	0.091	0.251	0.000	0.000	0.084	0.000	0.000	0.000
2	p4581kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(P172-P189) SEQ ID NO: 55	5814	0.071	0.000	0.000	0.000	0.074	0.000	0.000	0.000
		5815	0.070	0.000	0.000	0.000	0.075	0.000	0.000	0.000
		5816	0.067	0.000	0.000	0.000	0.076	0.000	0.000	0.000
		平均值	0.069	0.000	0.000	0.000	0.075	0.000	0.000	0.000
3	p4583kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(P182-P200) SEQ ID NO: 56	5817	0.080	2.922	2.659	1.231	0.084	0.000	0.000	0.000
		5818	0.084	0.843	0.689	0.000	0.084	0.000	0.000	0.000
		5819	0.092	2.483	1.984	0.033	0.097	0.000	0.000	0.000
		平均值	0.085	2.083	1.777	0.421	0.088	0.000	0.000	0.000
4	p4585kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(S195-P213) SEQ ID NO: 58	5820	0.077	3.288	3.340	3.061	0.077	0.000	2.956	0.000
		5821	0.076	1.958	0.627	0.000	0.088	0.000	0.000	0.000
		5822	0.073	3.106	3.455	3.144	0.074	0.000	0.000	0.000
		平均值	0.075	2.784	2.474	2.068	0.080	0.000	0.985	0.000
5	p4588kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(R209-L224) SEQ ID NO: 61	5823	0.109	6.026	6.512	6.387	0.080	0.000	0.000	0.000
		5824	0.070	4.858	5.132	5.159	0.081	0.000	0.000	0.000
		5845	0.142	5.287	5.314	7.040	0.082	0.000	0.000	0.000
		平均值	0.107	5.390	5.653	6.195	0.081	0.000	0.000	0.000
6	p4598kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(V228-L243) SEQ ID NO: 63	5826	0.083	0.000	1.053	1.759	0.086	4.514	4.778	4.929
		5827	0.094	0.000	0.218	2.044	0.098	4.966	5.146	5.138
		5828	0.080	0.000	0.000	0.736	0.100	4.563	4.660	4.962
		平均值	0.086	0.000	0.424	1.513	0.095	4.681	4.861	5.010
7	p4600kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(K257-K274) SEQ ID NO: 65	5829	0.089	0.000	0.000	0.000	0.084	0.000	0.000	0.000
		5830	0.076	0.000	0.000	0.000	0.082	0.000	0.000	0.000
		5831	0.073	0.000	0.000	0.000	0.082	0.000	0.000	0.000
		平均值	0.079	0.000	0.000	0.000	0.083	0.000	0.000	0.000
8	p4602kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(R379-L408) SEQ ID NO: 67	5832	0.069	2.468	2.504	1.654	0.079	0.000	0.000	0.000
		5833	0.093	1.952	2.677	2.274	0.083	0.000	0.000	0.000
		5834	0.083	2.847	1.839	0.648	0.091	0.000	0.000	0.000
		平均值	0.082	2.422	2.340	1.525	0.084	0.000	0.000	0.000
9	p4604kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(V275-K311) SEQ ID NO: 69	5835	0.099	0.000	0.000	0.000	0.089	0.000	0.000	0.000
		5836	0.086	0.000	0.000	0.000	0.077	0.000	0.000	0.000
		5837	0.080	0.000	0.000	0.000	0.082	0.000	0.000	0.000
		平均值	0.088	0.000	0.000	0.000	0.083	0.000	0.000	0.000
10	p4605kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(V393-L425) SEQ ID NO: 71	5838	0.077	2.752	3.484	4.146	0.076	0.000	0.000	0.000
		5839	0.070	2.538	4.371	4.716	0.079	0.000	0.000	0.000
		5840	0.075	2.951	4.301	4.570	0.080	0.000	0.000	0.000
		平均值	0.074	2.747	4.052	4.477	0.078	0.000	0.000	0.000

【0201】 表 9d. Tau 胜肽結構之免疫原性分析(數據對應第 1 A 圖)

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑

/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別#	免疫原	組別#	抗 p4600a (K257-K274) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 15)				抗 p4602a (R379-L408) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 17)			
			0wpi	3wpi	6wpi	9 wpi	0wpi	3wpi	6wpi	9 wpi
1	p4579kb: Tau 結構, UBITH1-ek-kkk-(A145-P160) SEQ ID NO: 52	5811	0.102	0.000	0.000	0.000	0.076	3.314	2.855	2.809
		5812	0.102	0.000	0.000	0.000	0.065	2.881	1.857	1.207
		5813	0.083	0.000	0.000	0.000	0.064	3.113	2.407	2.778
		平均值	0.096	0.000	0.000	0.000	0.068	3.103	2.373	2.265
2	p4581kb: Tau 結構, UBITH1-ek-kkk-(P172-P189) SEQ ID NO: 55	5814	0.093	0.000	0.000	0.000	0.069	3.036	2.075	0.330
		5815	0.086	0.000	0.000	0.000	0.068	3.020	2.942	2.471
		5816	0.103	0.000	0.000	0.000	0.073	2.791	2.711	2.393
		平均值	0.094	0.000	0.000	0.000	0.070	2.949	2.576	1.731
3	p4583kb: Tau 結構, UBITH1-ek-kkk-(P182-P200) SEQ ID NO: 56	5817	0.090	0.000	0.000	0.000	0.074	0.000	0.000	0.679
		5818	0.087	0.000	0.000	0.000	0.083	0.000	0.000	0.000
		5819	0.083	0.000	0.000	0.000	0.080	0.000	0.642	2.602
		平均值	0.087	0.000	0.000	0.000	0.079	0.000	0.214	1.094
4	p4585kb: Tau 結構, UBITH1-ek-kkk-(S195-P213) SEQ ID NO: 58	5820	0.078	0.000	0.000	0.000	0.073	1.094	2.307	2.171
		5821	0.076	0.000	0.000	0.000	0.073	2.935	2.798	2.205
		5822	0.080	0.000	0.000	0.000	0.071	3.865	3.386	3.227
		平均值	0.078	0.000	0.000	0.000	0.072	2.631	2.830	2.534
5	p4588kb: Tau 結構, UBITH1-ek-kkk-(R209-L224) SEQ ID NO: 61	5823	0.083	0.000	0.000	0.000	0.069	3.035	4.551	4.580
		5824	0.084	0.000	0.000	0.000	0.079	3.032	2.980	3.100
		5845	0.076	0.000	0.000	0.000	0.074	2.846	3.654	4.357
		平均值	0.081	0.000	0.000	0.000	0.074	2.971	3.728	4.012
6	p4598kb: Tau 結構, UBITH1-ek-kkk-(V228-L243) SEQ ID NO: 63	5826	0.091	0.000	0.000	0.000	0.082	3.187	3.971	4.583
		5827	0.074	0.000	0.000	0.000	0.085	3.224	4.256	4.648
		5828	0.073	0.000	0.000	0.000	0.075	1.762	2.510	3.068
		平均值	0.079	0.000	0.000	0.000	0.081	2.724	3.579	4.100
7	p4600kb: Tau 結構, UBITH1-ek-kkk-(K257-K274) SEQ ID NO: 65	5829	0.063	4.619	5.104	5.879	0.065	0.000	0.877	2.010
		5830	0.067	5.125	9.486	8.478	0.069	0.000	0.000	0.000
		5831	0.067	5.454	10.840	14.170	0.066	0.000	0.000	0.185
		平均值	0.066	5.066	8.477	9.509	0.067	0.000	0.292	0.732
8	p4602kb: Tau 結構, UBITH1-ek-kkk-(R379-L408) SEQ ID NO: 67	5832	0.071	0.000	0.000	1.879	0.205	8.520	8.112	6.557
		5833	0.076	0.000	0.000	0.160	0.074	12.920	11.790	11.200
		5834	0.080	0.000	0.000	2.851	0.085	9.382	10.350	8.024
		平均值	0.076	0.000	0.000	1.630	0.121	10.274	10.084	8.594
9	p4604kb: Tau 結構, UBITH1-ek-kkk-(V275-K311) SEQ ID NO: 69	5835	0.086	0.000	0.000	0.000	0.083	4.050	5.398	4.995
		5836	0.076	0.000	0.000	0.000	0.067	4.503	4.974	4.876
		5837	0.074	0.000	0.000	0.000	0.068	5.233	4.940	4.574
		平均值	0.079	0.000	0.000	0.000	0.073	4.595	5.104	4.815
10	p4605kb: Tau 結構, UBITH1-ek-kkk-(V393-L425) SEQ ID NO: 71	5838	0.075	0.000	0.000	0.000	0.069	4.676	4.511	4.574
		5839	0.070	0.000	0.000	0.000	0.064	4.722	4.686	4.868
		5840	0.077	0.000	0.000	0.000	0.070	5.202	4.954	4.846
		平均值	0.074	0.000	0.000	0.000	0.068	4.867	4.717	4.763

【0202】 表 9e. Tau 胜肽結構之免疫原性分析(數據對應第 1A 圖)

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑

/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別#	免疫原	組別#	抗 p4604a (V275-K311) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 19)				抗 p4605a (V393-L425) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 21)			
			0wpi	3wpi	6wpi	9 wpi	0wpi	3wpi	6wpi	9 wpi
1	p4579kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(A145-P160) SEQ ID NO: 52	5811	0.084	0.000	0.000	0.000	0.088	0.000	0.000	0.000
		5812	0.072	0.000	0.000	0.000	0.088	0.000	0.000	0.000
		5813	0.075	0.000	0.000	0.000	0.083	0.000	0.000	0.000
		平均值	0.077	0.000	0.000	0.000	0.086	0.000	0.000	0.000
2	p4581kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(P172-P189) SEQ ID NO: 55	5814	0.075	0.000	0.000	0.000	0.078	0.000	0.000	0.000
		5815	0.072	0.000	0.000	1.342	0.070	0.000	0.000	0.000
		5816	0.078	0.000	0.000	0.000	0.075	0.000	0.000	0.234
		平均值	0.075	0.000	0.000	0.447	0.074	0.000	0.000	0.078
3	p4583kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(P182-P200) SEQ ID NO: 56	5817	0.090	0.000	0.000	0.000	0.083	0.000	0.000	0.000
		5818	0.088	0.000	0.000	0.000	0.101	0.000	0.000	0.000
		5819	0.086	0.000	0.000	0.000	0.090	0.000	0.000	0.301
		平均值	0.088	0.000	0.000	0.000	0.091	0.000	0.000	0.100
4	p4585kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(S195-P213) SEQ ID NO: 58	5820	0.077	0.000	0.000	0.000	0.084	0.000	0.000	0.000
		5821	0.074	0.000	0.000	0.000	0.080	0.000	0.578	0.182
		5822	0.075	0.000	0.000	0.000	0.072	0.000	0.000	1.969
		平均值	0.075	0.000	0.000	0.000	0.079	0.000	0.193	0.717
5	p4588kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(R209-L224) SEQ ID NO: 61	5823	0.074	0.000	0.000	0.000	0.074	4.755	5.129	5.495
		5824	0.076	0.000	0.000	0.000	0.068	4.658	4.882	5.120
		5845	0.081	0.000	0.000	0.000	0.082	4.583	4.943	5.727
		平均值	0.077	0.000	0.000	0.000	0.075	4.665	4.985	5.447
6	p4598kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(V228-L243) SEQ ID NO: 63	5826	0.120	0.000	0.000	0.000	0.112	2.883	2.688	1.790
		5827	0.097	0.000	0.000	0.000	0.090	2.910	2.322	1.864
		5828	0.080	0.000	0.000	0.000	0.085	0.000	0.000	0.000
		平均值	0.099	0.000	0.000	0.000	0.096	1.931	1.670	1.218
7	p4600kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(K257-K274) SEQ ID NO: 65	5829	0.082	0.000	0.000	0.000	0.078	0.000	0.000	0.000
		5830	0.084	0.000	0.000	0.000	0.079	0.000	0.000	0.000
		5831	0.084	0.000	0.000	0.000	0.069	0.000	0.000	0.000
		平均值	0.083	0.000	0.000	0.000	0.075	0.000	0.000	0.000
8	p4602kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(R379-L408) SEQ ID NO: 67	5832	0.085	5.034	4.818	4.554	0.071	2.955	2.752	2.808
		5833	0.095	5.333	4.969	4.957	0.083	3.885	4.090	4.557
		5834	0.104	5.102	4.827	4.607	0.095	2.931	2.880	3.032
		平均值	0.095	5.156	4.871	4.706	0.083	3.257	3.241	3.466
9	p4604kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(V275-K311) SEQ ID NO: 69	5835	0.085	4.967	10.060	7.244	0.100	0.000	0.000	0.000
		5836	0.079	4.896	7.084	6.091	0.090	0.000	0.000	0.000
		5837	0.073	5.492	5.930	5.425	0.086	0.000	0.000	1.137
		平均值	0.079	5.118	7.691	6.253	0.092	0.000	0.000	0.379
10	p4605kb: Tau 結構, UBITh1-ek-kkk-(V393-L425) SEQ ID NO: 71	5838	0.079	0.000	0.000	0.000	0.090	5.709	5.234	5.387
		5839	0.086	0.000	0.000	0.000	0.069	7.296	6.288	6.562
		5840	0.084	0.000	0.000	0.000	0.113	5.513	5.446	5.673
		平均值	0.083	0.000	0.000	0.000	0.091	6.173	5.656	5.874

【0203】 表 10a. 磷酸化 Tau 胜肽結構之免疫原性分析
(數據對應第 1B 圖)

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑

/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別#	免疫原	組別#	抗 p45/8a (A145-P160) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 1)			抗 p4580a (P172-P189) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 3)			抗 p4582a (P182-P200) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 5)		
			0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p45784br pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(A145-P160) SEQ ID NO: 51	5778	0.110	5.936	5.193	0.087	4.949	4.856	0.083	3.147	3.229
		5779	0.089	6.520	5.559	0.090	5.069	5.189	0.080	3.141	3.043
		5780	0.096	6.844	5.642	0.083	4.920	5.013	0.065	2.887	2.904
		平均值	0.098	6.433	5.465	0.087	4.979	5.019	0.076	3.058	3.058
2	p45804br pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(P172-P189) SEQ ID NO: 53	5781	0.092	5.127	5.277	0.063	5.430	5.732	0.082	3.292	3.754
		5782	0.097	5.035	5.003	0.083	5.401	5.331	0.088	4.421	4.394
		5783	0.086	5.293	5.594	0.070	5.782	6.406	0.076	1.897	2.395
		平均值	0.092	5.152	5.291	0.072	5.538	5.823	0.082	3.203	3.514
3	p45824br pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(P182-P200) SEQ ID NO: 55	5784	0.164	4.056	4.521	0.095	3.932	4.344	0.089	4.650	4.929
		5785	0.094	3.135	3.108	0.076	0.725	1.047	0.090	4.817	4.900
		5786	0.089	5.049	4.981	0.090	4.988	4.920	0.083	5.512	5.843
		平均值	0.116	4.080	4.203	0.087	3.215	3.437	0.087	4.993	5.224
4	p45844br pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(S195-P213) SEQ ID NO: 57	5787	0.081	4.938	4.758	0.089	4.736	4.644	0.071	3.614	4.508
		5788	0.091	4.694	4.414	0.085	4.071	4.276	0.067	3.009	3.446
		5789	0.074	4.958	4.729	0.091	4.659	4.557	0.089	3.985	4.383
		平均值	0.082	4.863	4.634	0.088	4.489	4.492	0.076	3.536	4.112
5	p45864br pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(S195-P213) SEQ ID NO: 59	5790	0.085	4.670	4.442	0.092	4.714	4.382	0.084	4.350	4.064
		5791	0.078	4.956	4.876	0.077	4.908	4.803	0.088	4.813	4.816
		5792	0.078	5.534	6.162	0.095	5.489	6.171	0.083	5.139	6.607
		平均值	0.080	5.053	5.160	0.088	5.037	5.119	0.085	4.767	5.162
6	p45874br pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(R209-L224) SEQ ID NO: 60	5793	0.090	0.000	0.000	0.090	0.000	0.000	0.093	0.000	0.998
		5794	0.090	0.000	0.000	0.087	0.000	0.000	0.098	2.279	1.536
		5795	0.096	0.939	0.165	0.095	0.000	0.000	0.094	0.000	0.000
		平均值	0.092	0.313	0.055	0.091	0.000	0.000	0.095	0.760	0.845
7	p45894br pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(V228-L243) SEQ ID NO: 62	5796	0.102	0.000	0.000	0.092	0.000	0.000	0.086	0.000	0.000
		5797	0.076	0.000	0.000	0.078	0.000	0.000	0.083	0.000	0.000
		5798	0.082	0.000	0.000	0.081	0.000	3.108	0.080	0.000	0.000
		平均值	0.087	0.000	0.000	0.084	0.000	1.036	0.083	0.000	0.000
8	p45994br pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(K257-K274) SEQ ID NO: 64	5799	0.078	0.000	0.000	0.080	0.000	0.000	0.075	0.000	0.000
		5800	0.080	0.000	0.000	0.084	0.000	0.000	0.095	0.000	0.000
		5801	0.092	0.000	0.000	0.079	0.000	0.000	0.096	0.000	0.000
		平均值	0.083	0.000	0.000	0.081	0.000	0.000	0.089	0.000	0.000
9	p46014br pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(R379-L408) SEQ ID NO: 66	5802	0.086	2.493	1.345	0.087	2.680	1.766	0.093	0.000	0.000
		5803	0.102	3.097	2.330	0.099	3.699	2.294	0.080	0.000	0.000
		5804	0.089	3.213	2.922	0.085	2.930	1.135	0.076	0.000	0.000
		平均值	0.092	2.934	2.199	0.090	3.103	1.732	0.083	0.000	0.000
10	p46034br pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(V275-K311, P301-S301) SEQ ID NO: 68	5805	0.075	0.000	0.000	0.087	0.000	0.000	0.085	0.000	0.000
		5806	0.085	0.000	0.000	0.084	0.000	0.000	0.081	0.000	0.000
		5807	0.074	0.000	0.000	0.084	0.000	0.000	0.088	0.000	0.000
		平均值	0.078	0.000	0.000	0.085	0.000	0.000	0.085	0.000	0.000
11	p46064br pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(V393-L425) SEQ ID NO: 70	5808	0.080	0.000	0.000	0.092	0.000	0.000	0.103	0.000	0.000
		5809	0.089	0.000	0.000	0.081	0.000	0.000	0.109	0.000	0.000
		5810	0.081	0.000	0.000	0.069	0.000	0.000	0.096	0.000	0.000
		平均值	0.083	0.000	0.000	0.081	0.000	0.000	0.103	0.000	0.000

【0204】 表 10b. 磷酸化 Tau 胜肽結構之免疫原性分析
(數據對應第 1B 圖)

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑

/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別#	免疫原	組別#	抗 p4584a (S195-P213) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 9)			抗 p4586a (S195-P213) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 7)			抗 p4587a (R209-L224) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 10)		
			0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p4578kb: pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(A145- P160) SEQ ID NO: 51	5778	0.075	4.442	4.006	0.070	2.921	3.053	0.069	0.000	0.000
		5779	0.079	3.820	3.724	0.069	2.993	2.826	0.074	0.000	0.000
		5780	0.094	4.014	4.077	0.066	2.961	3.050	0.066	0.000	0.000
		平均值	0.083	4.092	3.936	0.068	2.958	2.976	0.070	0.000	0.000
2	p4580kb: pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(P172- P189) SEQ ID NO: 53	5781	0.087	4.063	4.016	0.073	3.106	4.017	0.078	0.000	0.000
		5782	0.085	4.398	4.372	0.072	4.221	4.168	0.075	0.000	0.000
		5783	0.084	3.091	3.087	0.068	0.793	1.362	0.080	0.000	0.000
		平均值	0.085	3.851	3.825	0.071	2.707	3.182	0.078	0.000	0.000
3	p4582kb: pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(P182- P200) SEQ ID NO: 55	5784	0.069	3.216	4.245	0.063	2.992	3.818	0.086	0.000	0.000
		5785	0.073	2.995	2.808	0.069	0.642	1.791	0.074	1.030	0.000
		5786	0.076	4.758	5.304	0.078	4.538	5.010	0.081	2.568	2.820
		平均值	0.073	3.656	4.119	0.070	2.724	3.540	0.080	1.199	0.940
4	p4584kb: pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(S195- P213) SEQ ID NO: 57	5787	0.069	5.280	5.320	0.071	4.890	5.056	0.085	2.979	3.035
		5788	0.071	6.587	7.196	0.069	5.232	6.139	0.073	4.435	4.492
		5789	0.071	5.045	5.312	0.075	4.744	5.013	0.083	2.925	2.940
		平均值	0.070	5.637	5.943	0.072	4.955	5.403	0.080	3.446	3.489
5	p4586kb: pTau 結構 UBITH1 ek-kkk-(S195 P213) SEQ ID NO: 59	5790	0.076	5.185	5.545	0.083	5.475	5.314	0.086	3.082	2.865
		5791	0.075	5.345	5.635	0.079	5.163	5.357	0.079	3.249	3.093
		5792	0.066	5.701	8.875	0.073	5.547	9.583	0.091	4.832	4.670
		平均值	0.072	5.410	6.685	0.078	5.395	6.751	0.085	3.721	3.543
6	p4587kb: pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(R209- L224) SEQ ID NO: 60	5793	0.069	2.902	2.787	0.075	0.000	0.000	0.087	4.763	4.857
		5794	0.078	2.983	3.088	0.069	2.326	2.836	0.074	4.725	4.864
		5795	0.069	3.108	2.993	0.065	2.637	2.079	0.074	5.050	4.963
		平均值	0.072	2.998	2.956	0.070	1.654	1.638	0.078	4.846	4.896
7	p4589kb: pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(V228- L243) SEQ ID NO: 62	5796	0.082	0.000	0.000	0.071	0.000	0.000	0.078	0.685	3.032
		5797	0.074	0.000	0.000	0.068	0.000	0.000	0.076	2.436	2.700
		5798	0.080	0.000	0.000	0.066	0.000	0.000	0.081	0.000	0.000
		平均值	0.079	0.000	0.000	0.068	0.000	0.000	0.078	1.040	1.911
8	p4592kb: pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(K257- K274) SEQ ID NO: 64	5799	0.069	0.000	0.000	0.068	0.000	0.000	0.081	0.000	0.000
		5800	0.071	0.000	0.000	0.081	0.000	0.000	0.086	0.000	0.000
		5801	0.071	0.000	0.000	0.073	0.000	0.000	0.082	0.000	0.000
		平均值	0.070	0.000	0.000	0.074	0.000	0.000	0.083	0.000	0.000
9	p4601kb: pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(R379- L408) SEQ ID NO: 66	5802	0.068	0.000	0.000	0.071	0.424	0.000	0.088	0.764	2.819
		5803	0.062	0.000	0.000	0.070	0.000	0.000	0.056	3.152	2.660
		5804	0.058	2.905	1.915	0.066	2.973	1.427	0.104	2.802	0.621
		平均值	0.063	0.968	0.638	0.069	1.132	0.476	0.096	2.239	2.033
10	p4603kb: pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(V275- K311_P301-S301) SEQ ID NO: 68	5805	0.062	0.000	0.000	0.073	0.000	0.000	0.108	0.000	0.000
		5806	0.061	0.000	0.000	0.068	0.000	0.000	0.104	0.000	0.000
		5807	0.062	0.000	0.000	0.078	0.000	0.000	0.096	0.000	0.000
		平均值	0.062	0.000	0.000	0.073	0.000	0.000	0.103	0.000	0.000
11	p4606kb: pTau 結構 UBITH1-ek-kkk-(V393- L425) SEQ ID NO: 70	5808	0.074	0.000	0.000	0.102	0.000	0.000	0.111	3.418	4.861
		5809	0.064	0.000	0.000	0.079	0.000	0.000	0.106	3.321	4.861
		5810	0.061	0.000	0.000	0.079	0.000	0.000	0.071	3.925	3.423
		平均值	0.066	0.000	0.000	0.087	0.000	0.000	0.096	3.555	4.382

【0205】 表 10c. 磷酸化 Tau 胜肽結構之免疫原性分析
(數據對應第 1B 圖)

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑

/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別#	免疫原	組別#	抗 p4589a (V228-L243) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 12)			抗 p4599a (K257-K274) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 14)			抗 p4601a (R379-L408) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 16)		
			0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p4578kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(A145- P160) SEQ ID NO: 51	5178	0.078	0.000	0.000	0.066	0.000	0.000	0.074	3.717	3.152
		5779	0.100	0.000	0.000	0.071	0.000	0.000	0.077	3.186	3.033
		5780	0.107	0.000	0.000	0.074	0.000	0.000	0.086	3.242	2.855
		平均值	0.095	0.000	0.000	0.070	0.000	0.000	0.079	3.382	3.013
2	p4580kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(P172- P189) SEQ ID NO: 53	5781	0.102	0.000	0.000	0.069	0.000	0.000	0.078	3.139	3.211
		5782	0.083	0.000	0.000	0.070	0.000	0.000	0.076	2.869	2.760
		5783	0.093	0.000	0.000	0.067	0.000	0.000	0.082	2.823	3.188
		平均值	0.093	0.000	0.000	0.069	0.000	0.000	0.079	2.944	3.053
3	p4582kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(P182- P200) SEQ ID NO: 55	5784	0.092	0.000	0.000	0.096	0.000	0.000	0.122	0.000	0.000
		5785	0.097	0.000	0.000	0.082	0.000	0.000	0.118	0.000	0.000
		5786	0.070	0.000	0.000	0.080	0.000	0.000	0.073	0.000	0.000
		平均值	0.086	0.000	0.000	0.086	0.000	0.000	0.104	0.000	0.000
4	p4584kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(S195- P213) SEQ ID NO: 57	5787	0.090	0.000	0.000	0.084	0.000	0.000	0.071	4.639	4.505
		5788	0.079	0.000	0.000	0.090	0.000	0.000	0.080	4.220	4.681
		5789	0.079	0.000	0.000	0.085	0.000	0.000	0.076	3.268	3.687
		平均值	0.083	0.000	0.000	0.086	0.000	0.000	0.076	4.042	4.291
5	p4586kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(S195- P213) SEQ ID NO: 59	5790	0.078	0.000	0.000	0.080	0.000	0.000	0.077	4.890	4.715
		5791	0.078	0.000	0.000	0.079	0.000	0.000	0.078	4.375	4.300
		5792	0.085	0.000	0.000	0.080	0.000	0.000	0.078	4.236	3.342
		平均值	0.080	0.000	0.000	0.080	0.000	0.000	0.078	4.500	4.119
6	p4587kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(R209- L224) SEQ ID NO: 60	5793	0.095	3.155	1.806	0.115	0.000	0.000	0.108	4.500	4.740
		5794	0.062	0.639	0.000	0.072	0.000	0.000	0.075	3.827	3.816
		5795	0.062	2.892	2.388	0.070	0.000	0.000	0.079	4.045	4.326
		平均值	0.073	2.229	1.398	0.086	0.000	0.000	0.087	4.124	4.294
7	p4589kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(V228- L243) SEQ ID NO: 62	5796	0.077	4.738	5.004	0.089	0.000	0.000	0.096	4.608	4.879
		5797	0.063	4.970	5.077	0.073	0.000	0.000	0.076	4.752	4.739
		5798	0.067	4.341	4.684	0.071	0.000	0.000	0.072	3.476	4.450
		平均值	0.069	4.683	4.922	0.078	0.000	0.000	0.081	4.279	4.689
8	p4599kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(K257- K274) SEQ ID NO: 64	5799	0.083	0.000	0.000	0.073	10.440	>10	0.078	0.000	0.539
		5800	0.242	0.000	0.000	0.095	6.378	5.732	0.085	0.000	0.000
		5801	0.085	0.000	0.000	0.090	7.182	>10	0.097	0.000	0.000
		平均值	0.137	0.000	0.000	0.086	8.000	5.732	0.087	0.000	0.180
9	p4601kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(R379- L408) SEQ ID NO: 66	5802	0.060	0.000	0.000	0.098	0.000	0.000	0.097	9.906	>10
		5803	0.069	2.844	2.839	0.082	0.000	0.000	0.121	>10	>10
		5804	0.071	2.693	2.027	0.098	0.000	0.000	0.100	>10	>10
		平均值	0.067	1.846	1.622	0.093	0.000	0.000	0.106	9.906	>10
10	p4603kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(V275- K311, P301→S301) SEQ ID NO: 68	5805	0.068	0.000	0.000	0.081	0.000	0.000	0.094	4.664	5.271
		5806	0.068	0.000	0.000	0.074	0.000	0.000	0.096	4.452	5.467
		5807	0.069	0.000	0.000	0.082	0.000	0.000	0.092	4.758	5.015
		平均值	0.068	0.000	0.000	0.079	0.000	0.000	0.094	4.625	5.251
11	p4606kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(V393- L425) SEQ ID NO: 70	5808	0.089	2.308	0.000	0.098	0.000	0.000	0.084	6.308	11.990
		5809	0.094	4.224	3.237	0.107	0.000	0.000	0.115	8.761	9.667
		5810	0.089	2.392	1.767	0.100	0.000	0.000	0.093	4.950	5.308
		平均值	0.091	2.975	1.668	0.102	0.000	0.000	0.097	6.673	8.988

【0206】 表 10d. 磷酸化 Tau 胜肽結構之免疫原性分析
(數據對應第 1B 圖)

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

			抗 p4603a (V275-K311) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 18)			抗 p4606a (V393-L425) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 20)		
組別 #	免疫原	組別#	0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p4578kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(A145-P160) SEQ ID NO: 51	5778	0.116	0.000	0.000	0.069	0.000	1.797
		5779	0.111	0.000	0.000	0.070	0.000	2.797
		5780	0.105	0.000	0.000	0.057	0.000	1.854
		平均值	0.111	0.000	0.000	0.065	0.000	2.149
2	p4580kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(P172-P189) SEQ ID NO: 53	5781	0.107	0.000	0.000	0.055	0.000	0.000
		5782	0.089	0.000	0.000	0.064	0.000	0.000
		5783	0.090	0.000	0.000	0.066	0.000	0.000
		平均值	0.095	0.000	0.000	0.062	0.000	0.000
3	p4582kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(P182-P200) SEQ ID NO: 55	5784	0.096	0.000	0.000	0.085	0.000	0.000
		5785	0.275	0.000	0.000	0.065	0.000	0.000
		5786	0.084	0.000	0.000	0.075	0.000	0.000
		平均值	0.152	0.000	0.000	0.075	0.000	0.000
4	p4584kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(S195-P213) SEQ ID NO: 57	5787	0.087	0.000	0.000	0.070	0.000	0.000
		5788	0.082	0.159	0.000	0.061	0.000	2.433
		5789	0.079	0.000	0.000	0.058	0.000	0.000
		平均值	0.083	0.053	0.000	0.063	0.000	0.811
5	p4586kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(S195-P213) SEQ ID NO: 59	5790	0.075	0.000	0.000	0.065	0.000	0.000
		5791	0.082	0.000	0.000	0.072	0.000	0.000
		5792	0.092	0.000	0.000	0.085	0.000	2.807
		平均值	0.083	0.000	0.000	0.074	0.000	0.936
6	p4587kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(R209-L224) SEQ ID NO: 60	5793	0.076	0.000	0.000	0.075	0.000	4.829
		5794	0.085	0.000	0.000	0.077	0.000	4.545
		5795	0.083	0.000	0.000	0.077	0.000	4.818
		平均值	0.081	0.000	0.000	0.076	0.000	4.731
7	p4589kb: pTau 結構, UBITH1-ek-kkk-(V228-L243)	5796	0.090	0.000	0.000	0.067	0.000	4.675
		5797	0.072	0.000	0.000	0.226	0.000	4.394

	SEQ ID NO: 62	5798	0.076	0.000	0.000	0.072	0.000	3.176
		平均值	0.079	0.000	0.000	0.122	0.000	4.082
8	p4599kb: pTau 結構, UBITh1-ek- kkk -(K257-K274) SEQ ID NO: 64	5799	0.078	0.000	0.000	0.075	0.000	0.000
		5800	0.096	0.000	0.000	0.096	0.000	0.000
		5801	0.080	0.000	0.000	0.087	0.000	0.000
		平均值	0.085	0.000	0.000	0.086	0.000	0.000
9	p4601kb: pTau 結構, UBITh1-ek- kkk -(R379-L408) SEQ ID NO: 66	5802	0.082	4.683	4.463	0.070	4.947	4.788
		5803	0.084	5.542	5.047	0.079	4.993	4.910
		5804	0.076	4.827	4.520	0.065	4.965	4.938
		平均值	0.081	5.017	4.677	0.071	4.968	4.879
10	p4603kb: pTau 結構, UBITh1-ek- kkk -(V275-K311, P301→S301) SEQ ID NO: 68	5805	0.071	5.080	>10	0.061	0.000	0.000
		5806	0.074	4.898	>10	0.069	0.000	0.000
		5807	0.078	4.942	10.260	0.072	0.000	0.000
		平均值	0.074	4.973	10.260	0.067	0.000	0.000
11	p4606kb: pTau 結構, UBITh1-ek- kkk -(V393-L425) SEQ ID NO: 70	5808	0.111	0.000	0.678	0.091	>10	>10
		5809	0.080	0.000	0.000	0.089	>10	>10
		5810	0.095	0.000	0.000	0.089	7.200	8.246
		平均值	0.095	0.000	0.226	0.090	7.200	8.246

【0207】 表 11a. 磷酸化Tau胜肽結構之免疫原性分析

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑

/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別#	免疫原	組別#	抗 p4583a (P182-P200) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 2)			抗 p4585a (S195-P213) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 4)		
			0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p4578kb: pTau 結構, UBITh1- <i>dk-kkk</i> -(A145-P160) SEQ ID NO: 51	5778	0.17	5.61	5.20	0.14	4.88	4.87
		5779	0.14	5.70	5.73	0.10	4.88	5.05
		5780	0.11	6.26	5.81	0.09	4.76	4.95
		平均值	0.14	5.86	5.58	0.11	4.84	4.96
2	p4580kb: pTau 結構, UBITh1- <i>dk-kkk</i> -(P172-P189) SEQ ID NO: 53	5781	0.11	5.01	5.15	0.11	5.28	5.94
		5782	0.11	4.94	4.97	0.09	5.25	5.33
		5783	0.11	5.18	5.18	0.09	5.79	6.06
		平均值	0.11	5.04	5.10	0.10	5.44	5.78
3	p4582kb: pTau 結構, UBITh1- <i>dk-kkk</i> -(P182-P200) SEQ ID NO: 55	5784	0.14	3.73	4.34	0.09	3.67	4.16
		5785	0.12	2.95	2.85	0.10	0.00	0.00
		5786	0.13	5.00	4.87	0.12	4.96	4.81
		平均值	0.13	3.89	4.02	0.10	2.88	2.99
4	p4584kb: pTau 結構, UBITh1- <i>dk-kkk</i> -(S195-P213) SEQ ID NO: 57	5787	0.11	4.71	4.64	0.09	4.57	4.60
		5788	0.10	4.65	4.30	0.08	3.46	3.66
		5789	0.16	4.65	4.42	0.08	4.54	4.38
		平均值	0.12	4.67	4.45	0.08	4.19	4.21
5	p4586kb: pTau 結構, UBITh1- <i>dk-kkk</i> -(S195-P213) SEQ ID NO: 59	5790	0.09	4.44	3.89	0.08	4.70	4.20
		5791	0.10	4.71	4.61	0.09	4.83	4.69
		5792	0.10	5.04	5.33	0.10	5.31	5.57
		平均值	0.10	4.73	4.61	0.09	4.95	4.82
6	p4587kb: pTau 結構, UBITh1- <i>dk-kkk</i> -(R209-L224) SEQ ID NO: 60	5793	0.11	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		5794	0.14	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00
		5795	0.11	0.14	0.00	0.10	0.00	0.00
		平均值	0.12	0.05	0.00	0.11	0.00	0.00
7	p4589kb: pTau 結構, UBITh1- <i>dk-kkk</i> -(V228-L243) SEQ ID NO: 62	5796	0.10	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5797	0.09	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
		5798	0.09	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
8	p4599kb: pTau 結構, UBITh1- <i>dk-kkk</i> -(K257-K274) SEQ ID NO: 64	5799	0.09	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5800	0.10	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5801	0.10	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		平均值	0.10	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
9	p4601kb: pTau 結構, UBITh1- <i>dk-kkk</i> -(R379-L408) SEQ ID NO: 66	5802	0.12	2.12	0.00	0.10	2.69	0.97
		5803	0.10	3.05	1.36	0.08	2.36	0.00
		5804	0.09	3.08	2.43	0.09	2.89	0.53
		平均值	0.10	2.75	1.26	0.09	2.65	0.50
10	p4603kb: pTau 結構, UBITh1- <i>dk-kkk</i> -(V275-K311, P301-S301) SEQ ID NO: 68	5805	0.08	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
		5806	0.09	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5807	0.09	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
11	p4606kb: pTau 結構, UBITh1- <i>dk-kkk</i> -(V393-L425) SEQ ID NO: 70	5808	0.09	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5809	0.10	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		5810	0.10	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
		平均值	0.10	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00

【0208】 表 11b. 磷酸化 Tau 胜肽結構之免疫原性分析

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑

/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別 #	免疫原	GP# 組別#	抗 p4583a (P182-P200) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 6)			抗 p4585a (S195-P213) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 8)		
			0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p4578kb: pTau 結構, UBITH1-ek- kkk -(A145-P160) SEQ ID NO: 51	5778	0.11	2.70	3.06	0.13	2.96	3.16
		5779	0.09	2.29	2.70	0.11	2.69	2.94
		5780	0.09	2.56	2.53	0.11	3.02	3.29
		平均值	0.10	2.52	2.76	0.12	2.89	3.13
2	p4580kb: pTau 結構, UBITH1-ek- kkk -(P172-P189) SEQ ID NO: 53	5781	0.09	2.45	3.32	0.12	2.78	3.09
		5782	0.09	3.41	3.72	0.11	3.28	3.59
		5783	0.10	0.97	1.11	0.11	0.72	0.30
		平均值	0.09	2.28	2.72	0.11	2.26	2.33
3	p4582kb: pTau 結構, UBITH1-ek- kkk -(P182-P200) SEQ ID NO: 55	5784	0.10	3.23	4.60	0.09	2.78	3.64
		5785	0.10	2.74	4.31	0.13	1.24	0.87
		5786	0.11	4.84	5.56	0.10	4.47	4.94
		平均值	0.10	3.60	4.82	0.11	2.83	3.15
4	p4584kb: pTau 結構, UBITH1-ek- kkk -(S195-P213) SEQ ID NO: 57	5787	0.09	3.00	4.41	0.10	5.06	5.43
		5788	0.09	2.54	3.54	0.09	5.53	9.14
		5789	0.09	3.08	3.84	0.10	4.78	5.14
		平均值	0.09	2.87	3.93	0.10	5.12	6.57
5	p4586kb: pTau 結構, UBITH1-ek- kkk -(S195-P213) SEQ ID NO: 59	5790	0.09	3.26	3.53	0.10	4.84	5.02
		5791	0.09	4.38	4.73	0.09	4.82	5.10
		5792	0.10	4.85	6.71	0.08	5.18	8.62
		平均值	0.09	4.16	4.99	0.09	4.95	6.25
6	p4587kb: pTau 結構, UBITH1-ek- kkk -(R209-L224) SEQ ID NO: 60	5793	0.11	0.00	0.00	0.10	2.59	2.12
		5794	0.10	0.00	0.00	0.10	3.04	3.03
		5795	0.09	0.00	0.00	0.10	2.82	2.49
		平均值	0.10	0.00	0.00	0.10	2.82	2.55
7	p4589kb: pTau 結構, UBITH1-ek- kkk -(V228-L243) SEQ ID NO: 62	5796	0.09	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		5797	0.08	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5798	0.08	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		平均值	0.08	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
8	p4599kb: pTau 結構, UBITH1-ek- kkk -(K257-K274) SEQ ID NO: 64	5799	0.09	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
		5800	0.10	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5801	0.11	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		平均值	0.10	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
9	p4601kb: pTau 結構, UBITH1-ek- kkk -(R379-L408) SEQ ID NO: 66	5802	0.11	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00
		5803	0.10	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5804	0.09	0.00	0.00	0.09	2.90	1.43
		平均值	0.10	0.00	0.00	0.10	0.97	0.48
10	p4603kb: pTau 結構, UBITH1-ek- kkk -(V275-K311, P301→S301) SEQ ID NO: 68	5805	0.08	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5806	0.09	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
		5807	0.09	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
11	p4606kb: pTau 結構, UBITH1-ek- kkk -(V393-L425) SEQ ID NO: 70	5808	0.15	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
		5809	0.11	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		5810	0.12	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00
		平均值	0.13	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00

【0209】 表 11c. 磷酸化Tau胜肽結構之免疫原性分析

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑

/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

			抗 p4588a (R209-L224) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 11)			抗 p4598a (V228-L243) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 13)		
組別#	免疫原	組別#	0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p4578kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kkk-(A145-P160) SEQ ID NO: 51	5778	0.10	0.00	0.00	0.20	0.00	0.00
		5779	0.09	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00
		5780	0.09	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.14	0.00	0.00
2	p4580kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kkk-(P172-P189) SEQ ID NO: 53	5781	0.10	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		5782	0.08	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		5783	0.08	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
3	p4582kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kkk-(P182-P200) SEQ ID NO: 55	5784	0.08	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		5785	0.10	0.18	0.00	0.11	0.00	0.00
		5786	0.11	2.01	2.67	0.19	0.00	0.00
		平均值	0.10	0.73	0.89	0.13	0.00	0.00
4	p4584kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kkk-(S195-P213) SEQ ID NO: 57	5787	0.10	3.13	2.83	0.10	0.00	0.00
		5788	0.09	4.76	4.39	0.08	0.00	0.00
		5789	0.10	1.33	2.51	0.09	0.00	0.00
		平均值	0.10	3.07	3.24	0.09	0.00	0.00
5	p4586kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kkk-(S195-P213) SEQ ID NO: 59	5790	0.09	2.35	2.55	0.09	0.00	0.00
		5791	0.08	3.33	3.26	0.09	0.00	0.00
		5792	0.08	4.82	4.82	0.09	0.00	0.00
		平均值	0.08	3.50	3.54	0.09	0.00	0.00
6	p4587kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kkk-(R209-L224) SEQ ID NO: 60	5793	0.10	5.01	5.11	0.09	0.00	0.00
		5794	0.10	4.98	5.05	0.19	0.00	0.00
		5795	0.09	5.27	5.22	0.09	2.62	1.56
		平均值	0.10	5.09	5.13	0.12	0.87	0.52
7	p4589kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kkk-(V228-L243) SEQ ID NO: 62	5796	0.09	0.00	2.74	0.08	4.40	4.98
		5797	0.09	0.85	1.98	0.09	4.77	5.16
		5798	0.08	0.00	0.00	0.09	3.75	4.68
		平均值	0.09	0.22	1.57	0.09	4.31	4.94
8	p4599kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kkk-(K257-K274) SEQ ID NO: 64	5799	0.08	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
		5800	0.08	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		5801	0.10	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
9	p4601kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kkk-(R379-L408) SEQ ID NO: 66	5802	0.09	0.00	2.28	0.18	0.00	0.00
		5803	0.08	2.95	1.69	0.09	0.00	1.47
		5804	0.08	2.26	0.00	0.08	0.00	0.83
		平均值	0.08	1.74	1.32	0.12	0.00	0.77
10	p4603kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kkk-(V275-K311, P301-S301) SEQ ID NO: 68	5805	0.09	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
		5806	0.08	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5807	0.09	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
11	p4606kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kkk-(V393-L425) SEQ ID NO: 70	5808	0.08	3.29	4.85	0.09	0.00	0.00
		5809	0.11	3.24	4.90	0.10	2.60	0.85
		5810	0.09	3.16	3.17	0.10	0.00	0.00
		平均值	0.09	3.23	4.31	0.10	0.87	0.28

【0210】 表 11d. 磷酸化 Tau 胜肽結構之免疫原性分析

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑

/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別#	免疫原	組別#	抗 p4800a (K257-K274) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 15)			抗 p4602a (R379-L408) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 17)		
			0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p4578kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kek-(A145-P160) SEQ ID NO: 51	5778	0.17	0.00	0.00	0.20	3.48	2.87
		5779	0.09	0.00	0.00	0.10	3.10	2.93
		5780	0.08	0.00	0.00	0.08	3.23	2.62
		平均值	0.11	0.00	0.00	0.13	3.27	2.81
2	p4580kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kek-(P172-P189) SEQ ID NO: 53	5781	0.08	0.00	0.00	0.08	2.88	2.67
		5782	0.08	0.00	0.00	0.08	0.32	0.00
		5783	0.08	0.00	0.00	0.08	2.23	2.04
		平均值	0.08	0.00	0.00	0.08	1.81	1.57
3	p4582kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kek-(P182-P200) SEQ ID NO: 55	5784	0.12	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
		5785	0.10	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5786	0.18	0.00	0.00	0.19	0.00	0.00
		平均值	0.13	0.00	0.00	0.12	0.00	0.00
4	p4584kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kek-(S195-P213) SEQ ID NO: 57	5787	0.09	0.00	0.00	0.09	2.91	2.84
		5788	0.08	0.00	0.00	0.09	2.86	3.42
		5789	0.08	0.00	0.00	0.08	1.88	0.93
		平均值	0.08	0.00	0.00	0.09	2.55	2.40
5	p4586kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kek-(S195-P213) SEQ ID NO: 59	5790	0.09	0.00	0.00	0.08	2.99	2.83
		5791	0.08	0.00	0.00	0.08	4.20	4.03
		5792	0.09	0.00	0.00	0.09	3.23	2.98
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.08	3.47	3.28
6	p4587kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kek-(R209-L224) SEQ ID NO: 60	5793	0.10	0.00	0.00	0.10	3.52	4.45
		5794	0.18	0.00	0.00	0.15	2.71	2.85
		5795	0.09	0.00	0.00	0.08	3.08	3.43
		平均值	0.12	0.00	0.00	0.11	3.10	3.58
7	p4589kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kek-(V228-L243) SEQ ID NO: 62	5796	0.10	0.00	0.00	0.08	3.62	4.56
		5797	0.08	0.00	0.00	0.09	4.48	4.34
		5798	0.08	0.00	0.00	0.07	3.11	3.76
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.08	3.74	4.22
8	p4599kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kek-(K257-K274) SEQ ID NO: 64	5799	0.09	5.62	14.11	0.07	0.00	0.00
		5800	0.10	5.94	9.55	0.09	0.00	0.00
		5801	0.10	5.51	11.39	0.09	0.00	0.00
		平均值	0.10	5.66	11.68	0.08	0.00	0.00
9	p4601kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kek-(R379-L408) SEQ ID NO: 66	5802	0.18	0.00	0.00	0.15	7.75	6.71
		5803	0.10	0.00	0.00	0.09	13.34	12.63
		5804	0.08	0.00	0.00	0.09	9.08	9.59
		平均值	0.12	0.00	0.00	0.11	10.06	9.64
10	p4603kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kek-(V275-K311, P301→S301) SEQ ID NO: 68	5805	0.08	0.00	0.00	0.09	4.71	5.55
		5806	0.08	0.00	0.00	0.08	4.53	5.34
		5807	0.09	0.00	0.00	0.09	4.60	4.91
		平均值	0.08	0.00	0.00	0.09	4.61	5.27
11	p4606kb: pTau 結構, UBTH1-ek-kek-(V393-L425) SEQ ID NO: 70	5808	0.09	0.00	0.00	0.10	3.94	4.40
		5809	0.10	0.00	0.00	0.10	2.81	3.41
		5810	0.11	0.00	0.00	0.09	3.36	3.44
		平均值	0.10	0.00	0.00	0.10	3.37	3.75

【0211】 表 11e. 磷酸化 Tau 胜肽結構之免疫原性分析

佐劑：ISA 51VG; CpG3 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑

/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別#	免疫原	組別#	抗 p4604a (V275-K311) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 19)			抗 p4605a (V393-L425) ELISA Log ₁₀ 效價 (SEQ ID NO: 21)		
			0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p4578kb: pTau結構, UBI1h1-ek-kkk-(A145-P160) SEQ ID NO: 51	5778	0.10	0.00	0.00	0.16	0.00	0.31
		5779	0.09	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5780	0.08	0.00	0.00	0.09	0.00	1.89
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.11	0.00	0.73
2	p4580kb: pTau結構, UBI1h1-ek-kkk-(P172-P189) SEQ ID NO: 53	5781	0.09	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		5782	0.08	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5783	0.10	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
3	p4582kb: pTau結構, UBI1h1-ek-kkk-(P182-P200) SEQ ID NO: 55	5784	0.09	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00
		5785	0.11	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		5786	0.10	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		平均值	0.10	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
4	p4584kb: pTau結構, UBI1h1-ek-kkk-(S195-P213) SEQ ID NO: 57	5787	0.09	0.00	0.00	0.09	0.00	0.00
		5788	0.08	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		5789	0.09	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
5	p4586kb: pTau結構, UBI1h1-ek-kkk-(S195-P213) SEQ ID NO: 59	5790	0.09	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		5791	0.09	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00
		5792	0.09	0.00	0.00	0.13	0.13	2.11
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.11	0.04	0.70
6	p4587kb: pTau結構, UBI1h1-ek-kkk-(R209-L224) SEQ ID NO: 60	5793	0.11	0.00	0.00	0.12	4.38	4.78
		5794	0.10	0.00	0.00	0.12	4.38	4.47
		5795	0.08	0.00	0.00	0.10	4.38	4.76
		平均值	0.10	0.00	0.00	0.11	4.38	4.67
7	p4589kb: pTau結構, UBI1h1-ek-kkk-(V228-L243) SEQ ID NO: 62	5796	0.08	0.00	0.00	0.11	4.37	4.23
		5797	0.09	0.00	0.00	0.10	4.33	4.51
		5798	0.09	0.00	0.00	0.09	2.58	1.70
		平均值	0.09	0.00	0.00	0.10	3.76	3.48
8	p4599kb: pTau結構, UBI1h1- ek-kkk-(K257-K274) SEQ ID NO: 64	5799	0.09	0.00	0.00	0.10	0.00	0.00
		5800	0.10	0.00	0.00	0.11	0.00	0.00
		5801	0.11	1.57	0.00	0.11	0.00	0.00
		平均值	0.10	0.52	0.00	0.11	0.00	0.00
9	p4601kb: pTau結構, UBI1h1-ek-kkk-(K379-L408) SEQ ID NO: 66	5802	0.10	4.40	4.00	0.08	1.48	2.92
		5803	0.09	5.10	4.90	0.09	3.03	3.17
		5804	0.09	4.60	4.20	0.09	2.96	3.00
		平均值	0.09	4.70	4.37	0.09	2.49	3.03
10	p4603kb: pTau結構, UBI1h1-ek- kkk-(V275-K311, P301→S301) SEQ ID NO: 68	5805	0.10	4.90	12.50	0.10	0.00	0.00
		5806	0.10	4.80	13.10	0.09	0.00	0.00
		5807	0.10	4.80	7.40	0.10	0.00	0.00
		平均值	0.10	4.83	11.00	0.10	0.00	0.00
11	p4606kb: pTau結構, UBI1h1-ek-kkk-(V393-L425) SEQ ID NO: 70	5808	0.10	0.00	0.00	0.11	10.14	13.15
		5809	0.13	0.00	0.00	0.12	10.14	12.89
		5810	0.09	0.00	0.00	0.09	5.87	6.92
		平均值	0.11	0.00	0.00	0.11	8.72	10.99

【0212】 表 12. 含有來自 Tau 過度磷酸化和聚集部位之 B 細胞抗原決定位的 Tau 胜肽結構免疫原性分析

佐劑：ISA 51VG; CpG3: 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

			抗 p5031a (131-141) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 101			抗 p5032a (241-257) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 102			抗 p5033a (243-259) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 103		
組別#	免疫原	組別#	0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p5031kb	6670	0.245	3.110	4.985	0.072	0.000	3.373	0.073	0.000	0.000
	UBITh1-ek-kkk-	6671	0.291	4.538	5.765	0.083	2.309	4.448	0.069	0.988	3.366
	Tau 131-141	6672	0.420	3.094	4.640	0.079	0.728	3.971	0.068	1.741	4.446
	SEQ ID NO: 125	平均值	0.319	3.581	5.130	0.078	1.012	3.931	0.070	0.910	2.604
2	p5032kb	6673	0.565	2.622	0.000	0.089	4.960	5.276	0.091	4.415	4.737
	UBITh1-ek-kkk-	6674	0.336	2.691	0.000	0.084	>10	10.66	0.104	5.228	4.904
	Tau 241-257	6675	0.174	2.595	0.000	0.076	>10	>10	0.071	5.488	5.266
	SEQ ID NO: 126	平均值	0.358	2.636	0.000	0.083	4.960	7.966	0.089	5.044	4.969
3	p5033kb	6676	0.162	0.095	0.000	0.065	5.063	5.085	0.060	4.979	5.225
	UBITh1-ek-kkk-	6677	0.202	1.374	0.000	0.065	4.694	4.784	0.065	4.644	4.893
	Tau 243-259	6678	0.306	2.219	0.000	0.075	5.088	5.055	0.063	5.557	5.968
	SEQ ID NO: 127	平均值	0.223	1.229	0.000	0.068	4.948	4.975	0.063	5.060	5.362

【0213】 表 13a. 衍生自來自 Tau 275-311 區域之 B 細胞
抗原決定位的 Tau 胜肽結構的免疫原性分析

佐劑：ISA 51VG; CpG3: 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑
/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別 #	免疫原	組別#	抗p5134a (275-281) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 104			抗p5135a (281-294) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 105			抗p5136a (275-294) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 106		
			0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p5134kb	6742	0.193	0.000	2.847	0.113	0.113	0.000	0.113	0.000	2.973
	UBITh1-ek-kkk- Tau 275-281	6743	0.192	0.284	3.255	0.102	0.102	1.240	0.102	0.648	3.160
		6744	0.181	1.133	2.164	0.109	0.109	5.208	0.109	4.416	5.134
	SEQ ID NO: 128	平均值	0.189	0.472	2.755	0.108	0.108	2.149	0.108	1.688	3.756
2	p5135kb	6745	0.160	1.466	1.327	0.110	0.110	7.273	0.110	10.235	7.100
	UBITh1-ek-kkk- Tau 281-294	6746	0.587	1.100	2.755	0.150	0.150	5.29	0.150	5.086	5.397
		6747	0.269	1.509	3.056	0.103	0.103	7.733	0.103	9.398	8.508
	SEQ ID NO: 129	平均值	0.339	1.358	2.379	0.121	0.121	6.765	0.121	8.240	7.002
3	p5136kb	6748	0.485	0.000	1.848	0.126	0.126	6.723	0.126	5.107	>10
	UBITh1-ek-kkk- Tau 275-294	6749	0.232	1.555	1.048	0.149	0.149	7.746	0.149	6.862	>10
		6750	0.144	0.000	2.797	0.101	0.101	5.182	0.101	5.134	5.488
	SEQ ID NO: 130	平均值	0.287	0.518	1.898	0.125	0.125	6.550	0.125	5.701	5.488
4	p5137kb	6751	0.339	2.714	2.356	0.125	0.125	0.377	0.125	3.116	2.954
	UBITh1-ek-kkk- Tau 294-311	6752	0.213	2.800	2.552	0.122	0.122	1.243	0.122	0.509	2.442
		6753	0.201	2.701	2.709	0.101	0.101	0.000	0.101	3.522	3.743
	SEQ ID NO: 131	平均值	0.251	2.738	2.539	0.116	0.116	0.540	0.116	2.382	3.046
5	p5138kb	6754	0.222	2.829	2.985	0.154	0.154	2.201	0.154	1.348	2.159
	UBITh1-ek-kkk- Tau 294-311, P301→S301	6755	0.378	2.971	3.121	0.106	0.106	1.361	0.106	0.000	0.000
		6756	0.454	3.012	2.823	0.127	0.127	1.513	0.127	3.343	3.065
	SEQ ID NO: 132	平均值	0.351	2.937	2.976	0.129	0.129	1.692	0.129	1.564	1.741

【0214】 表 13b

			抗p5137a (294-311) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 107			抗p5138a (294-311, P301→S301) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 108		
組別#	免疫原	組別#	0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p5134kb UBITh1-sk- Tau 275-281 SEQ ID NO: 128	6742	0.120	0.000	0.000	0.124	0.000	0.000
		6743	0.104	0.000	0.000	0.125	0.000	0.000
		6744	0.114	1.075	4.557	0.096	0.804	4.514
		平均值	0.113	0.358	1.519	0.115	0.268	1.505
2	p5135kb UBITh1-sk- Tau 281-294 SEQ ID NO: 129	6745	0.092	0.000	0.000	0.095	0.000	0.000
		6746	0.068	0.000	0.000	0.097	0.000	0.000
		6747	0.102	0.000	0.000	0.146	0.000	0.000
		平均值	0.087	0.000	0.000	0.113	0.000	0.000
3	p5136kb UBITh1-sk- Tau 275-294 SEQ ID NO: 130	6748	0.085	0.000	0.805	0.117	0.000	0.712
		6749	0.086	2.787	2.896	0.096	2.892	2.715
		6750	0.105	0.000	2.448	0.110	0.000	2.466
		平均值	0.092	0.929	2.050	0.108	0.964	1.964
4	p5137kb UBITh1-sk- Tau 294-311 SEQ ID NO: 131	6751	0.097	4.910	5.151	0.130	4.927	5.122
		6752	0.112	5.015	5.130	0.099	5.035	5.136
		6753	0.111	4.999	5.236	0.088	5.001	5.199
		平均值	0.107	4.975	5.172	0.105	4.988	5.152
5	p5138kb UBITh1-sk- Tau 294-311, P301→S301 SEQ ID NO: 132	6754	0.086	4.851	5.185	0.103	4.896	5.405
		6755	0.077	4.997	11.375	0.125	5.078	11.562
		6756	0.080	4.945	4.957	0.108	4.960	5.034
		平均值	0.081	4.931	7.172	0.112	4.978	7.334

【0215】 表 14. 來自 Tau 氨基端‘絨毛狀外殼’之 Tau 胜肽結構的免疫原性分析

佐劑：ISA 51VG; CpG3: 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別 #	免疫原	組別 #	抗 p5160a (D22-D34) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 112			抗 p5161a (Y18-D34) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 113			抗 p5162a (D22-D38) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 114		
			0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p5160kb UBI ^{Th1-εK-KKK} - Tau D22-D34 SEQ ID NO: 137	6898	0.190	4.913	5.564	0.080	5.943	9.261	0.075	3.303	4.186
		6899	0.205	4.786	5.002	0.071	5.356	5.206	0.084	3.316	4.188
		6900	0.205	4.844	5.016	0.073	5.047	5.343	0.070	0.000	3.392
		平均值	0.200	4.848	5.194	0.075	5.449	6.603	0.076	2.206	3.922
2	p5161kb UBI ^{Th1-εK-KKK} - Tau Y18-D34 SEQ ID NO: 138	6901	0.327	5.017	7.534	0.079	6.650	10.454	0.064	3.264	4.380
		6902	0.135	3.461	4.870	0.057	4.783	5.189	0.056	2.164	3.982
		6903	0.310	3.643	5.048	0.070	4.887	5.339	0.059	1.919	3.472
		平均值	0.257	4.040	5.817	0.069	5.440	6.994	0.060	2.449	3.945
3	p5162kb UBI ^{Th1-εK-KKK} - Tau D22-D38 SEQ ID NO: 139	6904	0.159	3.471	4.139	0.062	4.883	4.862	0.055	4.600	5.408
		6905	0.264	3.092	3.683	0.076	4.663	4.696	0.071	4.694	5.228
		6906	0.117	3.316	4.505	0.081	4.826	5.004	0.063	3.726	5.091
		平均值	0.180	3.293	4.109	0.073	4.791	4.854	0.063	4.340	5.242

【0216】 表 15. 含有來自 Tau 聚集傾向位置之 P301 反式的 Tau 胜肽結構的免疫原性分析

佐劑：ISA 5 IVC; CpG3: 50 µg/ml; 0.2% tween 80

免疫原劑量：初次免疫：400 µg/1.0 ml/劑/IM (4個注射部位，0.25ml/部位)；加強免疫：100 µg/0.25 ml/劑/IM

免疫接種時間表：0、3和6wpi

組別 #	免疫原	抗 p5159a (275-311, P301 trans) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 110			抗 p5183a (297-311, P301 trans) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 111			抗 p5137a (294-311) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 107			抗 p4604a (275-311) ELISA Log ₁₀ 效價 SEQ ID NO: 19		
		0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi	0wpi	3wpi	6wpi
1	p5158kb UBI1H1-εK-KKK-K294-K311, P301 反式 SEQ ID NO: 135	6919	0.084	5.080	0.064	2.813	4.759	0.075	3.727	5.083	0wpi	3wpi	6wpi
		6920	0.078	>10	0.086	4.850	4.913	0.095	5.533	5.217	0.069	5.069	6.126
		6921	2.312	5.113	6.209	0.078	4.753	0.093	3.991	5.033	0.101	>10	11.667
		平均值	0.828	5.097	8.638	0.076	3.297	0.088	4.417	5.111	0.073	5.209	6.836
		6922	0.097	5.532	5.772	0.090	4.693	0.080	4.911	5.006	0.081	5.139	8.210
2	p5159kb UBI1H1-εK-KKK-V275-K311, P301 反式 SEQ ID NO: 136	6923	0.084	7.204	>10	0.099	4.687	0.086	4.975	5.540	0.075	5.604	5.938
		6924	0.068	5.105	8.242	0.069	2.709	0.072	3.425	4.991	0.096	7.207	>10
		平均值	0.083	5.947	7.007	0.086	4.026	0.080	4.437	5.179	0.074	5.143	9.951
		6925	0.086	5.834	7.915	0.085	4.944	0.071	4.975	5.195	0.081	5.985	7.945
		6926	0.063	5.245	13.971	0.072	3.510	0.071	4.898	5.792	0.061	5.991	8.297
3	p5183kb UBI1H1-εK-KKK-I297-K311, P301 反式 SEQ ID NO: 140	6927	0.077	5.446	6.285	0.069	4.525	0.063	4.829	5.118	0.059	5.307	13.885
		平均值	0.075	5.508	9.390	0.076	4.326	0.068	4.901	5.368	0.062	5.574	6.294
		6928	0.071	3.613	5.096	0.089	2.818	0.074	1.703	4.023	0.060	5.624	9.492
		6929	0.084	4.787	5.038	0.079	3.354	0.107	3.287	4.563	0.063	3.536	5.039
		6930	0.079	4.959	5.109	0.077	3.506	0.078	3.005	4.781	0.065	4.906	5.058
4	p5184kb I297-K311, P301 反式 KKK-εK-UBI1H1 SEQ ID NO: 141	平均值	0.078	4.453	5.081	0.082	3.229	0.086	2.665	4.456	0.070	4.787	5.091
		6928	0.071	3.613	5.096	0.089	2.818	0.074	1.703	4.023	0.060	5.624	9.492
		6929	0.084	4.787	5.038	0.079	3.354	0.107	3.287	4.563	0.063	3.536	5.039
		6930	0.079	4.959	5.109	0.077	3.506	0.078	3.005	4.781	0.065	4.906	5.058
		平均值	0.078	4.453	5.081	0.082	3.229	0.086	2.665	4.456	0.070	4.787	5.091

【0217】 表 16. 透過精細抗原決定位鑑定定位 Tau
275-311內的免疫原性區域

275311		高度免疫血清(6w) p4603kb, UB1Th1-εK- KKK-(V275-K311, P301→S301) SEQ ID NO: 68
SEQ ID NO: 19	VQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYK	Abs (450nm)
SEQ ID NO:156 (281-311)	KLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYK	3.782
SEQ ID NO:157 (283-311)	DLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYK	3.802
SEQ ID NO:158 (285-311)	SNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYK	3.788
SEQ ID NO:159 (287-311)	VQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYK	3.836
SEQ ID NO:160 (289-311)	SKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYK	3.826
SEQ ID NO:161 (291-311)	CGSKDNIKHVPGGGSVQIVYK	3.781
SEQ ID NO:162 (293-311)	SKDNIKHVPGGGSVQIVYK	3.837
SEQ ID NO:163 (295-311)	DNIKHVPGGGSVQIVYK	3.732
SEQ ID NO:115 (297-311)	IKHVPGGGSVQIVYK	3.477
SEQ ID NO:164 (299-311)	HVPGGGSVQIVYK	0.221
SEQ ID NO:165 (301-311)	PGGGSVQIVYK	0.099
SEQ ID NO:166 (275-305)	VQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGS	0.148
SEQ ID NO:167 (275-301)	VQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVP	0.281
SEQ ID NO:168 (275-297)	VQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNI	0.303
SEQ ID NO:169 (275-293)	VQIINKKLDLSNVQSKCGS	0.320
SEQ ID NO:170 (275-289)	VQIINKKLDLSNVQS	0.091
SEQ ID NO:171 (275-285)	VQIINKKLDLS	0.095
SEQ ID NO:19 (4604a, Tau V275-K311)		3.994

【序列表】

<110> 美商 UNS IP 控股公司
王長怡

<120> TAU 胜肽免疫原結構

<130> UNS1002-TW

<150> US 62/578,124
<151> 2017-10-27

<160> 171

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(16)
<223> pTau 胜肽- aa145-160(pT149/pT153)

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (5)..(5)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (9)..(9)
<223> 磷酸化

<400> 1

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

<210> 2

Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu
1 5 10 15

Pro Pro

<210> 4
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(18)
<223> Tau 胜肽- aa172-189

<400> 4

Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu
1 5 10 15

Pro Pro

<210> 5
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> pTau 胜肽- aa182-200(pS184/pY197)

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (3)..(3)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (16)..(16)
<223> 磷酸化

<400> 5

Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Ser Pro

<210> 6
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> Tau 胜肽- aa182-200

<400> 6

Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Ser Pro

<210> 7
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> pTau 胜肽- aa195-213(pS198/pS208/pS210)

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (4)..(4)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (14)..(14)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (16)..(16)
<223> 磷酸化

<400> 7

Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser
1 5 10 15

Arg Thr Pro

<210> 8
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> Tau 胜肽- aa195-213

<400> 8

Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser
1 5 10 15

Arg Thr Pro

<210> 9
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> pTau 胜肽- aa 195-213(pS199/pS202/pT205)

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (5)..(5)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (8)..(8)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (11)..(11)
<223> 磷酸化

<400> 9

Ser	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Ser	Arg	Ser
1				5					10					15	

Arg Thr Pro

<210> 10
<211> 16

1 5 10 15

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(16)
<223> pTau 胜肽- aa228-243(pT231/pS235/pS238)

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (4)..(4)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (8)..(8)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (11)..(11)
<223> 磷酸化

<400> 12

Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu
1 5 10 15

<210> 13
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(16)

<223> Tau 胜肽- aa228-243

<400> 13

Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu
1 5 10 15

<210> 14

<211> 18

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(18)

<223> pTau 胜肽- aa257-274(pS262)

<220>

<221> 殘基的轉譯後修飾

<222> (6)..(6)

<223> 磷酸化

<400> 14

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Gly Lys

<210> 15

<211> 18

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(18)

<223> Tau 胜肽- aa257-274

<400> 15

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Gly Lys

<210> 16

<211> 30

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(30)

<223> pTau 胜肽- aa379-408(pS396/pS404)

<220>

<221> 殘基的轉譯後修飾

<222> (18)..(18)

<223> 磷酸化

<220>

<221> 殘基的轉譯後修飾

<222> (26)..(26)

<223> 磷酸化

<400> 16

Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
1 5 10 15

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu
20 25 30

<210> 17

<211> 30

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(30)
<223> Tau 胜肽- aa379-408

<400> 17

Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
1 5 10 15

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu
20 25 30

<210> 18
<211> 37
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(37)
<223> pTau 胜肽- aa275-311*P301->S(pS293/pS301)

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (19)..(19)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (27)..(27)
<223> 磷酸化

<400> 18

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys
1 5 10 15

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Ser Gly Gly Gly Ser Val
20 25 30

Gln Ile Val Tyr Lys
35

<210> 19
<211> 37
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(37)
<223> Tau 胜肽- aa275-311

<400> 19

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys
1 5 10 15

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val
20 25 30

Gln Ile Val Tyr Lys
35

<210> 20
<211> 33
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(33)

<223> pTau 胜肽- aa393-425(pS396/pS404/pS422)

<220>

<221> 殘基的轉譯後修飾

<222> (4)..(4)

<223> 磷酸化

<220>

<221> 殘基的轉譯後修飾

<222> (12)..(12)

<223> 磷酸化

<220>

<221> 殘基的轉譯後修飾

<222> (30)..(30)

<223> 磷酸化

<400> 20

Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu
1 5 10 15

Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln
20 25 30

Leu

<210> 21

<211> 33

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(33)

<223> Tau 胜肽- aa393-425

<400> 21

Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu
1 5 10 15

Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln
20 25 30

Leu

- <210> 22
- <211> 17
- <212> PRT
- <213> 破傷風梭菌

- <220>
- <221> 胜肽
- <222> (1)..(17)
- <223> 破傷風梭菌 1 Th

<400> 22

Lys Lys Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu
1 5 10 15

Leu

- <210> 23
- <211> 15
- <212> PRT
- <213> 麻疹病毒

- <220>
- <221> 胜肽
- <222> (1)..(15)
- <223> MvF1 Th

<400> 23

Leu Ser Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Leu Glu Gly Val
1 5 10 15

<210> 24

<211> 24

<212> PRT

<213> 百日咳桿菌

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(24)

<223> 百日咳桿菌 Th

<400> 24

Gly Ala Tyr Ala Arg Cys Pro Asn Gly Thr Arg Ala Leu Thr Val Ala
1 5 10 15

Glu Leu Arg Gly Asn Ala Glu Leu
20

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> 破傷風梭菌

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(17)

<223> 破傷風梭菌 2 Th

<400> 25

Trp Val Arg Asp Ile Ile Asp Asp Phe Thr Asn Glu Ser Ser Gln Lys
1 5 10 15

Thr

<210> 26
<211> 23
<212> PRT
<213> 白喉桿菌

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(23)
<223> 白喉 Th

<400> 26

Asp Ser Glu Thr Ala Asp Asn Leu Glu Lys Thr Val Ala Ala Leu Ser
1 5 10 15

Ile Leu Pro Gly His Gly Cys
20

<210> 27
<211> 21
<212> PRT
<213> 惡性瘡原蟲

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(21)
<223> 惡性瘡原蟲 Th

<400> 27

Asp His Glu Lys Lys His Ala Lys Met Glu Lys Ala Ser Ser Val Phe
1 5 10 15

Asn Val Val Asn Ser
20

<210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> 曼氏血吸蟲

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(17)
<223> 曼氏血吸蟲 Th

<400> 28

Lys Trp Phe Lys Thr Asn Ala Pro Asn Gly Val Asp Glu Lys His Arg
1 5 10 15

His

<210> 29
<211> 25
<212> PRT
<213> 霍亂毒素

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(25)
<223> 霍亂毒素 Th

<400> 29

Ala Leu Asn Ile Trp Asp Arg Phe Asp Val Phe Cys Thr Leu Gly Ala
1 5 10 15

Thr Thr Gly Tyr Leu Lys Gly Asn Ser
20 25

<210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> 麻疹病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(15)
<223> MvF 2 Th

<400> 30

Ile	Ser	Glu	Ile	Lys	Gly	Val	Ile	Val	His	Lys	Ile	Glu	Gly	Ile
1				5					10					15

<210> 31
<211> 22
<212> PRT
<213> 麻疹病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(22)
<223> KKKMvF 3 Th

<220>
<221> 位點
<222> (7)..(7)
<223> S 或 T

<220>
<221> 位點
<222> (10)..(10)
<223> K 或 R

<220>
<221> 位點
<222> (11)..(11)
<223> G 或 T

<220>

<221> 位點
<222> (15)..(15)
<223> H 或 T

<220>
<221> 位點
<222> (16)..(16)
<223> K 或 R

<220>
<221> 位點
<222> (19)..(19)
<223> G 或 T

<400> 31

Lys	Lys	Lys	Ile	Ser	Ile	Xaa	Glu	Ile	Xaa	Xaa	Val	Ile	Val	Xaa	Xaa
1				5				10						15	

Ile Glu Xaa Ile Leu Phe
20

<210> 32
<211> 18
<212> PRT
<213> B 型肝炎病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(18)
<223> HBsAg 1 Th

<220>
<221> 位點
<222> (1)..(1)
<223> K 或 R

<220>
<221> 位點
<222> (2)..(2)
<223> K 或 R

<220>

<221> 位點

<222> (3)..(3)

<223> K 或 R

<220>

<221> 位點

<222> (4)..(4)

<223> L 或 I 或 V 或 F

<220>

<221> 位點

<222> (5)..(5)

<223> F 或 K 或 R

<220>

<221> 位點

<222> (6)..(6)

<223> L 或 I 或 V 或 F

<220>

<221> 位點

<222> (7)..(7)

<223> L 或 I 或 V 或 F

<220>

<221> 位點

<222> (9)..(9)

<223> K 或 R

<220>

<221> SITE 位點

<222> (10)..(10)

<223> L 或 I 或 V 或 F

<220>

<221> 位點

<222> (11)..(11)

<223> L 或 I 或 V 或 F

<220>

<221> 位點

<222> (13)..(13)

<223> L 或 I 或 V 或 F

<220>

<221> 位點

<222> (15)..(15)

<223> Q 或 L 或 I 或 V 或 F

<220>

<221> 位點

<222> (17)..(17)

<223> L 或 I 或 V 或 F

<220>

<221> 位點

<222> (18)..(18)

<223> D 或 R

<400> 32

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Thr	Xaa	Xaa	Xaa	Thr	Xaa	Pro	Xaa	Ser
1				5					10					15	

Xaa Xaa

<210> 33

<211> 19

<212> PRT

<213> 麻疹病毒

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(19)

<223> MvF 4 Th

<220>

<221> 位點

<222> (4)..(4)

<223> S 或 T

<220>

<221>	位點
<222>	(7)..(7)
<223>	K 或 R

<220>
 <221> 位點
 <222> (8)..(8)
 <223> G 或 T

<220>
 <221> 位點
 <222> (12)..(12)
 <223> H或T

<220>
 <221> 位點
 <222> (13)..(13)
 <223> K 或 R

<400> 33

Ile Ser Ile Xaa Glu Ile Xaa Xaa Val Ile Val Xaa Xaa Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe

$\langle 210 \rangle$	34
$\langle 211 \rangle$	18
$\langle 212 \rangle$	PRT
$\langle 213 \rangle$	B 型肝炎病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(18)
<223> HBsAg 2 Th

$\langle 220 \rangle$
 $\langle 221 \rangle$ 位點
 $\langle 222 \rangle$ (4).. (4)
 $\langle 223 \rangle$ I 或 F

<220>
<221> 位點
<222> (5)..(5)
<223> I 或 F

<220>
<221> 位點
<222> (6)..(6)
<223> T 或 L

<220>
<221> 位點
<222> (7)..(7)
<223> I 或 L

<220>
<221> 位點
<222> (11)..(11)
<223> I 或 L

<220>
<221> 位點
<222> (14)..(14)
<223> P 或 I

<220>
<221> 位點
<222> (15)..(15)
<223> Q 或 T

<220>
<221> 位點
<222> (16)..(16)
<223> S 或 T

<220>
<221> 位點
<222> (17)..(17)
<223> L 或 I

<400> 34

Lys Lys Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Arg Ile Xaa Thr Ile Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Asp

<210> 35
<211> 19
<212> PRT
<213> 麻疹病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF 5 Th

<400> 35

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe

<210> 36
<211> 18
<212> PRT
<213> B型肝炎病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(18)
<223> HBsAg 3 Th

<400> 36

Lys Lys Lys Ile Ile Thr Ile Thr Arg Ile Ile Thr Ile Ile Thr Thr
1 5 10 15

Ile Asp

<210> 37
<211> 11
<212> PRT
<213> 流行性感冒病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(11)
<223> 流行性感冒病毒基質蛋白質 1 _1 Th

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(11)
<223> 流行性感冒病毒基質蛋白質 1_1 Th

<400> 37

Phe Val Phe Thr Leu Thr Val Pro Ser Glu Arg
1 5 10

<210> 38
<211> 15
<212> PRT
<213> 流行性感冒病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(15)
<223> 流行性感冒病毒基質蛋白質 1_2 Th

<400> 38

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

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> 流行性感冒病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(9)
<223> 流行性感冒病毒非結構蛋白質 1 Th

<400> 39

Asp Arg Leu Arg Arg Asp Gln Lys Ser
1 5

<210> 40
<211> 19
<212> PRT
<213> Epstein-Barr 病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> EBV BHRF1 Th

<400> 40

Ala Gly Leu Thr Leu Ser Leu Leu Val Ile Cys Ser Tyr Leu Phe Ile
1 5 10 15

Ser Arg Gly

<210> 41
<211> 15
<212> PRT
<213> 破傷風梭菌

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(15)
<223> 破傷風梭菌 TT1 Th

<400> 41

Gln Tyr Ile Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu Leu
1 5 10 15

<210> 42
<211> 20
<212> PRT
<213> Epstein-Barr 病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(20)
<223> EBV EBNA-1 Th

<400> 42

Pro Gly Pro Leu Arg Glu Ser Ile Val Cys Tyr Phe Met Val Phe Leu
1 5 10 15

Gln Thr His Ile
20

<210> 43
<211> 21
<212> PRT
<213> 破傷風梭菌

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(21)
<223> 破傷風梭菌 TT2 Th

<400> 43

Phe Asn Asn Phe Thr Val Ser Phe Trp Leu Arg Val Pro Lys Val Ser
1 5 10 15

Ala Ser His Leu Glu
20

<210> 44
<211> 16
<212> PRT
<213> 破傷風梭菌

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(16)
<223> 破傷風梭菌 TT3 Th

<400> 44

Lys Phe Ile Ile Lys Arg Tyr Thr Pro Asn Asn Glu Ile Asp Ser Phe
1 5 10 15

<210> 45
<211> 16
<212> PRT
<213> 破傷風梭菌

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(16)
<223> 破傷風梭菌 TT4 Th

<400> 45

Val Ser Ile Asp Lys Phe Arg Ile Phe Cys Lys Ala Leu Asn Pro Lys
1 5 10 15

<210> 46

<211> 18
<212> PRT
<213> Epstein-Barr 病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(18)
<223> EBV CP Th

<400> 46

Val Pro Gly Leu Tyr Ser Pro Cys Arg Ala Phe Phe Asn Lys Glu Glu
1 5 10 15

Leu Leu

<210> 47
<211> 14
<212> PRT
<213> 人類巨細胞病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(14)
<223> HCMV IE1 Th

<400> 47

Asp Lys Arg Glu Met Trp Met Ala Cys Ile Lys Glu Leu His
1 5 10

<210> 48
<211> 15
<212> PRT
<213> Epstein-Barr 病毒

<220>

<221> 胜肽
<222> (1)..(15)
<223> EBV GP340 Th

<400> 48

Thr	Gly	His	Gly	Ala	Arg	Thr	Ser	Thr	Glu	Pro	Thr	Thr	Asp	Tyr
1				5					10					15

<210> 49
<211> 13
<212> PRT
<213> Epstein-Barr 病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(13)
<223> EBV BPLF1 Th

<400> 49

Lys	Glu	Leu	Lys	Arg	Gln	Tyr	Glu	Lys	Lys	Leu	Arg	Gln
1				5					10			

<210> 50
<211> 11
<212> PRT
<213> Epstein-Barr 病毒

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(11)
<223> EBV EBNA-2 Th

<400> 50

Thr	Val	Phe	Tyr	Asn	Ile	Pro	Pro	Met	Pro	Leu
1				5					10	

<210> 51
<211> 39
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(39)
<223> pTau 145-P160 (pT149/pT153)

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (28)..(28)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (32)..(32)
<223> 磷酸化

<400> 51

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr
20 25 30

Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro
35

<210> 52
<211> 39
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(39)
<223> Tau 145-160

<400> 52

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr
20 25 30

Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro
35

<210> 53
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 合成胜肽

<220>
 <221> 胜肽
 <222> (1)..(19)
 <223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
 <221> 位點
 <222> (20)..(20)
 <223> epsilon-K

<220>
 <221> 胜肽
 <222> (20)..(23)
 <223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
 <221> 胜肽
 <222> (24)..(41)
 <223> pTau 172-189 (pT175/pT181/pS185)

<220>
 <221> 殘基的轉譯後修飾
 <222> (27)..(27)
 <223> 磷酸化

<220>
 <221> 殘基的轉譯後修飾
 <222> (33)..(33)
 <223> 磷酸化

<220>
 <221> 殘基的轉譯後修飾
 <222> (37)..(37)
 <223> 磷酸化

<400> 53

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys
20 25 30

Thr Pro Pro Ser Scr Gly Glu Pro Pro
35 40

<210> 55
<211> 42
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(42)
<223> pTau 182-200 (pS184/pY197)

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (26)..(26)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (39)..(39)
<223> 磷酸化

<400> 55

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys
 20 25 30

Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro
 35 40

<210> 56
<211> 42
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(42)
<223> Tau 182-200

<400> 56

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys

20 25 30

Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro
35 40

<210>	57
<211>	42
<212>	PRT
<213>	合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>	
<221>	位點
<222>	(20)..(20)
<223>	epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(42)
<223> pTau 195-213 (pS199/pS202/pT205)

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (28)..(28)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾

<222> (31)..(31)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (34)..(34)
<223> 磷酸化

<400> 57

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro
35 40

<210> 58
<211> 42
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBIth1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>

<221> 胜肽
<222> (24)..(42)
<223> Tau 195-213

<400> 58

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro
35 40

<210> 59
<211> 42
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF 5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(42)
<223> pTau 195-213 (pS198/pS208/pS210)

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (27)..(27)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (37)..(37)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (39)..(39)
<223> 磷酸化

<400> 59

Ile Ser Ile Ser Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Lys Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro
35 40

<210> 60
<211> 39
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(39)
<223> Tau 209-224

<400> 61

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Arg Ser Arg Thr Pro Thr Pro Gly Ser
20 25 30

Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu
35

<210> 62
<211> 39
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽

- <222> (1)..(19)
- <223> MvF5 Th (UBITh1)
- <220>
- <221> 位點
- <222> (20)..(20)
- <223> epsilon-K
- <220>
- <221> 胜肽
- <222> (20)..(23)
- <223> epsilon K-KKK 作為間隔子
- <220>
- <221> 胜肽
- <222> (24)..(39)
- <223> pTau 228-243 (pT231/pS235/pS238)
- <220>
- <221> 殘基的轉譯後修飾
- <222> (27)..(27)
- <223> 磷酸化
- <220>
- <221> 殘基的轉譯後修飾
- <222> (31)..(31)
- <223> 磷酸化
- <220>
- <221> 殘基的轉譯後修飾
- <222> (34)..(34)
- <223> 磷酸化
- <400> 62

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
20 25 30

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu

<210> 63
<211> 39
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(39)
<223> Tau 228-243

<400> 63

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro
20 25 30

Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu
35

<210> 64

<211> 41
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(41)
<223> pTau 257-274 (pS262)

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (29)..(29)
<223> 磷酸化

<400> 64

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn
20 25 30

Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys
35 40

<210> 65
<211> 41
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(41)
<223> Tau 257-274

<400> 65

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn
20 25 30

Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys
35 40

<210> 66
<211> 53
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<221> 胜肽

<223> MvF5 Th (UBITh1)

<221> 位點

<223> epsilon-K

<221> 胜肽

<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<221> 胜肽

<223> pTau 379-408 (pS396/pS404)

<221> 殘基的轉譯後修飾

<223> 磷酸化

<221> 殘基的轉譯後修飾

<223> 磷酸化

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp
20 25 30

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr
35 40 45

Ser Pro Arg His Leu
50

<210> 67
<211> 53
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(53)
<223> Tau 379-408

<400> 67

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp
20 25 30

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr
35 40 45

Ser Pro Arg His Leu
50

<210> 68
<211> 60
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF 5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(60)
<223> pTau 275-311 (*P301->S301; pS293/pS301)

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (42)..(42)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (50)..(50)
<223> 磷酸化

<400> 68

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp
20 25 30

Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His
35 40 45

Val Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
50 55 60

<210>	69
<211>	60
<212>	PRT
<213>	合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
 <221> 位點
 <222> (20)..(20)
 <223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(60)
<223> Tau 275-311

<400> 69

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp
20 25 30

Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His
35 40 45

Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
50 55 60

<210>	70
<211>	56
<212>	PRT
<213>	合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>	
<221>	位點
<222>	(20)..(20)
<223>	epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(56)
<223> pTau 393-425 (pS396/pS404/pS422)

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾

<222> (27)..(27)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (35)..(35)
<223> 磷酸化

<220>
<221> 殘基的轉譯後修飾
<222> (53)..(53)
<223> 磷酸化

<400> 70

Ile	Ser	Ile	Thr	Glu	Ile	Lys	Gly	Val	Ile	Val	His	Arg	Ile	Glu	Thr
1				5				10						15	

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

Asp	Thr	Ser	Pro	Arg	His	Leu	Ser	Asn	Val	Ser	Ser	Thr	Gly	Ser	Ile
		35					40					45			

Asp	Met	Val	Asp	Ser	Pro	Gln	Leu
	50					55	

<210> 71
<211> 56
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th

<220>
<221> 位點

<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(56)
<223> Tau 393-425

<400> 71

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

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

Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile
35 40 45

Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu
50 55

<210> 72
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(12)
<223> Tau 胜肽, L215-V226

<400> 72

Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val
1 5 10

<210> 73
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(22)
<223> Tau 胜肽, T205-V226

<400> 73

Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr
1 5 10 15

Arg Glu Pro Lys Lys Val
20

<210> 74
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(32)
<223> Tau 胜肽, S195-V226

<400> 74

Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser
1 5 10 15

Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val
20 25 30

<210> 75
<211> 42
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(42)
<223> Tau 胜肽, S185-V226

<400> 75

Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro
1 5 10 15

Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro
20 25 30

Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val
35 40

<210> 76
<211> 52
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(52)
<223> Tau 胜肽, T175-V226

<400> 76

Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys
1 5 10 15

Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro
20 25 30

Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu
35 40 45

Pro Lys Lys Val
50

<210> 77
<211> 62
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(62)
<223> Tau 胜肽, Q165-V226

<400> 77

Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys
1 5 10 15

Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr
35 40 45

Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val
50 55 60

<210> 78
<211> 72
<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(72)

<223> Tau 胜肽, R155-V226

<400> 78

Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg
1 5 10 15

Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly
20 25 30

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
35 40 45

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro
50 55 60

Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val
65 70

<210> 79

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(12)

<223> Tau 胜肽, V287-K298

<400> 79

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys

1 5 10

<210> 80
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(22)
<223> Tau 胜肽, I277-K298

<400> 80

Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly
1 5 10 15

Ser Lys Asp Asn Ile Lys
20

<210> 81
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(32)
<223> Tau 胜肽, K267-K298

<400> 81

Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu
1 5 10 15

Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
20 25 30

<210> 82
<211> 42
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(42)
<223> Tau 胜肽, K257-K298

<400> 82

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln
20 25 30

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
35 40

<210> 83
<211> 52
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(52)
<223> Tau 胜肽, P247-K298

<400> 83

Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser
1 5 10 15

Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile

20 25 30

Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys
35 40 45

Asp Asn Ile Lys
50

<210> 84
<211> 62
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(62)
<223> Tau 胜肽, S237-K298

<400> 84

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

Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His
20 25 30

Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu
35 40 45

Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
50 55 60

<210> 85
<211> 72
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(72)
<223> Tau 胜肽, A227-K298

<400> 85

Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg
1 5 10 15

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

Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys
35 40 45

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys
50 55 60

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys
65 70

<210> 86
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(12)
<223> Tau 胜肽, N359-K370

<400> 86

Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys
1 5 10

<210> 87
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(22)
<223> Tau 胜肽, R349-K370

<400> 87

Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro
1 5 10 15

Gly Gly Gly Asn Lys Lys
20

<210> 88
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(32)
<223> Tau 胜肽, V339-K370

<400> 88

Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile
1 5 10 15

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

<210> 89
<211> 42
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(42)
<223> Tau 胜肽, H329-K370

<400> 89

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

Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile
20 25 30

Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys
35 40

<210> 90
<211> 52
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(52)
<223> Tau 胜肽, T319-K370

<400> 90

Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val
20 25 30

Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly
35 40 45

Gly Asn Lys Lys
50

<210> 91
<211> 62
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(62)
<223> Tau 胜肽, V309-K370

<400> 91

Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser
1 5 10 15

Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys
20 25 30

Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser
35 40 45

Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys
50 55 60

<210> 92
<211> 72
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(72)
<223> Tau 胜肽, H299-K370

<400> 92

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
1 5 10 15

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His
20 25 30

Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe
35 40 45

Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
50 55 60

Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys
65 70

<210> 93
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(11)
<223> Tau 胜肽, E431-L441

<400> 93

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

<210> 94
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(21)
<223> Tau 胜肽, D421-L441

<400> 94

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

Ala Lys Gln Gly Leu
 20

<210> 95
<211> 31
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(31)
<223> Tau 胜肽, V411-L441

<400> 95

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

Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 20 25 30

<210> 96

<211> 41
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(41)
<223> Tau 胜肽, G401-L441

<400> 96

Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val
20 25 30

Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
35 40

<210> 97
<211> 51
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(51)
<223> Tau 胜肽, E391-L441

<400> 97

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg
1 5 10 15

His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser
20 25 30

Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys
35 40 45

Gln Gly Leu
50

<210> 98
<211> 61
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(61)
<223> Tau 胜肽, N381-L441

<400> 98

Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser
1 5 10 15

Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser
20 25 30

Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu
35 40 45

Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
50 55 60

<210> 99
<211> 71
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(71)
<223> Tau胜肽, I371-L441

<400> 99

Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr
1 5 10 15

Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp
20 25 30

Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp
35 40 45

Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala
50 55 60

Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
65 70

<210> 100
<211> 441
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(441)
<223> 具有 4R 和 2N 之 Tau 同型異構物(GenBank: AGF19246.1)

<400> 100

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val
65 70 75 80

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu
85 90 95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
100 105 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val
115 120 125

Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly
130 135 140

Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro
145 150 155 160

Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro
165 170 175

Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly
180 185 190

Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser
195 200 205

Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys
210 215 220

Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys
225 230 235 240

Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val
245 250 255

Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln
275 280 285

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly
290 295 300

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser
305 310 315 320

Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln
325 330 335

Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser
340 345 350

Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn
355 360 365

Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala
370 375 380

Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser
385 390 395 400

Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser
405 410 415

Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val
420 425 430

Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
435 440

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(11)
<223> Tau 胜肽- aa131-141

<400> 101

Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys
1 5 10

<210> 102
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<223> Tau 胜肽- aa275-281

<400> 104

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys
1 5

<210> 105

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(14)

<223> Tau 胜肽- aa281-294

<400> 105

Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys
1 5 10

<210> 106

<211> 20

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(20)

<223> Tau 胜肽- aa275-294

<400> 106

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys
1 5 10 15

Cys Gly Ser Lys
20

<210> 107
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(18)
<223> Tau 胜肽- aa294-311

<400> 107

Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val
1 5 10 15

Tyr Lys

<210> 108
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(18)
<223> Tau 胜肽- aa294-311, P301 突變為 S301

<400> 108

Lys Asp Asn Ile Lys His Val Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val
1 5 10 15

Tyr Lys

<210> 109
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(18)
<223> Tau 胜肽- aa294-311, p301 反式

<400> 109

Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val
1 5 10 15

Tyr Lys

<210> 110
<211> 37
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(37)
<223> Tau 胜肽- aa275-311, p301 反式

<400> 110

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys
1 5 10 15

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val
20 25 30

Gln Ile Val Tyr Lys
35

<210> 111
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(15)
<223> Tau 胜肽- aa297-311, p301 反式

<400> 111

Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 112
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(13)
<223> Tau 胜肽- aa22-34

<400> 112

Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp
1 5 10

<210> 113
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽

<222> (1)..(17)
<223> Tau 胜肽- aa18-34

<400> 113

Tyr	Gly	Leu	Gly	Asp	Arg	Lys	Asp	Gln	Gly	Gly	Tyr	Thr	Met	His	Gln
1				5					10					15	

Asp

<210> 114
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(17)
<223> Tau 胜肽- aa22-38

<400> 114

Asp	Arg	Lys	Asp	Gln	Gly	Gly	Tyr	Thr	Met	His	Gln	Asp	Gln	Glu	Gly
1				5					10					15	

Asp

<210> 115
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(15)
<223> Tau 胜肽- aa297-311

<400> 115

Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 116

<211> 12

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(12)

<223> Tau 胜肽- aa359-370

<400> 116

Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys
1 5 10

<210> 117

<211> 22

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(22)

<223> Tau 胜肽- aa349-370

<400> 117

Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro
1 5 10 15

Gly Gly Gly Asn Lys Lys
20

<210> 118
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(32)
<223> Tau 胜肽- aa339-370

<400> 118

Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile
1 5 10 15

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

<210> 119
<211> 42
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(42)
<223> Tau 胜肽- aa329-370

<400> 119

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

Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile
20 25 30

Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys

35 40

<210> 120
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(21)
<223> Tau 胜肽- aa329-349

<400> 120

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

Asp Phe Lys Asp Arg
20

<210> 121
<211> 40
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(40)
<223> Tau 胜肽- aal-40

<400> 121

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp
35 40

<210> 122
<211> 40
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(40)
<223> Tau 胜肽- aa11-50

<400> 122

Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln
1 5 10 15

Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly
20 25 30

Leu Lys Glu Ser Pro Leu Gln Thr
35 40

<210> 123
<211> 34
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(34)
<223> Tau 胜肽- aa1-34

<400> 123

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly

1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His

20 25 30

Gln Asp

<210> 124
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(22)
<223> Tau 胜肽- aa1-22

<400> 124

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly

1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp

20

<210> 125
<211> 34
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>

<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(34)
<223> Tau S131-K141

<400> 125

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp
20 25 30

Lys Lys

<210> 126
<211> 40
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<223> Tau V275-K281

<400> 128

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys
20 25 30

<210> 129

<211> 37

<212> PRT

<213> 合成胜肽

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(19)

<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>

<221> 位點

<222> (20)..(20)

<223> epsilon-K

<220>

<221> 胜肽

<222> (20)..(23)

<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>

<221> 胜肽

<222> (24)..(37)

<223> Tau K281-K294

<400> 129

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser
20 25 30

Lys Cys Gly Ser Lys
35

<210> 130
<211> 43
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(43)
<223> Tau V275-K294

<400> 130

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp
20 25 30

Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys
35 40

<210> 131
<211> 41
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(41)
<223> Tau K294-K311

<400> 131

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
35 40

<210> 132
<211> 41
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(41)
<223> Tau K294-K311, P301 突變為 S301

<400> 132

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Lys Asp Asn Ile Lys His Val Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
35 40

<210> 133
<211> 41
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
 <221> 胜肽
 <222> (1)..(19)
 <223> MvF 4 Th (UBITh3)

<220>
 <221> 位點
 <222> (4)..(4)
 <223> S 或 T

<220>
 <221> 位點
 <222> (7)..(7)
 <223> K 或 R

<220>
 <221> 位點
 <222> (8)..(8)
 <223> G 或 T

<220>
 <221> 位點
 <222> (12)..(12)
 <223> H 或 T

<220>
 <221> 位點
 <222> (13)..(13)
 <223> K 或 R

<220>
 <221> 位點
 <222> (20)..(20)
 <223> epsilon-K

<220>
 <221> 胜肽
 <222> (20)..(23)
 <223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
 <221> 胜肽

<222> (24)..(41)
<223> Tau K257-K274

<400> 133

Ile Ser Ile Xaa Glu Ile Xaa Xaa Val Ile Val Xaa Xaa Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn
20 25 30

Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys
35 40

<210> 134
<211> 53
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF 4 Th (UBITh3)

<220>
<221> 位點
<222> (4)..(4)
<223> S 或 T

<220>
<221> 位點
<222> (7)..(7)
<223> K 或 R

<220>
<221> 位點
<222> (8)..(8)
<223> G 或 T

<220>

<221> 位點
<222> (12)..(12)
<223> H或T

<220>
<221> 位點
<222> (13)..(13)
<223> K或R

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(53)
<223> Tau R379-L408

<400> 134

Ile Ser Ile Xaa Glu Ile Xaa Xaa Val Ile Val Xaa Xaa Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp
20 25 30

His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr
35 40 45

Ser Pro Arg His Leu
50

<210> 135
<211> 41

<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(41)
<223> Tau K294-K311, p301 反式

<400> 135

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
35 40

<210> 136
<211> 60
<212> PRT
<213> 合成胜肽

- <220>
- <221> 胜肽
- <222> (1)..(19)
- <223> MvF5 Th (UBITh1)

- <220>
- <221> 位點
- <222> (20)..(20)
- <223> epsilon-K

- <220>
- <221> 胜肽
- <222> (20)..(23)
- <223> epsilon K-KKK 作為間隔子

- <220>
- <221> 胜肽
- <222> (24)..(60)
- <223> Tau V275-K311, p301 反式

- <400> 136

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp
 20 25 30

Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His
 35 40 45

Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
 50 55 60

- <210> 137
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(36)
<223> Tau D22-D34

<400> 137

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr
20 25 30

Met His Gln Asp
35

<210> 138
<211> 40
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(40)
<223> Tau Y18-D34

<400> 138

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln
20 25 30

Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp
35 40

<210> 139
<211> 40
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)

<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(40)
<223> Tau D22-D38

<400> 139

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr
20 25 30

Met His Gln Asp Gln Glu Gly Asp
35 40

<210> 140
<211> 38
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽

<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(38)
<223> Tau I297-K311, p301 反式

<400> 140

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

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

Val Gln Ile Val Tyr Lys
35

<210> 141
<211> 38
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(15)
<223> Tau I297-K311

<220>
<221> 位點
<222> (16)..(16)
<223> epsilon K

<220>
<221> 胜肽
<222> (16)..(19)
<223> KKK-epsilon K 作為間隔子

<220>

<221> 胜肽
<222> (20)..(38)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<400> 141

Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Lys
1 5 10 15

Lys Lys Lys Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg
20 25 30

Ile Glu Thr Ile Leu Phe
35

<210> 142
<211> 38
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (21)..(38)
<223> Tau K294-K311

<400> 142

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

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

Val Gln Ile Val Tyr Lys
35

<210> 143
<211> 35
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (21)..(35)
<223> Tau I297-K311

<400> 143

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile
20 25 30

Val Tyr Lys
35

<210> 144
<211> 38
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(38)
<223> Tau I297-K311

<400> 144

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

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

Val Gln Ile Val Tyr Lys
35

<210> 145
<211> 39
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
 <221> 胜肽
 <222> (1)..(19)
 <223> MvF 4 Th (UBITH3)

<220>
 <221> 位點
 <222> (4)..(4)
 <223> S 或 T

<220>
 <221> 位點
 <222> (7)..(7)
 <223> K 或 R

<220>
 <221> 位點
 <222> (8)..(8)
 <223> G 或 T

<220>
 <221> 位點
 <222> (12)..(12)
 <223> H 或 T

<220>
 <221> 位點
 <222> (13)..(13)
 <223> K 或 R

<220>
 <221> 位點
 <222> (20)..(20)
 <223> epsilon-K

<220>
 <221> 胜肽
 <222> (20)..(23)
 <223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
 <221> 胜肽

<222> (24)..(39)
<223> Tau A145-P160

<400> 145

Ile Ser Ile Xaa Glu Ile Xaa Xaa Val Ile Val Xaa Xaa Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr
20 25 30

Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro
35

<210> 146
<211> 60
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF 4 Th (UBITh3)

<220>
<221> 位點
<222> (4)..(4)
<223> S 或 T

<220>
<221> 位點
<222> (7)..(7)
<223> K 或 R

<220>
<221> 位點
<222> (8)..(8)
<223> G 或 T

<220>

<221> 位點
<222> (12)..(12)
<223> H或T

<220>
<221> 位點
<222> (13)..(13)
<223> K或R

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(60)
<223> Tau V275-K311

<400> 146

Ile Ser Ile Xaa Glu Ile Xaa Xaa Val Ile Val Xaa Xaa Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp
20 25 30

Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His
35 40 45

Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
50 55 60

<210> 147
<211> 35

<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(35)
<223> Tau N359-K370

<400> 147

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly
20 25 30

Asn Lys Lys
35

<210> 148
<211> 45
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF 5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(45)
<223> Tau R349-K370

<400> 148

Ile Ser Ile Ser Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Lys Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu
20 25 30

Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys
35 40 45

<210> 149
<211> 55
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

$\langle 220 \rangle$

<221> 位點

 $\langle 222 \rangle \quad (20) \dots (20)$

<223> epsilon-K

 $\langle 220 \rangle$

<221> 胜肽

<222> (20) . . (23)

<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

 $\langle 220 \rangle$

<221> 胜肽

<222> (24)..(55)

<223> Tau V339-K370

<400> 149

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys
20 25 30

Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val
35 40 45

Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys
50 55

<210> 150

<211> 65

<212> PRT

<213> 合成胜肽

 $\langle 220 \rangle$

<221> 胜肽

<222> (1)..(19)

<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(65)
<223> Tau H329-K370

<400> 150

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val
20 25 30

Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys
35 40 45

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys
50 55 60

Lys
65

<210> 151
<211> 44
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<220>
<221> 位點
<222> (20)..(20)
<223> epsilon-K

<220>
<221> 胜肽
<222> (20)..(23)
<223> epsilon K-KKK 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (24)..(44)
<223> Tau H329-R349

<400> 151

Ile Ser Ile Thr Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr
1 5 10 15

Ile Leu Phe Lys Lys Lys Lys His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val
20 25 30

Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg
35 40

<210> 152
<211> 63
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(40)
<223> Tau M1-D40

<220>
<221> 位點
<222> (41)..(41)
<223> epsilon K

<220>
<221> 胜肽
<222> (41)..(44)
<223> KKK-epsilon K 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (45)..(63)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<400> 152

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Lys Lys Lys Lys Ile Ser Ile Thr
35 40 45

Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr Ile Leu Phe
50 55 60

<210> 153
<211> 63
<212> PRT
<213> 合成胜肽

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(40)
<223> Tau M11-T50

$\langle 220 \rangle$

<221> 位點

<222> (41)..(41)

<223> epsilon K

 $\langle 220 \rangle$

<221> 胜肽

<222> (41)..(44)

<223> KKK-epsilon K 作為間隔子

 $\langle 220 \rangle$

<221> 胜肽

<222> (45)..(63)

<223> MvF5 Th (UBITh1)

<400> 153

Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln
1 5 10 15

Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly
20 25 30

Leu Lys Glu Ser Pro Leu Gln Thr Lys Lys Lys Lys Ile Ser Ile Thr
35 40 45

Glu Ile Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr Ile Leu Phe
50 55 60

<210> 154

<211> 57

<212> PRT

<213> 合成胜肽

 $\langle 220 \rangle$

<221> 胜肽

<222> (1)..(34)

<223> Tau M1-D34

<220>

<221> 位點

<222> (35)..(35)

<223> epsilon K

<220>

<221> 胜肽

<222> (35)..(38)

<223> KKK-epsilon K 作為間隔子

<220>

<221> 胜肽

<222> (39)..(57)

<223> MvF5 Th (UBITh1)

<400> 154

Met	Ala	Glu	Pro	Arg	Gln	Glu	Phe	Glu	Val	Met	Glu	Asp	His	Ala	Gly
1				5					10					15	

Thr	Tyr	Gly	Leu	Gly	Asp	Arg	Lys	Asp	Gln	Gly	Gly	Tyr	Thr	Met	His
		20					25						30		

Gln	Asp	Lys	Lys	Lys	Lys	Ile	Ser	Ile	Thr	Glu	Ile	Lys	Gly	Val	Ile
		35					40					45			

Val	His	Arg	Ile	Glu	Thr	Ile	Leu	Phe
	50					55		

<210> 155

<211> 45

<212> PRT

<213> 合成胜肽

<220>

<221> 胜肽

<222> (1)..(22)

<223> Tau M1-D22

<220>
<221> 位點
<222> (23)..(23)
<223> epsilon K

<220>
<221> 胜肽
<222> (23)..(26)
<223> KKK-epsilon K 作為間隔子

<220>
<221> 胜肽
<222> (27)..(45)
<223> MvF5 Th (UBITh1)

<400> 155

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Lys Lys Lys Lys Ile Ser Ile Thr Glu Ile
20 25 30

Lys Gly Val Ile Val His Arg Ile Glu Thr Ile Leu Phe
35 40 45

<210> 156
<211> 31
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(31)
<223> Tau 胜肽- aa281-311

<400> 156

Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn

1	5	10	15											
Ile	Lys	His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys
			20					25					30	

<210> 157
<211> 29
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(29)
<223> Tau 胜肽- aa283-311

<400> 157

Asp	Leu	Ser	Asn	Val	Gln	Ser	Lys	Cys	Gly	Ser	Lys	Asp	Asn	Ile	Lys
1				5					10					15	

His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys
			20					25				

<210> 158
<211> 27
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(27)
<223> Tau 胜肽- aa285-311

<400> 158

Ser	Asn	Val	Gln	Ser	Lys	Cys	Gly	Ser	Lys	Asp	Asn	Ile	Lys	His	Val
1				5					10					15	

Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
20 25

<210> 159
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(25)
<223> Tau 胜肽- aa287-311

<400> 159

Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
20 25

<210> 160
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(23)
<223> Tau 胜肽- aa289-311

<400> 160

Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys

<210> 161
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(21)
<223> Tau 胜肽- aa291-311

<400> 161

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val
1 5 10 15

Gln Ile Val Tyr Lys
20

<210> 162
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> Tau 胜肽- aa293-311

<400> 162

Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile
1 5 10 15

Val Tyr Lys

<210> 163
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(17)
<223> Tau 胜肽- aa295-311

<400> 163

Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr
1 5 10 15

Lys

<210> 164
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(13)
<223> Tau 胜肽- aa299-311

<400> 164

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
1 5 10

<210> 165
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(11)
<223> Tau胜肽- aa301-311

<400> 165

Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys
1 5 10

<210> 166
<211> 31
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(31)
<223> Tau胜肽- aa275-305

<400> 166

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys
1 5 10 15

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 167
<211> 27
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(27)
<223> Tau胜肽- aa275-301

<400> 167

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys
1 5 10 15

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro
20 25

<210> 168
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(23)
<223> Tau 胜肽- aa275-297

<400> 168

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys
1 5 10 15

Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile
20

<210> 169
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(19)
<223> Tau 胜肽- aa275-293

<400> 169

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser Lys
1 5 10 15

Cys Gly Ser

<210> 170
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(15)
<223> Tau 胜肽- aa275-289

<400> 170

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser
1 5 10 15

<210> 171
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 胜肽
<222> (1)..(11)
<223> Tau 胜肽- aa275-285

<400> 171

Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser
1 5 10

發明摘要

【發明名稱】 TAU 胜肽免疫原結構

TAU PEPTIDE IMMUNOGEN CONSTRUCTS

【中文】

本揭露是關於用以治療及/或預防 Tau 蛋白病之針對 Tau 蛋白質部分的個別胜肽免疫原結構。本揭露還涉及含有胜肽免疫原結構的組成物，製備和使用胜肽免疫原結構的方法，以及由胜肽免疫原結構產生的抗體。

【英文】

The present disclosure is directed to individual peptide immunogen constructs targeting portions of the Tau protein for the treatment and/or prevention of tauopathies. The present disclosure is also directed to compositions containing the peptide immunogen constructs, methods of making and using the peptide immunogen constructs, and antibodies produced by the peptide immunogen constructs.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（4）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

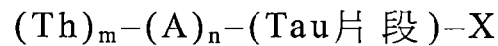
無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

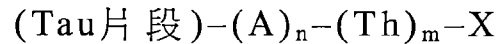
無。

申請專利範圍

1. 一種以下述分子式代表之 Tau 胜肽免疫原結構：



或



其中

Th 為一異源性 T 輔助細胞抗原決定位；

A 為一異源性間隔子；

(Tau 片段) 為具有來自 SEQ ID NO: 100 之全長 Tau 蛋白質約 15 至約 40 個胺基酸殘基的一 B 細胞抗原決定位；

X 為一胺基酸的一 α -COOH 或 α -CONH₂；

m 為 1 至約 4；以及

n 為 0 至約 10。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之 Tau 胜肽免疫原結構，其中該 Tau 片段係選自由 SEQ ID NOs: 1-21 和 101-124 組成的群組。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項任一所述之 Tau 胜肽免疫原結構，其中該 T 輔助細胞抗原決定位係選自由 SEQ ID NOs: 22-50 組成的群組。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之 Tau 胜肽免疫原結構，其中該胜肽免疫原結構係選自由 SEQ ID NOs: 51-71 和 125-155 組成的群組。

5. 一種 Tau 胜肽免疫原結構，包含：

包含來自 SEQ ID NO: 100 之全長 Tau 蛋白質序列約

15至約40個胺基酸殘基的一B細胞抗原決定位；

包含選自由SEQ ID NOs: 22-50組成之群組之一胺基酸序列的一T輔助細胞抗原決定位；以及

選自由一胺基酸、Lys-、Gly-、Lys-Lys-Lys-、(α , ϵ -N)Lys和 ϵ -N-Lys-Lys-Lys-Lys (SEQ ID NO: 102)組成之群組的一任選的異源性間隔子，

其中該B細胞抗原決定位係直接或透過該任選的異源性間隔子共價連接至該T輔助細胞抗原決定位。

6. 如申請專利範圍第5項所述之Tau胜肽免疫原結構，其中該B細胞抗原決定位係選自由SEQ ID NOs: 1-21和101-124組成的群組。

7. 如申請專利範圍第5項所述之Tau胜肽免疫原結構，其中該T輔助細胞抗原決定位係選自由SEQ ID NOs: 22-50組成的群組。

8. 如申請專利範圍第5項所述之Tau胜肽免疫原結構，其中該任選的異源性間隔子為(α , ϵ -N)Lys或 ϵ -N-Lys-Lys-Lys-Lys (SEQ ID NO: 102)。

9. 如申請專利範圍第5項所述之Tau胜肽免疫原結構，其中該T輔助細胞抗原決定位係共價連接至該B細胞抗原決定位的氨基端。

10. 如申請專利範圍第5項所述之Tau胜肽免疫原結構，其中該T輔助細胞抗原決定位係透過該任選的異源性間隔子共價連接至該B細胞抗原決定位的氨基端。

11. 一種包含如申請專利範圍第1至4項任一所述之一胜肽

免疫原結構的組成物。

12.一種醫藥組成物，包含：

a. 如申請專利範圍第1至4項任一所述之一胜肽免疫原結構；以及

b. 一醫藥上可接受的遞送載體及/或佐劑。

13.如申請專利範圍第12項所述之醫藥組成物，其中

a. 該Tau胜肽免疫原結構係選自由SEQ ID NOs: 51-71和125-155組成的群組；以及

b. 該Tau胜肽免疫原結構與一CpG寡去氧核苷酸(oligodeoxynucleotide, ODN)混合以形成一穩定化免疫刺激複合物。

14.一種分離抗體或其抗原決定位結合片段，其可特異性地結合至如申請專利範圍第1至10項任一所述之該Tau胜肽免疫原結構的該B細胞抗原決定位。

15.如申請專利範圍第14項所述之分離抗體或其抗原決定位結合片段結合至該Tau胜肽免疫原結構。

16.一種分離抗體或其抗原決定位結合片段，其可特異性地結合至如申請專利範圍第1至10項任一所述之該Tau胜肽免疫原結構的該B細胞抗原決定位。

17.一種包含如申請專利範圍第14至16項任一所述之該分離抗體或其抗原決定位結合片段的組成物。

