

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年8月16日(2018.8.16)

【公表番号】特表2017-532289(P2017-532289A)

【公表日】平成29年11月2日(2017.11.2)

【年通号数】公開・登録公報2017-042

【出願番号】特願2017-500952(P2017-500952)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/47	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 0 7 K	7/08	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	14/47	Z N A
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/00	
G 0 1 N	33/53	D
G 0 1 N	33/53	N
C 1 2 P	21/08	
C 0 7 K	7/08	
C 0 7 K	16/18	

【手続補正書】

【提出日】平成30年7月5日(2018.7.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

アミノ酸配列

V<sub>1</sub> . 8 F<sub>1</sub> . 9 F<sub>2</sub> . 0 A<sub>2</sub> . 1 E<sub>2</sub> . 2 D<sub>2</sub> . 3 V<sub>2</sub> . 4 G<sub>2</sub> . 5 S<sub>2</sub> . 6 N<sub>2</sub> . 7 K<sub>2</sub> . 8 G<sub>2</sub> . 9 A<sub>3</sub> . 0 I<sub>3</sub> . 1 I<sub>3</sub> . 2 G<sub>3</sub> . 3 (配列番号2)と62.5%以上、68.75%以上、75%以上、81.25%以上、87.5%以上、または93.75%以上の同一性を有するアミロイド(A)アミノ酸配列を含む免疫原性産物であって、

i) American Type Culture Collection 寄託番号PTA-7240により示されるハイブリドーマから得られるモノクローナル抗体7C6、American Type Culture Collection 寄託番号PTA-7405により示されるハイブリドーマから得られるモノクローナル抗体4D10またはAmerican Type Culture Collection 寄託番号PTA-7241により示されるハイブリドーマから得られるモノクローナル抗体5F7からなる

群から選択されるモノクローナル抗体と反応性であり、該モノクローナル抗体は産物に、好ましくは $1 \times 10^{-6}$  MのK<sub>D</sub>もしくはより大きい親和性で結合し、かつ

i i ) 血小板因子4(PF-4)に対する交差反応性を全く有さないまたは低い交差反応性を有するポリクローナル抗血清を誘導することができる  
免疫原性産物。

#### 【請求項2】

さらに、以下の(a)-(e)の特性の1以上により特徴づけられる、請求項1に記載の産物、

(a) ポリクローナル抗血清が、マウスまたはウサギに由来するポリクローナル抗血清である、

(b) ポリクローナル抗血清が、産物に結合する抗体が富化された親和性精製抗血清である、

(c) PF-4に対するポリクローナル抗血清の交差反応性が、PF-4に対する参照抗PF-4抗体の交差反応性より少なくとも10倍、例えば、少なくとも20倍、少なくとも30倍または少なくとも50倍、より好ましくは少なくとも100倍、例えば、少なくとも200倍、少なくとも300倍または少なくとも500倍、さらにより好ましくは少なくとも1000倍、例えば、少なくとも2000倍、少なくとも3000倍または少なくとも5000倍、さらにより好ましくは少なくとも10000倍、例えば、少なくとも20000倍、少なくとも30000倍または少なくとも50000倍、最も好ましくは少なくとも100000倍小さい、

(d) 血小板因子4が、カニクイザル血漿中のPF-4またはヒト血漿中のPF-4である、または

(e) 交差反応性が、血漿PF-4に対する、固定化されているポリクローナル抗血清の結合である。

#### 【請求項3】

ポリクローナル抗血清が、モノマーA(1-42)、モノマーA(1-40)、フィブリロマーA(1-42)およびフィブリロマーA(1-40)からなる群から選択される少なくとも1つのA形態に対する抗血清の親和性より少なくとも2倍、例えば、少なくとも3倍または少なくとも5倍、好ましくは少なくとも10倍、例えば、少なくとも20倍、少なくとも30倍または少なくとも50倍、より好ましくは少なくとも100倍、例えば、少なくとも200倍、少なくとも300倍または少なくとも500倍、さらにより好ましくは少なくとも1000倍、例えば、少なくとも2000倍、少なくとも3000倍または少なくとも5000倍、さらにより好ましくは少なくとも10000倍、例えば、少なくとも20000倍、少なくとも30000倍または少なくとも50000倍、最も好ましくは少なくとも100000倍大きいAグロブロマーに対する親和性を有し、該Aグロブロマーが好ましくはA(1-42)グロブロマー、A(12-42)グロブロマーおよびA(20-42)グロブロマーから選択される、請求項1または2に記載の産物。

#### 【請求項4】

ポリクローナル抗血清が、A(1-42)グロブロマーおよびA(12-42)グロブロマーからなる群から選択される少なくとも1つのAグロブロマーに対する抗血清の親和性より少なくとも2倍、例えば、少なくとも3倍または少なくとも5倍、好ましくは少なくとも10倍、例えば、少なくとも20倍、少なくとも30倍または少なくとも50倍、より好ましくは少なくとも100倍、例えば、少なくとも200倍、少なくとも300倍または少なくとも500倍、さらにより好ましくは少なくとも1000倍、例えば、少なくとも2000倍、少なくとも3000倍または少なくとも5000倍、最も好ましくは少なくとも100000倍大きいA(20-42)グロブロマーに対する親和性を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の産物。

**【請求項 5】**

さらに、以下の(a) - (c)の特性の1以上により特徴づけられる、請求項1から4のいずれか一項に記載の産物、

(a) アミノ酸配列の少なくとも一部がループ、好ましくは、ヘアピンループを形成する、

(b) F<sub>1\_9</sub> F<sub>2\_0</sub> A<sub>2\_1</sub> (配列番号8) および A<sub>3\_0</sub> I<sub>3\_1</sub> I<sub>3\_2</sub> (配列番号9) に対応する産物のアミノ酸配列部分が、逆平行に配向している、または

(c) アミノ酸配列の一部が、V<sub>2\_4</sub> G<sub>2\_5</sub> S<sub>2\_6</sub> N<sub>2\_7</sub> (配列番号10) および D<sub>2\_3</sub> V<sub>2\_4</sub> G<sub>2\_5</sub> S<sub>2\_6</sub> N<sub>2\_7</sub> K<sub>2\_8</sub> (配列番号11) から選択される配列を含むループを形成する。

**【請求項 6】**

前記A アミノ酸配列を複数、好ましくは2から48個、含むオリゴマーである、請求項1から5のいずれか一項に記載の産物。

**【請求項 7】**

(a) 前記A アミノ酸配列を含むA ペプチドを溶媒に溶解するステップ、

(b) 両親媒性物質をA ペプチドの溶液に加えるステップ、

(c) 得られた混合物をインキュベートして、オリゴマーを形成するステップ、および

(d) 任意に、オリゴマーをタンパク質分解的に切断するステップ

を含む方法により得られる、請求項1から6のいずれか一項に記載の産物。

**【請求項 8】**

A アミノ酸配列が、アミノ酸配列

V<sub>1\_8</sub> F<sub>1\_9</sub> F<sub>2\_0</sub> A<sub>2\_1</sub> E<sub>2\_2</sub> D<sub>2\_3</sub> V<sub>2\_4</sub> G<sub>2\_5</sub> S<sub>2\_6</sub> N<sub>2\_7</sub> K<sub>2\_8</sub> G<sub>2\_9</sub> A<sub>3\_0</sub> I<sub>3\_1</sub> I<sub>3\_2</sub> G<sub>3\_3</sub> L<sub>3\_4</sub> M<sub>3\_5</sub> V<sub>3\_6</sub> G<sub>3\_7</sub> G<sub>3\_8</sub> V<sub>3\_9</sub> (配列番号3) と72%以上、77%以上、81%以上、86%以上、90%以上または95%以上の同一性を有する、請求項1から7のいずれか一項に記載の産物。

**【請求項 9】**

さらに、以下の(a) - (c)の特性の1以上により特徴づけられる、請求項8に記載の産物、

(a) 第1のアミノ酸配列 L<sup>A</sup><sub>3\_4</sub> M<sup>A</sup><sub>3\_5</sub> V<sup>A</sup><sub>3\_6</sub> G<sup>A</sup><sub>3\_7</sub> G<sup>A</sup><sub>3\_8</sub> (配列番号5) が、第2のアミノ酸配列 L<sup>B</sup><sub>3\_4</sub> M<sup>B</sup><sub>3\_5</sub> V<sup>B</sup><sub>3\_6</sub> G<sup>B</sup><sub>3\_7</sub> G<sup>B</sup><sub>3\_8</sub> (配列番号5) と平行に配向し、M<sup>A</sup><sub>3\_5</sub> (NH) - V<sup>B</sup><sub>3\_6</sub> (NH)、G<sup>A</sup><sub>3\_7</sub> (NH) - G<sup>B</sup><sub>3\_8</sub> (NH)、L<sup>A</sup><sub>3\_4</sub> (NH) - L<sup>B</sup><sub>3\_4</sub> (CH<sub>3</sub>)、M<sup>A</sup><sub>3\_5</sub> (NH) - V<sup>B</sup><sub>3\_6</sub> (CH<sub>3</sub>) からなる群から選択される少なくとも1つの原子対のプロトン間距離が、好ましくは1.8から6.5オングストロームである、

(b) 第1のアミノ酸配列 G<sup>A</sup><sub>3\_3</sub> L<sup>A</sup><sub>3\_4</sub> M<sup>A</sup><sub>3\_5</sub> V<sup>A</sup><sub>3\_6</sub> G<sup>A</sup><sub>3\_7</sub> G<sup>A</sup><sub>3\_8</sub> V<sup>A</sup><sub>3\_9</sub> (配列番号6) が、第2のアミノ酸配列 G<sup>B</sup><sub>3\_3</sub> L<sup>B</sup><sub>3\_4</sub> M<sup>B</sup><sub>3\_5</sub> V<sup>B</sup><sub>3\_6</sub> G<sup>B</sup><sub>3\_7</sub> G<sup>B</sup><sub>3\_8</sub> V<sup>B</sup><sub>3\_9</sub> (配列番号6) と平行に配向して、G<sup>A</sup><sub>3\_3</sub> (NH) - G<sup>B</sup><sub>3\_4</sub> (NH)、M<sup>A</sup><sub>3\_5</sub> (NH) - V<sup>B</sup><sub>3\_6</sub> (NH)、G<sup>A</sup><sub>3\_7</sub> (NH) - G<sup>B</sup><sub>3\_8</sub> (NH)、L<sup>A</sup><sub>3\_4</sub> (NH) - L<sup>B</sup><sub>3\_4</sub> (CH<sub>3</sub>)、M<sup>A</sup><sub>3\_5</sub> (NH) - V<sup>B</sup><sub>3\_6</sub> (CH<sub>3</sub>)、G<sup>A</sup><sub>3\_8</sub> (NH) - V<sup>B</sup><sub>3\_9</sub> (CH<sub>3</sub>) および V<sup>A</sup><sub>3\_9</sub> (NH) - V<sup>B</sup><sub>3\_9</sub> (CH<sub>3</sub>) からなる群から選択される少なくとも1つの原子対のプロトン間距離が、好ましくは1.8から6.5オングストロームである、または

(c) 2つのA アミノ酸配列間の分子間平行 シートを含み、該分子間平行 シートは、好ましくは第1のアミノ酸配列 G<sup>A</sup><sub>3\_3</sub> L<sup>A</sup><sub>3\_4</sub> M<sup>A</sup><sub>3\_5</sub> V<sup>A</sup><sub>3\_6</sub> G<sup>A</sup><sub>3\_7</sub> G<sup>A</sup><sub>3\_8</sub> V<sup>A</sup><sub>3\_9</sub> (配列番号7) および第2のアミノ酸配列 G<sup>B</sup><sub>3\_3</sub> L<sup>B</sup><sub>3\_4</sub> M<sup>B</sup><sub>3\_5</sub> V<sup>B</sup><sub>3\_6</sub> G<sup>B</sup><sub>3\_7</sub> G<sup>B</sup><sub>3\_8</sub> V<sup>B</sup><sub>3\_9</sub> (配列番号7) を含み、好ましくは原子対 G<sup>A</sup><sub>3\_3</sub> (CO) - L<sup>B</sup><sub>3\_4</sub> (N)、L<sup>B</sup><sub>3\_4</sub> (CO) - M<sup>A</sup><sub>3\_5</sub> (N)、M<sup>A</sup><sub>3\_5</sub> (CO) - V<sup>B</sup><sub>3\_6</sub> (N)、V<sup>B</sup><sub>3\_6</sub> (CO) - G<sup>A</sup><sub>3\_7</sub> (N) および G<sup>B</sup><sub>3\_7</sub> (CO) - G<sup>A</sup><sub>3\_8</sub> (N) が3.3±0.5 の距離にあり、COが主鎖酸素原子を示し、残基のファイ( )角度が-180から-30の範囲にあり、残基のプサイ( )角度が約60から180までまたは約-1

80から-150までの範囲にある。

**【請求項10】**

A アミノ酸配列が、アミノ酸配列

V<sub>1 2</sub> H<sub>1 3</sub> H<sub>1 4</sub> Q<sub>1 5</sub> K<sub>1 6</sub> L<sub>1 7</sub> V<sub>1 8</sub> F<sub>1 9</sub> F<sub>2 0</sub> A<sub>2 1</sub> E<sub>2 2</sub> D<sub>2 3</sub> V<sub>2 4</sub> G  
 2 5 S<sub>2 6</sub> N<sub>2 7</sub> K<sub>2 8</sub> G<sub>2 9</sub> A<sub>3 0</sub> I<sub>3 1</sub> I<sub>3 2</sub> G<sub>3 3</sub> L<sub>3 4</sub> M<sub>3 5</sub> V<sub>3 6</sub> G<sub>3 7</sub> G<sub>3</sub>  
 8 V<sub>3 9</sub> (配列番号4)の一部(X-Y)と62.5%以上、64%以上、67%以上、  
 71%以上、75%以上、78%以上、82%以上、85%以上、89%以上、92%以上または96%以上の同一性を有し、Xが数12..18からなる群から選択され、Yが数33..39からなる群から選択される、請求項1から9のいずれか一項に記載の産物。

**【請求項11】**

V<sub>1 2</sub>、H<sub>1 3</sub>、H<sub>1 4</sub>、Q<sub>1 5</sub>、K<sub>1 6</sub>、L<sub>1 7</sub>、V<sub>1 8</sub>、F<sub>1 9</sub>、F<sub>2 0</sub>、A<sub>2 1</sub>、E<sub>2 2</sub>またはD<sub>2 3</sub>に対応するアミノ酸残基の少なくとも1つおよびK<sub>2 8</sub>、G<sub>2 9</sub>、A<sub>3 0</sub>、I<sub>3 1</sub>、I<sub>3 2</sub>、G<sub>3 3</sub>、L<sub>3 4</sub>、M<sub>3 5</sub>、V<sub>3 6</sub>、G<sub>3 7</sub>、G<sub>3 8</sub>、V<sub>3 9</sub>に対応するアミノ酸残基の少なくとも1つが、互いに共有結合している、請求項10に記載の産物。

**【請求項12】**

さらに、以下の(a)-(w)の特性の1以上により特徴づけられる、請求項1から11のいずれか一項に記載の産物、

(a) V<sub>1 8</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、プロリン、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンからなる群から選択される、

(b) F<sub>1 9</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、アラニン、グリシン、プロリン、バリン、ロイシン、メチオニンおよびイソロイシンからなる群から選択される、

(c) F<sub>2 0</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、プロリン、アラニン、グリシン、バリン、ロイシン、メチオニンおよびイソロイシンからなる群から選択される、

(d) A<sub>2 1</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、グリシン、プロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンからなる群から選択される、

(e) E<sub>2 2</sub>に対応するアミノ酸が、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アラニン、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、プロリンおよびグルタミンからなる群から選択される、

(f) D<sub>2 3</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニンおよびグルタミンからなる群から選択される、

(g) V<sub>2 4</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、プロリン、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンからなる群から選択される、

(h) G<sub>2 5</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、アスパラギン酸およびグルタミン酸からなる群から選択される、

(i) S<sub>2 6</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、プロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファンからなる群から選択される、

(j) N<sub>2 7</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、バリン、ロイシ

ン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、アスパラギン酸およびグルタミン酸からなる群から選択される、

(k)  $K_{2-8}$  に対応するアミノ酸が、アスパラギン酸、グルタミン酸、アラニン、グリシン、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニンおよびグルタミンからなる群から選択される。

(1) G<sub>2,9</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファンおよびプロリンからなる群から選択される、

( m ) A<sub>3</sub> 0 に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、グリシン、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファンおよびプロリンからなる群から選択される、

(n) I<sub>3-1</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、プロリン、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンからなる群から選択される。

(o)  $I_{3-2}$  に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、プロリン、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンからなる群から選択される、

( p ) G<sub>3</sub> に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファンおよびプロリンからなる群から選択される。

(q) F<sub>2</sub> 0 に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、プロリン、アラニン、グリシン、バリン、ロイシン、メチオニンおよびイソロイシンからなる群から選択され、E<sub>2</sub> 2 に対応するアミノ酸が、アラニン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、イソロイシン、トリプトファン、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、チロシンおよびロイシンからなる群から選択される。

(r)  $F_{2,0}$  に対応するアミノ酸が、グリシンであり、 $E_{2,2}$  に対応するアミノ酸が、アラニンである。

(s)  $F_{20}$  に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、プロリン、アラニン、グリシン、バリン、ロイシン、メチオニンおよびイソロイシンからなる群から選択され、 $I_{31}$  に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、プロリン、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンからなる群から選択される。

(t) A<sub>2-1</sub> に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、グリシン、プロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンからなる群から選択され、E<sub>2-2</sub> に対応するアミノ酸が、アラニン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、イソロイシン、トリプトファン、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、チロシンおよびロイシンからなる群から選択される。

(u) A<sub>2</sub><sub>1</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、グリシン、プロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンからなる群から選択され、D<sub>2</sub><sub>3</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニンおよびグルタミンからなる群から選択される。

(v) E<sub>2-2</sub>に対応するアミノ酸が、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アラニン、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、プロリンおよびグルタミンからなる群から選択され、G<sub>2-5</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、アスパラギン酸およびグルタミン酸からなる群から選択される、または

(w) E<sub>2-2</sub>に対応するアミノ酸が、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アラニン、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、プロリンおよびグルタミンからなる群から選択され、S<sub>2-6</sub>に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、プロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファンからなる群から選択される。

【請求項13】

請求項1から12のいずれか一項に記載の産物を含む組成物。

【請求項14】

アミロイド症の治療または防止に使用する、請求項1から12のいずれか一項に記載の産物。

【請求項15】

請求項1から12のいずれか一項に記載の産物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるアミロイド症を治療または防止する方法。

【請求項16】

産物が、能動免疫のためのものである、請求項14に記載の使用のための産物または請求項15に記載の方法。

【請求項17】

アミロイド症の診断に使用する、請求項1から12のいずれか一項に記載の産物。

【請求項18】

アミロイド症を有すると疑われる対象からの試料を準備すること、試料を請求項1から12のいずれか一項に記載の産物と、産物および抗体を含む複合体の形成に十分な時間および条件下で接触させることを含み、複合体の存在が、対象がアミロイド症を有することを示す、アミロイド症を診断する方法。

【請求項19】

アミロイド症が、アルツハイマー病またはダウント症候群のアミロイド症である、請求項14、16および17のいずれか一項に記載の使用のための産物、請求項15、16および18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

請求項1から12のいずれか一項に記載の産物に結合することができる作用物を同定する方法であって、a)目的の1つ以上の作用物を、1つ以上の作用物が産物に結合するのに十分な時間および条件下で、産物に曝露するステップならびにb)産物に結合する作用物を同定するステップを含む方法であって、該作用物が、好ましくは、抗体、非抗体結合分子、アプタマーおよび低分子量化合物から選択される方法。

【請求項21】

## 【化1】

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>A<sub>19</sub>F<sub>20</sub>A<sub>21</sub>E<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 13),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>A<sub>20</sub>A<sub>21</sub>E<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 14),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>A<sub>21</sub>A<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 15),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>A<sub>21</sub>F<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 16),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>A<sub>21</sub>V<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 17),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>A<sub>21</sub>A<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 18),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>A<sub>21</sub>E<sub>22</sub>K<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 19),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>A<sub>21</sub>E<sub>22</sub>L<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 20),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>A<sub>21</sub>E<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>V<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 21),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>A<sub>21</sub>E<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>G<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 22),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>A<sub>21</sub>A<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 23),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>A<sub>20</sub>A<sub>21</sub>E<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>A<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 24),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>C<sub>20</sub>A<sub>21</sub>E<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>C<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 25),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>Q<sub>21</sub>L<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 26),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>L<sub>21</sub>Q<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 27),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>Q<sub>21</sub>E<sub>22</sub>N<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 28),

D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>A<sub>21</sub>A<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>A<sub>25</sub>S<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 29) および  
D<sub>1</sub>A<sub>2</sub>E<sub>3</sub>F<sub>4</sub>R<sub>5</sub>H<sub>6</sub>D<sub>7</sub>S<sub>8</sub>G<sub>9</sub>Y<sub>10</sub>E<sub>11</sub>V<sub>12</sub>H<sub>13</sub>H<sub>14</sub>Q<sub>15</sub>K<sub>16</sub>L<sub>17</sub>V<sub>18</sub>F<sub>19</sub>F<sub>20</sub>A<sub>21</sub>A<sub>22</sub>D<sub>23</sub>V<sub>24</sub>G<sub>25</sub>A<sub>26</sub>N<sub>27</sub>K<sub>28</sub>  
G<sub>29</sub>A<sub>30</sub>I<sub>31</sub>I<sub>32</sub>G<sub>33</sub>L<sub>34</sub>M<sub>35</sub>V<sub>36</sub>G<sub>37</sub>G<sub>38</sub>V<sub>39</sub>V<sub>40</sub>I<sub>41</sub>A<sub>42</sub>T<sub>43</sub> (配列番号: 30)

からなる群から選択されるアミノ酸配列の一部(X-Y)と同じアミノ酸配列を含み、Xが数1..18、4..18または12..18または18からなる群から選択され、Yが数33..43、33..42、33..41または33..40からなる群から選択

され、(X-Y)は好ましくは、(1-42)、(4-42)、(12-42)または(18-42)からなる群から選択される分子、または前記アミノ酸配列の少なくとも2つの非隣接残基が互いに共有結合している、そのクロスリンクされた誘導体。