



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I705975 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：107112023

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 09 日

(51)Int. Cl. : C07K16/18 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2017/04/20 美國

62/487,550

(71)申請人：美商美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：德瑪托斯 拉諾 布萊德理 DEMATTOS, RONALD BRADLEY (US)；盧 吉讓

LU, JIRONG (US)；唐鷹 TANG, YING (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2013/0142806A1

US 2014/0065138A1

審查人員：吳珮諄

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 52 頁

(54)名稱

抗-N3pGlu 類澱粉 β 肽抗體及其用途

(57)摘要

本發明係關於人類 N3pGlu A β 之抗體、包含該等 N3pGlu A β 抗體之組合物及使用該等 N3pGlu A β 抗體於治療特徵係 A β 沉積之疾病(包括臨床或臨床前阿茲海默氏症、唐氏症及臨床或臨床前腦類澱粉血管病)之方法。

Antibodies to human N3pGlu A β , compositions comprising such N3pGlu A β antibodies, and methods of using such N3pGlu A β antibodies for the treatment of a disease characterized by deposition of A β including clinical or pre-clinical Alzheimer's disease, Down's syndrome, and clinical or pre-clinical cerebral amyloid angiopathy.



I705975

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗－N3pGlu類澱粉 β 肽抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTI-N3pGlu AMYLOID BETA PEPTIDE ANTIBODIES AND
USES THEREOF

【中文】

本發明係關於人類N3pGlu A β 之抗體、包含該等N3pGlu A β 抗體之組合物及使用該等N3pGlu A β 抗體於治療特徵係A β 沉積之疾病(包括臨床或臨床前阿茲海默氏症、唐氏症及臨床或臨床前腦類澱粉血管病)之方法。

【英文】

Antibodies to human N3pGlu A β , compositions comprising such N3pGlu A β antibodies, and methods of using such N3pGlu A β antibodies for the treatment of a disease characterized by deposition of A β including clinical or pre-clinical Alzheimer's disease, Down's syndrome, and clinical or pre-clinical cerebral amyloid angiopathy.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗-N3pGlu類澱粉 β 肽抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTI-N3pGlu AMYLOID BETA PEPTIDE ANTIBODIES AND
USES THEREOF

【技術領域】

本發明係關於與人類N3pGlu類澱粉 β 肽結合之抗體及其於治療與類澱粉 β (本文中稱為A β)肽有關的疾病中之用途。

【先前技術】

類澱粉前驅蛋白之裂解會得到大小介於38至43個胺基酸範圍內之A β 肽。A β 從可溶性形式轉化成具有高 β -摺疊含量之不溶性形式及此等不溶性形式呈神經炎性及腦血管斑塊形式在腦中之沉積係與多種病症及疾病(包括阿茲海默氏症(AD)、唐氏症及腦類澱粉血管病(CAA))相關聯。

在斑塊中發現的沉積物包含A β 肽之非均質混合物。N3pGlu A β (亦稱為N3pE、pE3-X或A β_{p3-x})係A β 肽之N-端截短型且主要在斑塊中發現。N3pGlu A β 在人類A β 之N-端不含前兩個胺基酸殘基及在第三個胺基酸位置具有衍生自麩胺酸之焦麩胺酸鹽。雖然N3pGlu A β 肽為腦中沉積的A β 之次要成分，但研究已證實N3pGlu A β 肽具有攻擊性聚集性質及於沉積級聯中的早期累積。

相關技術中已知N3pGlu A β 之抗體。例如，美國專利第8,679,498號揭示人類N3pGlu A β 抗體(例如B12L；亦稱為LY3002813)及用該等抗體治療疾病(諸如阿茲海默氏症)之方法。臨床試驗已證實對抗抗-N3pGlu A β

抗體(LY3002813)之抗藥物抗體之擔憂。抗藥物抗體存在於該試驗中所治療的幾乎每個人的血漿中，及與免疫反應相關聯之問題係LY3002813之半衰期之縮短。因此，仍需要替代性抗-N3pGlu A β 抗體。

【發明內容】

本發明之抗體係設法提供與活體內N3pGlu A β 結合降低斑塊(A β ₁₋₄₂)但亦顯示具經減小免疫原性之抗-N3pGlu A β 抗體。該等抗-N3pGlu A β 抗體對血漿蛋白質亦顯示具有經減小之非特異性結合。此外，該等抗-N3pGlu A β 抗體亦可提供經減小之預測T-依賴性Ab反應。該等抗-N3pGlu A β 抗體亦可提供經增加之抗體半衰期及就具有藥物動力學之潛在人類治療劑而言提供經改良之安全性以獲得較佳投藥時間表。本發明範疇內之抗體尋求具有該等理想特性中之至少一者。

【實施方式】

本發明提供一種與人類N3pGlu A β 結合之抗體，其包含LCVR及HCVR，其中該LCVR包含LCDR1、LCDR2及LCDR3，及其中該HCVR包含HCDR1、HCDR2及HCDR3，及其中該等胺基酸序列就LCDR1而言為SEQ ID NO:4或5，就LCDR2而言為SEQ ID NO:6或7，就LCDR3而言為SEQ ID NO:8，就HCDR1而言為SEQ ID NO:1，就HCDR2而言為SEQ ID NO:2，及就HCDR3而言為SEQ ID NO:3。在一特定實施例中，該抗-N3pGlu A β 抗體包含就LCDR1而言為SEQ ID NO:4、就LCDR2而言為SEQ ID NO:6、就LCDR3而言為SEQ ID NO:8、就HCDR1而言為SEQ ID NO:1、就HCDR2而言為SEQ ID NO:2及就HCDR3而言為SEQ ID NO:3之胺基酸序列。在另一特定實施例中，該抗-N3pGlu A β 抗體包含就LCDR1而言為SEQ ID NO:5、就LCDR2而言為SEQ ID NO:7、就LCDR3

而言為SEQ ID NO:8、就HCDR1而言為SEQ ID NO:1、就HCDR2而言為SEQ ID NO:2及就HCDR3而言為SEQ ID NO:3之胺基酸序列。

本發明亦提供一種與人類N3pGlu A β 結合之抗體，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:11胺基酸序列之輕鏈可變區(LCVR)及具有SEQ ID NO:9胺基酸序列之重鏈可變區(HCVR)。在一特定實施例中，本發明提供一種與人類N3pGlu A β 結合之抗體，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:10胺基酸序列之輕鏈可變區(LCVR)及具有SEQ ID NO:9胺基酸序列之重鏈可變區(HCVR)。在另一特定實施例中，本發明提供一種與人類N3pGlu A β 結合之抗體，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:11胺基酸序列之輕鏈可變區(LCVR)及具有SEQ ID NO:9胺基酸序列之重鏈可變區(HCVR)。

在一個實施例中，本發明提供一種與人類N3pGlu A β 結合之抗體，其包含輕鏈(LC)及重鏈(HC)，其中該LC胺基酸序列為SEQ ID NO:13或14，且該HC胺基酸序列為SEQ ID NO:12。在一更特定實施例中，本發明提供一種與人類N3pGlu A β 結合之抗體，其包含輕鏈(LC)及重鏈(HC)，其中該LC胺基酸序列為SEQ ID NO:13，且該HC胺基酸序列為SEQ ID NO:12。在另一特定實施例中，本發明提供一種與人類N3pGlu A β 結合之抗體，其包含輕鏈(LC)及重鏈(HC)，其中該LC胺基酸序列為SEQ ID NO:14，且該HC胺基酸序列為SEQ ID NO:12。在另一實施例中，本發明提供一種包含兩條LC及兩條HC之抗體，其中各LC胺基酸序列為SEQ ID NO:13或14，且各HC胺基酸序列為SEQ ID NO:12。在一更特定實施例中，本發明提供一種包含兩條LC及兩條HC之抗體，其中各LC胺基酸序列為SEQ ID NO:13，且各HC胺基酸序列為SEQ ID NO:12。在一更特定實

施例中，本發明提供一種包含兩條LC及兩條HC之抗體，其中各LC胺基酸序列為SEQ ID NO:14，且各HC胺基酸序列為SEQ ID NO:12。

本發明進一步提供包含本發明之抗體及一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物。另外，本發明提供一種治療特徵係A β 沉積之疾病之方法，其包括對有需要患者投與包含本發明抗體之醫藥組合物。在另一實施例中，本發明提供一種治療特徵係A β 沉積之疾病之方法，其包括投與有效量之本發明之抗體。特定言之，本發明提供一種治療或預防選自臨床或臨床前阿茲海默氏症、唐氏症及臨床或臨床前CAA之病症之方法，其包括對該患者投與有效量之本發明之抗體。在另一實施例中，本發明提供一種治療或預防臨床或臨床前阿茲海默氏症、唐氏症及臨床或臨床前CAA之方法，其包括對有需要患者投與有效量之包含本發明抗體之醫藥組合物。在另一實施例中，本發明提供一種治療或預防選自前驅期AD(有時亦稱為A β 相關輕度認知受損(或MCI))、輕度AD、中度AD及重度AD之病症之方法，其包括對有需要患者投與有效量之本發明之抗體。在另一實施例中，本發明提供一種治療或預防選自前驅期AD、輕度AD、中度AD及重度AD之病症之方法，其包括對有需要患者投與包含本發明抗體之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供一種減慢經診斷罹患臨床前阿茲海默氏症、臨床阿茲海默氏症、唐氏症或臨床或臨床前腦類澱粉血管病的患者之認知能力下降之方法，其包括投與包含本發明抗體之醫藥組合物。更特定言之，本發明進一步提供一種減慢經診斷罹患選自前驅期AD、輕度AD、中度AD及重度AD之病症的患者之認知能力下降之方法，其包括投與包含本發明抗體之醫藥組合物。在另一此實施例中，本發明提供一種減

慢經診斷罹患臨床前阿茲海默氏症、臨床阿茲海默氏症、唐氏症或臨床或臨床前腦類澱粉血管病的患者之認知能力下降之方法，其包括投與有效量之本發明之抗體。更特定言之，本發明進一步提供一種減慢經診斷罹患選自前驅期AD、輕度AD、中度AD及重度AD之病症的患者之認知能力下降之方法，其包括投與有效量之本發明之抗體。

在另一實施例中，本發明提供一種減慢經診斷罹患臨床前阿茲海默氏症或臨床阿茲海默氏症的患者之功能下降之方法，其包括投與包含本發明抗體之醫藥組合物。更特定言之，本發明提供一種減慢經診斷罹患選自前驅期AD、輕度AD、中度AD及重度AD的患者之功能下降之方法，其包括投與包含本發明抗體之醫藥組合物。在另一此實施例中，本發明提供一種減慢經診斷罹患臨床前阿茲海默氏症或臨床阿茲海默氏症的患者之功能下降之方法，其包括投與有效量之本發明之抗體。更特定言之，本發明提供一種減慢經診斷罹患選自前驅期AD、輕度AD、中度AD及重度AD之病症的患者之功能下降之方法，其包括投與有效量之本發明之抗體。

在另一實施例中，本發明提供一種減小經診斷罹患臨床前或臨床阿茲海默氏症的患者之腦A β 類澱粉斑塊負載之方法，其包括投與包含本發明抗體之醫藥組合物。更特定言之，本發明提供一種減小經診斷罹患選自前驅期AD、輕度AD、中度AD或重度AD之病症的患者之腦A β 類澱粉斑塊負載之方法，其包括投與包含本發明抗體之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供一種預防無症狀患者之失憶症或認知能力下降之方法，其包括對患者投與包含本發明抗體之醫藥組合物。在一較佳實施例中，該患者腦脊髓液體(CSF)中具有低濃度之A β 1-42或腦中具有低濃度之A β 斑塊。

在另一實施例中，本發明提供一種治療已知具有引起阿茲海默氏症之遺傳性突變的無症狀患者之方法，其包括對該患者投與包含本發明抗體之醫藥組合物。在一特定實施例中，本發明提供一種已知具有引起阿茲海默氏症之PSEN1 E280A遺傳性突變(Paisa突變)的無症狀患者之方法，其包括對該患者投與包含本發明抗體之醫藥組合物。在另一特定實施例中，本發明提供一種治療具有引起體染色體-顯性阿茲海默氏症之遺傳性突變(諸如在APP、PSEN1或PSEN2基因中之突變)的無症狀患者之方法，其包括對該患者投與包含本發明抗體之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供一種預防已知具有引起阿茲海默氏症之遺傳性突變的無症狀患者之失憶症或認知能力下降之方法，其包括對該患者投與包含本發明抗體之醫藥組合物。在一特定實施例中，本發明提供一種預防已知具有引起阿茲海默氏症之PSEN1 E280A遺傳性突變(Paisa突變)的無症狀患者之失憶症或認知能力下降之方法，其包括對該患者投與包含本發明抗體之醫藥組合物。在另一特定實施例中，本發明提供一種預防具有引起體染色體-顯性阿茲海默氏症之遺傳性突變的無症狀患者之失憶症或認知能力下降之方法，其包括對該患者投與包含本發明抗體之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供一種減慢已知具有引起阿茲海默氏症之遺傳性突變的無症狀患者之認知能力下降之方法，其包括對該患者投與包含本發明抗體之醫藥組合物。在一特定實施例中，本發明提供一種減慢已知具有引起阿茲海默氏症之PSEN1 E280A遺傳性突變(Paisa突變)的無症狀患者之認知能力下降之方法，其包括對該患者投與包含本發明抗體之醫藥組合物。在另一特定實施例中，本發明提供一種減慢引起體染色體-

顯性阿茲海默氏症之遺傳性突變的無症狀患者之認知能力下降之方法，其包括對該患者投與包含本發明抗體之醫藥組合物。

本發明亦提供本發明之抗體以用於治療。在一實施例中，本發明提供本發明之抗體以用於治療特徵係A β 沉積之疾病。在另一個實施例中，本發明提供本發明之抗體以用於治療臨床或臨床前阿茲海默氏症、唐氏症或臨床或臨床前腦類澱粉血管病。在另一實施例中，本發明提供本發明之抗體以用於治療選自前驅期AD、輕度AD、中度AD及重度AD之病症。在另一實施例中，本發明提供本發明之抗體以用於減慢經診斷罹患臨床或臨床前阿茲海默氏症、唐氏症或臨床或臨床前腦類澱粉血管病的患者之認知能力下降。在另一個實施例中，本發明提供本發明之抗體以用於減慢經診斷罹患前驅期AD、輕度AD、中度AD或重度AD的患者之認知能力下降。

本發明亦提供本發明之抗體以用於減小腦A β 類澱粉斑塊負載。在另一實施例中，本發明提供本發明之抗體以用於治療具有PSEN1 E280A遺傳性突變的患者之特徵係A β 沉積之病症。在另一實施例中，本發明提供本發明之抗體以用於治療具有PSEN1 E280A遺傳性突變的患者之失憶症或認知能力下降。在另一個實施例中，本發明提供本發明之抗體以用於預防具有PSEN1 E280A遺傳性突變的患者之失憶症或認知能力下降。

本發明亦提供本發明之抗體以用於預防選自臨床或臨床前AD、唐氏症及臨床或臨床前CAA之病症。在另一實施例中，本發明提供本發明之抗體以用於預防選自前驅期AD、輕度AD、中度AD及重度AD之病症。

另外，本發明提供包含本發明抗體之醫藥組合物以用於治療。在一個實施例中，本發明提供包含抗體之醫藥組合物以用於治療特徵係A β 沉積之疾病。

本發明亦提供一種本發明之抗體於製造用於治療特徵係A β 沉積之疾病之藥物中之用途。在一實施例中，本發明提供一種本發明之抗體於製造用於治療臨床或臨床前阿茲海默氏症、唐氏症及臨床或臨床前腦類澱粉血管病之藥物中之用途。在一實施例中，本發明提供一種本發明之抗體於製造用於治療前驅期AD、輕度AD、中度AD或重度AD之藥物中之用途。在另一實施例中，本發明提供一種本發明之抗體於製造用於減慢經診斷罹患選自臨床或臨床前阿茲海默氏症、唐氏症及臨床或臨床前腦類澱粉血管病之病症的患者之認知能力下降之藥物中之用途。在另一實施例中，本發明提供一種本發明之抗體於製造用於減慢經診斷罹患選自前驅期AD、輕度AD、中度AD及重度AD之病症的患者之認知能力下降之藥物中之用途。

本發明亦提供一種本發明之抗體於製造用於減小腦A β 類澱粉斑塊負載之藥物中之用途。在另一實施例中，本發明提供一種本發明之抗體於製造用於治療具有PSEN1 E280A遺傳性突變的患者之特徵係A β 沉積之病症之藥物中之用途。在另一實施例中，本發明提供一種本發明之抗體於製造用於治療具有PSEN1 E280A遺傳性突變的患者之失憶症或認知能力下降之藥物中之用途。在另一實施例中，本發明提供一種本發明之抗體於製造用於預防患者之失憶症或認知能力下降之藥物中之用途。在一較佳實施例中，該患者具有PSEN1 E280A遺傳性突變。在另一實施例中，本發明提供一種本發明之抗體於製造用於預防選自臨床或臨床前AD、唐氏症及臨床或臨床前CAA之病症之藥物中之用途。在另一實施例中，本發明提供一種本發明之抗體於製造用於預防選自前驅期AD、輕度AD、中度AD及重度AD之病症之藥物中之用途。

在一實施例中，本發明提供包含編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列

之多肽之多核苷酸序列之DNA分子。在一實施例中，本發明提供包含編碼具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子。在一實施例中，本發明提供包含編碼具有SEQ ID NO:14胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子。在另一實施例中，本發明提供包含編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列、及包含編碼具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子。在另一實施例中，本發明提供包含編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列、及包含編碼具有SEQ ID NO:14胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子。在另一實施例中，本發明提供包含編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子、及包含編碼具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子。在另一實施例中，本發明提供編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子、及包含編碼具有SEQ ID NO:14胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子。在一特定實施例中，該編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列為SEQ ID NO:15及該編碼具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列為SEQ ID NO:16。在一特定實施例中，該編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列為SEQ ID NO:15，該編碼具有SEQ ID NO:14胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列為SEQ ID NO:17，及該編碼具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列為SEQ ID NO:16。

另外，本發明提供包括包含編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子及包含編碼具有SEQ ID NO:13或14胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之哺乳動物細胞。較佳地，該哺乳動物細胞包

括包含編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之多肽及具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子。在另一實施例中，該哺乳動物細胞包括包含編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之多肽及具有SEQ ID NO:14胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子。在一實施例中，該哺乳動物細胞系為中國倉鼠卵巢(CHO)或倉鼠胚胎腎臟(HEK)細胞系。

本發明亦提供包括包含編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子及/或包含編碼具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子之哺乳動物細胞，其中該細胞係能夠表現包含具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之HC及具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之LC之抗體。較佳地，該哺乳動物細胞包括包含編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之多肽及具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之多肽之多核苷酸之DNA分子。本發明亦提供包括包含編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子及/或包含編碼具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子之哺乳動物細胞，其中該細胞係能夠表現包含具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之HC及具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之LC之抗體。較佳地，該哺乳動物細胞包括包含編碼具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之多肽及具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之多肽之多核苷酸序列之DNA分子。在一實施例中，該哺乳動物細胞系為CHO或HEK細胞系。

在另一實施例中，本發明提供一種用於產生包含具有SEQ ID NO:10胺基酸序列之LCVR及具有SEQ ID NO:9胺基酸序列之HCVR之抗體之方法，其中該方法包括在使得抗體表現的條件下培養包含編碼具有SEQ ID

NO:10胺基酸序列之LCVR之DNA及/或編碼具有SEQ ID NO:9胺基酸序列之HCVR之DNA之哺乳動物細胞，及回收該經表現之抗體。本發明包括可藉由本發明之如上文剛剛描述之方法獲得的抗體。本發明亦提供一種用於產生包含具有SEQ ID NO:11胺基酸序列之LCVR及具有SEQ ID NO:9胺基酸序列之HCVR之抗體之方法，其中該方法包括在使得抗體表現的條件下培養包含編碼具有SEQ ID NO:11胺基酸序列之LCVR及/或具有SEQ ID NO:9胺基酸序列之HCVR之DNA之哺乳動物細胞，及回收該經表現之抗體。本發明包括可藉由本發明之如上文剛剛描述之方法獲得的抗體。

在另一實施例中，本發明提供一種用於產生包含具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之LC及具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之HC之抗體之方法，其中該方法包括在使得抗體表現的條件下培養包含編碼具有SEQ ID NO:13胺基酸序列之LC及/或具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之HC之DNA之哺乳動物細胞，及回收該經表現之抗體。本發明包括可藉由本發明之如上文剛剛描述之方法獲得的抗體。本發明亦提供一種用於產生包含具有SEQ ID NO:14胺基酸序列之LC及具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之HC之抗體，其中該方法包括在使得抗體表現的條件下培養包含編碼具有SEQ ID NO:14胺基酸序列之LC及/或具有SEQ ID NO:12胺基酸序列之HC之DNA之哺乳動物細胞，及回收該經表現之抗體。本發明包括可藉由本發明之如上文剛剛描述之方法獲得的抗體。

本發明包括一種用於產生抗體之方法，該抗體包含兩條HC及兩條LC，其中此兩條HC中各者之胺基酸序列為SEQ ID NO:12，且此兩條LC各者之胺基酸序列為SEQ ID NO:13，及該方法包括：a)如上文所述在使得抗體表現的條件下培養本發明之哺乳動物細胞，及b)回收該經表現之抗

體。本發明包括可藉由本發明之如上文剛剛描述之方法獲得的抗體。本發明亦包括一種用於產生抗體之方法，該抗體包含兩條HC及兩條LC，其中此兩條HC各者之胺基酸序列為SEQ ID NO:12且此兩條LC各者之胺基酸序列為SEQ ID NO:14，及該方法包括：a)如上文所述在使得抗體表現的條件下培養本發明之哺乳動物細胞，及b)回收該經表現之抗體。本發明包括可藉由本發明之如上文剛剛描述之方法獲得的抗體。

本發明之抗體結合至N3pGlu A β 。N3pGlu A β 之序列為SEQ ID NO:22之胺基酸序列及其羧基端變體。N3pGlu A β 之羧基端變體之實例包括A β _{p3-40}及A β _{p3-43}。

如本文中所使用，「抗體」為包含經二硫鍵互連之兩條重鏈(HC)及兩條輕鏈(LC)之免疫球蛋白分子。各LC及HC之胺基端部分包括經由包含在其中的互補決定區(CDR)負責抗原識別之可變區。CDR之間穿插更加保守之命名為框架區的區域。胺基酸於本發明抗體之LCVR及HCVR區中之CDR域之分配係基於熟知的Kabat編號慣例(Kabat等人，Ann. NY Acad. Sci. 190:382-93 (1971)；Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第五版，U.S. Department of Health and Human Services，NIH公開案第91-3242號(1991))、及North編號慣例(North等人，A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations，Journal of Molecular Biology，406:228-256 (2011))。

本發明之抗體包括 κ LC及IgG HC。在一特定實施例中，本發明之抗體為IgG1。

本發明之抗體為單株抗體(「mAb」)。單株抗體可例如藉由融合瘤技術、重組技術、噬菌體展示技術、合成技術(例如CDR-接枝)或相關技術

中已知的該等或其他技術之組合產生。在本發明之另一實施例中，抗體或編碼抗體之核酸係以經分離形式提供。如本文中所使用，術語「經分離」係指不在自然中發現且不含或實質上不含在細胞環境中發現之其他大分子物質之蛋白質、肽或核酸。如本文中使用，「實質上不含」意指所述蛋白質、肽或核酸包含大於80%(以莫耳計)之存在的大分子物質，較佳大於90%及更佳大於95%。

在抗體之表現及分泌後，澄清培養基以移除細胞及使用任何多種常用技術純化該澄清培養基。經純化之抗體可根據熟知的用於調配蛋白質及抗體之方法調配成適於非經腸投與(特定言之適於皮下、鞘內或靜脈內投與)之醫藥組合物。抗體可與適宜之醫藥上可接受的賦形劑一起凍乾，及接著隨後在使用前用水基稀釋劑復水。或者，抗體可調配於水溶液中且在使用前儲藏1至3年。在任一情況中，抗體之醫藥組合物之儲藏形式及注射形式將包含醫藥上可接受之賦形劑，其為除抗體外之成分。某一成分是否係醫藥上可接受的係取決於其對安全性及有效性或對純度之影響及醫藥組合物之效力。若某一成分經判斷對安全性或有效性(或對純度或效力)具有足夠不利影響以保證其不被用於投與人類之組合物，則將其用於抗體之醫藥組合物中係醫藥上不可接受的。

包含本發明抗體之醫藥組合物可藉由非經腸途徑(例如，皮下、靜脈內、腹膜內、肌肉內)投與處在如本文中所述之疾病或病症風險中或展示該等疾病或病症之患者。皮下及靜脈內途徑為較佳。本發明之醫藥組合物包含「有效」量之本發明之抗體。有效量係指達到所期治療效果所需要的量(在給藥下及就時間段而言及就投藥方式而言)。抗體之有效量可根據諸如個體之疾病狀態、年齡、性別及體重、及抗體在個體中引發所期反應之

能力之因素而改變。有效量可輕易地由主治診斷醫生或健康照護專業人員(諸如熟習此項技術者)藉由使用已知技術及藉由觀察結果來確定。給藥頻率係取決於在人類中之實際藥物動力學及藥效動力學。治療之持續時間將根據許多因素而改變且其將藉由患者診斷醫生或治療性健康照護提供者根據在相關技術中之經驗及技藝來確定。治療之頻率及持續時間可因適應症而改變。術語「治療」及類似語包括抑制、減緩或停止患者之現有症狀、病症、疾病或失調症之發展或嚴重度。術語「患者」係指人類。術語「預防」意指預防性投與本發明之抗體至無症狀患者以維持患者不具有神經退化性疾病(諸如AD)之症狀或臨床特徵。

術語「特徵係A β 沉積之病症」係病理特徵係腦或腦血管中A β 沉積物之疾病。此包括諸如阿茲海默氏症、唐氏症及腦類澱粉血管病之疾病。阿茲海默氏症之臨床診斷、分期或發展可輕易地由主治診斷醫生或健康照護專業人員(例如熟習此項技術者)藉由使用已知技術及藉由觀察結果來確定。此一般包括腦斑塊成像、智力或認知能力評估之一些形式(例如臨床癡呆評級-盒子總結(summary of boxes)(CDR-SB)、簡易智力狀況檢查法(Mini-Mental State Exam)(MMSE)或阿茲海默氏症評估量表-認知能力(ADAS-Cog))或功能評估(例如阿茲海默氏症合作研究-日常活動(ADCS-ADL)。如本文中所使用，「臨床阿茲海默氏症」為阿茲海默氏症之診斷階段。其包括診斷為前驅期阿茲海默氏症、輕度阿茲海默氏症、中度阿茲海默氏症及重度阿茲海默氏症之病症。術語「臨床前阿茲海默氏症」為出現臨床阿茲海默氏症之階段，其中生物標記(諸如CSF A β 42濃度或類澱粉PET之沉積腦斑塊負載)之可測量變化指示罹患阿茲海默氏病理並發展成臨床阿茲海默氏症的患者之早期徵兆。此通常係在症狀(諸如失憶症)及顯

著意識混亂之前。

以下實例及分析證實本發明之抗體可用於治療特徵係A β 沉積之疾病，諸如阿茲海默氏症、唐氏症及CAA。然而，應明瞭以下實例係以說明方式但無限制性地進行描述，及可由一般技術者做出各種修改。

實例

經改造N3pGlu A β 抗體之表現及純化

本發明之N3pGlu A β 抗體可基本上如下表現並純化。使用包含編碼SEQ ID NO:13或14之LC胺基酸序列之DNA序列及編碼SEQ ID NO:12之HC胺基酸序列之DNA序列之麩醯胺酸合成酶(GS)表現載體藉由電穿孔轉染中國倉鼠卵巢細胞系(CHO)。表現載體編碼SV Early (猿病毒40E)啟動子及GS之基因。轉染後，細胞利用0至50 μ M L-甲硫胺酸磺醯亞胺(MSX)進行混合篩選(bulk selection)。然後，將所篩選的大部分細胞或母細胞於欲用於生產之無血清懸浮培養基中擴大規模。

將其中已分泌抗體之澄清培養基施加至已與相容性緩衝液(諸如磷酸鹽緩衝鹽水(pH 7.4))達成平衡之蛋白質A親和管柱。該管柱用1 M NaCl洗滌以移除非特異性結合組分。結合的N3pGlu A β 抗體係例如用pH(約)3.5之檸檬酸鈉溶離，及溶離份係用1 M Tris緩衝液中和。N3pGlu A β 抗體溶離份係諸如藉由SDS-PAGE或分析型尺寸排除加以偵測，及然後組併在一起。在pH 7.4的PBS緩衝液或10 mM檸檬酸鈉緩衝液、pH約6的150 mM NaCl濃縮本發明之N3pGlu A β 抗體。最終材料可使用常見技術無菌過濾。N3pGlu A β 抗體之純度係大於95%。本發明之N3pGlu A β 抗體可立即於-70°C下冷凍或在4°C下儲藏幾個月。下文顯示本發明之示例性抗體之胺基酸SEQ ID NO。

表1.示例性N3pGlu Aβ抗體之胺基酸序列。

抗體SEQ ID NO				
抗體	輕鏈	重鏈	LCVR	HCVR
201c	13	12	10	9
201cYD	14	12	11	9

抗體SEQ ID NO			
抗體	LCDR1	LCDR2	LCDR3
201c	4	6	8
201cYD	5	7	8

抗體SEQ ID NO			
抗體	HCDR1	HCDR2	HCDR3
201c及 201cYD	1	2	3

結合動力學及結合性

N3pGlu Aβ抗體對pE3-42 Aβ肽之結合動力學及結合性係藉由表面電漿子共振使用Biacore® 3000(GE Healthcare)加以量測。結合性係藉由將約120 RU pE3-42 Aβ肽經由胺偶聯固定於Biacore® CM5晶片上，及使N3pGlu Aβ抗體(自500 nM (含在2-倍連續稀釋液中)下降至15.6 nM)流動加以量測。該等實驗係在25 °C 下於HBS-EP緩衝液(GE Healthcare BR100669；10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA、0.05%表面活性劑P20，pH 7.4)中進行。就每一循環而言，使250 μL抗體樣品以50 μl/min流過流動池1及2，及然後解離10分鐘。用pH 1.5的5 μL甘胺酸緩衝液注射液以10 μL/mL流速再生晶片表面。將數據擬合至1:1繆爾(Langmuir)結合模型以導出k_{on}、k_{off}，及計算K_D。遵照基本上如上文所述之程序，觀測以下參數(顯示於表2中)。

表2.結合動力學及結合性。

抗體		k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)
201c	平均值	1.64E+03	6.98E-05	4.57E-08
	S. D.	3.88E+02	1.36E-05	2.06E-08
201cYD	平均值	2.41E+03	6.39E-05	2.67E-08
	S. D.	2.01E+02	2.15E-06	2.61E-09

此等數據證實本發明之抗體結合pE3-42 A β 。

離體標靶接合

為確定經固定之PDAPP腦之腦切片上之離體標靶接合，用本發明之外源性添加的N3pGlu A β 抗體或201c H3B抗體進行免疫組織化學分析。201c H3B抗體與201c抗體之區別在於一個胺基酸，及該差異位於重鏈HCDR3 (201c HCDR3中位置10之Tyr為201c H3B中的Phe)中。該201c H3B抗體包含以SEQ ID NO:20表示的重鏈胺基酸序列及以SEQ ID NO:13表示的輕鏈胺基酸序列。

用5 μ g/mL或20 μ g/mL示例性本發明N3pGlu A β 抗體(201c或201cYD)培養來自老齡PDAPP小鼠(26或20個月大)之冷凍系列冠狀切片。使用對人類IgG具特異性之二級HRP試劑及用DAB-Plus (DAKO)將沉積的斑塊視像化。於步驟-二級HRP前的生物素化鼠類3D6抗體用作陽性對照。

本發明之示例性N3pGlu A β 抗體會標記此等腦切片中沉積的A β 。然而，在外源性20 μ g/ml濃度下，觀測到201c H3B抗體具更高背景染色。此等組織學研究證實示例性本發明N3pGlu A β 抗體離體接合沉積的A β 標靶。

離體吞噬作用

進行離體吞噬作用分析以研究本發明之N3pGlu A β 抗體是否可促進斑塊之微膠質細胞吞噬作用。在37°C下於24-孔盤中用10 μ g/mL示例性本發明N3pGlu A β 抗體(201c或201cYD)、對照或201c H3B抗體預培養來自人類阿茲海默氏腦(20 μ m)之冷凍切片一小時。每一處理是四個孔。然後添加初級鼠類微膠質細胞(8×10^5 ; C57/BL6)並培養24小時。在5.2 M胍緩衝液中均質化每個孔中的組織及藉由ELISA評估A β_{1-42} 含量。由於A β 含量在多個切片會有幅度上變化，故針對每個測試孔實施同類型切片對照(sister section control)及將測試孔之含量與同類型切片含量標準化。

相較於陽性對照樣品，示例性本發明N3pGlu A β 抗體(201c及201cYD)及201c H3B具有明顯減小之A β_{1-42} 。陰性對照樣品具有清除率可忽略之沉積的A β_{1-42} 。因此，離體吞噬作用分析顯示示例性本發明N3pGlu A β 抗體可藉由離體吞噬作用清除斑塊。

活體內標靶接合(Target Engagement)

量測本發明之N3pGlu A β 抗體跨血腦障壁且結合至活體內沉積斑塊之能力。對老齡PDAPP轉基因小鼠(18.5至32個月大)腹膜內注射N3pGlu A β 抗體(201c)或陰性對照IgG。在第1天及第3天，每組六隻小鼠接受一次40 mg/kg注射。活體內標靶接合係在第6天測定，在第6天將小鼠殺死並採集腦以供組織化學分析。

活體內標靶接合之程度係以以下定量：活體內N3pGlu A β 抗體接合之呈陽性的面積百分比與同類型切片上之外源性3D6抗體免疫染色定義之總斑塊面積標準化 (TE比)。該TE比係藉由量測抗體所結合的面積百分比及將該值相對於可能標靶之總面積百分比(藉由同類型切片上的以陽性對照抗體(3D6)進行之外源性免疫組織化學所視像化的總沉積A β)標準化而

求得。

在基本上如上文所述之程序後，該201c抗體具有2.8%之TE比。該201c抗體證實海馬區中之活體內標靶接合且在皮質中達到有限的程度，然而，注射對照IgG之動物未顯示斑塊特異性染色。

活體內斑塊清除率

用具有201c或201c H3B之融合至鼠類恆定 κ 區及IgG2a Fc之LCVR及HCVR之嵌合替代抗體進行研究以評估老齡PDAPP小鼠中之活體內斑塊清除率。老齡PDAPP小鼠(21個月大，n=每組23至25隻)每週一次連續7週皮下注射12.5 mg/kg嵌合201c抗體、嵌合201c H3B抗體或對照IgG。對照老齡PDAPP小鼠(在研究開始時被殺死)用於評估治療性治療前預存在之沉積之程度。

總結該研究，量測血漿中之最終藥物濃度，及藉由ELISA評估腦之 $A\beta_{1-42}$ 濃度。老齡PDAPP小鼠處在斑塊上限，如藉由對照IgG的7-週治療期 $A\beta_{1-42}$ 之非顯著進一步增加所證實。相較於對照，201c嵌合抗體組及201c H3B嵌合抗體組顯示 $A\beta_{1-42}$ 顯著減小(分別地，26%， $p < 0.0182$ 及26%， $p = 0.0121$)。在7-週給藥期結束時量測抗體暴露濃度，及201c嵌合體具有91 $\mu\text{g/mL}$ 之濃度，及201c H3B具有56 $\mu\text{g/mL}$ 之濃度。該研究證實示例性嵌合N3pGlu $A\beta$ 抗體201c能夠降低活體內斑塊($A\beta_{1-42}$)。

不存在低親和力電漿結合

進行活體內研究以探究本發明抗-N3PG抗體(201c及201cYD)與血漿蛋白質之潛在的低親和力相互作用。使抗體201c、201cYD或201c H3B共價偶聯至Sephrose珠及在37°C下用10 ml正常人類血漿培養2小時，接著進行管柱層析。將珠/血漿混合物填充至管柱中並洗滌。用甘胺酸(pH 2.5)

使經選擇性結合之蛋白質溶離於不同溶離份中。然後，在高解析十二烷基硫酸鈉(SDS)-聚丙烯醯胺凝膠電泳(PAGE)梯度凝膠(4%至16%)上分析各溶離份。使用銀染色以使蛋白質視像化及切下所述譜帶且藉由質譜法分析。類似地，分析多種對照人類IgG1抗體。

在基本上如上文所述之程序後，銀染色凝膠之視像化證實相較於對照IgG1抗體，來自201c H3B抗體溶離之溶離份-5中存在富組胺酸醣蛋白(~64 kDa 譜帶)、纖維蛋白原 α -鏈(~60kDa 譜帶)及纖維蛋白原 β -鏈(~50kDa 譜帶)。相反地，相較於對照IgG及201c H3B抗體，201c及201cYD抗體對人類血漿蛋白質缺乏可觀的低親和結合。

離體T-細胞增殖EpiScreen分析

使用EpiScreen[®]離體人類T-細胞分析以量測人類CD4+ T細胞回應於示例性本發明N3pGlu A β 抗體(201c)或201c H3B抗體之活化(增殖、細胞激素分泌)。EpiScreen[®]使用來自最佳代表表現於歐洲/北美洲世界群體中之HLA-DR及DQ同種異型之數量及頻率之50位健康供體之樣品。該分析中包括兩個陽性對照：人類化A33(在臨床上顯示高程度免疫原性(73%)及在EpiScreen[®]分析中例行誘發20-30% T-細胞反應之臨床基準抗體)及KLH(匙孔螺血藍蛋白)(包含新抗原之類有絲分裂原蛋白質)。該分析中亦包括相匹配之緩衝液陰性對照。

自在時間進程(5-8天)期間所觀測到的所有陽性供體反應之平均值計算T-細胞增殖之百分比。陽性對照A33及KLH之T-細胞增殖百分比分別為20%及94%，及201c H3B之T-細胞增殖百分比為24%。然而，201c之T-細胞增殖百分比為10%。此等數據證實相較於陽性對照及201c H3B抗體，201c抗體具有低T-細胞反應率。

電腦模擬免疫原性分析

EpiMatrix[®] 分析掃描潛在T-細胞抗原決定基之蛋白質序列及使用算法以預測免疫原性。亦考量Tregitope含量及對負調節免疫原性反應之影響。藉由EpiMatrix[®] 分析抗體201c、201cYD及B12L(抗體B12L包含以SEQ ID NO:23表示之重鏈及以SEQ ID NO:24表示之輕鏈)之胺基酸序列。EpiMatrix[®]預測分數顯示於下表3中。

表3.EpiMatrix[®]分數

抗體	EpiMatrix 蛋白質分數	經Tregitope調整之 EpiMatrix蛋白質分數	預測T-依賴性 Ab反應
201c	39.14	-35.49	0.28%
201cYD	24.76	-49.87	0.00%
B12L	0.44	-17.92	4.03%

此等數據證實相較於B12L抗體，本發明之N3pGlu Aβ抗體(201c及201cYD)之預測T細胞依賴性抗體反應更低。

缺乏抗藥物抗體(ADA)識別

進行使用經生物素及釐標記之201c或經生物素及釐標記之201cYD之親和力捕捉溶離(ACE)橋接分析以評估針對LY3002813抗體之抗藥物抗體是否可結合至201c或201cYD。

在該分析格式中，ADA橋在兩種經標記之抗體(例如，經生物素及釐標記之201c)之間。然後，複合物 (經由經生物素標記之抗體)結合至經鏈黴抗生物素塗覆之板及偵測使用釐以在中型平臺中產生信號。若ADA不識別201c或201cYD抗體中任一者，則將不會產生信號。兔抗人類IgG最有可能優先結合至Fc，及用作陽性對照以顯示經標記之201c或201cYD可結合抗體。

針對LY3002813之抗體包括在LY3002813投與後自來自臨床試驗 (IST-MC-AACC NCT01837641)之兩個患者樣品親和力純化之抗體。此等患者已隨時間發展出針對LY3002813之ADA反應，如ACE橋中之陽性結合信號所顯示。

在基本上如上文所述之程序後，當偵測 201c 或 201cYD 對抗 LY3002813之抗體結合時，未觀測到高於背景之信號。此等數據證實人類中針對LY3002813之ADA不識別201c及201cYD。

序列

抗體201c、抗體201cYD及抗體201c H3B HCDR1(SEQ ID NO:1)

AASGFTFSSYPMS

抗體201c、抗體201cYD及抗體201c H3B HCDR2(SEQ ID NO:2)

AISGSGGSTYYADSVKG

抗體201c及抗體201cYD HCDR3(SEQ ID NO:3)

AREGGSGSYNGFDY

抗體201c及抗體201c H3B LCDR1(SEQ ID NO:4)

RASQSLGNWLA

抗體201cYD LCDR1(SEQ ID NO:5)

RASQSLGNYLA

抗體201c及抗體201c H3B LCDR2(SEQ ID NO:6)

YQASTLES

抗體201cYD LCDR2(SEQ ID NO:7)

YDASTLES

抗體201c、抗體201cYD及抗體201c H3B LCDR3(SEQ ID NO:8)

QHYKGSFWT

抗體201c及抗體201cYD HCVR(SEQ ID NO:9)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGSGSYYN
GFDYWGQGTLVTVSS

抗體201c及抗體201c H3B LCVR(SEQ ID NO:10)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTTTCRASQSLGNWLAWYQQKPGKAPKLLIYQASTLE
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQHYKGSFWTFGQGTKVEIK

抗體201cYD LCVR(SEQ ID NO:11)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTTTCRASQSLGNWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLE
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQHYKGSFWTFGQGTKVEIK

抗體201c及抗體201cYD重鏈(SEQ ID NO:12)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGSGSYYN
GFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
LAIEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCSV MHE
ALHNHYTQKSLSLSPG

抗體201c及抗體201c H3B輕鏈(SEQ ID NO:13)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTTTCRASQSLGNWLAWYQQKPGKAPKLLIYQASTLE
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQHYKGSFWTFGQGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSITLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

抗體201cYD輕鏈(SEQ ID NO:14)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTTTCRASQSLGNWLAWYQQKPGKAPKLLIYDASTLE
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQHYKGSFWTFGQGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSITLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

用於表現SEQ ID NO:12之抗體重鏈之示例性DNA(SEQ ID NO:15)

gaggtgcagctgttgagctctgggggaggccttggtacagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcact
ttagcagctatcctatgagctgggtccgccaggctccaagggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggtagtggtag
cacatactacgcagactccgtgaaggggccgggtcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacag
cctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgagagagggggggctcaggaggttattataacggctttgattattgggg
ccagggaaccctggtcaccgtctcctcagcctccaccaaggggcccatcggtcttcccgtagcaccctcctccaagagcacc
tggggggcacagcggccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgtcgtggaactcaggcggccctg
accagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactcctcagcagcgtgggtgaccgtgccctccagc
agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaaagcccagcaacaccaagggtggacaagaaagttgagcccaaate
ttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccacgcacctgaactcctgggggggaccgtcagttctcttccccccaaaaccc
aaggacaccctcatgatctcccggaccctgagggtcacatgcgtgggtgggtggacgtgagccacgaagaccctgagggtcaagtt
caactgggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcggggaggagcagtacaacagcagctaccgtgt
ggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaaagccctcccag
cccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggacg
agctgaccaagaaccagggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat
gggcagccgggagaacaactacaagaccacgcccccggtgtggaactccgacgggtccttctctatagcaagctcaccgtg
gacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtctccgtgatgcaggtctctgcacaaccactacacgcagaagag
cctctccctgtctccgggt

用於表現SEQ ID NO:13之抗體輕鏈之示例性DNA(SEQ ID NO:16)

gacatccagatgaccagctctcctccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccggggccagtcagagct
tggttaactgggtggcctgggtatcagcagaaaccagggaagccccctaaactcctgatctatcaggcgtctactttagaatctgggg
tcccatcaagattcagcggcagtggtatctgggacagaggtcactctcaccatcagcagcctgcagcctgatgattttgcaacttatt
actgccaacattataaagggtcttttggacgttcggccaagggaaggtggaaatcaaacggaccgtggctgcaccatctgtc
ttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataactctatcccagagaggcca
aagtacagtggaaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagca
cctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatca
gggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtg

用於表現SEQ ID NO:14之抗體輕鏈之示例性DNA(SEQ ID NO:17)

gacatccagatgacccagttctctccaccctgtctgeatctgtaggagacagagtcaccateacttgccggggccagtcagagct
tggtactatttggcctggatcagcagaaaccagggaagccctaaactctgatctatgatgcgtctactttagaatctggggt
cccatcaagattcagcggcagtggtctgggacagagttcactctaccatcagcagcctgcagcctgatgatttgcacttatta
ctgccaacattataaagggtcttttggacgtcggccaagggaaccaagggtggaaatcaaacggaccgtggctgcaccatctgtct
tcactctccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaa
agtacagtggaagggtgataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcac
ctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccatcag
ggcctgagctcgcctgcacaaagagctcaacaggggagagtg

抗體201c H3B HCDR3(SEQ ID NO:18)

AREGGSGSYFNGFDY

抗體201c H3B HCVR(SEQ ID NO:19)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGSGSYFNG
FDYWGOGTLVTVSS

抗體201c H3B重鏈(SEQ ID NO:20)

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYPMSWVRQAPGKGLEWVSAISGS
GGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGSGSYFNG
FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
KVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHE
ALHNHYTQKSLSLSPG

用於表現SEQ ID NO:20之抗體重鏈之示例性DNA(SEQ ID NO:21)

gaggtgcagctgttgaggtctgggggagggcttggtacagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcact
ttagcagctatcctatgagctgggtccgccaggtccaggggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggtagtggtag
cacatactacgcagactccgtgaagggccgggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacag
cctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgagagagggggggctcagggaagtattttaacggctttgattattggggc
caggggaacctgggtaccgtctctcagectccaccaaggggcccatcgggtctcccgtagcaccctctccaagagcactct
ggggggcacagcggccctgggtgcctgggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgtcgtggaactcaggcgcctga
ccagcggcgtgcacaccttcccgggtgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgggtgacctgacctccagca
gcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttagcccaaact
tgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcactgaactcctgggggggaccgtcagttctcttccccccaaaaccca
aggacacctcatgatctcccggaccttgaggtcacatgcgtgggtgggtggacgtgagccacgaagacctgagggtcaagttc
aactgggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaaagccgcggggaggagcagfacaacagcacgtacctgtg
gtcagcgtctcaccgtctgcaccaggactgggtgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaaagccctcccagc
ccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatccggggacga
gctgaccaagaaccagggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgcacatcgccgtggagtgggagagcaatg
ggcagccgggagaacaactacaagaccacgcccccggtgctggactccgacgggtccttcttctctatagcaagctcaccgtgg
acaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtctccgtgatgcatgagggtctgcacaaccactacacgcagaagagc
ctctccctgtctccgggt

N3pGlu Aβ (SEQ ID NO:22)

[pE]FRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

抗體B12L重鏈(SEQ ID NO:23)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINP
GSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQ
GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG

抗體B12L輕鏈(SEQ ID NO:24)

DIYMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAV
SKLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGGTKLEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSSTYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【序列表】

<110> 美國禮來大藥廠(Eli Lilly and Company)

<120> 抗－N3pGlu類澱粉 β 肽抗體及其用途

<140> TW107112023

<141> 2018-04-09

<150> US62/487550

<151> 2017-04-20

<160> 24

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 1

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Pro Met Ser
1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 2

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

Gly

<210> 3

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 3

Ala Arg Glu Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Gly Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Gly Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 5

Arg Ala Ser Gln Ser Leu Gly Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 6

Tyr Gln Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 7

Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8

Gln His Tyr Lys Gly Ser Phe Trp Thr
1 5

<210> 9
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Gly Asn Trp
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Lys Gly Ser Phe Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 11
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 11

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Gly Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Lys Gly Ser Phe Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 12
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 12

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
165				170				175							
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
180				185				190							
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
195				200				205							
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
210				215				220							
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
225				230				235				240			
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
245				250				255							
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
260				265				270							
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
275				280				285							
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
290				295				300							
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
305				310				315				320			
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
325				330				335							
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
340				345				350							
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val

355

360

365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370375380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385390395400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405410415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420425430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435440445

Ser Pro Gly

450

<210> 13

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 13

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

151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Gly Asn Trp

202530

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

354045

Tyr Gln Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<210> 14
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 14

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Gly Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Lys Gly Ser Phe Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 15
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 15
gaggatgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcttgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatccta tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagagggg 300

ggctcaggga gttattataa cggttttgat tattggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcttcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccgtag caccctcctc caagagcacc 420

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 540

tcttcaggac tctactcctt cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaagggtga caagaaagtt 660

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 720

gggggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg 780

acctctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 960

ggcaaggagt	acaagtgcaa	ggtctccaac	aaagccctcc	cagcccccat	cgagaaaacc	1020
atctccaaag	ccaaagggca	gccccgagaa	ccacaggtgt	acaccctgcc	cccatcccgg	1080
gacgagctga	ccaagaacca	ggtcagcctg	acctgcctgg	tcaaaggctt	ctatcccagc	1140
gacatcgccg	tggagtggga	gagcaatggg	cagccggaga	acaactacaa	gaccacgccc	1200
cccgtgctgg	actccgaagg	ctccttcttc	ctctatagca	agctcacctg	ggacaagagc	1260
aggtggcagc	aggggaacgt	cttctcatgc	tccgtgatgc	atgaggctct	gcacaaccac	1320
tacacgcaga	agagcctctc	cctgtctccg	ggt			1353

<210> 16
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 16	
gacatccaga tgaccagtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggccagtca gagtcttggg aactggttgg cctggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatcag gcgtctactt tagaatctgg ggtcccatca	180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gatgattttg caacttatta ctgccaacat tataaagggt ctttttggac gttcggccaa	300
gggaccaagg tggaaatcaa acggaccgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gc	642

<210> 17
<211> 642
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 17

gacatccaga	tgaccacgtc	tccttccacc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	gggccagtc	gagtcttgg	aactatitgg	cctggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaaactcct	gatctatgat	gcgtctactt	tagaatctgg	ggtcccatca	180
agattcagcg	gcagtggatc	tgggacagag	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gatgattttg	caacttatta	ctgccaacat	tataaagggt	ctttttggac	gttcggccaa	300
gggaccaagg	tggaaatcaa	acggaccgtg	gctgcaccat	ctgtcttcat	cttcccgcc	360
tctgatgagc	agttgaaatc	tggaaactgcc	tctgtttgtgt	gcctgctgaa	taactttctat	420
cccagagagg	ccaaagtaca	gtggaagggtg	gataacgccc	tccaatcggg	taactcccag	480
gagagtgtca	cagagcagga	cagcaaggac	agcacctaca	gcctcagcag	caccctgacg	540
ctgagcaaag	cagactacga	gaaacacaaa	gtctacgcct	gcgaagtcac	ccatcagggc	600
ctgagctcgc	ccgtcacaaa	gagcttcaac	aggggagagt	gc		642

<210> 18

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 18

Ala	Arg	Glu	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	Phe	Asn	Gly	Phe	Asp	Tyr
1			5					10						15

<210> 19

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 19

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Phe Asn Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

- <210> 20
- <211> 451
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成構築體

<400> 20

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

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

202530

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
354045

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65707580

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Ala Arg Glu Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Phe Asn Gly Phe Asp Tyr Trp
100105110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115120125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130135140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145150155160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165170175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180185190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195200205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210215220

Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
225					230					235					240
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
				245					250					255	
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
			260						265				270		
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
		275					280					285			
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
	290					295					300				
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
305					310					315					320
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
				325					330					335	
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
			340						345					350	
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
		355					360						365		
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
	370					375					380				
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
385					390					395					400
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
				405					410					415	
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val

420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
435	440	445
Ser Pro Gly		
450		
<210> 21		
<211> 1353		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成構築體		
<400> 21		
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc		60
tcttgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatccta tgagctgggt ccgccaggct		120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac		180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat		240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagagggg		300
ggctcaggga gttattttaa cggttttgat tattggggcc agggaaccct ggtcaccgtc		360
tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccgtag caccctcctc caagagcacc		420
tctggggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg		480
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca cttccccggc tgtcctacag		540
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc		600
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt		660
gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg		720
gggggaccgt cagtcttctt ctccccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg		780
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc		840
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag		900

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	960
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc	1020
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg	1080
gacgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc	1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgccc	1200
cccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc	1260
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggetct gcacaaccac	1320
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggt	1353

<210> 22
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 在位置 1 處的 Xaa =焦麩胺酸

<400> 22

Xaa	Phe	Arg	His	Asp	Ser	Gly	Tyr	Glu	Val	His	His	Gln	Lys	Leu	Val
1				5					10					15	

Phe	Phe	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Ser	Asn	Lys	Gly	Ala	Ile	Ile	Gly	Leu
			20					25					30		

Met	Val	Gly	Gly	Val	Val	Ile	Ala
		35				40	

<210> 23
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 23

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

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

180185190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195200205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210215220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225230235240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245250255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260265270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275280285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290295300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305310315320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325330335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340345350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355360365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370375380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 24
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 24

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種與人類N3pGlu Aβ結合之抗體，其包含輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，其中該LCVR包含具有SEQ ID NO:4之胺基酸序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:6之胺基酸序列的LCDR2及具有SEQ ID NO:8之胺基酸序列的LCDR3，且其中該HCVR包含具有SEQ ID NO:1之胺基酸序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HCDR2及具有SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HCDR3。

【請求項2】

如請求項1之抗體，其中該LCVR具有SEQ ID NO:10之胺基酸序列，且該HCVR具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列。

【請求項3】

如請求項1或2之抗體，其包含具有SEQ ID NO:13之胺基酸序列的輕鏈(LC)及具有SEQ ID NO:12之胺基酸序列的重鏈(HC)。

【請求項4】

如請求項3之抗體，其包含兩條LC及兩條HC，其中各LC之胺基酸序列為SEQ ID NO:13，且各HC之胺基酸序列為SEQ ID NO:12。

【請求項5】

一種與人類N3pGlu Aβ結合之抗體，其包含輕鏈可變區(LCVR)及重鏈可變區(HCVR)，其中該LCVR包含具有SEQ ID NO:5之胺基酸序列的LCDR1、具有SEQ ID NO:7之胺基酸序列的LCDR2及具有SEQ ID NO:8之胺基酸序列的LCDR3，且其中該HCVR包含具有SEQ ID NO:1之胺基酸序列的HCDR1、具有SEQ ID NO:2之胺基酸序列的HCDR2及具有SEQ ID NO:3之胺基酸序列的HCDR3。

【請求項6】

如請求項5之抗體，其包含具有SEQ ID NO:11之胺基酸序列的LCVR及具有SEQ ID NO:9之胺基酸序列的HCVR。

【請求項7】

如請求項5或6之抗體，其包含具有SEQ ID NO:14之胺基酸序列的LC及具有SEQ ID NO:12之胺基酸序列的HC。

【請求項8】

如請求項7之抗體，其包含兩條LC及兩條HC，其中各LC之胺基酸序列為SEQ ID NO:14，且各HC之胺基酸序列為SEQ ID NO:12。

【請求項9】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至8中任一項之抗體及一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。