I827405

(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 I827405 B**

(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：111148795 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 06 月 02 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/18 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01) *C12N15/13 (2006.01)*
A61K45/06 (2006.01) *G01N33/68 (2006.01)*

(30)優先權：2015/06/05 美國 62/171,693

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國
瑞士商ＡＣ免疫公司 (瑞士) AC IMMUNE S.A. (CH)
瑞士

(72)發明人：艾杜弗森　奧斯卡 ADOLFSSON, OSKAR (IS)；艾亞倫　蓋 AYALON, GAI (IL)；迪卡拉　丹尼爾　馬利 DICARA, DANIELLE MARIE (GB)；赫尼爾　伊西得洛 HOTZEL, ISIDRO (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 2014150877A2

審查人員：吳卓翰

申請專利範圍項數：34 項 圖式數：24 共 484 頁

(54)名稱

抗-ＴＡＵ抗體及使用方法

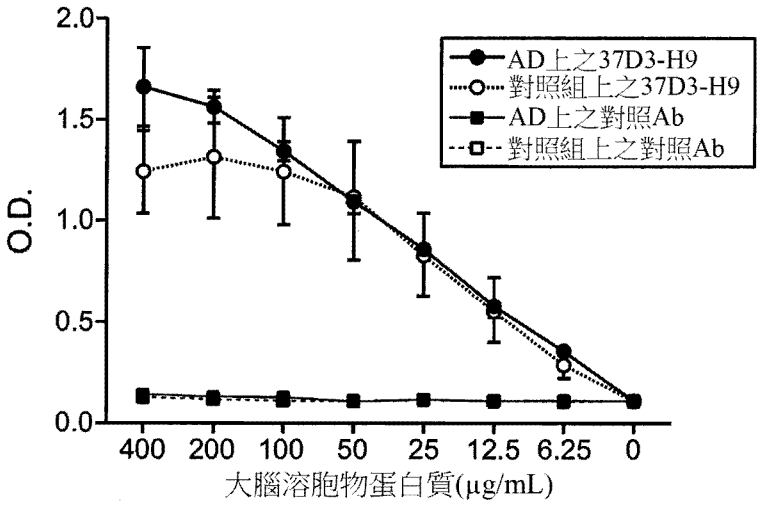
(57)摘要

本發明提供抗-Tau 抗體及使用其之方法。

The invention provides anti-Tau antibodies and methods of using the same.

指定代表圖：

【圖4A】



專利案號：111148795
原申請案號：110121322
公告本
I827405

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗-TAU抗體及使用方法

【英文發明名稱】

ANTI-TAU ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【中文】

本發明提供抗-Tau抗體及使用其之方法。

【英文】

The invention provides anti-Tau antibodies and methods of using the same.

【指定代表圖】

圖4A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗-TAU抗體及使用方法

【英文發明名稱】

ANTI-TAU ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【技術領域】

本發明係關於抗-Tau抗體及使用其之方法。

【先前技術】

神經原纖維纏結及神經纖維網線(NT)為阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease；AD)之主要神經病理學標誌。NT由已進行轉譯後修飾(包括磷酸化)之微管相關Tau蛋白構成，且藉由過磷酸化之Tau構象異構體的聚集而發展。AD與許多神經退化性tau蛋白病，尤其與某些類型之額顳葉型癡呆(FTD)共用此病理學。Tau蛋白似乎為AD及相關神經退化性tau蛋白病中認知喪失中的主要參與者。

靶向Tau蛋白之治療方法極少，且主要包含被認為使Tau磷酸化提高至病理性含量之激酶的抑制劑及阻斷過磷酸化Tau蛋白之細胞質聚集的化合物。此等方法受到各種特異性及功效缺點影響。需要靶向已知或推測造成神經退化性病症之病理性蛋白質構象異構體的額外治療劑。

【發明內容】

本發明提供抗-Tau抗體及使用其之方法。

在一些實施例中，提供結合於人類Tau的經分離之抗體，其中該抗體結合於單體Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau及磷酸化Tau。在一些實

施例中，抗體結合成熟人類Tau之胺基酸2至24內的抗原決定基。在一些實施例中，抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體。在一些實施例中，抗體為結合人類Tau之抗體片段。在一些實施例中，該人類Tau包含SEQ ID NO: 2之序列。

在一些實施例中，抗體包含：

a)包含選自SEQ ID NO: 12、22、282、292及342之胺基酸序列的HVR-H1；包含選自SEQ ID NO: 13、23、283、293及343之胺基酸序列的HVR-H2；及包含選自SEQ ID NO: 14、24、284、294及344之胺基酸序列的HVR-H3；或

b)包含選自SEQ ID NO: 72及302之胺基酸序列的HVR-H1；包含選自SEQ ID NO: 73及303之胺基酸序列的HVR-H2；及包含選自SEQ ID NO: 74及304之胺基酸序列的HVR-H3；

c)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 44之胺基酸序列的HVR-H3；

d)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列的HVR-H3；

e)包含SEQ ID NO: 212之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 213之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 214之胺基酸序列的HVR-H3；

f)包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列

的HVR-H3；或

g)包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗體包含：

a)包含選自SEQ ID NO: 15、25、285、295、345及468至556之胺基酸序列的HVR-L1；包含選自SEQ ID NO: 16、26、286、296及346之胺基酸序列的HVR-L2；及包含選自SEQ ID NO: 17、27、287、297及347之胺基酸序列的HVR-L3；

b)包含選自SEQ ID NO: 75及305之胺基酸序列的HVR-L1；包含選自SEQ ID NO: 76及306之胺基酸序列的HVR-L2；及包含選自SEQ ID NO: 77及307之胺基酸序列的HVR-L3；

c)包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 47之胺基酸序列的HVR-L3；

d)包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的HVR-L3；

e)包含SEQ ID NO: 215之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 217之胺基酸序列的HVR-L3；

f)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列的

HVR-L3；或

g)包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗體包含：

a)包含選自SEQ ID NO: 12、22、282、292及342之胺基酸序列的HVR-H1；包含選自SEQ ID NO: 13、23、283、293及343之胺基酸序列的HVR-H2；包含選自SEQ ID NO: 14、24、284、294及344之胺基酸序列的HVR-H3；包含選自SEQ ID NO: 15、25、285、295、345及468至556之胺基酸序列的HVR-L1；包含選自SEQ ID NO: 16、26、286、296及346之胺基酸序列的HVR-L2；及包含選自SEQ ID NO: 17、27、287、297及347之胺基酸序列的HVR-L3；

b)包含選自SEQ ID NO: 72及302之胺基酸序列的HVR-H1；包含選自SEQ ID NO: 73及303之胺基酸序列的HVR-H2；包含選自SEQ ID NO: 74及304之胺基酸序列的HVR-H3；包含選自SEQ ID NO: 75及305之胺基酸序列的HVR-L1；包含選自SEQ ID NO: 76及306之胺基酸序列的HVR-L2；及包含選自SEQ ID NO: 77及307之胺基酸序列的HVR-L3；

c)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 44之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 47之胺基酸序列的HVR-L3；

d)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的HVR-L3；

e)包含SEQ ID NO: 212之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 213之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 214之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 215之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 217之胺基酸序列的HVR-L3；

f)包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列的HVR-L3；或

g)包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗體包含：

a)包含與選自SEQ ID NO: 10、20、280、290及340之序列至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

b)包含與選自SEQ ID NO: 11、21、281、291及341之序列至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

c)如(a)中之VH及如(b)中之VL；

d)包含與選自SEQ ID NO: 70、300及452至459之序列至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

e)包含與選自SEQ ID NO: 71、301及460至467之序列至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

f) 如(d)中之VH及如(e)中之VL；

g)包含與SEQ ID NO: 40至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

h)包含與SEQ ID NO: 41至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

i) 如(g)中之VH及如(h)中之VL；

j) 包含與SEQ ID NO: 60至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

k)包含與SEQ ID NO: 61至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

l) 如(j)中之VH及如(k)中之VL；

m) 包含與SEQ ID NO: 210至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

n)包含與SEQ ID NO: 211至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

o)如(m)中之VH及如(n)中之VL；

p)包含與SEQ ID NO: 30至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

q)包含與SEQ ID NO: 31至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

r)如(p)中之VH及如(q)中之VL；

s)包含與SEQ ID NO: 50至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

t)包含與SEQ ID NO: 51至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；或

u)如(s)中之VH及如(t)中之VL。

在一些實施例中，抗體包含：

a)包含選自SEQ ID NO: 10、20、280、290及340之序列的重鏈可變區(VH)；

b)包含選自SEQ ID NO: 11、21、281、291及341之序列的輕鏈可變區(VL)；

c)如(a)中之VH及如(b)中之VL；

d)包含選自SEQ ID NO: 70、300及452至459之序列的重鏈可變區(VH)；

e)包含選自SEQ ID NO: 71、301及460至467之序列的輕鏈可變區(VL)；

f)如(d)中之VH及如(e)中之VL；

g)包含SEQ ID NO: 40之序列的重鏈可變區(VH)；

h)包含SEQ ID NO: 41之序列的輕鏈可變區(VL)；

i) 如(g)中之VH及如(h)中之VL；

j) 包含SEQ ID NO: 60之序列的重鏈可變區(VH)；

k)包含SEQ ID NO: 61之序列的輕鏈可變區(VL)；

l) 如(j)中之VH及如(k)中之VL；

m) 包含SEQ ID NO: 210之序列的重鏈可變區(VH)；

n)包含SEQ ID NO: 211之序列的輕鏈可變區(VL)；

o)如(m)中之VH及如(n)中之VL；

p)包含SEQ ID NO: 30之序列的重鏈可變區(VH)；

q)包含SEQ ID NO: 31之序列的輕鏈可變區(VL)；

r) 如(p)中之VH及如(q)中之VL；

s) 包含SEQ ID NO: 50之序列的重鏈可變區(VH)；

t) 包含SEQ ID NO: 51之序列的輕鏈可變區(VL)；或

u)如(s)中之VH及如(t)中之VL。

在一些實施例中，抗體包含有包含SEQ ID NO: 342之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 343之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 344之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 345之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 346之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 347之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗體包含有包含SEQ ID NO: 340之胺基酸序列的重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 341之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，抗體包含有包含SEQ ID NO: 348或SEQ ID NO: 602之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 349之胺基酸序列的輕鏈。

在一些實施例中，提供結合於人類Tau的經分離之抗體，其中該抗體包含有包含SEQ ID NO: 348或SEQ ID NO: 602之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 349之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，提供結合於人類Tau的經分離之抗體，其中該抗體包含有包含SEQ ID NO: 348之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 349之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，提供結合於人類Tau的經分離之抗體，其中該抗體包含有包含SEQ ID NO: 602之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 349之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，提供結合於人類Tau的經分離之抗體，其中該抗體包含有由SEQ ID NO: 348或SEQ ID NO: 602之胺基酸序列組成的重鏈及由SEQ ID NO: 349之胺基酸序列組成的輕鏈。在一些實施例中，提供結合於人類Tau的經分離之抗體，其中該抗體包含有由SEQ ID NO: 348之胺基酸序列組成的重鏈及由SEQ ID NO: 349之胺基酸序列組成的輕鏈。在一些實施例中，提供結合於人類Tau的經分離之抗體，其中該抗體包含有由SEQ ID NO: 602之胺基酸序列組成的重鏈及由SEQ ID NO: 349之胺基酸序列組成的輕鏈。

在一些實施例中，提供結合於人類Tau的經分離之抗體，其中該抗體結合成熟人類Tau之胺基酸19至33、19至42、28至44、37至51、100至114、109至123、118至132、154至168、172至177、217至231或397至411內的抗原決定基。

在一些實施例中，抗體包含：

a)包含SEQ ID NO: 112之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 113之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 114之胺基酸序列的HVR-H3；

b)包含SEQ ID NO: 132之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 133之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列的HVR-H3；

c)包含SEQ ID NO: 142之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 143之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 144之胺基酸序列的HVR-H3；

d)包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 153之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 154之胺基酸序列的HVR-H3；

e)包含SEQ ID NO: 162之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 163之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 164之胺基酸序列的HVR-H3；

f)包含SEQ ID NO: 252之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 253之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 254之胺基酸序列的HVR-H3；

g)包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的HVR-H3；

h)包含SEQ ID NO: 102之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 103之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 104之胺基酸序列的HVR-H3；

i)包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 173之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序

列的HVR-H3；

j) 包含SEQ ID NO: 192之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 193之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 194之胺基酸序列的HVR-H3；

k)包含SEQ ID NO: 242之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 243之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 244之胺基酸序列的HVR-H3；

l) 包含選自SEQ ID NO: 82、312、322及332之胺基酸序列的HVR-H1；包含選自SEQ ID NO: 83、313、323及333之胺基酸序列的HVR-H2；及包含選自SEQ ID NO: 84、314、324及334之胺基酸序列的HVR-H3；

m) 包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列的HVR-H3；

n)包含SEQ ID NO: 122之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 124之胺基酸序列的HVR-H3；

o)包含SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 183之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的HVR-H3；

p)包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 203之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的HVR-H3；

q)包含SEQ ID NO: 222之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 223之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 224之胺基酸序列的HVR-H3；

r)包含SEQ ID NO: 232之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 233之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 234之胺基酸序列的HVR-H3；或

s)包含SEQ ID NO: 262之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 263之胺基酸序列的HVR-H2；及包含SEQ ID NO: 264之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗體包含：

a)包含SEQ ID NO: 115之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 116之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 117之胺基酸序列的HVR-L3；

b)包含SEQ ID NO: 135之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 136之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 137之胺基酸序列的HVR-L3；

c)包含SEQ ID NO: 145之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 146之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 147之胺基酸序列的HVR-L3；

d)包含SEQ ID NO: 155之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 156之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 157之胺基酸序列的HVR-L3；

e)包含SEQ ID NO: 165之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID

NO: 166之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 167之胺基酸序列的HVR-L3；

f)包含SEQ ID NO: 255之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 256之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 257之胺基酸序列的HVR-L3；

g)包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列的HVR-L3；

h)包含SEQ ID NO: 105之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 106之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 107之胺基酸序列的HVR-L3；

i)包含SEQ ID NO: 175之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 177之胺基酸序列的HVR-L3；

j)包含SEQ ID NO: 195之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 196之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 197之胺基酸序列的HVR-L3；

k)包含SEQ ID NO: 245之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 246之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 247之胺基酸序列的HVR-L3；

l)包含選自SEQ ID NO: 85、315、325及335之胺基酸序列的HVR-L1；包含選自SEQ ID NO: 86、316、326及336之胺基酸序列的HVR-L2；及包含選自SEQ ID NO: 87、317、327及337之胺基酸序列

的HVR-L3；

m) 包含SEQ ID NO: 95之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列的HVR-L3；

n)包含SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的HVR-L3；

o)包含SEQ ID NO: 185之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 187之胺基酸序列的HVR-L3；

p)包含SEQ ID NO: 205之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 207之胺基酸序列的HVR-L3；

q)包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 226之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 227之胺基酸序列的HVR-L3；

r)包含SEQ ID NO: 235之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列的HVR-L3；或

s)包含SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗體包含：

a)包含SEQ ID NO: 112之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 113之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 114之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 115之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 116之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 117之胺基酸序列的HVR-L3；

b)包含SEQ ID NO: 132之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 133之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 135之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 136之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 137之胺基酸序列的HVR-L3；

c)包含SEQ ID NO: 142之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 143之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 144之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 145之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 146之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 147之胺基酸序列的HVR-L3；

d)包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 153之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 154之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 155之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 156之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 157之胺基酸序列的HVR-L3；

e)包含SEQ ID NO: 162之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 163之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 164之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 165之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ

ID NO: 166之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 167之胺基酸序列的HVR-L3；

f) 包含SEQ ID NO: 252之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 253之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 254之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 255之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 256之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 257之胺基酸序列的HVR-L3；或

g)包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列的HVR-L3；

h)包含SEQ ID NO: 102之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 103之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 104之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 105之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 106之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 107之胺基酸序列的HVR-L3；

i) 包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 173之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 175之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 177之胺基酸序列的HVR-L3；

j) 包含SEQ ID NO: 192之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID

NO: 193之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 194之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 195之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 196之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 197之胺基酸序列的HVR-L3；或

k)包含SEQ ID NO: 242之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 243之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 244之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 245之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 246之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 247之胺基酸序列的HVR-L3；

l) 包含選自SEQ ID NO: 82、312、322及332之胺基酸序列的HVR-H1；包含選自SEQ ID NO: 83、313、323及333之胺基酸序列的HVR-H2；包含選自SEQ ID NO: 84、314、324及334之胺基酸序列的HVR-H3；包含選自SEQ ID NO: 85、315、325及335之胺基酸序列的HVR-L1；包含選自SEQ ID NO: 86、316、326及336之胺基酸序列的HVR-L2；及包含選自SEQ ID NO: 87、317、327及337之胺基酸序列的HVR-L3；

m) 包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 95之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列的HVR-L3；

n)包含SEQ ID NO: 122之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 124之胺基酸序列

的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的HVR-L3；

o)包含SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 183之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 185之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 187之胺基酸序列的HVR-L3；

p)包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 203之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 205之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 207之胺基酸序列的HVR-L3；

q)包含SEQ ID NO: 222之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 223之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 224之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 226之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 227之胺基酸序列的HVR-L3；

r)包含SEQ ID NO: 232之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 233之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 234之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 235之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列的HVR-L3；或

s)包含SEQ ID NO: 262之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 263之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 264之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗體包含：

a)包含與SEQ ID NO: 110至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

b)包含與SEQ ID NO: 111至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

c)如(a)中之VH及如(b)中之VL；

d)包含與SEQ ID NO: 130至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

e)包含與SEQ ID NO: 131至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

f)如(d)中之VH及如(e)中之VL；

g)包含與SEQ ID NO: 140至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

h)包含與SEQ ID NO: 141至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

i)如(g)中之VH及如(h)中之VL；

j)包含與SEQ ID NO: 150至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

k)包含與SEQ ID NO: 151至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

l) 如(j)中之VH及如(k)中之VL；

m) 包含與SEQ ID NO: 160至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

n)包含與SEQ ID NO: 161至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；或

o)如(m)中之VH及如(n)中之VL；

p)包含與SEQ ID NO: 250至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

q)包含與SEQ ID NO: 251至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

r) 如(p)中之VH及如(q)中之VL；

s)包含與SEQ ID NO: 270至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

t) 包含與SEQ ID NO: 271至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

u)如(s)中之VH及如(t)中之VL；

v)包含與SEQ ID NO: 100至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

w) 包含與SEQ ID NO: 101至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；或

x)如(v)中之VH及如(w)中之VL；

y)包含與SEQ ID NO: 170至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

z)包含與SEQ ID NO: 171至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

aa) 如(y)中之VH及如(z)中之VL；

bb) 包含與SEQ ID NO: 190至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

cc) 包含與SEQ ID NO: 191至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

dd) 如(bb)中之VH及如(cc)中之VL；

ee) 包含與SEQ ID NO: 240至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

ff) 包含與SEQ ID NO: 241至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；或

gg) 如(ee)中之VH及如(ff)中之VL；

hh) 包含與選自SEQ ID NO: 80、310、320、330及446至451之序列至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

ii) 包含與選自SEQ ID NO: 81、311、321、331及442至445之序列至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

jj) 如(hh)中之VH及如(ii)中之VL；

kk) 包含與SEQ ID NO: 90至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

ll) 包含與SEQ ID NO: 91至少95%一致之序列的輕鏈可變區

(VL)；

mm) 如(kk)中之VH及如(ll)中之VL；

nn) 包含與SEQ ID NO: 120至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

oo) 包含與SEQ ID NO: 121至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

pp) 如(nn)中之VH及如(oo)中之VL；

qq) 包含與SEQ ID NO: 180至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

rr) 包含與SEQ ID NO: 181至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

ss) 如(qq)中之VH及如(rr)中之VL；

tt) 包含與SEQ ID NO: 200至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

uu) 包含與SEQ ID NO: 201至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

vv) 如(tt)中之VH及如(uu)中之VL；

ww) 包含與SEQ ID NO: 220至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

xx) 包含與SEQ ID NO: 221至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

yy) 如(ww)中之VH及如(xx)中之VL；

zz) 包含與SEQ ID NO: 230至少95%一致之序列的重鏈可變區

(VH)；

aaa) 包含與SEQ ID NO: 231至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

bbb) 如(zz)中之VH及如(aaa)中之VL；

ccc) 包含與SEQ ID NO: 260至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

ddd) 包含與SEQ ID NO: 261至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；或

eee) 如(ccc)中之VH及如(ddd)中之VL。

在一些實施例中，抗體包含：

a)包含SEQ ID NO: 110之序列的重鏈可變區(VH)；

b)包含SEQ ID NO: 111之序列的輕鏈可變區(VL)；

c)如(a)中之VH及如(b)中之VL；

d)包含SEQ ID NO: 130之序列的重鏈可變區(VH)；

e)包含SEQ ID NO: 131之序列的輕鏈可變區(VL)；

f) 如(d)中之VH及如(e)中之VL；

g)包含SEQ ID NO: 140之序列的重鏈可變區(VH)；

h)包含SEQ ID NO: 141之序列的輕鏈可變區(VL)；

i) 如(g)中之VH及如(h)中之VL；

j) 包含SEQ ID NO: 150之序列的重鏈可變區(VH)；

k)包含SEQ ID NO: 151之序列的輕鏈可變區(VL)；

l) 如(j)中之VH及如(k)中之VL；

m) 包含SEQ ID NO: 160之序列的重鏈可變區(VH)；

n)包含SEQ ID NO: 161之序列的輕鏈可變區(VL)；或

o)如(m)中之VH及如(n)中之VL；

p)包含SEQ ID NO: 250之序列的重鏈可變區(VH)；

q)包含SEQ ID NO: 251之序列的輕鏈可變區(VL)；

r) 如(p)中之VH及如(q)中之VL；

s)包含SEQ ID NO: 270之序列的重鏈可變區(VH)；

t) 包含SEQ ID NO: 271之序列的輕鏈可變區(VL)；或

u)如(s)中之VH及如(t)中之VL

v)包含SEQ ID NO: 100之序列的重鏈可變區(VH)；

w) 包含SEQ ID NO: 101之序列的輕鏈可變區(VL)；或

x)如(v)中之VH及如(w)中之VL；

y)包含SEQ ID NO: 170之序列的重鏈可變區(VH)；

z)包含SEQ ID NO: 171之序列的輕鏈可變區(VL)；

aa) 如(y)中之VH及如(z)中之VL；

bb) 包含SEQ ID NO: 190之序列的重鏈可變區(VH)；

cc) 包含SEQ ID NO: 191之序列的輕鏈可變區(VL)；

dd) 如(bb)中之VH及如(cc)中之VL；

ee) 包含SEQ ID NO: 240之序列的重鏈可變區(VH)；

ff) 包含SEQ ID NO: 241之序列的輕鏈可變區(VL)；

gg) 如(ee)中之VH及如(ff)中之VL；

hh) 包含選自SEQ ID NO: 80、310、320、330及446至451之序列的重鏈可變區(VH)；

ii) 包含選自SEQ ID NO: 81、311、321、331及442至445之序

列的輕鏈可變區(VL)；

jj) 如(hh)中之VH及如(ii)中之VL；

kk) 包含SEQ ID NO: 90之序列的重鏈可變區(VH)；

ll) 包含SEQ ID NO: 91之序列的輕鏈可變區(VL)；

mm) 如(kk)中之VH及如(ll)中之VL；

nn) 包含SEQ ID NO: 120之序列的重鏈可變區(VH)；

oo) 包含SEQ ID NO: 121之序列的輕鏈可變區(VL)；

pp) 如(nn)中之VH及如(oo)中之VL；

qq) 包含SEQ ID NO: 180之序列的重鏈可變區(VH)；

rr) 包含SEQ ID NO: 181之序列的輕鏈可變區(VL)；

ss) 如(qq)中之VH及如(rr)中之VL；

tt) 包含SEQ ID NO: 200之序列的重鏈可變區(VH)；

uu) 包含SEQ ID NO: 201之序列的輕鏈可變區(VL)；

vv) 如(tt)中之VH及如(uu)中之VL；

ww) 包含SEQ ID NO: 220之序列的重鏈可變區(VH)；

xx) 包含SEQ ID NO: 221之序列的輕鏈可變區(VL)；

yy) 如(ww)中之VH及如(xx)中之VL；

zz) 包含SEQ ID NO: 230之序列的重鏈可變區(VH)；

aaa) 包含SEQ ID NO: 231之序列的輕鏈可變區(VL)；

bbb) 如(zz)中之VH及如(aaa)中之VL；

ccc) 包含SEQ ID NO: 260之序列的重鏈可變區(VH)；

ddd) 包含SEQ ID NO: 261之序列的輕鏈可變區(VL)；或

eee) 如(ccc)中之VH及如(ddd)中之VL。

在本文所描述之任一實施例中，抗體可為IgG1或IgG4抗體。在本文所描述之任一實施例中，抗體可為IgG4抗體。在一些此類實施例中，抗體包含M252Y、S254T及T256E突變。在本文所描述之任一實施例中，抗體可包含S228P突變。在本文所描述之任一實施例中，抗體可包含S228P、M252Y、S254T及T256E突變。在本文所描述之任一實施例中，抗體可為包含S228P、M252Y、S254T及T256E突變之IgG4抗體。在一些實施例中，抗體為抗體片段。在本文所描述之任一實施例中，抗體可為包含S228P、M252Y、S254T及T256E突變且缺乏重鏈恆定區之C端離胺酸(des-K)的IgG4抗體。重鏈恆定區之C端離胺酸可例如在抗體純化期間移除，或藉由對編碼該抗體之核酸進行重組工程改造以使得不編碼C端離胺酸來移除。

在一些實施例中，提供一種結合人類Tau的經分離之抗體，其中該抗體以小於100 nM、小於75 nM或小於50 nM之K_D結合單體Tau、磷酸化Tau、非磷酸化Tau及寡聚Tau中之每一者。在一些實施例中，抗體結合食蟹獼猴Tau (SEQ ID NO: 4)。

在一些實施例中，提供一種經分離之核酸，其中該經分離之核酸編碼本文所描述之抗體。在一些實施例中，提供一種宿主細胞，其中該宿主細胞包含編碼本文所描述之抗體的經分離之核酸。在一些實施例中，提供一種產生抗體之方法，其包含在適合於產生該抗體之條件下培養宿主細胞。

在一些實施例中，提供一種免疫結合物，其中該免疫結合物包含本文所描述的經分離之抗體及治療劑。在一些實施例中，提供一種經標記之抗體，其包含本文所描述之抗體及可偵測標記。

在一些實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含本文所描述的經分離之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

在一些實施例中，提供一種治療Tau蛋白相關疾病之方法，其包含向患有Tau蛋白相關疾病之個體投與本文所描述之抗體或包含本文所描述之抗體的醫藥組合物。在一些實施例中，Tau蛋白相關疾病為tau蛋白病。在一些實施例中，tau蛋白病為神經退化性tau蛋白病。在一些實施例中，tau蛋白病係選自阿茲海默氏病、肌肉萎縮性側索硬化、帕金森氏病(Parkinson's disease)、庫-賈氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)、拳擊員癡呆、唐氏症候群(Down's Syndrome)、格施謝三氏症(Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease)、包涵體肌炎、朊病毒蛋白大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體17相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病(Hallevorden-Spatz disease)、多發性系統萎縮症、C型尼-皮二氏病(Niemann-Pick disease type C)、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病(Pick's disease)、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痺、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。在一些實施例中，tau蛋白病為阿茲海默氏病或進行性核上麻痺。

在一些實施例中，提供一種在個體中保持或提高認知記憶能力或減緩記憶喪失之方法，其包含投與本文所描述之抗體或包含本文所描述之抗體的醫藥組合物。

在一些實施例中，提供一種降低個體中Tau蛋白、非磷酸化Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白或過磷酸化Tau蛋白之含量的方法，其包含投與本文所描述之抗體或包含本文所描述之抗體的醫藥組合物。

在一些實施例中，提供本文所描述的經分離之抗體以用作藥劑。在一些實施例中，提供本文所描述的經分離之抗體以用於在個體中治療tau蛋白病。在一些實施例中，tau蛋白病為神經退化性tau蛋白病。在一些實施例中，tau蛋白病係選自阿茲海默氏病、肌肉萎縮性側索硬化、帕金森氏病、庫-賈氏病、拳擊員癡呆、唐氏症候群、格施謝三氏症、包涵體肌炎、朊病毒蛋白大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體17相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病、多發性系統萎縮症、C型尼-皮二氏病、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痺、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。在一些實施例中，tau蛋白病為阿茲海默氏病或進行性核上麻痺。

在一些實施例中，提供本文所描述的經分離之抗體以用於在個體中保持或提高認知記憶能力或減緩記憶喪失。在一些實施例中，提供本文所描述的經分離之抗體以用於降低個體中Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白、非磷酸化Tau蛋白或過磷酸化Tau蛋白之含量。

在一些實施例中，提供本文所描述之抗體的用途，其用於製造用於在個體中治療Tau蛋白相關疾病之藥劑。在一些實施例中，Tau蛋

白相關疾病為tau蛋白病。在一些實施例中，tau蛋白病為神經退化性tau蛋白病。在一些實施例中，tau蛋白病係選自阿茲海默氏病、肌肉萎縮性側索硬化、帕金森氏病、庫-賈氏病、拳擊員癡呆、唐氏症候群、格施謝三氏症、包涵體肌炎、朊病毒蛋白大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體17相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病、多發性系統萎縮症、C型尼-皮二氏病、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痺、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。在一些實施例中，tau蛋白病為阿茲海默氏病或進行性核上麻痺。

在一些實施例中，提供本文所描述之抗體的用途，其用於製造用於在個體中保持或提高認知記憶能力或減緩記憶喪失之藥劑。

在一些實施例中，提供一種偵測神經原纖維纏結、神經纖維網線或營養不良性神經炎之方法，其包含使樣本與本文所描述之抗體接觸。在一些實施例中，樣本為大腦樣本、腦脊髓液樣本或血液樣本。

在本文所描述之任一實施例中，方法或用途可包含與至少一種額外療法組合投與本文所描述之抗體。額外療法之非限制性實例包括神經藥物、皮質類固醇、抗生素、抗病毒劑及其他治療劑。此類其他治療劑包括(但不限於)其他抗-Tau抗體、針對澱粉樣蛋白-β之抗體、針對β-分泌酵素1 (「BACE1」)之抗體及β-分泌酵素1之抑制劑。

【圖式簡單說明】

圖1A-F. 使用ELISA將抗體結合於過磷酸化Tau (pTau)之結合與結合於非磷酸化Tau之結合相比較。結果以光學密度(O.D.)表示。

圖2A-E. 使用寡Tau及單Tau捕捉ELISA評估抗體與寡聚Tau之結合。結果以光學密度(O.D.)表示。

圖3. 使用西方墨點(WB)分析，所測試之三種泛Tau抗體展示其結合於來自阿茲海默氏病(AD)及匹配對照供體之大腦溶胞物中的可溶性Tau。使來自AD及對照大腦溶胞物之蛋白質提取物及六種重組人類Tau同功異構物在SDS-PAGE及用三種泛Tau抗體(37D3-H9、94B2-C1及125B11-H3)進行墨點法之膜上運行。具有AD樣本之色帶標記為AD18、AD24及AD27，且具有對照樣本之色帶標記為C25及C21。用六種重組人類Tau同功異構物運行之色帶標記為hTau序列梯。

圖4A-C. 使用Tau捕捉ELISA，泛Tau抗體展示其結合於來自AD及匹配對照供體之大腦溶胞物中的可溶性Tau。展示三種泛Tau抗體37D3-H9、94B2-C1及125B11-H3之資料。結果以光學密度(O.D.)，平均值±SD，N=2表示。

圖5. 展示37D3-H9以Fab形式(左圖)及以IgG形式(右圖)結合於與Biacore晶片表面共價偶合之人類Tau單體的感測圖譜。已應用1:1結合模型，且展示為重疊。x軸指示時間(單位=秒)。y軸指示共振單位(RU)。

圖6. 展示hu37D3-H9.v5樣本t=0 (左圖)及t=2週(右圖)結合於3.1、6.3、12.5、25、25、50及100 nM之人類Tau單體的重疊感測圖譜。已應用1:1結合模型，且亦展示於此圖中。x軸指示時間(單位=

秒)。y軸指示共振單位(RU)。

圖7. hu37D3-H9.v5及hu37D3-H9.v5 N28D分別結合於單體Tau(左圖展示hu37D3-H9.v5且中間圖展示hu37D3-H9.v5 N28D)及以1:1比率混合(右圖)之結合。x軸指示時間(單位=秒)。y軸指示共振單位(RU)。

圖8A-D.針對潛在改良之穩定性篩選90種37D3-H9變異體之親和力、穩定性指數及序列。為了清楚起見，在各實驗開始、中間及結束時運行的使用未應激對照抗體(hu37D3-H9.v5 hIgG1)所獲得之值展示在表之兩個部分中。

圖9. 展示輕鏈殘基28至33 (NGNTYF基元)之位置及殘基28與33之相對位置的37D3-H9 Fv區之結構模型。應注意，在hu37D3.v28.A4中突變為Leu之殘基33不鄰近不穩定Asn-28殘基。點線展示殘基Asn-28與Tyr-32之間的氫鍵。使用MOE套裝軟體(Chemical Computing Group)產生圖。

圖10展示在單次10 mg/kg靜脈內或腹膜內注射後，抗-Tau抗體37D3-H9在小鼠中之藥物動力學。

圖11展示在以1 mg/kg之劑量單次IV快速注射後hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P及hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在食蟹獼猴中之藥物動力學。

圖12A-C. 某些抗-Tau抗體與Tau片段之結合。(A)展示某些抗-Tau抗體與Tau片段1-15、10-24、19-33、28-42、37-51及46-60之結合。(B)抗體37D3-H9 mIgG2a與Tau片段10-44、10-24、2-24、2-34及全長Tau之結合。(C)抗體hu37D3-H9.v5 hIgG1與Tau片段10-44、10-24、2-24、2-34及全長Tau之結合。

圖13A-B. 在神經元-微神經膠質細胞共培養物中，效應功能對Tau毒性之影響。(A)在與各種抗體及寡聚Tau接觸之共培養物中的MAP2片段化百分比。(B)與各種抗體及寡聚Tau接觸之神經元(頂部圖)及神經元-微神經膠質細胞共培養物(底部圖)的影像。

圖14. 在投與抗-tau 37D3-H9 WT IgG2a或抗-tau 37D3-H9 DANG IgG2之小鼠的海馬區中的pTau212/214含量。

圖15. 人類與食蟹獼猴Tau序列之比較。指示針對抗體37D3-H9之抗原決定基。

圖16展示在單次10 mg/kg靜脈內或腹膜內注射後，抗-Tau抗體94B2-C1在小鼠中之藥物動力學。

圖17展示在單次10 mg/kg靜脈內或腹膜內注射後，抗-Tau抗體125B11-H3在小鼠中之藥物動力學。

圖18展示hu37D3-H9.v1、hu37D3-H9.v39、hu37D3-H9.v40及hu37D3-H9.v41之κ1輕鏈可變區的比對。

圖19A-B展示在以50 mg/kg單次IV注射指定抗體後，食蟹獼猴中之血漿抗體濃度(A)及CSF抗體濃度(B)。

圖20展示在以50 mg/kg單次IV注射指定抗體後，食蟹獼猴中之血漿總Tau濃度及血漿抗體濃度。

圖21A-D展示在以50 mg/kg單次IV注射hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P (A)及hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE (B)後2天及10天時，食蟹獼猴大腦各個區中之抗體濃度；大腦中之平均抗體濃度(C)；大腦:血漿抗體濃度% (D)。

圖22A-B展示以對數(A)及線性(B)標度繪製的，在以50 mg/kg單

次IV注射指定抗體後的各個時間點時食蟹獼猴大腦中之抗體濃度。

圖23A-E展示在以50 mg/kg單次IV注射指定抗體後的各個時間點時，在食蟹獼猴之海馬區(A)、小腦(B)、額皮質(C)、CSF (D)及血漿(E)中的抗體濃度。

圖24A-B展示在以50 mg/kg單次IV注射指定抗體後，在食蟹獼猴中隨時間變化之平均(A)及個別(B)血漿總Tau濃度。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2015年6月5日提交之美國臨時申請案第62/171,693號的優先權，其出於任何目的以全文引用之方式併入本文中。

I. 定義

出於本文之目的，「接受體人類構架」為包含來源於如下文所定義之人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之輕鏈可變域(VL)構架或重鏈可變域(VH)構架之胺基酸序列的構架。「來源於」人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之接受體人類構架可包含人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之相同胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列變化。在一些實施例中，胺基酸變化之數目為10個或10個以下、9個或9個以下、8個或8個以下、7個或7個以下、6個或6個以下、5個或5個以下、4個或4個以下、3個或3個以下或2個或2個以下。在一些實施例中，VL接受體人類構架之序列與VL人類免疫球蛋白構架序列或人類共同構架序列一致。

「親和力」係指分子(例如抗體)之單一結合位點與其結合搭配物(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和之強度。除非另外指示，否

則如本文所用，「結合親和力」係指反映結合對(例如抗體與抗原)成員之間的1:1相互作用的固有結合親和力。分子X對其搭配物Y之親和力一般可由解離常數(K_D)表示。可藉由此項技術中已知之常用方法(包括本文所描述之彼等方法)來量測親和力。用於量測結合親和力之特定說明性及例示性實施例描述於下文中。

「親和力成熟」抗體係指相較於在一或多個高變區(HVR)中不具有一或多個改變之親本抗體，具有此類改變之抗體，此等改變使抗體對抗原之親和力得到改良。

術語「抗-Tau抗體」及「結合於Tau之抗體」係指能夠以足夠親和力結合Tau之抗體，使得該抗體適用作靶向Tau之診斷劑及/或治療劑。在一些實施例中，抗-Tau抗體與無關之非Tau蛋白結合的程度小於該抗體與Tau之結合的約10%，如藉由例如放射免疫分析(RIA)所量測。在某些實施例中，結合於Tau之抗體的解離常數(K_D) ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如10^{-8} M或10^{-8} M以下，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。在某些實施例中，抗-Tau抗體結合於Tau之抗原決定基，該抗原決定基在來自不同物種之Tau中具保守性。除非另外特別指示，否則如本文所用，術語「抗-Tau抗體」及「結合於Tau之抗體」係指結合單體Tau、寡聚Tau及/或磷酸化Tau之抗體。在一些此類實施例中，抗-Tau抗體以類似之親和力，諸如以彼此相差不超過50倍之親和力結合於單體Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau及磷酸化Tau。在一些實施例中，結合單體Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau及磷酸化Tau之抗體稱為「泛Tau抗體」。

術語「抗體」在本文中以最廣泛意義使用且涵蓋各種抗體結構，包括(但不限於)單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現所需抗原結合活性即可。

「抗體片段」係指除完整抗體之外的分子，其包含完整抗體中結合該完整抗體所結合之抗原的部分。抗體片段之實例包括(但不限於) Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$；雙功能抗體；線抗體；單鏈抗體分子(例如scFv)；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

與參考抗體「結合於相同抗原決定基之抗體」係指在競爭分析中，阻斷參考抗體與其抗原之結合達50%或50%以上的抗體，且相反地，在競爭分析中，參考抗體阻斷該抗體與其抗原之結合達50%或50%以上。本文提供一種例示性競爭分析。

術語「嵌合」抗體係指重鏈及/或輕鏈之一部分來源於特定來源或物種，同時該重鏈及/或輕鏈之其餘部分來源於不同來源或物種的抗體。

抗體之「類別」係指其重鏈所具有之恆定域或恆定區的類型。存在五種主要類別之抗體：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且此等類別中之若干者可進一步分成子類(同型)，例如IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1及IgA_2。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱為α、δ、ε、γ及μ。

如本文所用之術語「細胞毒性劑」係指抑制或妨礙細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞之物質。細胞毒性劑包括(但不限於)放射性同位素(例如At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}及Lu之放射性同位素)；化學治療劑或藥物(例如甲胺喋呤

(methotrexate)、阿德力黴素(adriamicin)、長春花生物鹼(長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、依託泊苷(etoposide))、小紅莓(doxorubicin)、美法侖(melphalan)、絲裂黴素C (mitomycin C)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、道諾黴素(daunorubicin)或其他插入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，諸如溶核酶；抗生素；毒素，諸如小分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源之酶活性毒素，包括其片段及/或變異體；以及以下所揭示之各種抗腫瘤或抗癌劑。

「效應功能」係指可歸因於抗體之Fc區之彼等生物活性，其隨抗體同型變化。抗體效應功能之實例包括：C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調；及B細胞活化。

藥劑(例如醫藥調配物)之「有效量」係指以必要劑量及持續必要時間段有效達成所需治療或預防結果之量。

本文之術語「Fc區」用於定義含有恆定區之至少一部分的免疫球蛋白重鏈C端區。該術語包括原生序列Fc區及變異體Fc區。在一些實施例中，人類IgG重鏈Fc區自Cys226或自Pro230延伸至重鏈之羧基端。然而，Fc區之C端離胺酸(Lys447)可存在或可不存在。除非本文另外說明，否則Fc區或恆定區中胺基酸殘基之編號係根據EU編號系統，亦稱為EU索引，如Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版. 公共衛生署(Public Health Service), 美國國家衛生研究院(National Institutes of Health), Bethesda, MD, 1991中所描述。

「構架」或「FR」係指除高變區(HVR)殘基之外的可變域殘基。可變域之FR一般由四個FR域組成：FR1、FR2、FR3及FR4。因此，HVR及FR序列一般以以下序列出現在VH (或VL)中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用且係指結構基本上類似於原生抗體結構或具有含有如本文所定義之Fc區之重鏈的抗體。

術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且係指已引入外源核酸之細胞，包括此類細胞之後代。宿主細胞包括「轉型體」及「轉型細胞」，其包括初代轉型細胞及來源於其之後代(不考慮繼代次數)。後代之核酸含量與母細胞可能不完全相同，但可能含有突變。本文包括具有與針對原始轉型細胞所篩選或選擇相同的功能或生物活性之突變後代。

「人類抗體」為胺基酸序列對應於由人類或人類細胞產生或來源於利用人類抗體譜系或其他人類抗體編碼序列之非人類來源之抗體的胺基酸序列之抗體。人類抗體之此定義特定排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。

術語「可變區」或「可變域」係指抗體結合於抗原所涉及之抗體重鏈或輕鏈域。原生抗體之重鏈及輕鏈(分別為VH及VL)可變域一般具有類似的結構，其中各結構域均包含四個保守性構架區(FR)及三個高變區(HVR)。(參見例如Kindt等人，*Kuby Immunology*，第6版，W.H. Freeman and Co.，第91頁 (2007)。)單一VH或VL域可足以賦予抗原結合特異性。此外，結合特定抗原之抗體可使用來自結合該抗原

之抗體的VH或VL域分離以分別篩選互補VL或VH域之文庫。參見例如Portolano等人，*J. Immunol.* 150:880-887 (1993)；Clarkson等人，*Nature* 352:624-628 (1991)。

「人類共同構架」為表示所選人類免疫球蛋白VL或VH構架序列中最常出現之胺基酸殘基的構架。一般而言，人類免疫球蛋白VL或VH序列係選自可變域序列之子組。一般而言，序列子組為如Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第五版，NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991)，第1-3卷中之子組。在一些實施例中，對於VL，子組為如Kabat等人，同前文獻中之子組κI。在一些實施例中，對於VH，子組為如Kabat等人，同前文獻中之子組III。

「人類化」抗體係指包含來自非人類HVR之胺基酸殘基及來自人類FR之胺基酸殘基之嵌合抗體。在某些實施例中，人類化抗體將包含至少一個且通常兩個可變域之基本上全部，其中全部或基本上全部HVR (例如CDR)均對應於非人類抗體之HVR，且全部或基本上全部FR均對應於人類抗體之FR。人類化抗體視情況可包含來源於人類抗體之抗體恆定區的至少一部分。抗體(例如非人類抗體)之「人類化形式」係指已經歷人類化之抗體。

如本文所用之術語「高變區」或「HVR」係指抗體可變域中序列高變(「互補決定區」或「CDR」)及/或形成結構上定義之環(「高變環」)及/或含有抗原接觸性殘基(「抗原觸點」)的每個區域。一般而言，抗體包含六個HVR：三個在VH (H1、H2、H3)中，且三個在VL (L1、L2、L3)中。本文之例示性HVR包括：

(a) 出現在胺基酸殘基26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)及96-101 (H3)處之高變環(Chothia及Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))；

(b) 出現在胺基酸殘基24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3)處之CDR (Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版. 公共衛生署, 美國國家衛生研究院, Bethesda, MD (1991))；

(c) 出現在胺基酸殘基27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)及93-101 (H3)處之抗原觸點(MacCallum等人 *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996))；及

(d) (a)、(b)及/或(c)之組合，包括HVR胺基酸殘基46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)及94-102 (H3)。

除非另外指示，否則在本文中，根據Kabat等人, 同前文獻對可變域中之HVR殘基及其他殘基(例如FR殘基)進行編號。

「免疫結合物」為與一或多個異源分子，包括(但不限於)細胞毒性劑結合之抗體。

「個體(individual/subject)」為哺乳動物。哺乳動物包括(但不限於)家養動物(例如牛、羊、貓、狗及馬)、靈長類動物(例如人類及非人類靈長類動物，諸如猴)、家兔及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)。在某些實施例中，該個體(individual/subject)為人類。

「經分離之」抗體為已與其天然環境之組分分離的抗體。在一些實施例中，抗體純化達到大於95%或99%之純度，如藉由例如電泳

(例如SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細電泳法)或層析(例如離子交換或逆相HPLC)所測定。用於評估抗體純度之方法的綜述參見例如Flatman等人, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。

「經分離之」核酸係指已與其天然環境之組分分離的核酸分子。經分離之核酸包括通常含有核酸分子之細胞中所含有的核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或在不同於其天然染色體位置之染色體位置處。

「編碼抗-Tau抗體的經分離之核酸」係指編碼抗體重鏈及輕鏈(或其片段)之一或多種核酸分子，包括單一載體或各別載體中之此類核酸分子及存在於宿主細胞中之一或多個位置處的此類核酸分子。

如本文所用之術語「單株抗體」係指自基本上同質之抗體的群體獲得的抗體，亦即，除可能之變異抗體(例如含有天然存在之突變或在產生單株抗體製劑期間出現之突變的抗體，此類變異體一般以少量存在)以外，構成該群體之個別抗體相同及/或結合相同抗原決定基。相比於通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑，單株抗體製劑之各單株抗體係針對抗原上之單一決定子。因此，修飾語「單株」指示抗體之特徵為自基本上同質之抗體群體獲得，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生該抗體。舉例而言，根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術製得，包括(但不限於)融合瘤方法、重組DNA方法、噬菌體呈現方法及利用含有全部或部分人類免疫球蛋白基因座之轉殖基因動物的方法、用於製造本文所描述之單株抗體的此類方法及其他例示性方法。

「裸抗體」係指未與異源部分(例如，細胞毒性部分)或放射性標

記結合之抗體。裸抗體可以醫藥調配物形式存在。

「原生抗體」係指具有不同結構之天然存在之免疫球蛋白分子。舉例而言，原生IgG抗體為約150,000道爾頓(dalton)之雜四聚體醣蛋白，其由二硫鍵鍵結之兩條相同輕鏈及兩條相同重鏈構成。自N端至C端，各重鏈具有可變區(VH)，亦稱為可變重鏈域或重鏈可變域，繼而為三個恆定域(CH1、CH2及CH3)。類似地，自N端至C端，各輕鏈具有可變區(VL)，亦稱為可變輕鏈域或輕鏈可變域，繼而為恆定輕鏈(CL)域。抗體之輕鏈可基於其恆定域之胺基酸序列歸為兩種類型中之一種，稱為κ及λ。

術語「藥品說明書」用以指通常包括於治療性產品之商業包裝中的說明書，其含有關於與使用此類治療性產品有關之適應症、用法、劑量、投藥、組合療法、禁忌症及/或警告的資訊。

相對於參考多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」定義為在比對參考多肽序列與候選序列且必要時引入間隙以達成最大序列一致性百分比之後，且在不將保守性取代視為序列一致性之一部分之情況下，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。用於確定胺基酸序列一致性百分比之目的的比對可以此項技術之技能範圍內之各種方式達成，例如使用公開可獲得之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN或Megalign(DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定用於比對序列之適當參數，包括在所比較序列之全長內達成最大比對所需要的任何算法。然而，出於本文之目的，使用序列比較電腦程式ALIGN-2產生胺基酸序列一致性%值。ALIGN-2序列比較電腦程式由Genentech, Inc.創作，

且原始程式碼已隨使用者文件一起提交於美國版權局(U.S.Copyright Office), Washington D.C., 20559，其在美國版權局以美國版權登記號TXU510087登記。ALIGN-2程式可公開獲自Genentech, Inc., South San Francisco, California，或可自原始程式碼編寫。ALIGN-2程序經編寫可用於UNIX操作系統，包括數位UNIX V4.0D。所有序列比較參數均由ALIGN-2程序設定且不變化。

在採用ALIGN-2進行胺基酸序列比較之情形下，給定胺基酸序列A相對於、與或針對給定胺基酸序列B之胺基酸序列一致性% (或者，其可表述為與給定胺基酸序列B具有或包含一定胺基酸序列一致性%的給定胺基酸序列A)如下計算：

100乘以分率X/Y

其中X為在A與B之程式比對中藉由序列比對程式ALIGN-2評為一致匹配的胺基酸殘基之數目，且其中Y為B中之胺基酸殘基的總數目。應瞭解，在胺基酸序列A之長度與胺基酸序列B之長度不相等的情況下，A相對於B之胺基酸序列一致性%與B相對於A之胺基酸序列一致性%將不相等。除非另外特定陳述，否則本文所用之所有胺基酸序列一致性%值係如前一段落中剛剛所描述使用ALIGN-2電腦程式獲得。

術語「醫藥調配物」係指所呈形式允許其中所含活性成分之生物活性有效發揮，且不含對調配物將投與之個體具有不可接受毒性之額外組分的製劑。

「醫藥學上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成分外之對個體無毒的成分。醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於)緩衝劑、

賦形劑、穩定劑或防腐劑。

除非另外指示，否則如本文所用，術語「Tau」係指來自任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠)的任何原生Tau蛋白。該術語涵蓋「全長」未經處理之Tau以及由在該細胞中處理產生之任何形式之Tau。該術語亦涵蓋天然存在之Tau變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。

如本文所用，術語「pTau」係指其中絲胺酸、蘇胺酸或酪胺酸殘基由蛋白激酶藉由加成共價鍵結之磷酸根基團而磷酸化的Tau。在一些實施例中，pTau在絲胺酸上或在蘇胺酸殘基上磷酸化。在一些實施例中，pTau在位置409處之絲胺酸及/或位置404處之絲胺酸上磷酸化。在一些實施例中，pTau在位置409處之絲胺酸上磷酸化。

如本文所用，術語「可溶性Tau」或「可溶性Tau蛋白」係指由以下組成的蛋白質：均完全溶解的Tau蛋白/肽單體或Tau樣肽/蛋白質、或經修飾或截短之Tau肽/蛋白質或Tau肽/蛋白質單體之其他衍生物及Tau蛋白寡聚物。「可溶性Tau」特別排除神經原纖維纏結(NFT)。

如本文所用，術語「不可溶Tau」係指多個聚集的Tau肽或蛋白質單體、或Tau樣肽/蛋白質、或經修飾或截短之Tau肽/蛋白質或Tau肽/蛋白質之其他衍生物，其形成活體外在水性介質中及活體內在哺乳動物或人體中(更特定而言在大腦中)不可溶的寡聚或聚合結構；但尤其係指多個聚集的Tau單體或經修飾或截短之Tau肽/蛋白質或其衍生物，其分別在哺乳動物或人體中(更特定而言在大腦中)不可溶。特定言之，「不可溶Tau」包括神經原纖維纏結(NFT)。

如本文所用，術語「單體Tau」或「Tau單體」係指在水性介質中

完全溶解而無聚集複合物之Tau蛋白。

如本文所用，術語「聚集Tau」、「寡聚Tau」及「Tau寡聚物」係指多個聚集的Tau肽或蛋白質單體、或Tau樣肽/蛋白質、或經修飾或截短之Tau肽/蛋白質或Tau肽/蛋白質之其他衍生物，其形成活體外在水性介質中及活體內在哺乳動物或人體中(更特定而言在大腦中)不可溶或可溶的寡聚或聚合結構；但尤其係指多個聚集的Tau單體或經修飾或截短之Tau肽/蛋白質或其衍生物，其分別在哺乳動物或人體中(更特定而言在大腦中)不可溶或可溶。

術語「pTau PHF」、「PHF」及「成對螺旋纖絲」在本文中同義地使用且係指以在電子顯微鏡檢查上可見之160 nm週期性纏繞成螺旋的纖絲對。寬度在10與22 nm之間變化。PHF為阿茲海默氏病(AD)之神經原纖維纏結及神經纖維網線中之優勢結構。PHF亦可見於一些但並非所有的與神經炎斑塊相關聯之營養不良神經突。PHF之主要組分為過磷酸化形式之微管相關蛋白質tau。PHF可部分地由二硫鍵連接的反平行過磷酸化之Tau蛋白構成。PHF Tau可截去其C端20個胺基酸殘基。PHF形成之潛在機制不確定，但Tau之過磷酸化可使其與微管分離，從而增加自其中可在神經元內側形成PHF的可溶性Tau集合。

如本文所用，「治療(treatment)」(及其語法變化形式，諸如「治療(treat)」或「治療(treating)」)係指臨床介入以試圖改變所治療個體之自然病程，且可為實現預防或在臨床病理學病程中進行。所需治療作用包括(但不限於)預防疾病發生或復發、緩解症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理性後果、預防癌轉移、降低疾病進程速率、改善或緩和疾病病況及緩解或改善預後。在一些實施例中，本發明之抗體用

於延遲疾病發展或減慢疾病進程。

如本文所用之術語「早期阿茲海默氏病」或「早期AD」(例如「診斷為患有早期AD之患者」或「罹患早期AD之患者」包括患有歸因於AD之輕度認知障礙(諸如記憶缺損)的患者及具有AD生物標記物之患者，例如澱粉樣蛋白陽性患者。

如本文所用之術語「輕度阿茲海默氏病」或「輕度AD」(例如「診斷為患有輕度AD之患者」)係指其特徵在於MMSE評分為20至26之AD階段。

如本文所用之術語「輕度至中度阿茲海默氏病」或「輕度至中度AD」涵蓋輕度及中度AD兩者，且其特徵在於MMSE評分為18至26。

如本文所用之術語「中度阿茲海默氏病」或「中度AD」(例如「診斷為患有中度AD之患者」)係指其特徵在於MMSE評分為18至19之AD階段。

術語「MMSE」係指小型精神狀態檢查(Mini Mental State Examination)，其提供介於1與30之間的評分。參見Folstein等人, 1975, J. Psychiatr. Res. 12:189-98。26及26以下之評分一般視為指示缺損。相對於另一個具有較低評分之個體，MMSE上數值評分愈低，所測試之患者的缺損或障礙愈大。MMSE評分之增加可指示患者病狀之改善，而MMSE評分之減少可指示患者病狀之惡化。

如本文所用，術語「載體」係指一種核酸分子，其能夠傳播其所連接之另一種核酸分子。該術語包括呈自我複製核酸結構之載體以及併入已引入其之宿主細胞之基因組中的載體。某些載體能夠導引其

可操作地連接之核酸的表現。此類載體在本文中稱為「表現載體」。

II. 組合物及方法

提供結合Tau之抗體。在一些實施例中，本發明之抗體結合Tau，結合單體Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau及磷酸化Tau。在一些實施例中，本發明之抗體結合於成熟人類Tau之胺基酸2至24內的抗原決定基。在一些實施例中，本發明之抗體結合於Tau胺基酸2至24內之抗原決定基，且結合單體Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau及磷酸化Tau。在一些實施例中，抗體結合具有序列AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK (SEQ ID NO: 2)或由其組成之人類Tau的抗原決定基。在一些實施例中，抗體結合具有序列AEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRK (SEQ ID NO: 4)或由其組成之食蟹獼猴Tau的抗原決定基。在一些實施例中，抗體結合具有序列AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK (SEQ ID NO: 2)或由其組成之人類Tau的抗原決定基及具有序列AEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRK (SEQ ID NO: 4)或由其組成之食蟹獼猴Tau的抗原決定基。在一些實施例中，本發明之抗體結合於成熟人類Tau之胺基酸19至33、19至42、37至51、100至114、118至132或172至177內的抗原決定基。在一些實施例中，本發明之抗體結合於成熟人類Tau之胺基酸19至33、19至42、37至51、100至114、118至132或172至177內的抗原決定基，且結合單體Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau及磷酸化Tau。

本發明之抗體適用於例如診斷或治療神經退化性疾病。

A. 例示性抗-Tau抗體

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四

個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含選自SEQ ID NO: 12、22、282、292及342之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含選自SEQ ID NO: 13、23、283、293及343之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含選自SEQ ID NO: 14、24、284、294及344之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含選自SEQ ID NO: 15、25、285、295、345及468至556之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含選自SEQ ID NO: 16、26、286、296及346之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO: 17、27、287、297及347之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 342之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 343之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 344之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 345之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 346之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 347之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含選自SEQ ID NO: 72及302之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含選自SEQ ID NO: 73及303之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含選自SEQ ID NO: 74及304之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含選自SEQ ID NO: 75及305之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含選自SEQ ID NO: 76及306之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO: 77及307之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含選自SEQ ID NO: 82、

312、322及332之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含選自SEQ ID NO: 83、313、323及333之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含選自SEQ ID NO: 84、314、324及334之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含選自SEQ ID NO: 85、315、325及335之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含選自SEQ ID NO: 86、316、326及336之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO: 87、317、327及337之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 44之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 47之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列的HVR-

L2；及(f)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 72之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 73之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 74之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 82之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 83之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 84之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 85之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 95之

胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 102之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 103之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 104之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 105之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 106之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 107之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 112之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 113之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 114之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 115之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 116之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 117之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 122之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 124之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 132之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 133之胺基酸序列的HVR-H2；

(c)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 135之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 136之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 137之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 142之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 143之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 144之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 145之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 146之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 147之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 153之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 154之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 155之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 156之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 157之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 162之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 163之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 164之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 165之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 166之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 167之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 172之胺基酸

序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 173之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 175之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 177之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 183之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 185之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 187之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 192之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 193之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 194之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 195之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 196之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 197之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 203之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 205之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 207之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四

個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 212之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 213之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 214之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 215之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 217之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 222之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 223之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 224之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 226之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 227之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 232之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 233之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 234之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 235之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 242之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 243之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 244之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 245之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 246之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 247之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 252之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 253之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 254之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 255之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 256之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 257之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 262之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 263之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 264之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 283之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 284之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的

HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 287之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 292之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 293之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 294之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 295之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 297之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 302之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 303之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 304之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 305之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 306之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 307之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 312之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 313之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 314之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 315之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 316之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 317之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 322之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 323之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 324之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO:

325之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 326之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 327之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個、三個、四個、五個或六個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 332之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 333之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 334之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 335之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 336之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 337之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含選自SEQ ID NO: 12、22、282、292及342之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含選自SEQ ID NO: 13、23、283、293及343之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含選自SEQ ID NO: 14、24、284、294及344之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含選自SEQ ID NO: 12、22、282、292及342之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含選自SEQ ID NO: 13、23、283、293及343之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含選自SEQ ID NO: 14、24、284、294及344之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 342之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 343之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 344之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 342之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 343之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 344之胺基酸序列的

HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含選自SEQ ID NO: 72及302之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含選自SEQ ID NO: 73及303之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含選自SEQ ID NO: 74及304之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含選自SEQ ID NO: 72及302之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含選自SEQ ID NO: 73及303之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含選自SEQ ID NO: 74及304之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含選自SEQ ID NO: 82、312、322及332之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含選自SEQ ID NO: 83、313、323及333之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含選自SEQ ID NO: 84、314、324及334之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含選自SEQ ID NO: 82、312、322及332之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含選自SEQ ID NO: 83、313、323及333之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含選自SEQ ID NO: 84、314、324及334之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 44之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 44之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 72之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含

SEQ ID NO: 73之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 74之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 72之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 73之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 74之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 82之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 83之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 84之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 82之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 83之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 84之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 102之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 103之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 104之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含

SEQ ID NO: 102之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 103之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 104之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 112之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 113之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 114之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 112之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 113之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 114之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 122之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 124之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 122之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 124之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 132之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 133之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 132之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 133之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列的

HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 142之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 143之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 144之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 142之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 143之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 144之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 153之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 154之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 153之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 154之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 162之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 163之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 164之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 162之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 163之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 164之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以

下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 173之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 173之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 183之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 183之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 192之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 193之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 194之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 192之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 193之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 194之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 203之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 204

之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 203之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 212之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 213之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 214之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 212之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 213之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 214之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 222之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 223之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 224之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 222之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 223之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 224之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 232之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 233之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 234之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 232之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 233之

胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 234之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 242之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 243之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 244之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 242之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 243之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 244之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 252之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 253之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 254之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 252之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 253之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 254之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 262之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 263之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 264之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 262之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 263之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 264之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 283之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 284之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 283之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 284之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 292之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 293之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 294之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 292之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 293之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 294之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 302之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含

SEQ ID NO: 303之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 304之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 302之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 303之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 304之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 312之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 313之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 314之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 312之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 313之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 314之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 322之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 323之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 324之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 322之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 323之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 324之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 332之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 333之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 334之胺基酸序列的HVR-H3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含

SEQ ID NO: 332之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 333之胺基酸序列的HVR-H2；及(c)包含SEQ ID NO: 334之胺基酸序列的HVR-H3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含選自SEQ ID NO: 15、25、285、295、345及468至556之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含選自SEQ ID NO: 16、26、286、296及346之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含選自SEQ ID NO: 17、27、287、297及347之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含選自SEQ ID NO: 15、25、285、295、345及468至556之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含選自SEQ ID NO: 16、26、286、296及346之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含選自SEQ ID NO: 17、27、287、297及347之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 345之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 346之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 347之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 345之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 346之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 347之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含選自SEQ ID NO: 75及305之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含選自SEQ ID NO: 76及306之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含選自SEQ ID NO: 77及307之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施

例中，抗-Tau抗體包含(a)包含選自SEQ ID NO: 75及305之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含選自SEQ ID NO: 76及306之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含選自SEQ ID NO: 77及307之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含選自SEQ ID NO: 85、315、325及335之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含選自SEQ ID NO: 86、316、326及336之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含選自SEQ ID NO: 87、317、327及337之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含選自SEQ ID NO: 85、315、325及335之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含選自SEQ ID NO: 86、316、326及336之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含選自SEQ ID NO: 87、317、327及337之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 47之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 46之胺

基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 47之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 85之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 85之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 95之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 95之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 105之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 106之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 107之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 105之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 106之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 107之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 115之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含

SEQ ID NO: 116之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 117之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 115之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 116之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 117之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 135之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 136之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 137之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 135之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 136之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 137之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 145之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 146之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 147之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含

SEQ ID NO: 145之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 146之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 147之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 155之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 156之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 157之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 155之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 156之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 157之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 165之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 166之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 167之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 165之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 166之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 167之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 175之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 177之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 175之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 177之胺基酸序列的

HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 185之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 187之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 185之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 187之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 195之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 196之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 197之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 195之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 196之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 197之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 205之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 207之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 205之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 207之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以

下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 215之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 217之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 215之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 217之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 226之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 227之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 226之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 227之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 235之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 235之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 245之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 246之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 247

之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 245之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 246之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 247之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 255之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 256之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 257之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 255之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 256之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 257之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 276之

胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 287之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 287之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 295之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 297之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 295之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 297之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 305之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 306之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 307之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 305之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 306之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 307之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 315之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 316之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 317之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 315之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 316之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 317之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 325之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 326之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 327之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 325之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 326之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 327之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含至少一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 335之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 336之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 337之胺基酸序列的HVR-L3。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 335之胺基酸序列的HVR-L1；(b)包含SEQ ID NO: 336之胺基酸序列的HVR-L2；及(c)包含SEQ ID NO: 337之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含選自SEQ ID NO: 12、22、282、292及342之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含選自SEQ ID

NO: 13、23、283、293及343之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含選自SEQ ID NO: 14、24、284、294及344之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含選自SEQ ID NO: 15、25、285、295、345及468至556之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含選自SEQ ID NO: 16、26、286、296及346之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO: 17、27、287、297及347之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 342之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 343之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 344之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 345之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 346之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 347之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含選自SEQ ID NO: 72及302之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含選自SEQ ID NO: 73及303之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含選自SEQ ID NO: 74及304之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含選自SEQ ID NO: 75及305之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含選自SEQ ID NO: 76及306之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO: 77及307之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含選自SEQ ID NO: 82、312、322及332之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含選自SEQ ID NO: 83、313、323及333之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含選自SEQ ID NO: 84、314、324及334之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含選自SEQ ID NO: 85、315、325及335之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含選自

SEQ ID NO: 86、316、326及336之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含選自SEQ ID NO: 87、317、327及337之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 44之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 47之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 72之胺基

酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 73之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 74之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 82之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 83之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 84之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 85之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 86之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 87之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 92之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 95之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 102之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 103之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 104之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 105之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 106之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 107之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 112之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 113之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 114之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ

ID NO: 115之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 116之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 117之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 122之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 123之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 124之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 125之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 126之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 127之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 132之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 133之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 134之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 135之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 136之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 137之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 142之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 143之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 144之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 145之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 146之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 147之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 153之胺基酸序列的HVR-

H2；(c)包含SEQ ID NO: 154之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 155之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 156之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 157之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 162之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 163之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 164之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 165之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 166之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 167之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 172之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 173之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 174之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 175之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 176之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 177之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 182之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 183之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 184之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 185之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 186之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 187之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 192之胺基

酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 193之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 194之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 195之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 196之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 197之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 203之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 205之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 207之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 212之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 213之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 214之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 215之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 217之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 222之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 223之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 224之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 226之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 227之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 232之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 233之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 234之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 235之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 236之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 237之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 242之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 243之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 244之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 245之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 246之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 247之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 252之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 253之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 254之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 255之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 256之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 257之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 262之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 263之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 264之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 265之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 266之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 267之胺基酸序列的HVR-

L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 272之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 274之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 275之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 276之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 277之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 283之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 284之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 287之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 292之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 293之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 294之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 295之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 297之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 302之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 303之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 304之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 305之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 306之胺基

酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 307之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 312之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 313之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 314之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 315之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 316之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 317之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 322之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 323之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 324之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 325之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 326之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 327之胺基酸序列的HVR-L3。

在一些實施例中，抗-Tau抗體包含(a)包含SEQ ID NO: 332之胺基酸序列的HVR-H1；(b)包含SEQ ID NO: 333之胺基酸序列的HVR-H2；(c)包含SEQ ID NO: 334之胺基酸序列的HVR-H3；(d)包含SEQ ID NO: 335之胺基酸序列的HVR-L1；(e)包含SEQ ID NO: 336之胺基酸序列的HVR-L2；及(f)包含SEQ ID NO: 337之胺基酸序列的HVR-L3。

在任一上述實施例中，抗-Tau抗體為人類化抗體。在一些實施例中，抗-Tau抗體包含如任一上述實施例中之HVR且進一步包含接受體人類構架，例如人類免疫球蛋白構架或人類共同構架。

在另一態樣中，抗-Tau抗體包含與SEQ ID NO: 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330或340之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的重鏈可變域(VH)序列。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VH序列含有相對於參考序列之取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗-Tau抗體保留與Tau結合之能力。在某些實施例中，在SEQ ID NO: 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330或340中總計1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗-Tau抗體包含SEQ ID NO: 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330或340中之VH序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一個特定實施例中，VH包含一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 12、22、32、42、52、62、72、82、92、102、112、122、132、142、152、162、172、182、192、202、212、222、232、242、252、262、272、282、292、302、312、322、332或342之胺基酸序列的HVR-H1，(b)包含SEQ ID NO: 13、23、33、43、53、63、73、83、93、100、113、

123、133、143、153、163、173、183、193、203、213、223、233、243、253、263、273、283、293、303、313、323、333或343之胺基酸序列的HVR-H2，及(c)包含SEQ ID NO: 14、24、34、44、54、64、74、84、94、104、114、124、134、144、154、164、174、184、194、204、214、224、234、244、254、264、274、284、294、304、314、324、334或344之胺基酸序列的HVR-H3。

在另一態樣中，抗-Tau抗體包含與SEQ ID NO: 11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、201、211、221、231、241、251、261、271、281、291、301、311、321、331或341之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的輕鏈可變域(VL)序列。在某些實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之VL序列含有相對於參考序列之取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗-Tau抗體保留與Tau結合之能力。在某些實施例中，在SEQ ID NO: 11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、201、211、221、231、241、251、261、271、281、291、301、311、321、331或341中總計1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在HVR外側之區中(亦即在FR中)。視情況，抗-Tau抗體包含SEQ ID NO: 11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、201、211、221、231、241、251、261、271、281、291、301、311、321、331或341中之VL

序列，包括該序列之轉譯後修飾。在一個特定實施例中，VL包含一個、二個或三個選自以下之HVR：(a)包含SEQ ID NO: 15、25、35、45、55、65、75、85、95、105、115、125、135、145、155、165、175、185、195、205、215、225、235、245、255、265、275、285、295、305、315、325、335或345之胺基酸序列的HVR-L1，(b)包含SEQ ID NO: 16、26、36、46、56、66、76、86、96、106、116、126、136、146、156、166、176、186、196、206、216、226、236、246、266、266、276、286、296、306、316、326、336或346之胺基酸序列的HVR-L2，及(c)包含SEQ ID NO: 17、27、37、47、57、67、77、87、97、107、117、127、137、147、157、167、177、187、197、207、217、227、237、247、267、277、277、287、297、307、317、327、337或347之胺基酸序列的HVR-L3。

在另一態樣中，提供一種抗-Tau抗體，其中該抗體包含如上文所提供之任一實施例中的VH及如上文所提供之任一實施例中的VL。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 280及SEQ ID NO: 281中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 290及SEQ ID NO: 291中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 300及SEQ ID NO: 301中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 310及SEQ ID NO: 311中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 320及SEQ ID NO: 321中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體

包含分別在SEQ ID NO: 330及SEQ ID NO: 331中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗體包含分別在SEQ ID NO: 340及SEQ ID NO: 341中之VH及VL序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。

在一些實施例中，提供一種抗-Tau抗體，其中該抗體包含有包含SEQ ID NO: 348或SEQ ID NO: 602之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 349之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，提供一種抗-Tau抗體，其中該抗體包含由SEQ ID NO: 348或SEQ ID NO: 602之胺基酸序列組成的重鏈及由SEQ ID NO: 349之胺基酸序列組成的輕鏈。

在另一態樣中，本發明提供一種與本文所提供之抗-Tau抗體結合於相同抗原決定基的抗體。舉例而言，在某些實施例中，提供與選自94B2-C1、125B11-H3、37D3-H9及hu37D3-H9.v28.A4之抗體結合於相同抗原決定基的抗體。在某些實施例中，提供結合於Tau片段內由SEQ ID NO: 2之胺基酸2-24組成之抗原決定基的抗體。在某些實施例中，提供結合於Tau片段內由SEQ ID NO: 2之胺基酸7-24組成之抗原決定基的抗體。在某些實施例中，提供結合於Tau片段內由SEQ ID NO: 2之胺基酸7-20組成之抗原決定基的抗體。在某些實施例中，提供結合於Tau片段內由SEQ ID NO: 2之胺基酸10-24組成之抗原決定基的抗體。在某些實施例中，提供結合於Tau片段內由SEQ ID NO: 2之胺基酸7-21組成之抗原決定基的抗體。在某些實施例中，提供結合於Tau片段內由SEQ ID NO: 2之胺基酸8-22組成之抗原決定基的抗體。在某些實施例中，提供結合於Tau片段內由SEQ ID NO: 2之胺基酸11-25組成之抗原決定基的抗體。在某些實施例中，提供結合於以下Tau

片段中之一或多者或全部的抗體：2-24、7-24、7-20、10-24、7-21、8-22及11-25。在一些實施例中，提供結合於具有SEQ ID NO: 593之序列之肽但不結合於具有SEQ ID NO: 596或SEQ ID NO: 597之序列之肽的抗體。

在本發明之另一態樣中，根據任一上述實施例之抗-Tau抗體為單株抗體，包括嵌合抗體、人類化抗體或人類抗體。在一個實施例中，抗-Tau抗體為抗體片段，例如Fv、Fab、Fab'、scFv、雙功能抗體或$F(ab')_2$片段。在另一個實施例中，抗體為全長抗體，例如完整IgG1或IgG4抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。

在另一態樣中，根據任一上述實施例之抗-Tau抗體可合併如以下部分1至7中所描述之單一或組合之特徵中任一者。

1. 抗體親和力

在某些實施例中，本文所提供之抗體的解離常數(K_D)為≤1 μM、≤100 nM、≤10 nM、≤1 nM、≤0.1 nM、≤0.01 nM或≤0.001 nM (例如10^{-8} M或10^{-8} M以下，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。

在一些實施例中，藉由放射性標記之抗原結合分析(RIA)量測K_D。在一些實施例中，RIA用Fab型式之所關注抗體及其抗原進行。舉例而言，Fab對抗原之溶液結合親和力藉由以下來量測：在未標記抗原之滴定系列存在下使Fab與最低濃度之(^{125}I)標記抗原平衡，隨後用經抗Fab抗體塗佈之培養盤捕捉結合抗原(參見例如，Chen等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999))。為了確立分析條件，將MICROTITER®多孔培養盤(Thermo Scientific)用含5 μg/ml捕捉抗Fab抗體(Cappel Labs)之50 mM碳酸鈉(pH 9.6)塗佈隔夜，且隨後在室溫(大約23℃)下

用含2% (w/v)牛血清白蛋白之PBS阻斷兩小時至五小時。在無吸附劑培養盤(Nunc #269620)中，將100 pM或26 pM [^{125}I]抗原與所關注Fab(例如符合抗VEGF抗體Fab-12之評估，Presta等人，*Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997))之連續稀釋液混合。隨後培育所關注Fab隔夜；然而，培育可持續較長時間段(例如65小時)以確保達至平衡。此後，在室溫下將混合物轉移至捕捉培養盤中以用於培育(例如持續一小時)。隨後移除溶液，且將培養盤用含0.1%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20®)之PBS洗滌八次。當培養盤已乾燥時，添加150微升/孔之閃爍體(MICROSCINT-20™；Packard)，且在TOPCOUNT™ γ計數器(Packard)上對培養盤計數10分鐘。選擇提供小於或等於20%最大結合之各Fab的濃度用於競爭性結合分析。

根據另一個實施例，使用BIACORE®表面電漿子共振分析來量測K_D。舉例而言，使用BIACORE®-2000或BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)，在25℃下用固定抗原CM5晶片以約10共振單位(RU)進行分析。在一些實施例中，根據供應商之說明書，用*N*-乙基-*N*'-(3-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)及*N*-羥基丁二醯亞胺(NHS)來活化羧基甲基化葡聚糖生物感測器晶片(CM5，BIACORE, Inc.)。用10 mM乙酸鈉(pH 4.8)將抗原稀釋至5 μg/ml (約0.2 μM)，隨後以5微升/分鐘之流動速率注射以得到大約10共振單位(RU)之偶合蛋白質。在注射抗原後，注射1 M乙醇胺以阻斷未反應之基團。對於動力學量測，在25℃下，以大約25 μl/min之流動速率注射Fab於含0.05%聚山梨醇酯20 (TWEEN-20™)界面活性劑之PBS (PBST)中的兩倍連續稀釋液(0.78 nM至500 nM)。使用簡單的一比一朗格繆爾結合模型

(one-to-one Langmuir binding model) (BIACORE®評估軟體3.2版)，藉由同時擬合締合及解離感測圖譜來計算締合速率(k_{on})及解離速率(k_{off})。平衡解離常數(K_D)以比率k_{off}/k_{on}來計算。參見例如，Chen等人, *J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。若藉由上述表面電漿子共振分析確定之締合速率超過10^6 M^{-1} s^{-1}，則締合速率可藉由使用螢光淬滅技術來確定，該技術在如光譜儀(諸如具有攪拌式光析槽之止流裝備型分光光度計(Aviv Instruments)或8000-系列SLM-AMINCO™分光光度計(ThermoSpectronic))中所量測的濃度增加之抗原存在下，在25℃下量測含20 nM抗-抗原抗體(Fab形式)之PBS (pH 7.2)的螢光發射強度(激發= 295 nm；發射= 340 nm，16 nm帶通)之增加或減少。

2. 抗體片段

在某些實施例中，本文所提供之抗體為抗體片段。抗體片段包括(但不限於) Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv及scFv片段，及下文所描述之其他片段。關於某些抗體片段之綜述，參見Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於scFv片段之綜述，參見例如Plückthün，*The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, 第113卷, Rosenburg及Moore編, (Springer-Verlag, New York), 第269-315頁 (1994)；亦參見WO 93/16185；及美國專利第5,571,894號及5,587,458號。關於包含救助受體結合抗原決定基殘基及具有延長之活體內半衰期之Fab及$F(ab')_2$片段的論述，參見美國專利第5,869,046號。

雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點之抗體片段，其可為二價或雙特異性抗體片段。參見例如EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)；及Hollinger等人, *Proc.*

Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)。三功能抗體及四功能抗體亦描述於Hudson等人, *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)中。

單域抗體為包含抗體之重鏈可變域全部或一部分或輕鏈可變域全部或一部分的抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人類單域抗體(Domantis, Inc., Waltham, MA；參見例如美國專利第6,248,516 B1號)。

抗體片段可藉由各種技術製得，包括(但不限於)蛋白分解消化完整抗體以及藉由重組宿主細胞(例如大腸桿菌(*E. coli*)或噬菌體)產生，如本文所描述。

3. 嵌合及人類化抗體

在某些實施例中，本文所提供之抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利第4,816,567號；及Morrison等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984))中。在一個實例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如，來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物(諸如猴)之可變區)及人類恆定區。在另一實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類別或子類別已自親本抗體之類別或子類別改變。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

在某些實施例中，嵌合抗體為人類化抗體。通常，對非人類抗體進行人類化以降低對人類之免疫原性，同時保留親本非人類抗體之特異性及親和力。一般而言，人類化抗體包含一或多個可變域，其中HVR，例如CDR (或其部分)來源於非人類抗體，且FR (或其部分)來源於人類抗體序列。人類化抗體視情況亦包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗

體(例如，HVR殘基所來源之抗體)之相應殘基取代以例如恢復或提高抗體特異性或親和力。

人類化抗體及製造其之方法綜述於例如Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)中，且進一步描述於例如Riechmann等人, *Nature* 332:323-329 (1988)；Queen等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號及第7,087,409號；Kashmiri等人, *Methods* 36:25-34 (2005) (描述特異性決定區(SDR)移植)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述「表面再塑」)；Dall'Acqua等人, *Methods* 36:43-60 (2005) (描述「FR改組」)；及Osbourn等人, *Methods* 36:61-68 (2005)及Klimka等人, *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (描述FR改組之「導引選擇」方法)中。

可用於人類化之人類構架區包括(但不限於)：使用「最佳擬合(best-fit)」法選擇之構架區(參見例如Sims等人, *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於具有輕鏈或重鏈可變區特定子組之人類抗體的共同序列之構架區(參見例如Carter等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992)；及Presta等人, *J. Immunol.*, 151:2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變)構架區或人類生殖系構架區(參見例如Almagro及Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及來源於篩選FR文庫之構架區(參見例如Baca等人, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)及Rosok等人, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

4. 人類抗體

在某些實施例中，本文所提供之抗體為人類抗體。可使用此項

技術中已知之各種技術來產生人類抗體。人類抗體一般描述於van Dijk及van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)及Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)中。

人類抗體可藉由向已經改造以響應於抗原攻擊而產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體的轉殖基因動物投與免疫原來製備。此類動物通常含有人類免疫球蛋白基因座之全部或一部分，其置換內源性免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合至動物染色體中。在此類轉殖基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座一般已失活。關於自轉殖基因動物獲得人類抗體之方法之綜述，參見Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。亦參見例如描述XENOMOUSE™技術的美國專利第6,075,181號及第6,150,584號；描述HUMAB®技術的美國專利第5,770,429號；描述K-M MOUSE®技術的美國專利第7,041,870號；及描述VELOCIMOUSE®技術的美國專利申請公開案第US 2007/0061900號。由此類動物產生之完整抗體的人類可變區可進一步加以修飾，例如藉由與不同人類恆定區組合。

人類抗體亦可藉由基於融合瘤之方法製得。已描述用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類雜骨髓瘤細胞株。(參見例如Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984)；Brodeur等人, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, 第51-63頁 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)；及Boerner等人, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)。)經由人類B細胞融合瘤技術產生之人類抗體亦描述於Li等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)中。其他方法包括例如美國專利第7,189,826號(描述自融合瘤細胞株產生單株人類IgM抗

體)及Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (描述人類-人類融合瘤)中所描述之彼等方法。人類融合瘤技術(三源融合瘤技術(Trioma technology)) 亦描述於Vollmers及Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005)及Vollmers及Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)中。

人類抗體亦可藉由分離選自人類源噬菌體呈現文庫之Fv純系可變域序列產生。此類可變域序列可隨後與所需人類恆定域組合。下文描述用於自抗體文庫選擇人類抗體之技術。

5. 文庫源抗體

本發明之抗體可藉由針對具有所需活性之抗體篩選組合文庫來分離。舉例而言，此項技術中已知多種方法用於產生噬菌體呈現文庫及針對具有所需結合特徵之抗體篩選此類文庫。此類方法綜述於例如Hoogenboom等人 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編, Human Press, Totowa, NJ, 2001) 中，且進一步描述於例如McCafferty等人, *Nature* 348:552-554；Clackson等人, *Nature* 352: 624-628 (1991)；Marks等人, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Marks及Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo編, Human Press, Totowa, NJ, 2003)；Sidhu等人, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee等人, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004)；及Lee等人, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)中。

在某些噬菌體呈現方法中，VH及VL基因之譜系分別藉由聚合酶

鏈反應(PCR)選殖且在噬菌體文庫中隨機重組，隨後可如Winter等人, *Ann. Rev. Immunol.* 12: 433-455 (1994)中所描述，針對抗原結合噬菌體進行篩選。噬菌體通常以單鏈Fv (scFv)片段或Fab片段形式呈現抗體片段。來自免疫來源之文庫提供抗免疫原之高親和力抗體而無需構築融合瘤。或者，可選殖原始譜系(例如來自人類)以提供針對廣泛範圍之非自體抗原以及自體抗原之單一抗體來源而無需任何免疫接種，如Griffiths等人, *EMBO J*, 12: 725-734 (1993)所描述。最終，原始文庫亦可以合成方式藉由自幹細胞選殖未經重排之V基因區段，且使用含有隨機序列以編碼高度可變CDR3區及實現活體外重排之PCR引子來製得，如由Hoogenboom及Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)所描述。描述人類抗體噬菌體文庫之專利公開案包括例如：美國專利第5,750,373號及美國專利公開案第2005/0079574號、第2005/0119455號、第2005/0266000號、第2007/0117126號、第2007/0160598號、第2007/0237764號、第2007/0292936號及第2009/0002360號。

自人類抗體文庫分離之抗體或抗體片段在本文中視為人類抗體或人類抗體片段。

6. 多特異性抗體

在某些實施例中，本文所提供之抗體為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體為對至少兩個不同位點具有結合特異性之單株抗體。在某些實施例中，結合特異性中之一者係針對Tau且另一者係針對任何其他抗原。在某些實施例中，結合特異性中之一者係針對Tau且另一者係針對澱粉樣蛋白β。在某些實施例中，雙特異性抗體可結合於Tau之兩個不同抗原決定基。雙特異性抗體亦可用於使細胞

毒性劑定位於表現Tau之細胞上。雙特異性抗體可以全長抗體或抗體片段形式製備。

用於製造多特異性抗體之技術包括(但不限於)重組共表現具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(參見Milstein及Cuello, *Nature* 305: 537 (1983))，WO 93/08829，及Traunecker等人, *EMBO J.* 10: 3655 (1991))，及「杵-臼(knob-in-hole)」工程改造(參見例如美國專利第5,731,168號)。多特異性抗體亦可藉由如下製造：用於製備抗體Fc-雜二聚分子之工程化靜電導向效應(WO 2009/089004A1)；使兩種或兩種以上抗體或片段交聯(參見例如美國專利第4,676,980號及Brennan等人, *Science*, 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鏈產生雙特異性抗體(參見例如Kostelny等人, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992))；使用用於製造雙特異性抗體片段之「雙功能抗體」技術(參見例如Hollinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993))；及使用單鏈Fv (sFv)二聚體(參見例如Gruber等人, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994))；及如例如Tutt等人, *J. Immunol.* 147: 60 (1991)中所描述製備三特異性抗體。

本文中亦包括具有三個或三個以上功能性抗原結合位點的經工程改造之抗體，包括「章魚抗體(Octopus antibodies)」(參見例如US 2006/0025576A1)。

本文之抗體或片段亦包括「雙效Fab」或「DAF」，其包含結合於Tau以及另一個不同抗原之抗原結合位點(參見例如US 2008/0069820)。

7. 抗體變異體

在某些實施例中，涵蓋本文所提供之抗體之胺基酸序列變異體。舉例而言，可能需要改良抗體之結合親和力及/或其他生物特性。抗體之胺基酸序列變異體可藉由將適當修飾引入至編碼該抗體之核苷酸序列中或藉由肽合成來製備。此類修飾包括例如在抗體之胺基酸序列內的殘基之缺失及/或插入及/或取代。可進行缺失、插入及取代之任何組合以獲得最終構築體，其限制條件為最終構築體具有所需特徵，例如抗原結合。

a) 取代、插入及缺失變異體

在某些實施例中，提供具有一或多個胺基酸取代之抗體變異體。用於取代型突變誘發之所關注位點包括HVR及FR。保守性取代展示於表1中「較佳取代」標題下。更實質性變化提供於表1中標題「例示性取代」下，且如下文參考胺基酸側鏈類別進一步描述。胺基酸取代可引入至所關注抗體中，且針對如下所需活性篩選產物：例如保留/改良之抗原結合、降低之免疫原性或改良之ADCC或CDC。

表1

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Ala (A)	Val；Leu；Ile	Val
Arg (R)	Lys；Gln；Asn	Lys
Asn (N)	Gln；His；Asp, Lys；Arg	Gln
Asp (D)	Glu；Asn	Glu
Cys (C)	Ser；Ala	Ser
Gln (Q)	Asn；Glu	Asn
Glu (E)	Asp；Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg	Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe	Ile
Lys (K)	Arg；Gln；Asn	Arg

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Met (M)	Leu；Phe；Ile	Leu
Phe (F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val；Ser	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸	Leu

胺基酸可根據共有側鏈特性進行分組：

(1) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

(2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3) 酸性：Asp、Glu；

(4) 鹼性：His、Lys、Arg；

(5) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；

(6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

非保守性取代將必然伴有將此等類別中之一者之成員換成另一個類別。

一種類型之取代型變異體涉及取代親本抗體(例如人類化抗體或人類抗體)之一或多個高變區殘基。一般而言，選用於進一步研究之所得變異體相對於親本抗體將在某些生物特性方面具有修飾(例如改良) (例如親和力提高、免疫原性降低)及/或將基本上保留親本抗體之某些生物特性。一種例示性取代型變異體為親和力成熟抗體，其可例如使用基於噬菌體呈現之親和力成熟技術(諸如本文所描述之彼等技術)便利地產生。簡言之，使一或多個HVR殘基突變，且在噬菌體上呈現變異抗體且針對特定生物活性(例如結合親和力)進行篩選。

改變(例如取代)可在HVR中進行以例如改良抗體親和力。此類改變可在HVR「熱點」(亦即由在體細胞成熟過程期間經歷高頻率突變之密碼子所編碼之殘基(參見例如Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))，及/或接觸抗原之殘基)中進行，其中測試所得變異體VH或VL之結合親和力。藉由構築二級文庫及自二級文庫再選擇來達成親和力成熟已描述於Hoogenboom等人 Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien等人編, Human Press, Totowa, NJ, (2001))。在親和力成熟之一些實施例中，藉由多種方法(例如易錯PCR、鏈改組或寡核苷酸引導之突變誘發)中之任一者將多樣性引入至所選用於成熟之可變基因中。隨後產生二級文庫。隨後篩選該文庫以鑑別具有所需親和力之任何抗體變異體。另一種引入多樣性之方法涉及HVR引導方法，其中將若干HVR殘基(例如，一次4-6個殘基)隨機分組。可特異性地鑑別抗原結合所涉及之HVR殘基，例如使用丙胺酸掃描突變誘發或模型化來鑑別。特定言之，常常靶向CDR-H3及CDR-L3。

在某些實施例中，取代、插入或缺失可發生在一或多個HVR內，只要此類改變不實質上降低抗體結合抗原之能力即可。舉例而言，可在HVR中進行不實質上降低結合親和力之保守性改變(例如，如本文所提供之保守性取代)。此類改變可例如在HVR中接觸抗原之殘基的外側。在上文所提供之變異體VH及VL序列之某些實施例中，各HVR未改變或含有不超過一個、二個或三個胺基酸取代。

一種適用於鑑別突變誘發可靶向之抗體殘基或區的方法稱為「丙胺酸掃描突變誘發」，如Cunningham及Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085所描述。在此方法中，鑑別標靶殘基之殘基或群(例如

帶電殘基，諸如arg、asp、his、lys及glu)且經中性或帶負電胺基酸(例如丙胺酸或聚丙胺酸)置換以確定抗體與抗原之相互作用是否受影響。可在對初始取代展現功能敏感性之胺基酸位置處引入其他取代。或者或另外，利用抗原-抗體複合物之晶體結構來鑑別抗體與抗原之間的接觸點。此類接觸殘基及鄰近殘基可作為取代候選物之標靶或排除在取代候選物之外。可篩選變異體以確定其是否含有所需特性。

胺基酸序列插入包括長度介於一個殘基至含有一百個或一百個以上殘基之多肽範圍內的胺基端及/或羧基端融合體，以及單個或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入型變異體包括抗體之N端或C端與酶(例如對於ADEPT而言)或延長抗體之血清半衰期之多肽的融合體。

b) 糖基化變異體

在某些實施例中，對本文所提供之抗體進行改變以增加或降低抗體糖基化之程度。向抗體中添加糖基化位點或使抗體缺失糖基化位點可藉由改變胺基酸序列以便產生或移除一或多個糖基化位點來便利地實現。

在抗體包含Fc區之情況下，可改變附接於其上之碳水化合物。由哺乳動物細胞產生之原生抗體通常包含分支鏈雙觸角寡醣，其一般藉由N鍵附接於Fc區之CH2域的Asn297上。參見例如Wright等人 *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及附接於雙觸角寡醣結構之「主幹」中之GlcNAc上的海藻糖。在一些實施例中，可

對本發明之抗體中的寡醣進行修飾以便產生具有某些改良之特性的抗體變異體。

在一些實施例中，提供具有缺乏附接(直接或間接)於Fc區上之海藻糖之碳水化合物結構的抗體變異體。舉例而言，此類抗體中之海藻糖的量可為1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。海藻糖之量藉由計算糖鏈內Asn297處之海藻糖相對於如藉由MALDI-TOF質譜分析所量測的附接於Asn 297上之所有醣結構(例如複合、雜交及高甘露糖結構)之總和的平均量來確定，如例如WO 2008/077546中所描述。Asn297係指位於Fc區中約位置297處之天冬醯胺殘基(Fc區殘基之Eu編號)；然而，歸因於抗體中微小序列變化，Asn297亦可位於位置297之上游或下游約±3個胺基酸處，亦即位於位置294與300之間。此類海藻糖基化變異體可具有改良之ADCC功能。參見例如美國專利公開案第US 2003/0157108號(Presta, L.)；第US 2004/0093621號(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。關於「脫海藻糖基化」或「缺乏海藻糖」抗體變異體之公開案之實例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki等人 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki等人 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生脫海藻糖基化抗體之細胞株之實例包括缺乏蛋白質海藻糖基化之Lec13 CHO細胞(Ripka等人, *Arch. Biochem. Biophys.*

249:533-545 (1986)；美國專利申請案第US 2003/0157108 A1號，Presta, L；及WO 2004/056312 A1，Adams等人，尤其實例11)，及基因剔除細胞株，諸如α-1,6-海藻糖基轉移酶基因(*FUT8*)基因剔除CHO細胞(參見例如Yamane-Ohnuki等人, *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y.等人, *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)；及WO2003/085107)。

抗體變異體進一步具有平分寡醣，例如其中附接於抗體之Fc區上的雙觸角寡醣藉由GlcNAc平分。此類抗體變異體可具有減少之海藻糖基化及/或改良之ADCC功能。此類抗體變異體之實例描述於例如WO 2003/011878 (Jean-Mairet等人)；美國專利第6,602,684號 (Umana等人)；及US 2005/0123546 (Umana等人)。亦提供寡醣中之至少一個半乳糖殘基附接於Fc區上的抗體變異體。此類抗體變異體可具有改良之CDC功能。此類抗體變異體描述於例如WO 1997/30087 (Patel等人)；WO 1998/58964 (Raju, S.)；及WO 1999/22764 (Raju, S.)中。

c) Fc區變異體

在某些實施例中，可將一或多個胺基酸修飾引入至本文所提供之抗體的Fc區中，從而產生Fc區變異體。Fc區變異體可包含人類Fc區序列(例如人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區)，其在一或多個胺基酸位置處包含胺基酸修飾(例如取代)。

在某些實施例中，本發明涵蓋具有一些而非所有效應功能之抗體變異體，此使得該抗體成為對於其中活體內抗體半衰期至關重要，而某些效應功能(諸如補體及ADCC)為不必要或有害的應用合乎需要之候選物。可進行活體外及/或活體內細胞毒性分析以確認CDC及/或

ADCC活性之降低/消耗。舉例而言，可進行Fc受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏FcγR結合(因此可能缺乏ADCC活性)，但保留FcRn結合能力。用於介導ADCC之初代細胞NK細胞僅表現FcγRIII，而單核球表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。FcR在造血細胞上之表現概述於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)之第464頁之表3中。用以評估所關注分子之ADCC活性的活體外分析之非限制性實例描述於美國專利第5,500,362號(參見例如Hellstrom, I.等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986))及Hellstrom, I等人, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；第5,821,337號(參見Bruggemann, M.等人, *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))中。或者，可採用非放射性分析方法(參見例如流動式細胞量測術之ACTI™非放射性細胞毒性分析(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA)；及CytoTox 96®非放射性細胞毒性分析(Promega, Madison, WI))。適用於此類分析之效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及天然殺手(NK)細胞。或者或另外，可活體內評估所關注分子之ADCC活性，例如在動物模型中，諸如Clynes等人 *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中所揭示之動物模型。亦可進行C1q結合分析以確認抗體不能結合C1q且因此缺乏CDC活性。參見例如WO 2006/029879及WO 2005/100402中之C1q及C3c結合ELISA。為了評估補體活化，可進行CDC分析(參見例如Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg, M.S.等人, *Blood* 101:1045-1052 (2003)；及Cragg, M.S.及M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。亦可使用此項技術中已知之方法(參見例如Petkova, S.B.等人, *Int. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))進行

FcRn結合及活體內清除率/半衰期測定。

效應功能減小之抗體包括具有Fc區殘基238、265、269、270、297、327及329中之一或多者之取代的彼等抗體(美國專利第6,737,056號)。此類Fc突變體包括具有胺基酸位置265、269、270、297及327中之兩者或兩者以上之取代的Fc突變體，包括殘基265及297取代為丙胺酸的所謂「DANA」Fc突變體(美國專利第7,332,581號)。

描述具有改良或減弱之與FcR之結合的某些抗體變異體。(參見例如美國專利第6,737,056號；WO 2004/056312及Shields等人, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001))。

在某些實施例中，抗體變異體包含具有一或多個改良ADCC之胺基酸取代，例如Fc區之位置298、333及/或334處(殘基之EU編號)之取代的Fc區。

在一些實施例中，在Fc區中進行改變，引起C1q結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)改變(亦即改良或減弱)，例如，如美國專利第6,194,551號、WO 99/51642及Idusogie等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)中所描述。

半衰期延長且與負責將母體IgG轉移至胎兒之新生兒Fc受體(FcRn) (Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))之結合改良的抗體描述於US 2005/0014934A1 (Hinton等人)中。彼等抗體包含其中具有一或多個取代之Fc區，該等取代改良Fc區與FcRn之結合。此類Fc變異體包括在以下Fc區殘基中之一或多者處具有取代之彼等變異體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、

382、413、424或434，例如Fc區殘基434之取代(美國專利第7,371,826號)。

關於Fc區變異體之其他實例，亦參見Duncan及Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號；及WO 94/29351。

d) 經半胱胺酸工程改造之抗體變異體

在某些實施例中，可能需要產生經半胱胺酸工程改造之抗體，例如「thioMAb」，其中抗體之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代。在特定實施例中，經取代之殘基存在於抗體之可達位點處。藉由用半胱胺酸取代彼等殘基，反應性硫醇基從而定位於抗體之可達位點處且可用於使抗體與其他部分(諸如藥物部分或連接子-藥物部分)結合以產生如本文中進一步描述之免疫結合物。在某些實施例中，以下殘基中之任一或多者可經半胱胺酸取代：輕鏈之V205 (Kabat編號)；重鏈之A118 (EU編號)；及重鏈Fc區之S400 (EU編號)。可如例如美國專利第7,521,541號中所描述產生經半胱胺酸工程改造之抗體。

e) 抗體衍生物

在某些實施例中，可對本文中所提供之抗體進行進一步修飾以含有此項技術中已知且可易於獲得之額外非蛋白質部分。適合於抗體衍生作用之部分包括(但不限於)水可溶聚合物。水可溶聚合物之非限制性實例包括(但不限於)聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧雜環戊烷、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/順丁烯二酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)及葡聚糖或聚(n-乙烯吡咯啶酮)聚乙二醇、聚丙二醇

均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙烯多元醇(例如，甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛因其於水中之穩定性而可在製造中具有優勢。聚合物可具有任何分子量，且可為分支或未分支的。附接於抗體上之聚合物的數目可變化，且若附接一個以上聚合物，則其可為相同或不同分子。一般而言，用於衍生作用之聚合物的數目及/或類型可基於包括(但不限於)待改良抗體之特殊特性或功能，抗體衍生物是否將用於指定條件下之療法等考慮因素來確定。

在另一個實施例中，提供抗體與可藉由暴露於輻射中而選擇性地加熱之非蛋白質部分的結合物。在一些實施例中，非蛋白質部分為碳奈米管(Kam等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。輻射可具有任何波長，且包括(但不限於)不損害普通細胞但將非蛋白質部分加熱至殺死抗體-非蛋白質部分近側之細胞之溫度的波長。

B. 重組方法及組合物

可使用例如如美國專利第4,816,567號中所描述之重組方法及組合物產生抗體。在一些實施例中，提供一種編碼本文所描述之抗-Tau抗體的經分離之核酸。此類核酸可編碼包含抗體之VL之胺基酸序列及/或包含抗體之VH之胺基酸序列(例如抗體之輕鏈及/或重鏈)。在另一個實施例中，提供一或多種包含此類核酸之載體(例如表現載體)。在另一個實施例中，提供包含此類核酸之宿主細胞。在一個此類實施例中，宿主細胞包含(例如已經以下轉型)：(1)包含編碼包含抗體VL之胺基酸序列及包含抗體VH之胺基酸序列之核酸的載體；或(2)包含編碼包含抗體VL之胺基酸序列之核酸的第一載體及包含編碼包含抗

體VH之胺基酸序列之核酸的第二載體。在一些實施例中，宿主細胞為真核細胞，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴細胞(例如Y0、NS0、Sp20細胞)。在一些實施例中，提供一種製造抗-Tau抗體之方法，其中該方法包含在適合於表現抗體之條件下培養如上文所提供的包含編碼該抗體之核酸的宿主細胞，及視情況自該宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收該抗體。

對於抗-Tau抗體之重組產生，分離編碼例如如上文所描述之抗體的核酸，且將其插入至一或多種載體中以用於在宿主細胞中進一步選殖及/或表現。此類核酸可易於使用習知程序(例如，藉由使用能夠特異性地結合於編碼抗體重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針)分離及定序。

適合用於選殖或表現編碼抗體之載體的宿主細胞包括本文所描述之原核或真核細胞。舉例而言，抗體可於細菌中產生，在不需要糖基化及Fc效應功能時尤其如此。關於抗體片段及多肽在細菌中之表現，參見例如美國專利第5,648,237號、第5,789,199號及第5,840,523號。(亦參見Charlton, *Methods in Molecular Biology,* 第248卷 (B.K.C. Lo編, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第245-254頁，其描述抗體片段在大腸桿菌中之表現。)在表現之後，可以可溶性級分自細菌細胞糊狀物分離抗體且其可進一步經純化。

除原核生物外，諸如絲狀真菌或酵母之真核微生物為適合用於編碼抗體之載體的選殖或表現宿主，包括糖基化路徑已經「人類化」，從而使得所產生之抗體具有部分或完全人類糖基化型態的真菌及酵母菌株。參見Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)及Li等

人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

適合用於表現糖基化抗體之宿主細胞亦來源於多細胞生物體(無脊椎動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別出眾多可與昆蟲細胞聯合使用，尤其用於轉染草地黏蟲(*Spodoptera frugiperda*)細胞之桿狀病毒株。

植物細胞培養物亦可用作宿主。參見例如美國專利第5,959,177號、第6,040,498號、第6,420,548號、第7,125,978號及第6,417,429號(描述用於在轉殖基因植物中產生抗體的PLANTIBODIES™技術)。

脊椎動物細胞亦可用作宿主。舉例而言，適於在懸浮液中生長之哺乳動物細胞株可為適用的。適用哺乳動物宿主細胞株之其他實例為經SV40 (COS-7)轉型之猴腎CV1細胞株；人類胚腎細胞株(如例如在Graham等人, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)中所描述之293或293細胞)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠塞特利氏細胞(mouse sertoli cell) (如例如在Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)中所描述之TM4細胞)；猴腎細胞(CV1)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人類子宮頸癌細胞(HELA)；犬腎細胞(MDCK)；布法羅大鼠肝細胞(buffalo rat liver cell) (BRL 3A)；人類肺細胞(W138)；人類肝細胞(Hep G2)；小鼠乳腺腫瘤(MMT 060562)；如例如在Mather等人, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)中所描述之TRI細胞；MRC 5細胞；及FS4細胞。其他適用哺乳動物宿主細胞株包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括DHFR$^-$ CHO細胞(Urlaub等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞株，諸如Y0、NS0及Sp2/0。關於適合於產生抗體之某些哺乳動物宿主細胞株的綜述，參見例如Yazaki及Wu, *Methods in Molecular*

Biology, 第248卷 (B.K.C. Lo編, Humana Press, Totowa, NJ), 第255-268頁(2003)。

C. 分析

可藉由此項技術中已知之各種分析對本文所提供之抗-Tau抗體針對其物理/化學特性及/或生物活性進行鑑別、篩選或表徵。

1. 結合分析及其他分析

在一個態樣中，測試本發明之抗體的抗原結合活性，例如藉由已知方法，諸如ELISA、西方墨點法等。

在另一態樣中，可使用競爭分析來鑑別與本文所描述之抗體競爭結合於Tau的抗體。在某些實施例中，此類競爭抗體結合於與94B2-C1、125B11-H3、37D3-H9或hu37D3-H9.v28.A4所結合相同之抗原決定基(例如線性或構形抗原決定基)。用於對抗體所結合之抗原決定基進行定位的詳細例示性方法提供於Morris (1996) 「Epitope Mapping Protocols」, 於*Methods in Molecular Biology* 第66卷 (Humana Press, Totowa, NJ)中。

在例示性競爭分析中，在包含結合於Tau之第一標記抗體(例如本文所描述之任何抗體，諸如hu37D3-H9.v28.A4)及正測試與該第一抗體競爭結合於Tau之能力之第二未標記抗體的溶液中培育固定化Tau(諸如單體Tau)。第二抗體可存在於融合瘤上清液中。作為對照組，在包含第一標記抗體但無第二未標記抗體之溶液中培育固定化Tau。在允許第一抗體結合於Tau之條件下培育之後，移除過量未結合抗體，且量測與固定化Tau締合之標記的量。若測試樣本中與固定化Tau締合之標記的量相對於對照樣本中實質上減少，則其指示第二抗體與

第一抗體競爭結合於Tau。參見Harlow及Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* 第14章 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

2. 活性分析

在一個態樣中，提供用於鑑別具有生物活性之抗-Tau (例如泛Tau)抗體的分析。生物活性可包括例如此類抗體與多種形式之Tau (例如單體Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau及磷酸化Tau)的結合及降低Tau蛋白(例如，大腦中，例如大腦皮質及/或海馬區中之總Tau、總可溶性Tau、可溶性非磷酸化Tau、可溶性磷酸化Tau、總不可溶Tau、不可溶非磷酸化Tau、不可溶磷酸化Tau、過磷酸化Tau或含有過磷酸化Tau之成對螺旋纖絲)之含量。亦提供在活體內及/或活體外具有此類生物活性之抗體。

在某些實施例中，測試本發明之抗體的此類生物活性。舉例而言，tau蛋白病之動物模型，諸如Tau轉殖基因小鼠(例如P301L)可用於偵測抗-Tau抗體與大腦切片之結合，及例如與轉殖基因小鼠大腦中神經原纖維纏結之結合。此外，tau蛋白病之動物模型，諸如Tau轉殖基因小鼠(例如P301L)可用抗-Tau抗體進行處理，且此項技術中已知實驗技術可用於評估此類治療是否降低小鼠大腦中(例如大腦皮質及/或海馬區中)Tau蛋白(例如總Tau、總可溶性Tau、可溶性磷酸化Tau、可溶性非磷酸化Tau、總不可溶Tau、不可溶磷酸化Tau、不可溶非磷酸化Tau、過磷酸化Tau或含有過磷酸化Tau之成對螺旋纖絲)之含量。

D. 免疫結合物

本發明亦提供包含本文之抗-Tau抗體與一或多種其他治療劑或放

射性同位素結合的免疫結合物。

在另一個實施例中，免疫結合物包含與放射性原子結合以形成放射性結合物的如本文所描述之抗體。多種放射性同位素可供用於產生放射性結合物。實例包括At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}及Lu之放射性同位素。當放射性結合物用於偵測時，其可包含用於閃爍攝影研究之放射性原子，例如TC^{99m}或I^{123}；或用於核磁共振(NMR)成像(亦稱磁共振成像，MRI)之自旋標記，又諸如碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。

可使用多種雙官能蛋白質偶合劑製得抗體之結合物，該等雙官能蛋白質偶合劑為諸如N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、丁二醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯(SMCC)、亞胺基硫雜環戊烷(IT)、醯亞胺酯之雙官能衍生物(諸如二亞胺代己二酸二甲酯鹽酸鹽)、活性酯(諸如二丁二醯亞胺基辛二酸酯)、醛(諸如戊二醛)、雙疊氮基化合物(諸如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物(諸如雙(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(諸如甲苯2,6-二異氰酸酯)及雙活性氟化合物(諸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例而言，蓖麻毒素免疫毒素可如Vitetta等人, *Science* 238:1098 (1987)中所描述來製備。碳14標記之1-異硫氰基苯甲基-3-甲基二伸乙三胺五乙酸(MX-DTPA)為用於使放射性核苷酸與抗體結合之例示性螯合劑。參見WO94/11026。連接子可為促進細胞毒性藥物在細胞中釋放之「可裂解連接子」。舉例而言，可使用酸不穩定連接子、肽酶敏感性連接子、光不穩定連接子、二甲基連接子或含有二硫

鍵之連接子(Chari等人, *Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利第5,208,020號)。

本文之免疫結合物或ADC明確涵蓋(但不限於)用交聯試劑製備之此類結合物，該等交聯試劑包括(但不限於) BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC及磺基-SMPB，及SVSB (丁二醯亞胺基-(4-乙烯基碸)苯甲酸酯)，該等交聯試劑可商購(例如購自Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A)。

E. 用於診斷及偵測之方法及組合物

在某些實施例中，本文所提供之抗-Tau抗體中之任一者適用於偵測Tau在生物樣本中之存在。如本文所用之術語「偵測」涵蓋定量或定性偵測。在某些實施例中，生物樣本包含細胞或組織，諸如腦脊髓液、大腦細胞組織(例如大腦皮質或海馬區)或血液。在一些實施例中，生物樣本為腦脊髓液。

在一些實施例中，提供一種用於診斷或偵測方法中之抗-Tau抗體。在另一態樣中，提供一種偵測Tau在生物樣本中之存在的方法。在某些實施例中，該方法包含使生物樣本與如本文所描述之抗-Tau抗體在允許抗-Tau抗體結合於Tau之條件下接觸，及偵測在抗-Tau抗體與Tau之間是否形成複合物。此類方法可為活體外或活體內方法。此外，可將形成於抗-Tau抗體與測試生物樣本中之Tau之間的複合物與形成於對照生物樣本(例如來自健康個體之生物樣本)中之複合物相比較。亦可對形成於抗-Tau抗體與測試生物樣本中之Tau之間的複合物

的量進行量化，且將其與形成於對照生物樣本(例如來自健康個體之生物樣本)中之複合物的量或與已知形成於健康個體中之複合物的平均量相比較。

在一些實施例中，使用抗-Tau抗體來選擇適於用抗-Tau抗體治療之個體，例如其中Tau為用於患者選擇之生物標記物。舉例而言，在一些實施例中，抗-Tau (例如泛Tau)抗體用於偵測個體是否具有Tau蛋白疾病或病症，或個體是否具有患Tau蛋白疾病或病症之高風險(或傾向)。

可使用本發明之抗體診斷的例示性疾病或病症包括Tau蛋白相關疾病或病症，及由神經原纖維纏結或神經纖維網線之形成造成或與其相關聯的疾病或病症。在一些實施例中，可使用本發明之抗體診斷的疾病或病症包括在認知功能之障礙或喪失中顯現出之Tau蛋白相關疾病或病症，該等認知功能包括推理、形勢判斷、記憶能力、學習及/或特殊導航。特定言之，可使用本發明之抗體診斷的疾病或病症包括tau蛋白病，諸如神經退化性tau蛋白病。可使用本發明之抗體診斷的例示性疾病或病症包括(但不限於)阿茲海默氏病、庫-賈氏病、拳擊員癡呆、唐氏症候群、格施謝三氏症、包涵體肌炎、朊病毒蛋白大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體17相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病、多發性系統萎縮症、C型尼-皮二氏病、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痹、亞

急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。在一些實施例中，可使用本發明之抗體診斷的病症為阿茲海默氏病(AD)。

在某些實施例中，提供標記之抗-Tau抗體。標記包括(但不限於)直接偵測之標記或部分(諸如螢光、發色、電子緻密、化學發光及放射性標記)，以及例如經由酶反應或分子相互作用間接偵測之部分(諸如酶或配位體)。例示性標記包括(但不限於)放射性同位素^{32}P、^{14}C、^{125}I、^{3}H及^{131}I；螢光團，諸如稀土螯合物或螢光素及其衍生物；若丹明(rhodamine)及其衍生物；丹醯基(dansyl)；傘酮；螢光素酶，例如螢火蟲螢光素酶及細菌螢光素酶(美國專利第4,737,456號)；螢光素；2,3-二氫酞嗪二酮；辣根過氧化酶(HRP)；鹼性磷酸酶；β-半乳糖苷酶；葡糖澱粉酶；溶菌酶；醣氧化酶，例如葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶及葡萄糖-6-磷酸脫氫酶；雜環氧化酶，諸如尿酸酶及黃嘌呤氧化酶，其與採用過氧化氫使染料前驅物氧化之酶(諸如HRP、乳過氧化酶或微過氧化酶)偶合；生物素/抗生物素蛋白；自旋標記；噬菌體標記；穩定自由基及其類似標記。

F. 醫藥調配物

如本文所描述之抗-Tau抗體的醫藥調配物藉由將具有所需純度之此類抗體與一或多種視情況選用的醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑以凍乾調配物或水溶液之形式混合來製備(*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第16版, Osol, A.編 (1980))。醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑在所採用之劑量及濃度下一般對接受者無毒，且包括(但不限於)：無菌水；緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及

其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲基銨；氯化六羥季銨；苯紮氯銨；苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬複合物(例如Zn-蛋白質複合物)；及/或非離子型表面活性劑，諸如聚乙二醇(PEG)。本文的例示性醫藥學上可接受之載劑進一步包括間質藥物分散劑，諸如可溶性中性活性玻尿酸酶醣蛋白(sHASEGP)，例如人類可溶性PH-20玻尿酸酶醣蛋白，諸如rHuPH20 (HYLENEX®，Baxter International, Inc.)。某些例示性sHASEGP (包括rHuPH20)及使用方法描述於美國專利公開案第2005/0260186號及第2006/0104968號中。在一個態樣中，sHASEGP與一或多種額外葡萄糖胺聚糖酶(諸如軟骨素酶)組合。

例示性凍乾抗體調配物描述於美國專利第6,267,958號中。水性抗體調配物包括美國專利第6,171,586號及WO2006/044908中所描述之彼等水性抗體調配物，WO2006/044908中所描述之調配物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝液。

本文之調配物亦可含有一種以上為所治療之特定適應症所必需之活性成分，較佳為具有不會對彼此產生不利影響之互補活性的彼等

活性成分。此類活性成分適合地以對預期目的有效之量組合存在。

活性成分可截留於微膠囊中，例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合法所製備之微膠囊，例如分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊；截留於膠態藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或巨乳液中。此類技術揭示於*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第16版，Osol, A.編(1980)中。

可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有抗體之固體疏水性聚合物之半滲透基質，該等基質呈成形物品形式，例如膜或微膠囊。

用於活體內投與之調配物一般為無菌的。無菌性可容易地藉由例如經由無菌過濾膜過濾來實現。

G. 治療方法及組合物

本文所提供之抗-Tau抗體中的任一者可用於治療方法中。

在一個態樣中，提供一種抗-Tau抗體，其用作藥劑。在其他態樣中，提供一種抗-Tau抗體，其用於治療Tau蛋白相關疾病或病症。在一些實施例中，提供一種抗-Tau抗體，其用於治療由神經原纖維纏結或神經纖維網線之形成造成或與其相關聯的疾病或病症。在特定實施例中，提供一種抗-Tau抗體，其用於治療tau蛋白病，諸如神經退化性tau蛋白病。可用抗-tau抗體治療之例示性Tau蛋白相關疾病或病症包括(但不限於)阿茲海默氏病、肌肉萎縮性側索硬化、帕金森氏病、庫-賈氏病、拳擊員癡呆、唐氏症候群、格施謝三氏症、包涵體肌炎、朊病毒蛋白大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/

關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體17相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病、多發性系統萎縮症、C型尼-皮二氏病、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痹、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。在一些實施例中，本文提供用於治療阿茲海默氏病(AD)之抗-Tau抗體。在一些實施例中，本文提供用於治療中度AD、輕度至中度AD、輕度AD、早期AD或前驅性AD之抗-Tau抗體。此外，可用抗-Tau抗體治療之Tau蛋白相關疾病或病症包括在認知功能之障礙或喪失中顯現出之疾病或病症，該認知功能諸如推理、形勢判斷、記憶能力、學習及/或特殊導航。在某些實施例中，提供一種用於治療方法中之抗-Tau抗體。在某些實施例中，本發明提供一種抗-Tau抗體，其用於治療患有上文所描述的Tau相關疾病或病症中之任一者的個體的方法中，該方法包含向該個體投與有效量之該抗-Tau抗體。在一個此類實施例中，該方法進一步包含向個體投與有效量的至少一種例如如下文所描述之額外治療劑。

在一些實施例中，本發明之抗體用於治療MMSE評分介於20與30之間、介於20與26之間、介於24與30之間、介於21與26之間、介於22與26之間、介於22與28之間、介於23與26之間、介於24與26之間或介於25與26之間的個體。在一些實施例中，患者之MMSE評分介於22與26之間。如本文所用，介於兩個數字之間的MMSE評分包括範圍各端點處之數字。舉例而言，介於22與26之間的MMSE評分包括22及26之

MMSE評分。

在一些實施例中，本發明之抗體用於治療『tau陽性』個體，例如具有Tau蛋白相關病症中典型之大腦tau沈積物的患者，例如具有陽性Tau PET掃描之患者。

在其他實施例中，本發明提供一種抗-Tau抗體，其用於降低個體中Tau蛋白(總Tau、總可溶性Tau、可溶性磷酸化Tau、總不可溶Tau、不可溶磷酸化Tau、過磷酸化Tau或含有過磷酸化Tau之成對螺旋纖絲)之含量。舉例而言，此類降低可發生在大腦中(例如在大腦皮質及/或海馬區中)。在一些實施例中，本發明提供一種抗-Tau抗體，其用於降低磷酸化Tau之含量。在一些實施例中，本發明提供一種抗-Tau抗體，其用於降低不可溶Tau (例如不可溶磷酸化Tau)之含量。在一些實施例中，本發明提供一種抗-Tau抗體，其用於降低過磷酸化Tau之含量。在一些實施例中，本發明提供一種抗-Tau抗體，其用於降低大腦組織中(例如大腦皮質及/或海馬區中)成對螺旋纖絲(例如含有過磷酸化Tau之成對螺旋纖絲)之含量。在某些實施例中，本發明提供一種抗-Tau抗體，其用於降低個體大腦中(例如大腦皮質及/或海馬區中) Tau蛋白(例如總Tau、總可溶性Tau、可溶性磷酸化Tau、總不可溶Tau、不可溶磷酸化Tau、過磷酸化Tau或含有過磷酸化Tau之成對螺旋纖絲)之含量的方法中，該方法包含向該個體投與有效量之該抗-Tau抗體以降低Tau蛋白之含量。根據任一上述實施例之「個體」為哺乳動物，較佳為人類。

在一些實施例中，本發明提供一種抗-Tau抗體，其用於調節個體大腦中(例如大腦皮質及/或海馬區中) Tau蛋白(例如總Tau、總可溶性

Tau、可溶性磷酸化Tau、總不可溶Tau、不可溶磷酸化Tau、過磷酸化Tau或含有過磷酸化Tau之成對螺旋纖絲)之含量。

在另一態樣中，本發明提供抗-Tau抗體之用途，其用於製造或製備藥劑。在一些實施例中，藥劑用於治療Tau蛋白相關疾病或病症。Tau蛋白相關疾病或病症可為由神經原纖維纏結或神經纖維網線之形成造成或與其相關聯的疾病或病症。在特定實施例中，藥劑用於治療tau蛋白病，諸如神經退化性tau蛋白病。在具體實施例中，藥劑用於治療選自由以下組成之群的疾病或病症：阿茲海默氏病(AD)、庫-賈氏病、拳擊員癡呆、唐氏症候群、格施謝三氏症、包涵體肌炎、朊病毒蛋白大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體17相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病、多發性系統萎縮症、C型尼-皮二氏病、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痹、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。在一些實施例中，藥劑用於治療AD。在特定實施例中，藥劑用於治療在認知功能之障礙或喪失中顯現出之Tau相關疾病或病症，該認知功能諸如推理、形勢判斷、記憶能力、學習或特殊導航。在另一個實施例中，藥劑用於治療上文所列疾病中之一者(例如tau蛋白病，諸如AD)的方法中，該方法包含向患有此類疾病之個體投與有效量之該藥劑。在一個此類實施例中，該方法進一步包含向個體投與有效量的至少一種例如如下文所描述之額外治療劑。

在另一個實施例中，藥劑用於降低Tau蛋白(例如總Tau、總可溶性Tau、可溶性非磷酸化Tau、可溶性磷酸化Tau、總不可溶Tau、不可溶磷酸化Tau、不可溶非磷酸化Tau、過磷酸化Tau或含有過磷酸化Tau之成對螺旋纖絲)之含量。舉例而言，Tau蛋白之此類降低可在個體之大腦中(例如大腦皮質及/或海馬區中)或腦脊髓液中觀測到。在一些實施例中，藥劑用於降低成對螺旋纖絲之含量。在另一個實施例中，藥劑用於降低個體中Tau蛋白(例如總Tau、總可溶性Tau、可溶性磷酸化Tau、總不可溶Tau、不可溶磷酸化Tau、過磷酸化Tau或含有過磷酸化Tau之成對螺旋纖絲)之含量的方法中，該方法包含向該個體投與有效量之該藥劑以降低Tau蛋白之含量。根據任一上述實施例之「個體」為哺乳動物，較佳為人類。

在另一態樣中，本發明提供一種用於治療Tau蛋白相關疾病或病症之方法。可根據本文所提供之方法治療的Tau蛋白相關疾病或病症包括由神經原纖維纏結或神經纖維網線之形成造成或與其相關聯的疾病或病症。在特定實施例中，本發明提供一種用於治療tau蛋白病，諸如神經退化性tau蛋白病之方法。在具體實施例中，本發明提供一種用於治療選自由以下組成之群的疾病或病症的方法：阿茲海默氏病、庫-賈氏病、拳擊員癡呆、唐氏症候群、格施謝三氏症、包涵體肌炎、朊病毒蛋白大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體17相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病、多發性系統萎縮症、C型尼-皮

二氏病、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痹、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療阿茲海默氏病(AD)之方法。在特定實施例中，本發明提供一種用於治療在認知功能之障礙或喪失中顯現出之Tau相關疾病或病症的方法，該認知功能諸如推理、形勢判斷、記憶能力、學習或特殊導航。在一些實施例中，該方法包含向患有上文所描述的疾病或病症中之任一者的個體投與有效量之抗-Tau抗體。在一個此類實施例中，該方法進一步包含向個體投與有效量的至少一種例如如下文所描述之額外治療劑。在一些實施例中，該方法包含向患有本文所描述之疾病中之一者的個體投與有效量之抗-Tau抗體。在一個此類實施例中，該方法進一步包含向個體投與有效量的至少一種如下文所描述之額外治療劑。根據任一上述實施例之「個體」可為人類。

在另一態樣中，本發明提供一種用於降低個體中Tau蛋白(例如總Tau、總可溶性Tau、可溶性磷酸化Tau、總不可溶Tau、不可溶磷酸化Tau、過磷酸化Tau或含有過磷酸化Tau之成對螺旋纖絲)之含量的方法。舉例而言，Tau蛋白含量之此類降低可在個體之大腦(例如大腦皮質及/或海馬區)或腦脊髓液中觀測到。在一些實施例中，本發明提供一種用於降低成對螺旋纖絲之含量的方法。在一些實施例中，該方法包含向個體投與有效量之抗-Tau抗體以降低Tau蛋白之含量。在一些實施例中，「個體」為人類。

在一些態樣中，本發明提供一種用於減輕Tau蛋白相關疾病或病症之一或多種症狀的方法；或用於減輕Tau蛋白相關疾病或病症(諸如

本文所描述之疾病或病症中之任一者，例如AD)之一或多種症狀的抗-Tau抗體或包含抗-Tau抗體之藥劑。在一些態樣中，本發明提供一種用於減少Tau蛋白相關疾病或病症之症狀數目或降低其一或多種症狀之嚴重性的方法；或用於減少Tau蛋白相關疾病或病症(諸如本文所描述之疾病或病症中之任一者，例如AD)之症狀數目或降低其一或多種症狀之嚴重性的抗-Tau抗體或包含抗-Tau抗體之藥劑。在一個特定實施例中，Tau蛋白相關疾病或病症之症狀為認知障礙。在一個具體實施例中，Tau蛋白相關疾病或病症之症狀為學習及/或記憶障礙。在一個具體實施例中，Tau蛋白相關疾病或病症之症狀為長期記憶喪失。在一個具體實施例中，Tau蛋白相關疾病或病症之症狀為癡呆。在一些實施例中，Tau蛋白相關疾病或病症之症狀為混亂、煩躁、攻擊性、情緒波動或語言障礙。在一些實施例中，Tau蛋白相關疾病或病症之症狀為一或多種認知功能之障礙或喪失，該等認知功能諸如推理、形勢判斷記憶能力及/或學習。本文所提供之方法包含向個體(例如，其顯示Tau蛋白相關疾病或病症之一或多種症狀)投與一定量(例如治療有效量)之抗-Tau抗體。

在具體態樣中，本發明提供一種用於保持或增加認知記憶能力或用於減緩與Tau蛋白相關疾病或病症相關聯之記憶喪失的方法；或用於保持或增加認知記憶能力或用於減緩與Tau蛋白相關疾病或病症(諸如本文所描述之疾病或病症中之任一者，例如AD)相關聯之記憶喪失的抗-Tau抗體或包含抗-Tau抗體之藥劑。本文所提供之方法包含向個體(例如，其顯示記憶喪失之一或多種症狀或記憶能力降低)投與一定量(例如治療有效量)之抗-Tau抗體。

在一些態樣中，本發明提供一種用於降低Tau蛋白相關疾病或病症之進程速率的方法；或用於降低Tau蛋白相關疾病或病症(諸如本文所描述之疾病或病症中之任一者，例如AD)之進程速率的抗-Tau抗體或包含抗-Tau抗體之藥劑。本文所提供之方法包含向個體(例如，其顯示Tau蛋白相關疾病或病症之一或多種症狀)投與一定量(例如治療有效量)之抗-Tau抗體。

在一些態樣中，本發明提供一種用於預防Tau蛋白相關疾病或病症發展之方法；或用於預防Tau蛋白相關疾病或病症(諸如本文所描述之疾病或病症中之任一者，例如AD)發展的抗-Tau抗體或包含抗-Tau抗體之藥劑。本文所提供之方法包含向個體(例如，其具有患Tau蛋白相關疾病或病症之風險)投與一定量(例如治療有效量)之抗-Tau抗體。

在一些態樣中，本發明提供一種用於延遲Tau蛋白相關疾病或病症發展之方法；或用於延遲Tau蛋白相關疾病或病症(諸如本文所描述之疾病或病症中之任一者，例如AD)發展的抗-Tau抗體或包含抗-Tau抗體之藥劑。本文所提供之方法包含向個體(例如，其顯示Tau蛋白相關疾病或病症之一或多種症狀)投與一定量(例如治療有效量)之抗-Tau抗體。

在另一態樣中，本發明提供包含本文所提供之抗-Tau抗體中之任一者的醫藥調配物，其例如用於任一上述治療方法中。在一些實施例中，醫藥調配物包含本文所提供之抗-Tau抗體中之任一者及醫藥學上可接受之載劑。在另一個實施例中，醫藥調配物包含本文所提供之抗-Tau抗體中之任一者及至少一種例如如下文所描述之額外治療劑。

本發明之抗體可單獨或與其他藥劑組合用於療法中。舉例而

言，本發明之抗體可與至少一種額外治療劑共投與。

舉例而言，根據本發明之組合物可與包含額外治療劑之其他組合物組合投與，該額外治療劑諸如生物學上活性物質或化合物，諸如在tau蛋白病及/或澱粉樣變性(與阿茲海默氏病中所涉及之澱粉樣蛋白或澱粉樣蛋白樣蛋白質(諸如澱粉樣蛋白β蛋白質)相關聯的一組疾病及病症)之藥物治療中所用的已知化合物。

一般而言，其他生物學上活性化合物可包括神經元傳輸增強劑；精神治療藥物；乙醯膽鹼酯酶抑制劑；鈣通道阻斷劑；生物胺；苯二氮䓬靜劑；乙醯膽鹼合成、儲存或釋放增強劑；乙醯膽鹼突觸後受體促效劑；單胺氧化酶-A或-B抑制劑；N-甲基-D-天冬胺酸酯麩胺酸酯受體拮抗劑；非類固醇消炎藥物；抗氧化劑；血清素激導性受體拮抗劑或其他治療劑。特定言之，生物學上活性劑或化合物可包含至少一種選自以下之化合物：針對氧化應激之化合物、抗凋亡化合物、金屬螯合劑、DNA修復抑制劑(諸如哌侖西平(pirenzepine)及代謝物)、3-胺基-1-丙磺酸酸(3APS)、1,3-丙烷二磺酸酯(1,3PDS)、分泌酵素活化劑、β-及γ-分泌酵素抑制劑、tau蛋白、抗-Tau抗體(包括(但不限於)WO2012049570、WO2014028777、WO2014165271、WO2014100600、WO2015200806、US8980270及US8980271中所揭示之抗體)、神經傳遞素、β-片層阻斷劑(beta-sheet breaker)、消炎劑分子、「非典型抗精神病劑」(諸如氯氮平(clozapine)、齊拉西酮(ziprasidone)、利培酮(risperidone)、阿立哌唑(aripiprazole)或奧氮平(olanzapine))或膽鹼酯酶抑制劑(ChEI) (諸如他克林(tacrine)、雷斯替明(rivastigmine)、多奈哌齊(donepezil)及/或加蘭他敏(galantamine))及

其他藥物及營養補充品(諸如維生素B 12、半胱胺酸、乙醯膽鹼前驅物、卵磷脂、膽鹼、銀杏(Ginkgo biloba)、乙醯基-L-肉鹼、艾地苯醌(idebenone)、丙戊茶鹼(propentofylline)或黃嘌呤衍生物)，與根據本發明之結合肽(包括抗體，尤其單株抗體及其活性片段)一起，且視情況包含醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑及/或賦形劑，及用於疾病治療之說明書。

在一些實施例中，本發明之抗體可與神經藥物組合投與。此類神經藥物包括(但不限於)特異性結合於選自以下之標靶的抗體或其他結合分子(包括(但不限於)小分子、肽、適體或其他蛋白質結合子)：β分泌酵素、早老素、澱粉樣蛋白前驅蛋白或其部分、澱粉樣蛋白β肽或其寡聚物或小纖維、死亡受體6 (DR6)、高級糖基化終產物受體(RAGE)、帕金蛋白(parkin)及亨廷頓蛋白(huntingtin)；NMDA受體拮抗劑(亦即美金剛(memantine))、單胺消耗劑(亦即四苯納嗪(四苯納嗪))；甲磺醯雙氫麥角毒(ergoloid mesylate)；抗膽鹼激導性抗帕金森病藥劑(亦即丙環定(procyclidine)、苯海拉明(diphenhydramine)、苯海索(trihexylphenidyl)、苯紮托品(benztropine)、比哌立登(biperiden)及三己芬迪(trihexyphenidyl))；多巴胺激導性抗帕金森病藥劑(亦即恩他卡朋(entacapone)、司來吉蘭(selegiline)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽(bromocriptine)、羅替戈汀(rotigotine)、司來吉蘭(selegiline)、羅匹尼洛(ropinirole)、雷沙吉蘭(rasagiline)、阿樸嗎啡(apomorphine)、卡比多巴(carbidopa)、左旋多巴(levodopa)、培高利特(pergolide)、托卡朋(tolcapone)及金剛胺)；四苯納嗪；消炎劑(包括(但不限於)非類固醇消炎藥物(亦即吲哚美辛(indomethicin)及上文所

列之其他化合物)；激素(亦即雌激素、孕酮及亮丙瑞林(leuprolide))；維生素(亦即葉酸鹽及菸鹼醯胺)；地美波林(dimebolin)；高牛磺酸(homotaurine) (亦即3-胺基丙烷磺酸；3APS)；血清素受體活性調節劑(亦即紮利羅登(xaliproden))；干擾素及糖皮質激素或皮質類固醇。術語「皮質類固醇」包括(但不限於)氟替卡松(fluticasone) (包括丙酸氟替卡松(FP))、倍氯米松(beclometasone)、布地奈德(budesonide)、環索奈德(ciclesonide)、莫米松(mometasone)、氟尼縮松(flunisolide)、倍他米松(betamethasone)及曲安西龍(triamcinolone)。「可吸入皮質類固醇」意謂適合於藉由吸入傳遞之皮質類固醇。例示性可吸入皮質類固醇為氟替卡松、二丙酸倍氯米松、布替耐德、糠酸莫米松、環索奈德、氟尼縮松及曲安奈德。

在一些實施例中，一或多種抗澱粉樣蛋白β (抗-Aβ)抗體可與本文所提供之抗-Tau抗體一起投與。此類抗Aβ抗體之非限制性實例包括克林珠單抗(crenezumab)、索拉珠單抗(solanezumab)、貝頻珠單抗(bapineuzumab)、阿杜坎單抗(aducanumab)、甘特那單抗(gantenerumab)及BAN-2401 (Biogen, Eisai Co., Ltd.)。在一些實施例中，一或多種β-澱粉樣蛋白聚集抑制劑可與本文所提供之抗-Tau抗體一起投與。非限制性例示性β-澱粉樣蛋白聚集抑制劑包括ELND-005(亦稱作AZD-103或鯊肌醇)、特拉米特(tramiprosate)及PTI-80 (Exebryl-1®；ProteoTech)。在一些實施例中，一或多種BACE抑制劑可與本文所提供之抗-Tau抗體一起投與。此類BACE抑制劑之非限制性實例包括E-2609 (Biogen, Eisai Co., Ltd.)、AZD3293 (亦稱為LY3314814；AstraZeneca, Eli Lilly & Co.)、MK-8931 (韋魯貝沙

(verubecestat))及JNJ-54861911 (Janssen, Shionogi Pharma)。在一些實施例中，一或多種Tau抑制劑可與本文所提供之抗-Tau抗體一起投與。此類Tau抑制劑之非限制性實例包括亞甲藍、LMTX (亦稱為隱色亞甲藍或Trx-0237；TauRx Therapeutics Ltd.)、Rember™ (亞甲基藍或氯化亞甲藍[MTC]；Trx-0014；TauRx Therapeutics Ltd)、PBT2 (Prana Biotechnology)及PTI-51-CH3 (TauPro™；ProteoTech)。在一些實施例中，一或多種其他抗-Tau抗體可與本文所提供之抗-Tau抗體一起投與。此類其他抗-Tau抗體之非限制性實例包括BMS-986168 (Bristol-Myers Squibb)及C2N-8E12 (AbbVie, C2N Diagnostics, LLC)。在一些實施例中，通用錯誤摺疊抑制劑(諸如NPT088 (NeuroPhage Pharmaceuticals))可與本文所提供之抗-Tau抗體一起投與。

在一些實施例中，根據本發明之組合物可包含菸鹼酸或美金剛與根據本發明之嵌合抗體或人類化抗體(包括抗體，尤其單株抗體及其活性片段)一起，且視情況包含醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑及/或賦形劑。

在一些實施例中，提供包含「非典型抗精神病劑」(諸如氯氮平、齊拉西酮、利培酮、阿立哌唑或奧氮平)與根據本發明之嵌合抗體或人類化抗體或其活性片段一起且視情況包含醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑及/或賦形劑的組合物，該等非典型抗精神病劑用於治療陽性及陰性精神病性症狀，包括幻覺、妄想、思維病症(由明顯不連貫、脫軌、離題顯現)及古怪或雜亂行為，以及快感缺乏、情感冷漠(flattened affect)、神氣呆滯及社交退縮。

除根據本發明之嵌合抗體或人類化抗體以外，可適合地用於組

合物中之其他化合物為例如WO 2004/058258 (尤其參見第16及17頁)中所揭示之彼等化合物，包括治療藥物標靶(第36-39頁)、烷磺酸及烷醇磺酸(第39-51頁)、膽鹼酯酶抑制劑(第51-56頁)、NMDA受體拮抗劑(第56-58頁)、雌激素(第58-59頁)、非類固醇消炎藥物(第60-61頁)、抗氧化劑(第61-62頁)、過氧化體增殖劑活化受體(PPAR)促效劑(第63-67頁)、膽固醇降低劑(第68-75頁)、澱粉樣蛋白抑制劑(第75-77頁)、澱粉樣蛋白形成抑制劑(第77-78頁)、金屬螯合劑(第78-79頁)、抗精神病劑及抗抑鬱劑(第80-82頁)、營養補充品(第83-89頁)及在大腦中增加生物學上活性物質之可獲得性的化合物(參見第89-93頁)及前藥(第93及94頁)，該文件以引用之方式併入本文中，但尤其在上文所指示之頁數提及的化合物。

上文所提及之此類組合療法涵蓋組合投與(其中兩種或兩種以上治療劑包括在同一或單獨調配物中)及單獨投與，在此情況下，本發明抗體之投與可在投與額外治療劑之前、同時及/或之後進行。在一些實施例中，抗-Tau抗體之投與及額外治療劑之投與彼此在約一個月內；或在約一週、兩週或三週內；或在約一天、兩天、三天、四天、五天或六天內進行。

本發明之抗體(及任何額外治療劑)可藉由任何適合之手段投與，包括非經腸、肺內及鼻內投與，且必要時對於局部治療，包括病灶內投與。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。部分地視投與之短期或長期性而定，可藉由任何適合之途徑(例如藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射)給藥。本文涵蓋各種給藥時程，包括(但不限於)單次投與或歷經各個時間點多次投與、快速投與

及脈衝式輸注。

本發明之抗體將以與良好醫療實踐一致之方式調配、給藥及投與。在此情形下考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症起因、藥劑傳遞位點、投藥方法、投藥時程及醫學從業者已知之其他因素。抗體並非必須，而是視情況與一或多種當前用於預防或治療所述病症之藥劑一起調配。此類其他藥劑之有效量視存在於調配物中之抗體的量、病症或治療之類型及上文所論述之其他因素而定。此等藥劑一般以與本文所描述相同之劑量且用如本文所描述之投藥途徑使用，或以本文所描述之劑量的約1%至99%使用，或以憑經驗/臨床上確定為適當之任何劑量及任何途徑使用。

為了預防或治療疾病，本發明之抗體的適當劑量(當單獨或與一或多種其他額外治療劑組合使用時)將視待治療疾病之類型、抗體之類型、疾病之嚴重程度及病程、是出於預防還是出於治療目的投與抗體、先前療法、患者之臨床病史及對抗體之響應及主治醫師之判斷而定。一次性或歷經一系列治療向患者適當投與抗體。視疾病之類型及嚴重性而定，不論例如藉由一或多次單獨投與或藉由連續輸注，約1 μg/kg至15 mg/kg (例如0.1 mg/kg-10 mg/kg)抗體可為用於向患者投與之初始候選劑量。視上文所提及之因素而定，一種典型的日劑量可在約1 μg/kg至100 mg/kg之範圍內或大於100 mg/kg。對於歷經數日或更長時間之重複投藥時，視病狀而定，一般將持續治療至疾病症狀發生所需抑制程度為止。抗體之一種例示性劑量將在約0.05 mg/kg至約10 mg/kg範圍內。因此，可向患者投與約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0

mg/kg或10 mg/kg (或其任何組合)之一或多種劑量。此類劑量可間歇地投與，例如每週或每三週投與(例如以使得患者接受約二至約二十或例如約六劑抗體)。可投與初始較高起始劑量，隨後可投與一或多劑較低劑量。然而，其他給藥方案可能適用。此療法之進程易於藉由習知技術及分析來監測。

應理解，任一上述調配物或治療方法均可使用本發明免疫結合物來代替抗-Tau抗體或外加在抗-Tau抗體上來進行。

H. 製品

在本發明之另一態樣中，提供含有適用於治療、預防及/或診斷上文所描述之病症之材料的製品。該製品包含容器及在容器上或隨容器附上之標籤或藥品說明書。適合之容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、IV溶液袋等。容器可由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。容器容納單獨組合物或與有效治療、預防及/或診斷病狀之另一種組合物組合的組合物，且可具有無菌接取口(例如容器可為具有可由皮下注射針刺穿之塞子的靜脈內溶液袋或小瓶)。組合物中之至少一種活性劑為本發明之抗體。標籤或藥品說明書指示組合物用於治療所選病狀。此外，製品可包含(a)其中含有組合物之第一容器，其中該組合物包含本發明之抗體；及(b)其中含有組合物之第二容器，其中該組合物包含另一種細胞毒性劑或其他治療劑。本發明之此實施例中的製品可進一步包含指示組合物可用於治療特定病狀之藥品說明書。或者或另外，該製品可進一步包含第二(或第三)容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。其可進一步包括就商業及使用者

觀點而言所需之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

應理解，代替抗-Tau抗體或除抗-Tau抗體之外，上述製品中之任一者可包括本發明之免疫結合物。

III.實例

以下為本發明之方法及組合物的實例。應理解，鑒於上文所提供之一般描述，可實施各種其他實施例。

實例1：產生用於免疫接種之Tau

產生單體重組Tau

將重組人類Tau構築體，2N4R同功異型物(胺基酸2-441)與N端His標籤融合以便於純化及表徵。參見例如圖15。將融合構築體選殖至pET52b載體(Novagen)中，且在大腸桿菌中表現。採集細胞，且在4℃下在攪拌下在變性條件下使用7M氯化鈲使其溶胞。在40,000 rpm下持續1小時使細胞碎片成球粒。藉由鎳親和層析(Ni Sepharose excel親和樹脂，GE Healthcare Life Sciences)，繼而藉由尺寸排阻層析(Superdex 200樹脂，GE Healthcare Life Sciences)在變性條件下分離重組的經His標籤標記之蛋白質。藉由將所回收之蛋白質透析至pH 6.8之20 mM MES、50 mM NaCl及1 mM TCEP中來移除氯化鈲。隨後使用TEV蛋白酶移除His標籤，繼而使用陽離子交換層析(Mono S管柱，GE Healthcare Life Sciences)進行最終純化以移除裂解之His標籤。純化緩衝液含有0.1% Tritonx-114 (v/v)以移除內毒素。將經純化之蛋白質交換至具有1 mM TCEP之PBS中。藉由SDS-PAGE及SEC-MALLS分析純度及單體狀態。藉由質譜確認身分。藉由280 nm處之UV吸收測

定蛋白質濃度。如藉由動力學鱟變形細胞溶胞液(LAL)分析所測定，最終產物不含內毒素(<0.5 EU/mg)。

產生磷酸化Tau

使用由上文所描述之方法製備的Tau2-441構築體產生磷酸化Tau。使用0.5 μM PKA激酶(Life Technologies)對蛋白質構築體進行磷酸化，在其他殘基當中，該PKA激酶使絲胺酸409磷酸化。將反應混合物與1 mM ATP、5 mM $MgCl_2$一起在室溫下培育72小時。藉由質譜確認磷酸化。使用尺寸排阻層析(Superdex 75，GE Healthcare Life Sciences)移除激酶。基本上如上文所描述分析所製備之磷酸化蛋白質的純度、單體狀態及內毒素含量。

單體Tau之活體外寡聚

使用單體Tau2-441構築體產生寡聚Tau。首先將單體蛋白質交換至20 mM N, N-雙(2-羥乙基)-2-胺基乙烷磺酸(BES)、25 mM NaCl (pH 7.4)中，繼而在37℃下使用75 μM二十碳四烯酸(Cayman Chemicals)及與蛋白質等莫耳濃度之18 kDa肝素(Sigma Aldrich)進行寡聚持續3天。藉由硫代黃素T螢光分析、動態光散射(DLS)及分析型尺寸排阻層析確認寡聚。在一些情況下，寡聚Tau稱為「寡Tau」。

實例2：產生抗-Tau抗體

方法

產生融合瘤

獲得9週齡之雌性C57BL/6JOlaHsd (C57BL/6)及BALB/c OlaHsd (Balb/c)野生型小鼠(Harlan, USA)。獲得6及9週齡之Tau基因剔除小鼠(B6.129-Mapttm1Hnd/J；The Jackson Laboratory, USA)。在12至15週

齡開始疫苗接種。用寡聚人類Tau對小鼠進行疫苗接種。在疫苗接種之前，將寡Tau與此研究中所用兩種佐劑中之一者混合：50% v/v之Ribi佐劑系統(Ribi；Sigma-Aldrich, Switzerland)，或CpG單股合成DNA寡脫氧核苷酸(CpG；Microsynth, Switzerland)與氫氧化鋁(Al；Brenntag, Switzerland)之組合。Ribi為在角鯊烯油、0.2% Tween-80及水中含有單磷醯基脂質A (自明尼蘇達沙門氏菌(*Salmonella minnesota*)分離)及合成海藻糖雙棒狀黴菌酸酯(自結核桿菌(*Tubercle bacillus*)之索狀因子(cord factor)分離)的2%水包角鯊烯油乳液。

除了接受腹膜內(i.p.)及齒爪投藥之組合的第D及G組之外，藉由皮下注射(s.c.)對小鼠進行疫苗接種。向第D組之小鼠i.p.投與50 μg 寡Tau且以齒爪注射形式投與10 μg寡Tau。向第G組之小鼠i.p.投與8 μg寡Tau且以齒爪注射形式投與2 μg寡Tau。參見表2。

對於含有CpG及Al (CpG/Al)作為佐劑之疫苗接種，各200 μL注射含有60 μg (30 nmol) CpG、1 mg Al及50 μg寡Tau。對於所有研究組，在第0、14、35及56天對小鼠進行注射。用於骨髓瘤融合體(Nanotools, Germany)之小鼠另外用三次未添加佐劑之每日寡Tau補強注射(每次i.p.注射50 μg)進行疫苗接種。

表2. 小鼠及疫苗接種方案

研究組	小鼠品系	總寡Tau劑量(微克/注射)	佐劑	疫苗接種途徑
A	C57BL/6	50	CpG/Al	s.c.
B	C57BL/6	50	Ribi	s.c.
C	Balb/c	50	CpG/Al	s.c.
D	Balb/c	60	CpG/Al	齒爪+i.p.
E	Balb/c	5	CpG/Al	s.c.

F	Balb/c	50	Ribi	s.c.
G	Tau基因剔除	10	Ribi	齒爪+i.p.

在三次補強注射最後一次之後一天，對小鼠抽血及處死，並且使脾細胞與骨髓瘤細胞融合以得到產生抗體之融合瘤。

選擇用於次選殖之融合瘤

對於融合，將小鼠分成三個組用於總計10個融合(在一組中2個融合，在第二組中四個融合，且在第三組中四個融合)，產生299個融合瘤。使用含血清之選擇培養基使活融合瘤生長，且隨後如下文所描述，對於全長人類Tau及寡Tau結合，使用ELISA分析選擇用於次選殖之最佳融合瘤。在限制稀釋後，隨後使最終融合瘤在無血清培養基中生長，且自穩定群落收集培養基用於抗體篩選及選擇。

ELISA篩選分析

自穩定融合瘤採集無血清上清液。隨後藉由ELISA分析篩選含有所關注抗體之上清液以表徵抗體特性及選擇用於進一步發育之抗體。ELISA分析用於測定以下：與全長人類Tau (flTau；SignalChem, Canada)之結合，與過磷酸化flTau (Genentech, USA)之結合，與flTau寡聚製劑對比單體製劑之結合，及與某些抗體Tau抗原決定基之結合。簡言之，用如表3中所示之標靶中之一者塗佈96孔MaxiSorp ELISA培養盤(Nunc, Denmark)。

表3. 用於ELISA篩選分析之標靶

分析	**ELISA設置**	**標靶**
與flTau之結合	直接ELISA	以1 μg/mL塗佈之全長人類Tau (flTau)
與pTau之結合	直接ELISA	經純化且以1 μg/mL塗佈的使用4種激酶(GSK3β、Cdk5、PKA及CK1δ；過磷酸化Tau或pTau)活體外磷酸化之全長人類Tau

抗原決定基定位	直接ELISA	以10 μg/mL塗佈在抗生蛋白鏈菌素96孔培養盤上的跨人類Tau之441個胺基酸(aa)具有9個aa偏移及6個aa重疊的經生物素標記之15聚肽
與寡Tau之結合	捕捉ELISA	藉由所測試之抗IgG固定化抗體在溶液中捕捉的AVI標籤經生物素標記之寡聚及單體flTau

在4℃下在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中進行塗佈隔夜。用0.05% Tween-20/PBS充分洗滌培養盤，且隨後在37℃下用含1% 牛血清白蛋白(BSA)之0.05% Tween-20/PBS對其阻斷1小時。隨後以指定稀釋度添加融合瘤上清液中所含有之抗體，且在37℃下培育2小時，其後如先前所描述洗滌培養盤。

對於直接ELISA，在37℃下以1/6000稀釋度在0.05% Tween-20/PBS中添加AP結合之抗小鼠IgG二級抗體(Jackson ImmunoResearch Laboratories, United Kingdom)持續2小時。在最終洗滌之後，將培養盤與對硝基苯基磷酸二鈉六水合物(pNPP；Sigma-Aldrich, Switzerland)磷酸酶受質溶液一起培育，且在405 nm處使用ELISA培養盤讀取器(Tecan, Switzerland)進行讀取。結果表示為光學密度(O.D.)。

對於寡Tau及單Tau捕捉ELISA，以500倍稀釋度將無血清無菌融合瘤上清液中所含有之抗體固定在經抗IgG塗佈之培養盤上，繼而培育寡Tau或單Tau，其兩者均經由AVI標籤具有位點特異性生物素標記作用。標靶培育以5 μg/mL開始，且隨後稀釋8或16倍。抗生蛋白鏈菌素-HRP及ABTS受質用於在培養盤讀取器(Tecan, Switzerland)中進行信號定量。結果表示為O.D.。

親和力估算

使用Biacore T-100儀器(GE Healthcare, United Kingdom)藉由表面

電漿子共振估算無血清融合瘤上清液中未經純化之抗體的親和力。將抗體固定至抗IgG生物感測器晶片上，且使用flTau (SignalChem, Canada)作為標靶被分析物。使用1:1朗格繆爾擬合模型進行動力學分析。

SDS-PAGE及西方墨點分析

在西方墨點法(WB)中使用來自三個AD供體及兩個年齡匹配之非AD對照供體的大腦溶胞物(Tissue Solutions, United Kingdom)測試所選泛Tau抗體與人類大腦中Tau之結合。加工溶胞物以獲得無清潔劑之可溶性Tau級分。將經加工之溶胞物負載至4%-12% bis-tris凝膠(Novex，Life Technologies, Switzerland)上且轉移至Immobilon PVDF膜上，且用所測試之抗體及IRDye 800CW山羊抗小鼠二級抗體(Li-Cor, USA)進行墨點法。

使用人類大腦溶胞物之ELISA分析

為了評估所選抗體與AD及對照大腦溶胞物中未變性人類Tau之結合，如上文所描述使來自融合瘤上清液之抗體或陰性及陽性對照抗體固定在96孔培養盤上。隨後捕捉來自AD或年齡匹配對照個體之可溶性人類大腦溶胞物(400 μg/mL蛋白質；均來自Tissue Solutions, United Kingdom)中的Tau，且使用多株兔泛Tau抗體(AbCam, United Kingdom)，繼而使用Fc-γ片段特異性抗兔IgG-AP (Jackson ImmunoResearch, USA)進行偵測。使用來自Tau基因剔除小鼠之大腦溶胞物作為陰性樣本對照組。將培養盤與pNPP (Sigma-Aldrich)磷酸酶受質溶液一起培育，且在405 nm處使用ELISA培養盤讀取器(Tecan, Switzerland)進行讀取。結果表示為光學密度(O.D.)。

抗體融合瘤之定序

將融合瘤細胞溶胞物提供給Antitope (Antitope, United Kingdom)用於可變區基因定序。簡言之，使用用於鼠類信號序列之簡併引子(degenerate primer)池與用於IgG可變重鏈(VH)、IgM VH鏈、Igκ可變輕鏈(KVL)及Igλ VL鏈中之每一者的恆定區引子一起進行RT-PCR。使用一組對VH信號序列具有特異性之六個簡併引子池(HA至HF)與IgM或IgG特異性恆定區引子一起對重鏈V區mRNA進行擴增。使用一組八個信號序列特異性簡併引子池(對κ集群七個(KA至KG)及對λ集群一個(LA))與κ或λ恆定區引子一起對輕鏈V區mRNA進行擴增。對自成功擴增獲得之PCR產物進行純化，將其選殖至『TA』選殖載體(pGEM-T Easy，Promega)中，轉型至大腸桿菌中且對個別群落定序。用27個抗體融合瘤之序列確定抗體VH及VL區之核苷酸及胺基酸序列。

結果

選擇用於次選殖之融合瘤

最初分析自三輪融合中之每一者產生的融合瘤(來源於十個融合之總計299個融合瘤)與flTau的結合，且另外分析所選融合瘤與pTau及寡聚Tau之結合。目標為選擇與Tau及經轉譯後修飾之Tau (諸如磷酸化或寡聚Tau)同等良好結合的抗體。為此，對融合瘤進行分析以選擇最佳泛Tau特性。為了確定抗體結合區及特異性Tau抗原決定基，首先使用不同Tau片段，且隨後使用跨最長人類Tau同功異型物之全部441個胺基酸(aa)序列之15聚重疊Tau肽文庫來確定結合區。有意避免一組結合於預定Tau區之抗體以便使與Tau之不同轉譯後修飾形式的結合及與人類中存在之所有六種不同人類Tau同功異構物的結合最大化。

三個融合系列導致產生133個經次選殖之穩定融合瘤，篩選其最佳泛Tau特性。不同篩選分析之組合用於減小對泛Tau抗體具有較佳特性之抗體融合瘤的數目。為了比較flTau及pTau結合，對90個融合瘤進行分析，其中24個融合瘤之結果展示於圖1A-F中。由於已使用Tau片段進行初始篩選以避免選擇與Tau中已知具有高密度的在阿茲海默氏病(AD)及其他tau蛋白病中磷酸化之殘基之區結合的抗體，故如由此ELISA所測定，大多數所測試之抗體以類似結合特性結合於flTau及pTau。

在一些實施例中，需要泛Tau抗體結合於Tau之單體及寡聚形式兩者而不強烈偏好其中一種。設置捕捉ELISA以測定抗體是否結合於flTau之單體及寡聚形式兩者。與以直接ELISA形式 (其中將標靶固定至ELISA培養盤上)運行時相比，以捕捉模式運行之ELISA較佳地保護寡聚前Tau之寡聚物構形及單Tau之單體狀態。

藉由直接比較兩種Tau形式與所有90種所測試之抗體的結合來進行各分析。已知偏好結合於任一寡Tau或在兩種Tau形式之間無區別的抗體在各分析中用作對照組。18個融合瘤之結果展示於圖2A-E中。

定位抗原決定基對於選擇具有良好泛Tau特性之抗體至關重要，因為可避免與具有高密度潛在pTau殘基(Ser、Thr及Tyr)之區結合的抗體。與人類Tau之所有六種同功異構物之結合亦用作泛Tau抗體之選擇標準。使用49種肽之文庫以改良之精確度檢驗及確定最初選擇之抗體的泛Tau抗原決定基，該等肽跨人類Tau全長各自具有15個胺基酸(aa)，其中6個aa殘基重疊且9個aa偏移。殘基編號係基於人類Tau之最長同功異型物(441個aa)。對比未結合於所有肽，以較高1/10稀釋度使

用未經純化之抗體以檢驗結合。自先前藉由ELISA選擇之112個融合瘤篩選抗體指示與20個不同Tau抗原決定基結合(表4)。

表4：針對抗體之Tau抗原決定基

抗體	Tau抗原決定基(aa)
14F5-D9	1-15
94B2-B12	1-15
94B2-C1	1-15
10A1-A6	10-24
10A1-D8	10-24
11E10-B8	10-24
17G12-C11	10-24
17G12-D5	10-24
19H6-A1	10-24
19H6-F7	10-24
19H6-G8	10-24
37D3-H12	10-24
37D3-H9	10-24
37E8-B4	10-24
37E8-C2	10-24
3A4-H4	10-24
3H10-E12(A)	10-24
3H10-G12	10-24
44B7-A9	10-24
44B7-B1	10-24
54C1-H11	10-24
61E7-B11	10-24
61H10-B4	10-24
61H10-H3	10-24
127G7-A5	10-24
127G7-E7	10-24
115A4-A3	10-24
115A4-B1	10-24
125B11-B6	10-24
73C8-A5	10-24
73C8-G4	10-24
76B4-D9	10-24

抗體	Tau抗原決定基(aa)
30A1-C9	73-87
30A1-D11	73-87
28F5-G8	82-96
28F5-H8	82-96
33G9-A11	100-114
33G9-B9	100-114
52F2-E12	100-114
52F2-E8	100-114
52F6-B3	100-114
52F6-F11	100-114
56D3-C8	100-114
56D3-E9	100-114
70B10-B6B2	100-114
70B10-B6G12	100-114
78E4-D11	100-114
78E4-G4	100-114
30G1-B2	109-123
30G1-C11	109-123
49G10-F4	109-123
49G10-H1	109-123
65B1-A2	109-123
65B1-A7	109-123
73H6-B8	109-123
113F5-A8	109-123
113F5-F7	109-123
125B11-H3	109-123
26C1-B11	118-132
26C1-C8	118-132
74H10-A3	118-132
74H10-C3	118-132
78F3-B2	118-132
78F3-E7C6	118-132

76B4-H7	10-24
123E9-B3	19-33
15C6-A7	19-33
19F8-B1	19-33
24A11-D5	19-33
63H3-B2	19-33
63H3-D8	19-33
64B9-E11	19-33
64B9-F12	19-33
45D2-C9	19-33
45D2-F4	19-33
72E12-B2	19-33
72G10-A7	19-33
72G10-B6	19-33
123E9-A1	19-42
19F8-C11	19-42
7A11-C12	19-42
89F4-A2	28-42
89F4-A1	28-44
12A10-E8	37-51
55E7-B12	37-51
72E12-H9	37-51
55E7-F11	37-51
30D12-B5	64-78
21C1-D8	64-78
21C1-G6	64-78
30D12-F6	64-78
31A3-A4	64-78
31A3-A7	64-78
77D1-D2	64-78
77D1-E6	64-78
78F3-E7H7	118-132
126H12-G6	136-150
126H12-H7	136-150
22G7-C9	154-168
22G7-G9	154-168
111B8-C4	163-177
111B8-F10	163-177
66F5-A1	172-177
66F5-F2	172-177
71H8-A1	190-204
71H8-D6	190-204
83E10-D10	190-204
83E10-D6	190-204
126F11-B3	217-231
126F11-G11	217-231
93A8-C9	397-411
93A8-D2	397-411

對於與flTau之親和力量測，在Biacore儀器上使用SPR量測46種抗體，其中測定K_D。藉由將抗體固定在抗IgG晶片上且使用flTau作為標靶被分析物來進行Biacore親和力量測。32種抗體之結果展示於表5中，其中基於與flTau之親和力對抗體分級。在量測與flTau之親和力

的抗體中，22種抗體之親和力優於20 nM，其中14種抗體之K_D低於5 nM，其中抗體37D3-H9之K_D (親和力)為1 nM。

表5：對flTau之親和力

抗體	K_D (nM)	抗體	K_D (nM)
37D3-H9	1	3A4-H4	7.8
54C1-H11	1.5	52F6-F11	8.4
123E9-A1	1.8	3A4-A12	10.1
94B2-C1	1.9	44B7-B1	14.7
24A11-D5	2	3H10-E12	19.4
113F5-F7	2.4	10A1-D8	19.6
89F4-A1	2.9	52F2-E8	26
19F8-B1	2.9	19H6-F7	39
61E7-C4	3.3	34H4-F5	43
126F11-G11	4.2	19H6-A1	56
26C1-C8	4.3	34H4-B10	69
93A8-D2	4.3	17G12-C11	118
37E8-B4	4.4	45H12-C4	139
61E7-B11	4.8	17G12-D5	161
125B11-H3	6	61H10-H3	177
54C1-C3	6.8	11E10-C3	399

為了檢驗所選抗體與人類Tau之所有六種同功異構物的結合，用含有所有六種同功異構物之重組Tau序列梯運行SDS-PAGE，且使用三種所選Tau抗體進行西方墨點法(WB)。所有三種泛Tau抗體結合於所有六種Tau同功異構物(圖3)。此外，同時運行來自三個AD及兩個年齡匹配對照組之大腦均質物以用於比較。正如預期且基於所定位之抗原決定基，在此分析中所測試的所有三種抗體均展示與所有六種Tau同功異構物之結合。在人類AD與對照供體之間帶圖案中所觀測到的差異可表示較大磷酸化及/或預期存在於AD個體中之SDS穩定Tau聚集體。

另外在非變性ELISA捕捉分析中運行人類阿茲海默氏病(AD)及對照樣本以檢驗與人類大腦中Tau之結合。以8倍稀釋度運行針對來自兩個AD及兩個非AD年齡匹配對照個體之可溶性Tau進行加工的樣本溶胞物，從而測試三種抗體(圖4A-C)。

測定27個融合瘤之抗體可變鏈序列(Antitope, United Kingdom)。某些重鏈及輕鏈可變域及高變區(HVR)之蛋白質序列展示於序列表中。

實例3：表徵抗-Tau抗體

經由基因合成及將所得DNA次選殖至鼠類IgG2a (重鏈)及鼠類κ(輕鏈)哺乳動物表現載體中來構築抗體重鏈及輕鏈。藉由瞬時共轉染重鏈及輕鏈質粒來在CHO或293T細胞中表現抗體，且用親和樹脂MabSelectSure (GE Healthcare Life Sciences)來純化。在Biacore T200表面電漿子共振儀器上使用小鼠IgG捕捉套組及S系列CM5晶片針對與Tau單體蛋白之結合篩選經純化之重組抗體。使用10 μl/min之流動速率，捕捉1 μg/ml之濃度的以mIgG2a形式稀釋於10 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、0.05% Tween 20 (操作緩衝液，HBSP)中之抗體持續30或45秒(抗體26C1、94B2-C1、52F6-F11.v1、52F6-F11.v2、11E10-B8、55E7-F11、125B11-H3、123E9-A1、30G1-B2、66F5-A1、89F4-A1、93A8-D2及126F11-G11)，或捕捉0.1 μg/ml之濃度的抗體持續70或150秒(抗體19H6-F7、3A4-H4、54C1-H11及37D3-H9)。在25℃下使用30 μl/min之流動速率及以下濃度監測Tau單體在HBSP中之結合：對於抗體26C1及94B2，16、31、63、125、125、250及500 nM；對於抗體52F6-F11.v1及52F6-F11.v2，16、31、63、125、125、

250、500及1000 nM；對於抗體11E10-B8、55E7-F11及125B11-H3，6、19、56、56、167及500 nM；對於抗體123E9-A1、30G1-B2、66F5-A1、89F4-A1、93A8-D2及126F11-G11，5、16、49、148、148、444、1333及4000 nM；對於19H6-F7，0.4、1.6、6.3、2.5、100及400 nM；及對於3A4-H4、54C1-H11及37D3-H9，0.2、0.8、4、4、20及100 nM。監測締合及解離時間分別持續180-480秒及300-600秒。歸因於高親和力(表6)及在CDR中不存在NXS/T糖基化基元而選擇抗體37D3-H9用於進一步分析。

表6: 鼠類抗體與人類Tau單體之K_D (nM)。所示資料表示1:1結合模型之輸出。

抗體	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
26C1	17	4×10^{4}	7×10^{-4}
94B2-C1	6	5×10^{4}	3×10^{-4}
54C1-H11	0.6	3×10^{5}	2×10^{-4}
3A4-H4	12	3×10^{4}	3×10^{-4}
37D3-H9	1.6	1×10^{5}	1×10^{-4}
19H6-F7	10	2×10^{5}	2×10^{-3}
11E10-B8	108	2×10^{5}	2×10^{-2}
55E7-F11	171	2×10^{5}	4×10^{-2}
125B11-H3	5	5×10^{4}	3×10^{-4}
123E9-A1	52	4×10^{5}	2×10^{-2}
30G1-B2	20	4×10^{5}	8×10^{-3}
66F5-A1	105	8×10^{4}	8×10^{-3}
89F4-A1	27	3×10^{5}	7×10^{-3}

93A8-D2	6	3×10^{5}	2×10^{-3}
126F11-G11	3	2×10^{6}	4×10^{-3}
52F6-F11.v1	15	5×10^{4}	7×10^{-4}
52F6-F11.v2	5	7×10^{4}	4×10^{-4}

37D3-H9在結合於Tau蛋白時展現親合力

使用Biacore胺偶合套組(GE Life Sciences)使人類單體Tau蛋白與Biacore S系列CM5晶片共價偶合，使之以大約128 RU之一個固定。使用單循環動力學實驗模式監測Fab及IgG形式之37D3-H9的直接結合，其中五個締合時間段各自為300s，且抗體濃度為1、2、4、8及16 nM (IgG)或5、10、20、40及80 nM (Fab)。監測解離持續7200秒(Fab)或14400秒(IgG)。用1:1結合模型擬合資料來計算解離速率值。所計算之解離速率對37D3-H9 Fab為5.0×10^{-4}且對37D3-H9 IgG為1.1×10^{-5}，相差45倍。圖5說明Fab (左圖)及IgG (右圖)解離速率之差異，指示37D3-H9 IgG展現親合力。

實例4：抗-Tau抗體之人類化

藉由將抗體CDR及所選可變區構架殘基移植至人類抗體共同構架上來使抗體37D3-H9人類化(Dennis, M.S. (2010). CDR repair: A novel approach to antibody humanization. Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing, S.J. Shire, W. Gombotz, K. Bechtold-Peters及J. Andya,編 (Springer, New York), 第9-28頁)。評估向共同VH3、Vκ2及Vκ1構架上之移植。重鏈移植物在位置49 (Kabat編號系統)處包括鼠類殘基。Vκ2移植物在構架位置2及4中包括鼠類殘基。Vκ1移植物在構架位置2、4及43中包括鼠類殘基。藉由基因合成

及次選殖至人類IgG1或IgG4及κ鏈哺乳動物表現載體中來構築人類化變異體。藉由將重鏈及輕鏈質粒共轉染至CHO細胞中來表現抗體，且用親和樹脂MabSelect Sure來純化。使用Biacore人類IgG捕捉套組、S系列CM5晶片及Biacore T200儀器針對與人類Tau單體之親和力篩選人類化變異體。將抗體稀釋至2 μg/ml，且在10 μl/min下捕捉15秒。在30 μl/min之流動速率下，監測100、33、11及3.7 nM人類Tau單體於10 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、0.05% Tween 20 (操作緩衝液，HBSP)中之締合及解離分別持續180秒及600秒。對結果應用1:1結合模型(表7)。

表7：針對單體人類Tau之人類化變異體親和力篩選

抗體變異體	輕鏈構架	K_D (nM)
hu37D3-H9.v1	κ1	4.1
hu37D3-H9.v2	κ1	5.6
hu37D3-H9.v3	κ1	8.8
hu37D3-H9.v4	κ1	8.2
hu37D3-H9.v5	κ2	1.9
hu37D3-H9.v6	κ2	3.5
hu37D3-H9.v7	κ2	27.0
hu37D3-H9.v8	κ2	10.2
hu37D3-H9.v9	κ2	13.2
hu37D3-H9.v10	κ2	14.3
hu37D3-H9.v11	κ2	74.8
hu37D3-H9.v12	κ2	21.6
hu37D3-H9.v13	κ2	9.0
hu37D3-H9.v14	κ2	10.8
hu37D3-H9.v15	κ2	19.0
hu37D3-H9.v16	κ2	27.2
hu37D3-H9.v17	κ2	8.1
hu37D3-H9.v18	κ2	13.4
hu37D3-H9.v19	κ2	55.7
hu37D3-H9.v20	κ2	36.9

hu37D3-H9.v21	κ2	38.1
hu37D3-H9.v22	κ2	36.6
hu37D3-H9.v23	κ2	81.1
hu37D3-H9.v24	κ2	56.6

藉由表面電漿子共振在其他抗體濃度及較長締合/解離時間的情況下進一步表徵抗體變異體hu37D3-H9.v1、hu37D3-H9.v2、hu37D3-H9.v5及hu37D3-H9.v6。用更寬範圍之人類Tau單體濃度(1.2、3.7、11.1、11.1、33.3、100 nM)及增加之締合(300秒)及解離(1200秒)時間段分析此等變異體。對結果應用1:1結合模型(表8)。

表8:藉由表面電漿子共振詳細分析所選變異體與人類Tau之結合動力學

抗體變異體	輕鏈構架	K_D (nM)
hu37D3-H9.v1	κ1	1.1 nM，1.0 nM
hu37D3-H9.v2	κ1	1.2 nM
hu37D3-H9.v5	κ2	0.8 nM
hu37D3-H9.v6	κ2	1.4 nM

將YTE (M252Y/S254T/T256E)突變併入至某些IgG4抗體中。已描述新生Fc受體(FcRn)結合結構域突變(諸如M252Y、S254T及T256E (YTE))以增加FcRn結合且因此增加抗體半衰期。參見美國公開專利申請案第2003/0190311號及Dall'Acqua等人, *J. Biol. Chem.* 281:23514-23524 (2006)。

將抗體125B11-H3人類化至VH3及Vκ1共同構架上。重鏈移植物在位置78 (Kabat編號系統)處包括鼠類殘基。Vκ1移植物在構架位置43及87中包括鼠類殘基。亦將113F5-F7之輕鏈人類化至Vκ1構架上，其在構架位置43及87處具有額外鼠類殘基。將人類化變異體重鏈(125B11)及輕鏈(125B11及113F5-F7)以多組合形式共轉染，且在96孔

板格中如上文所描述進行純化。隨後使用Biacore人類IgG捕捉套組、S系列CM5晶片及Biacore T200儀器針對與人類Tau單體之親和力篩選人類化變異體。將抗體稀釋至2 μg/ml，且在10 μl/min下捕捉15秒。在40 μl/min之流動速率下，監測0、100及500 nM人類Tau單體於HBSP中之締合及解離分別持續180s及300s。對結果應用1:1結合模型(表9)。

表9：藉由表面電漿子共振篩選125B11-H3及113F5-F7人類化變異體

篩選K_D (nM)		125B11重鏈人類化變異體					
		HC1	HC2	HC3	HC4	HC5	HC6
125B11輕鏈人類化變異體	LC1	16, 19	18	18	15	85	-
	LC2	20	20	19	14	-*	NT
	LC3	21	23	20	15	-	-
	LC4	23	22	20	17	>100	>100
113F5-F7輕鏈人類化變異體	LC1	57	61	54	44	-	-
	LC2	67	68	55	47	-	-
	LC3	61	64	54	47	>100	-
	LC4	71	77	65	51	-	-

* 與Tau單體之最小結合

NT，未測試。

基於親和篩選(表10)選擇變異體hu125B11.v17 (HC3+LC1)、hu125B11.v26 (HC4+LC2)及hu125B11.v28 (HC4+LC4)用於高解析度動力學分析。將抗體94B2-C1人類化至VH1及Vκ2構架上。重鏈移植物在位置28、29、67、69、71及73 (Kabat編號系統)處亦包括鼠類殘基。Vκ2移植物在構架位置2、36及46中亦包括鼠類殘基。表現八個重鏈及八個輕鏈之組合，如上文對於125B11所描述，藉由表面電漿子

共振(SPR)進行純化及篩選。SPR篩選之結果展示於表11中。選擇變異體hu94B2.v105 (重鏈變異體94B2.HC1，輕鏈變異體94B2.LC13)用於詳細SPR表徵(表11)。

表10：所選人類化抗-Tau抗體變異體之動力學資料

抗體	同型	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
hu125B11.v17	hIgG1	10.5	0.8×10^5	0.8×10^{-3}
hu125B11.v26	hIgG1	9.5	0.7×10^5	0.7×10^{-3}
hu125B11.v28	hIgG1	10.2	0.7×10^5	0.7×10^{-3}
hu94B2.v105	hIgG1	3.7	0.8×10^5	0.3×10^{-3}

表11：藉由表面電漿子共振篩選94B2人類化變異體

篩選K_D (nM)		94B2輕鏈人類化變異體：							
		LC9	LC10	LC11	LC12	LC13	LC14	LC15	LC16
94B2重鏈人類化變異體：	HC1	3.8*	§	91.5	§	4.1¶	§	104.0	§
	HC2	5.7	§	89.6	§	7.4	NT	99.6	§
	HC3	2.0	§	69.3	§	3.8	§	64.1	§
	HC4	61.9	§	§	§	64.1	§	§	§
	HC5	2.7	§	62.6	§	4.0	§	72.6	§
	HC6	0.9	§	70.1	§	3.0	§	74.1	§
	HC7	52.9	§	§	§	57.8	§	§	§
	HC8	1.0	§	44.3	§	2.4	§	51.5	§

* n=3次重複之平均值。

¶ hu94B2.v105。

§ 觀測到與Tau單體之最小結合。

NT，未測試。

實例5：對人類化抗-Tau抗體之穩定性分析

鑑別化學不穩定性

對抗體樣本進行熱應激以模擬在產物存放期內之穩定性。將樣本緩衝交換至20 mM乙酸鹽緩衝液(pH 5.5)或磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中，且稀釋至1 mg/ml之濃度。使一毫升樣本在40℃下經受應激持續2週，且第二個樣本儲存在-70℃下作為對照組。隨後兩個樣本均使用胰蛋白酶進行消化以產生肽，可使用液相層析(LC)-質譜(MS)分析對該等肽進行分析。對於樣本中之各肽，在MS中獲得滯留時間(自LC)以及高解析度精確質量及肽離子碎片化資訊(胺基酸序列資訊)。在±10 ppm之窗口下，根據資料集，針對所關注之肽(原生及經修飾之肽離子)獲得所提取離子層析圖(XIC)且對峰進行積分以測定面積。藉由將(經修飾之肽之面積)除以(經修飾之肽之面積加原生肽之面積)乘以100來計算各樣本的相對修飾百分比。隨後在對照(t=0)樣本與應激(t=2週)樣本之間比較此等相對百分比。所示百分比表示應激(t=2週)值減去對照(t=0)值。對抗體hu37D3-H9.v1及hu37D3-H9.v5之脫醯胺化分析導致觀測到輕鏈CDR-1內之序列$N^{28}G^{29}N^{30}$ (Kabat編號)易於脫醯胺化。發現脫醯胺$N^{28}G^{29}N^{30}$之增加對於hu37D3-H9.v1為16.5%且對於hu37D3-H9.v5為11%。

脫醯胺化對抗體與抗原之結合的影響

為評估N^{28}脫醯胺化對與人類Tau之親和力的影響，需要獲得N^{28}脫醯胺化狀態間隔較寬的兩個樣本。在40℃下將Hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P以1 mg/ml之濃度在磷酸鹽緩衝鹽水(pH 7.4)中培育兩週。使用LC-MS/MS量測$N^{28}G^{29}$基元之脫醯胺化。相對於t=0未應激樣本，t=2週應激之樣本的脫醯胺化增加43.1%。使用GE Biacore人類

IgG捕捉套組及S系列CM5晶片藉由表面電漿子共振(Biacore)分析應激及未應激之抗體的Tau結合。將hIgG在10 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、0.05% Tween 20 (操作緩衝液，HBSP)中稀釋至2 μg/ml，且在10 μl/min之流動速率下捕捉15秒(t0樣本)或17秒(t2樣本)。使用30 μl//之流動速率、300 s締合階段及1800 s解離階段，收集以於HBSP中0、3.1、6.3、12.5、25、25、50及100 nM之濃度注射之人類Tau單體的動力學資料。在循環之間，以10 μl/min使用3M氯化鎂之30秒注射使表面再生。使用儀器默認參數(包括「RI」參數之局部擬合)用1:1結合模型擬合資料。圖6及表12中所示之結果展現，儘管在此實驗中，應激抗體以比未應激抗體大之水準固定，但Tau結合信號之量級(如由參數Rmax之量級表示)顯著較低。在針對捕捉水準之差異對Rmax值進行正規化之後，應激(t=2週)樣本似乎展示為未應激樣本總Tau結合能力之大約一半(由經正規化之Rmax降低56%所指示)。所計算之親和力似乎無變化：在此分析中，t=0與t=2週之樣本之間的K_D差異小於2%(對於t=0及t=2週，K_D = 0.7 nM)。結果為一致的，其中t=2週之樣本含有顯著地減少的高親和力抗體之群體。

表12：藉由表面電漿子共振得到的應激及未應激hu37D3-H9.v5樣本與單體Tau之相對結合

hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P樣本	**配位體水準(RU)**	**Rmax (RU)**	**經正規化之Rmax (=Rmax/配位體水準)**	**經正規化之Rmax的變化**
對照組(t=0)	102.9	47.7	0.46	N/A
1. 應激(t=2週)	146.8	30.2	0.21	- 56%

脫醯胺化對抗體與抗原之結合的影響及「經正規化之Rmax」的計算

鑒於預期天冬醯胺脫醯胺化產生天冬胺酸及異天冬胺酸產物

(Bischoff R.及Kolbe H.V.J. (1994). *J. Chromat.* 5, 662, 第261-278頁)，分析將N^{28}置換為D^{28} (變異體hu37D3-H9.v5 N28D)對與人類Tau單體之親和力的影響。在25℃下使用Biacore T200儀器、GE Biacore人類IgG捕捉套組及CM5 S系列晶片評估親和力。將hIgG在10 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、0.05% Tween 20 (操作緩衝液，HBSP)中稀釋至2 μg/ml，且在10 μl/min之流動速率下捕捉22秒。使用30 μl/min之流動速率、300秒締合階段及600秒解離階段，收集以於HBSP中0、6.3、12.5、25、25、50、100、200及400 nM之濃度注射之人類Tau單體的動力學資料。在循環之間，以10 μl/min使用3M氯化鎂之30秒注射使表面再生。用1:1結合模型擬合資料，且使用動力學分析計算hu37D3-H9.v5及hu37D3-H9.v5.3 (在本文中亦稱為hu37D3-H9.v5 N28D)之親和力。用於1:1擬合之參數包括「RI」參數之局部擬合的儀器默認參數。結果展示於圖7及表13中。

與在相同下分析得到的hu37D3-H9.v5 K_D計算值1.5 × 10^{-9} M (平均值，n =4次實驗內測定)相比較，hu37D3-H9.v5 N28D變異體之K_D計算值為160 × 10^{-9} M。因此，N^{28}轉化為D^{28}造成親和力減小> 100倍。鑒於hu37D3-H9.v5 N28D變異體之相對較低親和力及相對較快動力學，吾等推理，對N^{28}及D^{28}變異體混合物之動力學分析將受較高親和力群體控制，且較低親和力變異體之存在可由經正規化之Rmax的降低反映。為了驗證此推理，將抗體變異體hu37D3-H9.v5及hu37D3-H9.v5 N28D之Tau結合概況與兩種抗體等量混合在一起之Tau結合概況相比較。與單獨hu37D3-H9.v5相比較，hu37D3-H9.v5與hu37D3-H9.v5 N28D之1:1混合物引起經正規化之Rmax降低45% (表13)。吾等

得出結論，經正規化之Rmax在熱應激後的變化可指示應激樣本中高親和力抗體群體減少。吾等推理，經正規化之Rmax的變化因此可用於篩選穩定性改良的hu37D3-H9之變異體。

表13：在hu37D3-H9.v5之熱應激後及在hu37D3-H9.v5與預期脫醯胺化產物hu37D3-H9.v5 N28D混合後所觀測到的經正規化之Rmax的變化

樣本	K_D (nM)	Rmax (RU)	經正規化之Rmax與參考相比較的降低*	註釋
hu37D3-H9.v5 hIgG1	1.5 ± 0.2	76.1 ± 0.4	參考	四個實驗內分析之平均值+/-標準差
hu37D3-H9.v5 N28D hIgG1	160	81.0	4%	
hu37D3-H9.v5及 hu37D3-H9.v5 N28D hIgG1	2.0	46.4	45%	以1:1比率混合之兩種抗體
hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P， t=0	1.5	68.8	3%	應激樣本之對照組
hu37D3-H9.v5 hIgG4.S228P，t=2週	1.5	33.4	54%	應激樣本

*經正規化之Rmax = Rmax (RU) / 配位體水準(RU)。參考抗體的經正規化之Rmax = 0.33 (四個實驗內測定之平均值，標準差< 0.01)。

抗體最佳化及選擇

藉由Biacore評估90種37D3-H9變異體以比較其在經歷或不經歷兩週40℃熱應激時段的情況下之功能穩定性。變異體包括$N^{28}G^{29}N^{30}T^{31}$基元之大多數單一突變、含有G29A突變之雙重突變體、Asn-28及Tyr-32之雙重突變(可在功能上將此等基團置換為氫鍵結之殘基)以及殘基2、4、33及93 (作為存在於原始37D3-H9抗體或相應生殖系殘基變異體中之殘基)之所有可能排列。另外，在殘基1為Asp或Glu之情形下測

試突變，其不影響Asn-28殘基之親和力或穩定性。

藉由在96孔板格中瞬時轉染Expi293細胞來表現抗體，且在具有500 μL MCA96頭之Tecan freedom EVO 200液體處理系統上進行自動純化。簡言之，使用定製填充有20 μL MabSelect SuRe樹脂之頂端管柱(Glygen Corp&GE Healthcare)捕捉1 mL培養物中之IgG。在用1× PBS (pH 7.4)洗滌之後，將IgG溶離至160 μL 50 mM磷酸(pH 3)中且用12 μL 20× PBS (pH 11)中和。在0.1 M NaOH中汽提MabSelect SuRe頂端管柱，且用1× PBS (pH 7.4)再生以連續使用多達15次。使用Hamilton Star液體處理機器人將96孔板格中經純化之抗體正規化至0.1 mg/ml。將「應激前」樣本保持在大約4℃下，且在PCR機器中將「應激後」樣本在40℃下培育兩週。藉由用「應激前」及「應激後」抗體製劑運行表面電漿子共振動力學實驗來比較變異體之功能穩定性。使用由GE Biacore IgG捕捉套組產生之人類抗體捕捉CM5 S系列晶片及Biacore T200儀器來評估抗體。使用15秒注射時間及10 μl/min流動速率使稀釋至2 μg/ml之抗體固定。使用40 μl/min之流動速率，在25℃下監測與0 nM、26.5 nM及265 nM之Tau單體的結合持續180秒締合階段，繼而300秒解離階段。使用多循環動力學模式在10 mM HEPES (pH7.4)、150 mM NaCl、0.05% Tween 20 (HBSP)中運行樣本。使用BIAevaluation軟件分析資料，擬合1:1結合模型。所得親和力(K_D)值展示於圖8A-D中。亦使用以下基本原理計算穩定性指數：預期親和力受損之抗體(歸因於例如關鍵殘基之脫醯胺化)對IgG捕捉水準(「配位體水準」)貢獻相等，但對所量測之Tau結合貢獻較小，且此將反映於來源於實驗之Rmax值中。為了考慮所捕捉各抗體之量的變化，將

Rmax針對抗體捕捉水準(如由「配位體水準」，抗體捕捉期間固定化之反應單位所量測)進行正規化。因此，經正規化之Rmax以Rmax實驗值(單位=RU)除以「配位體水準」(表示在hIgG捕捉步驟期間所捕捉之RU的評估輸出，單位=RU)計算，且穩定性指數在此處以經正規化之Rmax 應激後)除以經正規化之Rmax (應激前)計算。

藉由瞬時轉染CHO細胞來表現所選抗體，且對其進行純化。隨後使用RCM胰蛋白酶肽定位，在DTT還原、IAA封端及pH 8.2消化的情況下，在1 mg/ml下對抗體進行應激持續兩週，且藉由LC-MS/MS分析脫醯胺化。結果(表14)展現，變異體hu37D3-H9.v28.A4對$N^{28}G^{29}N^{30}$基元上脫醯胺化之敏感性降低。hu37D3-H9.v28.A4之脫醯胺化降低出人意料，因為殘基未定位於Asn-28殘基緊鄰區域中(圖9)，且不清楚F33L突變如何可使Asn-28穩定。

表14：hu37D3-H9.v28.A4變異體在應激測試中對脫醯胺化之穩定性

抗體		**熱應激條件**	**輕鏈$N^{28}G^{29}N^{30}$脫醯胺化提高**
hu37D3-H9.v1	hIgG1	40℃，在乙酸鹽緩衝液(pH 5.5)中	16.5%
hu37D3-H9.v5	hIgG1	40℃，在乙酸鹽緩衝液(pH 5.5)中	11%
hu37D3-H9.v28.A4	hIgG1	40℃，在乙酸鹽緩衝液(pH 5.5)中	N^{28}：2.8% N^{30}：0.2%
		37℃，在PBS (pH 7.4)中	N^{28}：5.3% N^{30}：ND
	hIgG4.S228P.YTE	40℃，在乙酸鹽緩衝液(pH 5.5)中	N^{28}：0% N^{30}：0%
		37℃，在PBS (pH 7.4)中	N^{28}：10.4% N^{30}：2.0%

實例6：人類化抗-Tau抗體選擇及表徵

抗體選擇及表徵：與人類Tau蛋白之結合

在25℃下使用Biacore T200儀器、GE Biacore人類IgG捕捉套組及CM5 S系列晶片評估所選抗體之親和力。將hIgG在10 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、0.05% Tween 20 (操作緩衝液，HBSP)中稀釋至0.25 μg/ml，且在10 μl/min之流動速率下捕捉150秒。使用30 μl/min之流動速率、300秒締合階段及600秒解離階段，收集以HBSP中0、0.4、1.2、3.7、11、11、33及100 nM之濃度注射之人類Tau單體的動力學資料。在循環之間，以10 μl/min使用依序兩次3M氯化鎂之30秒注射使表面再生。將資料擬合1:1結合模型(表15)。

表15：所選人類化抗-Tau抗體變異體之動力學資料

抗體	同型	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
hu37D3-H9.v28.A4	hIgG1	1.5	6.9×10^{5}	1.1×10^{-3}
hu37D3-H9.v5	hIgG1	1.0	7.5×10^{5}	0.8×10^{-3}
hu37D3-H9.v5	hIgG4.S228P	1.3	7.1×10^{5}	0.9×10^{-3}
hu37D3-H9.v1	hIgG4.S228P	2.0	6.7×10^{5}	1.3×10^{-3}

抗體表徵：以hIgG4.S228P.YTE形式與人類Tau蛋白之結合

在25℃下使用Biacore T200儀器、GE Biacore人類FAb捕捉套組及CM5 S系列晶片評估親和力。將hIgG在10 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、0.05% Tween 20 (操作緩衝液，HBSP)中稀釋至0.5 μg/ml，且在10 μl/min之流動速率下捕捉180秒。使用30 μl/min之流動速率、300秒締合階段及600秒解離階段，收集以HBSP中0、0.4、1.2、3.7、11、11、33及100 nM之濃度注射之人類Tau單體的動力學資

料。在循環之間，使用依序兩次10 mM甘胺酸(pH 2.1)之60秒注射使表面再生。將資料擬合1:1結合模型。動力學資料展示於表16中。

表16：藉由表面電漿子共振得到hu37D3-H9.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE與單體人類Tau之結合動力學

抗體	抗體製劑	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
hu37D3-H9.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE	製劑1	1.4	6×10^{5}	9×10^{-4}
	製劑2	1.4	6×10^{5}	9×10^{-4}

抗體表徵：與食蟹獼猴Tau蛋白之結合

在25℃下使用Biacore T200儀器、GE Biacore人類IgG捕捉套組及CM5 S系列晶片評估親和力。將hIgG在10 mM HEPES (pH 7.4)、150 mM NaCl、0.05% Tween 20 (操作緩衝液，HBSP)中稀釋至2 µg/ml，且在10 µl/min之流動速率下捕捉15秒。收集以介於1.2與100 nM之間的最少五個不同非零濃度(其中具有一個重複濃度)注射之人類Tau單體的動力學資料。使用30 µl/min之流動速率、300秒締合階段及600秒解離階段評估動力學。在循環之間，以10 µl/min之流動速率進行3M氯化鎂之30秒再生注射。將結果擬合1:1結合模型。動力學資料展示於表17中。

表17：人類化抗-Tau抗體對單體食蟹獼猴Tau之親和力

抗體	配位體水準 (RU)	Rmax (RU)	K_D (nM)	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)
hu37D3.v28.A4	113.9	62.6	0.7	17×10^{5}	1×10^{-3}
hu37D3.v28.F1	126.9	61.2	1.3	12×10^{5}	2×10^{-3}
hu37D3.v28.A12	162.6	85.2	1.0	17×10^{5}	2×10^{-3}
hu37D3.v29.2	168.6	86.0	1.4	17×10^{5}	2×10^{-3}

hu37D3-H9.v5	125.1	55.5	0.6	15×10^5	1×10^{-3}
hu37D3-H9.v1	130.2	51.7	0.8	20×10^5	1×10^{-3}

人類化抗體hu37D3.v28.A4及hu37D3.v28.F1亦結合於磷酸化Tau (pTau)。

實例7：抗-Tau抗體之藥物動力學

為了評估抗-Tau 37D3-H9 mIgG2a抗體之活體內藥物動力學，向有意識之小鼠以10 mg/kg之劑量將單次靜脈內(IV)或腹膜內(IP)快速注射投與C57BL/6小鼠。在給藥後至多28天之各個時間點時，收集血漿樣本以測定抗-Tau抗體濃度。

小鼠血漿中所給予之抗體的濃度用通用ELISA按以下來量測：使用小鼠抗muIgG2a抗體塗層，繼而添加起始於1:100稀釋度之血漿樣本，且結束於添加小鼠抗muIgG2a-生物素結合物及隨後添加用於偵測的與辣根過氧化酶結合之抗生蛋白鏈菌素。分析之標準曲線範圍為1.56-200 ng/mL，且偵測限為0.16 μg/mL。低於此偵測限之結果報導為小於可報導值(LTR)。

圖10展示抗-Tau 37D3-H9 mIgG2a之藥物動力學分析結果。抗-Tau 37D3-H9 mIgG2a在野生型C57BL/6小鼠中之暴露及清除率與同型對照抗體類似，其中清除率為6.31毫升/天/公斤。

為了評估抗-Tau 94B2-C1 mIgG2a及抗-tau 125B11-H3 mIgG2a之活體內藥物動力學，以10 mg/kg之劑量向有意識之C57BL/6小鼠投與抗體之單次IP快速注射。在給藥後至多28天之各個時間點時，收集血漿樣本以測定抗-Tau抗體濃度。

小鼠血漿中所給予之抗體的濃度用通用ELISA按以下來量測：使用小鼠抗muIgG2a抗體塗層，繼而添加起始於1:100稀釋度之血漿樣

本，且結束於添加小鼠抗muIgG2a-生物素結合物及隨後添加的與辣根過氧化酶結合之抗生蛋白鏈菌素。分析之標準曲線範圍為0.78-100 ng/mL，且偵測限為0.078 μg/mL。濃度亦用特異性ELISA按以下來量測：使用重組Tau作為塗層，繼而添加起始於1:10稀釋度之血漿樣本，且結束於添加用於偵測的與辣根過氧化酶結合之山羊抗mIgG2a。分析之標準曲線範圍為0.078-10 ng/mL，且偵測限為0.0008 μg/mL。低於此偵測限之結果報導為小於可報導值(LTR)。

彼等實驗之結果展示於圖16及17中。當使用通用分析來分析濃度時，抗-Tau 94B2 mIgG2a在野生型C57BL/6小鼠中之暴露及清除率與同型對照抗體類似，但當使用特異性分析來分析濃度時，其暴露較低且清除較快。參見圖16。藉由通用分析測定之清除率為4.06毫升/天/公斤，且藉由特異性分析測定之清除率為7.53毫升/天/公斤。此等結果表明抗體可隨時間經歷活體內變化，該等變化損害其識別其標靶之能力。不論何種分析產生濃度，抗-Tau 125B11-H3 mIgG2a在野生型C57BL/6小鼠中之暴露及清除率與同型對照抗體類似。參見圖17。藉由通用分析測定之清除率為4.96毫升/天/公斤，且藉由特異性分析測定之清除率為4.90毫升/天/公斤。

表18展示抗-Tau抗體37D3-H9、94B2-C1及125B11-H3在小鼠中之藥物動力學參數。

表18：抗-Tau抗體之藥物動力學參數

	投藥途徑	分析	Cmax (μg/mL)	AUCinf (微克/毫升×天)	CL或CL/F (毫升/天/公斤)
37D3-H9	IV	通用	185	1590	6.31
	IP	通用	107	1680	6.76
94B2-C1	IP	通用	151	2460	4.06
	IP	特異性	141	1330	4.91

125B11-H3	IP IP	通用 特異性	127 151	2020 2040	4.96 4.90

為了評估hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P及hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE抗體之活體內藥物動力學，向有意識之猴以1 mg/kg之劑量將單次IV快速注射投與食蟹獼猴(食蟹猴(*Macaca fascicularis*))。在給藥後至多49天之各個時間點時，收集血漿樣本以測定抗-Tau抗體濃度。

猴血漿中所給予之抗體的濃度用通用ELISA按以下來量測：使用綿羊抗人類IgG抗體塗層，繼而添加起始於1:100稀釋度之血漿樣本，且結束於添加用於偵測的與辣根過氧化酶結合之山羊抗人類IgG。分析之標準曲線範圍為0.156-20 ng/mL，且偵測限為0.02 μg/mL。低於此偵測限之結果報導為小於可報導值(LTR)。

圖11展示hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P及hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE之藥物動力學分析結果。在圖11中，各組資料點表示一種動物，且線表示抗體及分析組中所有動物之平均值。表19展示hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P及hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在食蟹獼猴中之藥物動力學參數。

表19：hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P及hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在食蟹獼猴中之藥物動力學參數

抗體	分析	Cmax (μg/mL)	AUCinf (天×微克/毫升)	CL (毫升/天/公斤)	Vss (mL/kg)
抗gD hIgG4	通用	34.6	386	2.66	55.5
hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P	通用 特異性	35.7 ± 2.59 35.4 ± 1.37	559 ± 209 419 ± 89.9	1.97 ± 0.743 2.47 ± 0.581	71.9 ± 16.0 60.8 ± 3.49
hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE	通用 特異性	34.5 ± 5.23 33.5 ± 2.72	578 ± 43.5 520 ± 39.0	1.74 ± 0.125 1.93 ± 0.139	60.5 ± 1.87 56.5 ± 4.90

實例8：抗-Tau抗體之進一步抗原決定基表徵

在比較37D3-H9與經生物素標記之Tau單體及生物素標記肽(MAPT_10-24)後，亦評估37D3-H9與其他生物素標記肽之結合。在4℃下用在50 mM碳酸鈉緩衝液(pH 9.6)中稀釋至2 μg/ml之中性抗生物素蛋白塗佈Nunc maxisorp 96孔微孔培養盤持續> 12小時。所有後續培育均在室溫下進行。在塗佈之後，用Superblock™ (PBS)阻斷緩衝液(Thermo Fisher Scientific)阻斷培養盤兩小時，隨後用PBS、0.05%聚山梨醇酯20充分洗滌。隨後將孔暴露於1 μg/ml的經生物素標記之Tau肽(表20)或Avi標籤經生物素標記之Tau單體中持續一小時，且如先前洗滌。使用標準固相Fmoc化學合成各肽(參見例如Fmoc solid phase peptide synthesis: A practical approach; Chan, W. C., White, P. D.編; Oxford University Press: New York, 2000)。使在90% Superblock™ (PBS)阻斷緩衝液中自500 nM連續稀釋至50 pM之抗體37D3-H9 mIgG2a及hu37D3-H9.v5 hIgG1結合用經生物素標記之Tau塗佈的孔持續90分鐘。如先前洗滌各孔，且用在Superblock™阻斷緩衝液中1/1000稀釋之過氧化酶結合二級抗體(Invitrogen/Life Technologies)偵測經結合之抗體(分別用兔抗小鼠IgG或山羊抗人類IgG (H+L))。在20分鐘之後，如先前洗滌各孔，且用TMB微孔雙組分受質(KPL)產生信號。藉由添加1 M磷酸來中止反應，且用SpectraMax M2讀盤儀來量測450 nm處之吸光度。

表20：肽序列

MAPT序列	**肽序列**	**SEQ ID NO:**
MAPT(10-24)	VMEDHAGTYGLGDRK	592
MAPT(2-24)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK	593
MAPT(2-34)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQD	594
MAPT(10-44)	VMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLK	595

該實驗之結果展示於圖12中。圖12A展示指定抗體中之每一者對指定肽之結合。抗體37D3-H9及94B2-C1兩者展示在該實驗中強結合於片段10-24，且抗體94B2-C1亦展示強結合於片段1-15。抗體19F8-C11及123E9-A1展示強結合於片段19-33，而抗體89F4-A1展示強結合於片段28-42及37-51。參見圖12A。抗體37D3-H9 mIgG2a及hu37D3-H9.v5 hIgG1兩者展示強結合於Tau片段2-24及2-34，且弱結合於片段10-24。參見圖12B及12C。此等結果表明，抗體37D3-H9 mIgG2a及hu37D3-H9.v5 hIgG1結合Tau中成熟蛋白胺基酸2-24內之抗原決定基。

在丙胺酸掃描取代實驗中，發現突變Y18A及L20A消除鼠類抗體37D3-H9對Tau片段(片段2-21)之結合，表明抗體接觸此等Tau殘基。使用一系列15聚偏移肽，發現鼠類抗體37D3-H9展示類似結合於片段9-23與片段10-24，且亦展示中度結合於片段7-21、8-22及11-25。

實例9：37D3-H9人類化抗體的基於細胞之表徵

方法

初代海馬區及微神經膠質細胞培養物及海馬區-微神經膠質細胞共培養

由胚胎期第16-17天野生型C57BL/6N小鼠製備解離型初代海馬區神經元。將細胞以25,000個細胞/孔接種至經PDL/層黏連蛋白塗佈的8孔腔室載片(Biocoat，354688 Corning)上。將細胞接種及維持在NbActiv4 (BrainBits)中，且一週兩次置換一半培養基。在18次細胞分裂時，將重組Tau及抗體施用於培養物中。

對於微神經膠質細胞培養，使來自產後第1 -2天C57BL/6N小鼠

之皮質及海馬區解離，且在225 mm^2培養燒瓶中於含10% FBS之DMEM中生長10-12天。輕輕地震盪培養燒瓶以使微神經膠質細胞解離，且將含10% FBS之DMEM中的細胞以30,000個細胞/孔再接種至經PDL/層黏連蛋白塗佈之8孔腔室載片上以用於成像或以100,000個細胞/孔再接種至未塗佈之48孔培養盤(3548，科寧)上以用於細胞激素分析。在接種之後4-5小時時，將細胞交換至無血清低葡萄糖DMEM中且維持隔夜，隨後用重組Tau及抗體處理。

海馬區-微神經膠質細胞共培養物藉由將自225 mm^2培養燒瓶解離之微神經膠質細胞再接種至8孔載片腔室中18 DIV初代海馬區神經元上來製備(每一孔12,500個微神經膠質細胞及25,000個神經元)。在微神經膠質細胞接種之後4小時時，用重組Tau及抗體處理共培養物。

重組tau及抗體之活體外處理

對於18 DIV海馬區培養物或海馬區-微神經膠質細胞共培養物，在37℃下將重組人類寡聚tau及抗體(以1:1比率各自500 nM)或對照組在神經元培養基(來自1:1之18DIV海馬區培養物:新鮮NbActiv4的條件培養基)中預培育1小時，隨後將其添加至細胞中。將細胞與tau抗體混合物或對照組一起在培養基中培育72小時(海馬區培養物)或48小時(海馬區-微神經膠質細胞共培養物)。用PBS洗滌細胞三次，隨後固定。

對於微神經膠質細胞培養，在37℃下將重組人類寡聚tau及抗體或對照組以各自125 nM (免疫細胞化學/成像)或各自250 nM (細胞激素分析)在不存在血清之低葡萄糖DMEM中預培育1小時，接著添加至細胞中。對於免疫細胞化學/成像，將細胞與tau抗體混合物或對照組一起培育10分鐘，且用PBS洗滌三次，隨後固定。對於細胞激素分

析，將細胞與tau抗體混合物或對照組一起培育24小時，且收集各孔之培養基用於細胞激素分析。

免疫細胞化學、成像及量化

用含4%多聚甲醛之PBS使細胞固定15分鐘，且用含0.1% Triton X-100之PBS滲透10分鐘。使用10%驢血清進行阻斷，且在4℃下將細胞與含初級抗體之PBS一起培育隔夜，繼而與針對驢中產生之適當物質的經Alexa螢光團標記之二級抗體(Invitrogen)一起培育。所用初級抗體為抗-tau (Dako)、針對跨胺基酸11-24之人類tau N端區開發的兔抗人類tau、抗MAP2 (ab5392，Abcam)及抗Iba-1 (ab5076，Abcam)。用Prolong Gold DAPI (P36935，Invitrogen)及1號蓋玻片安裝載片。

用LSM780 (Carl Zeiss, Inc.)使用Zen 2010軟體(Carl Zeiss, Inc.)進行共焦螢光成像。對於海馬區培養物及海馬區-微神經膠質細胞共培養物之成像，使用Plan Apochromat 20×/0.8 M27物鏡收集間隔0.98 μm之5個z堆疊影像。對於MAP2片段化分析，產生最大強度z投射用於影像堆疊，且使用Metamorph (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)分析。使用中間濾波器(filter)及最鄰近反卷積(deconvolution)以使噪音減少。使用神經突生長模組繼而使用形態處理來分析神經突及細胞體長度。將小於15像素(6.225 μm)之片段相對於總信號長度正規化以獲得MAP2片段化之量測值。

用α-Plan Apochromat 100×/1.46 M27物鏡使微神經膠質細胞成像。用Image J (1.43u, 64-bit, 美國國立衛生研究院(National Institute of Health))進行細胞中重組tau吸收之量化。使用Iba-1信號作為參考人工地畫出細胞區域之ROI。量測ROI之tau免疫反應性的面積及積分強

度以獲得相對於面積正規化之tau免疫反應性。所有分析均在不知道實驗條件的情況下進行。

結果

實驗之結果展示於圖13中。如圖13A中所示，具有充分效應功能之抗體沒有針對神經元-微神經膠質細胞共培養物中之Tau毒性的保護性。圖13B展示與寡聚Tau及抗體接觸之神經元-微神經膠質細胞共培養物的影像(底部圖)。缺乏效應功能之抗體37D3-H9 hIgG4及hu37D3-H9 hIgG1 (N297G)具有針對Tau毒性之保護性，而37D3-H9 hIgG1沒有。

實例10：投與有37D3-H9 IgG2a或37D3-H9 IgG2a DANG之Tau Tg小鼠中Tau病變的劑量依賴性減少

在C57BL/6N (Charles River)背景上維持在Thy1啟動子下表現人類Tau P301L之轉殖基因小鼠(Tau P301L-Tg)。將Tau P301L-Tg及野生型同窩小鼠分入處理組中，且每週一次腹膜內(i.p.)給予30 mg/kg IgG2a對照組(抗gp120)；3、10或30 mg/kg抗-tau 37D3-H9 WT IgG2a；3、10或30 mg/kg 抗-tau 37D3-H9 DANG IgG2a。DANG係指IgG2a中之D265A/N297G突變，其消除效應功能。在10 mM組胺酸(pH 5.8)、6%蔗糖、0.02% Tween 20中以10 mg/ml之濃度製備所有抗體給藥溶液。治療在13週齡開始。活體內研究中之小鼠組為雄性，且交錯分為3個群體。另外，在3月齡時採集未進行任何處理之3隻TauP301L-Tg小鼠以便確定在治療起始時之基線病變水準。

為了採集組織，用2.5%三溴乙醇(每25 g體重0.5 ml)使小鼠麻醉，且經心臟灌注PBS。採集大腦且平分。在4℃下將右半球固定在4%多聚甲醛中持續隔夜，隨後轉移至磷酸鹽緩衝鹽水中，接著進行

處理以用於免疫組織化學。將左半球在冰上切割成更小，隨後在-80℃下冷凍以用於生物化學分析。自所有小鼠獲得尾部夾片以確認基因型。

使用MultiBrain®塊(NeuroScience Associates, Knoxville, TN)將半腦倍增包埋至明膠基質中，且以25 μm厚度冠向切片。在各塊內，將大腦位置相對於基因型及處理隨機。如先前所描述對個別小鼠半腦或MultiBrain®塊之自由漂浮切片進行染色(Le Pichon等人, 2013, PLoS One, 8(4): e62342)，但用在PBS中洗滌代替在Tris緩衝鹽水中洗滌且將初級抗體在4℃下培育代替在室溫下培育。初級抗體為兔抗pTau212/214 (內部產生；0.01 μg/ml)。為了避免高背景染色，在次型特異性之小鼠初級抗體的情況下，吾等使用相應次型特異性二級抗體(例如經生物素標記之抗小鼠IgG3，Bethyl A90-111B)。

使用Leica SCN400 (Leica Microsystems; Buffalo Grove, IL)全載片掃描系統以200×放大率用0.5 μm/像素之解析度使免疫組織化學染色載片成像。在每隻動物4個匹配之海馬區水準上人工地畫出關注區(ROI)，且使用下文所描述之兩個端點以自動化方式量化此等ROI中之染色量。所有影像分析均在不知道基因型及處理組的情況下進行。對於IHC染色定量之正像素區域分析，如先前所描述分析經抗體標記之大腦切片的數位影像(Le Pichon等人, 2013)。藉由將總正像素相對於總ROI像素面積正規化來計算染色區域百分比。僅對於正像素區域，使用比爾-蘭伯特定律(Beer-Lambert law)，*吸光度=-log(透射光強度/入射光強度)*來計算積分強度。

該實驗之結果展示於圖14中。投與抗-tau 37D3-H9 WT IgG2a或

抗-tau 37D3-H9 DANG IgG2a引起海馬區中pTau212/214之劑量依賴性減少。

實例11：人類化37D3-H9κ1變異體

製造基於具有κ1輕鏈之hu37D3-H9.v1的人類化抗體且測試其N^{28}穩定性。所測試三種變異體之輕鏈可變區與hu37D3-H9.v1的比對展示於圖18中。三種變異體在輕鏈可變區中彼此不同：hu37D3.v39含有突變F33L，hu37D3.v40含有突變G29T，且hu37D3.v41含有突變N30Q。

如下對抗體樣本進行熱應激。將樣本緩衝交換至20 mM乙酸組胺酸、240 mM蔗糖(pH 5.5)中，且稀釋至1 mg/ml之濃度。使一毫升樣本在40℃下經受應激持續2週，且第二個樣本儲存在-70℃下作為對照組。隨後兩個樣本均使用胰蛋白酶進行消化以產生肽，可使用液相層析(LC)-質譜(MS)分析對該等肽進行分析。對於樣本中之各肽，在MS中獲得滯留時間(自LC)以及高解析度精確質量及肽離子碎片化資訊(胺基酸序列資訊)。在±10 ppm之窗口下，根據資料集，針對所關注之肽(原生及經修飾之肽離子)獲得所提取離子層析圖(XIC)且對峰進行積分以測定面積。藉由將(經修飾之肽之面積)除以(經修飾之肽之面積加原生肽之面積)乘以100來計算各樣本的相對修飾百分比。隨後在對照(t=0)樣本與應激(t=2週)樣本之間比較此等相對百分比。所示百分比表示應激(t=2週)值減去對照(t=0)值。結果展示於表21中。結果展現，F33L突變有效減少κ1人類化輕鏈中之脫醯胺化。

表21 -hu37D3-H9.v1變異體在針對脫醯胺化之應激測試中的穩定性

抗體		**輕鏈$N^{28}G^{29}N^{30}$之脫醯胺化的增加**
hu37D3.v39	hIgG4.S228P.YTE	N^{28}：2.7 % N^{30}：未偵測到顯著增加

hu37D3.v40	hIgG4.S228P.YTE	N^{28}：12.1 % N^{30}：3.9 %
hu37D3.v41	hIgG4.S228P.YTE	N^{28}：6.0 % N^{30}：殘基由麩醯胺置換

在25℃下使用Biacore T200儀器、GE Biacore人類FAb捕捉套組及CM5 S系列晶片量測人類化抗體變異體之親和力。將抗體在HBSP (10 mM HEPES(pH 7.4)、150 mM NaCl、0.05% Tween 20)中稀釋至1 μg/ml，且在10 μl/min之流動速率下捕捉180秒。使用單循環動力學方法及30 μl/min之流動速率收集在HBSP中以1.2、3.7、11、33及100 nM注射之人類Tau單體的動力學資料。注射各濃度之Tau單體持續3分鐘之時段，且監測解離持續十分鐘。在循環之間，用依序兩次10 mM甘胺酸(pH 2.1)之一分鐘注射使表面再生。使用BIAEvaluation軟體將資料擬合1:1結合模型。各抗體均在實驗內分析兩次；表22中之資料展示為平均值±範圍。

表22：hu37D3-H9.v1變異體對單體Tau之親和力

	K_D (nM)	**k_{on} (1/Ms)**	**K_{off} (1/s)**
hu37D3.v1 hIgG1	2.3 ± 0.3	6 ± 0.5 x10^5	1 ± 0.1 x10^{-3}
hu37D3.v1 hIgG4	2.3 ± 0.3	6 ± 0.2 x10^5	1 ± 0.1 x10^{-3}
hu37D3.v39 hIgG4.YTE	1.9 ± 0.2	6 ± 0.6 x10^5	1 ± 0.02 x10^{-3}
hu37D3.v40 hIgG4.YTE	4.4 ± 0.5	8 ± 0.9 x10^5	3 ± 0.02 x10^{-3}
hu37D3.v41 hIgG4.YTE	5.4 ± 0.3	9 ± 1.2 x10^5	5 ± 0.3x10^{-3}

實例12：hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P及hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在食蟹獼猴中之藥物動力學及藥效學

為了評估hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P及hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE抗體之活體內藥物動力學及藥效學，在第一階段中以50 mg/kg之劑量向每組中五隻有意識之食蟹獼猴(食蟹猴)投與單次IV快速注射。使用抗gD hIgG4作為對照組，其亦以50 mg/kg之劑量使用。

在給藥後至多35天之各個時間點時，收集血漿及CSF樣本以測定抗-Tau抗體濃度。在最終樣本收集之後，使動物恢復63-64天，隨後起始第二階段。在第二階段中，將來自第一階段之15隻動物加3隻額外動物分成兩組；向第一組(n=9)投與抗體hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P且向第二組(n=9)投與hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE抗體，其均以50 mg/kg投與。在給藥後第2天及第10天時採集每組4或5隻動物之大腦。

食蟹獼猴血漿、CSF及大腦均質物(下文所描述)中之人類IgG4抗體用ELISA按以下來量測：使用綿羊抗人類IgG猴吸附抗體塗層，繼而添加起始於1:100稀釋度之血漿樣本、起始於1:20稀釋度之CSF樣本或起始於1:10稀釋度之大腦均質物樣本，且結束於添加經猴吸附以用於偵測的與辣根過氧化酶結合之山羊抗人類IgG抗體。使用3,3',5,5'-四甲基聯苯胺顯色，且使用1 M磷酸中和。在450/620 nm處讀取樣本。分析之標準曲線範圍為0.156-20 ng/mL，且偵測限對於血漿為0.02 μg/mL，對於CSF為0.003 μg/mL，且對於大腦均質物為0.002 μg/mL。低於此濃度之結果報導為小於可報導值(LTR)。

藥物動力學分析之結果展示於圖19A (血漿)及19B (CSF)及表23及24中。自分析排除疑似為抗治療性抗體陽性(ATA+)之動物。此等資料展示，在hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P之Fc區中引入YTE突變使抗體之周邊及CSF清除率減緩約兩倍。

表23：單次IV快速給藥後之平均(±SD)血漿清除率及C_{max}估算值

抗體	血漿清除率(毫升/天/公斤)	C_{max} (μg/mL)
抗gD hIgG4	1.67 ± 0.415	1950 ± 174
hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P	2.09 ± 0.229	1970 ± 144
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	1.12 ± 0.233	1850 ± 156

表24：單次IV快速給藥後之平均(±SD)CSF C_{max}估算值

抗體	C_{max} (μg/mL)
抗gD hIgG4	1.39 ± 0.751
hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P	0.910 ± 0.552
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	2.51 ± 1.93

如下測定注射後第2天及第10天時之大腦抗體濃度。對大腦組織進行稱重，且隨後在含有cOmplete™、Mini、無EDTA蛋白酶抑制劑混合液錠劑的含1% NP-40之磷酸鹽緩衝鹽水中均質化。隨後在4℃下將經均質化之大腦樣本旋轉1小時，隨後以14,000 rpm旋轉20分鐘。分離上清液以用於如上文所描述藉由ELISA進行大腦抗體量測。該實驗之結果展示於圖21A-D中。抗體hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在大腦中之濃度及抗體hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE之大腦:血漿濃度比率傾向於高於抗體hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P。

亦測定血漿中之藥效學響應。使用電化學發光(ECL)免疫分析(Roche Professional Diagnostics (RPD), Penzberg, Germany)來測定K_2EDTA血漿中之總Tau濃度。對人類CSF中總Tau之量化驗證Elecsys®免疫分析，且因為人類與食蟹獼猴Tau之間的相似性，將Elecsys®免疫分析視為對CSF及血漿中食蟹獼猴Tau之量測可接受的。與磷酸化狀態無關，該分析捕獲捕捉及偵測人類及食蟹獼猴Tau之胺基酸159-224 (存在於所有已知同功異構物中之區)。該分析之檢測下限(LDL)為1.01 pg/mL。該分析耐受15.0 mg/mL hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE。

藥效學分析之結果展示於圖20中。在排除疑似為ATA+之動物及另一隻缺少基線值之動物之後，每組存在3隻動物。出乎意料地，在給藥第一天內，在用YTE變異體處理之動物中，血漿Tau含量上升至比用非YTE變異體處理更大之程度。此外，由於在早期時間點處，變異體之間的PK類似，故該結果無法由藥物動力學響應(圖20)預測。在

用YTE變異體處理之動物中，更穩健之響應維持整個取樣持續時間。

實例13：hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在食蟹獼猴大腦中之藥物動力學及藥效學

為了評估大腦中之抗體藥物動力學，以50 mg/kg之劑量向每組中十二隻有意識之食蟹獼猴(食蟹猴)投與hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE之單次IV快速注射。使用抗gD hIgG4作為對照組，其亦以50 mg/kg之劑量使用。在給藥後至多42天之各個時間點時，收集血漿樣本以測定抗-Tau抗體濃度。另外，在至多42天之各個時間點時，殺死2隻猴，且測定大腦及CSF抗體濃度

基本上如實例12中所描述測定抗體濃度。

圖22A-B展示以對數(A)及線性(B)標度繪製的，在給藥後各個時間點時食蟹獼猴大腦中之抗體濃度。表25展示大腦濃度參數。

表25：單次IV快速給藥後之平均(±SD)大腦PK參數估算值

組	Cmax (μg/ml)	總AUC (天×μg/ml)
抗gD hIgG4	0.175±0.02	4.26±0.35
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.12.±0.03	3.88±0.89

與抗gD相比較，hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE抗體在最終時間點時展示大腦濃度增加。

亦測定大腦各區(包括海馬區、小腦及額皮質)中之抗體濃度。圖23A-C及表26至28展示該分析之結果。

表26：單次IV快速給藥後之平均海馬區PK參數估算值

組	Cmax (μg/ml)	總AUC (天×μg/ml)
抗gD hIgG4	0.159	3.95
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.087	2.87

表27：單次IV快速給藥後之平均小腦PK參數估算值

組	Cmax (μg/ml)	總AUC (天×μg/ml)
抗gD hIgG4	0.196	4.30
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.139	4.56

表28：單次IV快速給藥後之平均額皮質PK參數估算值

組	Cmax (μg/ml)	總AUC (天×μg/ml)
抗gD hIgG4	0.17	4.65
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.138	4.22

該實驗之結果展示在單次IV注射後將大腦之各個區暴露於抗體hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE中。大腦中之整體暴露跨兩組類似，然而，與血漿中之觀測類似，與給予抗gD相比較，在最終時間點時，在給予抗體hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE之動物中，大腦中之抗體濃度增加至兩倍。參見圖23。此等結果表明，在給予YTE抗體之後，在大腦中維持更高最低(最終)濃度。

亦測定隨時間變化的CSF及血漿中之抗體濃度。圖23D (CSF)及23E (血漿)及表29及30展示該分析之結果。

表29：單次IV快速給藥後之平均CSF PK參數估算值

組	Cmax (μg/ml)	總AUC (天×μg/ml)
抗gD hIgG4	1.270	18.400
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	3.980	21.100

表30：單次IV快速給藥後之平均血漿PK參數估算值

組	Cmax (μg/ml)	Tmax 天數	總AUC (天×μg/ml)	最終 (第43天) μg/mL
抗gD hIgG4	0.175±0.02	2	4.26±0.35	36.3±14.1
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE	0.12.±0.03	3	3.88±0.89	89.4±42.3

再次，與血漿及大腦藥物動力學類似，與給予抗gD相比較，在最終時間點時，在給予抗體hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE之動物中，CSF及血漿中之抗體濃度增加至兩倍。參見圖23。

使用自食蟹獼猴收集之血漿樣本，評估在單次IV 50 mg/kg給藥後，抗體hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE及對照抗體之血漿藥效學。使用實例12中所論述之Elecsys®免疫分析對血漿Tau進行定量。

藥效學分析之結果展示於圖24A-B中。圖24A展示相對於基線正規化之平均總血漿Tau濃度。圖24B展示相對於基線正規化的研究中個別猴之總血漿Tau濃度。與實例12中觀測到之結果類似，投與抗體hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE引起顯著增加之血漿Tau含量。雖然不欲受任何特定理論束縛，但此等資料表明hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE結合於大腦中之Tau，且因此，Tau自大腦清除至周邊。此等結果與hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE在大腦中之標靶接合相符。

儘管出於清楚理解之目的，已藉助於說明及實例相當詳細地描述前述本發明，但該等描述及實例不應解釋為限制本發明之範疇。本文所引用的所有專利及科學文獻之揭示內容均以全文引用之方式明確併入。

序列表

SEQ ID NO	描述	序列
2	人類Tau抗原決定基(2-24)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK
4	食蟹獼猴Tau抗原決定基(2-24)	AEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRK
10	37D3-H9重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGD LAKPGGSLKL SCTASGLIFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCANSY SGAMDYWGQG TSVTVSS

11	37D3-H9輕鏈可變區(VL)	DDLLTQTPLS LPVSLGDPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSLVP WTFGGGTKLE IK
12	37D3-H9 HVR-H1	SYGMS
13	37D3-H9 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
14	37D3-H9 HVR-H3	SYSGAMDY
15	37D3-H9 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
16	37D3-H9 HVR-L2	KVSNRFS
17	37D3-H9 HVR-L3	FQGSLVPWT
20	37D3-H9b重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGD LAKPGGSLKL SCTASGLIFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCANSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
21	37D3-H9b輕鏈可變區(VL)	EDLLTQTPLS LPVSLGDPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSLVP WTFGGGTKLE IK
22	37D3-H9b HVR-H1	SYGMS
23	37D3-H9b HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
24	37D3-H9b HVR-H3	SYSGAMDY
25	37D3-H9b HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
26	37D3-H9b HVR-L2	KVSNRFS
27	37D3-H9b HVR-L3	FQGSLVPWT
30	11E10-B8重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISGGGSYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCAVSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
31	11E10-B8輕鏈可變區(VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGL YYCFQGSHVP WTFGGGTKLE IK
32	11E10-B8 HVR-H1	SYGMS
33	11E10-B8 HVR-H2	TISGGGSYTYYPDSVKG
34	11E10-B8 HVR-H3	SYDGAMDY
35	11E10-B8 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
36	11E10-B8 HVR-L2	KVSNRFS
37	11E10-B8 HVR-L3	FQGSHVPWT
40	54C1-H11 及 61E7-C4 重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGD LVKPGGSLKV SCVASGFTFR SYGMSWVRQT PDKRLDWVAT ISSGGNYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCASSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
41	54C1-H11 及 61E7-C4 輕鏈可變區(VL)	DTVMTQSPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYTVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSHVP WTFGGGTKLE IK
42	54C1-H11 及 61E7-C4 HVR-H1	SYGMS
43	54C1-H11 及 61E7-C4 HVR-H2	TISSGGNYTYYPDSVKG
44	54C1-H11 及 61E7-C4 HVR-H3	SYSGAMDY

45	54C1-H11 及 61E7-C4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
46	54C1-H11 及 61E7-C4 HVR-L2	TVSNRFS
47	54C1-H11 及 61E7-C4 HVR-L3	FQGSHVPWT
50	3A4-H4 重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFS SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYFCATSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
51	3A4-H4 輕鏈可變區(VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGTLVP WTFGGGTKLE IK
52	3A4-H4 HVR-H1	SYGMS
53	3A4-H4 HVR-H2	TISSGGTYTYYPDSVKG
54	3A4-H4 HVR-H3	SYDGAMDY
55	3A4-H4 HVR-L1	RSSQNIVHSNGNTYLE
56	3A4-H4 HVR-L2	KVSNRFS
57	3A4-H4 HVR-L3	FQGTLVPWT
60	19H6-F7 重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFS SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCAPSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
61	19H6-F7 輕鏈可變區(VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSLVP WTFGGGTKLE IK
62	19H6-F7 HVR-H1	SYGMS
63	19H6-F7 HVR-H2	TISSGGTYTYYPDSVKG
64	19H6-F7 HVR-H3	SYDGAMDY
65	19H6-F7 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
66	19H6-F7 HVR-L2	KVSNRFS
67	19H6-F7 HVR-L3	FQGSLVPWT
70	94B2-C1 重鏈可變區(VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASMKI SCKASGYSLT GYTMNWVKQS HGKNLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGKATL TVDKSSNTAY MELLSLTFED SAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSA
71	94B2-C1 輕鏈可變區(VL)	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQRPGQSPK RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
72	94B2-C1 HVR-H1	GYTMN
73	94B2-C1 HVR-H2	LISPYNGVTSYNQKFKG
74	94B2-C1 HVR-H3	QGAY
75	94B2-C1 HVR-L1	KSSQSLLDSDGKTYLN
76	94B2-C1 HVR-L2	LVSKLDS
77	94B2-C1 HVR-L3	WQGTHFPWT
80	125B11-H3 重鏈可變區(VH)	EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASRFIFS NYWMNWVRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKSS VYLQMNNLRA EDTGIYYCTG GTTYWGQGTT LTVSS

81	125B11-H3 輕鏈可變區(VL)	DIVMTQSQKF LSTSVGDRVN ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GQSPGLLIYS ASIRYTGVPD RFTGNGSGTD FTLTISDMQS EDLADYFCQQ FRTYPYTFGG GTKLEIK
82	125B11-H3 HVR-H1	NYWMN
83	125B11-H3 HVR-H2	QIRLKSDNYA THYAESVKG
84	125B11-H3 HVR-H3	GTTY
85	125B11-H3 HVR-L1	KASQNVGTAVA
86	125B11-H3 HVR-L2	SASIRYT
87	125B11-H3 HVR-L3	QQFRTYPYT
90	113F5-F7重鏈可變區(VH)	EVKLEESGGG LVQPGGSMRL SCVASEFTFS NYWMNWIRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDASNFS VYLQMNNLRA EDTGIYYCTG GTSYWGQGTT LTVSS
91	113F5-F7輕鏈可變區(VL)	DIVMTQSQKI MSTSVGDRVS ITCKASQNVG TAVAWYQQRP GHSPKLLIYS ASRRFSGVPD RFTGSGSGTD FTLTIINVQS EDLADYFCQQ FSTYPYTFGV GTKLEIK
92	113F5-F7 HVR-H1	NYWMN
93	113F5-F7 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
94	113F5-F7 HVR-H3	GTSY
95	113F5-F7 HVR-L1	KASQNVGTAVA
96	113F5-F7 HVR-L2	SASRRFS
97	113F5-F7 HVR-L3	QQFSTYPYT
100	26C1-B11重鏈可變區(VH)	EVHLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYYMYWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTEY FPKFQGKATM TADTSSKTAY LQLSSLTSED TAVYYCNAWR ARATNSALDY WGQGTSVTVS S
101	26C1-B11輕鏈可變區(VL)	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLRRPGQSPK RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
102	26C1-B11 HVR-H1	DYYMY
103	26C1-B11 HVR-H2	WIDPENGDTE YFPKFQG
104	26C1-B11 HVR-H3	WRARATNSAL DY
105	26C1-B11 HVR-L1	KSSQSLLDSD GKTYLN
106	26C1-B11 HVR-L2	LVSKLDS
107	26C1-B11 HVR-L3	WQGTHFPWT
110	26C1-C8重鏈可變區(VH)	EVHLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYYMYWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTEY FPKFQGKATM TADTSSKTAY LQLSSLTSED TAVYYCNAWR ARATNSALDY WGQGTSVTVS S
111	26C1-C8輕鏈可變區	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW

	(VL)	LLRRPGQSPK RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
112	26C1-C8 HVR-H1	DYYMY
113	26C1-C8 HVR-H2	WIDPENGDTE YFPKFQG
114	26C1-C8 HVR-H3	WRARATNSAL DY
115	26C1-C8 HVR-L1	KSSQSLLDSD GKTYLN
116	26C1-C8 HVR-L2	LVSKLDS
117	26C1-C8 HVR-L3	WQGTHFPWT
120	30G1-B2 重鏈可變區 (VH)	QVQLQQSGAE LVRPGASVTL SCKASGYTFT DYEMYWVKQT PVHGLEWIGA IDPETGDTAY NQKFKGKATL TADKSSNTAY MELRSLTSED SAVYYCIRQY GNWFPYWGQG TLVTVSA
121	30G1-B2 輕鏈可變區 (VL)	DVVMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HANGNTYLHW FLQKPGLSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGG GSGTDFTLKI TRLEAEDLGV YFCSQSTHVP FTFGSGTKLE IK
122	30G1-B2 HVR-H1	DYEMY
123	30G1-B2 HVR-H2	AIDPETGDTAYNQKFKG
124	30G1-B2 HVR-H3	QYGNWFPY
125	30G1-B2 HVR-L1	RSSQSLVHANGNTYLH
126	30G1-B2 HVR-L2	KVSNRFS
127	30G1-B2 HVR-L3	SQSTHVPFT
130	66F5-A1 重鏈可變區 (VH)	QVQLQQSGAE LVRPGASVTL SCKASGYTFI DYEMNWVKQT PVHGLEWIGA IDPENGGTAY NQKFKGKAIV TADKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCSGPH FDYWGQGTTL TVSS
131	66F5-A1 輕鏈可變區 (VL)	DIVMTQSPSS LAMSVGQKVT MSCKSSQSLL NSSTQKNYLA WYQQKPGQSP KLLVYFASTR ESGVPDRFIG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA DYFCQQHYST PYTFGGGTKL EIK
132	66F5-A1 HVR-H1	DYEMN
133	66F5-A1 HVR-H2	AIDPENGGTA YNQKFKG
134	66F5-A1 HVR-H3	PHFDY
135	66F5-A1 HVR-L1	KSSQSLLNSS TQKNYLA
136	66F5-A1 HVR-L2	FASTRES
137	66F5-A1 HVR-L3	QQHYSTPYT

140	123E9-A1重鏈可變區(VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMKWVKQS HGKSLEWIGD IDPNNGGTSY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARSA GFGDSFSFWG LGTLVTVSA
141	123E9-A1輕鏈可變區(VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGF YYCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
142	123E9-A1 HVR-H1	DYYMK
143	123E9-A1 HVR-H2	DIDPNNGGTSYNQKFKG
144	123E9-A1 HVR-H3	SAGFGDSFSF
145	123E9-A1 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
146	123E9-A1 HVR-L2	KVSNRFS
147	123E9-A1 HVR-L3	FQGSHVPPT
150	15C6-A7重鏈可變區(VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASVMM TCKASGYTFT DYYMKWVKQS NGKSLEWIGD LDPYTGGANY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MHLNSLTSED SAVYYCARSR GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
151	15C6-A7輕鏈可變區(VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDKFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
152	15C6-A7 HVR-H1	DYYMK
153	15C6-A7 HVR-H2	DLDPYTGGAN YNQKFKG
154	15C6-A7 HVR-H3	SRGYGDSFAY
155	15C6-A7 HVR-L1	RSSQNIVHSN GNTYLE
156	15C6-A7 HVR-L2	KVSNRFS
157	15C6-A7 HVR-L3	FQGSHVPPT
160	19F8-B1重鏈可變區(VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMKWVKQS HGKSLEWIGD LNPNNGGTLY NQKFKGQATL TVDKSSSTAY MQFNSLTSED SAVYYCARSA GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
161	19F8-B1輕鏈可變區(VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGI YFCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
162	19F8-B1 HVR-H1	DYYMK
163	19F8-B1 HVR-H2	DLNPNNGGTL YNQKFKG
164	19F8-B1 HVR-H3	SAGYGDSFAY
165	19F8-B1 HVR-L1	RSSQNIVHSN GNTYLE

166	19F8-B1　HVR-L2	KVSNRFS
167	19F8-B1　HVR-L3	FQGSHVPPT
170	24A11-D5重鏈可變區(VH)	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMKWVKQS HGKSLEWIGD LNPKNGGIIY NQKFKGQATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSED SAVFYCARSG GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
171	24A11-D5輕鏈可變區(VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGI YFCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
172	24A11-D5 HVR-H1	DYYMK
173	24A11-D5 HVR-H2	DLNPKNGGII YNQKFKG
174	24A11-D5 HVR-H3	SGGYGDSFAY
175	24A11-D5 HVR-L1	RSSQNIVHSN GNTYLE
176	24A11-D5 HVR-L2	KVSNRFS
177	24A11-D5 HVR-L3	FQGSHVPPT
180	126F11-G11重鏈可變區(VH)	EVQLQQSGAE LVRPGASVKL SCTASGFNIK DDYMHWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTEY ASKFQGKATI TTDTSSNTAY LQLSSLTSED TAVYYCLDFA YGYWGQGTTL TVSS
181	126F11-G11輕鏈可變區(VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSHVP PAFGGGTKLE IK
182	126F11-G11 HVR-H1	DDYMH
183	126F11-G11 HVR-H2	WIDPENGDTE YASKFQG
184	126F11-G11 HVR-H3	FAYGY
185	126F11-G11 HVR-L1	RSSQSIVHSN GNTYLE
186	126F11-G11 HVR-L2	KVSNRFS
187	126F11-G11 HVR-L3	FQGSHVPPA
190	89F4-A1重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGG LVQPKGSLKL SCAASGFTFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR IRSKSNNYAA YFADSVKDRF TISRDDSQTM LYLQMNNLKS EDTAMYYCVS GGNYVPFAYW GQGTLVTVSA
191	89F4-A1輕鏈可變區(VL)	NIMMTQSPSS LAVSAGEKVT MSCKSSQSVF YSSEQRNYLA WYQQKPGQSP KLLISWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQGEDLA VYYCHQYLSS FTFGSGTKLE IK
192	89F4-A1 HVR-H1	TYAMN
193	89F4-A1 HVR-H2	RIRSKSNNYA AYFADSVKD
194	89F4-A1 HVR-H3	GGNYVPFAY
195	89F4-A1 HVR-L1	KSSQSVFYSS EQRNYLA
196	89F4-A1 HVR-L2	WASTRES
197	89F4-A1 HVR-L3	HQYLSSFT
200	93A8-D2重鏈可變區	EVQLQQSGPV LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYVNWVKQS HGKGLEWIGL INPNNGRTSY NQNFNDKATL TVDKSSSTAF

	(VH)	MDLNSLTSED SAVYYCTREG GTGYWGQGTT LSVSS
201	93A8-D2輕鏈可變區(VL)	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQRPGQSPR RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVAAEDLGV YYCWQGTHFP RTFGGGTKLE IK
202	93A8-D2 HVR-H1	DYYVN
203	93A8-D2 HVR-H2	LINPNNGRTSYNQNFND
204	93A8-D2 HVR-H3	EGGTGY
205	93A8-D2 HVR-L1	KSSQSLLDSDGKTYLN
206	93A8-D2 HVR-L2	LVSKLDS
207	93A8-D2 HVR-L3	WQGTHFPRT
210	14F5-D9重鏈可變區(VH)	EVKLVESGGG LVQPGGSLRL SCATSGFTFS DFYMEWVRQS PGKRLEWIAA SKNKANDYTT EYNASVKDRF FVSRDTSQSI LYLQMNALRA EDTAIYYCAR DALGTVFAYW GQGTLVTVSA
211	14F5-D9輕鏈可變區(VL)	DVVMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HSNGNTYLHW YLQKPGQSPK LLIYKVFNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTLVP LTFGAGTKLE LK
212	14F5-D9 HVR-H1	DFYME
213	14F5-D9 HVR-H2	ASKNKANDYT TEYNASVKD
214	14F5-D9 HVR-H3	DALGTVFAY
215	14F5-D9 HVR-L1	RSSQSLVHSN GNTYLH
216	14F5-D9 HVR-L2	KVFNRFS
217	14F5-D9 HVR-L3	SQSTLVPLT
220	73H6-B8重鏈可變區(VH)	QVQLKESGPG LVAPSQSLSI TCTISGFSLT SYGVHWVRQP PGKGLEWLVV IWSDGSTTYN SALKSRLSIS KDNSKSQVFL KMNSLQTDDT AMYYCARQGG FITTAYYAMD YWGQGTSVTV SS
221	73H6-B8輕鏈可變區(VL)	DIVMSQSPSS LAVSAGEKVT MSCKSSQSLL NSRTRKNYLA WYQQKPGQSP KLLIYWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCKQSYNL YTFGGGTKLE IK
222	73H6-B8 HVR-H1	SYGVH
223	73H6-B8 HVR-H2	VIWSDGSTTY NSALKS
224	73H6-B8 HVR-H3	QGGFITTAYY AMDY
225	73H6-B8 HVR-L1	KSSQSLLNSR TRKNYLA
226	73H6-B8 HVR-L2	WASTRES
227	73H6-B8 HVR-L3	KQSYNLYT
230	22G7-C9重鏈可變區(VH)	QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTFT DCSIHWVKQA PGEGLKWMGW INTETGEPSY ADDFKGRFAF SLETSASTAF LQINNLKSED TASYFCGTAY YRYDGALDYW GQGTSVTVSS
231	22G7-C9輕鏈可變區(VL)	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASQSVS TSSYSYMHWF QQKPGQPPKL LIKYASNLES GVPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDTATY YCQHSWELPW TFGGGTKLEI K
232	22G7-C9 HVR-H1	DCSIH
233	22G7-C9 HVR-H2	WINTETGEPS YADDFKG
234	22G7-C9 HVR-H3	AYYRYDGALD Y
235	22G7-C9 HVR-L1	RASQSVSTSS YSYMH
236	22G7-C9 HVR-L2	YASNLES

237	22G7-C9 HVR-L3	QHSWELPWT
240	7A11-C12重鏈可變區(VH)	QIQLVQSGPD LKKPGETVKI SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGKGLKWMGW INTNTGEPTY AEEFKGRFAF SLETSASTAY LQIDNLKNED TATYFCARGT VSFPYWGQGT LVTVSA
241	7A11-C12輕鏈可變區(VL)	DVVMSQTPLS LPVSLGDHAS ISCRSSQNLV HSDGNTYLHW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVI FTFGSGTKLE IK
242	7A11-C12 HVR-H1	NYGMN
243	7A11-C12 HVR-H2	WINTNTGEPT YAEEFKG
244	7A11-C12 HVR-H3	GTVSFPY
245	7A11-C12 HVR-L1	RSSQNLVHSD GNTYLH
246	7A11-C12 HVR-L2	KVSNRFS
247	7A11-C12 HVR-L3	SQSTHVIFT
250	12A10-E8重鏈可變區(VH)	QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGKGLKWMGW INMYTGEPTY GDDFKGRFVF SLETSVSTVY LQINNLKKED TATFFCARGG RPDYWGQGTS VTVSS
251	12A10-E8輕鏈可變區(VL)	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVFNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI NRVEAEDLGV YYCLQGSHVP YTFGGGTKLE IK
252	12A10-E8 HVR-H1	NYGMN
253	12A10-E8 HVR-H2	WINMYTGEPT YGDDFKG
254	12A10-E8 HVR-H3	GGRPDY
255	12A10-E8 HVR-L1	RSSQSIVHSN GNTYLE
256	1 2A10-E8 HVR-L2	KVFNRFS
257	12A10-E8 HVR-L3	LQGSHVPYT
260	55E7-F11重鏈可變區(VH)	EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFTFS NYWMNWVRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKSS VYLQMNNLRA EDTGIYYCAG YFYGGYFDVW GTGTTVTVSS
261	55E7-F11輕鏈可變區(VL)	ELVLTQSPTT MAASPGKKIT ITCSASSSIS SNYLHWYQQK PGFSPKLLIY RTSNLASGVP ARFSGSGSGT SYSLTIGTME AEDVATYYCQ QGSSLPFTFG SGTKLEIK
262	55E7-F11 HVR-H1	NYWMN
263	55E7-F11 HVR-H2	QIRLKSDNYA THYAESVKG
264	55E7-F11 HVR-H3	YFYGGYFDV
265	55E7-F11 HVR-L1	SASSSISSNY LH
266	55E7-F11 HVR-L2	RTSNLAS
267	55E7-F11 HVR-L3	QQGSSLPFT
270	52F6-F11重鏈可變區(VH)	QVQLQQSGTE LAKPGASVKL SCKASGYTFT HYWMHWIKQR PGQGLEWIGY IYPTNDYTKY NQNFRDKATL TADESSNSAY MQLNSLTYED SAVYYCARAG NRVFDFWGQG TTLTVSS
271	52F6-F11輕鏈可變區(VL)	QAVVTQESAL TTSPGETVTL TCRSSTGAVT TSNFANWVQE KPDHLFTGLI GGTNNRAPGV PARFSGSLIG DKAALTITGA QTEDEAIYFC ALWYSNLWVF GGGTKLTVL
272	52F6-F11 HVR-H1	HYWMH
273	52F6-F11 HVR-H2	YIYPTNDYTK YNQNFRD
274	52F6-F11 HVR-H3	AGNRVFDF

275	52F6-F11 HVR-L1	RSSTGAVTTS NFAN
276	52F6-F11 HVR-L2	GTNNRAP
277	52F6-F11 HVR-L3	ALWYSNLWV
280	Hu37D3-H9.v1 重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
281	Hu37D3-H9.v1 輕鏈可變區(VL)	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
282	Hu37D3-H9.v1 HVR-H1	SYGMS
283	Hu37D3-H9.v1 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
284	Hu37D3-H9.v1 HVR-H3	SYSGAMDY
285	Hu37D3-H9.v1 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
286	Hu37D3-H9.v1 HVR-L2	KVSNRFS
287	Hu37D3-H9.v1 HVR-L3	FQGSLVPWT
288	Hu37D3-H9.v1 IgG1重鏈	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
289	Hu37D3-H9.v1 IgG1輕鏈	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
290	Hu37D3-H9.v5 重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
291	Hu37D3-H9.v5 輕鏈可變區(VL)	EDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
292	Hu37D3-H9.v5 HVR-H1	SYGMS
293	Hu37D3-H9.v5 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
294	Hu37D3-H9.v5 HVR-H3	SYSGAMDY

295	Hu37D3-H9.v5 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
296	Hu37D3-H9.v5 HVR-L2	KVSNRFS
297	Hu37D3-H9.v5 HVR-L3	FQGSLVPWT
300	Hu94B2.v105 重鏈可變區(VH)	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
301	Hu94B2.v105 輕鏈可變區(VL)	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
302	Hu94B2.v105 HVR-H1	GYTMN
303	Hu94B2.v105 HVR-H2	LISPYNGVTSYNQKFKG
304	Hu94B2.v105 HVR-H3	QGAY
305	Hu94B2.v105 HVR-L1	KSSQSLLDSDGKTYLN
306	Hu94B2.v105 HVR-L2	LVSKLDS
307	Hu94B2.v105 HVR-L3	WQGTHFPWT
310	hu125B11.v17 重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
311	hu125B11.v17 輕鏈可變區(VL)	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
312	hu125B11.v17 HVR-H1	NYWMN
313	hu125B11.v17 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
314	hu125B11.v17 HVR-H3	GTTY
315	hu125B11.v17 HVR-L1	KASQNVGTAVA
316	hu125B11.v17 HVR-L2	SASIRYT
317	hu125B11.v17 HVR-L3	QQFRTYPYT
320	hu125B11.v26 重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
321	hu125B11.v26 輕鏈可變區(VL)	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
322	hu125B11.v26 HVR-H1	NYWMN
323	hu125B11.v26 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
324	hu125B11.v26 HVR-	GTTY

	H3	
325	hu125B11.v26 HVR-L1	KASQNVGTAVA
326	hu125B11.v26 HVR-L2	SASIRYT
327	hu125B11.v26 HVR-L3	QQFRTYPYT
330	hu125B11.v28 重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
331	hu125B11.v28 輕鏈可變區(VL)	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
332	hu125B11.v28 HVR-H1	NYWMN
333	hu125B11.v28 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
334	hu125B11.v28 HVR-H3	GTTY
335	hu125B11.v28 HVR-L1	KASQNVGTAVA
336	hu125B11.v28 HVR-L2	SASIRYT
337	hu125B11.v28 HVR-L3	QQFRTYPYT
340	Hu37D3-H9.v28.A4 重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
341	Hu37D3-H9.v28.A4 輕鏈可變區(VL)	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
342	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H1	SYGMS
343	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
344	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H3	SYSGAMDY
345	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
346	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L2	KVSNRFS
347	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L3	FQGSLVPWT
348	Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE重鏈	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC

		NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
602	Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE des-K重鏈	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLG
349	Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE輕鏈	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
442	hu125B11-H3.LC1	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
443	hu125B11-H3.LC2	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
444	hu125B11-H3.LC3	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
445	hu125B11-H3.LC4	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
446	hu125B11-H3.HC1	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
447	hu125B11-H3.HC2	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
448	hu125B11-H3.HC3	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
449	hu125B11-H3.HC4	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
450	hu125B11-H3.HC5	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYYMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
451	hu125B11-H3.HC6	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYFMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
452	Hu94B2.HC1	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
453	Hu94B2.HC2	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA

		PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
454	Hu94B2.HC3	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATI TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
455	Hu94B2.HC4	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TRDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
456	Hu94B2.HC5	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDTSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
457	Hu94B2.HC6	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
458	Hu94B2.HC7	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TRDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
459	Hu94B2.HC8	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TVDTSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
460	Hu94B2.LC9	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
461	Hu94B2.LC10	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
462	Hu94B2.LC11	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
463	Hu94B2.LC12	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
464	Hu94B2.LC13	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
465	Hu94B2.LC14	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
466	Hu94B2.LC15	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
467	Hu94B2.LC16	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
468	Hu37D3-H9.v5.1 HVR-L1	RSSQSIVHSNANTYFE
469	Hu37D3-H9.v5.2 HVR-L1	RSSQSIVHSSGNTYFE
470	Hu37D3-H9.v5.3 HVR-L1	RSSQSIVHSDGNTYFE
471	Hu37D3-H9.v5.4 HVR-L1	RSSQSIVHSQGNTYFE
472	Hu37D3-H9.v5.5	RSSQSIVHSEGNTYFE

	HVR-L1	
473	Hu37D3-H9.v5.6 HVR-L1	RSSQSIVHSAGNTYFE
474	Hu37D3-H9.v5.7 HVR-L1	RSSQSIVHSNGDTYFE
475	Hu37D3-H9.v5.8 HVR-L1	RSSQSIVHSNGQTYFE
476	Hu37D3-H9.v5.9 HVR-L1	RSSQSIVHSNGETYFE
477	Hu37D3-H9.v5.10 HVR-L1	RSSQSIVHSNGATYFE
478	Hu37D3-H9.v5.11 HVR-L1	RSSQSIVHSNGSTYFE
479	Hu37D3.v28 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
480	Hu37D3.v28.A2 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
481	Hu37D3.v28.A4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
482	Hu37D3.v28.A6 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
483	Hu37D3.v28.A8 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
484	Hu37D3.v28.A10 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
485	Hu37D3.v28.A12 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
486	Hu37D3.v28.A14 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
487	Hu37D3.v28.A16 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
488	Hu37D3.v28.A18 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
489	Hu37D3.v28.A20 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
490	Hu37D3.v28.A22 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
491	Hu37D3.v28.A24 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
492	Hu37D3.v28.A26 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
493	Hu37D3.v28.A28 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
494	Hu37D3.v28.A30 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE

495	Hu37D3.v28.B1 HVR-L1	RSSQSIVHSIGNTFFE
496	Hu37D3.v28.B2 HVR-L1	RSSQSIVHSMGNTFFE
497	Hu37D3.v28.B3 HVR-L1	RSSQSIVHSQGNTWFE
498	Hu37D3.v28.B4 HVR-L1	RSSQSIVHSQGNTHFE
499	Hu37D3.v28.B6 HVR-L1	RSSQSIVHSDGNTRFE
500	Hu37D3.v28.B7 HVR-L1	RSSQSIVHSDGNTKFE
501	Hu37D3.v28.B8 HVR-L1	RSSQSIVHSEGNTRFE
502	Hu37D3.v28.C1 HVR-L1	RSSQSIVHSNNNTYFE
503	Hu37D3.v28.C2 HVR-L1	RSSQSIVHSNDNTYFE
504	Hu37D3.v28.D1 HVR-L1	RSSQSIVHANGNTYFE
505	Hu37D3.v28.E1 HVR-L1	RSSQSIVNSNGNTYFE
506	Hu37D3.v28.E2 HVR-L1	RSSQSIVQSNGNTYFE
507	Hu37D3.v28.E3 HVR-L1	RSSQSIVDSDGNTYFE
508	Hu37D3.v28.F1 HVR-L1	RSSQSIVHSNTNTYFE
509	Hu37D3.v28.F2 HVR-L1	RSSQSIVHTNGNTYFE
510	Hu37D3.v28.F3 HVR-L1	RSSQSIVHTNANTYFE
511	Hu37D3.v28.51 HVR-L1	RSSQSIVHSHGNTYFE
512	Hu37D3.v28.52 HVR-L1	RSSQSIVHSKGNTYFE
513	Hu37D3.v28.53 HVR-L1	RSSQSIVHSRGNTYFE
514	Hu37D3.v28.54 HVR-L1	RSSQSIVHSLGNTYFE
515	Hu37D3.v28.55 HVR-L1	RSSQSIVHSNQNTYFE
516	Hu37D3.v28.56 HVR-L1	RSSQSIVHSNYNTYFE

517	Hu37D3.v28.57 HVR-L1	RSSQSIVHSNFNTYFE
518	Hu37D3.v29.1 HVR-L1	RSSQSIVHSNGDTYFE
519	Hu37D3.v29.2 HVR-L1	RSSQSIVHSNGQTYFE
520	Hu37D3.v29.3 HVR-L1	RSSQSIVHSNGETYFE
521	Hu37D3.v29.4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGATYFE
522	Hu37D3.v29.5 HVR-L1	RSSQSIVHSNGHTYFE
523	Hu37D3.v29.6 HVR-L1	RSSQSIVHSNGKTYFE
524	Hu37D3.v29.7 HVR-L1	RSSQSIVHSNGLTYFE
525	Hu37D3.v29.8 HVR-L1	RSSQSIVHSNADTYFE
526	Hu37D3.v29.9 HVR-L1	RSSQSIVHSNAQTYFE
527	Hu37D3.v29.10 HVR-L1	RSSQSIVHSNAETYFE
528	Hu37D3.v29.11 HVR-L1	RSSQSIVHSNAATYFE
529	Hu37D3.v29.12 HVR-L1	RSSQSIVHSNAHTYFE
530	Hu37D3.v29.13 HVR-L1	RSSQSIVHSNAKTYFE
531	Hu37D3.v29.14 HVR-L1	RSSQSIVHSNALTYFE
532	Hu37D3-H9.v30.1 HVR-L1	RSSQSIVHSGGNTYFE
533	Hu37D3-H9.v30.2 HVR-L1	RSSQSIVHSTGNTYFE
534	Hu37D3-H9.v30.3 HVR-L1	RSSQSIVHSVGNTYFE
535	Hu37D3-H9.v30.4 HVR-L1	RSSQSIVHSLGNTYFE
536	Hu37D3-H9.v30.5 HVR-L1	RSSQSIVHSIGNTYFE
537	Hu37D3-H9.v30.6 HVR-L1	RSSQSIVHSPGNTYFE
538	Hu37D3-H9.v30.7 HVR-L1	RSSQSIVHSFGNTYFE

539	Hu37D3-H9.v30.8 HVR-L1	RSSQSIVHSYGNTYFE
540	Hu37D3-H9.v30.9 HVR-L1	RSSQSIVHSHGNTYFE
541	Hu37D3-H9.v30.10 HVR-L1	RSSQSIVHSKGNTYFE
542	Hu37D3-H9.v30.11 HVR-L1	RSSQSIVHSRGNTYFE
543	Hu37D3-H9.v31.1 HVR-L1	RSSQSIVHSNAGTYFE
544	Hu37D3-H9.v31.2 HVR-L1	RSSQSIVHSNAVTYFE
545	Hu37D3-H9.v31.3 HVR-L1	RSSQSIVHSNAITYFE
546	Hu37D3-H9.v31.4 HVR-L1	RSSQSIVHSNAPTYFE
547	Hu37D3-H9.v31.5 HVR-L1	RSSQSIVHSNAFTYFE
548	Hu37D3-H9.v31.6 HVR-L1	RSSQSIVHSNAYTYFE
549	Hu37D3-H9.v31.7 HVR-L1	RSSQSIVHSNARTYFE
550	Hu37D3-H9.v31.8 HVR-L1	RSSQSIVHSNANVYFE
551	Hu37D3-H9.v31.9 HVR-L1	RSSQSIVHSNANIYFE
552	Hu37D3-H9.v31.10 HVR-L1	RSSQSIVHSNANPYFE
553	Hu37D3-H9.v31.11 HVR-L1	RSSQSIVHSNANFYFE
554	Hu37D3-H9.v31.12 HVR-L1	RSSQSIVHSNANYYFE
555	Hu37D3-H9.v31.13 HVR-L1	RSSQSIVHSNANNYFE
556	Hu37D3-H9.v31.14 HVR-L1	RSSQSIVHSNANRYFE
557	人類Tau 7-24肽	EFEVMEDHAGTYGLGDRK
558	人類Tau 7-20肽	EFEVMEDHAGTYGL
560	Hu37D3.v39重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
561	Hu37D3.v39輕鏈可變區(VL)	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYLEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
562	Hu37D3.v39 HVR-H1	SYGMS

563	Hu37D3.v39 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
564	Hu37D3.v39 HVR-H3	SYSGAMDY
565	Hu37D3.v39 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
566	Hu37D3.v39 HVR-L2	KVSNRFS
567	Hu37D3.v39 HVR-L3	FQGSLVPWT
568	Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE重鏈	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
569	Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE輕鏈	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYLEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
570	Hu37D3.v40重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
571	Hu37D3.v40輕鏈可變區(VL)	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNTNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
572	Hu37D3.v40 HVR-H1	SYGMS
573	Hu37D3.v40 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
574	Hu37D3.v40 HVR-H3	SYSGAMDY
575	Hu37D3.v40 HVR-L1	RSSQSIVHSNTNTYFE
576	Hu37D3.v40 HVR-L2	KVSNRFS
577	Hu37D3.v40 HVR-L3	FQGSLVPWT
578	Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE重鏈	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
579	Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE輕鏈	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNTNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
580	Hu37D3.v41重鏈可變	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY

	區(VH)	LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
581	Hu37D3.v41輕鏈可變區(VL)	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGQTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
582	Hu37D3.v41 HVR-H1	SYGMS
583	Hu37D3.v41 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
584	Hu37D3.v41 HVR-H3	SYSGAMDY
585	Hu37D3.v41 HVR-L1	RSSQSIVHSNGQTYFE
586	Hu37D3.v41 HVR-L2	KVSNRFS
587	Hu37D3.v41 HVR-L3	FQGSLVPWT
588	Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE重鏈	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
589	Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE輕鏈	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGQTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
590	Hu37D3-H9.v1 IgG4-S228P重鏈	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
591	Hu37D3-H9.v1 IgG4輕鏈	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
592	MAPT(10-24)	VMEDHAGTYGLGDRK
593	MAPT(2-24)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK
594	MAPT(2-34)	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQD
595	MAPT(10-44)	VMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLK
596	MAPT(2-24)Y18A	AEPRQEFEVMEDHAGTAGLGDRK
597	MAPT(2-24)L20A	AEPRQEFEVMEDHAGTYGAGDRK
598	hu113F5-F7.LC1	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP

		EDFATYFCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
599	hu113F5-F7.LC2	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
600	hu113F5-F7.LC3	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
601	hu113F5-F7.LC4	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商建南德克公司(GENENTECH, INC.)
瑞士商AC免疫公司(AC IMMUNE S.A.)

<120> 抗-TAU抗體及使用方法

<150> US 62/171,693
<151> 2015-06-05

<160> 602

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 456
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<223> 人類Tau序列

<400> 1

```
Met His His His His His His Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser
1               5                  10                  15

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
            20                  25                  30

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln
        35                  40                  45

Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu Gln
    50                  55                  60

Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser Asp
65                  70                  75                  80

Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val Asp
                85                  90                  95
```

Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu Ile
100 105 110

Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser
115 120 125

Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val Ser
130 135 140

Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala
145 150 155 160

Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly
165 170 175

Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro
180 185 190

Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp
195 200 205

Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg
210 215 220

Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys
225 230 235 240

Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser
245 250 255

Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys
260 265 270

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly
275 280 285

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser
290 295 300

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser
305 310 315 320

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys
325 330 335

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val
340 345 350

Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys
355 360 365

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys
370 375 380

Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys
385 390 395 400

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly
405 410 415

Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile
420 425 430

Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser
435 440 445

Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
450 455

<210> 2
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<223> 人類Tau抗原決定基 (2-24)

<400> 2

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

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
20

<210> 3
<211> 456
<212> PRT
<213> 食蟹猴

<220>
<221> misc_feature
<223> 食蟹彌猴Tau序列

<400> 3

Met His His His His His His Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser
1 5 10 15

Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Asp Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr
20 25 30

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Glu Gly Tyr Thr Met Leu Gln
35 40 45

Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu Gln
50 55 60

Thr Pro Ala Glu Asp Gly Ser Glu Glu Leu Gly Ser Glu Thr Ser Asp
65 70 75 80

Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val Asp
85 90 95

Glu Arg Ala Pro Gly Glu Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Met Glu Ile
100 105 110

Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser
115 120 125

Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val Ser
130 135 140

Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala
145 150 155 160

Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly
165 170 175

Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro
180 185 190

Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp
195 200 205

Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg
210 215 220

Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Ala Arg Glu Pro Lys Lys
225 230 235 240

Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser
245 250 255

Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys
260 265 270

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly
275 280 285

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser
290 295 300

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser
305 310 315 320

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys
325 330 335

Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val
340 345 350

Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys
355 360 365

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys
370 375 380

Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys
385 390 395 400

Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly
405 410 415

Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile
420 425 430

Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser
435 440 445

Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
450 455

<210> 4
<211> 23
<212> PRT
<213> 食蟹猴

<220>
<221> misc_feature

<223> 食蟹彌猴Tau抗原決定基(2-24)

<400> 4

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

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
20

<210> 5

<400> 5
000

<210> 6

<400> 6
000

<210> 7

<400> 7
000

<210> 8

<400> 8
000

<210> 9

<400> 9
000

<210> 10
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9重鏈可變區(VH)

<400> 10

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

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

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

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

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 11
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9輕鏈可變區(VL)

<400> 11

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 12
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9 HVR-H1

<400> 12

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 13
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9 HVR-H2

<400> 13

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

Gly

<210> 14

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9 HVR-H3

<400> 14

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 15
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9 HVR-L1

<400> 15

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9 HVR-L2

<400> 16

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9 HVR-L3

<400> 17

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 18

<400> 18
000

<210> 19

<400> 19
000

<210> 20
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9b重鏈可變區(VH)

<400> 20

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

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

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

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

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9b輕鏈可變區(VL)

<400> 21

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

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9b HVR-H1

<400> 22

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 23
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9b HVR-H2

<400> 23

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

Gly

<210> 24
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9b HVR-H3

<400> 24

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 25
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9b HVR-L1

<400> 25

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9b HVR-L2

<400> 26

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：37D3-H9b HVR-L3

<400> 27

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 28

<400> 28
000

<210> 29

<400> 29
000

<210> 30
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：11E10-B8重鏈可變區(VH)

<400> 30

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

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

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

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

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：11E10-B8輕鏈可變區(VL)

<400> 31

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

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

20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Leu Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 32
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：11E10-B8 HVR-H1

<400> 32

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 33
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：11E10-B8 HVR-H2

<400> 33

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

Gly

<210> 34
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：11E10-B8 HVR-H3

<400> 34

Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 35
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：11E10-B8 HVR-L1

<400> 35

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：11E10-B8 HVR-L2

<400> 36

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：11E10-B8 HVR-L3

<400> 37

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 38

<400> 38
000

<210> 39

<400> 39
000

<210> 40
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：54C1-H11及61E7-C4重鏈可變區(VH)

<400> 40

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Asp Trp Val
35 40 45

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

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 41
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：54C1-H11及61E7-C4輕鏈可變區(VL)

<400> 41

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

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

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：54C1-H11及61E7-C4 HVR-H1

<400> 42

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：54C1-H11及61E7-C4 HVR-H2

<400> 43

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

Gly

<210> 44
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：54C1-H11及61E7-C4 HVR-H3

<400> 44

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 45
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：54C1-H11及61E7-C4 HVR-L1

<400> 45

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：54C1-H11及61E7-C4 HVR-L2

<400> 46

Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：54C1-H11及61E7-C4 HVR-L3

<400> 47

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 48

<400> 48
000

<210> 49

<400> 49
000

<210> 50

<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：3A4-H4重鏈可變區(VH)

<400> 50

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

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

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

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

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Thr Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：3A4-H4輕鏈可變區(VL)

<400> 51

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
            20                  25                  30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
                85                  90                  95

Thr Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 52
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：3A4-H4 HVR-H1

<400> 52

```
Ser Tyr Gly Met Ser
1               5
```

<210> 53
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：3A4-H4 HVR-H2

<400> 53

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

Gly

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：3A4-H4 HVR-H3

<400> 54

Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 55
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：3A4-H4 HVR-L1

<400> 55

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：3A4-H4 HVR-L2

<400> 56

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：3A4-H4 HVR-L3

<400> 57

Phe Gln Gly Thr Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 58

<400> 58
000

<210> 59

<400> 59
000

<210> 60
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19H6-F7重鏈可變區(VH)

<400> 60

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

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

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

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

50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Pro Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19H6-F7輕鏈可變區(VL)

<400> 61

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

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

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 62
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19H6-F7 HVR-H1

<400> 62

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 63
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19H6-F7 HVR-H2

<400> 63

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

Gly

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19H6-F7 HVR-H3

<400> 64

Ser Tyr Asp Gly Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 65
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19H6-F7 HVR-L1

<400> 65

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19H6-F7 HVR-L2

<400> 66

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19H6-F7 HVR-L3

<400> 67

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 68

<400> 68
000

<210> 69

<400> 69
000

<210> 70
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：94B2-C1重鏈可變區(VH)

<400> 70

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ala

<210> 71
<211> 112
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：94B2-C1輕鏈可變區(VL)

<400> 71

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

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

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

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

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

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

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

<210> 72
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：94B2-C1 HVR-H1

<400> 72

Gly Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 73

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：94B2-C1 HVR-H2

<400> 73

Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 74
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：94B2-C1 HVR-H3

<400> 74

Gln Gly Ala Tyr
1

<210> 75
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：94B2-C1 HVR-L1

<400> 75

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：94B2-C1 HVR-L2

<400> 76

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：94B2-C1 HVR-L3

<400> 77

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 78

<400> 78
000

<210> 79

<400> 79
000

<210> 80
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：125B11-H3重鏈可變區(VH)

<400> 80

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

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 81
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：125B11-H3輕鏈可變區(VL)

<400> 81

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

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

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 82
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：125B11-H3 HVR-H1

<400> 82

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 83
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：125B11-H3 HVR-H2

<400> 83

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 84
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：125B11-H3 HVR-H3

<400> 84

Gly Thr Thr Tyr
1

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：125B11-H3 HVR-L1

<400> 85

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：125B11-H3 HVR-L2

<400> 86

Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr
1 5

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：125B11-H3 HVR-L3

<400> 87

Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 88

<400> 88
000

<210> 89

<400> 89
000

<210> 90
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：113F5-F7重鏈可變區(VH)

<400> 90

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

Ser Met Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ser Asn Phe Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 91
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：113F5-F7輕鏈可變區(VL)

<400> 91

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

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

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

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

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

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 92
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：113F5-F7 HVR-H1

<400> 92

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 93
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：113F5-F7 HVR-H2

<400> 93

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 94
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：113F5-F7 HVR-H3

<400> 94

Gly Thr Ser Tyr
1

<210> 95
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：113F5-F7 HVR-L1

<400> 95

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 96
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：113F5-F7 HVR-L2

<400> 96

Ser Ala Ser Arg Arg Phe Ser
1 5

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：113F5-F7 HVR-L3

<400> 97

Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 98

<400> 98
000

<210> 99

<400> 99
000

<210> 100
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-B11重鏈可變區(VH)

<400> 100

Glu Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Ser Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Lys Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Asn Ala Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 101
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-B11輕鏈可變區(VL)

<400> 101

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

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

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Arg Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

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

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

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

<210> 102
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-B11 HVR-H1

<400> 102

Asp Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 103
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-B11 HVR-H2

<400> 103

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Phe Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-B11 HVR-H3

<400> 104

Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 105
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-B11 HVR-L1

<400> 105

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-B11 HVR-L2

<400> 106

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-B11 HVR-L3

<400> 107

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 108

<400> 108
000

<210> 109

<400> 109
000

<210> 110
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-C8重鏈可變區(VH)

<400> 110

Glu Val His Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Lys Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Asn Ala Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 111
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-C8輕鏈可變區(VL)

<400> 111

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

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

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

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

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

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

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

<210> 112
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-C8 HVR-H1

<400> 112

Asp Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 113
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-C8 HVR-H2

<400> 113

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Phe Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 114
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-C8 HVR-H3

<400> 114

Trp Arg Ala Arg Ala Thr Asn Ser Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 115
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-C8 HVR-L1

<400> 115

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-C8 HVR-L2

<400> 116

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：26C1-C8 HVR-L3

<400> 117

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 118

<400> 118
000

<210> 119

<400> 119
000

<210> 120
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：30G1-B2 重鏈可變區(VH)

<400> 120

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

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

Glu Met Tyr Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ile Arg Gln Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 121
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：30G1-B2輕鏈可變區(VL)

<400> 121

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ala
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 122
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：30G1-B2 HVR-H1

<400> 122

Asp Tyr Glu Met Tyr
1 5

<210> 123
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：30G1-B2 HVR-H2

<400> 123

Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：30G1-B2 HVR-H3

<400> 124

Gln Tyr Gly Asn Trp Phe Pro Tyr
1 5

<210> 125
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：30G1-B2 HVR-L1

<400> 125

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：30G1-B2 HVR-L2

<400> 126

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 127

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：30G1-B2 HVR-L3

<400> 127

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 128

<400> 128
000

<210> 129

<400> 129
000

<210> 130
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：66F5-A1重鏈可變區(VH)

<400> 130

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

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

Glu Met Asn Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

65 70 75 80

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

Ser Gly Pro His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 131
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：66F5-A1輕鏈可變區(VL)

<400> 131

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

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

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln
85 90 95

His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 132
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：66F5-A1 HVR-H1

<400> 132

Asp Tyr Glu Met Asn
1 5

<210> 133
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：66F5-A1 HVR-H2

<400> 133

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

Gly

<210> 134
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：66F5-A1 HVR-H3

<400> 134

Pro His Phe Asp Tyr

1 5

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：66F5-A1 HVR-L1

<400> 135

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 136
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：66F5-A1 HVR-L2

<400> 136

Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：66F5-A1 HVR-L3

<400> 137

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 138

<400> 138
000

<210> 139

<400> 139
000

<210> 140
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：123E9-A1重鏈可變區(VH)

<400> 140

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

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

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ala Gly Phe Gly Asp Ser Phe Ser Phe Trp Gly Leu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 141
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：123E9-A1輕鏈可變區(VL)

<400> 141

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

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

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Phe Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 142
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：123E9-A1 HVR-H1

<400> 142

Asp Tyr Tyr Met Lys

1 5

<210> 143
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：123E9-A1 HVR-H2

<400> 143

Asp Ile Asp Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 144
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：123E9-A1 HVR-H3

<400> 144

Ser Ala Gly Phe Gly Asp Ser Phe Ser Phe
1 5 10

<210> 145
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：123E9-A1 HVR-L1

<400> 145

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 146

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：123E9-A1 HVR-L2

<400> 146

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：123E9-A1 HVR-L3

<400> 147

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 148

<400> 148
000

<210> 149

<400> 149
000

<210> 150
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：15C6-A7重鏈可變區(VH)

<400> 150

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

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

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Leu Asp Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 151
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：15C6-A7輕鏈可變區(VL)

<400> 151

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Lys 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 Leu Gly Val Tyr Phe Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 152
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：15C6-A7 HVR-H1

<400> 152

Asp Tyr Tyr Met Lys
1 5

<210> 153
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：15C6-A7 HVR-H2

<400> 153

Asp Leu Asp Pro Tyr Thr Gly Gly Ala Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 154

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：15C6-A7 HVR-H3

<400> 154

Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 155
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：15C6-A7 HVR-L1

<400> 155

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 156
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：15C6-A7 HVR-L2

<400> 156

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：15C6-A7 HVR-L3

<400> 157

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 158

<400> 158
000

<210> 159

<400> 159
000

<210> 160
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19F8-B1重鏈可變區(VH)

<400> 160

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

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

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Leu Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Leu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 161
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19F8-B1輕鏈可變區(VL)

<400> 161

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Ile Tyr Phe Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 162
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19F8-B1 HVR-H1

<400> 162

Asp Tyr Tyr Met Lys
1 5

<210> 163
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19F8-B1 HVR-H2

<400> 163

Asp Leu Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Leu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 164
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19F8-B1 HVR-H3

<400> 164

Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 165
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19F8-B1 HVR-L1

<400> 165

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19F8-B1 HVR-L2

<400> 166

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：19F8-B1 HVR-L3

<400> 167

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 168

<400> 168
000

<210> 169

<400> 169
000

<210> 170
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：24A11-D5重鏈可變區(VH)

<400> 170

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

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

Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Leu Asn Pro Lys Asn Gly Gly Ile Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Gln Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 171
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：24A11-D5輕鏈可變區(VL)

<400> 171

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser

20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Ile Tyr Phe Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 172
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：24A11-D5 HVR-H1

<400> 172

Asp Tyr Tyr Met Lys
1 5

<210> 173
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：24A11-D5 HVR-H2

<400> 173

Asp Leu Asn Pro Lys Asn Gly Gly Ile Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 174
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：24A11-D5 HVR-H3

<400> 174

Ser Gly Gly Tyr Gly Asp Ser Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 175
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：24A11-D5 HVR-L1

<400> 175

Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 176
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：24A11-D5 HVR-L2

<400> 176

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 177
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：24A11-D5 HVR-L3

<400> 177

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 178

<400> 178
000

<210> 179

<400> 179
000

<210> 180
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：126F11-G11重鏈可變區(VH)

<400> 180

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

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

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Leu Asp Phe Ala Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 181
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：126F11-G11輕鏈可變區(VL)

<400> 181

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

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

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 182
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：126F11-G11 HVR-H1

<400> 182

Asp Asp Tyr Met His
1 5

<210> 183
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：126F11-G11 HVR-H2

<400> 183

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

Gly

<210> 184
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：126F11-G11 HVR-H3

<400> 184

Phe Ala Tyr Gly Tyr
1 5

<210> 185
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：126F11-G11 HVR-L1

<400> 185

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：126F11-G11 HVR-L2

<400> 186

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：126F11-G11 HVR-L3

<400> 187

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Ala
1 5

<210> 188

<400> 188
000

<210> 189

<400> 189
000

<210> 190

<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：89F4-A1重鏈可變區(VH)

<400> 190

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Ala Tyr Phe Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Thr Met
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Ser Gly Gly Asn Tyr Val Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 191
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：89F4-A1輕鏈可變區(VL)

<400> 191

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Tyr Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Gly Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95

Tyr Leu Ser Ser Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 192
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：89F4-A1 HVR-H1

<400> 192

Thr Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 193
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：89F4-A1 HVR-H2

<400> 193

Arg Ile Arg Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Ala Tyr Phe Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：89F4-A1 HVR-H3

<400> 194

Gly Gly Asn Tyr Val Pro Phe Ala Tyr
1 5

<210> 195
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：89F4-A1 HVR-L1

<400> 195

Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe Tyr Ser Ser Glu Gln Arg Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 196
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：89F4-A1 HVR-L2

<400> 196

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 197
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：89F4-A1 HVR-L3

<400> 197

His Gln Tyr Leu Ser Ser Phe Thr
1 5

<210> 198

<400> 198
000

<210> 199

<400> 199
000

<210> 200
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：93A8-D2重鏈可變區(VH)

<400> 200

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

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

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

35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Arg Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Asn Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

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

Thr Arg Glu Gly Gly Thr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Ser
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 201
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：93A8-D2輕鏈可變區(VL)

<400> 201

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

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

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

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

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

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

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

<210> 202
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：93A8-D2 HVR-H1

<400> 202

Asp Tyr Tyr Val Asn
1 5

<210> 203
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：93A8-D2 HVR-H2

<400> 203

Leu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Arg Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Asn
1 5 10 15

Asp

<210> 204
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：93A8-D2 HVR-H3

<400> 204

Glu Gly Gly Thr Gly Tyr
1 5

<210> 205
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：93A8-D2 HVR-L1

<400> 205

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 206
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：93A8-D2 HVR-L2

<400> 206

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 207
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：93A8-D2 HVR-L3

<400> 207

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 208

<400> 208
000

<210> 209

<400> 209
000

<210> 210
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：14F5-D9重鏈可變區(VH)

<400> 210

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

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

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

Ala Ala Ser Lys Asn Lys Ala Asn Asp Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Ala
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Phe Val Ser Arg Asp Thr Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Leu Gly Thr Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 211
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：14F5-D9輕鏈可變區(VL)

<400> 211

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Phe Asn Arg Phe 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 Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Leu Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 212
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：14F5-D9 HVR-H1

<400> 212

Asp Phe Tyr Met Glu

1 5

<210> 213
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：14F5-D9 HVR-H2

<400> 213

Ala Ser Lys Asn Lys Ala Asn Asp Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 214
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：14F5-D9 HVR-H3

<400> 214

Asp Ala Leu Gly Thr Val Phe Ala Tyr
1 5

<210> 215
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：14F5-D9 HVR-L1

<400> 215

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 216

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：14F5-D9 HVR-L2

<400> 216

Lys Val Phe Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 217
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：14F5-D9 HVR-L3

<400> 217

Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Leu Thr
1 5

<210> 218

<400> 218
000

<210> 219

<400> 219
000

<210> 220
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：73H6-B8重鏈可變區(VH)

<400> 220

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Ile Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Val Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gln Gly Gly Phe Ile Thr Thr Ala Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 221
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：73H6-B8輕鏈可變區(VL)

<400> 221

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 222
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：73H6-B8 HVR-H1

<400> 222

Ser Tyr Gly Val His
1 5

<210> 223
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：73H6-B8 HVR-H2

<400> 223

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

<210> 224
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：73H6-B8 HVR-H3

<400> 224

Gln Gly Gly Phe Ile Thr Thr Ala Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 225
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：73H6-B8 HVR-L1

<400> 225

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：73H6-B8 HVR-L2

<400> 226

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 227
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：73H6-B8 HVR-L3

<400> 227

Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr
1 5

<210> 228

<400> 228
000

<210> 229

<400> 229
000

<210> 230
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：22G7-C9重鏈可變區(VH)

<400> 230

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

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys
85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 231
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：22G7-C9輕鏈可變區(VL)

<400> 231

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

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

Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 232
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：22G7-C9 HVR-H1

<400> 232

Asp Cys Ser Ile His
1 5

<210> 233
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：22G7-C9 HVR-H2

<400> 233

Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Ser Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 234
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：22G7-C9 HVR-H3

<400> 234

Ala Tyr Tyr Arg Tyr Asp Gly Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 235
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：22G7-C9 HVR-L1

<400> 235

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser Ser Tyr Ser Tyr Met His
1 5 10 15

<210> 236
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：22G7-C9 HVR-L2

<400> 236

Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 237
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：22G7-C9 HVR-L3

<400> 237

Gln His Ser Trp Glu Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 238

<400> 238
000

<210> 239

<400> 239
000

<210> 240
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：7A11-C12重鏈可變區(VH)

<400> 240

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Val Ser Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 241
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：7A11-C12輕鏈可變區(VL)

<400> 241

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

Asp His Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Leu Val His Ser

20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Ile Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 242
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：7A11-C12 HVR-H1

<400> 242

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 243
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：7A11-C12 HVR-H2

<400> 243

Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Glu Glu Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 244
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：7A11-C12 HVR-H3

<400> 244

Gly Thr Val Ser Phe Pro Tyr
1 5

<210> 245
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：7A11-C12 HVR-L1

<400> 245

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

<210> 246
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：7A11-C12 HVR-L2

<400> 246

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 247
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：7A11-C12 HVR-L3

<400> 247

Ser Gln Ser Thr His Val Ile Phe Thr
1 5

<210> 248

<400> 248
000

<210> 249

<400> 249
000

<210> 250
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：12A10-E8重鏈可變區(VH)

<400> 250

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Gly Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Glu Thr Ser Val Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Lys Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 251
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：12A10-E8輕鏈可變區(VL)

<400> 251

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

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

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Phe Asn Arg Phe 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

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

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

<210> 252
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：12A10-E8 HVR-H1

<400> 252

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 253
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：12A10-E8 HVR-H2

<400> 253

Trp Ile Asn Met Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Gly Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 254
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：12A10-E8 HVR-H3

<400> 254

Gly Gly Arg Pro Asp Tyr
1 5

<210> 255
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：12A10-E8 HVR-L1

<400> 255

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 256
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：1 2A10-E8 HVR-L2

<400> 256

Lys Val Phe Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 257
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：12A10-E8 HVR-L3

<400> 257

Leu Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 258

<400> 258
000

<210> 259

<400> 259
000

<210> 260

<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：55E7-F11重鏈可變區(VH)

<400> 260

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

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Gly Tyr Phe Tyr Gly Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 261
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：55E7-F11輕鏈可變區(VL)

<400> 261

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

Lys Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Phe Ser Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Thr Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Leu Pro
85 90 95

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

<210> 262
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：55E7-F11 HVR-H1

<400> 262

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 263
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：55E7-F11 HVR-H2

<400> 263

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：55E7-F11 HVR-H3

<400> 264

Tyr Phe Tyr Gly Gly Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 265
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：55E7-F11 HVR-L1

<400> 265

Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn Tyr Leu His
1 5 10

<210> 266
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：55E7-F11 HVR-L2

<400> 266

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 267
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：55E7-F11 HVR-L3

<400> 267

Gln Gln Gly Ser Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 268

<400> 268
000

<210> 269

<400> 269
000

<210> 270
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：52F6-F11重鏈可變區(VH)

<400> 270

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

50 55 60

Arg Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Asn Ser Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ala Gly Asn Arg Val Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 271
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：52F6-F11輕鏈可變區(VL)

<400> 271

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Phe Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 272
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：52F6-F11 HVR-H1

<400> 272

His Tyr Trp Met His
1 5

<210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：52F6-F11 HVR-H2

<400> 273

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

Asp

<210> 274
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：52F6-F11 HVR-H3

<400> 274

Ala Gly Asn Arg Val Phe Asp Phe

1 5

<210> 275
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：52F6-F11 HVR-L1

<400> 275

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Phe Ala Asn
1 5 10

<210> 276
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：52F6-F11 HVR-L2

<400> 276

Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro
1 5

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：52F6-F11 HVR-L3

<400> 277

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
1 5

<210> 278

<400> 278
000

<210> 279

<400> 279
000

<210> 280
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v1重鏈可變區(VH)

<400> 280

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 281
<211> 112
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v1輕鏈可變區(VL)

<400> 281

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

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

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

<210> 282
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v1 HVR-H1

<400> 282

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 283

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v1 HVR-H2

<400> 283

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

Gly

<210> 284
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v1 HVR-H3

<400> 284

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 285
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v1 HVR-L1

<400> 285

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 286
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v1 HVR-L2

<400> 286

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 287
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v1 HVR-L3

<400> 287

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 288
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v1 IgG1重鏈

<400> 288

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

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

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

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

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

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

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

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 289
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v1 IgG1 輕鏈

<400> 289

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

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

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
        35                  40                  45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
                85                  90                  95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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

<210> 290
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5重鏈可變區(VH)

<400> 290

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 291
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5輕鏈可變區(VL)

<400> 291

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Phe Gln Gly
85 90 95

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

<210> 292
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5 HVR-H1

<400> 292

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 293
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5 HVR-H2

<400> 293

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

Gly

<210> 294
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5 HVR-H3

<400> 294

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 295
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5 HVR-L1

<400> 295

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 296
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5 HVR-L2

<400> 296

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5 HVR-L3

<400> 297

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 298

<400> 298
000

<210> 299

<400> 299
000

<210> 300
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.v105重鏈可變區(VH)

<400> 300

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 301
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.v105輕鏈可變區(VL)

<400> 301

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

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

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 302
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.v105 HVR-H1

<400> 302

Gly Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 303
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.v105 HVR-H2

<400> 303

Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 304
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.v105 HVR-H3

<400> 304

Gln Gly Ala Tyr
1

<210> 305
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.v105 HVR-L1

<400> 305

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 306
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.v105 HVR-L2

<400> 306

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 307
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.v105 HVR-L3

<400> 307

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 308

<400> 308
000

<210> 309

<400> 309
000

<210> 310
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v17重鏈可變區(VH)

<400> 310

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 311
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v17輕鏈可變區(VH)

<400> 311

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 312
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v17 HVR-H1

<400> 312

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 313
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v17 HVR-H2

<400> 313

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 314
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v17 HVR-H3

<400> 314

Gly Thr Thr Tyr
1

<210> 315
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v17 HVR-L1

<400> 315

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 316
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v17 HVR-L2

<400> 316

Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr
1 5

<210> 317
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v17 HVR-L3

<400> 317

Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 318

<400> 318
000

<210> 319

<400> 319
000

<210> 320
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v26重鏈可變區(VH)

<400> 320

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 321
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v26輕鏈可變區(VH)

<400> 321

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 322
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v26 HVR-H1

<400> 322

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 323
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v26 HVR-H2

<400> 323

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 324
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v26 HVR-H3

<400> 324

Gly Thr Thr Tyr
1

<210> 325
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v26 HVR-L1

<400> 325

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 326
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v26 HVR-L2

<400> 326

Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr
1 5

<210> 327

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v26 HVR-L3

<400> 327

Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 328

<400> 328
000

<210> 329

<400> 329
000

<210> 330
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v28重鏈可變區(VH)

<400> 330

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

65 70 75 80

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

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 331
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v28輕鏈可變區(VH)

<400> 331

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 332
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v28 HVR-H1

<400> 332

Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 333
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v28 HVR-H2

<400> 333

Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 334
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v28 HVR-H3

<400> 334

Gly Thr Thr Tyr
1

<210> 335

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v28 HVR-L1

<400> 335

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 336
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v28 HVR-L2

<400> 336

Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Thr
1 5

<210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11.v28 HVR-L3

<400> 337

Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 338

<400> 338
000

<210> 339

<400> 339
000

<210> 340
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v28.A4重鏈可變區(VH)

<400> 340

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 341
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v28.A4輕鏈可變區(VL)

<400> 341

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Phe Gln Gly
85 90 95

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

<210> 342
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H1

<400> 342

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 343
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H2

<400> 343

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

Gly

<210> 344
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H3

<400> 344

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 345
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L1

<400> 345

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L2

<400> 346

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 347
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L3

<400> 347

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 348
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE重鏈

<400> 348

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

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

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

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

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

<210> 349
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE輕鏈

<400> 349

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
            20                  25                  30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Phe Gln Gly
                85                  90                  95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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

<210> 350
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：未應激對照組(平均值, n=9)

<400> 350

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 351
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v5

<400> 351

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 352
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v5.1

<400> 352

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 353

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v5.2

<400> 353

Glu Asp Leu His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 354
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v5.3

<400> 354

Glu Asp Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 355
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v5.4

<400> 355

Glu Asp Leu His Ser Gln Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 356
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v5.5

<400> 356

Glu Asp Leu His Ser Glu Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 357
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v5.6

<400> 357

Glu Asp Leu His Ser Ala Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 358
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v5.7

<400> 358

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 359
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v5.8

<400> 359

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 360
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v5.9

<400> 360

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 361
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v5.10

<400> 361

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 362
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v5.11

<400> 362

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Ser Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 363
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28

<400> 363

Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 364
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A2

<400> 364

Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His
1 5 10

<210> 365
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A4

<400> 365

Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu
1 5 10

<210> 366
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A6

<400> 366

Asp Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10

<210> 367
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A8

<400> 367

Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 368
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A10

<400> 368

Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His
1 5 10

<210> 369
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A12

<400> 369

Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu
1 5 10

<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A14

<400> 370

Asp Asp Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10

<210> 371
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A16

<400> 371

Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 372
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A18

<400> 372

Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His
1 5 10

<210> 373
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A20

<400> 373

Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu
1 5 10

<210> 374
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A22

<400> 374

Asp Val Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10

<210> 375
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A24

<400> 375

Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 376
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A26

<400> 376

Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His
1 5 10

<210> 377
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A28

<400> 377

Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu
1 5 10

<210> 378

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.A30

<400> 378

Asp Val Met His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10

<210> 379
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.B1

<400> 379

Asp Asp Leu His Ser Ile Gly Asn Thr Phe Phe Leu
1 5 10

<210> 380
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.B2

<400> 380

Asp Asp Leu His Ser Met Gly Asn Thr Phe Phe Leu
1 5 10

<210> 381
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.B3

<400> 381

Asp Asp Leu His Ser Gln Gly Asn Thr Trp Phe Leu
1 5 10

<210> 382
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.B4

<400> 382

Asp Asp Leu His Ser Gln Gly Asn Thr His Phe Leu
1 5 10

<210> 383
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.B6

<400> 383

Asp Asp Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Arg Phe Leu
1 5 10

<210> 384
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.B7

<400> 384

Asp Asp Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Lys Phe Leu
1 5 10

<210> 385
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.B8

<400> 385

Asp Asp Leu His Ser Glu Gly Asn Thr Arg Phe Leu
1 5 10

<210> 386
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.C1

<400> 386

Asp Asp Leu His Ser Asn Asn Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 387
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.C2

<400> 387

Asp Asp Leu His Ser Asn Asp Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 388
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.D1

<400> 388

Asp Asp Leu His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 389
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：未應激對照組(平均值, n=9)

<400> 389

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 390
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.E1

<400> 390

Asp Asp Leu Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 391
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.E2

<400> 391

Asp Asp Leu Gln Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 392
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.E3

<400> 392

Asp Asp Leu Asp Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 393
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.F1

<400> 393

Asp Asp Leu His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 394
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.F2

<400> 394

Asp Asp Leu His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 395
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.F3

<400> 395

Asp Asp Leu His Thr Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 396
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.51

<400> 396

Glu Asp Leu His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 397
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.52

<400> 397

Glu Asp Leu His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 398
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.53

<400> 398

Glu Asp Leu His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 399
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.54

<400> 399

Glu Asp Leu His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 400
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.55

<400> 400

Asp Asp Leu His Ser Asn Gln Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 401
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.56

<400> 401

Asp Asp Leu His Ser Asn Tyr Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 402
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v28.57

<400> 402

Asp Asp Leu His Ser Asn Phe Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 403

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.1

<400> 403

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 404
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.2

<400> 404

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 405
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.3

<400> 405

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 406
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.4

<400> 406

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 407
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.5

<400> 407

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly His Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 408
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.6

<400> 408

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 409
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.7

<400> 409

Glu Asp Leu His Ser Asn Gly Leu Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 410
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.8

<400> 410

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Asp Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 411
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.9

<400> 411

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Gln Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 412
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.10

<400> 412

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Glu Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 413
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.11

<400> 413

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 414
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.12

<400> 414

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala His Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 415
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.13

<400> 415

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Lys Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 416
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3.v29.14

<400> 416

Glu Asp Leu His Ser Asn Ala Leu Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 417
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v30.1

<400> 417

Asp Asp Leu His Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 418
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v30.2

<400> 418

Asp Asp Leu His Ser Thr Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 419
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v30.3

<400> 419

Asp Asp Leu His Ser Val Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 420
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v30.4

<400> 420

Asp Asp Leu His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 421
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v30.5

<400> 421

Asp Asp Leu His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 422
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v30.6

<400> 422

Asp Asp Leu His Ser Pro Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 423
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v30.7

<400> 423

Asp Asp Leu His Ser Phe Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 424
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v30.8

<400> 424

Asp Asp Leu His Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 425
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v30.9

<400> 425

Asp Asp Leu His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 426
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v30.10

<400> 426

Asp Asp Leu His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 427
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v30.11

<400> 427

Asp Asp Leu His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 428

<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.1

<400> 428

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Gly Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 429
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.2

<400> 429

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Val Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 430
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.3

<400> 430

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 431
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.4

<400> 431

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Pro Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 432
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.5

<400> 432

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Phe Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 433
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.6

<400> 433

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Tyr Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 434
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.7

<400> 434

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Arg Thr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 435
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.8

<400> 435

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Val Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 436
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.9

<400> 436

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Ile Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 437
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.10

<400> 437

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Pro Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 438
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.11

<400> 438

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Phe Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 439
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.12

<400> 439

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Tyr Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 440
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.13

<400> 440

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Asn Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 441
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu37D3-H9.v31.14

<400> 441

Asp Asp Leu His Ser Asn Ala Asn Arg Tyr Phe Leu
1 5 10

<210> 442
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11-H3.LC1

<400> 442

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 443
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11-H3.LC2

<400> 443

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

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

<210> 444
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11-H3.LC3

<400> 444

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 445
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11-H3.LC4

<400> 445

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Arg Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 446
<211> 115
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11-H3.HC1

<400> 446

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 447
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11-H3.HC2

<400> 447

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 448
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11-H3.HC3

<400> 448

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

35 40 45

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 449
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11-H3.HC4

<400> 449

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

65 70 75 80

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

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 450
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11-H3.HC5

<400> 450

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 451
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu125B11-H3.HC6

<400> 451

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Ile Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 452

<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.HC1

<400> 452

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 453
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.HC2

<400> 453

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 454
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.HC3

<400> 454

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 455
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.HC4

<400> 455

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 456
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.HC5

<400> 456

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 457
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.HC6

<400> 457

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 458
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.HC7

<400> 458

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 459
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.HC8

<400> 459

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Ser Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 460
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.LC9

<400> 460

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

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

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 461
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.LC10

<400> 461

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

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

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 462
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.LC11

<400> 462

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

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

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

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 463

<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.LC12

<400> 463

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

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

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 464
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.LC13

<400> 464

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

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

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

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 465
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.LC14

<400> 465

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

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

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 466
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.LC15

<400> 466

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

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

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

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 467
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu94B2.LC16

<400> 467

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

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

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 468
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5.1 HVR-L1

<400> 468

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 469
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5.2 HVR-L1

<400> 469

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ser Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 470
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5.3 HVR-L1

<400> 470

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 471
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5.4 HVR-L1

<400> 471

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gln Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 472
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5.5 HVR-L1

<400> 472

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Glu Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 473
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5.6 HVR-L1

<400> 473

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ala Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 474
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5.7 HVR-L1

<400> 474

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 475
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5.8 HVR-L1

<400> 475

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 476
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5.9 HVR-L1

<400> 476

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 477
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5.10 HVR-L1

<400> 477

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 478
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v5.11 HVR-L1

<400> 478

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Ser Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 479
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28 HVR-L1

<400> 479

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 480
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A2 HVR-L1

<400> 480

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 481
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A4 HVR-L1

<400> 481

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 482
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A6 HVR-L1

<400> 482

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 483

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A8 HVR-L1

<400> 483

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 484
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A10 HVR-L1

<400> 484

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 485
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A12 HVR-L1

<400> 485

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 486
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A14 HVR-L1

<400> 486

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 487
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A16 HVR-L1

<400> 487

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 488
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A18 HVR-L1

<400> 488

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 489
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A20 HVR-L1

<400> 489

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 490
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A22 HVR-L1

<400> 490

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 491
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A24 HVR-L1

<400> 491

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 492
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A26 HVR-L1

<400> 492

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 493
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A28 HVR-L1

<400> 493

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 494
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.A30 HVR-L1

<400> 494

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 495
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.B1 HVR-L1

<400> 495

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Phe Phe Glu
1 5 10 15

<210> 496
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.B2 HVR-L1

<400> 496

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Met Gly Asn Thr Phe Phe Glu
1 5 10 15

<210> 497
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.B3 HVR-L1

<400> 497

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gln Gly Asn Thr Trp Phe Glu
1 5 10 15

<210> 498
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.B4 HVR-L1

<400> 498

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gln Gly Asn Thr His Phe Glu
1 5 10 15

<210> 499
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.B6 HVR-L1

<400> 499

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asp Gly Asn Thr Arg Phe Glu
1 5 10 15

<210> 500
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.B7 HVR-L1

<400> 500

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

<210> 501
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.B8 HVR-L1

<400> 501

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Glu Gly Asn Thr Arg Phe Glu
1 5 10 15

<210> 502
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.C1 HVR-L1

<400> 502

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Asn Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 503
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.C2 HVR-L1

<400> 503

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Asp Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 504
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.D1 HVR-L1

<400> 504

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ala Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 505
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.E1 HVR-L1

<400> 505

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 506
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.E2 HVR-L1

<400> 506

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Gln Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 507
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.E3 HVR-L1

<400> 507

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val Asp Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 508

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.F1 HVR-L1

<400> 508

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 509
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.F2 HVR-L1

<400> 509

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 510
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.F3 HVR-L1

<400> 510

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Thr Asn Ala Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 511
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.51 HVR-L1

<400> 511

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 512
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.52 HVR-L1

<400> 512

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 513
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.53 HVR-L1

<400> 513

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 514
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.54 HVR-L1

<400> 514

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 515
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.55 HVR-L1

<400> 515

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gln Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 516
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.56 HVR-L1

<400> 516

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Tyr Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 517
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v28.57 HVR-L1

<400> 517

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Phe Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 518
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.1 HVR-L1

<400> 518

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asp Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 519
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.2 HVR-L1

<400> 519

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 520
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.3 HVR-L1

<400> 520

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 521
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.4 HVR-L1

<400> 521

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Ala Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 522
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.5 HVR-L1

<400> 522

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly His Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 523
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.6 HVR-L1

<400> 523

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 524
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.7 HVR-L1

<400> 524

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Leu Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 525
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.8 HVR-L1

<400> 525

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asp Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 526
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.9 HVR-L1

<400> 526

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Gln Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 527
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.10 HVR-L1

<400> 527

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Glu Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 528
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.11 HVR-L1

<400> 528

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Ala Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 529
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.12 HVR-L1

<400> 529

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala His Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 530
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.13 HVR-L1

<400> 530

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Lys Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 531
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v29.14 HVR-L1

<400> 531

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Leu Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 532
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v30.1 HVR-L1

<400> 532

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 533

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v30.2 HVR-L1

<400> 533

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Thr Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 534
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v30.3 HVR-L1

<400> 534

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Val Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 535
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v30.4 HVR-L1

<400> 535

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Leu Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 536
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v30.5 HVR-L1

<400> 536

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Ile Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 537
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v30.6 HVR-L1

<400> 537

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Pro Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 538
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v30.7 HVR-L1

<400> 538

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Phe Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 539
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v30.8 HVR-L1

<400> 539

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 540
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v30.9 HVR-L1

<400> 540

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser His Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 541
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v30.10 HVR-L1

<400> 541

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Lys Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 542
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v30.11 HVR-L1

<400> 542

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 543
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.1 HVR-L1

<400> 543

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Gly Thr Tyr Phe Glu

1 5 10 15

<210> 544
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.2 HVR-L1

<400> 544

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Val Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 545
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.3 HVR-L1

<400> 545

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Ile Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 546
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.4 HVR-L1

<400> 546

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Pro Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 547
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.5 HVR-L1

<400> 547

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Phe Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 548
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.6 HVR-L1

<400> 548

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Tyr Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 549
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.7 HVR-L1

<400> 549

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Arg Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 550
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.8 HVR-L1

<400> 550

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Val Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 551
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.9 HVR-L1

<400> 551

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Ile Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 552
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.10 HVR-L1

<400> 552

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Pro Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 553
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.11 HVR-L1

<400> 553

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Phe Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 554
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.12 HVR-L1

<400> 554

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Tyr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 555
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.13 HVR-L1

<400> 555

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Asn Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 556
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v31.14 HVR-L1

<400> 556

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Ala Asn Arg Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 557
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：人類Tau 7-24肽

<400> 557

Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp
1 5 10 15

Arg Lys

<210> 558
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：人類Tau 7-20肽

<400> 558

Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu
1 5 10

<210> 559

<400> 559
000

<210> 560
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v39重鏈可變區(VH)

<400> 560

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 561
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v39輕鏈可變區(VL)

<400> 561

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

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

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

<210> 562
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v39 HVR-H1

<400> 562

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 563
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v39 HVR-H2

<400> 563

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

Gly

<210> 564
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v39 HVR-H3

<400> 564

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 565
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v39 HVR-L1

<400> 565

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 566
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v39 HVR-L2

<400> 566

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 567
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v39 HVR-L3

<400> 567

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 568
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE重鏈

<400> 568

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

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

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205
```

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

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

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

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

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

<210> 569
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v39 IgG4-S228P.YTE 輕鏈

<400> 569

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

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

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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

<210> 570
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v40重鏈可變區(VH)

<400> 570

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 571
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v40輕鏈可變區(VL)

<400> 571

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

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

Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

<210> 572
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v40 HVR-H1

<400> 572

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 573
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v40 HVR-H2

<400> 573

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

Gly

<210> 574
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v40 HVR-H3

<400> 574

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 575
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v40 HVR-L1

<400> 575

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 576
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v40 HVR-L2

<400> 576

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 577
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v40 HVR-L3

<400> 577

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 578
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE重鏈

<400> 578

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

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

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

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

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

<210> 579
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v40 IgG4-S228P.YTE 輕鏈

<400> 579

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

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

Asn Thr Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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

<210> 580
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v41重鏈可變區(VH)

<400> 580

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 581
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v41輕鏈可變區(VL)

<400> 581

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

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

Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

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

<210> 582
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v41 HVR-H1

<400> 582

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 583
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v41 HVR-H2

<400> 583

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

Gly

<210> 584
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v41 HVR-H3

<400> 584

Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 585
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v41 HVR-L1

<400> 585

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu
1 5 10 15

<210> 586
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v41 HVR-L2

<400> 586

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 587
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v41 HVR-L3

<400> 587

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 588
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE重鏈

<400> 588

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

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

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

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

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

<210> 589
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3.v41 IgG4-S228P.YTE 輕鏈

<400> 589

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

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

Asn Gly Gln Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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

<210> 590
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v1 IgG4重鏈

<400> 590

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

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

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205
```

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

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

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

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

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

<210> 591
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v1 IgG4 輕鏈

<400> 591

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

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

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val 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

<210> 592
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：MAPT(10-24)

<400> 592

Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
1 5 10 15

<210> 593
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：MAPT(2-24)

<400> 593

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

Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys
20

<210> 594
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：MAPT(2-34)

<400> 594

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

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

Asp

<210> 595
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：MAPT(10-44)

<400> 595

Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp
1 5 10 15

Gln Gly Gly Tyr Thr Met His Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala
20 25 30

Gly Leu Lys
35

<210> 596
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：MAPT(2-24)Y18A

<400> 596

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

Ala Gly Leu Gly Asp Arg Lys
20

<210> 597
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：MAPT(2-24)L20A

<400> 597

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

Tyr Gly Ala Gly Asp Arg Lys
20

<210> 598
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu113F5-F7.LC1

<400> 598

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 599
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu113F5-F7.LC2

<400> 599

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 600
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu113F5-F7.LC3

<400> 600

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 601
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：hu113F5-F7.LC4

<400> 601

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ser Thr Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 602
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Hu37D3-H9.v28.A4 IgG4-S228P.YTE des-K重鏈

<400> 348

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

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

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

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Asn Ser Tyr Ser Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

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

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

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

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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種結合於人類Tau的經分離之抗體，其中該抗體包含：

a)包含SEQ ID NO: 42之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 43之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 44之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 46之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 47之胺基酸序列的HVR-L3；

b)包含SEQ ID NO: 62之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 63之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 66之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 67之胺基酸序列的HVR-L3；

c)包含SEQ ID NO: 32之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 33之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 36之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列的HVR-L3；

d)包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列的HVR-L3；

e)包含選自SEQ ID NO: 72及302之胺基酸序列的HVR-H1；包含選自SEQ ID NO: 73及303之胺基酸序列的HVR-H2；包含選自SEQ ID NO: 74及304之胺基酸序列的HVR-H3；包含選自SEQ ID NO: 75及305之胺基酸序列的HVR-L1；包含選自SEQ ID NO: 76及306之胺基酸序列的HVR-L2；及包含選自SEQ ID NO: 77及307之胺基酸序列的HVR-L3；

f)包含SEQ ID NO: 212之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 213之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 214之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 215之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 216之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 217之胺基酸序列的HVR-L3；或

g)包含SEQ ID NO: 112之胺基酸序列的HVR-H1；包含SEQ ID NO: 113之胺基酸序列的HVR-H2；包含SEQ ID NO: 114之胺基酸序列的HVR-H3；包含SEQ ID NO: 115之胺基酸序列的HVR-L1；包含SEQ ID NO: 116之胺基酸序列的HVR-L2；及包含SEQ ID NO: 117之胺基酸序列的HVR-L3。

【請求項2】

如請求項1之經分離之抗體，其中該抗體包含：

a)包含與SEQ ID NO: 40至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

b)包含與SEQ ID NO: 41至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

c)如(a)中之VH及如(b)中之VL；

d)包含與SEQ ID NO: 60至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

e)包含與SEQ ID NO: 61至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

f)如(d)中之VH及如(e)中之VL；

g)包含與SEQ ID NO: 30至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

h)包含與SEQ ID NO: 31至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

i)如(g)中之VH及如(h)中之VL；

j)包含與SEQ ID NO: 50至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

k)包含與SEQ ID NO: 51至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

l)如(j)中之VH及如(k)中之VL；

m)包含與選自SEQ ID NO: 70、300及452至459之序列至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

n)包含與選自SEQ ID NO: 71、301及460至467之序列至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

o)如(m)中之VH及如(n)中之VL；

p)包含與SEQ ID NO: 210至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

q)包含與SEQ ID NO: 211至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；

r)如(p)中之VH及如(q)中之VL；

s)包含與SEQ ID NO: 110至少95%一致之序列的重鏈可變區(VH)；

t)包含與SEQ ID NO: 111至少95%一致之序列的輕鏈可變區(VL)；或

u)如(s)中之VH及如(t)中之VL。

【請求項3】

如請求項1之經分離之抗體，其中該抗體包含：

a)包含SEQ ID NO: 40之序列的重鏈可變區(VH)；

b)包含SEQ ID NO: 41之序列的輕鏈可變區(VL)；

c)如(a)中之VH及如(b)中之VL；

d)包含SEQ ID NO: 60之序列的重鏈可變區(VH)；

e)包含SEQ ID NO: 61之序列的輕鏈可變區(VL)；

f)如(d)中之VH及如(e)中之VL；

g)包含SEQ ID NO: 30之序列的重鏈可變區(VH)；

h)包含SEQ ID NO: 31之序列的輕鏈可變區(VL)；

i)如(g)中之VH及如(h)中之VL；

j)包含SEQ ID NO: 50之序列的重鏈可變區(VH)；

k)包含SEQ ID NO: 51之序列的輕鏈可變區(VL)；

l)如(j)中之VH及如(k)中之VL；

m)包含選自SEQ ID NO: 70、300及452至459之序列的重鏈可變區(VH)；

n)包含選自SEQ ID NO: 71、301及460至467之序列的輕鏈可變區

(VL)；

o)如(m)中之VH及如(n)中之VL；

p)包含SEQ ID NO: 210之序列的重鏈可變區(VH)；

q)包含SEQ ID NO: 211之序列的輕鏈可變區(VL)；

r)如(p)中之VH及如(q)中之VL；

s)包含SEQ ID NO: 110之序列的重鏈可變區(VH)；

t)包含SEQ ID NO: 111之序列的輕鏈可變區(VL)；或

u)如(s)中之VH及如(t)中之VL。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之經分離之抗體，其為單株抗體。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之經分離之抗體，其為人類化抗體或嵌合抗體。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之經分離之抗體，其中該抗體為IgG1或IgG4抗體。

【請求項7】

如請求項6之經分離之抗體，其中該抗體為IgG4抗體。

【請求項8】

如請求項7之經分離之抗體，其中該抗體包含M252Y、S254T及T256E突變。

【請求項9】

如請求項7之經分離之抗體，其中該抗體包含S228P突變。

【請求項10】

如請求項1至3中任一項之經分離之抗體，其為抗體片段。

【請求項11】

如請求項1至3中任一項之經分離之抗體，其中該抗體結合單體Tau、寡聚Tau、非磷酸化Tau及磷酸化Tau。

【請求項12】

如請求項1至3中任一項之經分離之抗體，其中該抗體以小於100 nM之K_D結合單體Tau、磷酸化Tau、非磷酸化Tau及寡聚Tau中之每一者。

【請求項13】

如請求項1至3中任一項之經分離之抗體，其中該抗體以小於75 nM之K_D結合單體Tau、磷酸化Tau、非磷酸化Tau及寡聚Tau中之每一者。

【請求項14】

如請求項1至3中任一項之經分離之抗體，其中該抗體以小於50 nM之K_D結合單體Tau、磷酸化Tau、非磷酸化Tau及寡聚Tau中之每一者。

【請求項15】

如請求項1至3中任一項之經分離之抗體，其結合食蟹獼猴Tau (SEQ ID NO: 4)。

【請求項16】

一種經分離之核酸，其編碼如請求項1至15中任一項之抗體。

【請求項17】

一種宿主細胞，其包含如請求項16之核酸。

【請求項18】

一種產生抗體之方法，其包含在適合於產生該抗體之條件下培養如請求項17之宿主細胞。

【請求項19】

一種免疫結合物，其包含如請求項1至15中任一項之經分離之抗體及第二治療劑。

【請求項20】

一種經標記之抗體，其包含如請求項1至15中任一項之抗體及可偵測標記。

【請求項21】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15中任一項之經分離之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項22】

一種如請求項1至15中任一項之經分離之抗體或如請求項21之醫藥組合物之用途，其係用以製備治療Tau蛋白相關疾病之藥物。

【請求項23】

如請求項22之用途，其中該Tau蛋白相關疾病為tau蛋白病。

【請求項24】

如請求項23之用途，其中該tau蛋白病係選自阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)、肌肉萎縮性側索硬化、帕金森氏病(Parkinson's disease)、庫-賈氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)、拳擊員癡呆、唐氏症候群(Down's Syndrome)、格施謝三氏症(Gerstmann-Sträussler-

Scheinker disease)、包涵體肌炎、朊病毒蛋白大腦澱粉樣血管病、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症-癡呆綜合症、具有神經原纖維纏結之非關島型運動神經元病、嗜銀顆粒性癡呆、皮質基底核退化症、具有鈣化之擴散性神經原纖維纏結、額顳葉型癡呆、具有染色體17相關帕金森氏症之額顳葉型癡呆、哈-斯二氏病(Hallevorden-Spatz disease)、多發性系統萎縮症、C型尼-皮二氏病(Niemann-Pick disease type C)、蒼白球-腦橋-黑質退化症、皮克病(Pick's disease)、進行性皮層下神經膠瘤病、進行性核上麻痺、亞急性硬化性全腦炎、僅纏結性癡呆、腦炎後帕金森氏症及肌緊張性營養不良。

【請求項25】

如請求項23之用途，其中該tau蛋白病為阿茲海默氏病或進行性核上麻痺。

【請求項26】

一種如請求項1至15中任一項之經分離之抗體或如請求項21之醫藥組合物之用途，其係用以製備在個體中保持或提高認知記憶能力或減緩記憶喪失之藥物。

【請求項27】

一種如請求項1至15中任一項之經分離之抗體或如請求項21之醫藥組合物之用途，其係用以製備降低個體中Tau蛋白、非磷酸化Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白或過磷酸化Tau蛋白之含量的藥物。

【請求項28】

如請求項22至27中任一項之用途，其中該藥物係與至少一種額

外療法併用。

【請求項29】

如請求項28之用途，其中該額外療法係選自神經藥物、皮質類固醇、抗生素、抗病毒劑、抗-Tau抗體、Tau抑制劑、抗澱粉樣蛋白β抗體、β-澱粉樣蛋白聚集抑制劑、抗BACE1抗體、BACE1抑制劑、膽鹼酯酶抑制劑(ChEI)、NMDA受體拮抗劑及營養補充品。

【請求項30】

如請求項29之用途，其中該ChEI為他克林(tacrine)、雷斯替明(rivastigmine)、多奈哌齊(donepezil)及/或加蘭他敏(galantamine)；且其中該NMDA受體拮抗劑為美金剛(memantine)。

【請求項31】

如請求項29之用途，其中該抗澱粉樣蛋白β抗體為甘特那單抗(gantenerumab)。

【請求項32】

如請求項29之用途，其中該抗澱粉樣蛋白β抗體為克林珠單抗(crenezumab)。

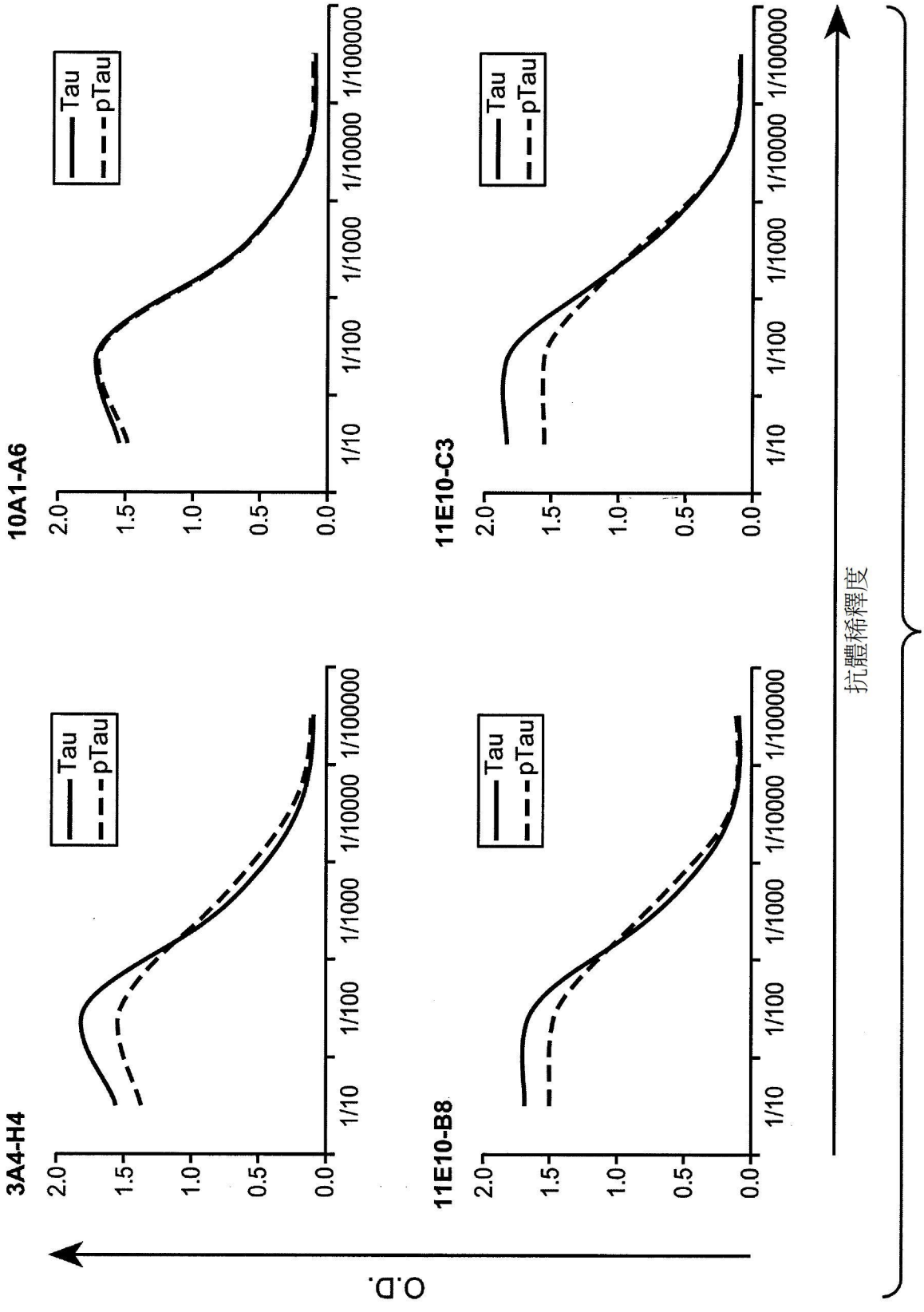
【請求項33】

一種偵測神經原纖維纏結、神經纖維網線或營養不良性神經炎之體外方法，其包含使樣本與如請求項1至15中任一項之抗體接觸。

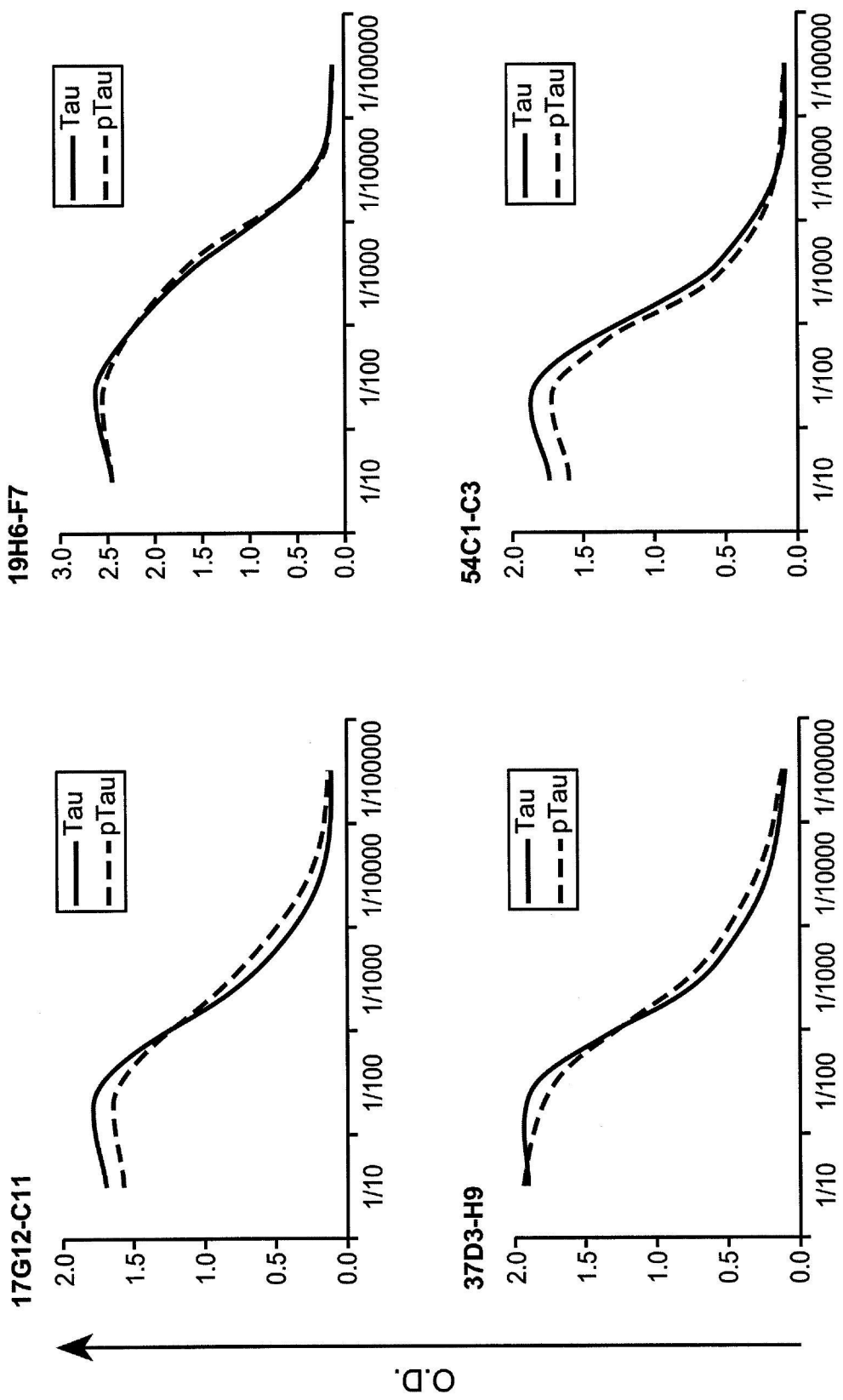
【請求項34】

如請求項33之方法，其中該樣本為大腦樣本、腦脊髓液樣本或血液樣本。

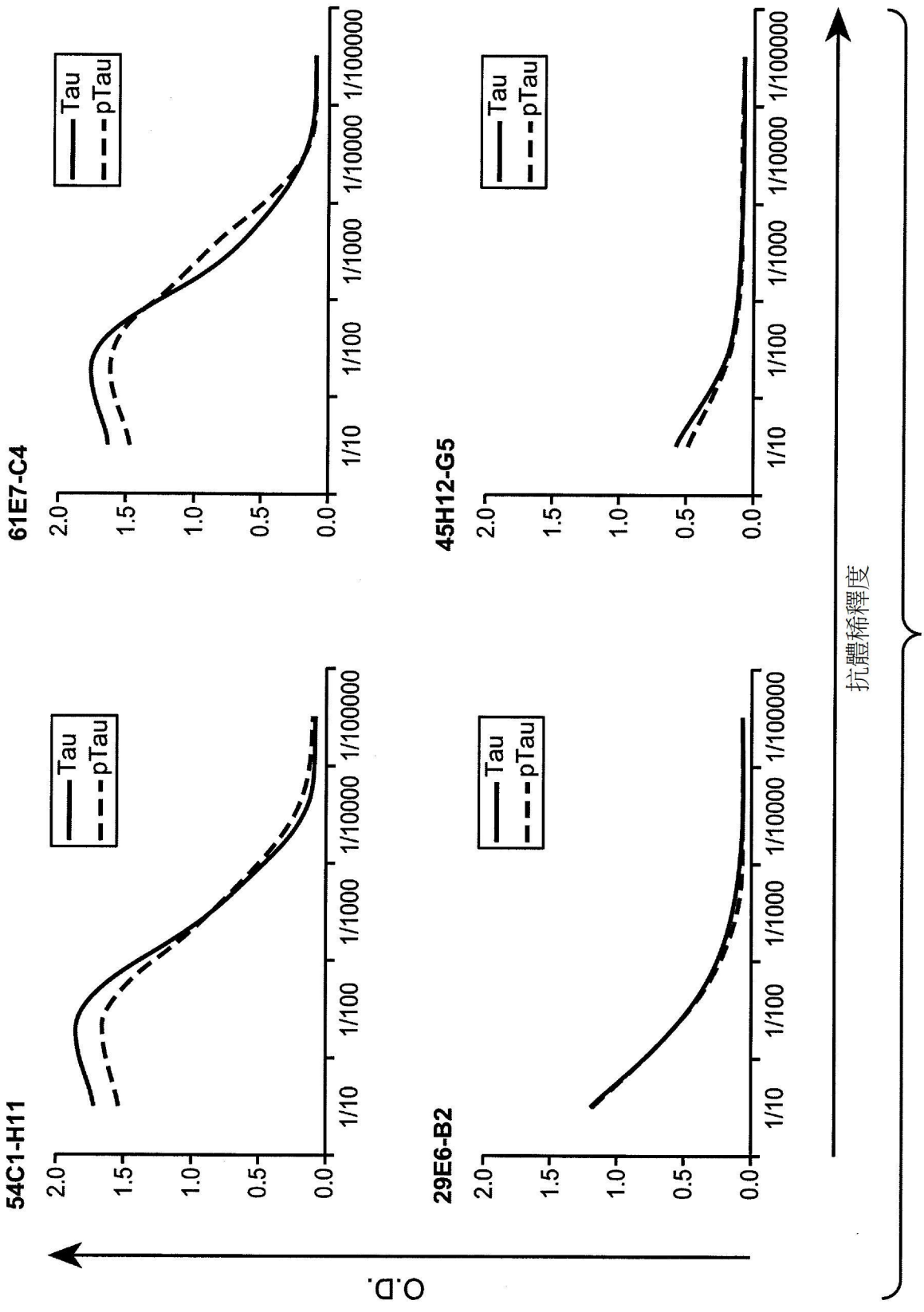
【發明圖式】


10A1-A6
11E10-C3
3A4-H4
11E10-B8
Tau
pTau
O.D.
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1/10
1/100
1/1000
1/10000
1/100000
抗體稀釋度

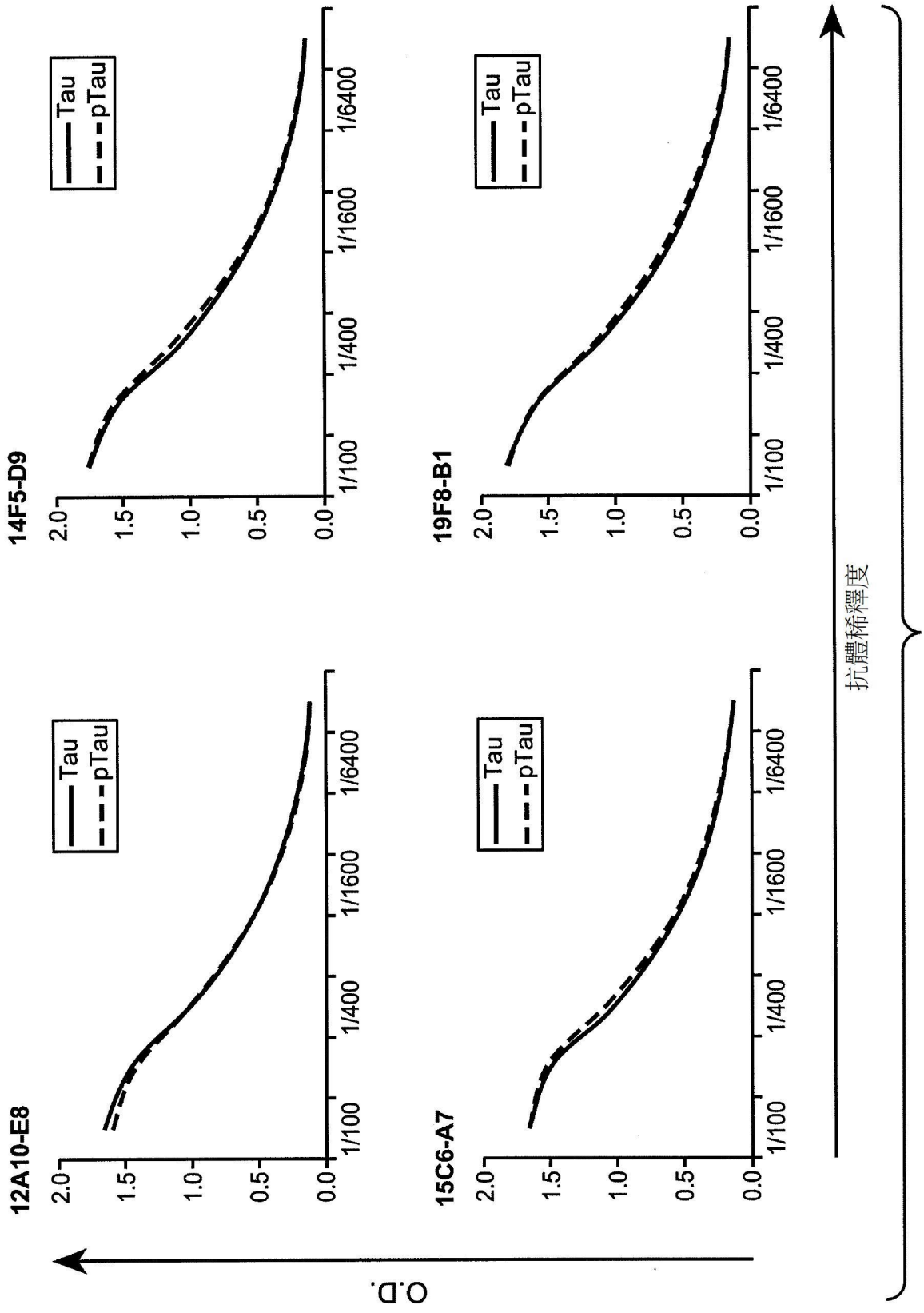
【圖1A】


19H6-F7
17G12-C11
54C1-C3
37D3-H9
Tau
pTau
O.D.
抗體稀釋度
1/10
1/100
1/1000
1/10000
1/100000
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0

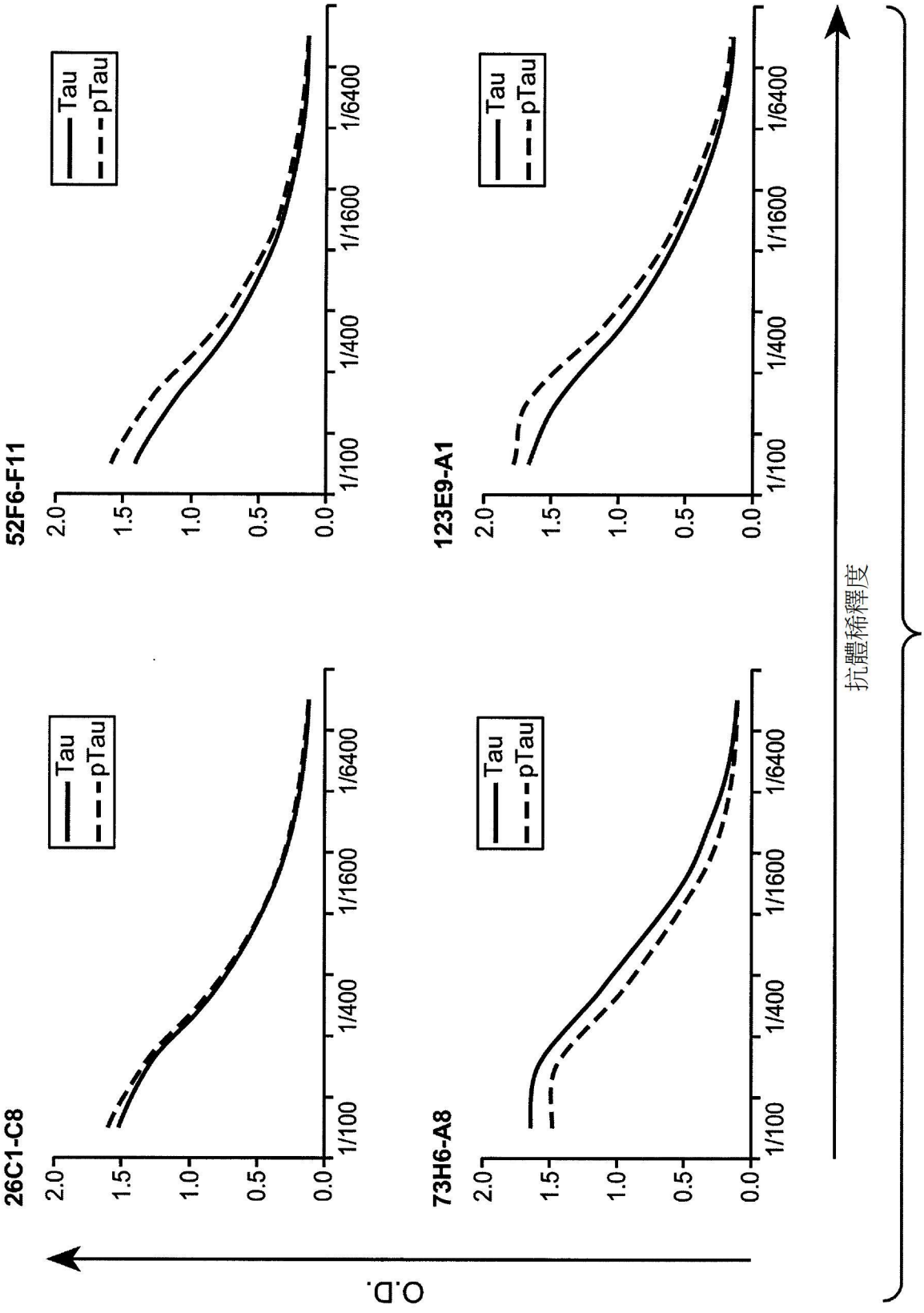
【圖1B】


54C1-H11
61E7-C4
29E6-B2
45H12-G5
Tau
pTau
O.D.
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1/10
1/100
1/1000
1/10000
1/100000
抗體稀釋度

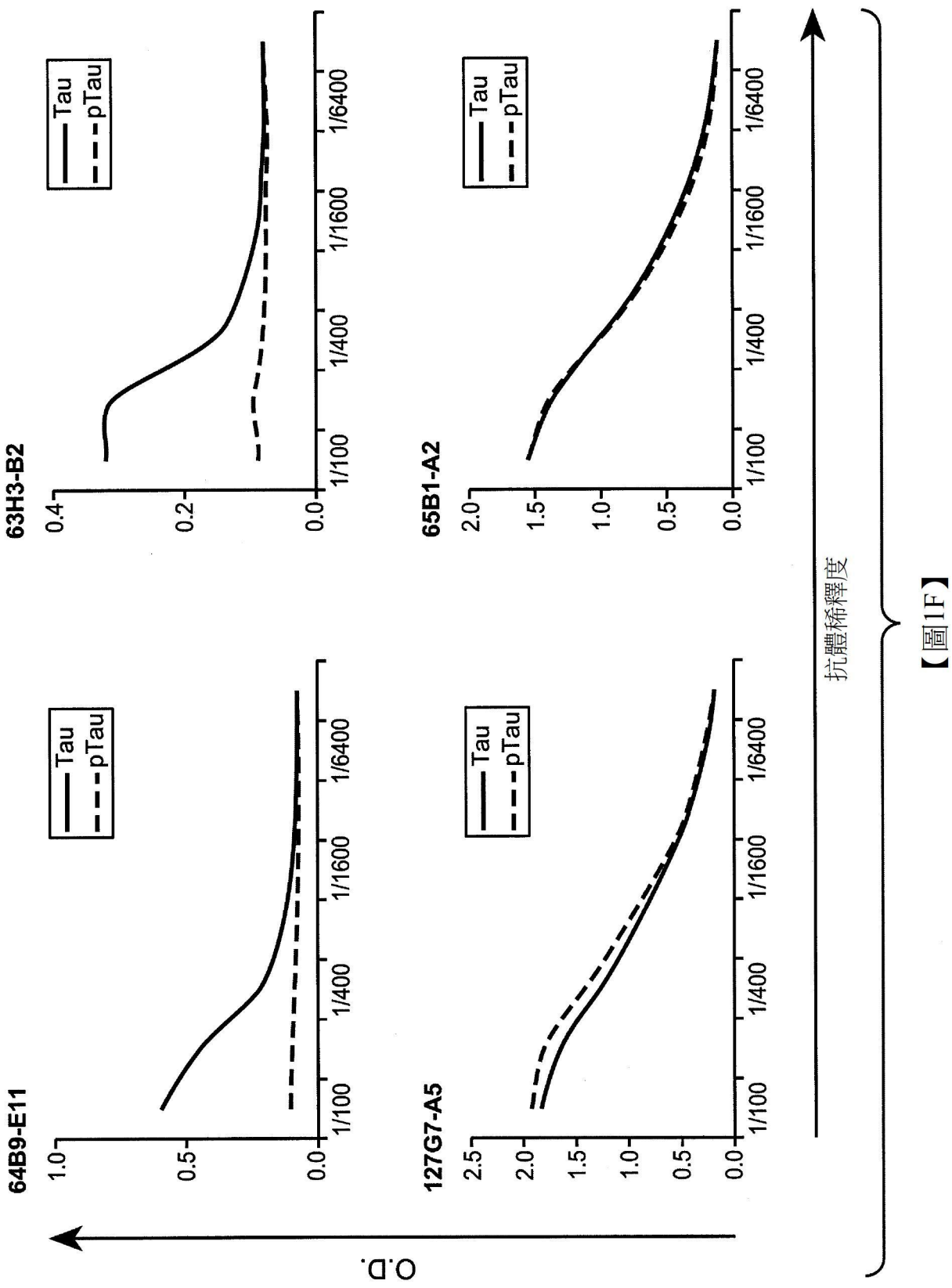
【圖1C】


12A10-E8
14F5-D9
15C6-A7
19F8-B1
Tau
pTau
O.D.
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1/100
1/400
1/1600
1/6400
抗體稀釋度

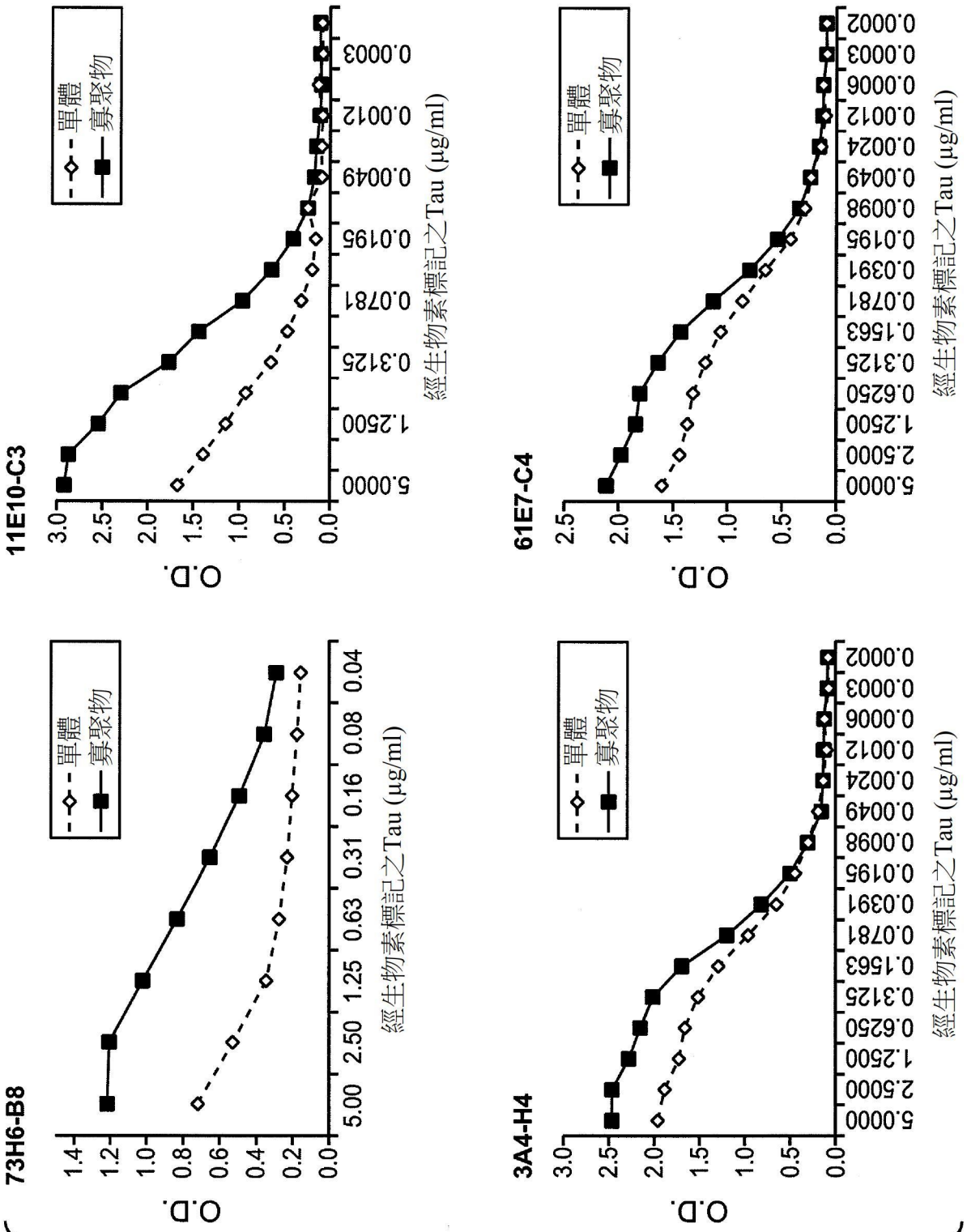
【圖1D】


52F6-F11
26C1-C8
123E9-A1
73H6-A8
Tau
pTau
O.D.
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1/100
1/400
1/1600
1/6400
抗體稀釋度

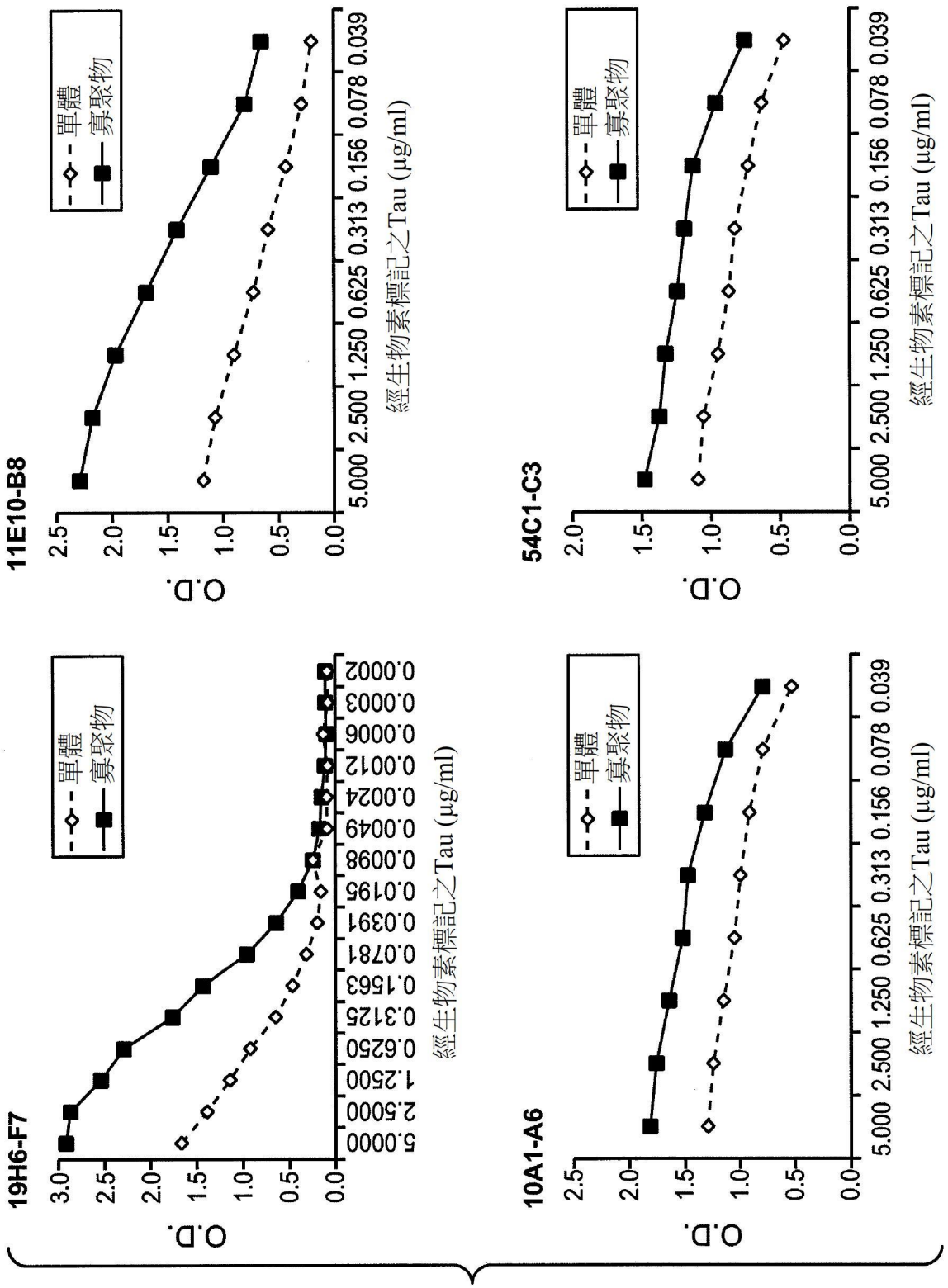
【圖1E】


64B9-E11
63H3-B2
65B1-A2
127G7-A5
Tau
pTau
O.D.
抗體稀釋度
1/100
1/400
1/1600
1/6400

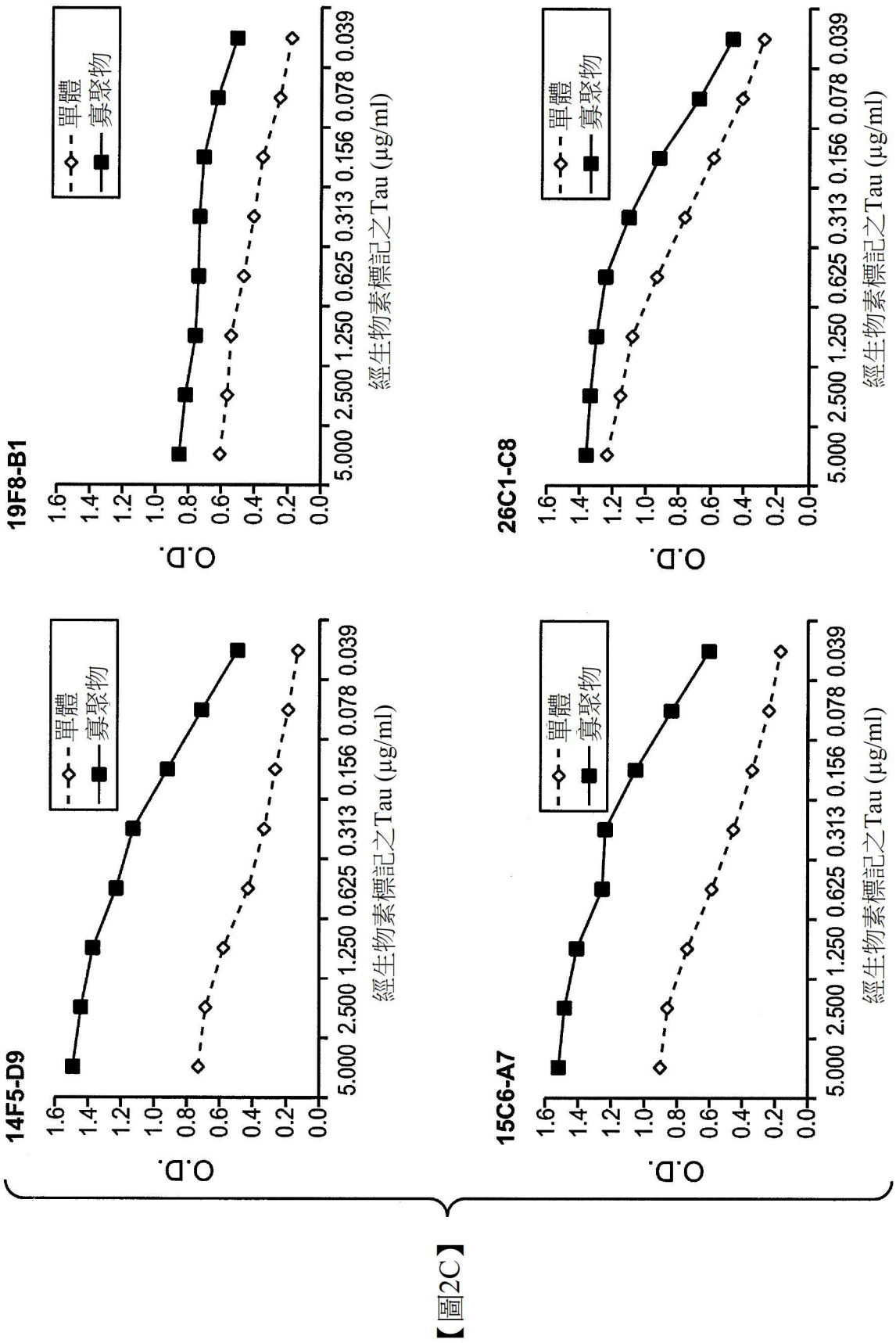
【圖1F】


73H6-B8
11E10-C3
3A4-H4
61E7-C4
O.D.
單體
寡聚物
經生物素標記之Tau (μg/ml)
5.00
2.50
1.25
0.63
0.31
0.16
0.08
0.04
5.0000
2.5000
1.2500
0.6250
0.3125
0.1563
0.0781
0.0391
0.0195
0.0098
0.0049
0.0024
0.0012
0.0006
0.0003
0.0002

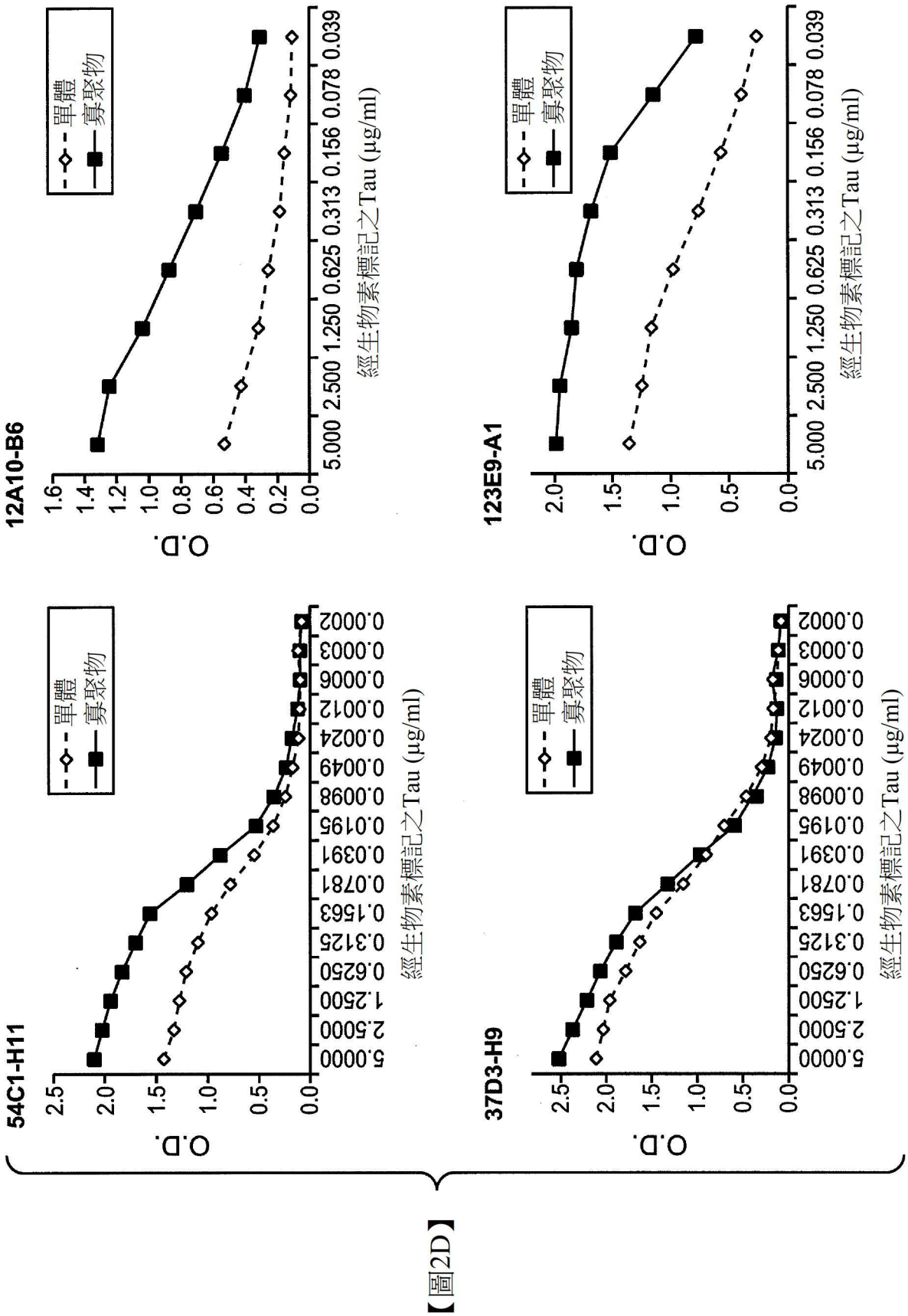
【圖2A】


19H6-F7
11E10-B8
10A1-A6
54C1-C3
O.D.
單體
寡聚物
經生物素標記之Tau (μg/ml)
5.0000
2.5000
1.2500
0.6250
0.3125
0.1563
0.0781
0.0391
0.0195
0.0098
0.0049
0.0024
0.0012
0.0006
0.0003
0.0002
5.000 2.500 1.250 0.625 0.313 0.156 0.078 0.039

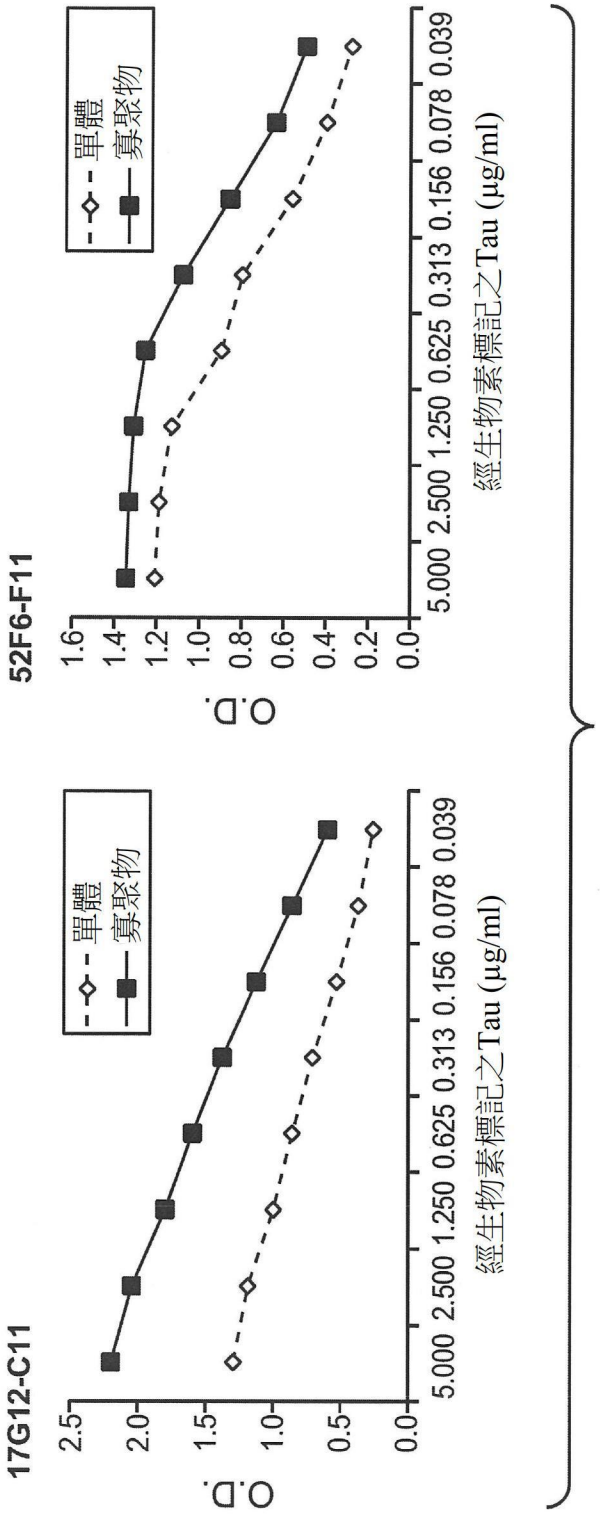
【圖2B】


14F5-D9
19F8-B1
15C6-A7
26C1-C8
O.D.
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
單體
寡聚物
5.000 2.500 1.250 0.625 0.313 0.156 0.078 0.039
經生物素標記之Tau (μg/ml)

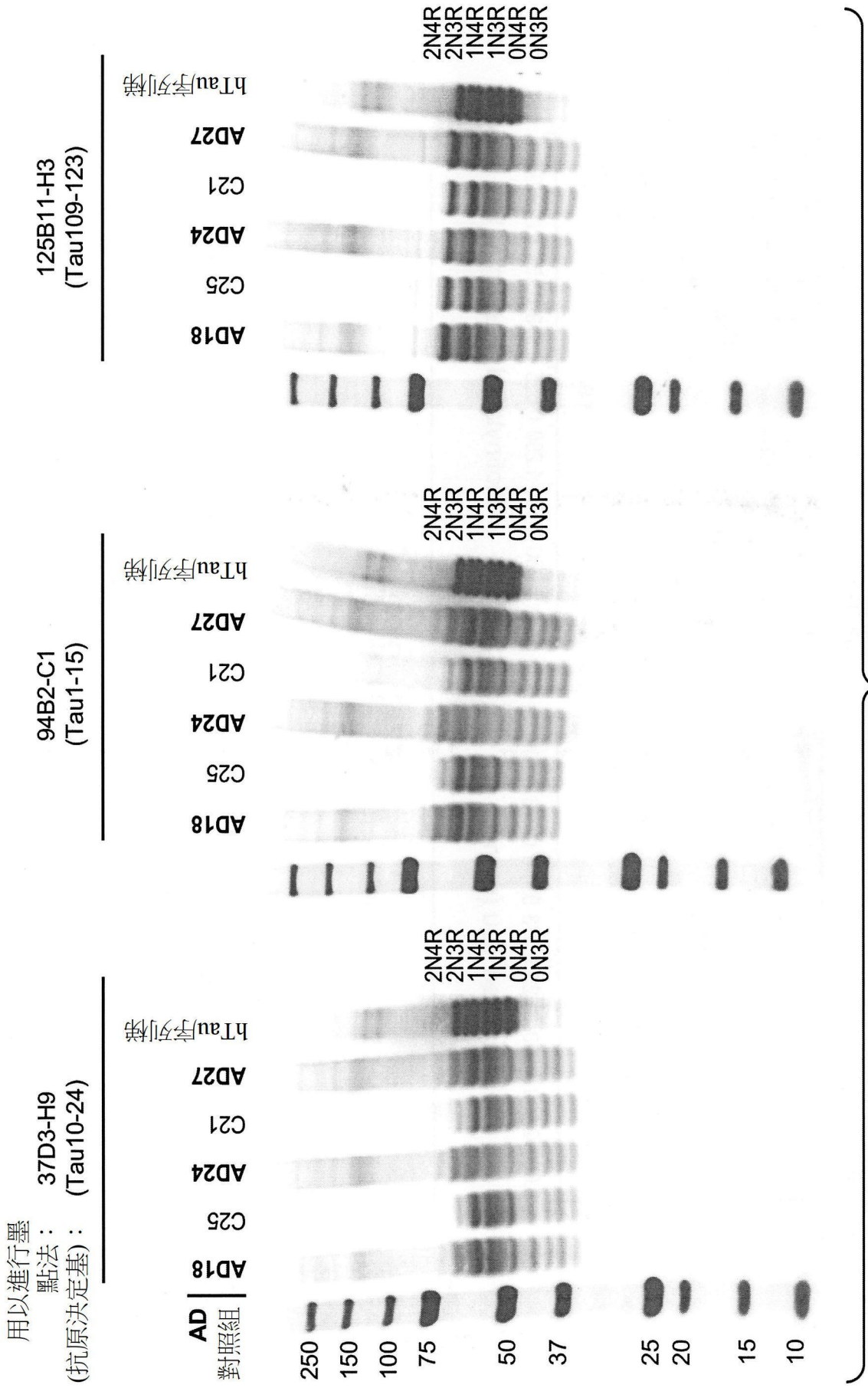
【圖2C】


12A10-B6
54C1-H11
123E9-A1
37D3-H9
O.D.
單體
寡聚物
經生物素標記之Tau (μg/ml)
5.000 2.500 1.250 0.625 0.313 0.156 0.078 0.039
5.0000 2.5000 1.2500 0.6250 0.3125 0.1563 0.0781 0.0391 0.0195 0.0098 0.0049 0.0024 0.0012 0.0006 0.0003 0.0002

【圖2D】

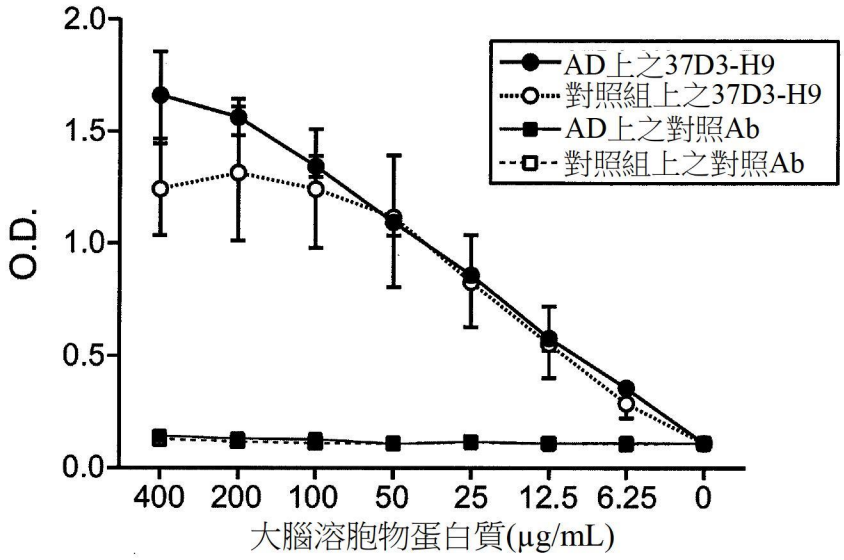

17G12-C11
52F6-F11
O.D.
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
單體
寡聚物
5.000 2.500 1.250 0.625 0.313 0.156 0.078 0.039
經生物素標記之Tau (μg/ml)

【圖2E】

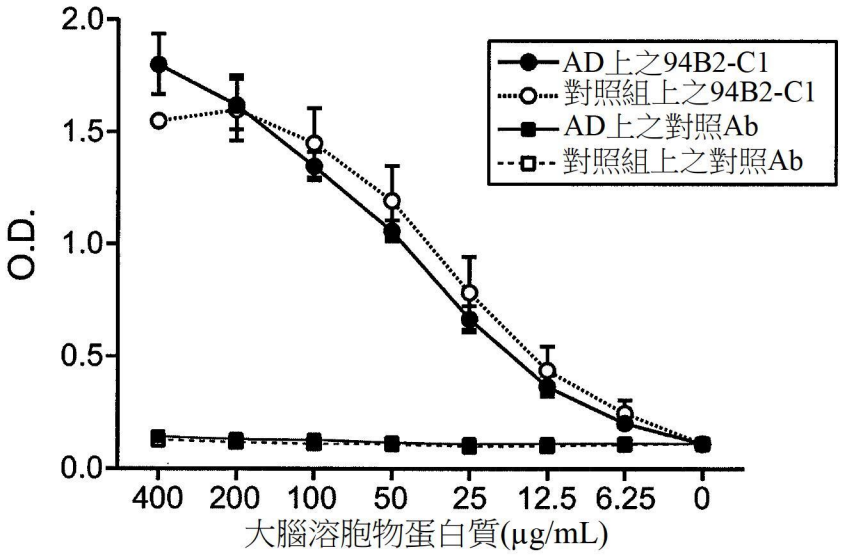

用以進行墨點法：
(抗原決定基)：
37D3-H9
(Tau10-24)
94B2-C1
(Tau1-15)
125B11-H3
(Tau109-123)
AD
對照組
AD18
C25
AD24
C21
AD27
hTau序列棒
2N4R
2N3R
1N4R
1N3R
0N4R
0N3R
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

【圖3】

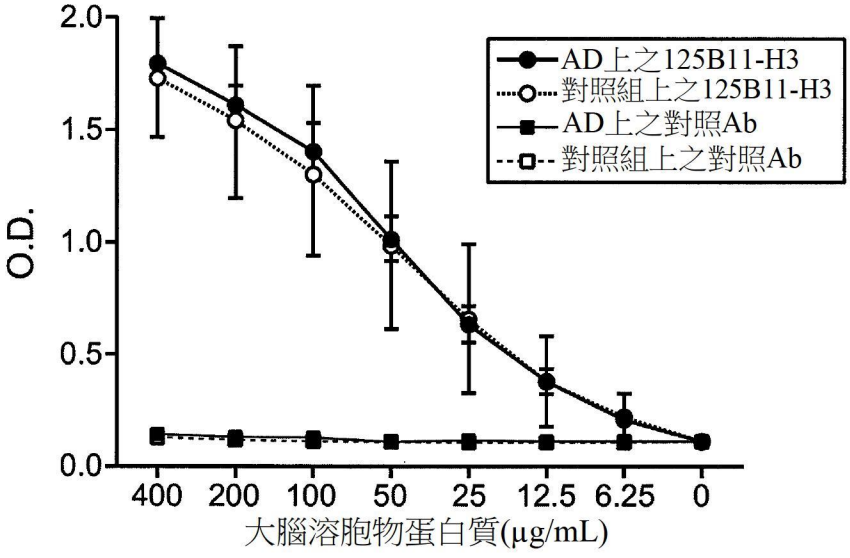
【圖4A】

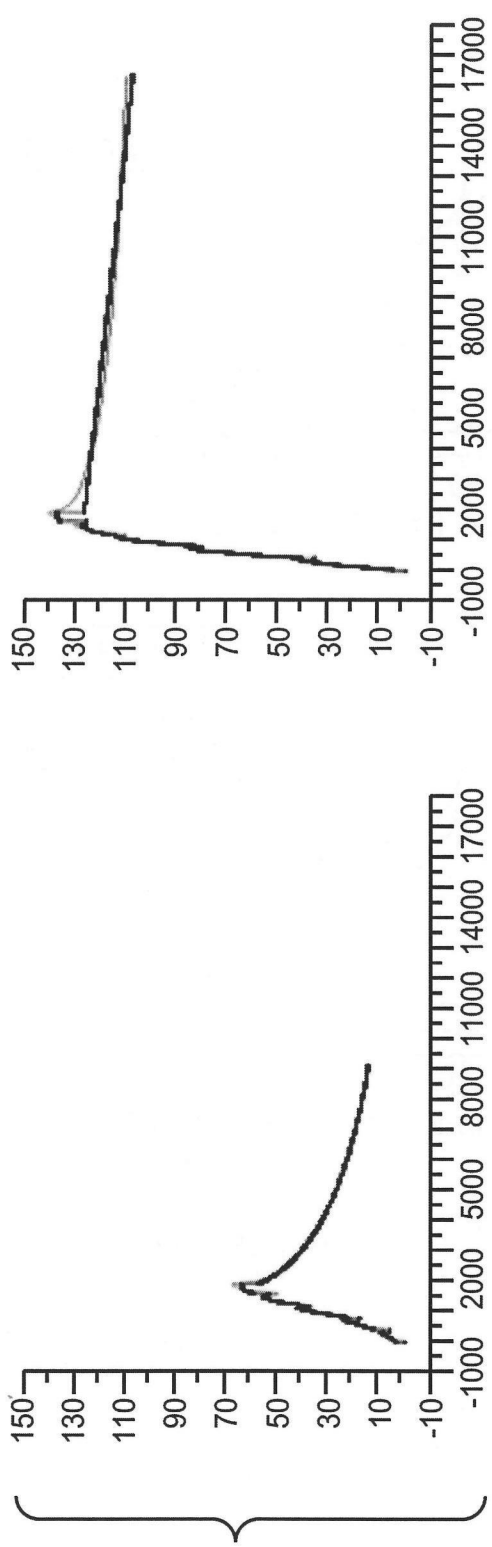

AD上之37D3-H9
對照組上之37D3-H9
AD上之對照Ab
對照組上之對照Ab
O.D.
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
400 200 100 50 25 12.5 6.25 0
大腦溶胞物蛋白質(μg/mL)

【圖4B】

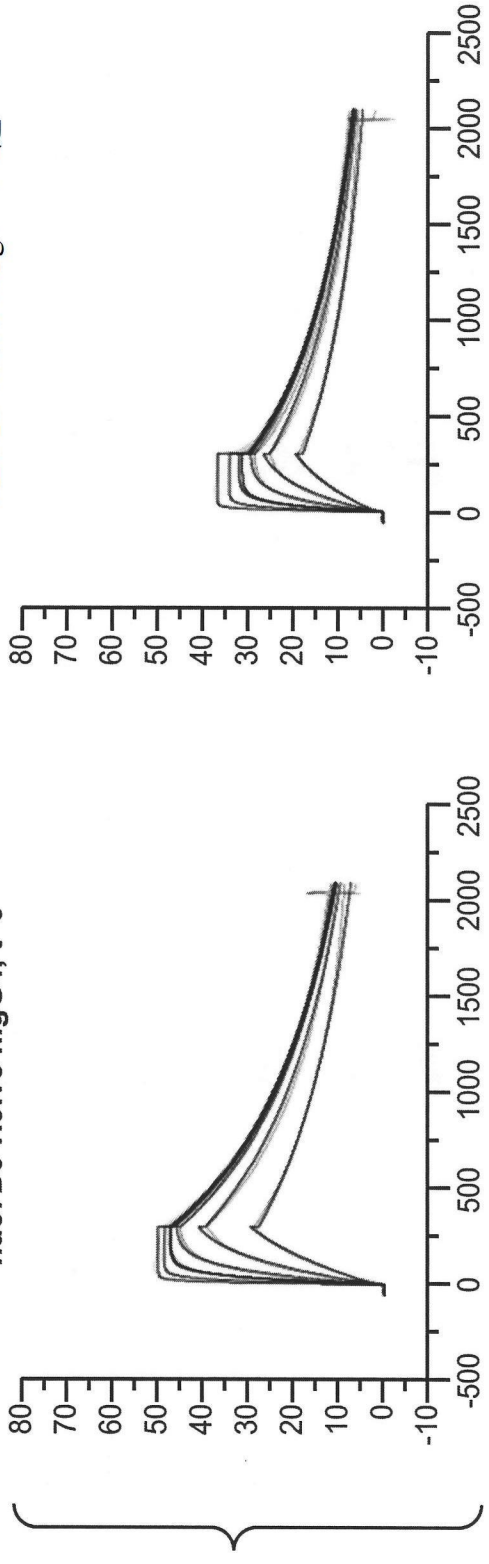

AD上之94B2-C1
對照組上之94B2-C1
AD上之對照Ab
對照組上之對照Ab
O.D.
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
400 200 100 50 25 12.5 6.25 0
大腦溶胞物蛋白質(μg/mL)

【圖4C】


AD上之125B11-H3
對照組上之125B11-H3
AD上之對照Ab
對照組上之對照Ab
O.D.
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
400 200 100 50 25 12.5 6.25 0
大腦溶胞物蛋白質(μg/mL)

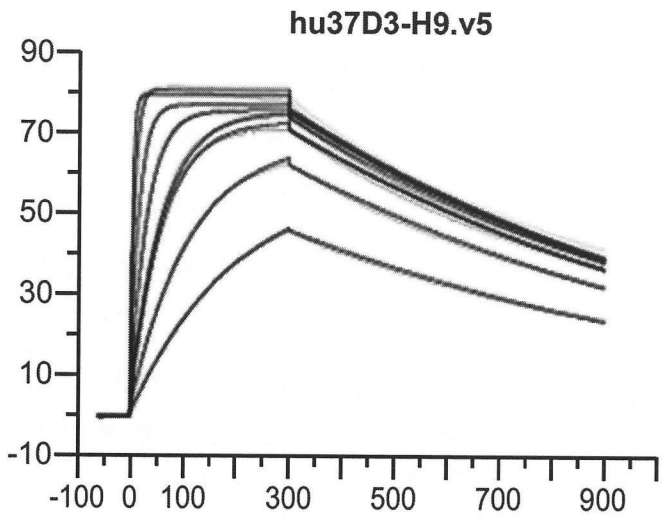

150
130
110
90
70
50
30
10
-10
-1000
2000
5000
8000
11000
14000
17000

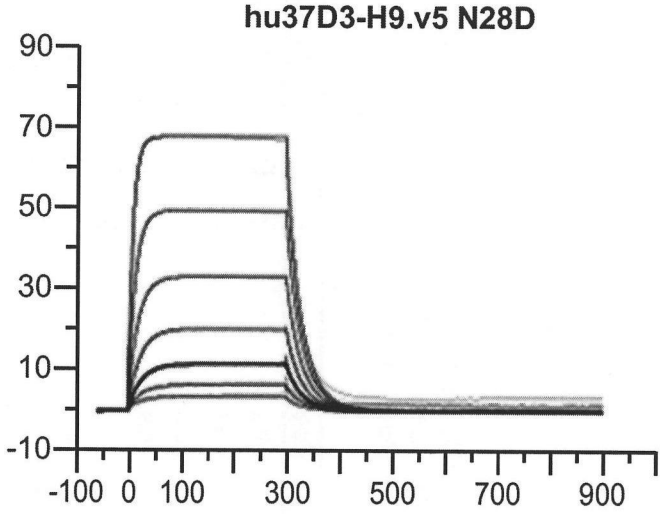
【圖5】


hu37D3-H9.v5 hIGg4，t=2週
hu37D3-H9.v5 hIgG4, t=0
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-500
500
1000
1500
2000
2500

【圖6】

【圖7】


hu37D3-H9.v5
90
70
50
30
10
-10
-100 0 100 300 500 700 900


hu37D3-H9.v5 N28D
90
70
50
30
10
-10
-100 0 100 300 500 700 900

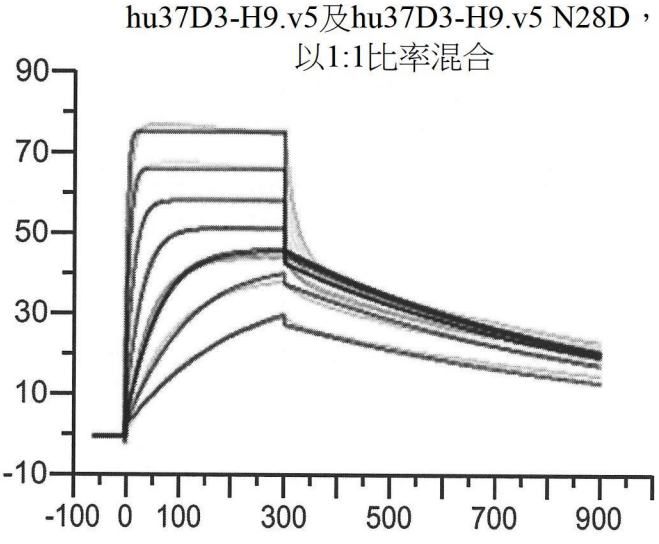

hu37D3-H9.v5及hu37D3-H9.v5 N28D，
以1:1比率混合
90
70
50
30
10
-10
-100 0 100 300 500 700 900

圖 *8A*

圖 *8B*

圖 *8C*

圖 *8D*

圖8

【圖8A】

抗體	KD (nM)	穩定性指數	Chi2 < 10% Rmax且經正規化之Rmax (應激前) > 0.1?	所選位置處之VL殘基 (Kabat編號) 1	2	4	27D	27E	28	29	30	31	32	33	93	SEQ ID:
未應激對照組 (平均值，n=9)	**1.0**	**106%**	是	**E**	**D**	**L**	**H**	**S**	**N**	**G**	**N**	**T**	**Y**	**F**	**L**	350
hu37D3-H9.v5	0.9	73%	是	E	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L	351
hu37D3-H9.v5.1	4.0	72%	是	E	D	L	H	S	N	A	N	T	Y	F	L	352
hu37D3-H9.v5.2	10.9	97%	是	E	D	L	H	S	S	G	N	T	Y	F	L	353
hu37D3-H9.v5.3	73.2	70%	是	E	D	L	H	S	D	G	N	T	Y	F	L	354
hu37D3-H9.v5.4	36.1	78%	-	E	D	L	H	S	Q	G	N	T	Y	F	L	355
hu37D3-H9.v5.5	64.5	75%	-	E	D	L	H	S	E	G	N	T	Y	F	L	356
hu37D3-H9.v5.6	36.6	67%	-	E	D	L	H	S	A	G	N	T	Y	F	L	357
hu37D3-H9.v5.7	13.0	67%	是	E	D	L	H	S	N	G	D	T	Y	F	L	358
hu37D3-H9.v5.8	2.2	90%	是	E	D	L	H	S	N	G	Q	T	Y	F	L	359
hu37D3-H9.v5.9	5.3	95%	是	E	D	L	H	S	N	G	E	T	Y	F	L	360
hu37D3-H9.v5.10	4.7	78%	是	E	D	L	H	S	N	G	A	T	Y	F	L	361
hu37D3-H9.v5.11	97.7	71%	是	E	D	L	H	S	N	G	S	T	Y	F	L	362
hu37D3.v28	0.9	78%	是	D	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	L	363
hu37D3.v28.A2	32.6	72%	是	D	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	F	H	364
hu37D3.v28.A4	1.2	96%	是	D	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	L	L	365
hu37D3.v28.A6	38.3	82%	是	D	D	L	H	S	N	G	N	T	Y	L	H	366
hu37D3.v28.A8	1.8	57%	是	D	D	M	H	S	N	G	N	T	Y	F	L	367

hu37D3.v28.A10	41.8	37%	是	DDMHSNGNTYFH 368
hu37D3.v28.A12	1.8	88%	是	DDMHSNGNTYLL 369
hu37D3.v28.A14	51.4	70%	是	DDMHSNGNTYLH 370
hu37D3.v28.A16	3.9	89%	是	DVLHSNGNTYFL 371
hu37D3.v28.A18	17.3	83%	是	DVLHSNGNTYFH 372
hu37D3.v28.A20	7.1	93%	是	DVLHSNGNTYLL 373
hu37D3.v28.A22	27.8	70%	是	DVLHSNGNTYLH 374
hu37D3.v28.A24	4.7	95%	是	DVMHSNGNTYFL 375
hu37D3.v28.A26	22.5	78%	是	DVMHSNGNTYFH 376
hu37D3.v28.A28	11.4	89%	是	DVMHSNGNTYLL 377
hu37D3.v28.A30	34.4	77%	-	DVMHSNGNTYLH 378
hu37D3.v28.B1	24.3	101%	是	DDLHSIGNTFFL 379
hu37D3.v28.B2	31.8	83%	是	DDLHSMGNTFFL 380
hu37D3.v28.B3	0.4	208%	-	DDLHSQGNTWFL 381
hu37D3.v28.B4	10.5	288%	-	DDLHSQGNTHFL 382
hu37D3.v28.B6	85.6	46%	是	DDLHSDGNTRFL 383
hu37D3.v28.B7	4.1	607%	-	DDLHSDGNTKFL 384
hu37D3.v28.B8	1.8	456%	-	DDLHSEGNTRFL 385
hu37D3.v28.C1	1.4	77%	是	DDLHSNNNTYFL 386
hu37D3.v28.C2	9.6	75%	是	DDLHSNDNTYFL 387
hu37D3.v28.D1	5.7	73%	是	DDLHANGNTYFL 388

SEQ ID:

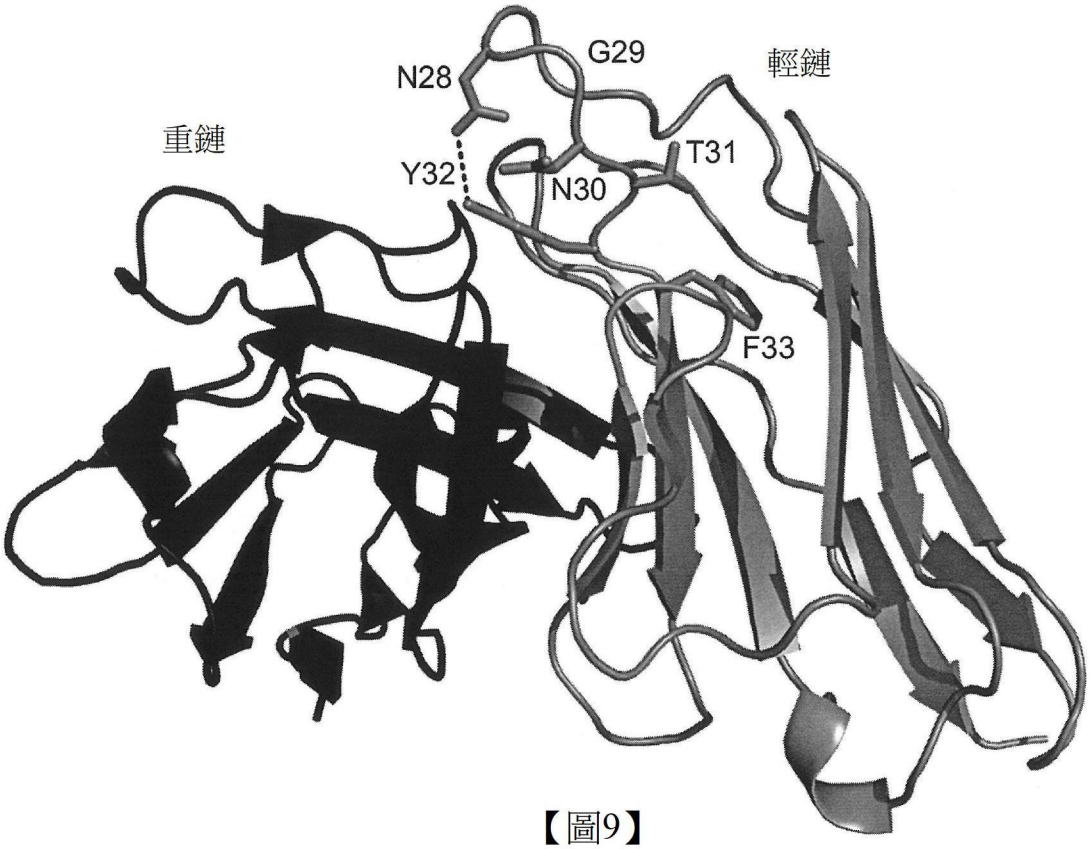
【圖8B】

抗體	KD (nM)	穩定性指數	Chi2 < 10% Rmax且經正規化之Rmax (應激前) > 0.1?	所選位置處之VL殘基 (Kabat編號) 1	2	4	27D	27E	28	29	30	31	32	33	93	SEQ ID:
未應激對照組 (平均值，n=9)	**1.0**	**106%**	是	**E**	**D**	**L**	**H**	**S**	**N**	**G**	**N**	**T**	**Y**	**F**	**L**	389
hu37D3.v28.E1	20.1	46%	是	D	D	L	N	S	N	G	N	T	Y	F	L	390
hu37D3.v28.E2	22.5	28%	是	D	D	L	Q	S	N	G	N	T	Y	F	L	391
hu37D3.v28.E3	1.1	364%	-	D	D	L	D	S	D	G	N	T	Y	F	L	392
hu37D3.v28.F1	2.1	81%	是	D	D	L	H	S	N	T	N	T	Y	F	L	393
hu37D3.v28.F2	1.9	51%	是	D	D	L	H	T	N	G	N	T	Y	F	L	394
hu37D3.v28.F3	9.5	70%	是	D	D	L	H	T	N	A	N	T	Y	F	L	395
hu37D3.v28.51	35.6	74%	-	E	D	L	H	S	H	G	N	T	Y	F	L	396
hu37D3.v28.52	17.6	80%	是	E	D	L	H	S	K	G	N	T	Y	F	L	397
hu37D3.v28.53	22.9	76%	是	E	D	L	H	S	R	G	N	T	Y	F	L	398
hu37D3.v28.54	24.8	82%	是	E	D	L	H	S	L	G	N	T	Y	F	L	399
hu37D3.v28.55	2.6	82%	是	D	D	L	H	S	N	Q	N	T	Y	F	L	400
hu37D3.v28.56	5.4	76%	是	D	D	L	H	S	N	Y	N	T	Y	F	L	401
hu37D3.v28.57	4.4	88%	是	D	D	L	H	S	N	F	N	T	Y	F	L	402
hu37D3.v29.1	13.5	70%	是	E	D	L	H	S	N	G	D	T	Y	F	L	403
hu37D3.v29.2	2.6	88%	是	E	D	L	H	S	N	G	Q	T	Y	F	L	404
hu37D3.v29.3	5.6	93%	是	E	D	L	H	S	N	G	E	T	Y	F	L	405
hu37D3.v29.4	4.9	76%	是	E	D	L	H	S	N	G	A	T	Y	F	L	406
hu37D3.v29.5	1.4	64%	是	E	D	L	H	S	N	G	H	T	Y	F	L	407
hu37D3.v29.6	1.4	62%	是	E	D	L	H	S	N	G	K	T	Y	F	L	408
hu37D3.v29.7	4.6	90%	是	E	D	L	H	S	N	G	L	T	Y	F	L	409
hu37D3.v29.8	40.9	77%	-	E	D	L	H	S	N	A	D	T	Y	F	L	410
hu37D3.v29.9	7.3	86%	是	E	D	L	H	S	N	A	Q	T	Y	F	L	411
hu37D3.v29.10	17.4	100%	是	E	D	L	H	S	N	A	E	T	Y	F	L	412

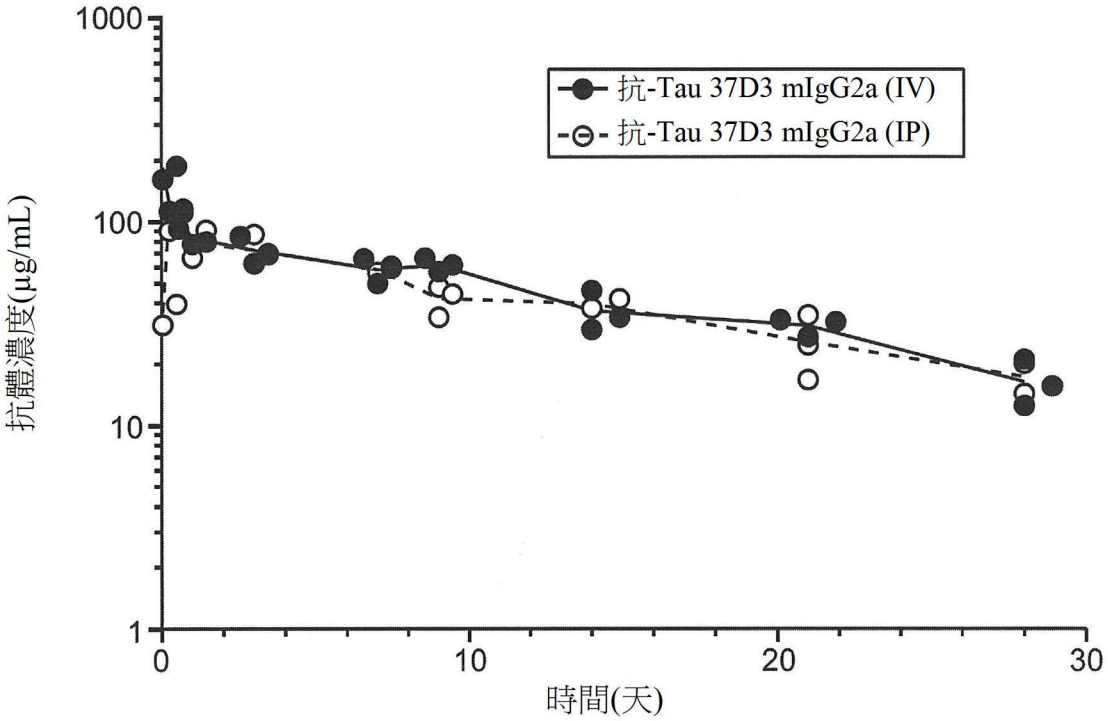
【圖8C】

														SEQ ID:
hu37D3.v29.11	27.9	67%	是	E	D	L	H	S	N	A	A	T	Y	F	L	413
hu37D3.v29.12	7.0	50%	是	E	D	L	H	S	N	A	H	T	Y	F	L	414
hu37D3.v29.13	6.7	79%	是	E	D	L	H	S	N	A	K	T	Y	F	L	415
hu37D3.v29.14	22.0	92%	是	E	D	L	H	S	N	A	L	T	Y	F	L	416
hu37D3-H9.v30.1	23.5	87%	是	D	D	L	H	S	G	G	N	T	Y	F	L	417
hu37D3-H9.v30.2	4.2	96%	是	D	D	L	H	S	T	G	N	T	Y	F	L	418
hu37D3-H9.v30.3	38.1	83%	是	D	D	L	H	S	V	G	N	T	Y	F	L	419
hu37D3-H9.v30.4	22.0	87%	是	D	D	L	H	S	L	G	N	T	Y	F	L	420
hu37D3-H9.v30.5	29.1	80%	是	D	D	L	H	S	I	G	N	T	Y	F	L	421
hu37D3-H9.v30.6	19.1	270%	-	D	D	L	H	S	P	G	N	T	Y	F	L	422
hu37D3-H9.v30.7	34.9	93%	-	D	D	L	H	S	F	G	N	T	Y	F	L	423
hu37D3-H9.v30.8	31.4	105%	-	D	D	L	H	S	Y	G	N	T	Y	F	L	424
hu37D3-H9.v30.9	36.4	63%	-	D	D	L	H	S	H	G	N	T	Y	F	L	425
hu37D3-H9.v30.10	16.1	84%	是	D	D	L	H	S	K	G	N	T	Y	F	L	426
hu37D3-H9.v30.11	20.9	86%	是	D	D	L	H	S	R	G	N	T	Y	F	L	427
hu37D3-H9.v31.1	41.2	72%	-	D	D	L	H	S	N	A	G	T	Y	F	L	428
hu37D3-H9.v31.2	10.6	90%	是	D	D	L	H	S	N	A	V	T	Y	F	L	429
hu37D3-H9.v31.3	9.8	93%	是	D	D	L	H	S	N	A	I	T	Y	F	L	430
hu37D3-H9.v31.4	0.8	533%	-	D	D	L	H	S	N	A	P	T	Y	F	L	431
hu37D3-H9.v31.5	15.2	85%	是	D	D	L	H	S	N	A	F	T	Y	F	L	432
hu37D3-H9.v31.6	15.5	90%	是	D	D	L	H	S	N	A	Y	T	Y	F	L	433
hu37D3-H9.v31.7	6.9	83%	是	D	D	L	H	S	N	A	R	T	Y	F	L	434
hu37D3-H9.v31.8	10.9	78%	是	D	D	L	H	S	N	A	N	V	Y	F	L	435
hu37D3-H9.v31.9	7.5	81%	是	D	D	L	H	S	N	A	N	I	Y	F	L	436
hu37D3-H9.v31.10	5.5	261%	-	D	D	L	H	S	N	A	N	P	Y	F	L	437
hu37D3-H9.v31.11	22.7	126%	-	D	D	L	H	S	N	A	N	F	Y	F	L	438
hu37D3-H9.v31.12	41.6	99%	-	D	D	L	H	S	N	A	N	Y	Y	F	L	439
hu37D3-H9.v31.13	48.1	83%	-	D	D	L	H	S	N	A	N	N	Y	F	L	440
hu37D3-H9.v31.14	35.5	86%	-	D	D	L	H	S	N	A	N	R	Y	F	L	441

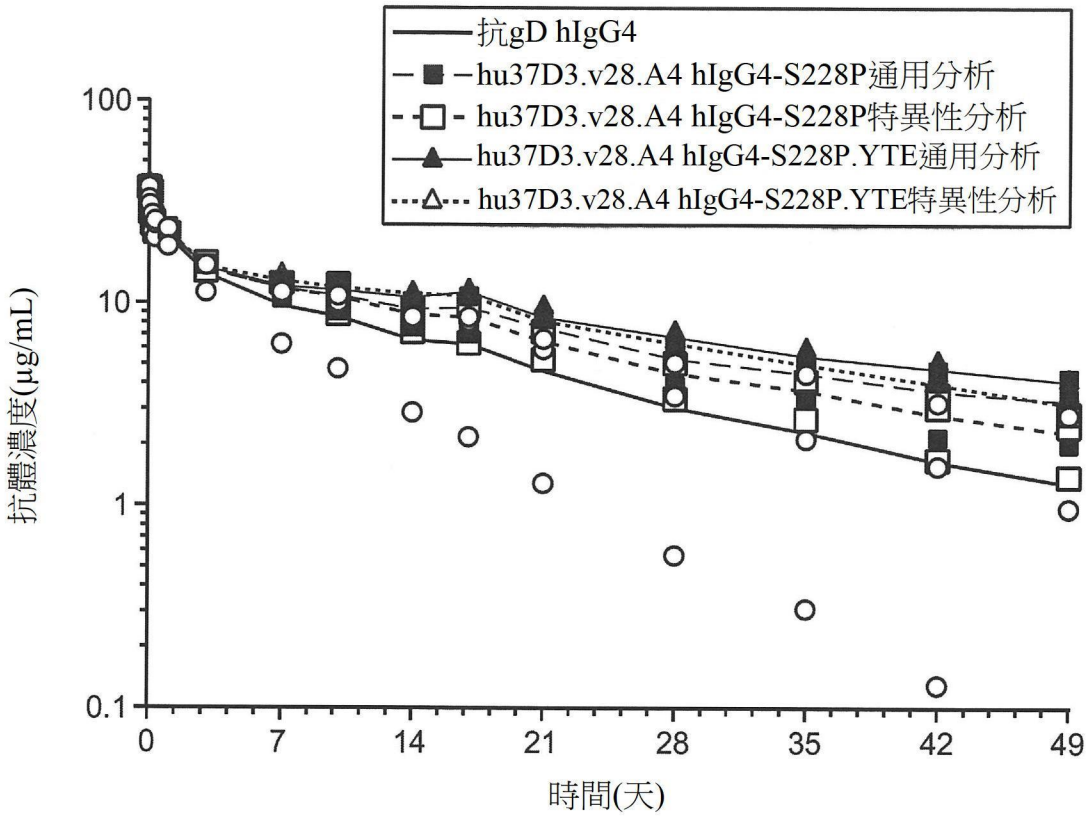
【圖8D】


N28
G29
輕鏈
重鏈
T31
Y32
N30
F33

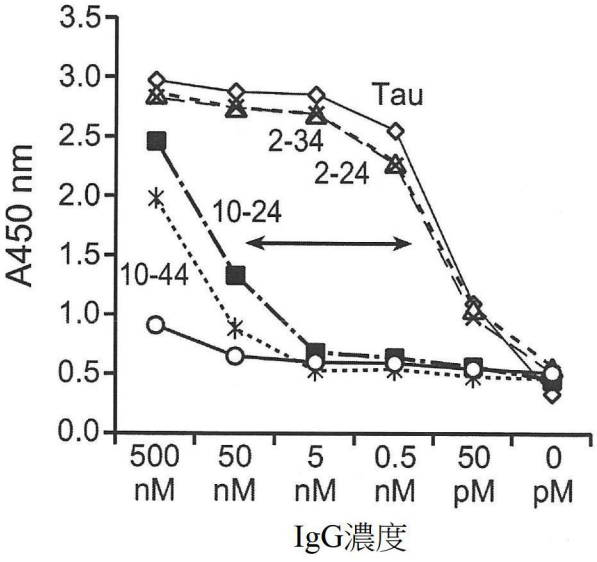
【圖9】


1000
100
10
1
抗體濃度(μg/mL)
抗-Tau 37D3 mIgG2a (IV)
抗-Tau 37D3 mIgG2a (IP)
0
10
20
30
時間(天)

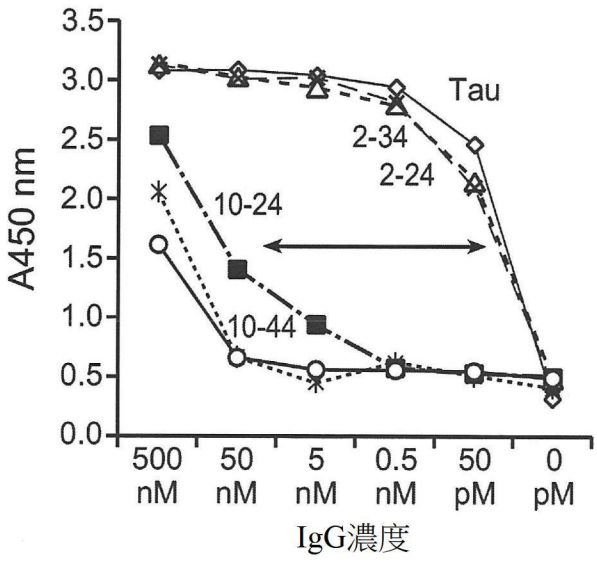
【圖10】



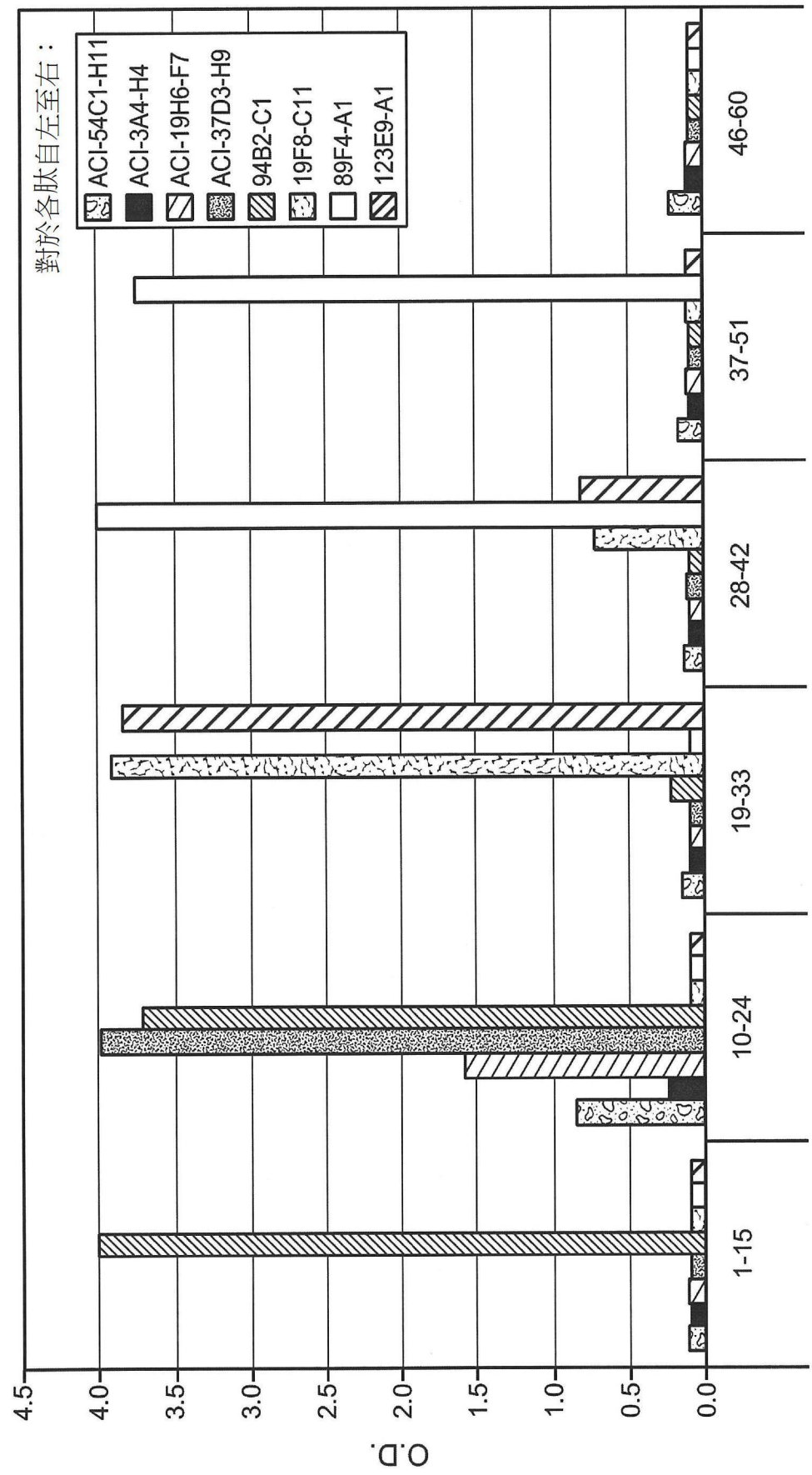
【圖11】



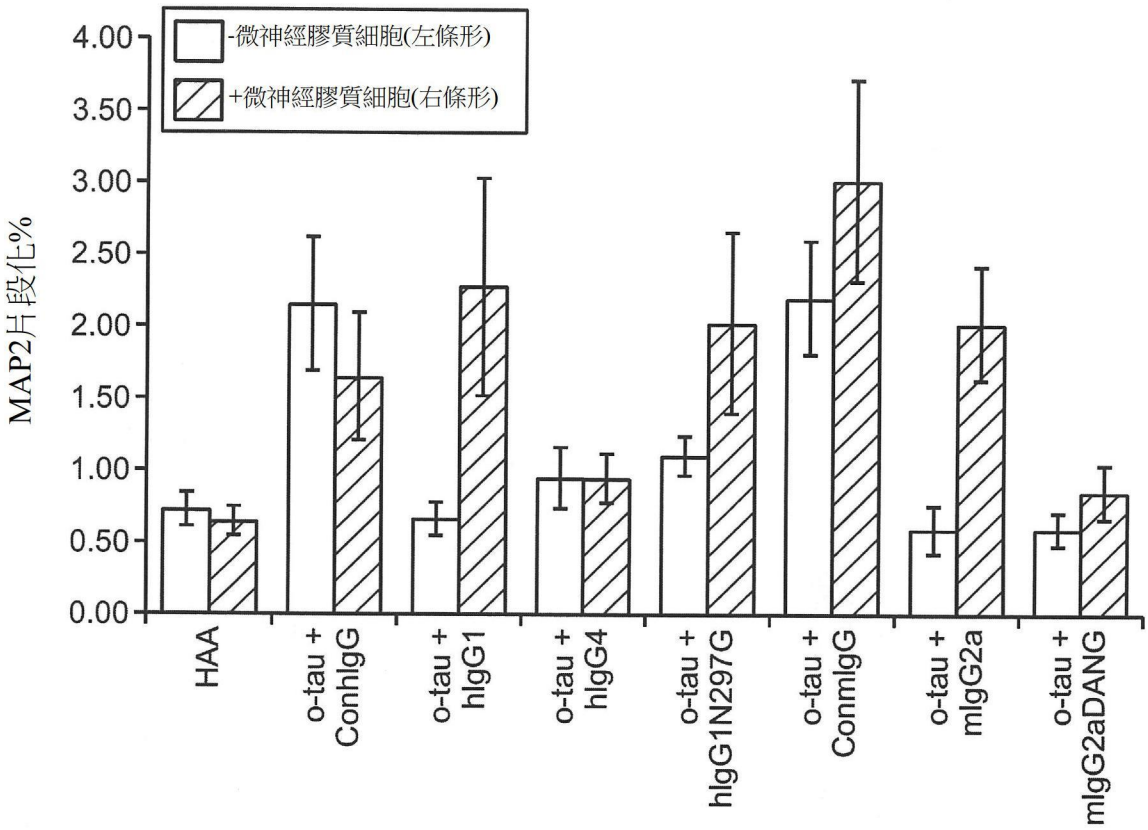
【圖12B】



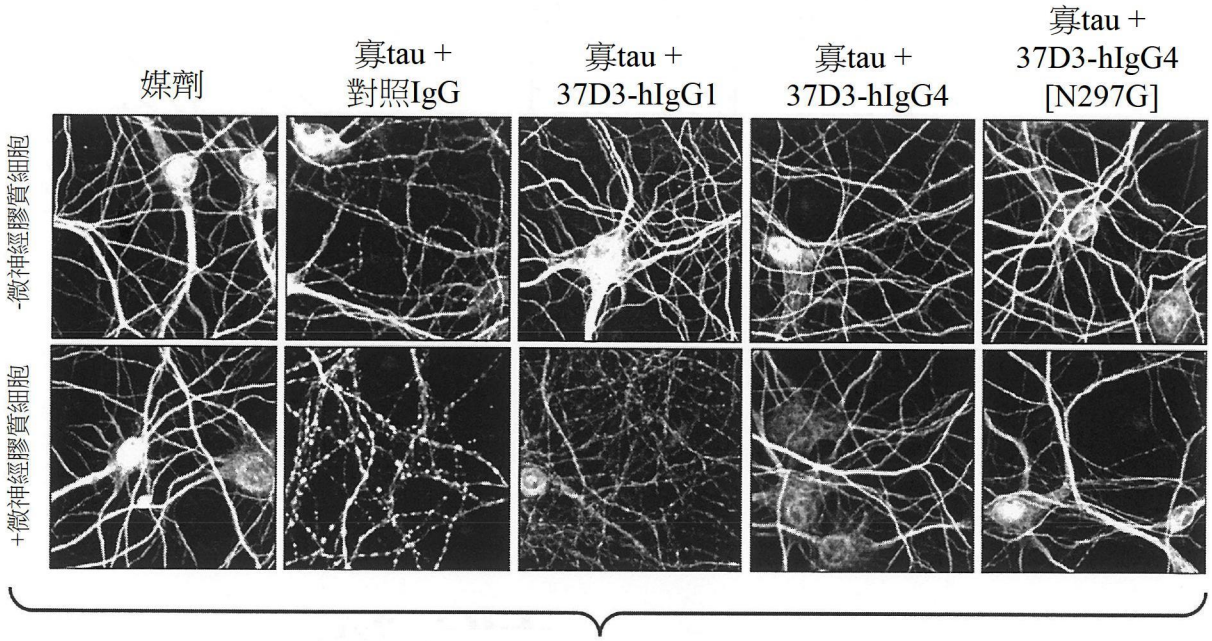
【圖12C】


對於各肽自左至右：
ACI-54C1-H11
ACI-3A4-H4
ACI-19H6-F7
ACI-37D3-H9
94B2-C1
19F8-C11
89F4-A1
123E9-A1
O.D.
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1-15
10-24
19-33
28-42
37-51
46-60

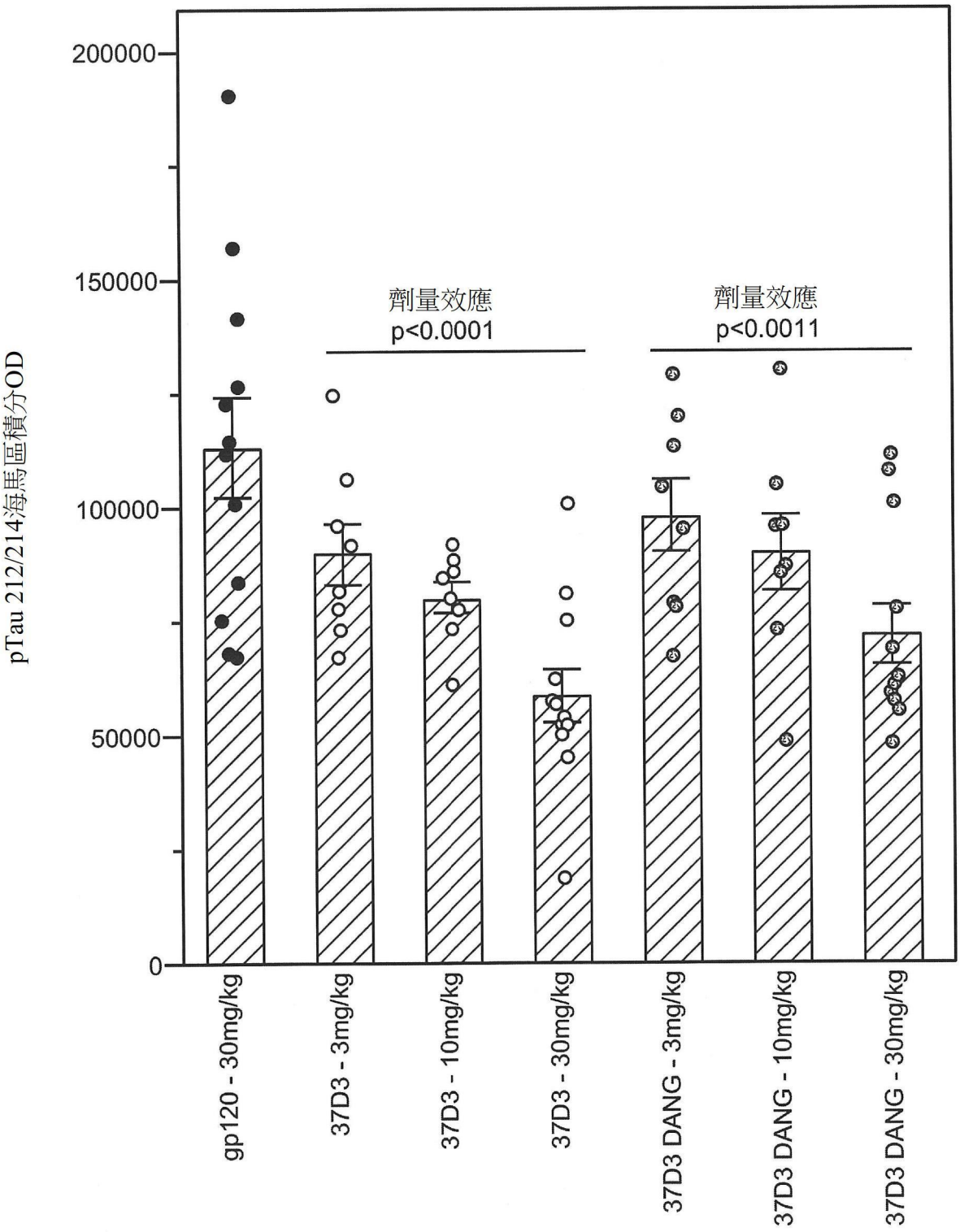
【圖12A】


-微神經膠質細胞(左條形)
+微神經膠質細胞(右條形)
MAP2片段化%
4.00
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
HAA
o-tau + ConhIgG
o-tau + hIgG1
o-tau + hIgG4
o-tau + hIgG1N297G
o-tau + ConmIgG
o-tau + mIgG2a
o-tau + mIgG2aDANG

【圖13A】

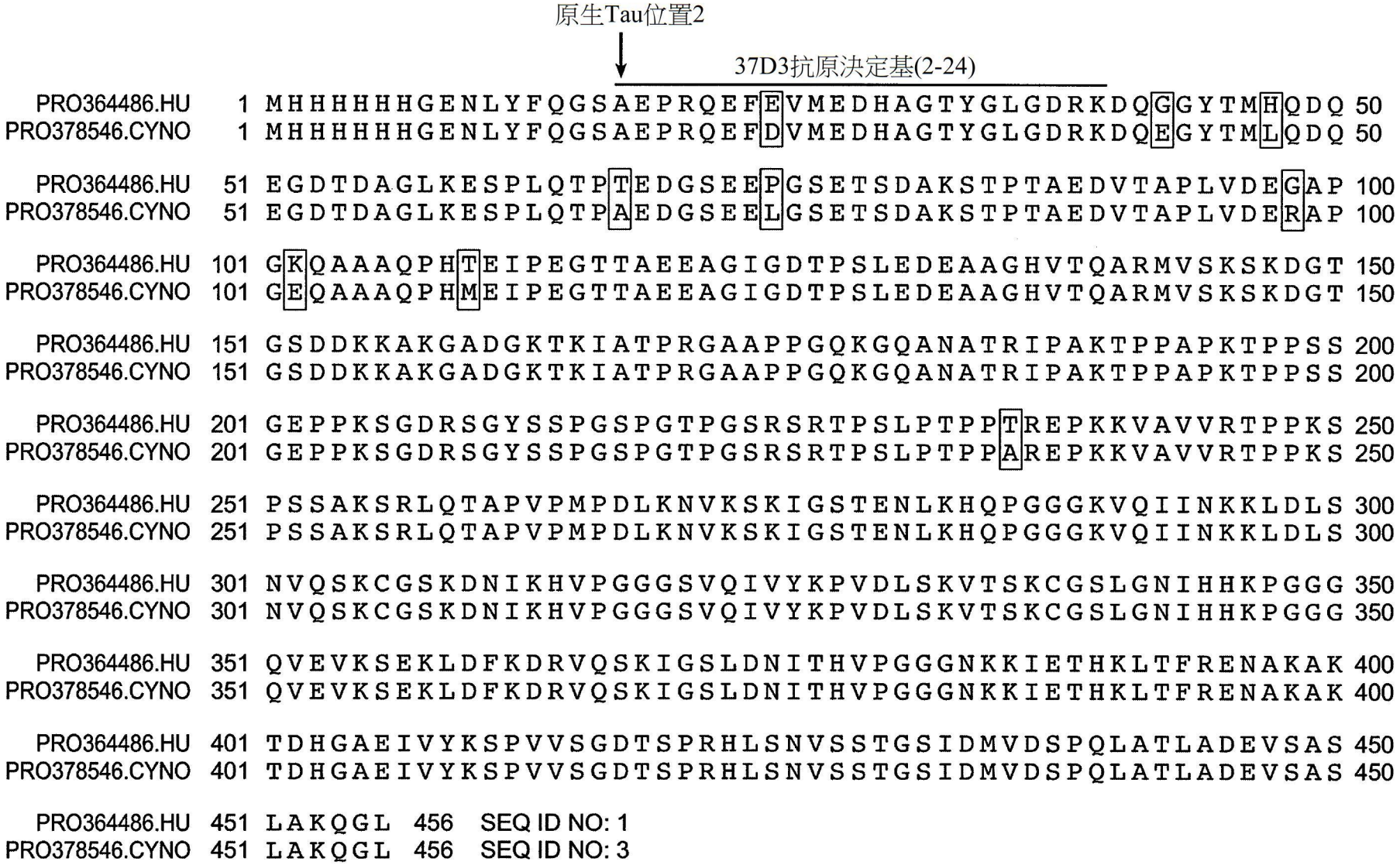

媒劑
寡tau + 對照IgG
寡tau + 37D3-hIgG1
寡tau + 37D3-hIgG4
寡tau + 37D3-hIgG4 [N297G]
-微神經膠質細胞
+微神經膠質細胞

【圖13B】

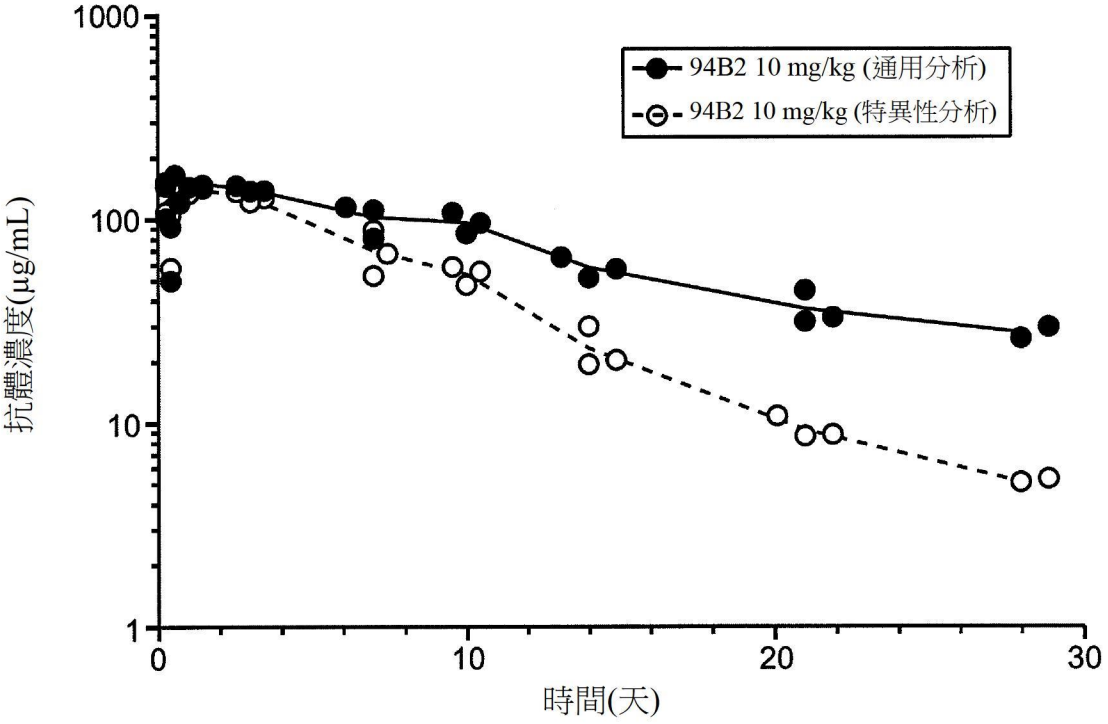

pTau 212/214海馬區積分OD
200000
150000
100000
50000
0
劑量效應
p<0.0001
劑量效應
p<0.0011
gp120 - 30mg/kg
37D3 - 3mg/kg
37D3 - 10mg/kg
37D3 - 30mg/kg
37D3 DANG - 3mg/kg
37D3 DANG - 10mg/kg
37D3 DANG - 30mg/kg

【圖14】

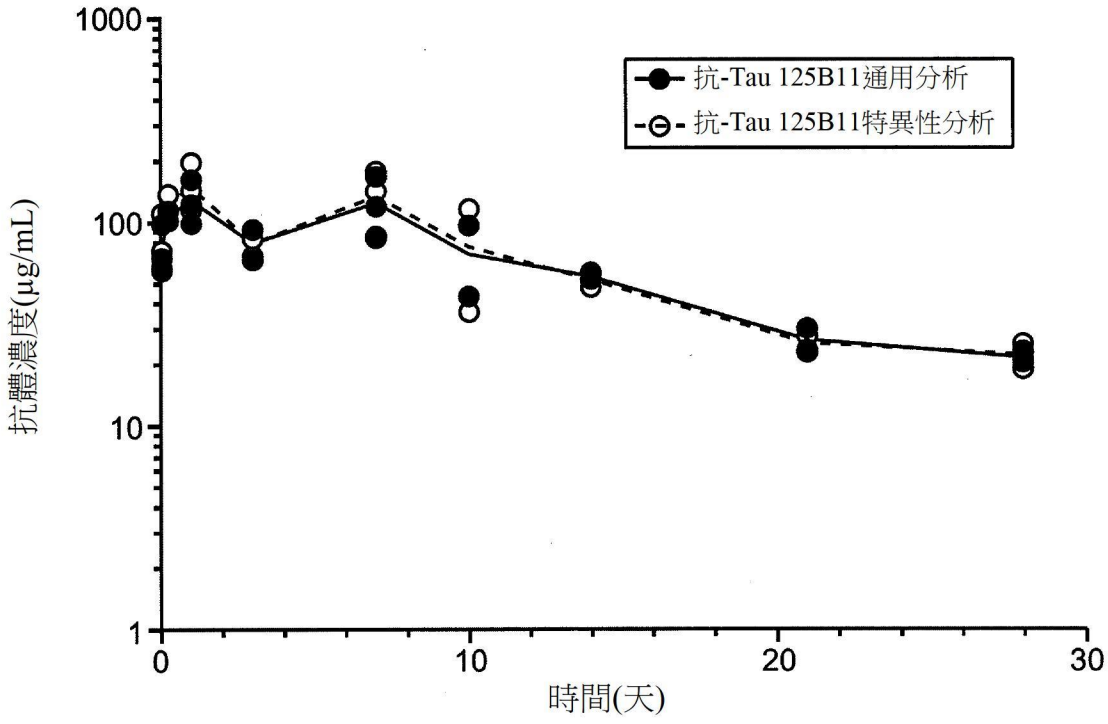
C252787DA.pdf
111148795
表單編號 A0101
第 25 頁，共 38 頁(發明圖式)



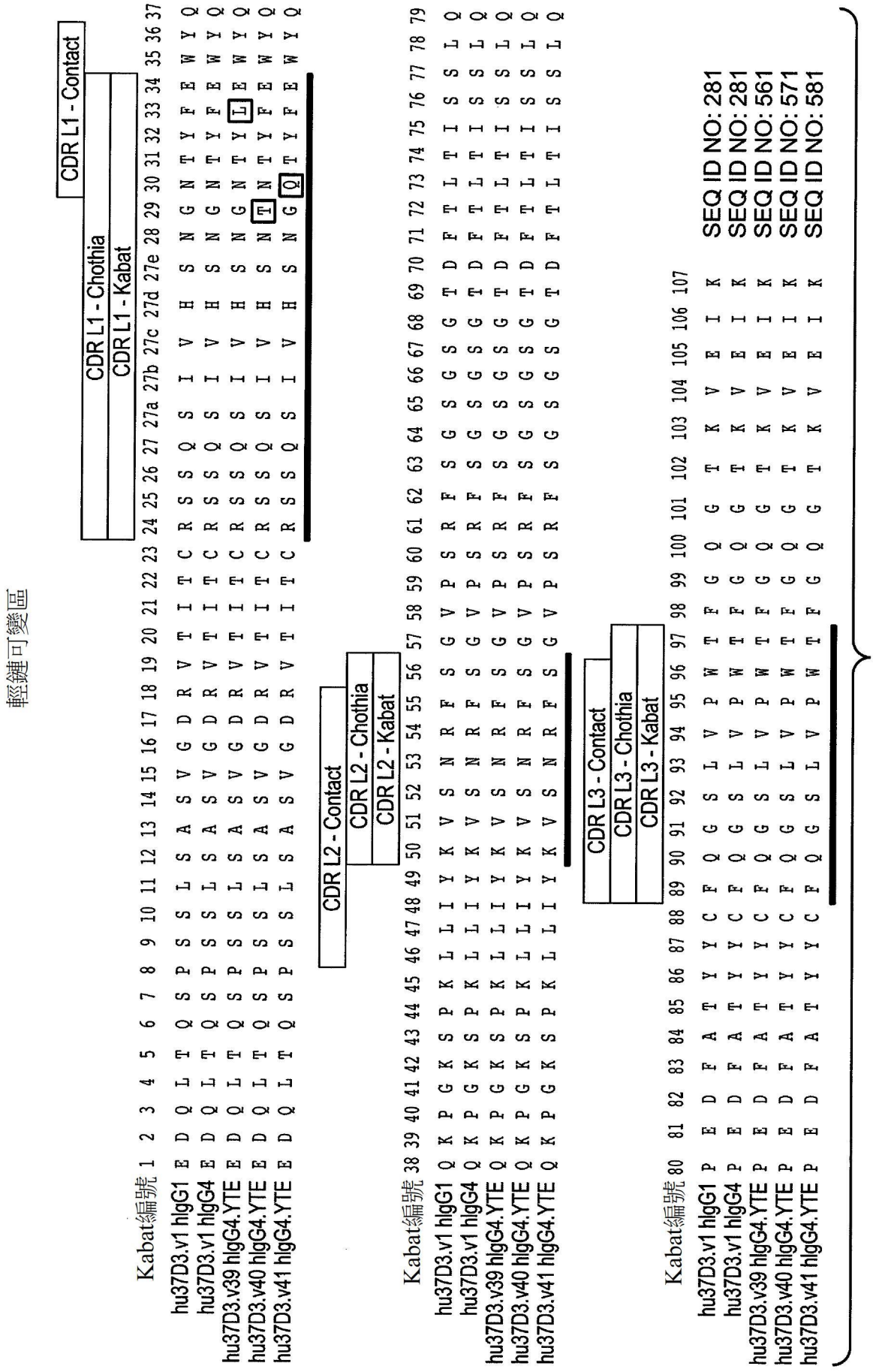
【圖15】


1000
100
10
1
0
10
20
30
抗體濃度(μg/mL)
時間(天)
94B2 10 mg/kg (通用分析)
94B2 10 mg/kg (特異性分析)

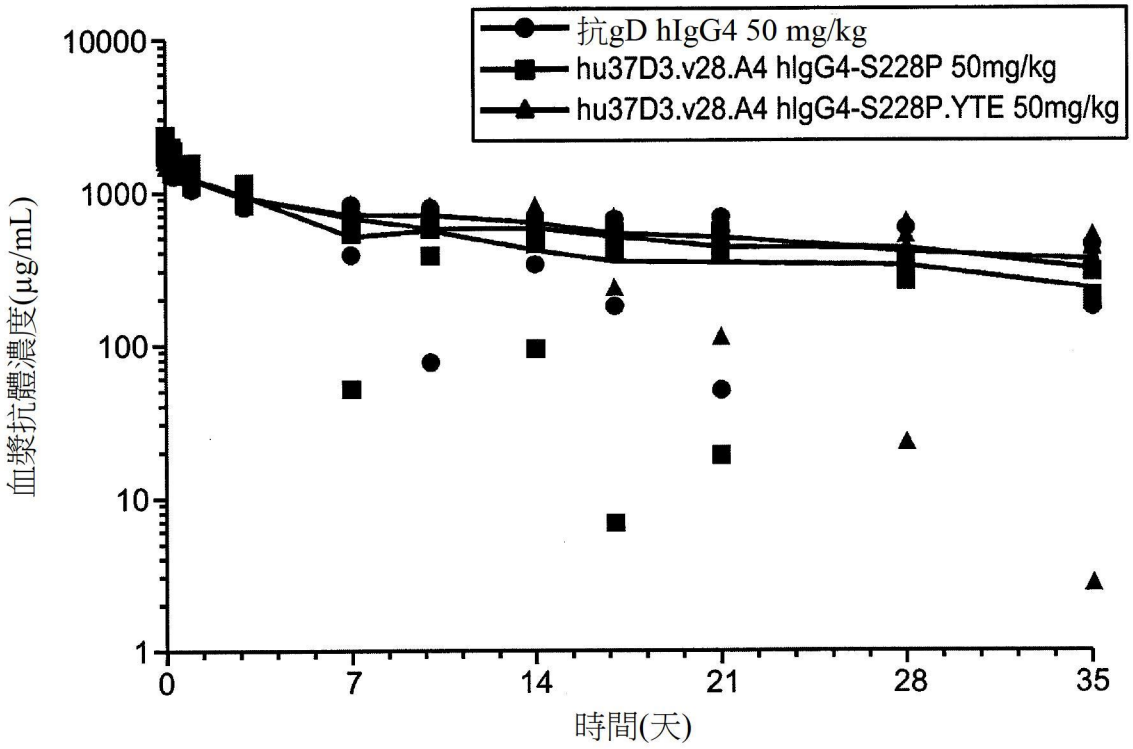
【圖16】


1000
100
10
1
0
10
20
30
抗體濃度(μg/mL)
時間(天)
抗-Tau 125B11通用分析
抗-Tau 125B11特異性分析

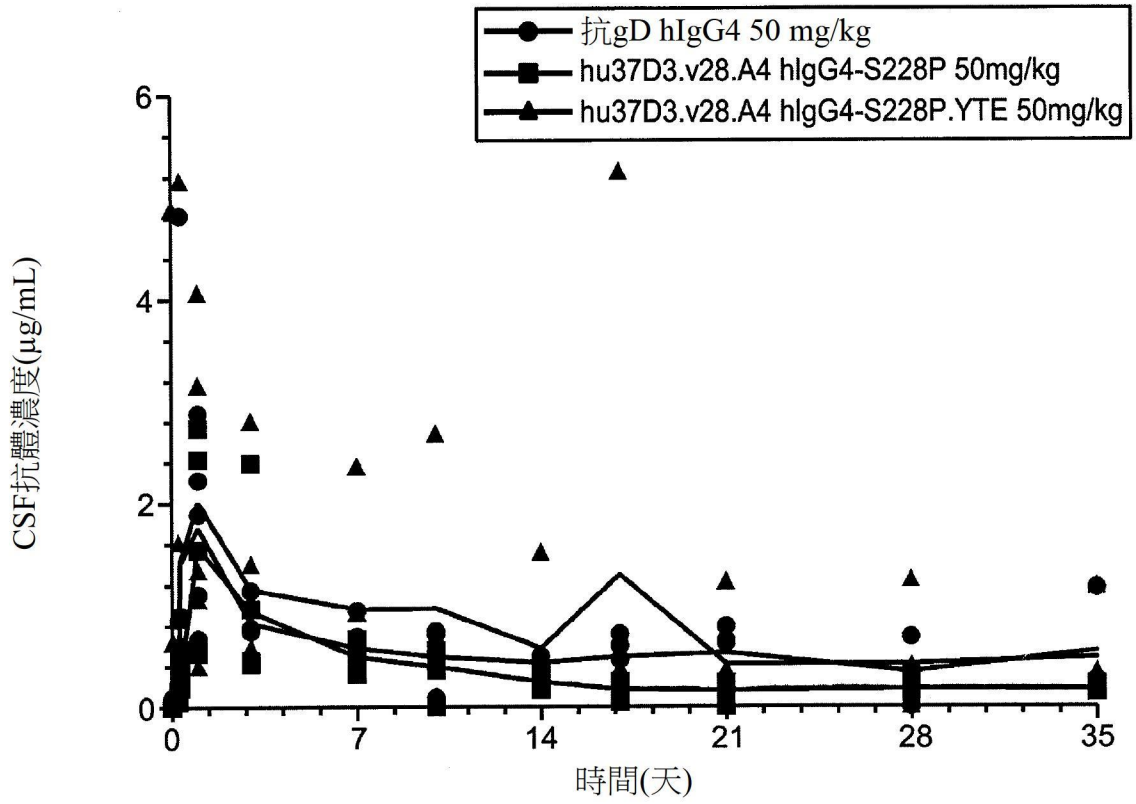
【圖17】


輕鏈可變區
CDR L1 - Contact
CDR L1 - Chothia
CDR L1 - Kabat
CDR L2 - Contact
CDR L2 - Chothia
CDR L2 - Kabat
CDR L3 - Contact
CDR L3 - Chothia
CDR L3 - Kabat
Kabat編號 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 27a 27b 27c 27d 27e 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37
hu37D3.v1 hlgG1 E D Q L T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R S S Q S I V H S N G N T Y F E W Y Q
hu37D3.v1 hlgG4 E D Q L T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R S S Q S I V H S N G N T Y F E W Y Q
hu37D3.v39 hlgG4.YTE E D Q L T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R S S Q S I V H S N G N T Y L E W Y Q
hu37D3.v40 hlgG4.YTE E D Q L T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R S S Q S I V H S N T N T Y F E W Y Q
hu37D3.v41 hlgG4.YTE E D Q L T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R S S Q S I V H S N G Q T Y F E W Y Q
Kabat編號 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79
hu37D3.v1 hlgG1 Q K P G K S P K L L I Y K V S N R F S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q
hu37D3.v1 hlgG4 Q K P G K S P K L L I Y K V S N R F S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q
hu37D3.v39 hlgG4.YTE Q K P G K S P K L L I Y K V S N R F S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q
hu37D3.v40 hlgG4.YTE Q K P G K S P K L L I Y K V S N R F S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q
hu37D3.v41 hlgG4.YTE Q K P G K S P K L L I Y K V S N R F S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q
Kabat編號 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107
hu37D3.v1 hlgG1 P E D F A T Y Y C F Q G S L V P W T F G Q G T K V E I K SEQ ID NO: 281
hu37D3.v1 hlgG4 P E D F A T Y Y C F Q G S L V P W T F G Q G T K V E I K SEQ ID NO: 281
hu37D3.v39 hlgG4.YTE P E D F A T Y Y C F Q G S L V P W T F G Q G T K V E I K SEQ ID NO: 561
hu37D3.v40 hlgG4.YTE P E D F A T Y Y C F Q G S L V P W T F G Q G T K V E I K SEQ ID NO: 571
hu37D3.v41 hlgG4.YTE P E D F A T Y Y C F Q G S L V P W T F G Q G T K V E I K SEQ ID NO: 581

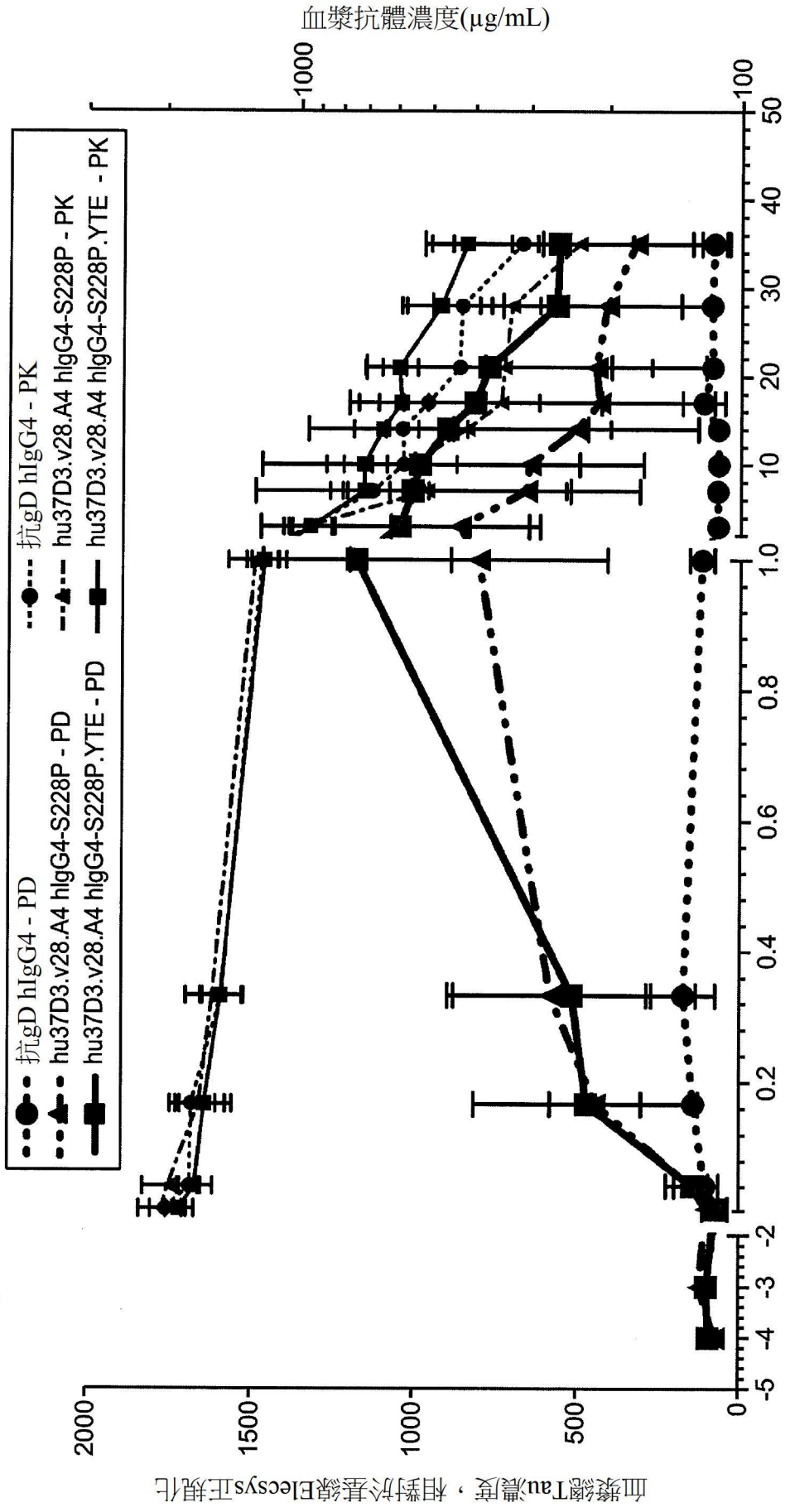
【圖18】


抗gD hIgG4 50 mg/kg
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P 50mg/kg
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE 50mg/kg
血漿抗體濃度(μg/mL)
10000
1000
100
10
1
0
7
14
21
28
35
時間(天)

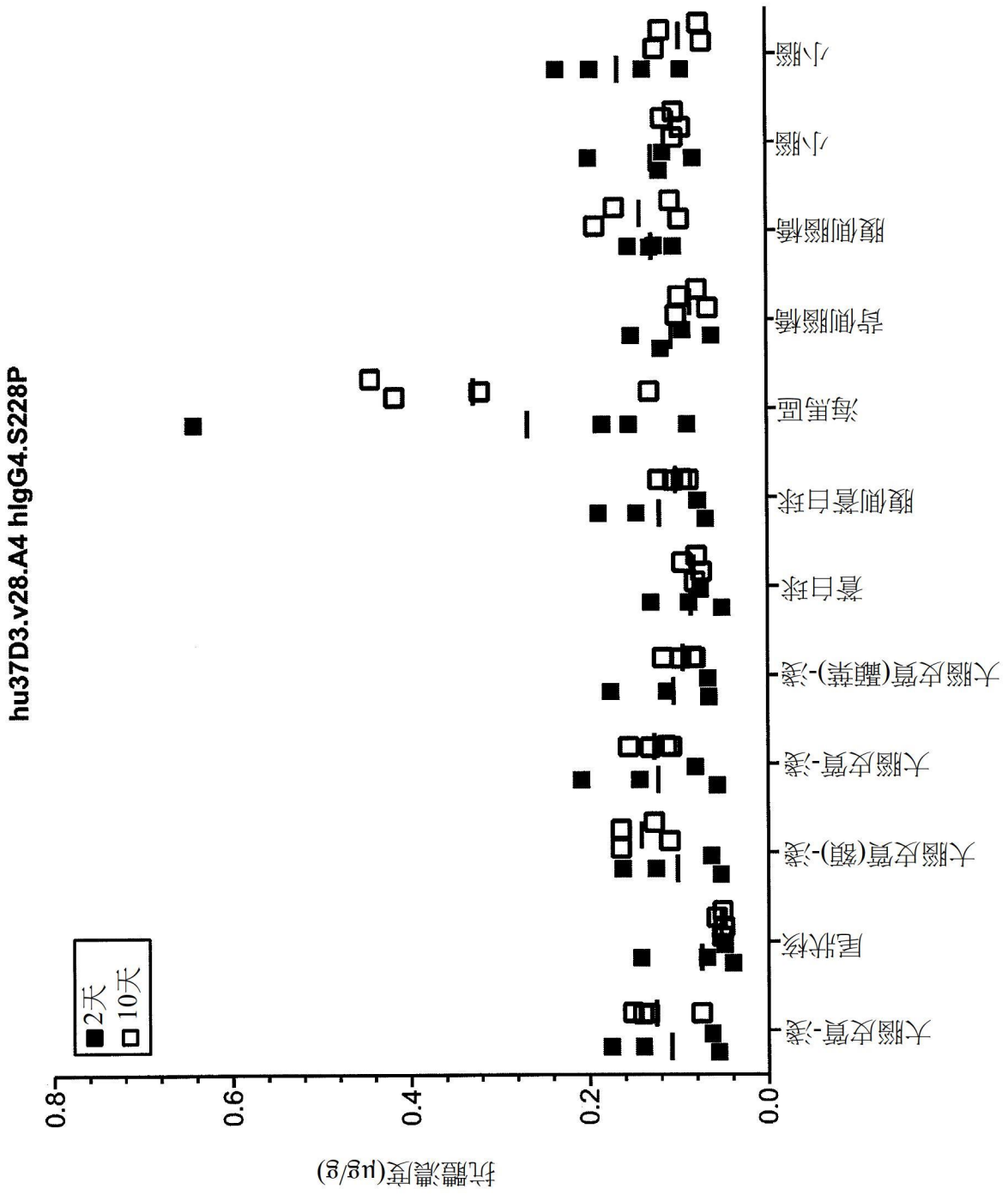
【圖19A】


抗gD hIgG4 50 mg/kg
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P 50mg/kg
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE 50mg/kg
CSF抗體濃度(μg/mL)
6
4
2
0
0
7
14
21
28
35
時間(天)

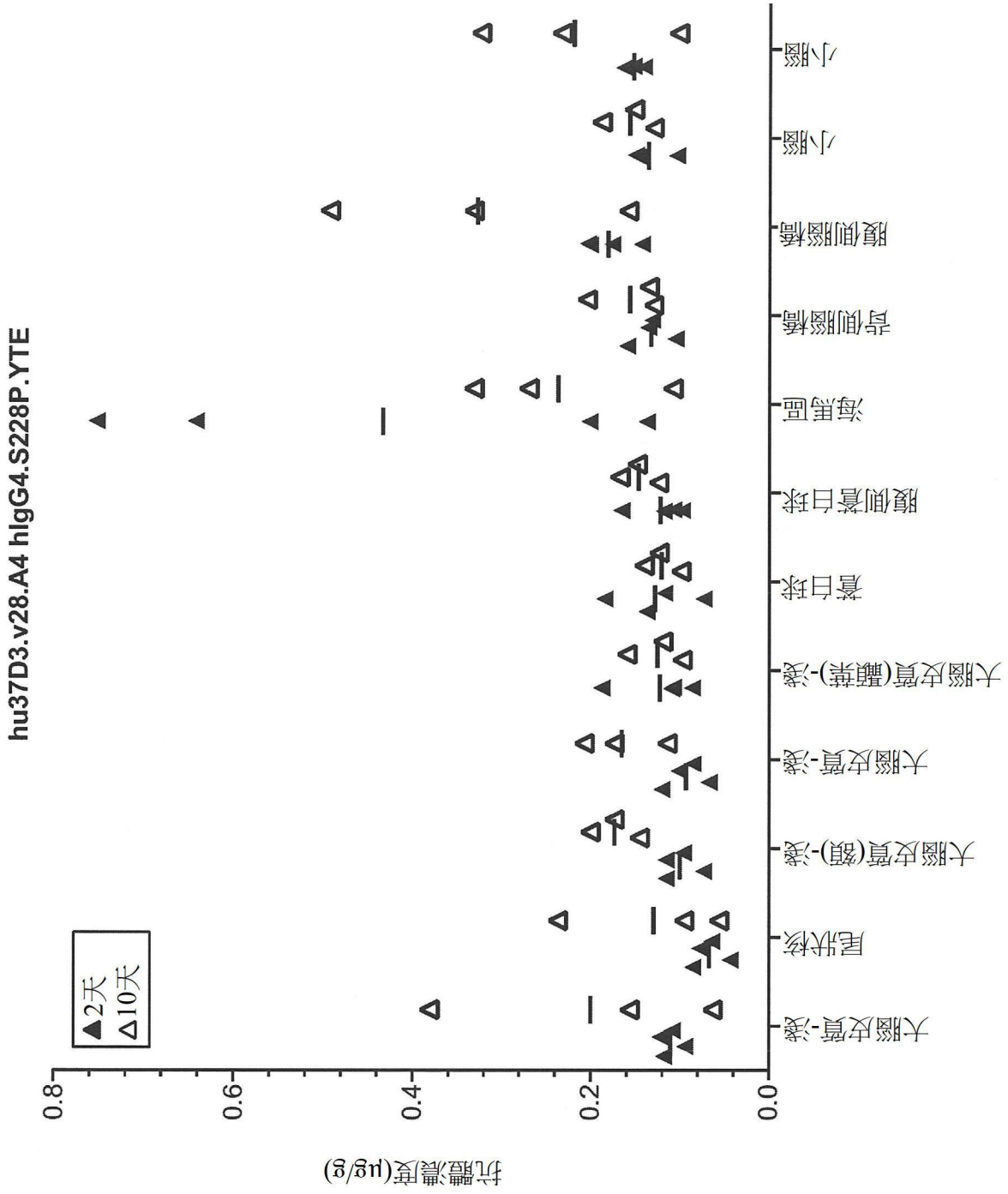
【圖19B】


血漿抗體濃度(μg/mL)
1000
100
50
40
30
20
10
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
-2
-3
-4
-5
時間(天)
抗gD hIgG4 - PK
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P - PK
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - PK
抗gD hIgG4 - PD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P - PD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - PD
血漿總Tau濃度，相對於基線Elecsys正規化
2000
1500
1000
500
0

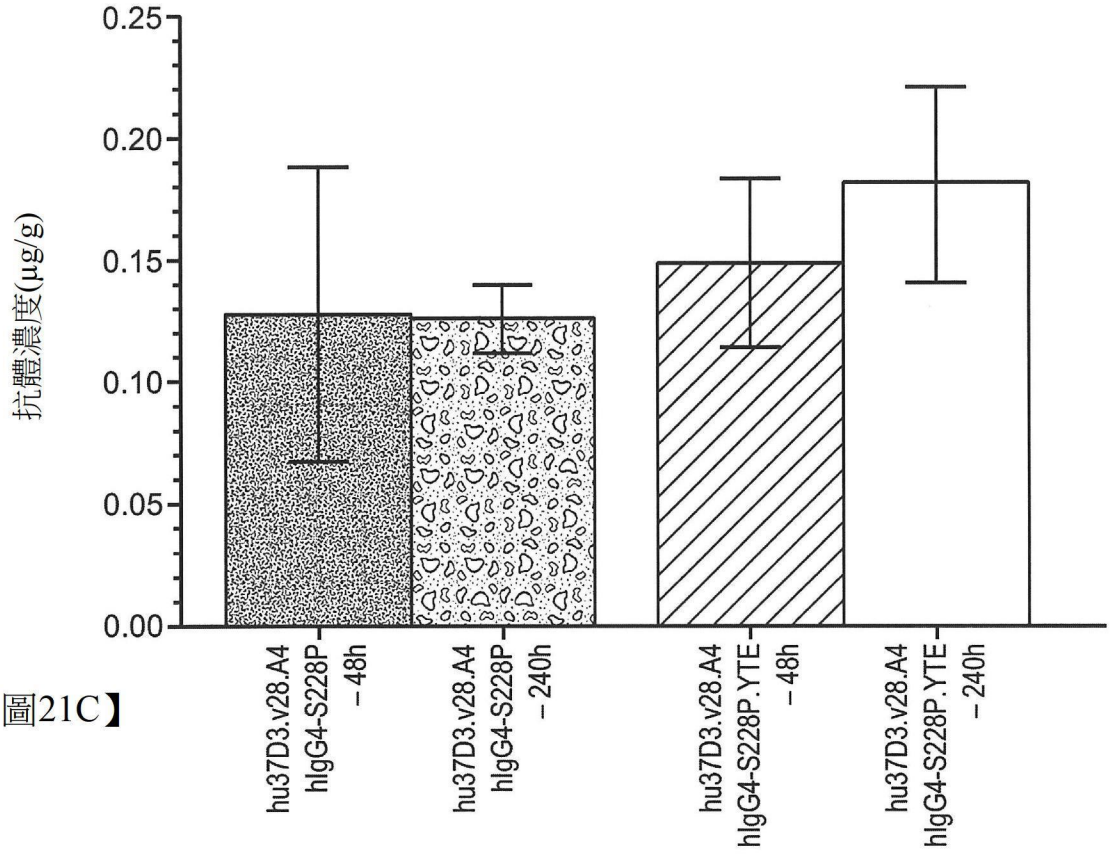
【圖20】


hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P
2天
10天
抗體濃度(μg/g)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
大腦皮質-淺
尾狀核
大腦皮質(額)-淺
大腦皮質-淺
大腦皮質(顳葉)-淺
蒼白球
腹側蒼白球
海馬區
背側腦橋
腹側腦橋
小腦
小腦

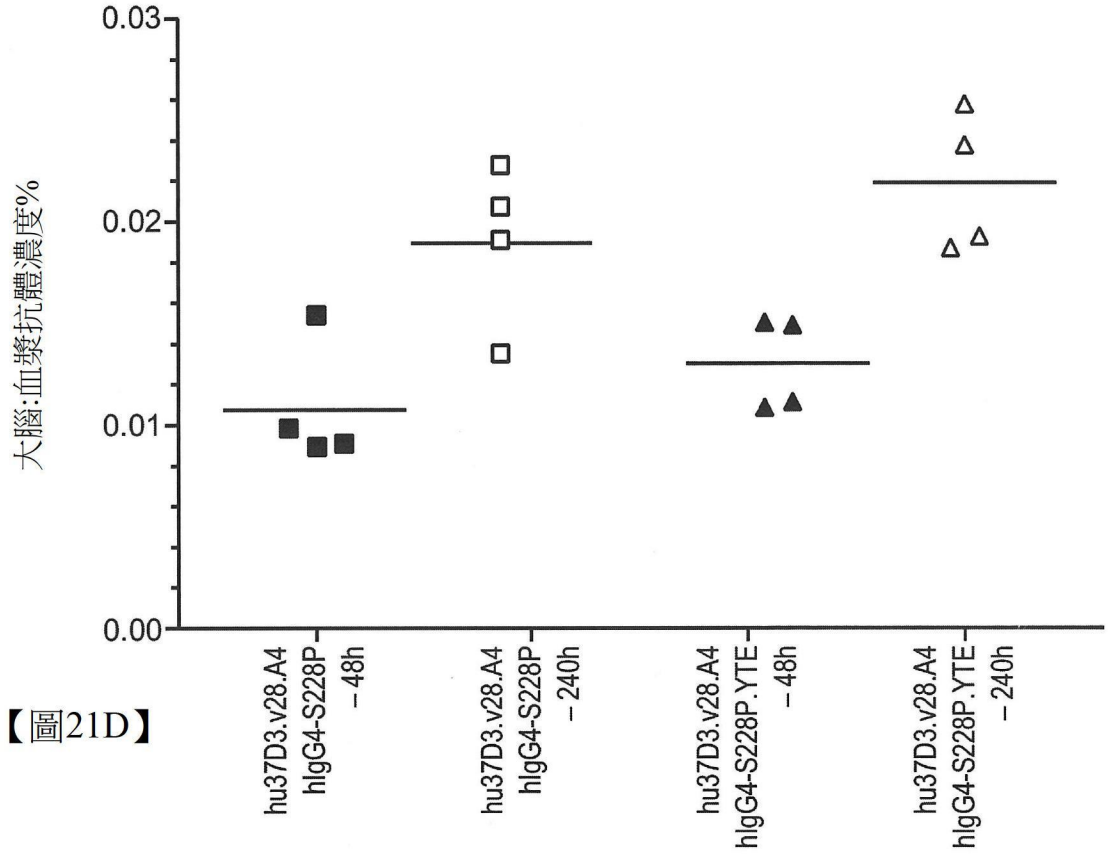
【圖21A】


hu37D3.v28.A4 hIgG4.S228P.YTE
▲2天
△10天
抗體濃度(μg/g)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
大腦皮質-淺
尾狀核
大腦皮質(額)-淺
大腦皮質-淺
大腦皮質(顳葉)-淺
蒼白球
腹側蒼白球
海馬區
背側腦橋
腹側腦橋
小腦
小腦

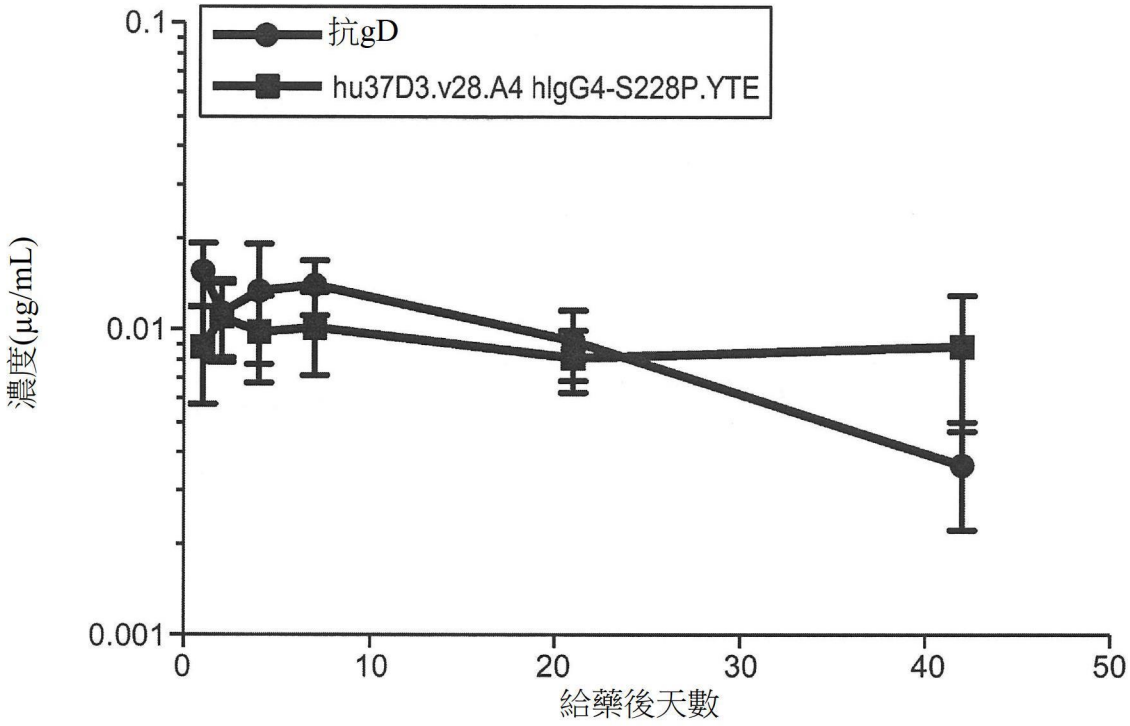
【圖21B】


抗體濃度(μg/g)
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
hu37D3.v28.A4 hlgG4-S228P – 48h
hu37D3.v28.A4 hlgG4-S228P – 240h
hu37D3.v28.A4 hlgG4-S228P.YTE – 48h
hu37D3.v28.A4 hlgG4-S228P.YTE – 240h

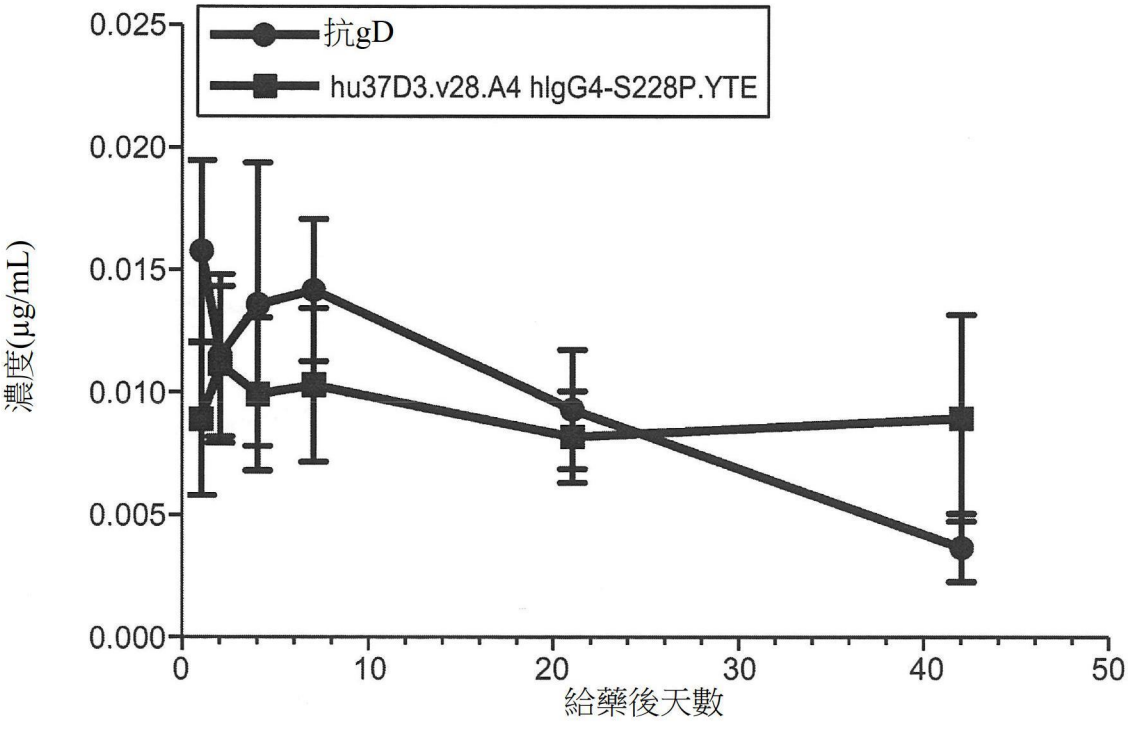
【圖21C】


大腦:血漿抗體濃度%
0.03
0.02
0.01
0.00
hu37D3.v28.A4 hlgG4-S228P – 48h
hu37D3.v28.A4 hlgG4-S228P – 240h
hu37D3.v28.A4 hlgG4-S228P.YTE – 48h
hu37D3.v28.A4 hlgG4-S228P.YTE – 240h

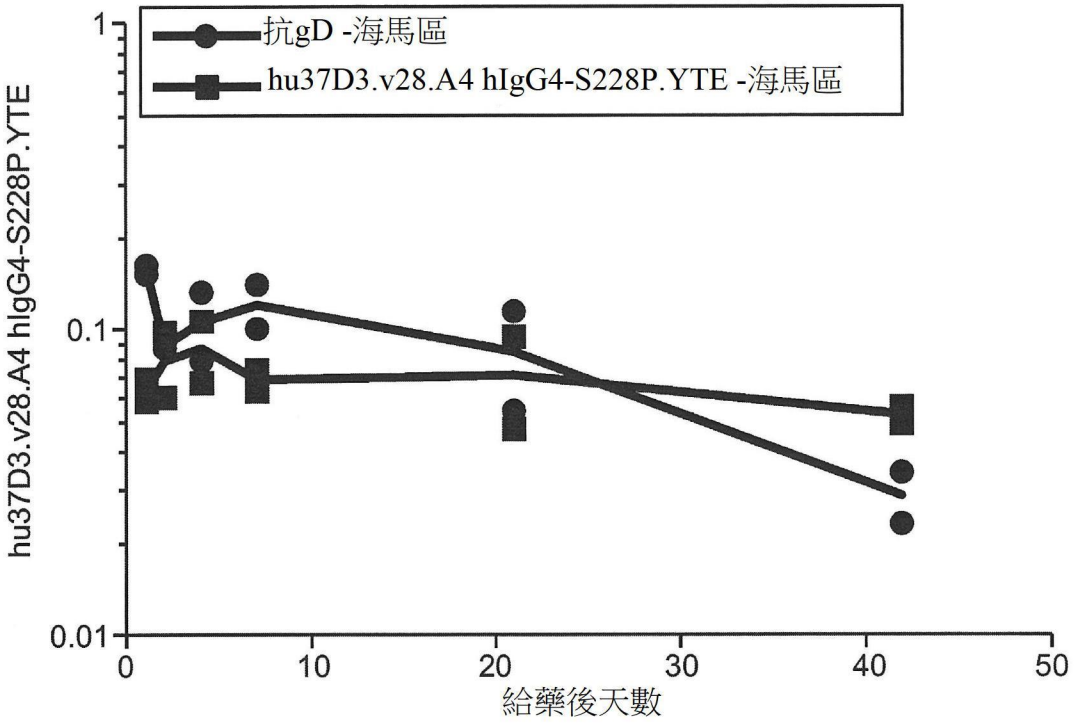
【圖21D】


抗gD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE
濃度(μg/mL)
0.1
0.01
0.001
0
10
20
30
40
50
給藥後天數

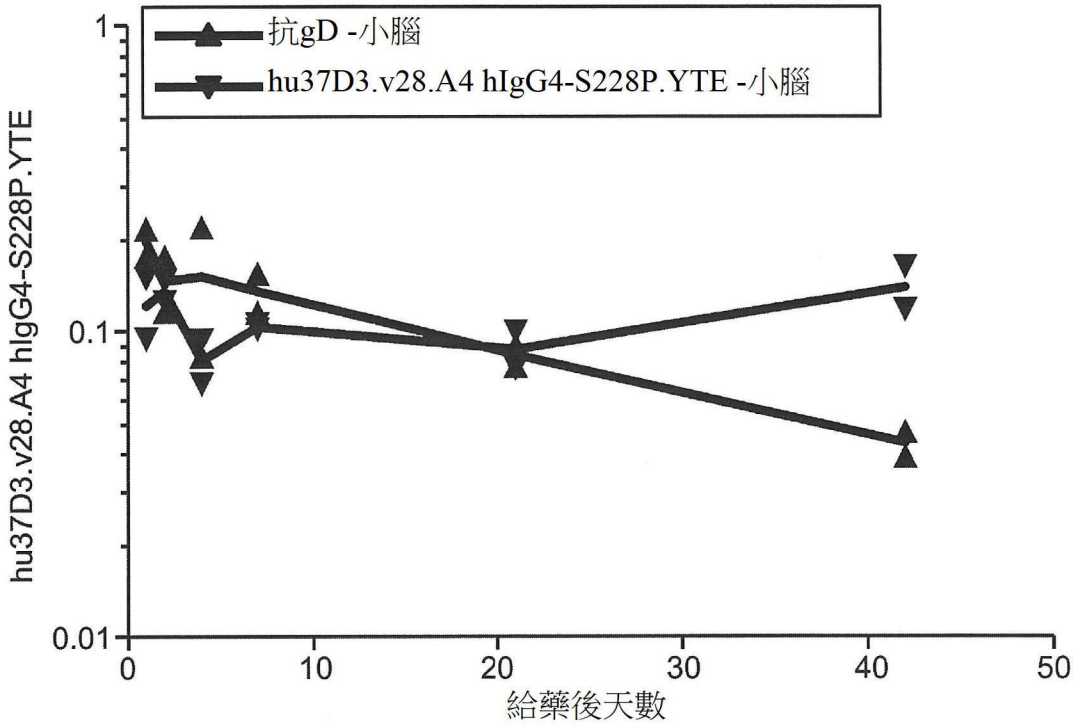
【圖22A】


抗gD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE
濃度(μg/mL)
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
0
10
20
30
40
50
給藥後天數

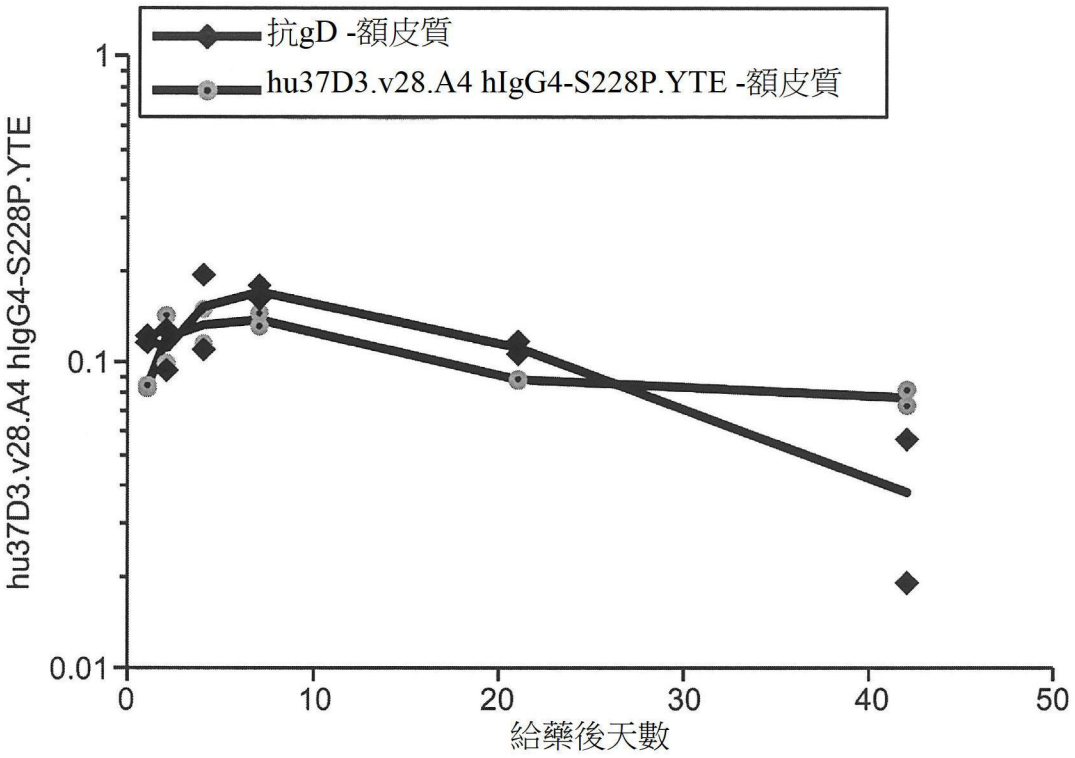
【圖22B】


抗gD -海馬區
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE -海馬區
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE
1
0.1
0.01
0
10
20
30
40
50
給藥後天數

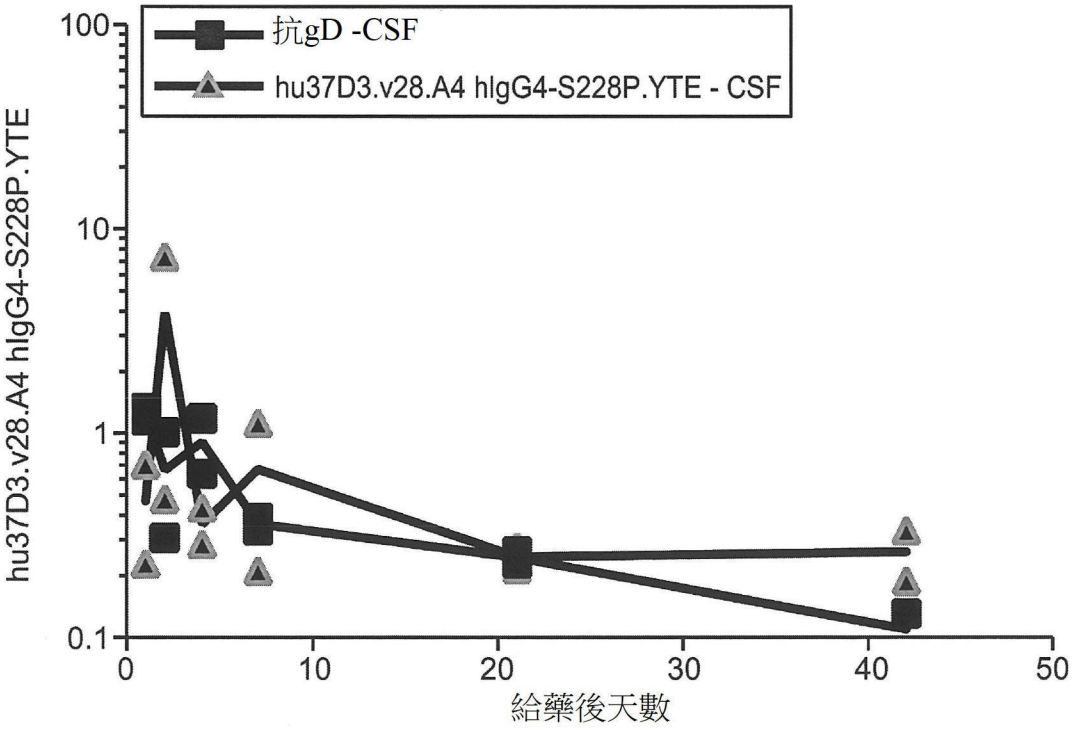
【圖23A】


抗gD -小腦
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE -小腦
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE
1
0.1
0.01
0
10
20
30
40
50
給藥後天數

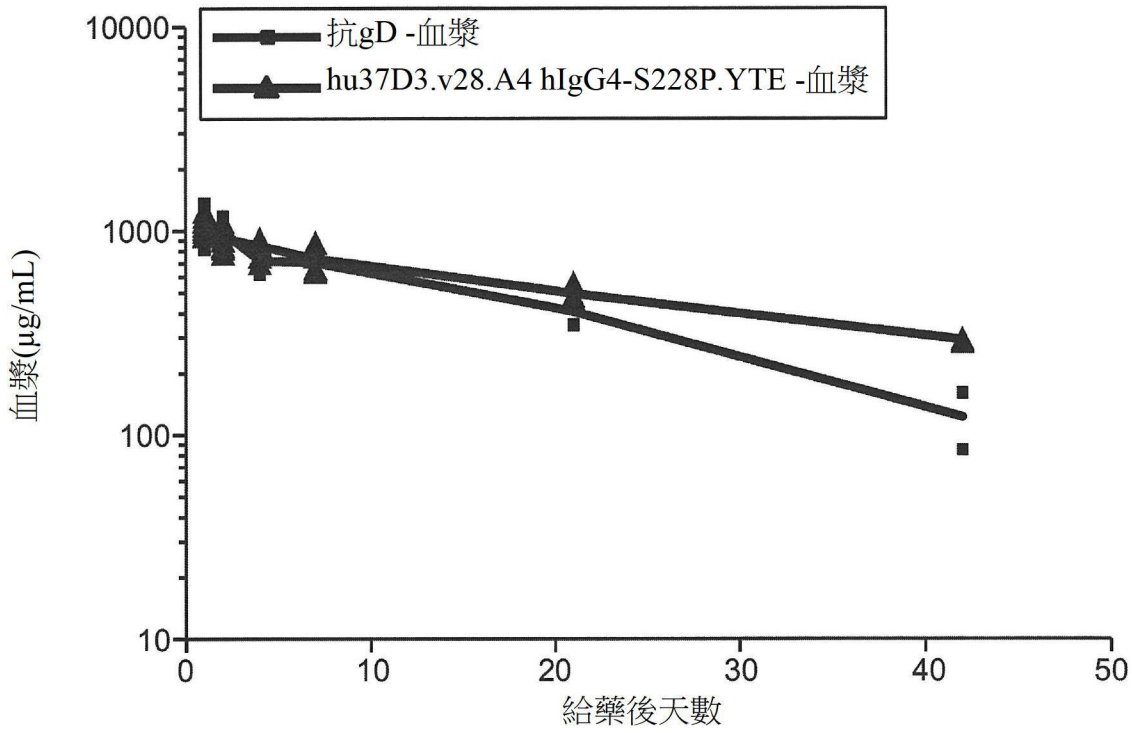
【圖23B】


抗gD -額皮質
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE -額皮質
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE
1
0.1
0.01
0
10
20
30
40
50
給藥後天數

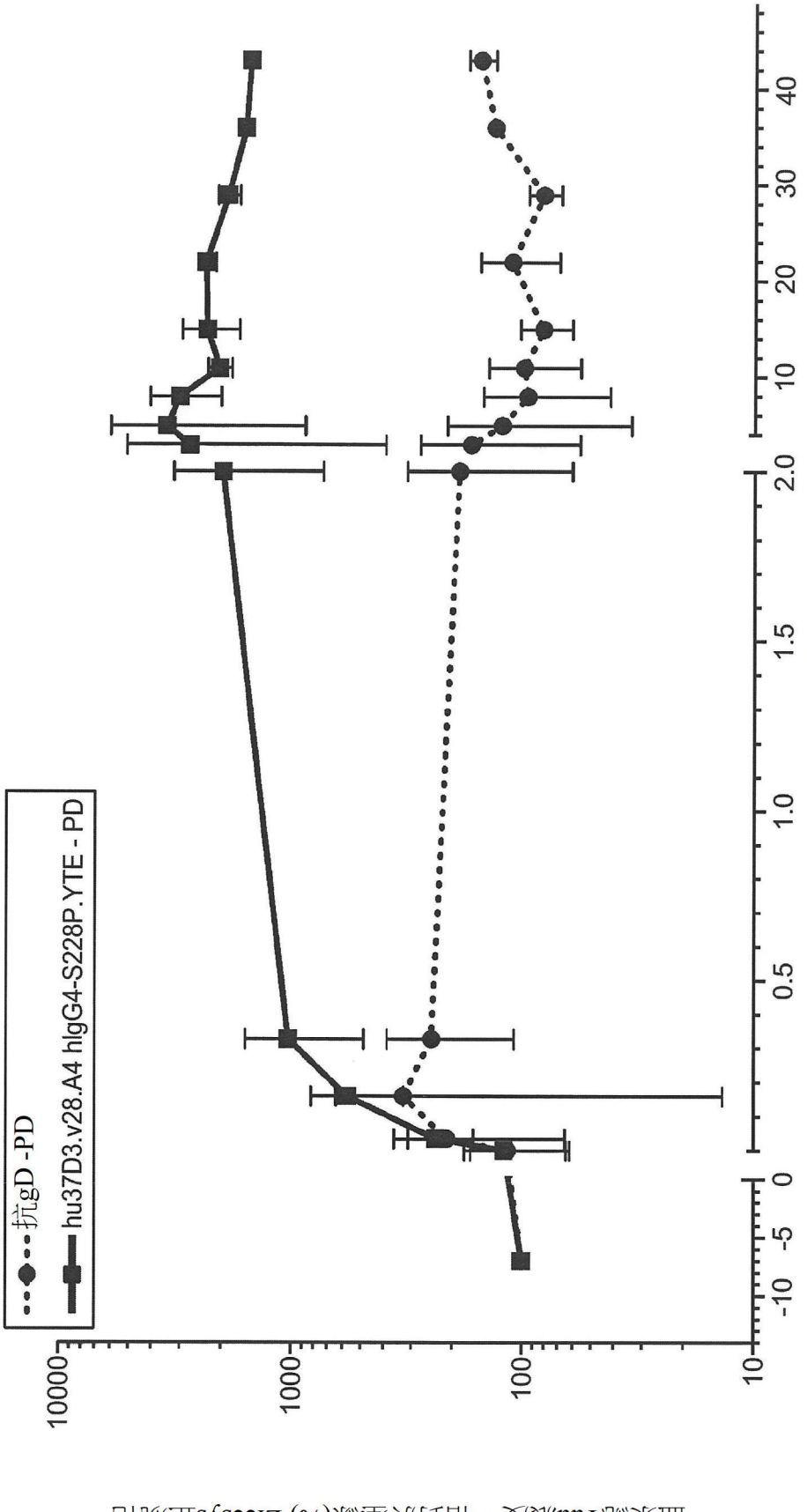
【圖23C】


抗gD -CSF
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - CSF
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE
100
10
1
0.1
0
10
20
30
40
50
給藥後天數

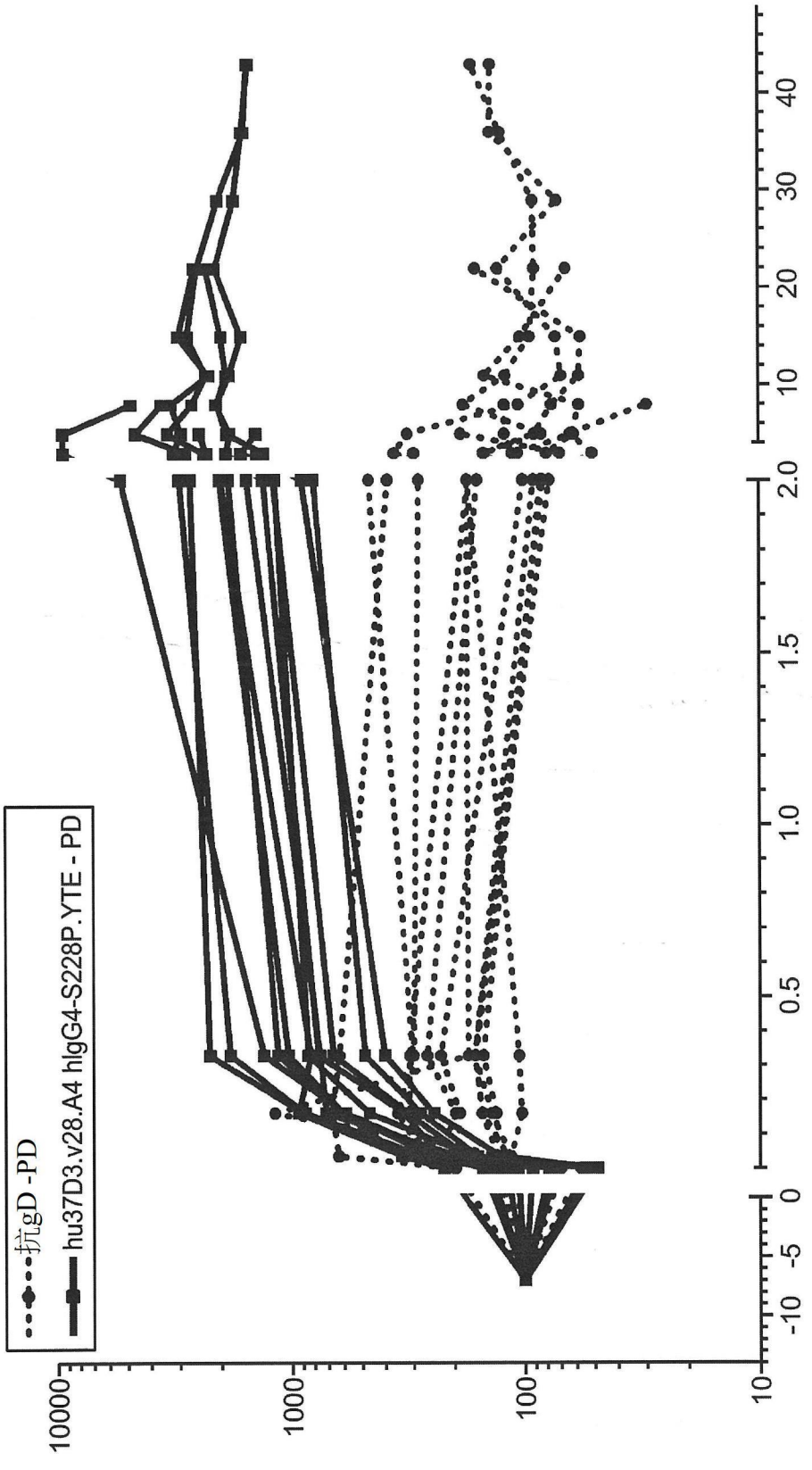
【圖23D】


抗gD -血漿
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE -血漿
血漿(μg/mL)
10000
1000
100
10
0
10
20
30
40
50
給藥後天數

【圖23E】


抗gD -PD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - PD
10000
1000
100
10
-10
-5
0
0.5
1.0
1.5
2.0
10
20
30
40
時間(天)
血漿總Tau濃度，相對於基線(%) Elecsys正規化

【圖24A】


抗gD -PD
hu37D3.v28.A4 hIgG4-S228P.YTE - PD
10000
1000
100
10
-10
-5
0
0.5
1.0
1.5
2.0
10
20
30
40
時間(天)
血漿總Tau濃度，相對於基線(%) Elecsys正規化

【圖24B】