

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年5月9日(2013.5.9)

【公表番号】特表2012-522754(P2012-522754A)

【公表日】平成24年9月27日(2012.9.27)

【年通号数】公開・登録公報2012-039

【出願番号】特願2012-502694(P2012-502694)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|--------|-----------|
| C 0 7 K | 14/47 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/00 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/395 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 39/385 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 9/127 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/12 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/34 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/48 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/14 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/28 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/24 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/26 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/08 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/14 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/16 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 25/28 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 21/02 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 21/04 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/04 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) |
| C 0 7 K | 16/18 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 5/10 | (2006.01) |
| G 0 1 N | 33/53 | (2006.01) |
| C 1 2 N | 15/02 | (2006.01) |
| C 1 2 P | 21/08 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|--------|-------|
| C 0 7 K | 14/47 | Z N A |
| A 6 1 K | 39/00 | H |
| A 6 1 K | 39/395 | N |
| A 6 1 K | 39/385 | |
| A 6 1 K | 9/127 | |
| A 6 1 K | 47/12 | |
| A 6 1 K | 47/34 | |
| A 6 1 K | 47/48 | |
| A 6 1 K | 47/14 | |
| A 6 1 K | 47/28 | |
| A 6 1 K | 47/24 | |
| A 6 1 K | 47/26 | |
| A 6 1 K | 45/00 | |

A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 37/04
A 6 1 P 43/00 1 2 1
C 0 7 K 16/18
C 1 2 N 5/00 1 0 2
G 0 1 N 33/53 D
C 1 2 N 15/00 C
C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月21日(2013.3.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

タウタンパク質から得ることができ、かつリポソームの脂質二重層への挿入を容易にする親油性または疎水性部分との連結を介して改変された、抗原性ペプチドであって、リポソーム表面上に高度に反復性のアレイで提示されるようにリポソーム中で再構築される、抗原性ペプチド。

【請求項2】

アミノ酸残基5個～25個からなるか、その機能的断片である、請求項1記載のペプチド。

【請求項3】

コンフォメーション特異的および/またはT細胞非依存的免疫応答を誘発することができる、請求項1または2記載のペプチド。

【請求項4】

(a) SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:2のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ生物活性を有する、または

(b) SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:3のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ生物活性を有する、または

(c) SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:4のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ生物活性を有する、または

(d) SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:5のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ生物活性を有する、または

(e) SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:6のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ生物活性を有する、または

(f) SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:7のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ生物活性を有する、または

(g) SEQ ID NO:8のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ生物活性を有する、または

(h) SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:9のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ生物活性を有する、前記請求項いずれか一項記載のペプチドまたは断片。

【請求項 5】

タウタンパク質が

(a) SEQ ID NO:2と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:2の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:2のアミノ酸残基18位 (P-Tyr₁₈) に対応するアミノ酸残基がリン酸化されている (T1)、または

(b) SEQ ID NO:3と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:3の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:3のアミノ酸残基212位 (P-Thr₂₁₂) および214位 (P-Ser₂₁₄) に対応するアミノ酸残基の少なくとも1個、特に少なくとも2個がリン酸化されている、または

(c) SEQ ID NO:4と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:4の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:4のアミノ酸残基202位 (P-Ser₂₀₂) および205位 (P-Thr₂₀₅) に対応するアミノ酸残基の少なくとも1個、特に少なくとも2個がリン酸化されている、または

(d) SEQ ID NO:5と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:5の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:5のアミノ酸残基396位 (P-Ser₃₉₆) および404位 (P-Ser₄₀₄) に対応するアミノ酸残基の少なくとも1個、しかしとりわけ全てがリン酸化されている、または

(e) SEQ ID NO:6と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:6の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:6のアミノ酸残基404位 (P-Ser₄₀₄) および409位 (P-Ser₄₀₉) に対応するアミノ酸残基の少なくとも1個、しかしとりわけ全てがリン酸化されている、または

(f) SEQ ID NO:7と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:7の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:7のアミノ酸残基202位 (P-Ser₂₀₂)、205位 (P-Thr₂₀₅)、212位 (P-Thr₂₁₂)、および214位 (P-Ser₂₁₄) に対応するアミノ酸残基の少なくとも1個、特に少なくとも2個、特に少なくとも3個、しかしとりわけ全てがリン酸化されている、または

(g) SEQ ID NO:8と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:8の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:8のアミノ酸残基409位 (P-Ser₄₀₉) に対応するアミノ酸残基がリン酸化されている、または

(h) SEQ ID NO:9と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:9の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:9のアミノ酸残基404位 (P-Ser₄₀₄) に対応するアミノ酸残基がリン酸化されている、または

(i) SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8またはSEQ ID NO:9のアミノ酸配列を有する、

前記請求項のいずれか一項記載のペプチドまたは断片。

【請求項 6】

タウオパチーなどの神経変性障害、特にアルツハイマー病の処置において用いるための、前記請求項のいずれか一項記載のペプチドもしくは断片、またはそれらの組み合わせ。

【請求項 7】

前記請求項のいずれか一項記載の抗原性ペプチド、特にその機能的断片またはその変種ペプチド断片を含むSEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、およびSEQ ID NO:9に与えられるアミノ酸配列を含む抗原性ペプチドによって、適した動物を免疫することによって得ることができる、抗体、特にモノクローナル抗体またはその機能的部分。

【請求項 8】

(a) 2010年3月3日にDSM ACC3043として寄託されたハイブリドーマ細胞株AC1-41-Ab1；
(b) 2010年3月10日にDSM ACC3044として寄託されたハイブリドーマ細胞株2B6；
(c) 2010年3月10日にDSM ACC3045として寄託されたハイブリドーマ細胞株3A8；
(d) 2010年3月10日にDSM ACC3046として寄託されたハイブリドーマ細胞株4C1；
(e) 2010年3月10日にDSM ACC3047として寄託されたハイブリドーマ細胞株5D10A3；
(f) 2010年3月10日にDSM ACC3048として寄託されたハイブリドーマ細胞株6C10；
(g) 2010年3月10日にDSM ACC3049として寄託されたハイブリドーマ細胞株6H1；または
(h) 2010年3月10日にDSM ACC3050として寄託されたハイブリドーマ細胞株7C2

によって產生された抗体の特徴的特性を有する、前記請求項のいずれか一項記載の抗体、特にモノクローナル抗体またはその機能的部分。

【請求項 9】

タウタンパク質上のエピトープ、特にリン酸化された病理的タウタンパク質コンフォーマーのエピトープ、特にSEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、およびSEQ ID NO:9に与えられる配列の群から選択されるペプチド配列ならびにその変種ペプチド断片によって表されるまたはそれらに含まれるエピトープに、直接かつ特異的に結合する、前記請求項のいずれか一項記載の抗体、特にモノクローナル抗体またはその機能的部分。

【請求項 10】

ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体またはその機能的部分である、前記請求項のいずれか一項記載の抗体。

【請求項 11】

請求項1~6のいずれか一項記載のペプチドもしくは断片、またはその組み合わせと、任意で薬学的に許容されるアジュバントおよび/または免疫調節剤とを含む、または請求項7~10のいずれか一項記載の抗体を薬学的に許容される担体と共に含む、薬学的組成物。

【請求項 12】

タウオパチーなどの神経変性障害、特にアルツハイマー病の処置において用いるための、請求項11記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

アルツハイマー病、クロイツフェルト-ヤコブ病、ボクサー認知症、ダウン症候群、ゲルストマン-ストロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、およびブリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷が含まれるがこれらに限定されるわけではない、タウとアミロイド病態の同時存在を示す疾患または障害、ならびに筋萎縮性側索硬化症/グアムのパーキンソニズム-認知症複合、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、皮質基底核変性、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に連鎖したパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハレルフォルデン-スパツ病、多系統萎縮症、C型ニーマン-ピック病、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型老年認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィーが含まれるがこれらに限定されるわけではない明確なアミロイド病態を示さないさらなる疾患または障害が含まれる、神経変性疾患または障害の不均一

な群を含むタウオパチーにおける主な脳の病態である神経原線維病変の形成によって引き起こされるまたは神経原線維病変の形成に関連する疾患および障害の処置において使用するための、請求項12記載の薬学的組成物。

【請求項14】

患者におけるタウタンパク質関連疾患、障害、もしくは状態を検出する、または患者におけるタウタンパク質関連疾患、障害、または状態に対する素因を検出する方法であって、以下の工程が含まれる、試料中でタウタンパク質のエピトープに対するモノクローナル抗体またはその活性断片の免疫特異的結合を検出する段階を含む、方法：

- (a) タウ抗原を含有することが疑われる試料を、タウタンパク質のエピトープに結合する請求項7～10のいずれか一項記載の抗体に接触させる工程；
- (b) 抗体をタウ抗原に結合させて、免疫複合体を形成させる工程；
- (c) 免疫複合体の形成を検出する工程；
- (d) 免疫複合体の有無を、試料におけるタウ抗原の有無と相關させる工程；および
- (e) 正常対照値と比較して凝集体の量が増加していれば、患者がタウタンパク質関連疾患または状態に罹患しているまたは発症のリスクを有することが示される、免疫複合体の量を正常対照値と比較する工程。

【請求項15】

以下の段階を含む、前記請求項のいずれか一項記載の抗体または薬学的組成物による処置後の患者における微小残存疾患をモニターする方法：

- (a) タウ抗原を含有することが疑われる試料を、タウタンパク質のエピトープに結合する、請求項7～10のいずれか一項記載の抗体に接触させる段階；
- (b) 抗体をタウ抗原に結合させて、免疫複合体を形成させる段階；
- (c) 免疫複合体の形成を検出する段階；
- (d) 免疫複合体の有無を、試料におけるタウ抗原の有無と相關させる段階；および
- (e) 正常対照値と比較して凝集体の量が増加していれば、患者が微小残存疾患になおも罹患していることが示される、免疫複合体の量を正常対照値と比較する段階。

【請求項16】

以下の段階を含む前記請求項のいずれか一項記載の抗体または薬学的組成物によって処置される患者の応答性を予測する方法：

- (a) タウ抗原を含有することが疑われる試料を、タウタンパク質のエピトープに結合する、請求項7～10のいずれか一項記載の抗体に接触させる段階；
- (b) 抗体をタウ抗原に結合させて、免疫複合体を形成させる段階；
- (c) 免疫複合体の形成を検出する段階；および
- (d) 免疫複合体の有無を、試料におけるタウ抗原の有無と相關させる段階；
- (e) 凝集体の量が減少すれば、患者が処置に応答する高い潜在性を有することが示される、処置の開始の前後で免疫複合体の量を比較する段階。

【請求項17】

請求項7～10のいずれか一項記載の抗体を含むタウタンパク質関連疾患、障害、または状態を検出および診断するための、試験キット。

【請求項18】

SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、およびSEQ ID NO:9に与えられる配列の群から選択されるペプチド配列、ならびにその変種ペプチド断片によって表されるまたはそれらに含まれる、エピトープ。

【請求項19】

請求項7～10のいずれか一項記載の抗体を產生する細胞株。

【請求項20】

- (a) 2010年3月3日に、DSM ACC3043として寄託されたハイブリドーマ細胞株AC1-41-Ab1である、
- (b) 2010年3月10日に、DSM ACC3044として寄託されたハイブリドーマ細胞株2B6である、
- (c) 2010年3月10日に、DSM ACC3045として寄託されたハイブリドーマ細胞株3A8である、

(d) 2010年3月10日に、DSM ACC3046として寄託されたハイブリドーマ細胞株4C1である、
(e) 2010年3月10日に、DSM ACC3047として寄託されたハイブリドーマ細胞株5D10A3である、

(f) 2010年3月10日に、DSM ACC3048として寄託されたハイブリドーマ細胞株6C10である、

(g) 2010年3月10日に、DSM ACC3049として寄託されたハイブリドーマ細胞株6H1である、または

(h) 2010年3月10日に、DSM ACC3050として寄託されたハイブリドーマ細胞株7C2である、請求項19記載の細胞株。

【請求項21】

(a) 神経変性障害、

(b) 神経原線維病変の形成によって引き起こされるまたは神経原線維病変の形成に関連し、タウとアミロイド病態の同時存在を示す疾患または障害、または

(c) アルツハイマー病、クロイツフェルト-ヤコブ病、ボクサー認知症、ダウン症候群、ゲルストマン-ストロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、およびプリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、ならびに筋萎縮性側索硬化症／グアムのパーキンソニズム-認知症複合、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、皮質基底核変性、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に連鎖したパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハレルフォルデン-スパツ病、多系統萎縮症、C型ニーマン-ピック病、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型老年認知症(tangle only dementia)、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィーが含まれるがこれらに限定されるわけではない明確なアミロイド病態を示さないさらなる疾患または障害

の処置において用いるための薬剤の調製のための、請求項1～6のいずれか一項記載のペプチドもしくは断片、または請求項7～10のいずれか一項記載の抗体、または請求項11～13のいずれか一項記載の薬学的組成物の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0105

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0105】

[本発明1001]

タウタンパク質から得ることができ、かつ担体への付着を通しておよび／または担体への再構成を通して改変された、抗原性ペプチドまたはその機能的断片。

[本発明1002]

タウタンパク質の主要な病理学的リン酸化エピトープを模倣するリン酸化ペプチドである、本発明1001の抗原性ペプチドまたは断片。

[本発明1003]

担体がアジュバントとしての機能性も有する、本発明1001または1002のペプチドまたは断片。

[本発明1004]

担体がリポソームである、前記本発明のいずれかのペプチドまたは断片。

[本発明1005]

リポソーム担体の脂質二重層への挿入を容易にする親油性または疎水性部分との連結を介してさらに改変される、前記本発明のいずれかのペプチドまたは断片。

[本発明1006]

親油性または疎水性部分が、脂肪酸、トリグリセリド、ジグリセリド、ステロイド、スフィンゴリピド、糖脂質、またはリン脂質である、前記本発明のいずれかのペプチドまたは断片。

[本発明1007]

親水性または疎水性部分が脂肪酸、特に炭素原子少なくとも10個、特に炭素原子少なくとも12個、特に炭素原子少なくとも16個の炭素骨格を有する脂肪酸である、前記本発明のいずれかのペプチドまたは断片。

[本発明1008]

疎水性部分がパルミチン酸である、前記本発明のいずれかのペプチドまたは断片。

[本発明1009]

親水性または疎水性部分が、たとえばリジン、グルタミン酸、およびシステインなどのアミノ酸少なくとも1個、特に1個または2個を介してペプチドまたはペプチド断片の末端の各々に共有結合される、前記本発明のいずれかのペプチドまたは断片。

[本発明1010]

親水性部分との連結を介してさらに改変される、前記本発明のいずれかのペプチドまたは断片。

[本発明1011]

親水性部分がポリエチレングリコールである、本発明1010のペプチドまたは断片。

[本発明1012]

タウタンパク質がヒトタンパク質である、前記本発明のいずれかのペプチドまたは断片。

[本発明1013]

SEQ ID NO:2のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:2のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ抗原能を有する、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1014]

SEQ ID NO:3のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:3のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ抗原能を有する、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1015]

SEQ ID NO:4のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:4のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ抗原能を有する、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1016]

SEQ ID NO:5のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:5のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ抗原能を有する、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1017]

SEQ ID NO:6のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:6のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ抗原能を有する、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1018]

SEQ ID NO:7のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:7のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ抗原能を有する、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1019]

SEQ ID NO:8のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてア

ミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ抗原能を有する、本発明10 12のペプチドまたは断片。

[本発明1020]

SEQ ID NO:9のアミノ酸配列を有する、またはアミノ酸少なくとも1個、しかし多くてアミノ酸5個の保存的置換、欠失、もしくは挿入を通して改変されたSEQ ID NO:9のアミノ酸配列を有し、かつなお非改変配列と同じもしくは本質的に同じ抗原能を有する、本発明10 12のペプチドまたは断片。

[本発明1021]

ヒトタウタンパク質の5位～20位から得ることができるペプチドまたは断片であって、1 8位のチロシンがリン酸化されている、本発明1013のペプチドまたは断片。

[本発明1022]

ヒトタウタンパク質の196～221位から得ることができるペプチドまたは断片であって、202、205、212、214位の少なくとも1個、特に少なくとも2個、特に少なくとも3個、しかしとりわけ4個全てのアミノ酸がリン酸化されている、本発明1014または1015のペプチドまたは断片。

[本発明1023]

ヒトタウタンパク質の393～408位から得ることができるペプチドまたは断片であって、396、404位のアミノ酸の少なくとも1個、しかしひとりわけ全てのアミノ酸がリン酸化されている、本発明1016のペプチドまたは断片。

[本発明1024]

ヒトタウタンパク質の401～418位から得ることができるペプチドまたは断片であって、404位および409位のアミノ酸の少なくとも1個、しかしひとりわけ全てのアミノ酸がリン酸化されている、本発明1017のペプチドまたは断片。

[本発明1025]

ヒトタウタンパク質の200～216位から得ることができるペプチドまたは断片であって、202位および205位ならびに/または212位および214位のアミノ酸の少なくとも1個、しかしひとりわけ全てのアミノ酸がリン酸化されている、本発明1018のペプチドまたは断片。

[本発明1026]

ヒトタウタンパク質の407～418位から得ることができ、かつ409位のセリンがリン酸化されている、本発明1019のペプチドまたは断片。

[本発明1027]

ヒトタウタンパク質の399～408位から得ることができるペプチドまたは断片であって、404位のセリンがリン酸化されている、本発明1020のペプチドまたは断片。

[本発明1028]

タウタンパク質がSEQ ID NO:2と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:2の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:2のアミノ酸残基18位(P-Tyr₁₈)に対応するアミノ酸残基がリン酸化されている(T1)、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1029]

タウタンパク質がSEQ ID NO:3と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:3の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:3のアミノ酸残基212位(P-Thr₂₁₂)および214位(P-Ser₂₁₄)に対応するアミノ酸残基の少なくとも1個、特に少なくとも2個がリン酸化されている、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1030]

タウタンパク質がSEQ ID NO:4と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:4の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:4のアミノ酸残基202位(P-Ser₂₀₂)および205位(P-Thr₂₀₅)に対応するアミノ酸残基の少なくとも1個、特に少なくとも2個がリン酸化されている、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1031]

タウタンパク質がSEQ ID NO:5と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:5の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:5のアミノ酸残基396位(P-Ser₃₉₆)および404位(P-Ser₄₀₄)に対応するアミノ酸残基の少なくとも1個、しかしありわけ全てがリン酸化されている、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1032]

タウタンパク質がSEQ ID NO:6と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:6の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:6のアミノ酸残基404位(P-Ser₄₀₄)および409位(P-Ser₄₀₉)に対応するアミノ酸残基の少なくとも1個、しかしありわけ全てがリン酸化されている、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1033]

タウタンパク質がSEQ ID NO:7と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:7の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:7のアミノ酸残基202位(P-Ser₂₀₂)、205位(P-Thr₂₀₅)、212位(P-Thr₂₁₂)、および214位(P-Ser₂₁₄)に対応するアミノ酸残基の少なくとも1個、特に少なくとも2個、特に少なくとも3個、しかしありわけ全てがリン酸化されている、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1034]

タウタンパク質がSEQ ID NO:8と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:8の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:8のアミノ酸残基409位(P-Ser₄₀₉)に対応するアミノ酸残基がリン酸化されている、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1035]

タウタンパク質がSEQ ID NO:9と少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有し、かつSEQ ID NO:9の抗原性ペプチドと実質的に同じ免疫原活性を有し、SEQ ID NO:9のアミノ酸残基404位(P-Ser₄₀₄)に対応するアミノ酸残基がリン酸化されている、本発明1012のペプチドまたは断片。

[本発明1036]

タウタンパク質がSEQ ID NO:2のアミノ酸配列を有する、本発明1028のペプチド。

[本発明1037]

タウタンパク質がSEQ ID NO:3のアミノ酸配列を有する、本発明1029のペプチド。

[本発明1038]

タウタンパク質がSEQ ID NO:4のアミノ酸配列を有する、本発明1030のペプチド。

[本発明1039]

タウタンパク質がSEQ ID NO:5のアミノ酸配列を有する、本発明1031のペプチド。

[本発明1040]

タウタンパク質がSEQ ID NO:6のアミノ酸配列を有する、本発明1032のペプチド。

[本発明1041]

タウタンパク質がSEQ ID NO:7のアミノ酸配列を有する、本発明1033のペプチド。

[本発明1042]

タウタンパク質がSEQ ID NO:8のアミノ酸配列を有する、本発明1034のペプチド。

[本発明1043]

タウタンパク質がSEQ ID NO:9のアミノ酸配列を有する、本発明1035のペプチド。

[本発明1044]

タウオパチーなどの神経変性障害の処置において用いるための、前記本発明のいずれかのペプチドもしくは断片、またはその組み合わせ。

[本発明1045]

アルツハイマー病の処置において用いるための、本発明1044のペプチドまたは断片。

[本発明1046]

前記本発明のいずれかのペプチドもしくは断片、またはその組み合わせを含む、薬学的組成物。

[本発明1047]

薬学的に許容されるアジュバントおよび／または免疫調節剤を含有する、本発明1046の薬学的組成物。

[本発明1048]

免疫調節剤が、モノホスホリルまたはジホスホリルリピドAなどの解毒化リピドAである、本発明1047の薬学的組成物。

[本発明1049]

タウオパチーなどの神経変性障害の処置において用いるための、前記本発明のいずれかの薬学的組成物。

[本発明1050]

アルツハイマー病、クロイツフェルト-ヤコブ病、ボクサー認知症、ダウン症候群、ゲルストマン-ストロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、およびブリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷が含まれるがこれらに限定されるわけではない、タウとアミロイド病態の同時存在を示す疾患または障害、ならびに筋萎縮性側索硬化症／グアムのパーキンソニズム-認知症複合、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、皮質基底核変性、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に連鎖したパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハレルフォルデン-スパツ病、多系統萎縮症、C型ニーマン-ピック病、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型老年認知症(tangle only dementia)、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィーが含まれるがこれらに限定されるわけではない明確なアミロイド病態を示さないさらなる疾患または障害が含まれる、神経変性疾患または障害の不均一な群を含むタウオパチーにおける主な脳の病態である神経原線維病変の形成によって引き起こされるまたは神経原線維病変の形成に関連する疾患および障害を処置するための、本発明1049の薬学的組成物。

[本発明1051]

アルツハイマー病の処置において用いるための、本発明1050の薬学的組成物。

[本発明1052]

タウオパチーなどの神経変性疾患または障害を処置するための方法であって、前記本発明のいずれかの治療的薬学的組成物を、そのような疾患または障害に罹患している動物、特に哺乳動物、しかしとりわけヒトに投与する段階を含む、方法。

[本発明1053]

アルツハイマー病、クロイツフェルト-ヤコブ病、ボクサー認知症、ダウン症候群、ゲルストマン-ストロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、およびブリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷が含まれるがこれらに限定されるわけではない、タウとアミロイド病態の同時存在を示す疾患または障害、ならびに筋萎縮性側索硬化症／グアムのパーキンソニズム-認知症複合、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、皮質基底核変性、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に連鎖したパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハレルフォルデン-スパツ病、多系統萎縮症、C型ニーマン-ピック病、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型老年認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィーが含まれるがこれらに限定されるわけではない明確なアミロイド病態を示さないさらなる疾患または障害が含まれる、神経変性疾患または障害の不均一な群を含むタウオパチーにおける主な脳の病態である神経原線維病変の形成によって引き起こされるまたは神経原線維病変の形成に関連する疾患および障害を処置するための、本発明1052の方法。

[本発明1054]

前記本発明のいずれかの抗原性ペプチドまたは治療組成物を動物またはヒトに投与することによって、タウオパチーなどの神経変性障害に罹患している動物、特に哺乳動物またはヒトにおいて免疫応答を誘導するための方法。

[本発明1055]

インビトロおよび／またはインビボでタウタンパク質を認識してこれに結合することが

できる、抗体、特にモノクローナル抗体またはその機能的部分。

[本発明1056]

タウタンパク質がリン酸化されている、本発明1047の抗体、特にモノクローナル抗体またはその機能的部分。

[本発明1057]

前記本発明のいずれかのペプチド断片を認識してこれに結合することができる、本発明1048の抗体、特にモノクローナル抗体またはその機能的部分。

[本発明1058]

リン酸化された病理学的タウタンパク質コンフォーマー、または該コンフォーマーの病理学的特性を引き起こすコンフォーマーのこれらの部分、特にタウタンパク質の病理的リン酸化エピトープを認識してこれに結合する、前記本発明のいずれかの抗体、特にモノクローナル抗体またはその機能的部分。

[本発明1059]

前記本発明のいずれかの抗原性ペプチド、特にその機能的断片またはその変種断片を含むSEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、およびSEQ ID NO:9に与えられるアミノ酸配列を含む抗原性ペプチドによって、適した動物を免疫することによって得ることができる、前記本発明のいずれかの抗体、特にモノクローナル抗体またはその機能的部分。

[本発明1060]

2010年3月3日にDSM ACC3043として寄託されたハイブリドーマ細胞株ACI-41-Ab1によって產生された抗体の特徴的特性を有する、前記本発明のいずれかの抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1061]

2010年3月3日にDSM ACC3043として寄託されたハイブリドーマ細胞株ACI-41-Ab1によって產生された、本発明1060の抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1062]

2010年3月10日にDSM ACC3044として寄託されたハイブリドーマ細胞株2B6によって產生された抗体の特徴的特性を有する、前記本発明のいずれかの抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1063]

2010年3月10日にDSM ACC3044として寄託されたハイブリドーマ細胞株2B6によって產生された、本発明1062の抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1064]

2010年3月10日にDSM ACC3045として寄託されたハイブリドーマ細胞株3A8によって產生された抗体の特徴的特性を有する、前記本発明のいずれかの抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1065]

2010年3月10日にDSM ACC3045として寄託されたハイブリドーマ細胞株3A8によって產生された、本発明1064の抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1066]

2010年3月10日にDSM ACC3046として寄託されたハイブリドーマ細胞株4C1によって產生された抗体の特徴的特性を有する、前記本発明のいずれかの抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1067]

2010年3月10日にDSM ACC3046として寄託されたハイブリドーマ細胞株4C1によって產生された、本発明1066の抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1068]

2010年3月10日にDSM ACC3047として寄託されたハイブリドーマ細胞株5D10A3によって產生された抗体の特徴的特性を有する、前記本発明のいずれかの抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1069]

2010年3月10日にDSM ACC3047として寄託されたハイブリドーマ細胞株5D10A3によって產生された、本発明1068の抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1070]

2010年3月10日にDSM ACC3048として寄託されたハイブリドーマ細胞株6C10によって產生された抗体の特徴的特性を有する、前記本発明のいずれかの抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1071]

2010年3月10日にDSM ACC3048として寄託されたハイブリドーマ細胞株6C10によって產生された、本発明1070の抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1072]

2010年3月10日にDSM ACC3049として寄託されたハイブリドーマ細胞株6H1によって產生された抗体の特徴的特性を有する、前記本発明のいずれかの抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1073]

2010年3月10日にDSM ACC3049として寄託されたハイブリドーマ細胞株6H1によって產生された、本発明1072の抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1074]

2010年3月10日にDSM ACC3050として寄託されたハイブリドーマ細胞株7C2によって產生された抗体の特徴的特性を有する、前記本発明のいずれかの抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1075]

2010年3月10日にDSM ACC3050として寄託されたハイブリドーマ細胞株7C2によって產生された、本発明1074の抗体、特に任意の機能的に同等の抗体またはその機能的部分が含まれるモノクローナル抗体。

[本発明1076]

ポリクローナル抗体である、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1077]

モノクローナル抗体である、前記本発明のいずれかの抗体。

[本発明1078]

タウタンパク質上のエピトープ、特にリン酸化された病理的タウタンパク質コンフォーマーのエピトープ、特にSEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、およびSEQ ID NO:9に与えられる配列の群から選択されるペプチド配列ならびにその変種断片によって表されるまたはそれらに含まれるエピトープに、直接かつ特異的に結合する、前記本発明のいずれかの抗体、特にモノクローナル抗体またはその機能的部分。

[本発明1079]

前記本発明のいずれかの抗体を薬学的に許容される担体と共に含む、薬学的組成物。

[本発明1080]

アルツハイマー病、クロイツフェルト-ヤコブ病、ボクサー認知症、ダウン症候群、ゲルストマン-ストロイスラー-シャインカー病、封入体筋炎、およびブリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷が含まれるがこれらに限定されるわけではない、タウアミロイド病態の同時存在を示す疾患または障害、ならびに筋萎縮性側索硬化症／グアム

のパーキンソニズム-認知症複合、神経原線維変化Xを伴う非グアム型運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、皮質基底核変性、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化、第17染色体に連鎖したパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハレルフォルデン-スパツ病、多系統萎縮症、C型ニーマン-ピック病、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型老年認知症、脳炎後パーキンソニズム、筋緊張性ジストロフィーが含まれるがこれらに限定されるわけではない明確なアミロイド病態を示さないさらなる疾患または障害が含まれる、神経変性疾患または障害の不均一な群を含むタウオパチーにおける主な脳の病態である神経原線維病変の形成によって引き起こされるまたは神経原線維病変の形成に関連する疾患および障害を処置するための、本発明1079の薬学的組成物。

[本発明1081]

タウオパチーなどの神経変性疾患または障害を処置するための方法であって、前記本発明のいずれかの抗体または抗体を含む薬学的組成物を、そのような疾患または障害に罹患している動物、特に哺乳動物、しかしどりわけヒトに投与する段階を含む、方法。

[本発明1082]

以下の工程が含まれる、試料中またはインサイチューでタウタンパク質のエピトープに対する抗体またはその活性断片の免疫特異的結合を検出する段階を含む、患者におけるタウタンパク質関連疾患、障害、または状態を診断する方法：

- (a) タウタンパク質を含有することが疑われる試料または特定の体の部分もしくは体の領域を、タウタンパク質のエピトープに結合する抗体に接触させる工程；
- (b) 抗体をタウタンパク質に結合させて、免疫複合体を形成させる工程；
- (c) 免疫複合体の形成を検出する工程；および
- (d) 免疫複合体の有無を、試料または特定の体の部分もしくは領域におけるタウタンパク質の有無と相關させる工程。

[本発明1083]

以下の工程が含まれる、試料中またはインサイチューでタウタンパク質のエピトープに対するモノクローナル抗体またはその活性断片の免疫特異的結合を検出する段階を含む、患者におけるタウタンパク質関連疾患、障害、または状態に対する素因を診断するための方法：

- (a) タウ抗原を含有することが疑われる試料または特定の体の部分もしくは体の領域を、タウタンパク質のエピトープに結合する本発明に従いかつ本明細書で先に記載した抗体に接触させる工程；
- (b) 抗体をタウ抗原に結合させて、免疫複合体を形成させる工程；
- (c) 免疫複合体の形成を検出する工程；および
- (d) 免疫複合体の有無を、試料または特定の体の部分もしくは領域におけるタウ抗原の有無と相關させる工程；
- (e) 正常対照値と比較して凝集体の量が増加していれば、患者がタウタンパク質関連疾患または状態に罹患しているまたは発症するリスクを有することが示される、免疫複合体の量を正常対照値と比較する工程。

[本発明1084]

以下の段階を含む、前記本発明のいずれかの抗体または薬学的組成物による処置後に患者における微小残存疾患をモニターするための方法：

- (a) タウ抗原を含有することが疑われる試料、または特定の体の部分もしくは体の領域を、タウタンパク質のエピトープに結合する本発明に従いかつ本明細書で先に記載した抗体に接触させる段階；
- (b) 抗体をタウ抗原に結合させて、免疫複合体を形成させる段階；
- (c) 免疫複合体の形成を検出する段階；および
- (d) 免疫複合体の有無を、試料または特定の体の部分もしくは領域におけるタウ抗原の有無と相關させる段階；
- (e) 正常対照値と比較して凝集体の量が増加していれば、患者が微小残存疾患になおも

罹患していることが示される、免疫複合体の量を正常対照値と比較する段階。

[本発明1085]

以下の段階を含む、前記本発明のいずれかの抗体または薬学的組成物によって処置される患者の応答性を予測するための方法：

(a) タウ抗原を含有することが疑われる試料または特定の体の部分もしくは体の領域を、タウタンパク質のエピトープに結合する本発明に従いかつ本明細書で先に記載した抗体に接触させる段階；

(b) 抗体をタウ抗原に結合させて、免疫複合体を形成させる段階；

(c) 免疫複合体の形成を検出する段階；および

(d) 免疫複合体の有無を、試料または特定の体の部分もしくは領域におけるタウ抗原の有無と相関させる段階；

(e) 凝集体の量が減少すれば、患者が処置に応答する高い潜在性を有することが示される、処置の開始の前後で免疫複合体の量を比較する段階。

[本発明1086]

前記本発明のいずれかの抗体を含むタウタンパク質関連疾患、障害、または状態を検出および診断するための、試験キット。

[本発明1087]

本発明に従う1つまたは複数の抗体を保持する容器と、タウ抗原に結合させて免疫複合体を形成させる目的で抗体を用いるため、および免疫複合体の有無がタウ抗原の有無に相関するように、免疫複合体の形成を検出するための説明書とを含む、本発明1086の試験キット。

[本発明1088]

SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、およびSEQ ID NO:9に与えられる配列の群から選択されるペプチド配列、ならびにその変種断片によって表されるまたはそれらに含まれる、エピトープ。

[本発明1089]

前記本発明のいずれかの抗体を產生する細胞株。

[本発明1090]

2010年3月3日に、DSM ACC3043として寄託されたハイブリドーマ細胞株AC1-41-Ab1である、本発明1089の細胞株。

[本発明1091]

2010年3月10日に、DSM ACC3044として寄託されたハイブリドーマ細胞株2B6である、本発明1089の細胞株。

[本発明1092]

2010年3月10日に、DSM ACC3045として寄託されたハイブリドーマ細胞株3A8である、本発明1089の細胞株。

[本発明1093]

2010年3月10日に、DSM ACC3046として寄託されたハイブリドーマ細胞株4C1である、本発明1089の細胞株。

[本発明1094]

2010年3月10日に、DSM ACC3047として寄託されたハイブリドーマ細胞株5D10A3である、本発明1089の細胞株。

[本発明1095]

2010年3月10日に、DSM ACC3048として寄託されたハイブリドーマ細胞株6C10である、本発明1089の細胞株。

[本発明1096]

2010年3月10日に、DSM ACC3049として寄託されたハイブリドーマ細胞株6H1である、本発明1089の細胞株。

[本発明1097]

2010年3月10日に、DSM ACC3050として寄託されたハイブリドーマ細胞株7C2である、本

発明1089の細胞株。

本発明のこれらおよび他の目的、特色および長所は、開示の態様の以下の詳細な説明および添付の特許請求の範囲を参照した後に明らかとなるであろう。