



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202204402 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：110112656

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl.：

C07K16/18 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

G01N33/68 (2006.01)

(30)優先權：2020/04/08

美國

63/007,118

2020/05/18

美國

63/026,387

(71)申請人：美商健生生物科技公司 (美國) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：范戈倫 克里斯托夫 VAN KOLEN, KRISTOF (BE)；默肯 馬克 MERCKEN, MARC (BE)；南鈞達 魯沛錫 NANJUNDA, RUPESH (US)；辛格 珊杰雅 SINGH, SANJAYA (US)；拉波特 雪莉 LA PORTE, SHERRY (US)；羅 金泉 LUO, JINQUAN (US)；杰普萊沙特 斐拉菲 JAIPRASART, PHARAVEE (TH)；凡卡塔 拉曼尼 莎瑟雅 VENKATARAMANI, SATHYA (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：11 共 223 頁

(54)名稱

抗 PHF-TAU 抗體及其用途

(57)摘要

描述單株抗 PHF-tau 抗體及其抗原結合片段。亦描述編碼該等抗體之核酸、包含該等抗體之組成物、產生該等抗體之方法、及使用該等抗體治療或預防諸如 tau 蛋白病之病況的方法。

Monoclonal anti-PHF-tau antibodies and antigen-binding fragments thereof are described. Also described are nucleic acids encoding the antibodies, compositions comprising the antibodies, methods of producing the antibodies and using the antibodies for treating or preventing conditions such as tauopathies.

202204402

【發明摘要】

【中文發明名稱】 抗PHF-TAU抗體及其用途

【英文發明名稱】 ANTI-PHF-TAU ANTIBODIES AND USES THEREOF

【中文】

描述單株抗PHF-tau抗體及其抗原結合片段。亦描述編碼該等抗體之核酸、包含該等抗體之組成物、產生該等抗體之方法、及使用該等抗體治療或預防諸如tau蛋白病之病況的方法。

【英文】

Monoclonal anti-PHF-tau antibodies and antigen-binding fragments thereof are described. Also described are nucleic acids encoding the antibodies, compositions comprising the antibodies, methods of producing the antibodies and using the antibodies for treating or preventing conditions such as tauopathies.

【指定代表圖】 無

【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PHF-TAU抗體及其用途

【英文發明名稱】 ANTI-PHF-TAU ANTIBODIES AND USES THEREOF

相關申請案之交互參照

【0001】 本專利申請案主張於2020年4月8日申請的美國申請案第63/007,118號及於2020年5月18日申請的美國申請案第63/026,387號的優先權。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於抗PHF-tau抗體、編碼該等抗體之核酸及表現載體、含有該等載體之重組細胞、及包含該等抗體之組成物。亦提供製作該等抗體之方法、使用該等抗體治療包括tau蛋白病之病況的方法、及使用該等抗體診斷諸如tau蛋白病之疾病的方法。

電子提交序列表之參照

【0003】 本申請案含有序列表，該序列表已經由EFS-Web以ASCII格式序列表電子提交，檔案名稱為「JBI6174WOPCT1_SL」，創建日期為2021年4月2日，且檔案大小為169,953位元組。經由EFS-Web提交之序列表係本說明書之一部分，其全文以引用方式併入本文中。

【先前技術】

【0004】 阿茲海默症(AD)是一種在臨床上藉由下列表徵的退化性腦部病症：逐漸喪失記憶、認知、推理、判斷及情緒穩定性，其逐漸導致極度心智衰

退(profound mental deterioration)而最終死亡。AD是老年人類之進行性心智減退(progressive mental failure)（失智症）之極常見的原因，且據信代表美國第四位最常見的醫學上的死因。AD已在全世界族群中觀測到且代表目前及未來的主要公共健康問題。

【0005】 患有AD的個體之腦部展現出特有病變，該等病變稱為老年（或類澱粉）斑塊、類澱粉血管病變（血管中的類澱粉沉積）、及神經纖維纏結。大量此等病變，特別是類澱粉斑塊及雙螺旋絲(paired helical filament)之神經纖維纏結，通常在患有AD之患者中發現於人類腦部之對記憶及認知功能相當重要的若干區域。

【0006】 當前AD治療情形僅包括經核准治療患有失智症之患者之認知症狀的療法。不存在改變或減慢AD進展之經核准療法。潛在疾病調節劑包括用於患有輕度AD之患者之Eli Lilly的人源化抗A β 單株索拉珠單抗(Solanezumab)及用於患有輕度至中度AD之患者之Merck的小分子BACE抑制劑Verubecestat。該等療法及接下來的十年中可能推出之大部分潛在疾病調節劑靶向A β （類澱粉斑塊之主要組分，類澱粉斑塊是AD之兩種「標誌性(hallmark)」病理徵象之一）。

【0007】 神經纖維纏結是AD之第二種標誌性病理徵象，主要由超磷酸化tau蛋白之聚集物組成。tau之主要生理功能係微管聚合及穩定。tau與微管之結合係藉由介於tau之微管結合區中之正電荷與微管網格(lattice)上之負電荷之間的離子相互作用來發生（Butner及Kirschner，*J Cell Biol.* 115(3):717-30, 1991）。tau蛋白含有85個可能的磷酸化位點且許多這些位點處之磷酸化干擾

tau之主要功能。結合至軸突微管網格之tau處於低磷酸化狀態，而AD中聚集的tau是超磷酸化的，其提供不同於生理活性的tau池之獨特表位。

【0008】 tau蛋白病(tauopathy)傳播及蔓延假說已得到描述，且是基於人腦中tau蛋白病進展之Braak階段及臨床前tau模型中tau聚集物注射後之tau蛋白病蔓延（Frost等人，*J Biol Chem.* 284:12845-52, 2009；Clavaguera等人，*Nat Cell Biol.* 11:909-13, 2009）。

【0009】 開發預防或清除tau聚集之治療劑多年來一直受到關注，且候選藥物（包括抗聚集化合物及激酶抑制劑）已進入臨床測試（Brunden等人，*Nat Rev Drug Discov.* 8:783-93, 2009）。已公開多個研究，該等研究顯示轉基因小鼠模型中主動及被動tau免疫兩者之有益的治療效應（Chai等人，*J Biol Chem.* 286:34457-67, 2011；Boutajangout等人，*J Neurochem.* 118:658-67, 2011；Boutajangout等人，*J Neurosci.* 30:16559-66, 2010；Asuni等人*J Neurosci.* 27:9115-29, 2007）。已報導在磷酸化定向抗體及非磷酸化定向抗體兩者之情況下的活性（Schroeder等人，*J Neuroimmune Pharmacol.* 11(1):9-25, 2016）。

【0010】 儘管有所進展，但仍需要預防tau聚集及tau蛋白病進展之有效治療劑，以治療tau蛋白病，諸如AD以及其他神經退化性疾病。

【發明內容】

【0011】 本發明藉由提供抗PHF-tau抗體或其抗原結合片段來滿足此需要，該等抗體或其抗原結合片段對雙螺旋絲(PHF)-tau具有高結合親和力，且對磷酸化tau具有選擇性。本發明之抗體藉由小鼠PHF-tau特異性抗體之人類架構調適(human framework adaptation, HFA)來生成。認為該等抗體對磷酸化tau之選

擇性實現針對致病性tau之功效而不干擾正常tau功能。本發明亦提供編碼該等抗體之核酸、包含該等抗體之組成物、及製作及使用該等抗體之方法。本發明之抗PHF-tau抗體或其抗原結合片段抑制tau種子(seed)，如藉由使用衍生自HEK細胞溶解產物或來自突變tau轉基因小鼠之脊髓溶解產物之tau種子進行之細胞檢定所測量。另外，具有本發明之抗PHF-tau抗體之可變區及小鼠Ig恆定區（諸如小鼠IgG2a恆定區）的嵌合抗體阻斷體內突變tau轉基因小鼠模型中之播種(seeding)活性。

【0012】 AD腦中tau蛋白病之進展遵循不同的特殊蔓延模式。在臨床前模型中已顯示細胞外磷酸化tau種子可以誘導神經元中之tau蛋白病（Clavaguera等人，PNAS 110(23):9535-40, 2013）。因此，據信tau蛋白病可以類普里昂蛋白之方式從一個腦部區域蔓延至下一個腦部區域。此蔓延過程將涉及可被附近神經元吸收且進一步誘導tau蛋白病之tau種子之外化。雖然不希望受到理論約束，但是認為本發明之抗PHF-tau抗體或其抗原結合片段藉由與磷酸化tau種子相互作用來預防腦中之tau聚集或tau蛋白病蔓延。

【0013】 在一個大致態樣中，本發明係關於一種結合PHF-tau之單離的單株抗體或其抗原結合片段。在一特定實施例中，該抗體係人源化單株抗體。

【0014】 根據一具體態樣，本發明係關於一種單離的單株抗體或其抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，其具有選自SEQ ID NO: 71、45、51、57、63、69、39、41、43、47、49、53、55、59、61、65、或67之多肽序列；或輕鏈可變區，其具有選自SEQ ID NO: 72、46、52、58、64、70、40、42、44、48、50、54、56、62、66、或68之多肽序列，其中該單株抗體或其抗原結合片

段特異性結合雙螺旋絲(paired helical filamen, PHF)-tau，較佳的是人類PHF-tau。

【0015】 根據另一具體態樣，單離的單株抗體或其抗原結合片段包含：

- a. 具有 SEQ ID NO: 71 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 72 之多肽序列的輕鏈可變區；
- b. 具有 SEQ ID NO:45 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO:46 之多肽序列的輕鏈可變區；
- c. 具有 SEQ ID NO: 51 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 52 之多肽序列的輕鏈可變區；
- d. 具有 SEQ ID NO: 57 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 58 之多肽序列的輕鏈可變區；
- e. 具有 SEQ ID NO: 63 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 64 之多肽序列的輕鏈可變區；
- f. 具有 SEQ ID NO: 69 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 70 之多肽序列的輕鏈可變區；
- g. 具有 SEQ ID NO: 39 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 40 之多肽序列的輕鏈可變區；
- h. 具有 SEQ ID NO: 41 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 42 之多肽序列的輕鏈可變區；
- i. 具有 SEQ ID NO: 43 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 44 之多肽序列的輕鏈可變區；

- j. 具有 SEQ ID NO: 47 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 48 之多肽序列的輕鏈可變區；
- k. 具有 SEQ ID NO: 49 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 50 之多肽序列的輕鏈可變區；
- l. 具有 SEQ ID NO: 53 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 54 之多肽序列的輕鏈可變區；
- m. 具有 SEQ ID NO: 55 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 56 之多肽序列的輕鏈可變區；
- n. 具有 SEQ ID NO: 59 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 60 之多肽序列的輕鏈可變區；
- o. 具有 SEQ ID NO: 61 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 62 之多肽序列的輕鏈可變區；
- p. 具有 SEQ ID NO: 65 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 66 之多肽序列的輕鏈可變區；或
- q. 具有 SEQ ID NO: 67 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 68 之多肽序列的輕鏈可變區。

【0016】 根據另一具體態樣，單離的單株抗體或其抗原結合片段包含：

- a. 具有 SEQ ID NO: 37 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 38 之多肽序列的輕鏈；
- b. 具有 SEQ ID NO: 11 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 12 之多肽序列的輕鏈；

- c. 具有 SEQ ID NO: 17 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 18 之多肽序列的輕鏈；
- d. 具有 SEQ ID NO: 23 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 24 之多肽序列的輕鏈；
- e. 具有 SEQ ID NO: 29 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 30 之多肽序列的輕鏈；
- f. 具有 SEQ ID NO: 35 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 36 之多肽序列的輕鏈；
- g. 具有 SEQ ID NO: 5 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 6 之多肽序列的輕鏈；
- h. 具有 SEQ ID NO: 7 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 8 之多肽序列的輕鏈；
- i. 具有 SEQ ID NO: 9 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 10 之多肽序列的輕鏈；
- j. 具有 SEQ ID NO: 13 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 14 之多肽序列的輕鏈；
- k. 具有 SEQ ID NO: 15 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 16 之多肽序列的輕鏈；
- l. 具有 SEQ ID NO: 19 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 20 之多肽序列的輕鏈；
- m. 具有 SEQ ID NO: 21 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 22 之多肽序列的輕鏈；

- n. 具有 SEQ ID NO: 25 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 26 之多肽序列的輕鏈；
- o. 具有 SEQ ID NO: 27 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 28 之多肽序列的輕鏈；
- p. 具有 SEQ ID NO: 31 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 32 之多肽序列的輕鏈；或
- q. 具有 SEQ ID NO: 33 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 34 之多肽序列的輕鏈。

【0017】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種單離的核酸，其編碼本發明之單株抗體或其抗原結合片段。

【0018】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種載體，其包含編碼本發明之單株抗體或其抗原結合片段的單離的核酸。

【0019】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種宿主細胞，其包含編碼本發明之單株抗體或其抗原結合片段的單離的核酸。

【0020】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種醫藥組成物，其包含本發明之單離的單株抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

【0021】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種減少有需要之對象之病理性tau聚集或tau蛋白病蔓延的方法，其包含向該對象投予本發明之醫藥組成物。

【0022】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種治療有需要之對象之tau蛋白病的方法，其包含向該對象投予本發明之醫藥組成物。tau蛋白病包括但不限於選自由以下所組成之群組之一或多者：家族性阿茲海默症、偶發性阿茲海

默症、連鎖於染色體17之額顳葉失智症伴隨巴金森氏症(frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17, FTDP-17)、進行性核上神經麻痺症、皮質基底核退化症、匹克症(Pick's disease)、進行性皮質下膠質增生(progressive subcortical gliosis)、僅纏結失智症(tangle only dementia)、彌漫性神經纖維纏結伴隨鈣化、嗜銀顆粒性失智症、肌萎縮性脊髓側索硬化症/巴金森氏症-失智複合症、唐氏症、吉斯曼-史特斯勤-先克病(Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease)、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)、包涵體肌炎、庫賈氏病(Creutzfeld-Jakob disease)、多系統萎縮症、C型尼曼匹克症(Niemann-Pick disease type C)、普里昂蛋白大腦類澱粉血管病變、亞急性硬化性泛腦炎、強直性肌肉失養症、非關島運動神經元病伴隨神經纖維纏結、腦炎後巴金森氏症、慢性創傷性腦病變、及拳擊手型失智症(拳擊疾病)。

【0023】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種產生本發明之單株抗體或其抗原結合片段之方法，其包含在多個條件下培養包含編碼該單株抗體或其抗原結合片段之核酸的細胞，以產生該單株抗體或其抗原結合片段；及自該細胞或細胞培養物回收該單株抗體或其抗原結合片段。

【0024】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種產生包含本發明之單株抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物之方法，其包含將該單株抗體或其抗原結合片段與醫藥上可接受之載劑組合以獲得該醫藥組成物。

【0025】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種偵測對象中磷酸化PHF-tau之存在的方法、或一種藉由使用本發明之單株抗體或其抗原結合片段偵測對象中PHF-tau之存在來診斷該對象之tau蛋白病的方法。

【0026】 發明之其他態樣、特徵、及優點，自下文揭露（包括實施方式與其較佳實施例，以及附加之申請專利範圍）觀之，係顯而易見者。

【圖式簡單說明】

【0027】 前述發明內容以及下文實施方式在結合附圖閱讀時可更有利理解。應理解的是，本發明並不受限於圖式中所示確切實施例。

〔圖1〕顯示人源化程序的示意圖。

〔圖2A〕至〔圖2AI〕顯示表面電漿共振概況，以評估再人源化PT3 Fab對NPT-6磷酸化肽的結合，該再人源化PT3 Fab係衍生自經轉染大腸桿菌細胞的上清液。

〔圖3〕以圖展示在直接ELISA實驗中mAb與pT217+肽的結合。加上PT3親本及PT1B296（即藉由先前人源化獲得的變體（美國專利公開案第2018/0265575號））的結合概況，以進行比較。

〔圖4A〕至〔圖4I〕顯示所選擇再人源化變體、PT3、及PT1B296之mAb及Fab片段對NPT6肽的代表性SPR結合數據。

〔圖5A〕至〔圖5F〕顯示所選擇再人源化變體、PT3、及PT1B296之Fab片段對PHF的代表性SPR結合數據。

〔圖6A〕至〔圖6H〕顯示來自所選擇再人源化變體、PT3、及PT1B296的物種交叉反應性數據，其係藉由下列的西方墨點分析來判定：小鼠WT（泳道1）、小鼠KO（泳道2）、大鼠（泳道3）、狗（泳道4）、迷你豬（泳道5）、狢（泳道6）、食蟹獼猴（泳道7）、及人類（來自非AD腦部之熱穩定萃取物（泳道8）；及衍生自AD腦部之PHF（Braak VI階段）（泳道9））之腦部均質

物。用HRPO標示PT9（Vandermeeren等人，J. Alzheimers Dis. 65(1):265-81 (2018)）進行偵測，以評估不同萃取物中之總tau信號。圖6A：PT3 hIgG1；圖6B：PT1B296；圖6C：PT1B844；圖6D：PT1B847；圖6E：PT1B856；圖6F：PT1B850；圖6G：PT1B333；及圖6H：PT9-HRPO。

〔圖7A〕至〔圖7C〕顯示所選擇再人源化變體、PT3、及PT1B296之mAb對AD及非AD腦部冷凍切片的結合數據。

〔圖8A〕至〔圖8B〕顯示所選擇再人源化變體、PT3、及PT1B296在細胞模型中的功效，其使用FRET檢定（如圖8A所描述）。圖8B中之圖形指示剩餘播種%，其隨經添加至AD腦部衍生tau種子的增加抗體濃度而變動。

〔圖9A〕至〔圖9D〕顯示在共投予之後，PT1B844、PT1B296、及PT3在ePHF注射模型（參見例如美國專利公開案第2018/0265575號）中的功效。

〔圖10A〕至〔圖10B〕顯示再人源化變體、PT1B296、及PT3在pT217+表位接合的離體模型中的功效（參見例如美國專利公開案第2019/0271710號）。

〔圖11〕顯示PT1B844/PT1B916在食蟹獼猴的單一劑量之後的血漿及CSF PK。

【實施方式】

【0028】 各篇公開案、論文、及專利已於先前技術及整份說明書引用或描述；此等參考文獻之各者全文係以引用方式併入本文中。在本說明書中所包括之對於文件、行動、材料、裝置、物品、或其類似者的論述，目的在於提供關於本發明的脈絡。此等論述並非承認，任一或所有此等情事形成了關於任何所揭示或請求之發明的先前技術部分。

定義

【0029】 除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學用語，均與本發明有關技術領域中具有通常知識者所通常了解之意義相同。在其他方面，在本文中所使用的某些用語具有如本說明書所定之意義。在本文中所引用的所有專利、已公開專利申請案及公開案係以引用方式併入，猶如全文說明於本文中。

【0030】 必須注意的是，本文及附加之申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」皆包括複數指稱，除非上下文另有明確說明。

【0031】 除非另有說明，在本文中描述之任何數值（諸如濃度或濃度範圍）應理解為在所有情況下皆受到用語「約(about)」之修飾。因此，數值一般包括記載值之 $\pm 10\%$ 。例如，濃度1 mg/mL包括0.9 mg/mL至1.1 mg/mL。同樣地，濃度範圍1%至10% (w/v)包括0.9% (w/v)至11% (w/v)。如本文中所使用，明示使用之數值範圍包括所有可能的子範圍、在該範圍內之所有個別數值，包括在該等範圍內之整數及數值之分數，除非上下文以其他方式清楚指示。

【0032】 如本文中所使用，用語「單離(isolated)」意指生物組分（諸如核酸、肽、或蛋白質）已經與該組分所天然出現於內之生物體中的其他生物組分（即其他染色體及染色體外DNA和RNA、及蛋白質）實質上分離、與該等其他生物組分分開生產、或自該等其他生物組分純化出來。已「單離(isolated)」之核酸、肽及蛋白質因而包括藉由標準純化方法所純化之核酸及蛋白質。「單離(isolated)」核酸、肽及蛋白質可為組成物之一部分且仍為單離，只要該組成物並非該核酸、肽及蛋白質之原生環境的一部分。該用語亦包含藉由在宿主細胞中重組表現所製備之核酸、肽及蛋白質以及化學合成之核酸。

【0033】 如本文中所使用，用語「抗體(antibody)」或「免疫球蛋白(immunoglobulin)」以廣泛含義使用且包括免疫球蛋白或抗體分子，包括多株抗體、單株抗體，包括鼠類、人類、人類調適(human-adapted)、人源化及嵌合單株抗體、及抗體片段。

【0034】 大致上，抗體是對特定抗原展現出結合特異性之蛋白質或肽鏈。抗體結構係熟知的。免疫球蛋白可分為五大類，即IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，取決於重鏈恆定域(constant domain)胺基酸序列。IgA及IgG係進一步被細分為同型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。因此，本發明之抗體可以是五大類或對應子類中之任一者。較佳的是，本發明之抗體是IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4。本發明之抗體包括在其Fc區內具有變化的抗體，使得其與野生型Fc區相比具有改變的性質，該等改變的性質包括但不限於延長的半衰期、減小或增加的ADCC或CDC、及靜默的Fc效應(effector)功能。任何脊椎動物物種的抗體輕鏈可分派為兩種截然不同類型（即 κ 及 λ ）中之一者，視其等恆定域的胺基酸序列而定。因此，本發明之抗體可含有 κ 或 λ 輕鏈恆定域。根據具體實施例，本發明之抗體包括來自小鼠抗體或人類抗體之重鏈及/或輕鏈恆定區。

【0035】 除重鏈及輕鏈恆定域之外，抗體含有輕鏈及重鏈可變區。免疫球蛋白輕鏈或重鏈可變區係由被「抗原結合位(antigen binding site)」中斷的「架構(framework)」區所組成。抗原結合位使用如下各種用語及編號方案定義：

- (i) Kabat：「互補決定區(Complementarity Determining Region)」或「CDR」是基於序列可變性（Wu 及 Kabat，*J Exp Med.* 132:211-50, 1970）。通常，抗原結合位在各可變區內具有三個 CDR（例如，重鏈可變區(VH)

內之 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3，以及輕鏈可變區(VL)內之 LCDR1、LCDR2、及 LCDR3)；

- (ii) Chothia：用語「高度變異區(hypervariable region)」、「HVR」、或「HV」係指如 Chothia 及 Lesk 所定義般在結構上係高度變異之抗體可變域中的區域（Chothia 及 Lesk，*J Mol Biol.* 196:901-17, 1987）。通常，抗原結合位在各 VH（H1、H2、H3）及 VL（L1、L2、L3）中具有三個高度變異區。編號系統以及 CDR 及 HV 之注釋已由 Abhinandan 及 Martin 修訂（Abhinandan 及 Martin，*Mol Immunol.* 45:3832-9, 2008）；
- (iii) IMGT：形成抗原結合位之區域的另一個定義已由 Lefranc（Lefranc 等人，*Dev Comp Immunol.* 27:55-77, 2003）基於來自免疫球蛋白及 T 細胞受體之 V 結構域之比較提出。國際免疫遺傳學(International ImMunoGeneTics, IMGT)資料庫提供了標準化編號及該等區域之定義。CDR、HV、及 IMGT 描繪之間的對應性係描述於 Lefranc 等人，2003，同上；
- (iv) AbM：Kabat 與 Chothia 編號方案之間之折衷方案是由 Martin（Martin ACR (2010) Antibody Engineering，編輯 Kontermann R, Dubel S (Springer-Verlag, Berlin)，第 2 卷，第 33 至 51 頁）所描述之 AbM 編號常規。
- (v) 抗原結合位亦可基於「特異性決定殘基用途」(Specificity Determining Residue Usage, SDRU) (Almagro, *Mol Recognit.* 17:132-43, 2004)來描繪，其中 SDR 係指直接涉及抗原接觸之免疫球蛋白的胺基酸殘基。

【0036】 「架構(framework)」或「架構序列(framework sequence)」是抗體可變區內被定義為抗原結合位序列以外的其餘序列。由於抗原結合位之確切定義可藉由以上所述之各種描繪來決定，所以確切的架構序列取決於抗原結合位之定義。架構區(FR)是可變域之更加高度保留的部分。天然重鏈及輕鏈之可變域各包含四個由三個高度變異環連接之FR（分別是FR1、FR2、FR3、及FR4），其通常採用 β 褶板組態。各鏈中之高度變異環藉由FR而緊密靠近地保持在一起，且與另一條鏈之高度變異環一起促成抗體之抗原結合位的形成。抗體之結構分析揭示序列與由互補決定區所形成之結合位之形狀之間的關係（Chothia等人，*J. Mol. Biol.* 227: 799-817, 1992；Tramontano等人，*J. Mol. Biol.* 215:175-182, 1990）。儘管其存在高序列可變性，但六個環中之五者僅採用一小組主鏈構形，稱為「正則結構(canonical structure)」。該等構形首先藉由環之長度且其次藉由關鍵殘基在該等環及架構區中某些位置處之存在來決定，該等關鍵殘基透過其堆積、氫鍵、或承擔不常見主鏈構形之能力來決定構形。

【0037】 如本文中所使用，用語「抗原結合片段(antigen-binding fragment)」係指抗體片段，諸如例如雙鏈抗體、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv片段、雙硫鍵穩定性Fv片段(dsFv)、(dsFv)₂、雙特異性dsFv (dsFv-dsFv')、雙硫鍵穩定性雙鏈抗體（ds雙鏈抗體）、單鏈抗體分子(scFv)、單域抗體(sdab)、scFv二聚體（雙價雙鏈抗體）、由包含一或多個CDR之抗體的一部分形成之多特異性抗體、駱駝化單域抗體(camelized single domain antibody)、奈米抗體、域抗體、雙價域抗體、或任何其他結合至抗原但不包含完整抗體結構之抗體片段。抗原結合片段能夠結合至親本抗體(parent antibody)或親本抗體片段所結合之相同抗

原。根據具體實施例，抗原結合片段包含輕鏈可變區、輕鏈恆定區、及重鏈恆定區之Fd區段。根據其他具體實施例，抗原結合片段包含Fab及F(ab')。

【0038】 如本文中所使用，用語「人源化抗體(humanized antibody)」係指經修飾以增加與人類抗體之序列同源性的非人類抗體，使得抗體之抗原結合性質得以保留但其在人體內之抗原性減小。

【0039】 如本文中所使用，用語「表位(epitope)」係指免疫球蛋白、抗體、或其抗原結合片段特異性結合之抗原上之位點。表位可以由鄰接胺基酸或藉由蛋白質之三級折疊所並置之非鄰接胺基酸形成。由鄰接胺基酸形成之表位一般在暴露於變性溶劑時保留，而由三級折疊形成之表位一般在用變性溶劑處理時損失。表位一般包括呈獨特空間構象之至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或15個胺基酸。判定表位之空間構象之方法包括例如x射線結晶學及2維核磁共振。參見例如Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology，第66卷，G. E. Morris編(1996)。

【0040】 如本文中所使用，用語「tau」或「tau蛋白(tau protein)」係指具有多種異構體之豐富的中樞神經及周邊神經系統蛋白。在人類中樞神經系統(CNS)中，由於選擇性剪接而存在大小範圍在長度為352至441個胺基酸之六種主要的tau異構體（Hanger等人，*Trends Mol Med.* 15:112-9, 2009）。該等異構體藉由調控地包括0至2個N端插入及3或4個串聯排列之微管結合重複而彼此不同，且稱為0N3R (SEQ ID NO: 73)、1N3R (SEQ ID NO: 74)、2N3R (SEQ ID NO: 75)、0N4R (SEQ ID NO: 76)、1N4R (SEQ ID NO: 77)、及2N4R (SEQ ID NO: 78)。如本文中所使用，用語「對照tau (control tau)」係指不含磷酸化及其他轉譯後修飾之SEQ ID NO: 78的tau異構體。如本文中所使用，用語「tau」包

括包含突變之蛋白質，該等突變例如全長野生型tau之點突變、片段、插入、缺失、及剪接變體。用語「tau」亦涵蓋tau胺基酸序列之轉譯後修飾。轉譯後修飾包括但不限於磷酸化。

【0041】 tau結合微管且調控貨物(cargo)穿過細胞之運輸，其係可以藉由tau磷酸化而調節之過程。在AD及相關病症中，tau之異常磷酸化是普遍的且認為先於及/或觸發tau聚集成原纖維，其稱為雙螺旋絲(PHF)。PHF之主要組分是超磷酸化tau。如本文中所使用，用語「雙螺旋絲-tau (paired helical filament-tau)」或「PHF-tau」係指呈雙螺旋絲之形式的tau聚集物。PHF結構中之兩個主要區域在電子顯微鏡下係明顯的，即毛被(fuzzy coat)及核心絲(core filament)；毛被對蛋白水解敏感且位於絲之外，且絲之耐蛋白酶的核心形成PHF之主鏈 (Wischnik等人，*Proc Natl Acad Sci USA*. 85:4884-8, 1988)。

【0042】 如本文中所使用，「結合PHF-tau之單離人源化抗體(isolated humanized antibody that binds PHF-tau)」或「單離人源化抗PHF-tau抗體(isolated humanized anti-PHF-tau antibody)」意欲指實質上不含其他具有不同抗原特異性之抗體的人源化抗PHF-tau抗體（例如，單離人源化抗PHF-tau抗體實質上不含特異性結合PHF-tau以外之抗原的抗體）。然而，單離人源化抗PHF-tau抗體可以與其他相關抗原例如來自其他物種之抗原（諸如PHF-tau物種同源物）具有交叉反應性。

【0043】 如本文中所使用，用語「特異性結合(specifically binds)」或「特異結合(specific binding)」係指本發明之抗PHF-tau抗體以約 1×10^{-6} M或更緊，例如，約 1×10^{-7} M或更小、約 1×10^{-8} M或更小、約 1×10^{-9} M或更小、約 1×10^{-10} M或更小、約 1×10^{-11} M或更小、約 1×10^{-12} M或更小、或約 1×10^{-13} M或更

小之解離常數(K_D)結合至預定標靶的能力。 K_D 係獲自 K_d 對 K_a 之比率(即 K_d/K_a)，且以莫耳濃度(M)表示。抗體之 K_D 值可使用本揭露所屬技術領域中之方法判定。例如，抗PHF-tau抗體之 K_D 值可以藉由使用表面電漿共振判定，諸如藉由使用生物感測器系統，例如Biacore®系統、Proteon儀器(BioRad)、KinExA儀器(Sapidyne)、ELISA、或所屬技術領域中具有通常知識者已知之競爭性結合檢定。一般而言，抗PHF-tau抗體結合至預定標靶(即PHF-tau)之 K_D 較其對非特異性標靶之 K_D 小至少十倍，如藉由使用例如ProteOn儀器(BioRad)之表面電漿共振所測量。然而，特異性結合至PHF-tau之抗PHF-tau抗體可與其他相關標靶具有交叉反應性，例如與來自其他物種之相同預定標靶(同源物)。

【0044】 如本文中所使用，用語「多核苷酸(polynucleotide)」同義地稱為「核酸分子(nucleic acid molecule)」、「核苷酸(nucleotide)」、或「核酸(nucleic acid)」，係指任何多核糖核苷酸或多去氧核糖核苷酸，其可為未經修飾之RNA或DNA、或經修飾之RNA或DNA。「多核苷酸(polynucleotide)」包括但不限於單股及雙股DNA、為單股及雙股區之混合物的DNA、單股及雙股RNA、及為單股及雙股區之混合物的RNA、包含可為單股或(更典型地)雙股或單股及雙股區之混合物的DNA及RNA之混成分子。此外，「多核苷酸(polynucleotide)」係指包含RNA或DNA或RNA及DNA兩者的三股區。用語多核苷酸亦包括含有一或多個經修飾鹼基之DNA或RNA及具有為了穩定性或其他理由經修飾之主鏈的DNA或RNA。「經修飾(modified)」鹼基包括例如三苯甲基化(tritylated)鹼基及不常見鹼基諸如肌苷(inosine)。可對DNA及RNA進行各種修飾；因此，「多核苷酸(polynucleotide)」包含典型在自然界所發現之經化學、酶、或代謝修飾之多核苷酸形式，以及病毒和細胞所特有之DNA及RNA的化學

形式。「多核苷酸(polynucleotide)」亦包含相對短之核酸鏈，其通常稱為寡核苷酸。

【0045】 如本文中所使用，用語「載體(vector)」是一種複製子(replicon)，可將另一個核酸區段可操作地插入其中，從而使該區段複製或表現。

【0046】 如本文中所使用，用語「宿主細胞(host cell)」係指包含本發明之核酸分子之細胞。「宿主細胞(host cell)」可為任何類型的細胞，例如初代細胞、培養中之細胞、或來自細胞系之細胞。在一個實施例中，「宿主細胞」是用本發明之核酸分子轉染之細胞。在另一個實施例中，「宿主細胞」是此一經轉染之細胞之後代或潛在後代。細胞的後代可能因為例如發生在後繼世代或核酸分子整合至宿主細胞基因體時可能發生的突變或環境影響，而與親代細胞同一或不同一。

【0047】 如本文中所使用，用語「表現(expression)」係指基因產物之生物合成。該用語涵蓋將基因轉錄成RNA。該用語亦涵蓋將RNA轉譯成一或多種多肽，並且進一步涵蓋所有天然發生之轉錄後及轉譯後修飾。結合PHF-tau之經表現人源化抗體或其抗原結合片段可以在宿主細胞之細胞質之內、進入細胞外環境（諸如細胞培養物之生長培養基）、或錨定至細胞膜。

【0048】 本文中所使用之用語「載劑(carrier)」係指任何賦形劑、稀釋劑、填充料、鹽、緩衝劑、穩定劑、助溶劑、油、脂質、含脂質囊泡、微球、脂質體包封、或其他所屬技術領域中已知用於醫藥配方之材料。將理解載劑、賦形劑或稀釋劑之特徵將取決於特定應用之投予途徑而定。本文中所使用之用語「醫藥上可接受之載劑(pharmaceutically acceptable carrier)」係指不干擾根據

本發明之組成物的有效性或根據本發明之組成物的生物活性之非毒性材料。根據鑒於本揭露之具體實施例，任何適合用於抗體醫藥組成物之醫藥上可接受之載劑皆可用於本發明。

【0049】 如本文中所使用，用語「對象(subject)」係指動物，且較佳地是哺乳動物。根據具體實施例，對像是哺乳動物，包括非靈長類動物（例如，駱駝、驢、斑馬、奶牛、豬、馬、山羊、羊、貓、狗、大鼠、兔、天竺鼠、或小鼠）或靈長類動物（例如，猴子、黑猩猩、或人類）。在具體實施例中，該對象為人類。

【0050】 如本文中所使用，用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指活性成分或組分在對象中引起所欲生物或醫學反應之量。治療有效量可以憑經驗且以常規方式參考所述目的來判定。舉例而言，可以可選地採用體外檢定以協助鑒別最佳劑量範圍。具體有效劑量之選擇可以（例如經由臨床試驗）由所屬技術領域中具有通常知識者基於若干因素之考慮來判定，該等因素包括待治療或預防之疾病、所涉及之症狀、患者身體質量、患者免疫狀態、及具有通常知識者已知之其他因素。配方中所採用之精確劑量亦會取決於投予途徑、及疾病嚴重性，並且應根據執業醫師之判斷及各患者之情況來決定。有效劑量可從衍生自體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外插而來。

【0051】 如本文中所使用，用語「治療(treat、treating、及treatment)」皆意欲指改善或逆轉至少一個與tau蛋白病有關的可測量物理參數，該物理參數未必可在對象中覺察，但可以是可在對象中覺察的。用語「治療」亦可指造成疾病、病症、或病況消退、預防疾病、病症、或病況進展、或至少延緩疾病、病症、或病況之進展。在一具體實施例中，「治療」係指減輕一或多個與tau蛋白

病相關之症狀、預防一或多個與tau蛋白病相關之症狀的發展或開始、或減少一或多個與tau蛋白病相關之症狀的期間。在一具體實施例中，「治療」係指預防疾病、病症、或病況之復發。在一具體實施例中，「治療」係指增加具有疾病、病症、或病況之對象的存活。在一具體實施例中，「治療」係指排除對象之疾病、病症、或病況。

【0052】 如本文中所使用，「tau蛋白病(tauopathy)」涵蓋涉及tau在腦內之病理性聚集的任何神經退化性疾病。除家族性及偶發性AD之外，其他例示性tau蛋白病是連鎖於染色體17之額顳葉失智症伴隨巴金森氏症(FTDP-17)、進行性核上神經麻痺症、皮質基底核退化症、匹克症、進行性皮質下膠質增生、僅纏結失智症、彌漫性神經纖維纏結伴隨鈣化、嗜銀顆粒性失智症、肌萎縮性脊髓側索硬化症/巴金森氏症-失智複合症、唐氏症、吉斯曼-史特斯勤-先克病、哈勒沃登-施帕茨病、包涵體肌炎、庫賈氏病、多系統萎縮症、C型尼曼匹克症、普里昂蛋白大腦類澱粉血管病變、亞急性硬化性泛腦炎、強直性肌肉失養症、非關島運動神經元病伴隨神經纖維纏結、腦炎後巴金森氏症、及慢性創傷性腦病變（諸如拳擊手型失智症（拳擊疾病））（Morris等人，*Neuron*, 70:410-26, 2011）。

【0053】 本文中所使用之在向對象投予二或更多種療法上下文中之用語「組合(in combination)」係指使用超過一種療法。用語「組合」之使用並不限制向對象投予療法之順序。例如，第一療法（例如本文描述之組成物）可在向對象投予第二療法之前（例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、16小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週以前）、之同時或之後（例如5分

鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、16小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之後）投予。

抗 *PHF-tau* 抗體

【0054】 在一個大致態樣中，本發明係關於結合PHF-tau之單離的單株抗體或其抗原結合片段。此等抗PHF-tau抗體可以具有結合PHF-tau上之磷酸化表位或結合至PHF-tau上之非磷酸化表位的性質。抗PHF-tau抗體可以用作治療劑，且用作偵測生物樣本（例如組織或細胞）中之PHF-tau的研究或診斷試劑。

【0055】 根據一具體態樣，本發明係關於一種單離人源化抗體或其抗原結合片段，其在tau蛋白之富含脯胺酸結構域中之表位處結合至磷酸化tau蛋白。在一更具體態樣中，本發明係關於一種單離人源化抗體或其抗原結合片段，其在包含磷酸化T212及/或T217殘基之表位處結合至磷酸化tau蛋白。

【0056】 人源化抗體具有實質上來自人類抗體（稱為受體抗體）之可變區架構殘基及實質上來自非人類抗體（即小鼠抗體）（稱為供體免疫球蛋白）之互補決定區。參見Queen等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 86:10029-10033, 1989、WO 90/07861、US5693762、US5693761、US5585089、US5530101、及US5225539。（多個）恆定區若存在時，亦可實質上或整體來自人類免疫球蛋白。人類可變域通常係選自其架構序列展現出與CDR所衍生自之鼠類可變區結構域之高度序列同一性的人類抗體。重鏈及輕鏈可變區架構殘基可衍生自相同或不同的人類抗體序列。人類抗體序列可以是天然發生之人類抗體之序列，或

可以是數種人類抗體之共有序列。參見例如國際專利公開案第WO 92/22653號。基於其對CDR構形及/或與抗原結合的可能影響，選擇來自人類可變區架構殘基之某些胺基酸以供取代。研究此等可能的影響係藉由建模、檢查具體位置處之胺基酸之特徵、或憑經驗觀測具體胺基酸之取代或誘變之效果來進行。

【0057】 例如，當鼠類可變區架構殘基與所選人類可變區架構殘基之間的胺基酸有所不同時，在合理地預期胺基酸：(1)直接非共價結合抗原，(2)與CDR區相鄰，(3)以其他方式與CDR區相互作用（例如，在CDR區之約6埃內），或(4)參與VL-VH界面之情況下，人類架構胺基酸通常應藉由來自小鼠抗體之等效架構胺基酸取代。

【0058】 用於取代之其他候選物是在該位置處對於人類免疫球蛋白而言與眾不同的受體人類架構胺基酸。該等胺基酸可經來自小鼠供體抗體之等效位置或來自更典型人類免疫球蛋白之等效位置的胺基酸取代。用於取代之其他候選物是在該位置處對於人類免疫球蛋白而言與眾不同的受體人類架構胺基酸。人源化免疫球蛋白之可變區架構通常展示與人類可變區架構序列至少85%序列同一性或是此等序列所共有。

【0059】 抗體人源化可以使用熟知之方法實現，該等方法諸如特異性決定殘基表面再塑(specificity determining residues resurfacing, SDRR) (US2010/0261620)、表面再塑（Padlan等人，*Mol. Immunol.* 28:489-98, 1991）、超人源化(WO 04/006955)、及人類序列含量最佳化(human string content optimization) (US7657380)。實用於移植或人源化之人類架構序列可由所屬技術領域中具有通常知識者選自相關資料庫。所選架構可以藉由諸如Queen等人，1989，同上中揭示之技術經進一步修飾，以保留或增強結合親和力。根據具體

實施例，用於使來自小鼠親本抗體之抗PHF-tau抗體人源化之方法包括以下實施例中所述者。

【0060】 本發明之抗體可藉由多種技術產生，例如藉由融合瘤方法（Kohler及Milstein，*Nature*. 256:495-7, 1975）。含有衍生自供體抗體（一般是鼠類）之輕鏈及重鏈可變區連同衍生自受體抗體（一般是另一種哺乳動物物種，諸如人類）之輕鏈及重鏈恆定區的嵌合單株抗體可藉由US4816567所揭示之方法製備。具有衍生自非人類供體免疫球蛋白（一般是鼠類）之CDR且分子之其餘免疫球蛋白衍生部分係衍生自一種或多種人類免疫球蛋白的CDR移植單株抗體可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知之技術製備，諸如US5225539中所揭示者。缺乏任何非人類序列之完全人類單株抗體可藉由參考以下者之技術由人類免疫球蛋白轉基因小鼠製備：Lonberg等人，*Nature*. 368:856-9, 1994；Fishwild等人，*Nat Biotechnol.* 14:845-51, 1996；及Mendez等人，*Nat Genet.* 15:146-56, 1997。人類單株抗體亦可由噬菌體顯示庫製備並最佳化（參見例如Knappik等人，*J Mol Biol.* 296:57-86, 2000；Krebs等人，*J Immunol Methods.* 254:67-84, 2001；Shi等人，*J Mol Biol.* 397:385-96, 2010）。

【0061】 本文提供單離的單株抗體或其抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，其具有選自SEQ ID NO: 71、45、51、57、63、69、39、41、43、47、49、53、55、59、61、65、或67之多肽序列；或輕鏈可變區，其具有選自SEQ ID NO: 72、46、52、58、64、70、40、42、44、48、50、54、56、62、66、或68之多肽序列，其中該單株抗體或其抗原結合片段特異性結合雙螺旋絲(PHF)-tau，較佳的是人類PHF-tau。

【0062】 根據一具體態樣，本發明係關於單離的單株抗體或其抗原結合片段，其包含：

- a. 具有 SEQ ID NO: 71 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 72 之多肽序列的輕鏈可變區；
- b. 具有 SEQ ID NO:45 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO:46 之多肽序列的輕鏈可變區；
- c. 具有 SEQ ID NO: 51 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 52 之多肽序列的輕鏈可變區；
- d. 具有 SEQ ID NO: 57 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 58 之多肽序列的輕鏈可變區；
- e. 具有 SEQ ID NO: 63 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 64 之多肽序列的輕鏈可變區；
- f. 具有 SEQ ID NO: 69 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 70 之多肽序列的輕鏈可變區；
- g. 具有 SEQ ID NO: 39 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 40 之多肽序列的輕鏈可變區；
- h. 具有 SEQ ID NO: 41 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 42 之多肽序列的輕鏈可變區；
- i. 具有 SEQ ID NO: 43 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 44 之多肽序列的輕鏈可變區；
- j. 具有 SEQ ID NO: 47 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 48 之多肽序列的輕鏈可變區；

- k. 具有 SEQ ID NO: 49 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 50 之多肽序列的輕鏈可變區；
- l. 具有 SEQ ID NO: 53 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 54 之多肽序列的輕鏈可變區；
- m. 具有 SEQ ID NO: 55 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 56 之多肽序列的輕鏈可變區；
- n. 具有 SEQ ID NO: 59 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 60 之多肽序列的輕鏈可變區；
- o. 具有 SEQ ID NO: 61 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 62 之多肽序列的輕鏈可變區；
- p. 具有 SEQ ID NO: 65 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 66 之多肽序列的輕鏈可變區；或
- q. 具有 SEQ ID NO: 67 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 68 之多肽序列的輕鏈可變區。

【0063】 根據另一具體態樣，本發明係關於單離的單株抗體或其抗原結合片段，其包含：

- a. 具有 SEQ ID NO: 37 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 38 之多肽序列的輕鏈；
- b. 具有 SEQ ID NO: 11 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 12 之多肽序列的輕鏈；
- c. 具有 SEQ ID NO: 17 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 18 之多肽序列的輕鏈；

- d. 具有 SEQ ID NO: 23 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 24 之多肽序列的輕鏈；
- e. 具有 SEQ ID NO: 29 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 30 之多肽序列的輕鏈；
- f. 具有 SEQ ID NO: 35 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 36 之多肽序列的輕鏈；
- g. 具有 SEQ ID NO: 5 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 6 之多肽序列的輕鏈；
- h. 具有 SEQ ID NO: 7 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 8 之多肽序列的輕鏈；
- i. 具有 SEQ ID NO: 9 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 10 之多肽序列的輕鏈；
- j. 具有 SEQ ID NO: 13 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 14 之多肽序列的輕鏈；
- k. 具有 SEQ ID NO: 15 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 16 之多肽序列的輕鏈；
- l. 具有 SEQ ID NO: 19 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 20 之多肽序列的輕鏈；
- m. 具有 SEQ ID NO: 21 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 22 之多肽序列的輕鏈；
- n. 具有 SEQ ID NO: 25 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 26 之多肽序列的輕鏈；

- o. 具有 SEQ ID NO: 27 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 28 之多肽序列的輕鏈；
- p. 具有 SEQ ID NO: 31 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 32 之多肽序列的輕鏈；或
- q. 具有 SEQ ID NO: 33 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 34 之多肽序列的輕鏈。

【0064】 根據另一具體態樣，本發明係關於一種單離人源化抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段以 5×10^{-9} M或更小之解離常數(K_D)、較佳地 1×10^{-9} M或更小或 1×10^{-10} M或更小之 K_D 結合至人類PHF-tau，其中該 K_D 係藉由表面電漿共振分析測量，諸如藉由使用Biacore或ProteOn系統。

【0065】 結合PHF-tau之人源化抗體及其抗原結合片段之功能性活性可以藉由所屬技術領域中已知及如本文所述之方法表徵。用於表徵結合PHF-tau之抗體及其抗原結合片段之方法包括但不限於親和力及特異性檢定，包括Biacore、ELISA、及FACS分析；免疫組織化學分析；判定抗體抑制tau播種之功效的體外細胞檢定及體內注射檢定；偵測抗體之抗體依賴性細胞媒介之細胞毒性(ADCC)、及補體依賴性細胞毒性(CDC)活性之存在的細胞毒性檢定；等。根據具體實施例，用於表徵結合PHF-tau之抗體及其抗原結合片段之方法包括以下實例中所述者。結合PHF-tau但非對照tau之人源化抗體的例示性小鼠親本抗體是抗體PT3，其具有SEQ ID NO: 1的重鏈可變區及SEQ ID NO: 2的輕鏈可變區（參見例如，美國專利第9,371,376號，其全文以引用方式併入本文中）。

【0066】 可以採用若干熟知方法以判定本發明之抗體之結合表位。例如，當兩種個別組分之結構已知時，可以進行電腦蛋白質-蛋白質對接(protein-

protein docking)以鑒別相容性相互作用位點。氫-氘(H/D)交換可用抗原及抗體複合物進行，以映射(map)抗原上由抗體結合之區域。抗原之區段及點誘變可用於定位對於抗體結合而言重要的胺基酸。抗體-抗原複合物之共晶結構係用於鑒別形成表位及互補位之殘基。根據具體實施例，用於判定本發明之抗體之結合表位之方法包括以下實例中所述者。

【0067】 本發明之抗體可以是雙特異性的或多特異性的。例示性雙特異性抗體可以結合PHF-tau上之兩個不同表位或者可以結合PHF-tau及 β 類澱粉蛋白(A β)。另一例示性雙特異性抗體可以結合PHF-tau及內源性血腦障壁胞吞轉送受體，諸如胰島素受體、轉鐵蛋白受體、類胰島素生長因子-1受體、及脂蛋白受體。例示性抗體是IgG1型。

【0068】 本發明之抗體之免疫效應性質可透過以所屬技術領域中具有通常知識者習知之技術所進行Fc修飾來增強或靜默(silenced)。舉例而言，Fc效應功能（諸如C1q結合、補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞媒介之細胞毒性(ADCC)、吞噬作用、向下調控細胞表面受體（例如B細胞受體；BCR）等）可藉由修飾Fc中負責這些活性之殘基來提供及/或控制。藥物動力學(pharmacokinetic)性質亦可藉由使Fc結構域中之殘基突變來增強，此延長抗體半衰期(Strohl, *Curr Opin Biotechnol.* 20:685-91, 2009)。

【0069】 另外，本發明之抗體可藉由下列過程而經轉譯後修飾：諸如醣基化、異構化、去醣基化、或非天然發生之共價修飾（諸如加入聚乙二醇部分及脂質化）。此等修飾可發生在體內或體外。舉例而言，本發明之抗體可與聚乙二醇共軛（聚乙二醇化(PEGylated)）以改善其藥物動力學特性。共軛可藉由所屬領域中具有通常知識者已知之技術進行。治療性抗體與PEG之共軛已展示

增強藥效動力學而不干擾功能（Knight等人，*Platelets*. 15:409-18, 2004；Leong等人，*Cytokine*. 16:106-19, 2001；Yang等人，*Protein Eng.* 16:761-70, 2003）。

【0070】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種編碼本發明之單株抗體或其抗原結合片段的單離多核苷酸。所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解的是，可以改變（例如，置換、刪除、插入等）蛋白質之編碼序列而不改變該蛋白質之胺基酸序列。因此，所屬技術領域中具有通常知識者將理解的是，可以改變編碼本發明之人源化抗體或其抗原結合片段之核酸序列而不改變該等蛋白質之胺基酸序列。例示性單離多核苷酸係編碼包含實例中所述之免疫球蛋白重鏈及輕鏈（例如，SEQ ID NO:5至38）之多肽的多核苷酸、及編碼包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)（例如，SEQ ID NO: 39至72）之多肽的多核苷酸。考慮到一給定表現系統中之基因密碼簡併性或密碼子偏好，其他編碼本發明之抗體之多核苷酸亦在本發明之範疇內。本發明之單離的核酸可使用熟知重組或合成技術製成。編碼單株抗體之DNA使用所屬技術領域中已知之方法容易地單離及定序。當生產融合瘤時，該等細胞可做為該等DNA的來源。替代地，可使用其中編碼序列與轉譯產物相連結的顯示技術，諸如噬菌體或核糖體顯示庫。

【0071】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種載體，其包含編碼本發明之單株抗體或其抗原結合片段的單離多核苷酸。鑒於本揭露，可使用所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何載體，諸如質體、黏質體、噬菌體載體、或病毒載體。在一些實施例中，載體是重組表現載體，諸如質體。該載體可包括建立表現載體之習知功能的任何元件，例如啟動子、核糖體結合元件、終止子、增強子、篩選標記、及複製起點。啟動子可以是組成型、誘導型、或阻抑

型啟動子。許多能夠將核酸遞送至細胞之表現載體是所屬技術領域中已知的，且可在本文中用於在細胞中生產抗體或其抗原結合片段。習知選殖技術或人工基因合成可以用於生成根據本發明之實施例的重組表現載體。

【0072】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種宿主細胞，其包含編碼本發明之單株抗體或其抗原結合片段的單離多核苷酸。鑒於本揭露，所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何宿主細胞可以用於重組表現本發明之抗體或其抗原結合片段。此類宿主細胞可以是真核細胞、細菌細胞、植物細胞、或古菌(archeal)細胞。例示性真核細胞可以是哺乳動物、昆蟲、鳥類、或其他動物來源。哺乳動物真核細胞包括永生化細胞系(immortalized cell line)，諸如融合瘤或骨髓瘤細胞系，諸如SP2/0 (American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, Va., CRL-1581)、NS0 (European Collection of Cell Cultures (ECACC), Salisbury, Wiltshire, UK, ECACC No. 85110503)、FO (ATCC CRL-1646)、及 Ag653 (ATCC CRL-1580)鼠類細胞系。例示性人類骨髓瘤細胞系為U266 (ATCC CRL-TIB-196)。其他實用之細胞系包括衍生自中國倉鼠卵巢(CHO)細胞者，諸如CHO-K1 SV (Lonza Biologics)、CHO-K1 (ATCC CRL-61, Invitrogen)、或 DG44。

【0073】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種產生本發明之單株抗體或其抗原結合片段的方法，其包含在多個條件下培養包含編碼該單株抗體或抗原結合片段之多核苷酸的細胞，以產生本發明之單株抗體或其抗原結合片段；及自該細胞或細胞培養物（例如，自上清液）回收該抗體或其抗原結合片段。經表現抗體或其抗原結合片段可自細胞收穫且根據所屬技術領域中已知之習知技術純化。

醫藥組成物及治療方法

【0074】 本發明之抗PHF-tau抗體或本發明之其片段可以用於治療、減少、或預防患有神經退化性疾病或tau蛋白病之患者（諸如罹患AD之患者）之症狀，該神經退化性疾病涉及tau在腦內之病理性聚集。

【0075】 因此，在另一大致態樣中，本發明係關於一種醫藥組成物，其包含本發明之單離的單株抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

【0076】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種治療或減少有需要之對象之疾病、病症、或病況（諸如tau蛋白病）之症狀的方法，其包含向該對象投予本發明之醫藥組成物。

【0077】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種減少有需要之對象之病理性tau聚集或tau蛋白病蔓延的方法，其包含向該對象投予本發明之醫藥組成物。

【0078】 根據本發明之實施例，醫藥組成物包含治療有效量的單株抗PHF-tau抗體或其抗原結合片段。如本文中關於人源化抗PHF-tau抗體或其抗原結合片段所使用，治療有效量意指單株抗PHF-tau抗體或其抗原結合片段的以下量：導致疾病、病症、或病況之治療；預防或減緩疾病、病症、或病況的進展；或者減少或完全緩解與免疫疾病、病症、或病況相關之症狀。

【0079】 根據具體實施例，治療有效量係指足以達成一、二、三、四、或更多個下列效應之療法之量：(i)減少或改善待治療之疾病、病症、或病況或與其相關之症狀的嚴重性；(ii)減少所欲治療之疾病、病症、或病況或與其相關之症狀的持續期間；(iii)預防所欲治療之疾病、病症或病況或與其相關之症狀

的進展；(iv)造成所欲治療之疾病、病症或病況或與其相關之症狀的消退；(v)預防所欲治療之疾病、病症或病況或與其相關之症狀的發展或發生；(vi)預防所欲治療之疾病、病症或病況或與其相關之症狀的復發；(vii)減少具有所欲治療之疾病、病症或病況或與其相關之症狀的對象的住院；(viii)減少具有所欲治療之疾病、病症或病況或與其相關之症狀的對象的住院期長度；(ix)增加具有所欲治療之疾病、病症或病況或與其相關之症狀的對象的存活；(xi)抑制或減少對象的所欲治療之疾病、病症或病況或與其相關之症狀；及/或(xii)增強或改善另一療法的（多種）疾病預防或治療效應。

【0080】 根據具體實施例，待治療之疾病、病症、或病況是tau蛋白病。根據更具體實施例，待治療之疾病、病症、或病況包括但不限於家族性阿茲海默症、偶發性阿茲海默症、連鎖於染色體17之額顳葉失智症伴隨巴金森氏症(FTDP-17)、進行性核上神經麻痺症、皮質基底核退化症、匹克症、進行性皮質下膠質增生、僅纏結失智症、彌漫性神經纖維纏結伴隨鈣化、嗜銀顆粒性失智症、肌萎縮性脊髓側索硬化症/巴金森氏症-失智複合症、唐氏症、吉斯曼-史特斯勤-先克病、哈勒沃登-施帕茨病、包涵體肌炎、庫賈氏病、多系統萎縮症、C型尼曼匹克症、普里昂蛋白大腦類澱粉血管病變、亞急性硬化性泛腦炎、強直性肌肉失養症、非關島運動神經元病伴隨神經纖維纏結、腦炎後巴金森氏症、慢性創傷性腦病變、或拳擊手型失智症（拳擊疾病）。

【0081】 tau蛋白病相關之行為表型包括但不限於認知障礙、早期人格改變及抑制解除、冷漠、意志缺失、緘默症、失用症、持續言語(perseveration)、刻板動作/行為、口部過度活動(hyperorality)、紊亂(disorganization)、不能計劃或組織順序的任務、自私/麻木、反社會型特質、缺乏同理心、猶豫不決、失語

法型言語伴隨頻繁的言語錯亂但相對保留理解力、受損理解力及詞彙提取不足、緩慢進行性步態不穩、後退步態(retropulsion)、僵硬、頻繁跌倒、非左旋多巴反應性軸向僵直(non-levodopa responsive axial rigidity)、核上性凝視麻痹、方形波痙攣(square wave jerk)、緩慢垂直掃視運動、假性延髓麻痹(pseudobulbar palsy)、肢體失用症(limb apraxia)、緊張不足、皮質性感覺喪失(cortical sensory loss)、及震顫。

【0082】 適於治療之患者包括但不限於處於AD或其他tau蛋白病風險之無症狀個體、以及目前展示出症狀之患者。適於治療之患者包括具有已知AD遺傳風險之個體，諸如AD家族病史或在基因組中存在遺傳風險因子。例示性風險因子是類澱粉前驅蛋白(APP)中之突變，尤其是在位置717以及位置670及671處（分別是Hardy及Swedish突變）。其他風險因子是早老素基因PS1及PS2中以及ApoE4中之突變、高膽固醇血症或動脈粥樣硬化之家族病史。目前罹患AD之個體可以藉由以上所述之風險因子之存在自特徵性失智症識別。另外，許多診斷測試可用於鑒別患有AD之個體。此等包括測量腦脊髓液tau及A β 42水平。升高之tau及降低之A β 42水平預示AD之存在。罹患AD之個體亦可藉由AD及相關病症協會(AD and Related Disorders Association)標準來診斷。

【0083】 本發明之抗PHF-tau適合作為用於治療或預防涉及tau之病理性聚集之神經退化性疾病（諸如AD或其他tau蛋白病）的治療劑及預防劑。在無症狀患者中，治療可在任何年齡（例如，約10、15、20、25、30歲）開始。然而，通常，直到患者達到約40、50、60、或70歲才有必要開始治療。治療一般在一個時間段內需要多個劑量。治療可藉由隨時間推移評定抗體、或經活化T細胞或B細胞對治療劑之反應來監測。若反應降低，可以指示追加劑量。

【0084】 在預防性應用中，向易患AD或以其他方式處於AD風險之患者投予醫藥組成物或藥劑，其量足以消除或減少該風險、減輕嚴重性、或延遲疾病之發作，包括疾病之生化、組織學及/或行為症狀、其併發症及在疾病發展期間存在之中間病理表型。在治療性應用中，向易患、或已經罹患此一疾病之患者投予組成物或藥劑，其量足以減少、阻止、或延遲該疾病之任何症狀（生化、組織學、及/或行為）。治療劑之投予可以減少或消除尚未發展特徵性阿茲海默氏病理之患者之輕度認知障礙。

【0085】 治療有效量或劑量可根據各種因子變化，諸如所欲治療之疾病、病症或病況、投予手段、標靶部位、對象之生理狀態（包括例如年齡、體重、健康）、對象係人類抑或動物、其他投予藥物、及治療係疾病預防性抑或治療性。治療劑量經最佳地滴定以最佳化安全性及療效。

【0086】 本發明之抗體可被製備成醫藥組成物，其在醫藥上可接受之載劑中含有治療有效量的抗體作為活性成分。該載劑可以是液體，諸如水及油，包括來自石油、動物、蔬菜或合成來源者，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油、及類似者。舉例而言，可使用0.4%鹽水及0.3%甘胺酸。這些溶液係無菌且通常不含顆粒物質。彼等可藉由習知、熟知的滅菌技術（例如過濾）來滅菌。該等組成物可含有如用以接近生理條件所需之醫藥上可接受的輔助物質，諸如pH調整及緩衝劑、穩定、增稠、潤滑、及著色劑等。在此類醫藥配方中本發明抗體之濃度可有廣泛變化，即從以重量計小於約0.5%，通常在或至少約1%至多達15或20%，並且將主要基於所需劑量、流體體積、黏度等，根據所選擇之具體投予模式來選擇。

【0087】 針對本發明之抗體之治療性用途的投予模式可以是將該藥劑遞送至宿主的任何合適途徑。例如，本文所述之組成物可經調配以適用於腸胃外投予，例如皮內、肌內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、或顱內投予，或者可將其投予至腦部或脊髓之腦脊髓液中。

【0088】 治療可以單一劑量排程、或呈多劑量排程給予，其中治療的主要療程可以是1至10個單獨劑量，接著其他劑量以維持及或強化反應所需的後續時間間隔給予，例如第二劑量在1至4個月，且需要時於數個月後給予（多個）後續劑量。合適治療排程的實例包括：(i) 0、1個月及6個月；(ii) 0、7日及1個月；(iii) 0及1個月；(iv) 0及6個月；或其他排程，其足以引出期望減少疾病症狀或降低疾病嚴重性的所欲反應。

【0089】 本發明之抗體可凍乾儲存並在使用前於合適的載劑中回溶。此技術已顯示對於抗體及其他蛋白質製劑為有效並且可採用廣為人知之凍乾及回溶技術。

【0090】 根據具體實施例，用於治療tau蛋白病之組成物可以與其他有效治療相關神經退化性疾病之藥劑組合使用。在AD之情況下，本發明之抗體可以與減少或預防 β 類澱粉蛋白(amyloid-beta, A β)之沉積的藥劑組合投予。PHF-tau及A β 病理可能是協同的。因此，同時靶向PHF-tau及A β 兩者之清除、及A β 相關病理之組合療法可比個別靶向各者更有效。在巴金森氏症及相關神經退化性疾病之情況下，清除 α -突觸核蛋白之聚集形式的免疫調節亦是新出現的療法。同時靶向tau及 α -突觸核蛋白兩者之清除的組合療法可比個別靶向任一蛋白更有效。

【0091】 在另一大致態樣中，本發明係關於一種產生包含本發明之單株抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物之方法，該方法包含將單株抗體或其抗原結合片段與醫藥上可接受之載劑組合以獲得該醫藥組成物。

診斷方法及套組

【0092】 本發明之單株抗PHF-tau抗體可用於診斷對象之AD或其他tau蛋白病之方法。

【0093】 因此，在另一大致態樣中，本發明係關於偵測對象中PHF-tau之存在的方法、及藉由使用本發明之單株抗體或其抗原結合片段偵測對象中PHF-tau之存在來診斷對象之tau蛋白病的方法。

【0094】 可藉由使生物樣本與診斷抗體試劑接觸、及偵測該診斷抗體試劑與來自對象之生物樣本（例如，血液、血清、血漿、組織間隙液、或腦脊髓液樣本）中之磷酸化tau之結合來偵測來自該對象之樣本中之磷酸化tau。用於進行偵測之檢定包括熟知方法，諸如ELISA、免疫組織化學、西方墨點、或體內成像。

【0095】 診斷抗體或類似試劑可藉由靜脈內注射到患者體內、或由將藥劑遞送至宿主之任何合適途徑直接注射到腦中來投予。抗體之劑量應在與治療方法之範圍相同的範圍內。一般而言，抗體經標記，但是在一些方法中，對磷酸化tau具有親和力之一級抗體未經標記，且使用二級標記試劑以結合至該一級抗體。標記之選擇取決於偵測手段。例如，螢光標記適用於光學偵測。順磁標記之使用適用於在無手術干預之情況下的斷層攝影偵測。放射性標記亦可使用PET或SPECT偵測。

【0096】 藉由將來自對象之樣本中或對象中之經標記PHF-tau、tau聚集物、及/或神經纖維纏結之數目、大小、及/或強度與對應基線值相比較來執行診斷。該等基線值可以表示健康個體群體中之平均水平。基線值亦可以表示同一對象中所判定之先前水平。

【0097】 以上所述之診斷方法亦可用於藉由在治療之前、期間、或之後偵測磷酸化tau在對象中之存在來監測對象對療法之反應。值相對於基線之降低示意對治療之正向反應。當病理性tau自腦部清除時，值亦可在生物流體中暫時增加。

【0098】 本發明進一步關於一種套組，其用於執行以上所述之診斷及監測方法。一般而言，此等套組含有診斷試劑（諸如本發明之抗體）、及可選地可偵測標記。診斷抗體本身可含有可偵測標記（例如，螢光分子、生物素等），其係可直接偵測的或經由二級反應（例如，與鏈黴親和素之反應）而為可偵測的。替代地，可使用含有可偵測標記之第二試劑，其中該第二試劑對一級抗體具有結合特異性。在適用於測量生物樣本中之PHF-tau之診斷套組中，該套組之抗體可以預結合至固定相之形式供應，固定相諸如微量滴定盤之孔。

【0099】 本申請案通篇引用之所有引用的參考文獻（包括文獻參考、公告之專利、公開之專利申請案、及同在審查中之專利申請案）之內容特此以引用方式明確地併入本文中。

實施例

【0100】 本發明亦提供以下非限制性實施例。

【0101】 實施例1係單離的單株抗體或其抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，其具有選自SEQ ID NO: 71、45、51、57、63、69、39、41、43、47、49、53、55、59、61、65、或67之多肽序列；或輕鏈可變區，其具有選自SEQ ID NO: 72、46、52、58、64、70、40、42、44、48、50、54、56、62、66、或68之多肽序列，其中該單株抗體或其抗原結合片段特異性結合雙螺旋絲(PHF)-tau，較佳的是人類PHF-tau。

【0102】 實施例2係實施例1之單離的單株抗體或其抗原結合片段，其中該單株抗體或其抗原結合片段包含：

- a. 具有 SEQ ID NO: 71 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 72 之多肽序列的輕鏈可變區；
- b. 具有 SEQ ID NO:45 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO:46 之多肽序列的輕鏈可變區；
- c. 具有 SEQ ID NO: 51 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 52 之多肽序列的輕鏈可變區；
- d. 具有 SEQ ID NO: 57 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 58 之多肽序列的輕鏈可變區；
- e. 具有 SEQ ID NO: 63 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 64 之多肽序列的輕鏈可變區；
- f. 具有 SEQ ID NO: 69 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 70 之多肽序列的輕鏈可變區；
- g. 具有 SEQ ID NO: 39 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 40 之多肽序列的輕鏈可變區；

- h. 具有 SEQ ID NO: 41 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 42 之多肽序列的輕鏈可變區；
- i. 具有 SEQ ID NO: 43 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 44 之多肽序列的輕鏈可變區；
- j. 具有 SEQ ID NO: 47 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 48 之多肽序列的輕鏈可變區；
- k. 具有 SEQ ID NO: 49 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 50 之多肽序列的輕鏈可變區；
- l. 具有 SEQ ID NO: 53 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 54 之多肽序列的輕鏈可變區；
- m. 具有 SEQ ID NO: 55 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 56 之多肽序列的輕鏈可變區；
- n. 具有 SEQ ID NO: 59 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 60 之多肽序列的輕鏈可變區；
- o. 具有 SEQ ID NO: 61 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 62 之多肽序列的輕鏈可變區；
- p. 具有 SEQ ID NO: 65 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 66 之多肽序列的輕鏈可變區；或
- q. 具有 SEQ ID NO: 67 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 68 之多肽序列的輕鏈可變區。

【0103】 實施例3係實施例1或2之單離的單株抗體或其抗原結合片段，

其中該單株抗體或其抗原結合片段包含：

第 40 頁，共 82 頁(發明說明書)

- a. 具有 SEQ ID NO: 37 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 38 之多肽序列的輕鏈；
- b. 具有 SEQ ID NO: 11 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 12 之多肽序列的輕鏈；
- c. 具有 SEQ ID NO: 17 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 18 之多肽序列的輕鏈；
- d. 具有 SEQ ID NO: 23 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 24 之多肽序列的輕鏈；
- e. 具有 SEQ ID NO: 29 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 30 之多肽序列的輕鏈；
- f. 具有 SEQ ID NO: 35 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 36 之多肽序列的輕鏈；
- g. 具有 SEQ ID NO: 5 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 6 之多肽序列的輕鏈；
- h. 具有 SEQ ID NO: 7 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 8 之多肽序列的輕鏈；
- i. 具有 SEQ ID NO: 9 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 10 之多肽序列的輕鏈；
- j. 具有 SEQ ID NO: 13 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 14 之多肽序列的輕鏈；
- k. 具有 SEQ ID NO: 15 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 16 之多肽序列的輕鏈；

- l. 具有 SEQ ID NO: 19 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 20 之多肽序列的輕鏈；
- m. 具有 SEQ ID NO: 21 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 22 之多肽序列的輕鏈；
- n. 具有 SEQ ID NO: 25 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 26 之多肽序列的輕鏈；
- o. 具有 SEQ ID NO: 27 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 28 之多肽序列的輕鏈；
- p. 具有 SEQ ID NO: 31 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 32 之多肽序列的輕鏈；或
- q. 具有 SEQ ID NO: 33 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 34 之多肽序列的輕鏈。

【0104】 實施例4係一種單離的核酸，其編碼實施例1至3中任一者之單株抗體或其抗原結合片段。

【0105】 實施例5係一種載體，其包含實施例4之單離的核酸。

【0106】 實施例6係一種宿主細胞，其包含實施例5之核酸。

【0107】 實施例7係一種醫藥組成物，其包含實施例1至3中任一者之單離的單株抗體或其抗原結合片段、及醫藥上可接受之載劑。

【0108】 實施例8係一種減少有需要之對象之病理性tau聚集或tau蛋白病蔓延之方法，其包含向該對象投予實施例7之醫藥組成物。

【0109】 實施例9係一種治療有需要之對象之tau蛋白病之方法，其包含向該對象投予實施例7之醫藥組成物。

【0110】 實施例10係實施例9之方法，其進一步包含向該對象投予用於治療該有需要之對象之該tau蛋白病的額外藥劑。

【0111】 實施例11係一種治療有需要之對象之tau蛋白病之方法，其包含向該對象投予實施例7之醫藥組成物，其中該tau蛋白病係選自由以下所組成之群組：家族性阿茲海默症、偶發性阿茲海默症、連鎖於染色體17之額顳葉失智症伴隨巴金森氏症(FTDP-17)、進行性核上神經麻痺症、皮質基底核退化症、匹克症、進行性皮質下膠質增生、僅纏結失智症、彌漫性神經纖維纏結伴隨鈣化、嗜銀顆粒性失智症、肌萎縮性脊髓側索硬化症/巴金森氏症-失智複合症、唐氏症、吉斯曼-史特斯勤-先克病、哈勒沃登-施帕茨病、包涵體肌炎、庫賈氏病、多系統萎縮症、C型尼曼匹克症、普里昂蛋白大腦類澱粉血管病變、亞急性硬化性泛腦炎、強直性肌肉失養症、非關島運動神經元病伴隨神經纖維纏結、腦炎後巴金森氏症、慢性創傷性腦病變、及拳擊手型失智症（拳擊疾病）。

【0112】 實施例12係實施例11之方法，其進一步包含向該對象投予用於治療該有需要之對象之該tau蛋白病的額外藥劑。

【0113】 實施例13係一種產生實施例1至3中任一者之單株抗體或其抗原結合片段之方法，其包含在多個條件下培養包含編碼該單株抗體或其抗原結合片段之核酸的細胞，以產生該單株抗體或其抗原結合片段；及自該細胞或細胞培養物回收該單株抗體或其抗原結合片段。

【0114】 實施例14係一種產生包含實施例1至3中任一者之單株抗體或抗原結合片段的醫藥組成物之方法，其包含將該單株抗體或其抗原結合片段與醫藥上可接受之載劑組合以獲得該醫藥組成物。

【0115】 實施例15係實施例1至3中任一者之單離的單株抗體或其抗原結合片段，其用於治療有需要之對象之tau蛋白病。

【0116】 實施例16係實施例1至3中任一者之單離的單株抗體或其抗原結合片段、或實施例7之醫藥組成物，其用於治療有需要之對象之tau蛋白病，諸如家族性阿茲海默症、偶發性阿茲海默症、連鎖於染色體17之額顳葉失智症伴隨巴金森氏症(FTDP-17)、進行性核上神經麻痺症、皮質基底核退化症、匹克症、進行性皮質下膠質增生、僅纏結失智症、彌漫性神經纖維纏結伴隨鈣化、嗜銀顆粒性失智症、肌萎縮性脊髓側索硬化症/巴金森氏症-失智複合症、唐氏症、吉斯曼-史特斯勤-先克病、哈勒沃登-施帕茨病、包涵體肌炎、庫賈氏病、多系統萎縮症、C型尼曼匹克症、普里昂蛋白大腦類澱粉血管病變、亞急性硬化性泛腦炎、強直性肌肉失養症、非關島運動神經元病伴隨神經纖維纏結、腦炎後巴金森氏症、慢性創傷性腦病變、或拳擊手型失智症（拳擊疾病）。

【0117】 實施例17係一種實施例1至3中任一者之單離的單株抗體或其抗原結合片段之用途，其用於製造治療有需要之對象之tau蛋白病的藥劑。

【0118】 實施例18係一種實施例1至3中任一者之單離的單株抗體或其抗原結合片段之用途，其用於製造用於治療有需要之對象之tau蛋白病的藥劑，該tau蛋白病諸如家族性阿茲海默症、偶發性阿茲海默症、連鎖於染色體17之額顳葉失智症伴隨巴金森氏症(FTDP-17)、進行性核上神經麻痺症、皮質基底核退化症、匹克症、進行性皮質下膠質增生、僅纏結失智症、彌漫性神經纖維纏結伴隨鈣化、嗜銀顆粒性失智症、肌萎縮性脊髓側索硬化症/巴金森氏症-失智複合症、唐氏症、吉斯曼-史特斯勤-先克病、哈勒沃登-施帕茨病、包涵體肌炎、庫賈氏病、多系統萎縮症、C型尼曼匹克症、普里昂蛋白大腦類澱粉血管病

變、亞急性硬化性泛腦炎、強直性肌肉失養症、非關島運動神經元病伴隨神經纖維纏結、腦炎後巴金森氏症、慢性創傷性腦病變、或拳擊手型失智症（拳擊疾病）。

【0119】 實施例19係一種偵測來自對象之生物樣本中PHF-tau之存在之方法，其包含使該生物樣本與實施例1至3中任一者之單離的單株抗體或其抗原結合片段接觸；及偵測該單株抗體或其抗原結合片段與來自該對象之該樣本中PHF-tau的結合。

【0120】 實施例20係實施例19之方法，其中該生物樣本係血液、血清、血漿、組織間隙液、或腦脊髓液樣本。

【0121】 實施例21係一種藉由偵測來自對象之生物樣本中PHF-tau之存在來診斷該對象之tau蛋白病的方法，其包含使該生物樣本與實施例1至3中任一者之單離的單株抗體或其抗原結合片段接觸；及偵測該抗體或抗原結合片段與來自該對象之該樣本中PHF-tau的結合。

實例

【0122】 本發明的下列實例是要進一步說明本發明的本質。應了解的是，下文實例不會對本發明加以限制，且本發明之範疇應藉由附加之申請專利範圍來判斷。

實例 1 - 人源化程序及結合性質評估概要

抗 *tau* 抗體 PT3 之人源化

【0123】 親本抗體PT3係人源化（參見例如WO2013/3096380；美國專利第10,000,559B2號）。為了尋找人源化重鏈及輕鏈之最佳組合，選擇最為對準的人類生殖系重鏈及人類生殖系輕鏈架構，以用於抗體人源化。藉由將親本J區段序列與人類J區段序列比較來選擇針對VL的人類J區段，以使序列同一性最大化。針對VH的人類J區段包括G105V突變。

藉由SPR對由大腸桿菌產生的Fab選擇人源化變體。

【0124】 方法：使用MASS-2儀器，對自大腸桿菌產生之人源化Fab上清液執行基於SPR的解離速率分析實驗。簡言之，使用EDC/NHS混合物活化高容量胺(high capacity amine, HCA)感測器晶片，並使用胺偶合化學將表面以Neutravidin (>4000 RU)塗佈，並使用乙醇胺來將表面去活化。在此之後，透過不同水平（40至100 RU）的Neutravidin，捕獲生物素化磷酸化tau肽(NPT-6)。為了測量Fab與所捕獲之磷酸化tau肽的結合，將粗Fab上清液以純溶液(neat solution)注射於肽表面上，並監測締合/解離概況。在解離之後，將表面用磷酸再生，以用於下一輪Fab相互作用。使用解離速率分析方法來分析Fab與磷酸化肽結合的感測圖(sensorgram)，以基於解離速率值來判定排序。相較於親本小鼠抗體，數種Fab上清液仍保持類似或較佳的解離速率，而且此等係經選擇以用於IgG轉換。圖2A至圖2AI顯示Fab小組的結合感測圖，而表1提供解離速率。

表 1：大腸桿菌 Fab 上清液結合至 NPT-6 肽的 MASS-2 SPR 解離速率結果

Fab 上清液	Kd [1/s]**
PT3 純化 Fab (PT1B187.002)	2.73E-05
小鼠嵌合 FAB	< 2.85E-05
L1-P1-D3	< 2.85E-05

Fab 上清液	Kd [1/s]**
L4-P1-A4	< 2.85E-05
L3-P2-A11	< 2.85E-05
L2-P2-A3	< 2.85E-05
L2-P1-B3	< 2.85E-05
L4-P1-B9	< 2.85E-05
H1-P4-E8	< 2.85E-05
H1-E10	3.11E-05
H2-P1-B8	3.37E-05
H1-P2-G11	3.41E-05
H2-B3	3.49E-05
H2-P1-F5	3.50E-05
H1-P4-E11	4.05E-05
H2-P3-C10	1.50E-04
H2-P2-A2	1.65E-04
移植 FAB	1.76E-04
H1-P2-G6	1.83E-04
H2-P1-D6	1.89E-04
H2-P3-E1	2.08E-04
H1-P1-G8	2.36E-04
H2-P1-A8	2.40E-04
H2-P4-D7	2.60E-04
H2-P3-C4	2.82E-04
H1-D4	3.02E-04
H1-P3-A4	3.27E-04
H2-P2-F4	3.28E-04
H2-P4-A5	3.90E-04
H1-P3-B9	1.59E-03
H1-P3-C3	2.83E-03

【0125】 透過分子生物學來建立回復突變庫，並透過ELISA測試庫殖株對bt-肽的結合，其中信號係與完全鼠類親本分子相較。選擇展現大於80%鼠類親本分子的結合的信號，以用於定序。分析序列。選擇21種人類調適(adapted)

重鏈及5種人類調適輕鏈。執行進一步篩選，包括所選殖株的完全ELISA結合曲線與SPR解離速率分析（圖2A至圖2AI）。基於此等結果，選擇5種重鏈及3種輕鏈。亦在ELISA中以Fab測試重鏈及輕鏈的全矩陣，並確認先前結果與結論。將此等最終5種重鏈及3種輕鏈組合以製造15種矩陣式殖株（表2及表3），而以單株IgG1分子表現，並以純化mAb進行抗原結合連同各種發展檢定（Tm/Tagg、CIC、SEC、AC-SINS、親和力與電腦模擬EpiVax分數）的進一步測試。基於此數據，相對於親本小鼠抗體，抗體PT1B844展示相當的或改善的bt-肽結合性質及生物物理性質，而經選擇用於進一步發展。亦建立IgG1 YTE版本PT1B916（表2及表3）。

【0126】 PT1B844及PT1B916兩者含有潛在非所要（非人類）的G105V之J區段點突變。為了解決此潛在問題，建立mAb以將該位置轉換回人類的。以IgG1及IgG1 YTE兩者表現新殖株，以進一步表徵。

表 2：人源化單株抗體之重鏈(HC)及輕鏈(LC)序列

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
PT3 HC	EVKLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSSYAMSWVRQNPEKR LEWVASIS KGGNTYYPNSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTALYYCAR GWGDYG WFAYWGQVTLVTVSA	1
PT3 LC	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSPK TLIYRANR LLDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLDYEDMGIYYCLQYDEFPLTFG DGTKLELK	2
移植 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSSIS KGGNTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGWGDY	3

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
	GWFAYWGQVTLVTVSS	
移植 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPK SLIYRANR LLDGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPLTFGQ GTKLEIK	4
PT1B841 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSSIS KGGNTYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGWGDY GWFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYPPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTP EVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	5
PT1B841 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPK SLIYRANRL LDGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQYDEFPLTFGQG TKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQES VTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTK SFNRGEC	6
PT1B842 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVASIS KGGNTYYPD SVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGWGDYG WFAYWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT	7

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
	KNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVD KSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
PT1B842 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPK SLIYRANRL LSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDMATYYCQQYDEFPLTFGQ GTKLEIKRT VAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC	8
PT1B843 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVASIS KGGNTYYPD SVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGWGDYG WFA YWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVD KSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	9
PT1B843 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSPKT LIYRANRLL SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGT KLEIKRTVA APS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTE QDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	10
PT1B844 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVASISK GGNTYYPD SVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GWGDYGVF AYWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSW	11

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
	NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	
PT1B844 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPK TLIYRANRL DGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQG TKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	12
PT1B845 HC	EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKR LEWVASISKG GNTYYPNNSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG WGDYGWFA YWGQVTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	13
PT1B845 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPK SLIYRANRL SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDMATYYCQQYDEFPLTFGQG TKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN	14

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
	RGEC	
PT1B846 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKR LEWVASISKG GNTYYPNISVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG WGDYGWFA YWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	15
PT1B846 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSPKT LIYRANRLLS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGT KLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	16
PT1B847 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKR LEWVASISKG GNTYYPNISVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG WGDYGWFA YWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK SNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV SCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	17

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
PT1B847 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPK TLIYRANRL DGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQG TKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	18
PT1B848 HC	EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKR LEWVASISKG GNTYYPDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG WGDYGWFA YWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	19
PT1B848 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPK SLIYRANRL SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDMATYYCQQYDEFPLTFGQG TKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	20
PT1B849 HC	EVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKR LEWVASISKG GNTYYPDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG WGDYGWFA YWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPE	21

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
	VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
PT1B849 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSPKTLIIYRANRLLSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	22
PT1B850 HC	EVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKRLIEWVASISKGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGWDYGWFA YWGQVTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	23
PT1B850 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPKTLIIYRANRLLDGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	24
PT1B851 HC	EVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKRLIEWVASISKGNTYYPNSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG	25

mAb 組分	序列	SEQ ID No:
	WGDYGWFA YWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	
PT1B851 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPK SLIYRANRLLS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDMATYYCQQYDEFPLTFGQGT KLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	26
PT1B852 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVASISKG GNTYYPNNSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG WGDYGWFA WGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF EPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	27
PT1B852 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSPKT LIYRANRLLS GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGT KLEIKRTVAAP	28

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
	SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	
PT1B853 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVASISKG GNTYYPNSSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG WGDYGWFA YWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	29
PT1B853 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPK TLIYRANRL DGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQG TKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	30
PT1B854 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQNPNGKG LEWVASISKG GNTYYPDSSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG WGDYGWFA YWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV	31

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
	FSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	
PT1B854 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPK SLIYRANRLL SGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDMATYYCQQYDEFPLTFGQG TKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	32
PT1B855 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQNPNGK LEWVASISKG GNTYYPD SVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG WGDYGWFA YWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVT VSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	33
PT1B855 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDINRYLNWFQQKPGKSPKT LIYRANRLLS GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGT KLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDS KDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	34
PT1B856 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQNPNGK LEWVASISKG GNTYYPD SVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG WGDYGWFA YWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVT VSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKV	35

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	
PT1B856 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPK TLIYRANRLD GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGT KLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	36
PT1B916 HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVASISKG GNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG WGDYGWFA YWGQVTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	37
PT1B916 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINRYLNWFQQKPGKAPK TLIYRANRLD DGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQG TKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	38

表 3：人源化單株抗體之重鏈及輕鏈可變區（分別為 VH 及 VL）

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
PT1B841 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAM</u> SWVRQAPGKG LEWVSSIS KGGNTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGWGDY GWFAYWGQVTLVTVSS	39
PT1B841 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLN</u> WFQQKPGKAPK SLIYRANRL LDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC <u>LQYDEFPLT</u> FGQG TKLEIK	40
PT1B842 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAM</u> SWVRQAPGKG LEWVASIS KGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGWGDYG WFAYWGQVTLVTVSS	41
PT1B842 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLN</u> WFQQKPGKAPK SLIYRANRL LSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDMATYYC <u>QQYDEFPLT</u> FGQ GTKLEIK	42
PT1B843 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAM</u> SWVRQAPGKG LEWVASIS KGGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGWGDYG WFAYWGQVTLVTVSS	43
PT1B843 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLN</u> WFQQKPGKSPKT LIYRANRL SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC <u>QQYDEFPLT</u> FGQGT KLEIK	44
PT1B844 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAM</u> SWVRQAPGKG LEWVASISK GGNTYYPDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GWGDYGF AYWGQVTLVTVSS	45
PT1B844 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLN</u> WFQQKPGKAPK TLIYRANRL DGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC <u>QQYDEFPLT</u> FGQG TKLEIK	46
PT1B845 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAM</u> SWVRQAPGKR LEWVASISKG	47

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
	<u>GNTYYPNSVKGRFTISRDN</u> <u>AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG</u> <u>WGDYGWFA</u> <u>YWGQVTLVTVSS</u>	
PT1B845 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLNWFQQKPGKAPK</u> <u>SLIYRANRL</u> <u>SGVPSRFS</u> <u>SGSGSGTDFTLT</u> <u>IS</u> <u>SLQPEDMATYYCQQYDEFPLTFGQG</u> TKLEIK	48
PT1B846 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAMSWVRQAPGKR</u> <u>LEWVASISK</u> <u>GNTYYPNSVKGRFTISRDN</u> <u>AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG</u> <u>WGDYGWFA</u> <u>YWGQVTLVTVSS</u>	49
PT1B846 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLNWFQQKPGKSPKT</u> <u>LIYRANRL</u> <u>GVPSRFS</u> <u>SGSGSGTDFTLT</u> <u>IS</u> <u>SLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGT</u> KLEIK	50
PT1B847 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAMSWVRQAPGKR</u> <u>LEWVASISK</u> <u>GNTYYPNSVKGRFTISRDN</u> <u>AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG</u> <u>WGDYGWFA</u> <u>YWGQVTLVTVSS</u>	51
PT1B847 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLNWFQQKPGKAPK</u> <u>TLIYRANRL</u> <u>DGVPSRFS</u> <u>SGSGSGTDFTLT</u> <u>IS</u> <u>SLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQG</u> TKLEIK	52
PT1B848 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAMSWVRQAPGKR</u> <u>LEWVASISK</u> <u>GNTYYPDSVKGRFTISRDN</u> <u>AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG</u> <u>WGDYGWFA</u> <u>YWGQVTLVTVSS</u>	53
PT1B848 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLNWFQQKPGKAPK</u> <u>SLIYRANRL</u> <u>SGVPSRFS</u> <u>SGSGSGTDFTLT</u> <u>IS</u> <u>SLQPEDMATYYCQQYDEFPLTFGQG</u> TKLEIK	54
PT1B849 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAMSWVRQAPGKR</u> <u>LEWVASISK</u> <u>GNTYYPDSVKGRFTISRDN</u> <u>AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG</u> <u>WGDYGWFA</u> <u>YWGQVTLVTVSS</u>	55
PT1B849 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLNWFQQKPGKSPKT</u> <u>LIYRANRL</u> <u>GVPSRFS</u> <u>SGSGSGTDFTLT</u> <u>IS</u> <u>SLQPEDFATYYCQQYDEFPLTFGQGT</u>	56

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
	KLEIK	
PT1B850 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAM</u> SWVRQAPGKR LEWVASISKG <u>GNTIYPDSVKGRFTISRDN</u> AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG <u>WGDYGWFA</u> <u>YWGQVTLVTVSS</u>	57
PT1B850 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLN</u> WFQQKPGKAPK TLIY <u>RANRLD</u> GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC <u>QQYDEFPLT</u> FGQGT KLEIK	58
PT1B851 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAM</u> SWVRQAPGKG LEWVASISKG <u>GNTIYPNSVKGRFTISRDN</u> AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG <u>WGDYGWFA</u> <u>YWGQVTLVTVSS</u>	59
PT1B851 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLN</u> WFQQKPGKAPK SLIY <u>RANRLS</u> GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDMATYYC <u>QQYDEFPLT</u> FGQGT KLEIK	60
PT1B852 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAM</u> SWVRQAPGKG LEWVASISKG <u>GNTIYPNSVKGRFTISRDN</u> AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG <u>WGDYGWFA</u> <u>YWGQVTLVTVSS</u>	61
PT1B852 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLN</u> WFQQKPGKSPKT LIY <u>RANRLS</u> GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC <u>QQYDEFPLT</u> FGQGT KLEIK	62
PT1B853 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAM</u> SWVRQAPGKG LEWVASISKG <u>GNTIYPNSVKGRFTISRDN</u> AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG <u>WGDYGWFA</u> <u>YWGQVTLVTVSS</u>	63
PT1B853 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLN</u> WFQQKPGKAPK TLIY <u>RANRL</u> <u>DGVPSRFGSGSGTDFTLT</u> ISSLQPEDFATYYC <u>QQYDEFPLT</u> FGQG TKLEIK	64
PT1B854 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAM</u> SWVRQNP GKG LEWVASISKG <u>GNTIYPDSVKGRFTISRDN</u> AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG <u>WGDYGWFA</u> <u>YWGQVTLVTVSS</u>	65

mAb 組分	序列	SEQ ID NO:
PT1B854 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLNWFQQKPGKAPK</u> <u>SLIYRANRL</u> SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDMATYYC <u>QQYDEFPLTFGQG</u> TKLEIK	66
PT1B855 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAMSWVRQNP</u> GKG LEWVASISKG <u>GNTYYPDSVKGRFTISRDN</u> AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG <u>WGDYGWFA</u> <u>YWGQVTLVTVSS</u>	67
PT1B855 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLNWFQQKPGKSPKT</u> <u>LIYRANRL</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC <u>QQYDEFPLTFGQGT</u> KLEIK	68
PT1B856 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAMSWVRQNP</u> GKG LEWVASISKG <u>GNTYYPDSVKGRFTISRDN</u> AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG <u>WGDYGWFA</u> <u>YWGQVTLVTVSS</u>	69
PT1B856 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLNWFQQKPGKAPK</u> <u>TLIYRANRL</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC <u>QQYDEFPLTFGQGT</u> KLEIK	70
PT1B916 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYAMSWVRQAP</u> GKG LEWVASISKG <u>GNTYYPDSVKGRFTISRDN</u> AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARG <u>WGDYGWFA</u> <u>YWGQVTLVTVSS</u>	71
PT1B916 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <u>KASQDINRYLNWFQQKPGKAPK</u> <u>TLIYRANRL</u> <u>D</u> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC <u>QQYDEFPLTFGQG</u> TKLEIK	72

將CDR序列加底線

ELISA

【0127】 藉由ELISA來分析與合成pT217 + tau校正肽

(PRQEFVMEHDHAGTYGL

GDR(dPEG4)GKTKIATPRGAAPPGQKG(dPEG4)GSRSR(pT)PSLP(pT)PPTREP

KKV-醯胺) (分別為SEQ ID NO:81至83；全長序列經揭示為SEQ ID NO:79) 的結合。將磷酸化肽(10 ng/mL)直接塗佈於該盤，並在用0.1%酪蛋白阻斷後，以不同濃度的經表現為人類IgG1之所指示抗體 (PT3、PT1B296、以及人源化抗體PT1B844、PT1B847、PT1B850、及PT1B856) 培育。添加HRPO標示山羊F(ab')₂抗人類IgG，來執行免疫複合物偵測。在洗滌之後，根據製造商的說明書，使用單步驟TMB受質(ThermoScientific; Waltham, MA)進行偵測。圖3中的結合數據顯示PT1B296抗體的最大信號劇烈降低 (相較於PT3)。人源化抗體PT1B844、PT1B847、PT1B850、及PT1B856未觀察到此情形，其等展示非常類似的結合 (相較於PT3)。

藉由表面電漿共振(*surface plasmon resonance, SPR*)/SPR 對不同磷酸化肽進行的結合評估

【0128】 測試所選擇的抗tau抗體小組與tau肽的結合，該等tau肽係在不同位置處磷酸化。在Biacore T200儀器上執行SPR實驗。簡言之，使用EDC/NHS溶液的1:1混合物來活化CM5感測器晶片表面。此後進行抗人類及抗小鼠Fc特異性IgG溶液之混合物(>9000 RU)的共價固定，以及感測器晶片表面的去活化 (用乙醇胺)。透過抗Fc表面捕獲測試抗體及親本mAb (250至550 RU)，接著注射經連續稀釋之磷酸化tau肽 (30 nM至0.37 nM，以3倍稀釋)。監測締合及解離分別達3分鐘及30分鐘。使用1:1朗繆耳(Langmuir)模型來分析測試mAb與不同磷酸化肽的結合之感測圖，並以結合速率(k_{on})、解離速率(k_{off})、及結合親和力(K_D)來記述結果。圖4A至圖4I顯示測試抗體小組結合至NPT-6肽的結合感測圖，而表4顯示對應的動力學與親和力。表5列出測試抗體

與全組磷酸化tau肽的結合親和力，而表6顯示磷酸化tau肽。測試mAb及親本mAb對在位置212及217處磷酸化之肽(NPT-6)顯示最高的親和力（次nM範圍），而對具有額外磷酸化位點（連同212及217）之肽(NPT-5)顯示略微降低的結合。在殘基（212或217）任一處不存在磷酸化的情形導致結合的顯著喪失（>μM；NPT-2、NPT-8、PT25-7、PT25-8），而對於不具有磷酸化212及217殘基之肽（PT25-6、NPT-C）的結合完全喪失。

表 4：人源化 mAb 結合至高親和力 NPT-6 肽之 Biacore SPR 結果

樣本	說明	平均 ka (1/Ms)	95% CI ka (1/Ms)	平均 kd (1/s)	95% CI kd (1/s)	平均 KD (pM)	95% CI KD (pM)
PT1B17.005	PT3 mG2a 親本小鼠 mAb	5.14E+06	(3.95- 6.32)E+06	4.23E-04	(2.43- 6.03)E-04	81.9	(65.0-98.9)
PT1B296.004	HFA mAb (臨床 mAb)	1.33E+06	(1.10- 1.56)E+06	3.33E-04	(2.28- 4.39)E-04	253.7	(129.9- 377.5)
PT1B234.003	PT3 對照組	3.29E+06	(1.72- 4.86)E+06	1.90E-04	(1.36- 2.45)E-04	72.9	(25.8- 119.9)
PT1B843.001	PT3 人源化	2.07E+06	(1.53- 2.61)E+06	3.68E-04	(2.60- 4.76)E-04	180.4	(86.9- 273.9)
PT1B844.001	PT3 人源化	1.99E+06	(1.40- 2.57)E+06	1.55E-04	(0.558- 2.54)E-04	77.2	(48.5- 105.9)
PT1B846.001	PT3 人源化	1.33E+06	(1.20- 1.47)E+06	3.19E-04	(1.05- 5.32)E-04	238.0	(92.4- 383.6)
PT1B847.001	PT3 人源化	1.60E+06	(1.35- 1.85)E+06	1.15E-04	(0.189- 2.11)E-04	73.3	(1.1-145.5)
PT1B850.001	PT3 人源化	1.75E+06	(1.48- 2.01)E+06	1.27E-04	(0.432- 2.10)E-04	73.2	(17.5- 128.9)
PT1B853.001	PT3 人源化	1.32E+06	(0.979- 1.65)E+06	2.23E-04	(0.827- 3.63)E-04	173.3	(26.7- 319.9)
PT1B856.001	PT3 人源化	1.64E+06	(1.47- 1.81)E+06	1.85E-04	(0.829- 2.87)E-04	113.6	(43.0- 184.2)

表 5：人源化 mAb 結合至磷酸化 tau 肽之 Biacore SPR 結果

磷酸化肽 K _D (pM)								
樣本	NPT-6	NPT-2	NPT-5	NPT-8	PT25-7	PT25-8	PT25-6	NPT-C
PT1B234.003	92	16,933	236	12,100	8,793	7,860	低/無結合	低/無結合
PT1B844.001	89	15,011	140	8,356	11,411	6,911	低/無結合	低/無結合
PT1B847.001	73	21,567	277	18,167	13,233	11,233	低/無結合	低/無結合
PT1B850.001	73	20,900	315	15,367	16,000	10,047	低/無結合	低/無結合
PT1B856.001	114	19,900	250	12,867	10,297	8,497	低/無結合	低/無結合
PT1B296.004	354	58,333	429	48,500	39,067	53,633	低/無結合	低/無結合
PT1B333.005	337	33,967	414	21,300	29,067	26,933	低/無結合	低/無結合

表 6：肽序列

肽	204						210		212		214			217			220					225
NPT-6	G	T	P	G	S	R	S	R	T*	P	S	L	P	T*	P	P	T	R	E	P	K	K
NPT-2	G	T	P	G	S	R	S	R	T*	P	S	L	P	T	P	P	T	R	E	P	K	K
NPT-5	G	T	P	G	S	R	S	R	T*	P	S*	L	P	T*	P	P	T	R	E	P	K	K
NPT-8	G	T	P	G	S	R	S	R	T*	P	S*	L	P	T	P	P	T	R	E	P	K	K
PT25-7	G	T	P	G	S	R	S	R	T	P	S	L	P	T*	P	P	T	R	E	P	K	K
PT25-8	G	T	P	G	S	R	S	R	T	P	S*	L	P	T*	P	P	T	R	E	P	K	K
PT25-6	G	T	P	G	S	R	S	R	T	P	S*	L	P	T	P	P	T	R	E	P	K	K
NPT-C	G	T	P	G	S	R	S	R	T	P	S	L	P	T	P	P	T	R	E	P	K	K

*磷酸化殘基

在 PHF (Fab + mAb)上的 SPR

【0129】 測試所選擇之測試mAb小組之純化Fab與患者衍生PHF-tau材料的結合，以判定其固有單價親和力。藉由ProteOn使用生物感測器表面分析抗 tau Fab與PHF-tau之相互作用，該生物感測器表面係藉由捕獲-偶合PHF-tau透過 HT7小鼠mAb作為捕獲試劑來製備。簡言之，使用硫代(sulfo)-NHS/EDC溶液的

1:1混合物，來活化GLC感測器晶片。使用胺偶合化學將HT7 mAb共價固定化於感測器晶片之表面(>3000 RU)，並用乙醇胺將表面去活化。此後，在HT7表面(>200 RU)上進行2x離心PHF-tau的捕獲-偶合，並注射乙醇胺以阻斷任何剩餘反應性酯。將抗tau Fab稀釋於運行緩衝液（HBS，具有0.05% Tween及3 mM EDTA）中，並以溶液（0.02至3 nM，採5倍稀釋）形式注射。監測締合及解離分別達4分鐘及60分鐘。使用10 mM Gly pH 2.0執行感測器表面之再生。使用1:1朗繆耳結合模型來分析Fab-PHF-tau相互作用之感測圖，並以結合速率(k_{on})、解離速率(k_{off})、及結合親和力(K_D)來記述結果。所有Fab皆以在低pM範圍中之親和力，非常緊密地結合至PHF-tau。人源化Fab保留與親本Fab (PT1B187)類似的親和力（圖5A至圖5F，以及表7）。

表 7：人源化 Fab 結合至 PHF-tau 的 ProteOn SPR 結果

Fab	對應的 mAb	$k_{on} \pm 95\% \text{ C.I}$ ($\times 10^6 \text{ 1/Ms}$)	$k_{off} \pm 95\% \text{ C.I}$ ($\times 10^{-5} \text{ 1/s}$)	$K_D \pm 95\% \text{ C.I}$ (pM)
PT1B187 (PT3)	PT3	5.1 ± 0.3	3.3 ± 0.6	6.6 ± 1.7
PT1B324 (B296)	JNJ'657	3.0 ± 0.3	8.8 ± 0.2	29.7 ± 3.0
PT1B877 (B844)	PT1B844	3.3 ± 0.4	3.2 ± 0.4	9.7 ± 2.1
PT1B880 (B847)	PT1B847	3.8 ± 0.4	3.1 ± 0.5	8.4 ± 2.0
PT1B883 (B850)	PT1B850	3.9 ± 0.2	3.3 ± 0.5	8.5 ± 1.8
PT1B889 (B856)	PT1B856	3.6 ± 0.4	3.3 ± 0.6	9.4 ± 2.5

用於 HDX-MS 互補定位(mapping)之材料及方法

【0130】 用於HDX-MS之交換(on-exchang)實驗。將4 μL的25 μM tau Fab（PT1B187或PT1B887）與或不與30 μM NPT-6及36 μL的H₂O或氘化緩衝液（20 mM MES (pH 6.4)、150 mM NaCl於95% D₂O中；或20 mM Tris (pH 8.4)、

150 mM NaCl於95% D₂O中) 混合，以起始交換反應。將反應混合物在3.2°C 或 23°C 下培育15、50、150、500、1,500、5,000、或15,000秒。添加40 µL冷卻的8 M脲、1 M TCEP (pH 3.0)，以將交換溶液淬熄，並立即分析。

【0131】 用於HDX-MS數據獲取之通常程序HDX-MS樣本製備係用自動化HDx系統(LEAP Technologies, Morrisville, NC)來執行。管柱及泵係；蛋白酶，為蛋白酶第XIII型（來自齋藤麴菌(*Aspergillus saitoi*)第XIII型的蛋白酶）/胃蛋白酶管柱(w/w, 1:1; 2.1 × 30 mm) (NovaBioAssays Inc., Woburn, MA)；阱，為ACQUITY UPLC BEH C18 VanGuard前置管柱(2.1 × 5 mm) (Waters, Milford, MA)、分析性Accucore C18 (2.1 × 100 mm) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)；及LC泵，VH-P10-A (Thermo Fisher Scientific)。裝載泵（自蛋白酶管柱至阱管柱）係設定為600 µL/min，其具有99%水、1%乙腈、0.1%甲酸。梯度泵（自阱管柱至分析管柱）係設定為100 µL/min，以20 min達8%至28%乙腈（於0.1%水性甲酸中）。

【0132】 MS數據獲取。使用LTQ™ Orbitrap Fusion Lumos質譜儀 (Thermo Fisher Scientific)，進行質譜分析，其具有毛細管溫度275°C，解析度150,000，及質量範圍(m/z) 300至2,000。

【0133】 HDX-MS數據擷取。在HDX實驗之前，使用BioPharma Finder 3.0 (Thermo Fisher Scientific)來進行非氘化樣本的肽識別。為了HDX實驗，使用HDExaminer第2.1版(Sierra Analytics, Modesto, CA)，以自MS原始數據檔案擷取質心值。

結果

【0134】 PT1B187（對應的mAb係PT3）之重鏈之區段30至32、32至33 (CDR1)、100至101、102、103至105、107 (CDR3)在結合至NPT-6後，發生非常強烈的擾動，此指示彼等係互補位之重要部分。輕鏈之區段93至96 (CDR3)亦發生顯著擾動，且涉及該互補位。輕鏈之區段50至53 (CDR2)亦可能涉及結合。雖然區段50至53中的平均變化小，但氘增長曲線(deuterium buildup curve)清楚顯示，若監測較長時間點，此區段將顯示顯著擾動。重鏈之CDR2及輕鏈之CDR1不可能成為互補位之部分。重鏈之一些部分（區段20至23、44至45、69、72至73、75至77、及78）顯示在結合至NPT-6後的顯著氘化水平變化，推測歸因於同種異體效應。

【0135】 PT1B877（對應的mAb係PT1B844）之重鏈之區段30至31、32 (CDR1)、53至54 (CDR2) 97至98、99、100至101、102、103至104、及105 (CDR3)在結合至NPT-6後，發生非常強烈的擾動，此指示重鏈中之全部三種CDR係互補位之重要部分。輕鏈之CDR2可涉及結合。雖然區段50至55中的平均變化剛好在10%的臨限之下，但氘增長曲線清楚顯示，若監測較長時間點，此區段會顯示顯著擾動。輕鏈之CDR1（殘基27至32）不可能成為互補位之部分。輕鏈之CDR3並未藉由HDX-MS監測。重鏈之一些部分（區段22、44至45、69、70至71、及74至78）顯示在結合至NPT-6後的顯著氘化水平變化，推測歸因於同種異體效應。

實例 2 -用聚集及非聚集 tau 評估反應性。

以西方墨點法呈現之物種交叉反應性

【0136】 評估與不同物種（小鼠、大鼠、狗、迷你豬、狢、食蟹獼猴、及人類）之腦部樣本中之tau的結合，以執行抗體的進一步剖析。針對人類tau，可溶tau（來自非AD人類腦部之熱穩定萃取物）與聚集PHF tau（來自人類AD腦部(Braak VI)的十二烷基肌胺酸鈉不溶性製劑）之間存在區別。為了能夠偵測對非tau相關蛋白之較低親和力相互作用，抗體係以1 µg/mL的濃度測試。將相對大量的腦部均質物（20 µg的總蛋白）裝載於凝膠（4至12% Bis-Tris預製凝膠(BioRad; Hercules, CA)）上，並在MOPS緩衝液（3-嗎啉基丙烷-1-磺酸）中執行運行。在運行之後，使用Turboblot系統(BioRad)，藉由乾墨點法(dry-blotting)來將蛋白質轉移至硝化纖維膜。轉移之後，使用溶解於Tris鹽緩衝液 Tween (Tris-buffered saline Tween, TBS-T)中的5%脫脂乳粉，將膜阻斷至少1小時，並在抗體PT3、PT1B296、以及人源化抗體PT1B844、PT1B847、PT1B850、及PT1B856（全部皆為1 µg/mL）存在下培育隔夜(4°C)，或者用HRPO標示PT9培育1小時（Vandermeeren等人，J. Alzheimers Dis. 65(1):265-281 (2018)）。在洗滌（3 x 5分鐘於TBS-T中）之後，將一級抗體用HRPO標示山羊抗人類IgG偵測(Jackson Immunoresearch; West Grove, PA)，歷時1小時。在最終洗滌步驟（4 x 5分鐘，以TBS-T），使用ECL West Dura (Thermo Scientific)執行偵測，並掃描影像。圖6A至圖6H顯示此等概況，並清楚指示所有PT3變體與來自小鼠、大鼠、狗、迷你豬、及狢腦部之tau的反應性。

【0137】 相較於對AD腦部衍生PHF的強烈反應性，與人類HSE中之tau的結合僅係非常微弱。如預期，抗體皆未與來自tau KO小鼠之腦部萃取物反應。此外，抗體皆未與來自食蟹獼猴之tau（其中在位置220處之蘇胺酸係突變

為丙胺酸）反應。整體而言，數據確認了人源化程序不改變對來自不同物種之tau的反應性。

使用 *IHC* 進行的抗體剖析

【0138】 對AD腦部及非AD腦部的冷凍切片執行免疫組織化學分析，以確認與生理性及病理生理性tau（原位）的反應性。用低溫恆溫器將凍存之人類腦部組織切片（20 μm厚度），且在使用之前將其儲存在-80℃下。將切片乾燥，接著進行福馬林固定，用3%過氧化氫(DAKO, Glostrup, Denmark, S2023)阻斷內源性過氧化酶，且持續1小時於PBS1x + 0.3% Triton X-100中透化(permeabilization)。一級抗體(0.4 μg/ml)於具有背景減少組分(background reducing component) (DAKO, S3022)之抗體稀釋液中稀釋，且施加至該等切片達1小時。在充分洗滌之後，將載玻片用HRP共軛之抗小鼠二級抗體(Envision, DAKO, K4000)培育，接著進行發色團DAB標記(DAKO, K4368)。將載玻片用蘇木精複染、脫水且用有機封固劑(Vectamount, Vector labs, Burlingame, CA, USA, H-5000)封固。用Hamamatsu NanoZoomer 2.0 rs (Hamamatsu Photonics, Shizuoka, Japan)執行成像。PT3、PT1B296、及人源化抗體PT1B844顯示與來自AD腦部之聚集tau的類似（強烈）結合，且對衍生自非AD腦部之類似切片僅具微弱反應性至無反應性（圖7A至圖7C），其與西方墨點法數據一致（圖6A至圖6H）。

實例 3 -細胞檢定中之功能測試

【0139】 在免疫耗竭檢定中，測試PT3、PT1B296、以及人源化抗體PT1B844、PT1B847、PT1B850、及PT1B856對tau播種的抑制。該檢定利用表現兩種經發色團標記之K18 tau片段的HEK細胞，該等片段當因聚集而緊密相鄰時生成信號。當用衍生自不同來源之聚集且磷酸化的完整大小的tau之種子處理細胞時，K18聚集物經誘導，這可藉由使用螢光活化細胞分選(FACS)計數螢光共振能量轉移(FRET)陽性細胞定量（Holmes等人，2014, PNAS.111(41):E4376-85）。

免疫耗竭細胞檢定

【0140】 為研究最大抑制百分比值是與種子上之表位密度相關還是與含有PT3、PT1B296、以及人源化抗體PT1B844、PT1B847、PT1B850、及PT1B856表位之種子數目相關，執行免疫耗竭檢定。在免疫耗竭檢定中，將tau種子與測試抗體一起培育，且將其自具有蛋白G珠粒之溶液中移除。測試經耗竭上清液之在含有發色團-K18之HEK細胞中的剩餘播種能力，且如先前所述藉由FACS進行分析（Holmes等人，*Proc Natl Acad Sci U S A.* 111(41):E4376-85, 2014）。

【0141】 用於免疫耗竭之含有tau種子之均質物係由凍存人類AD腦部組織來生成。在人類AD腦免疫耗竭檢定中，在轉染試劑Lipofectamine2000之存在下測試耗竭後之上清液，以獲得可接受之檢定窗口。可在來自人類AD腦部的總均質物中，以PT3、PT1B296、以及人源化抗體PT1B844、PT1B847、PT1B850、及PT1B856（圖8A及8B）完全降低tau播種。由於總均質物之複合物

組成（其含有單體（非播種）tau及播種tau原纖維兩者），此類型的檢定不會檢測抗體親和力差異。

【0142】 tau抗體療法之作用機制仍是爭論之話題，且已提出多種機制。最近已表明藉由小神經膠細胞之細胞外種子的抗體媒介之清除為一種主導的作用機制（Funk等人，*J Biol Chem.* 290(35):21652-62, 2015以及McEwan等人，2017, PNAS 114:574-9）。在此上下文中，可將人類腦部衍生播種材料的免疫耗竭視為最具轉譯性的細胞結果，而且人源化抗體的最高功效與PT3功效類似，此意味著目前人源化分子PT1B844、PT1B847、PT1B850、及PT1B856係具有前景的治療候選物。

實例 4 -在 PHF 注射模型中之體內功效

【0143】 已建立轉基因P301L小鼠注射模型，其中將tau之促聚集片段（諸如合成K18原纖維（Li及Lee，*Biochemistry.* 45(51):15692-701, 2006）或衍生自人類AD腦部之PHF-tau種子）注射在細胞自發性聚集尚未開始之年齡的P301L轉基因小鼠模型之皮質或海馬迴區域中。注射模型旨在模擬tau蔓延之重要細胞外播種組分。所注射之K18或PHF-tau種子在注射部位且在較小程度上在連接的對側區域處誘導tau蛋白病（Peeraer等人，*Neurobiol Dis.* 73:83-95, 2015）。當與AD腦衍生之PHF-tau種子或K18原纖維共注射時，該模型使測試抗體（諸如本發明之抗tau抗體）之抗播種潛力成為可能（Iba等人，2015, *J Neurosci.* 33(3):1024-37, 2013；Iba等人，*Acta Neuropathol.* 130(3):349-62）。

【0144】 皮質注射死後AD腦部之十二烷基肌胺酸鈉不溶性流份引發tau聚集之緩慢進行性增加。在經注射半球中，在注射之後1個月測量第一信號，

且其在注射之後3個月進一步進展。在注射之後五個月，一些動物開始形成由P301L突變所驅動之纏結（Terwel等人，*J Biol Chem.* 280(5):3963-73, 2005）。AT8染色水平在1與3個月之間（美國專利公開案第2018/0265575號）有所增加，因此在共注射之後2個月分析抗體功效實驗（Vandermeeren et等人，*J. Alzheimers Dis.* 65(1): 265-81 (2018)）。另外，海馬迴注射死後AD腦部之十二烷基肌胺酸鈉不溶性流份引起tau聚集之劑量依賴性增加，此係藉由對來自經注射半球之十二烷基肌胺酸鈉不溶性流份所進行之MesoScale Discoveries (MSD; Meso Scale Discovery; Rockville, MD)分析來測量。

動物處理及顱內注射

【0145】 對於注射研究，將表現具有P301L突變之最長人類tau異構體(tau-4R/2N-P301L)之轉基因tau-P301L小鼠（Terwel等人，2005，同上）在3個月大時用於手術。按照當地倫理委員會所核准之規程執行所有實驗。對於立體定位手術，小鼠在單株抗體存在或不存在下，在海馬迴（AP -2.0，ML +2.0（來自前囟），DV 1.8 mm（來自硬腦膜））中接收3 μ l（速度0.25 μ l/min）來自死後AD組織之十二烷基肌胺酸鈉不溶性製劑（富集雙螺旋絲，ePHF）之單側（右半球）注射。犧牲小鼠進行解剖（顱內注射後2個月）。

提取程序

【0146】 將來自經注射半球之小鼠組織稱重，且在6個體積的均質化緩衝液（10 mM Tris HCl (pH7.6)；0.8 M NaCl；10% w/v蔗糖；1 mM EGTA；PhosStop磷酸酶抑制劑混合物；完全無EDTA之小型蛋白酶抑制劑）中均質

化。將均質物在 $28,000 \times g$ 下離心20分鐘，且在自所得上清液（總均質物）獲取等分試樣之後，添加1% N-十二烷基肌胺酸。在90分鐘(900 rpm, 37°C)後，將溶液在 $184,000 \times g$ 下再次離心1小時。將上清液保持為十二烷基肌胺酸鈉可溶性流份，而將含有十二烷基肌胺酸鈉不溶性物質之團塊再懸浮於均質化緩衝液中。

生化分析

【0147】 將塗佈抗體(PT51)於PBS中稀釋($1 \mu\text{g/ml}$)，且等分至MSD盤（每孔 $30 \mu\text{L}$ ）(L15XA, Mesoscale Discoveries)中，將該等盤在 4°C 下培育隔夜。在用 $5 \times 200 \mu\text{l}$ 的PBS/0.5%Tween-20洗滌之後，將該等盤用0.1%於PBS中之酪蛋白阻斷，且用 $5 \times 200 \mu\text{l}$ 的PBS/0.5%Tween-20再次洗滌。在添加樣本（十二烷基肌胺酸鈉不溶性流份）及標準品（兩者均稀釋於0.1%於PBS中之酪蛋白）之後，將該等盤在 4°C 下培育隔夜。隨後，將該等盤用 $5 \times 200 \mu\text{l}$ 的PBS/0.5%Tween-20洗滌，且添加在0.1%於PBS中之酪蛋白中的SULFO-TAG™共軛偵測抗體(PT51)，且在室溫下培育2小時同時以600 rpm振盪。在最終洗滌（ $5 \times 200 \mu\text{l}$ 的PBS/0.5%Tween-20）之後，添加 $150 \mu\text{l}$ 的2 X緩衝液T，且用MSD成像器讀取盤。將原始信號針對標準曲線正規化，該標準曲線係由來自死後AD腦部之十二烷基肌胺酸鈉不溶性製劑(ePHF)之16種稀釋液組成。原始信號及標準曲線係以任意單位(AU) ePHF表示。統計分析（用Bonferroni事後檢驗之ANOVA）以GraphPad prism軟體執行及「自行(in house)」開發之應用程式進行自動化分析。

結果

【0148】 已在此共注射模型中評估數種內部抗tau抗體及PT3（參見例如美國專利公開案第2018/0265575號、及Vandermeeren等人，J. Alzheimers Dis. 65(1): 265-81 (2018)）。在此研究中，所有分子皆以嵌合mG2a變體進行測試。來自人源化變體，PT1B844係在共注射模型中與PT3、PT1B296、及IPN002進行比較，其中2皮莫耳的抗體係與2皮莫耳的PHF共注射，如Vandermeeren等人，J. Alzheimers Dis. 65(1): 265-81 (2018)中所述。圖9B至圖9D中的數據證實，此量藉由抗體發揮最大功效。相較於IPN002的效應，PT3、PT1B296、及PT1B844顯然更為明確。除了該濃度之外，使用較低抗體濃度（0.06皮莫耳）以進行在PT1B296與PT1B844之間的比較。

實例 5 -離體表位接合

【0149】 雖然病理性tau種子難以偵測，但腦脊髓液(CSF)中已偵測到不同tau片段。超靈敏SIMOA技術的使用允許利用PT3、PT1B296、以及人源化抗體偵測CSF中之表位（參見例如美國專利公開案第2019/0271710號）。抗體處理導致游離pT217+信號降低（參見例如Galpern等人，Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association 15(7):252-3 (2019)）。由於該等人源化抗體相較於PT3具有類似的親和力，而相較於PT1B296具有較高的親和力，所以預期在CSF摻入(spike)檢定中以不同效力反映親和力差異，其中將增加的抗體濃度「摻入」CSF中，之後游離pT217+水平係以SIMOA測量，如（參見例如美國專利公開案第2019/0271710號）所述。

用於 *SIMOA* 之材料與方法(M&M)

【0150】 檢定特異性試劑係如下：Simoa Homebrew套組（Quanterix，目錄號101351；Quanterix; Billerica, MA）、輔助(Helper)珠粒（Quanterix，目錄號101732）、pT3小鼠單株抗體(mAb)、hT43 mAb、pT82 mAb、及hT7 mAb。pT3係識別p217+ tau的親本抗體，而其人源化版本係在本文中稱為人源化pT3 mAb。

【0151】 將樣本於50 mM Tris、50 mM NaCl、5 mM EDTA、2%牛血清白蛋白、0.1% Tween 20、0.05% ProClin 300 (pH7.8)中稀釋。

【0152】 使用由New England Peptide (Gardner, MA)製造的兩種定製肽，以校正檢定（校正肽）。

【0153】 肽pT3xhT43含有hT43、PT51、及pT3表位（藉由PEG4連接子連接），並具有6893 g/mol的分子量。肽pT3xhT43之胺基酸序列係PRQEFVMEHDHAGTYGLGDR(dPEG4)GKTKIATPRGAAPPGQKG(dPEG4)GSR(pT)PSLP(pT)PPTREPKKV-醯胺（分別為SEQ ID NO:81至83；全長序列經揭示為SEQ ID NO:79）。

【0154】 肽pT3xpT82含有pT82及pT3表位（藉由PEG4連接子連接），並具有4551 g/mol的分子量。肽pT3xpT82之胺基酸序列係Ac-SLEDEAAGHVTTQARMVSK(dPEG4)GSR(pT)PSLP(pT)PPTREPKKV-醯胺（分別為SEQ ID NO:84至83；全長序列經揭示為SEQ ID NO:80）。

試劑製備

【0155】 依照Quanterix手冊提供的規程，將捕獲珠粒用0.3 mg/ml捕獲Ab塗佈。將經塗佈的捕獲珠粒於珠粒稀釋緩衝液中稀釋至200,000個珠粒/ml，並添加200,000個珠粒/ml輔助珠粒以使得珠粒的總濃度係400,000個珠粒/ml。依照Quanterix手冊提供的規程，使偵測抗體以60倍生物素化，並於Homebrew偵測器/樣本稀釋劑中稀釋至1.8 µg/ml。

【0156】 將校正肽於0.1%磷酸/水中回溶至5 mg/ml，等分至20 µl，並冷凍。當準備使用時，將校正肽等分試樣解凍並以1:1000稀釋（例如，將1.5 µl稀釋至1498.5 µl），而稀釋液係以1:1000稀釋以使得肽的最終濃度係5000 pg/ml。在30 pg/ml處開始，製作3×跳升的標準曲線。

【0157】 將CSF樣本於樣本稀釋劑中以至少1:4稀釋。使健康自願者(healthy volunteer, HV)樣本以1:5或1:10稀釋，並使AD樣本以至少1:20稀釋。

Simoa 檢定

【0158】 建立定製Simoa檢定，其包含兩步驟規程，該規程包含：35分鐘，以捕獲Ab、樣本、及偵測Ab，以及洗滌進行；接續5分鐘，以鏈黴親和素β-半乳糖苷酶(streptavidinβ-galactosidase, SBG)進行。每個反應包含25 µl珠粒溶液、100 µl樣本或校正品、20 µl偵測溶液、100 µl SBG。抗體經分派名稱，而且一次可裝載至多五種捕獲抗體及五種偵測抗體。藉由儀器於Simoa比色管中執行反應，進行最後一次洗滌，並裝載於具有β-半乳糖苷酶受質(RGP)的測量盤，然後用儀器進行測量。

結果

【0159】 圖10A至圖10B中的數據顯示pT217+信號的濃度依賴性降低，其發生於具有低pT217+水平的CSF池中，但亦發生於含有高pT217+水平之池中（藉由SIMOA來測量）。與肽親和力數據一致，相較於PT1B296（EC₅₀值248 ng/mL），PT3（EC₅₀值14 ng/mL）及人源化變體（包括PT1B844 (EC₅₀值24 ng/mL)）觀察到更強效的抑制。

實例 6：PT1B916（PT1B844 之 YTE 變體）之血漿 T1/2 改善。

【0160】 針對抗體治療潛能的重要參數係其血漿半衰期。由於此可透過Fc區中M252Y/S254T/T256E突變修飾FcRn親和力來增加（Dall’Acqua等人，JBC 281(33):23514-24 (2006)），此策略係應用於PT1B844分子以生成PT1B916（具有相同抗原結合區但在Fc區中具有M252Y/S254T/T256E突變的分子）。為了展示其血漿半衰期，在食蟹獼猴中執行單一劑量血漿PK研究。在PT1B844或PT1B916 (10 mg/kg)的IV注射後，於圖11所示時間點收集血漿樣本，而且在給藥後第42天取得最後樣本。

人類 *IgG1 mAb* 的同種異型選擇性偵測。

【0161】 圖11中的數據顯示血漿中抗體水平的時間依賴性降低。相較於PT1B844（6.95天+/-），PT1B916（20.05天+/-）所發生的衰退較為緩慢，其指示PT1B916的血漿半衰期增加2.5倍。

【0162】 本發明已參照其特定實施例詳加說明，而在未悖離本發明之精神與範疇下可於其中進行各種變更與修改，此對於所屬技術領域中具有通常知識者而言將係顯而易見。

參考

- Abhinandan 及 Martin , *Mol Immunol.* 45:3832-9, 2008
- Adams 等人 , *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 66(Pt 2):213-21, 2010
- Allen 等人 , *J Neurosci.* 22(21):9340-51, 2002
- Almagro, *Mol Recognit.* 17:132-43, 2004
- Asuni 等人 *J Neurosci.* 27:9115-29, 2007
- Boutajangout 等人 , *J Neurochem.* 118:658-67, 2011
- Boutajangout 等人 , *J Neurosci.* 30:16559-66, 2010
- Brunden 等人 , *Nat Rev Drug Discov.* 8:783-93, 2009
- Butner 及 Kirschner , *J Cell Biol.* 115(3):717-30, 1991
- Chai 等人 , *J Biol Chem.* 286:34457-67, 2011
- Chothia 及 Lesk , *J Mol Biol.* 196:901-17, 1987
- Clavaguera 等人 , *Nat Cell Biol.* 11:909-13, 2009
- Clavaguera 等人 , *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(23):9535-40, 2013
- Clavaguera 等人 , *Proc Natl Acad Sci USA.* 110(23):9535-40, 2013
- Collaborative Computational Project, Number 4, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 50(Pt 5):760-3, 1994
- Collin 等人 , *Brain.* 137(Pt 10):2834-46, 2014
- de Calignon 等人 , *Neuron.* 73(4):685-97, 2012
- Dall'Acqua 等人 , *J biol. Chem.* 281(33); 23514-23524, 2006

- Emsley 及 Cowtan , *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 60(Pt 12 Pt 1):2126-32, 2004
- Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)
- Fishwild 等人 , *Nat Biotechnol*. 14:845-51, 1996
- Fransson 等人 , *J Mol Biol*. 398(2):214-31, 2010
- Frost 等人 , *J Biol Chem*. 284:12845-52, 2009
- Funk 等人 , *J Biol Chem*. 290(35):21652-62, 2015
- Galpern 等人 , *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 2019; 15(7) 252-253.
- Goedert 等人 , *Biochemical J*. 301(Pt3):871-877
- Hanger 等人 , *Trends Mol Med*. 15:112-9, 2009
- Hoffmann 等人 , *Biochemistry*. 36(26):8114-24, 1997
- Holmes 等人 , *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(41):E4376-85, 2014
- Iba 等人 , *Acta Neuropathol*. 130(3):349-62, 2015
- Iba 等人 , *J Neurosci*. 33(3):1024-37, 2013
- Julien 等人 , *Methods Mol Biol*. 849:473-91, 2012
- Kabsch, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 66(Pt 2):125-32, 2010
- Knappik 等人 , *J Mol Biol*. 296:57-86, 2000
- Knight 等人 , *Platelets*. 15:409-18, 2004
- Kohler 及 Milstein , *Nature*. 256:495-7, 1975
- Krebs 等人 , *J Immunol Methods*. 254:67-84, 2001

- Lee 等人，*Cell Rep.* 16(6):1690-700, 2016
- Lefranc 等人，*Dev Comp Immunol.* 27:55-77, 2003
- Leong 等人，*Cytokine.* 16:106-19, 2001
- Li 及 Lee，*Biochemistry.* 45(51):15692-701, 2006
- Liu 等人，*Brain Imaging Behav.* 6(4):610-20, 2012
- Lonberg 等人，*Nature.* 368:856-9, 1994
- Malia 等人，*Proteins.* 84:427-434, 2016
- Martin 及 Thornton，*J Mol Biol.* 263(5):800-15, 1996
- Matsuo 等人，*Neuron.* 13(4):989-1002, 1994
- McCoy 等人，*J Appl Crystallogr.* 40(Pt 4):658-674, 2007
- McEwan 等人，2017, PNAS 114(3):574-9
- Mendez 等人，*Nat Genet.* 15:146-56, 1997
- Mercken 等人，*Acta Neuropathol.* 84(3):265-72, 1992
- Mercken, Ph. D. Thesis: University of Antwerp, Wilrijk-Antwerp, 1991
- Mocanu 等人，*J Neurosci.* 28(3):737-48, 2008
- Morris 等人，*Nat Neurosci.* 18(8):1183-9, 2015
- Morris 等人，*Neuron.* 70:410-26, 2011
- Murshudov 等人，*Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 53(Pt 3):240-55, 1997
- Oddo 等人，*J Neurochem.* 102(4):1053-63, 2007
- Otvos 等人，*J Neurosci Res.* 39(6):669-73, 1994
- Padlan 等人，*Mol. Immunol.* 28:489-98, 1991
- Peeraer 等人，*Neurobiol Dis.* 73:83-95, 2015

Queen 等人，*Proc Natl Acad Sci USA*. 86:10029-33, 1989

Scattoni 等人，*Behav Brain Res*. 208(1):250-7, 2010

Schroeder 等人，*J Neuroimmune Pharmacol*. 11(1):9-25, 2016

Seubert 等人，*J Biol Chem*. 270(32):18917-22, 1995

Shi 等人，*J Mol Biol*. 397:385-96, 2010

Strohl, *Curr Opin Biotechnol*. 20:685-91, 2009

Terwel 等人，*J Biol Chem*. 280(5):3963-73, 2005

Vandermeeren 等人，*J Alzheimers Dis*. 2018; 65(1):265-281

Wischik 等人，*Proc Natl Acad Sci USA*. 85:4884-8, 1988

Wu 及 Kabat，*J Exp Med*. 132:211-50, 1970

Yang 等人，*Protein Eng*. 16:761-70, 2003

Yoshiyama 等人，*Neuron*. 53(3):337-51, 2007

Zhao 等人，*Protein Expr Purif*. 67(2):182-9, 2009

【符號說明】

無

序列表

<110> 美商健生生物科技公司 (JANSSEN BIOTECH, INC.)

<120> 抗 PHF-TAU 抗體及其用途

<130> JNJ .004.W01

<140> 110112656

<141> 2021-04-08

<150> 63/026,387

<151> 2020-05-18

<150> 63/007,118

<151> 2020-04-08

<160> 84

<170> PatentIn 第 3.5 版

 $\langle 210 \rangle$ 1

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列說明：合成多肽

 $\langle 220 \rangle$

<223> PT3 HC

 $\langle 400 \rangle$ 1

Glu Val Lys 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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Asn Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu

65 70 75 80
 Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

 <210> 2
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 人工序列說明：合成多肽

 <220>
 <223> PT3 LC

 <400> 2
 Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

 Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
 20 25 30

 Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
 35 40 45

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

 Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Asp Tyr
 65 70 75 80

 Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 3
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> 移植 HC

<400> 3
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 4

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> 移植 LC

<400> 4
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp 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 Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 5
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B841 HC

<400> 5																			
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly				
1				5					10					15					
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr				
			20					25					30						
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val				
		35					40					45							
Ser	Ser	Ile	Ser	Lys	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys				
	50					55					60								
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu				
65					70					75					80				
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala				
				85					90					95					
Arg	Gly	Trp	Gly	Asp	Tyr	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Val	Thr				
		100						105					110						
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro				
		115					120					125							
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly				
	130					135					140								
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn				
145					150					155					160				
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln				
			165						170					175					
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser				
		180						185					190						
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser				

195					200					205						
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	
210					215					220						
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
225					230					235					240	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
245					250					255						
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	
260					265					270						
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
275					280					285						
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
290					295					300						
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	
305					310					315					320	
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	
325					330					335						
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	
340					345					350						
Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	
355					360					365						
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	
370					375					380						
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	
385					390					395					400	

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 6
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B841 LC

<400> 6
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp 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 Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

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

<210> 7
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B842 HC

<400> 7															
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

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

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 8
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B842 LC

<400> 8
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

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

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

130 135 140

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 9
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B843 HC

<400> 9
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	
65					70					75					80	
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
				85					90					95		
Arg	Gly	Trp	Gly	Asp	Tyr	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Val	Thr	
			100					105					110			
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	
			115					120				125				
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	
	130					135					140					
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	
145					150					155					160	
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	
				165					170					175		
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	
			180						185				190			
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	
		195					200					205				
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	
	210					215					220					
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
225					230					235					240	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
				245					250					255		
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	

[illegible]

$\langle 210 \rangle$	10
$\langle 211 \rangle$	214
$\langle 212 \rangle$	PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>

<223> PT1B843 LC

<400> 10

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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210>	11
<211>	448
<212>	PRT
<213>	人工序列

<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B844 HC

<400> 11
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg	Gly	Trp	Gly	Asp	Tyr	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Val	Thr	
			100					105					110			
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	
		115					120					125				
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	
	130					135					140					
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	
145					150					155					160	
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	
				165				170						175		
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	
			180					185					190			
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	
	195						200				205					
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	
	210					215					220					
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
225					230					235					240	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
				245					250					255		
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	
			260					265					270			
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
		275					280				285					
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

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

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 12
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B844 LC

<400> 12																
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	Asp	Ile	Asn	Arg	Tyr	
			20					25					30			
Leu	Asn	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Thr	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	Leu	Asp	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	Tyr	Asp	Glu	Phe	Pro	Leu	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	
		100						105					110			
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	
		115					120					125				
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	
	130					135					140					
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	
145					150					155					160	
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	
			165						170					175		
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	
		180						185					190			
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 13
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B845 HC

<400> 13
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

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

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

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

325																330																335																															
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu																																																
340																345																350																															
Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys																																																
355																360																365																															
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser																																																
370																375																380																															
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp																																																
385																390																395																400															
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser																																																
405																410																415																															
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala																																																
420																425																430																															
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys																																																
435																440																445																															

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

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B845 LC

<400> 14
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 15

<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B846 HC

<400> 15
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

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

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

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

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 16
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B846 LC

<400> 16
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 17
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>

<223> PT1B847 HC

<400> 17

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

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

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

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 19
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B848 HC

<400> 19
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

20						25						30					
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Arg	Leu	Glu	Trp	Val		
35						40						45					
Ala	Ser	Ile	Ser	Lys	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys		
50						55						60					
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu		
65						70						75					
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala		
85						90						95					
Arg	Gly	Trp	Gly	Asp	Tyr	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Val	Thr		
100						105						110					
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro		
115						120						125					
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly		
130						135						140					
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn		
145						150						155					
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln		
165						170						175					
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser		
180						185						190					
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser		
195						200						205					
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr		
210						215						220					

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

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

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420					425					430					
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys
435					440					445					
<210> 20															
<211> 214															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列說明：合成多肽															
<220>															
<223> PT1B848 LC															
<400> 20															
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 Asp Ile Asn Arg Tyr															
20					25					30					
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile															
35					40					45					
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu															
					85					90					95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala															
					100					105					110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly															
115					120					125					

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 21
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B849 HC

<400> 21
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50					55					60					
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	
Arg	Gly	Trp	Gly	Asp	Tyr	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Val	Thr
			100					105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
		115					120					125			
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
	130					135					140				
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145					150					155					160
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
				165					170					175	
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
			180					185					190		
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
	195						200					205			
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
	210					215					220				
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
				245					250					255	

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

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

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 22

<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B849 LC

<400> 22
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 23
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B850 HC

<400> 23
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

85										90										95									
Arg	Gly	Trp	Gly	Asp	Tyr	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Val	Thr														
100										105										110									
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro														
115										120										125									
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly														
130										135										140									
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn														
145										150										155									
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln														
165										170										175									
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser														
180										185										190									
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser														
195										200										205									
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr														
210										215										220									
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser														
225										230										235									
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg														
245										250										255									
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro														
260										265										270									
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala														
275										280										285									

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

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

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 24
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>

<223> PT1B850 LC

<400> 24

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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 25
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B851 HC

<400> 25
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

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

115					120					125						
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	
130					135					140						
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	
145					150					155					160	
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	
165					170					175						
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	
180					185					190						
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	
195					200					205						
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	
210					215					220						
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
225					230					235					240	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
245					250					255						
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	
260					265					270						
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
275					280					285						
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
290					295					300						
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	
305					310					315					320	

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

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

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 26
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B851 LC

<400> 26
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
第 45 頁，共 115 頁(序列表)

20					25					30						
Leu	Asn	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Ser	Leu	Ile	
35					40					45						
Tyr	Arg	Ala	Asn	Arg	Leu	Leu	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	Met	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Glu	Phe	Pro	Leu	
85					90					95						
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	
100					105					110						
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	
115					120					125						
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	
130					135					140						
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	
145					150					155					160	
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	
165					170					175						
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	
180					185					190						
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	
195					200					205						
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys											
210																

<210> 27
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B852 HC

<400> 27
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145					150					155					160
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
				165					170					175	
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
			180					185					190		
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
		195					200					205			
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
	210					215					220				
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
				245					250					255	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
			260					265					270		
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
		275					280					285			
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
	290					295					300				
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305					310					315					320
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
				325					330					335	
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
			340					345					350		

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

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

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 28
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B852 LC

<400> 28
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

- <210> 29
- <211> 448
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B853 HC

<400> 29
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

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

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

180										185										190																			
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser																								
195										200										205																			
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr																								
210										215										220																			
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser																								
225										230										235										240									
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg																								
245										250										255																			
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro																								
260										265										270																			
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala																								
275										280										285																			
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val																								
290										295										300																			
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr																								
305										310										315										320									
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr																								
325										330										335																			
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu																								
340										345										350																			
Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys																								
355										360										365																			
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser																								
370										375										380																			

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

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 30
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B853 LC

<400> 30
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu

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

<210> 31
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B854 HC

<400> 31
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

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

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210					215					220					
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
				245					250					255	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
			260					265					270		
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
		275					280					285			
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
	290					295					300				
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305					310					315					320
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
				325					330					335	
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
			340					345					350		
Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
		355					360					365			
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
	370					375					380				
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
385				390						395					400
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
				405					410					415	

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 32
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B854 LC

<400> 32
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 33
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B855 HC

<400> 33
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala	Ser	Ile	Ser	Lys	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	
50					55						60					
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	
65				70					75					80		
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
			85					90						95		
Arg	Gly	Trp	Gly	Asp	Tyr	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Val	Thr	
		100						105					110			
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	
	115						120					125				
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	
	130					135					140					
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	
145				150						155					160	
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	
			165						170					175		
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	
		180						185					190			
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	
	195						200					205				
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	
	210					215					220					
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
225					230					235					240	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	

245										250										255									
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro														
260										265										270									
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala														
275										280										285									
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val														
290										295										300									
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr														
305										310										315									
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr														
										325										330									
																				335									
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu														
340										345										350									
Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys														
355										360										365									
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser														
370										375										380									
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp														
385										390										395									
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser														
										405										410									
																				415									
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala														
420										425										430									
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys														
435										440										445									

<210> 34
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B855 LC

<400> 34
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

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

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145

150

155

160

Glu Ser Val Thr

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165170175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180185190

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

195200205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 35
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B856 HC

<400> 35

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

151015

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

202530

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

354045

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

505560

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

65707580

Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
				85					90					95		
Arg	Gly	Trp	Gly	Asp	Tyr	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Val	Thr	
			100					105					110			
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	
			115					120				125				
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	
			130				135				140					
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	
145					150					155					160	
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	
				165					170					175		
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	
			180					185					190			
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	
			195				200					205				
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	
			210				215					220				
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
225					230					235					240	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
				245					250					255		
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	
			260					265					270			
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

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

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 36
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B856 LC

<400> 36
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180					185					190					
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
195					200					205					
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
210															
<210> 37															
<211> 448															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列說明：合成多肽															
<220>															
<223> PT1B916 HC															
<400> 37															
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1	5				10					15					
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
20					25					30					
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35				40					45						
Ala	Ser	Ile	Ser	Lys	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
50			55				60								
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu
65	70				75					80					
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
85					90					95					
Arg	Gly	Trp	Gly	Asp	Tyr	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Val	Thr
100					105					110					

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

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

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

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg
245 250 255

Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

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

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210>	38
<211>	214
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B916 LC

<400> 38
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 39
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B841 VH

<400> 39
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>

<223> PT1B841 VL

<400> 40

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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp 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 Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 41

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>

<223> PT1B842 VH

<400> 41

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1	5	10	15												
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Ser	Ile	Ser	Lys	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	
Arg	Gly	Trp	Gly	Asp	Tyr	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Val	Thr
			100					105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
			115												

<210> 42
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B842 VL

<400> 42															
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	Asp	Ile	Asn	Arg	Tyr
			20					25					30		

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 43
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B843 VH

<400> 43
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

<210> 45
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B844 VH

<400> 45
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 46

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B844 VL

<400> 46
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 47
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B845 VH

<400> 47
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 48
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B845 VL

<400> 48
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 Asp Ile Asn Arg Tyr

20

25

30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

354045

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65707580

Glu Asp Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu

859095

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100105

<210> 49
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B846 VH

<400> 49
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
151015

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

202530

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

354045

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys

505560

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B846 VL

<400> 50
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu

85 90 95

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

<210> 51
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B847 VH

<400> 51
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B847 VL

<400> 52
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 53
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>

<223> PT1B848 VH

<400> 53

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

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>

<223> PT1B848 VL

<400> 54

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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 55
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B849 VH

<400> 55
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B849 VL

<400> 56
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 57
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B850 VH

<400> 57
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B850 VL

<400> 58
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 59
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>

<223> PT1B851 VH

<400> 59

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

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>

<223> PT1B851 VL

<400> 60

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

15

10

5

1

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr

202530

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

354045

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65707580

Glu Asp Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu

859095

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100105

<210> 61
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B852 VH

<400> 61

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

151015

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

202530

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

354045

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B852 VL

<400> 62
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu

 85 90 95

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

<210> 63
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B853 VH

<400> 63
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asn Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B853 VL

<400> 64
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 65
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B854 VH

<400> 65
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 66
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B854 VL

<400> 66
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Met Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 67
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B855 VH

<400> 67
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B855 VL

<400> 68
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 69
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> PT1B856 VH

<400> 69
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<210> 71
<211> 118
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>

<223> PT1B916 VH

<400> 71

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

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

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

Ala Ser Ile Ser Lys Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Trp Gly Asp Tyr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Val Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>

<223> PT1B916 VL

<400> 72
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 Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Leu Asp 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 Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 73
<211> 352
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> Tau ON3R

<400> 73
Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

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

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

Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val
50 55 60

Thr Gln Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp
65 70 75 80

Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro
85 90 95

Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg
100 105 110

Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly
115 120 125

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser
130 135 140

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro
145 150 155 160

Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys
165 170 175

Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met
180 185 190

Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu
195 200 205

Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val
210 215 220

Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His

225 230 235 240

His Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp
245 250 255

Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr
260 265 270

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

Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val
290 295 300

Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser
305 310 315 320

Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu
325 330 335

Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
340 345 350

<210> 74
<211> 381
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> Tau 1N3R

<400> 74
Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

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

Gln	Asp	Gln	Glu	Gly	Asp	Thr	Asp	Ala	Gly	Leu	Lys	Glu	Ser	Pro	Leu	
	35						40					45				
Gln	Thr	Pro	Thr	Glu	Asp	Gly	Ser	Glu	Glu	Pro	Gly	Ser	Glu	Thr	Ser	
	50					55					60					
Asp	Ala	Lys	Ser	Thr	Pro	Thr	Ala	Glu	Ala	Glu	Glu	Ala	Gly	Ile	Gly	
65					70					75					80	
Asp	Thr	Pro	Ser	Leu	Glu	Asp	Glu	Ala	Ala	Gly	His	Val	Thr	Gln	Ala	
				85					90						95	
Arg	Met	Val	Ser	Lys	Ser	Lys	Asp	Gly	Thr	Gly	Ser	Asp	Asp	Lys	Lys	
			100					105					110			
Ala	Lys	Gly	Ala	Asp	Gly	Lys	Thr	Lys	Ile	Ala	Thr	Pro	Arg	Gly	Ala	
		115					120					125				
Ala	Pro	Pro	Gly	Gln	Lys	Gly	Gln	Ala	Asn	Ala	Thr	Arg	Ile	Pro	Ala	
	130					135					140					
Lys	Thr	Pro	Pro	Ala	Pro	Lys	Thr	Pro	Pro	Ser	Ser	Gly	Glu	Pro	Pro	
145						150				155					160	
Lys	Ser	Gly	Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	
				165					170						175	
Pro	Gly	Ser	Arg	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Leu	Pro	Thr	Pro	Pro	Thr	Arg	
			180						185					190		
Glu	Pro	Lys	Lys	Val	Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys	Ser	Pro	Ser	
		195					200					205				
Ser	Ala	Lys	Ser	Arg	Leu	Gln	Thr	Ala	Pro	Val	Pro	Met	Pro	Asp	Leu	
	210					215					220					
Lys	Asn	Val	Lys	Ser	Lys	Ile	Gly	Ser	Thr	Glu	Asn	Leu	Lys	His	Gln	

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

<210> 75
<211> 410
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> Tau 2N3R

<400> 75															
Met	Ala	Glu	Pro	Arg	Gln	Glu	Phe	Glu	Val	Met	Glu	Asp	His	Ala	Gly
1				5					10					15	
Thr	Tyr	Gly	Leu	Gly	Asp	Arg	Lys	Asp	Gln	Gly	Gly	Tyr	Thr	Met	His
			20					25					30		
Gln	Asp	Gln	Glu	Gly	Asp	Thr	Asp	Ala	Gly	Leu	Lys	Glu	Ser	Pro	Leu
		35					40					45			
Gln	Thr	Pro	Thr	Glu	Asp	Gly	Ser	Glu	Glu	Pro	Gly	Ser	Glu	Thr	Ser
	50					55					60				
Asp	Ala	Lys	Ser	Thr	Pro	Thr	Ala	Glu	Asp	Val	Thr	Ala	Pro	Leu	Val
65					70					75					80
Asp	Glu	Gly	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Ala	Ala	Ala	Gln	Pro	His	Thr	Glu
				85					90					95	
Ile	Pro	Glu	Gly	Thr	Thr	Ala	Glu	Glu	Ala	Gly	Ile	Gly	Asp	Thr	Pro
		100						105					110		
Ser	Leu	Glu	Asp	Glu	Ala	Ala	Gly	His	Val	Thr	Gln	Ala	Arg	Met	Val
		115					120					125			
Ser	Lys	Ser	Lys	Asp	Gly	Thr	Gly	Ser	Asp	Asp	Lys	Lys	Ala	Lys	Gly
	130					135					140				
Ala	Asp	Gly	Lys	Thr	Lys	Ile	Ala	Thr	Pro	Arg	Gly	Ala	Ala	Pro	Pro
145					150					155					160
Gly	Gln	Lys	Gly	Gln	Ala	Asn	Ala	Thr	Arg	Ile	Pro	Ala	Lys	Thr	Pro
			165						170					175	
Pro	Ala	Pro	Lys	Thr	Pro	Pro	Ser	Ser	Gly	Glu	Pro	Pro	Lys	Ser	Gly
		180						185					190		
Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Ser

195					200					205						
Arg	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Leu	Pro	Thr	Pro	Pro	Thr	Arg	Glu	Pro	Lys	
210					215					220						
Lys	Val	Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys	Ser	Pro	Ser	Ser	Ala	Lys	
225					230					235					240	
Ser	Arg	Leu	Gln	Thr	Ala	Pro	Val	Pro	Met	Pro	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	
245					250					255						
Lys	Ser	Lys	Ile	Gly	Ser	Thr	Glu	Asn	Leu	Lys	His	Gln	Pro	Gly	Gly	
260					265					270						
Gly	Lys	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp	Leu	Ser	Lys	Val	Thr	
275					280					285						
Ser	Lys	Cys	Gly	Ser	Leu	Gly	Asn	Ile	His	His	Lys	Pro	Gly	Gly	Gly	
290					295					300						
Gln	Val	Glu	Val	Lys	Ser	Glu	Lys	Leu	Asp	Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Gln	
305					310					315					320	
Ser	Lys	Ile	Gly	Ser	Leu	Asp	Asn	Ile	Thr	His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	
325					330					335						
Asn	Lys	Lys	Ile	Glu	Thr	His	Lys	Leu	Thr	Phe	Arg	Glu	Asn	Ala	Lys	
340					345					350						
Ala	Lys	Thr	Asp	His	Gly	Ala	Glu	Ile	Val	Tyr	Lys	Ser	Pro	Val	Val	
355					360					365						
Ser	Gly	Asp	Thr	Ser	Pro	Arg	His	Leu	Ser	Asn	Val	Ser	Ser	Thr	Gly	
370					375					380						
Ser	Ile	Asp	Met	Val	Asp	Ser	Pro	Gln	Leu	Ala	Thr	Leu	Ala	Asp	Glu	
385					390					395					400	

Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
405 410

<210> 76
<211> 383
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> Tau ON4R

<400> 76
Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

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

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

Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val
50 55 60

Thr Gln Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp
65 70 75 80

Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro
85 90 95

Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg
100 105 110

Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly
115 120 125

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser

130				135				140							
Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Ser	Arg	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Leu	Pro	Thr	Pro
145					150					155					160
Pro	Thr	Arg	Glu	Pro	Lys	Lys	Val	Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys
				165					170					175	
Ser	Pro	Ser	Ser	Ala	Lys	Ser	Arg	Leu	Gln	Thr	Ala	Pro	Val	Pro	Met
			180					185					190		
Pro	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Lys	Ser	Lys	Ile	Gly	Ser	Thr	Glu	Asn	Leu
	195						200					205			
Lys	His	Gln	Pro	Gly	Gly	Gly	Lys	Val	Gln	Ile	Ile	Asn	Lys	Lys	Leu
210						215					220				
Asp	Leu	Ser	Asn	Val	Gln	Ser	Lys	Cys	Gly	Ser	Lys	Asp	Asn	Ile	Lys
225				230					235						240
His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp
			245					250						255	
Leu	Ser	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Cys	Gly	Ser	Leu	Gly	Asn	Ile	His	His
		260					265					270			
Lys	Pro	Gly	Gly	Gly	Gln	Val	Glu	Val	Lys	Ser	Glu	Lys	Leu	Asp	Phe
	275					280					285				
Lys	Asp	Arg	Val	Gln	Ser	Lys	Ile	Gly	Ser	Leu	Asp	Asn	Ile	Thr	His
290					295					300					
Val	Pro	Gly	Gly	Gly	Asn	Lys	Lys	Ile	Glu	Thr	His	Lys	Leu	Thr	Phe
305				310					315						320
Arg	Glu	Asn	Ala	Lys	Ala	Lys	Thr	Asp	His	Gly	Ala	Glu	Ile	Val	Tyr
			325					330					335		

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn
340 345 350

Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala
355 360 365

Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
370 375 380

<210> 77
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> Tau 1N4R

<400> 77
Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro

100					105					110						
Ser	Leu	Glu	Asp	Glu	Ala	Ala	Gly	His	Val	Thr	Gln	Ala	Arg	Met	Val	
115					120					125						
Ser	Lys	Ser	Lys	Asp	Gly	Thr	Gly	Ser	Asp	Asp	Lys	Lys	Ala	Lys	Gly	
130					135					140						
Ala	Asp	Gly	Lys	Thr	Lys	Ile	Ala	Thr	Pro	Arg	Gly	Ala	Ala	Pro	Pro	
145					150					155					160	
Gly	Gln	Lys	Gly	Gln	Ala	Asn	Ala	Thr	Arg	Ile	Pro	Ala	Lys	Thr	Pro	
165					170					175						
Pro	Ala	Pro	Lys	Thr	Pro	Pro	Ser	Ser	Gly	Glu	Pro	Pro	Lys	Ser	Gly	
180					185					190						
Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Ser	
195					200					205						
Arg	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Leu	Pro	Thr	Pro	Pro	Thr	Arg	Glu	Pro	Lys	
210					215					220						
Lys	Val	Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys	Ser	Pro	Ser	Ser	Ala	Lys	
225					230					235					240	
Ser	Arg	Leu	Gln	Thr	Ala	Pro	Val	Pro	Met	Pro	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	
245					250					255						
Lys	Ser	Lys	Ile	Gly	Ser	Thr	Glu	Asn	Leu	Lys	His	Gln	Pro	Gly	Gly	
260					265					270						
Gly	Lys	Val	Gln	Ile	Ile	Asn	Lys	Lys	Leu	Asp	Leu	Ser	Asn	Val	Gln	
275					280					285						
Ser	Lys	Cys	Gly	Ser	Lys	Asp	Asn	Ile	Lys	His	Val	Pro	Gly	Gly	Gly	
290					295					300						

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
435 440

<210> 78
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> Tau 2N4R

<400> 78
Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly

1					5					10					15				
Thr	Tyr	Gly	Leu	Gly	Asp	Arg	Lys	Asp	Gln	Gly	Gly	Tyr	Thr	Met	His				
			20							25				30					
Gln	Asp	Gln	Glu	Gly	Asp	Thr	Asp	Ala	Gly	Leu	Lys	Glu	Ser	Pro	Leu				
			35							40				45					
Gln	Thr	Pro	Thr	Glu	Asp	Gly	Ser	Glu	Glu	Pro	Gly	Ser	Glu	Thr	Ser				
			50										60						
Asp	Ala	Lys	Ser	Thr	Pro	Thr	Ala	Glu	Asp	Val	Thr	Ala	Pro	Leu	Val				
65					70					75					80				
Asp	Glu	Gly	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Ala	Ala	Ala	Gln	Pro	His	Thr	Glu				
						85										95			
Ile	Pro	Glu	Gly	Thr	Thr	Ala	Glu	Glu	Ala	Gly	Ile	Gly	Asp	Thr	Pro				
															110				
Ser	Leu	Glu	Asp	Glu	Ala	Ala	Gly	His	Val	Thr	Gln	Ala	Arg	Met	Val				
															125				
Ser	Lys	Ser	Lys	Asp	Gly	Thr	Gly	Ser	Asp	Asp	Lys	Lys	Ala	Lys	Gly				
															140				
Ala	Asp	Gly	Lys	Thr	Lys	Ile	Ala	Thr	Pro	Arg	Gly	Ala	Ala	Pro	Pro				
															160				
Gly	Gln	Lys	Gly	Gln	Ala	Asn	Ala	Thr	Arg	Ile	Pro	Ala	Lys	Thr	Pro				
															175				
Pro	Ala	Pro	Lys	Thr	Pro	Pro	Ser	Ser	Gly	Glu	Pro	Pro	Lys	Ser	Gly				
															190				
Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Ser				
															205				

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser

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

Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
435 440

<210> 79
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> Tau 校正肽 1

<220>
<221> MOD_RES
<222> 44)..(44)
<223> 磷酸化 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (49)..(49)
<223> 磷酸化 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (58)..(58)
<223> 醯胺化 Val

<400> 79
Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly
1 5 10 15

Leu Gly Asp Arg Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala
20 25 30

Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro
35 40 45

Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val
50 55

<210> 80
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> Tau 校正肽 2

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 乙醯化 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 磷酸化 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 磷酸化 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 醯胺化 Val

<400> 80
Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val
1 5 10 15

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

Arg Glu Pro Lys Lys Val
35

<210> 81
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 81
Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly Thr Tyr Gly
1 5 10 15

Leu Gly Asp Arg
20

<210> 82
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 82
Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 83
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 磷酸化 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)

<223> 磷酸化 Thr

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

 $\langle 222 \rangle \quad (20) \dots (20)$

<223> 醯胺化 Val

<400> 83

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

Pro Lys Lys Val
20

<210> 84

 $\langle 211 \rangle$ 18

<212> PRT

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 84

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val
1 5 10 15

Ser Lys

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種單離的單株抗體或其抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，其具有選自SEQ ID NO: 71、45、51、57、63、69、39、41、43、47、49、53、55、59、61、65、或67之多肽序列；或輕鏈可變區，其具有選自SEQ ID NO: 72、46、52、58、64、70、40、42、44、48、50、54、56、62、66、或68之多肽序列，其中該單株抗體或其抗原結合片段特異性結合雙螺旋絲(paired helical filamen, PHF)-tau，較佳的是人類PHF-tau。

【請求項2】 如請求項1所述之單離的單株抗體或其抗原結合片段，其中該單株抗體或其抗原結合片段包含：

- a. 具有 SEQ ID NO: 71 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 72 之多肽序列的輕鏈可變區；
- b. 具有 SEQ ID NO:45 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO:46 之多肽序列的輕鏈可變區；
- c. 具有 SEQ ID NO: 51 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 52 之多肽序列的輕鏈可變區；
- d. 具有 SEQ ID NO: 57 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 58 之多肽序列的輕鏈可變區；
- e. 具有 SEQ ID NO: 63 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 64 之多肽序列的輕鏈可變區；
- f. 具有 SEQ ID NO: 69 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 70 之多肽序列的輕鏈可變區；
- g. 具有 SEQ ID NO: 39 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO:

- 40 之多肽序列的輕鏈可變區；
- h. 具有 SEQ ID NO: 41 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 42 之多肽序列的輕鏈可變區；
 - i. 具有 SEQ ID NO: 43 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 44 之多肽序列的輕鏈可變區；
 - j. 具有 SEQ ID NO: 47 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 48 之多肽序列的輕鏈可變區；
 - k. 具有 SEQ ID NO: 49 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 50 之多肽序列的輕鏈可變區；
 - l. 具有 SEQ ID NO: 53 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 54 之多肽序列的輕鏈可變區；
 - m. 具有 SEQ ID NO: 55 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 56 之多肽序列的輕鏈可變區；
 - n. 具有 SEQ ID NO: 59 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 60 之多肽序列的輕鏈可變區；
 - o. 具有 SEQ ID NO: 61 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 62 之多肽序列的輕鏈可變區；
 - p. 具有 SEQ ID NO: 65 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 66 之多肽序列的輕鏈可變區；或
 - q. 具有 SEQ ID NO: 67 之多肽序列的重鏈可變區、及具有 SEQ ID NO: 68 之多肽序列的輕鏈可變區。

【請求項3】 如請求項1所述之單離的單株抗體或其抗原結合片段，其中該

單株抗體或其抗原結合片段包含：

- a. 具有 SEQ ID NO: 37 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 38 之多肽序列的輕鏈；
- b. 具有 SEQ ID NO: 11 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 12 之多肽序列的輕鏈；
- c. 具有 SEQ ID NO: 17 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 18 之多肽序列的輕鏈；
- d. 具有 SEQ ID NO: 23 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 24 之多肽序列的輕鏈；
- e. 具有 SEQ ID NO: 29 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 30 之多肽序列的輕鏈；
- f. 具有 SEQ ID NO: 35 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 36 之多肽序列的輕鏈；
- g. 具有 SEQ ID NO: 5 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 6 之多肽序列的輕鏈；
- h. 具有 SEQ ID NO: 7 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 8 之多肽序列的輕鏈；
- i. 具有 SEQ ID NO: 9 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 10 之多肽序列的輕鏈；
- j. 具有 SEQ ID NO: 13 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 14 之多肽序列的輕鏈；
- k. 具有 SEQ ID NO: 15 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 16 之多肽序列的輕鏈；

多肽序列的輕鏈；

- l. 具有 SEQ ID NO: 19 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 20 之多肽序列的輕鏈；
- m. 具有 SEQ ID NO: 21 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 22 之多肽序列的輕鏈；
- n. 具有 SEQ ID NO: 25 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 26 之多肽序列的輕鏈；
- o. 具有 SEQ ID NO: 27 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 28 之多肽序列的輕鏈；
- p. 具有 SEQ ID NO: 31 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 32 之多肽序列的輕鏈；或
- q. 具有 SEQ ID NO: 33 之多肽序列的重鏈、及具有 SEQ ID NO: 34 之多肽序列的輕鏈。

【請求項4】 一種單離的核酸，其編碼如請求項1至3中任一項所述之單株抗體或其抗原結合片段。

【請求項5】 一種載體，其包含如請求項4所述之單離的核酸。

【請求項6】 一種宿主細胞，其包含如請求項5所述之核酸。

【請求項7】 一種醫藥組成物，其包含如請求項1至3中任一項所述之單離的單株抗體或其抗原結合片段、及醫藥上可接受之載劑。

【請求項8】 一種如請求項7所述之醫藥組成物於製備減少有需要之對象之病理性tau聚集或tau蛋白病(tauopathy)蔓延之藥物的用途。

【請求項9】 一種如請求項7所述之醫藥組成物於製備治療有需要之對象之

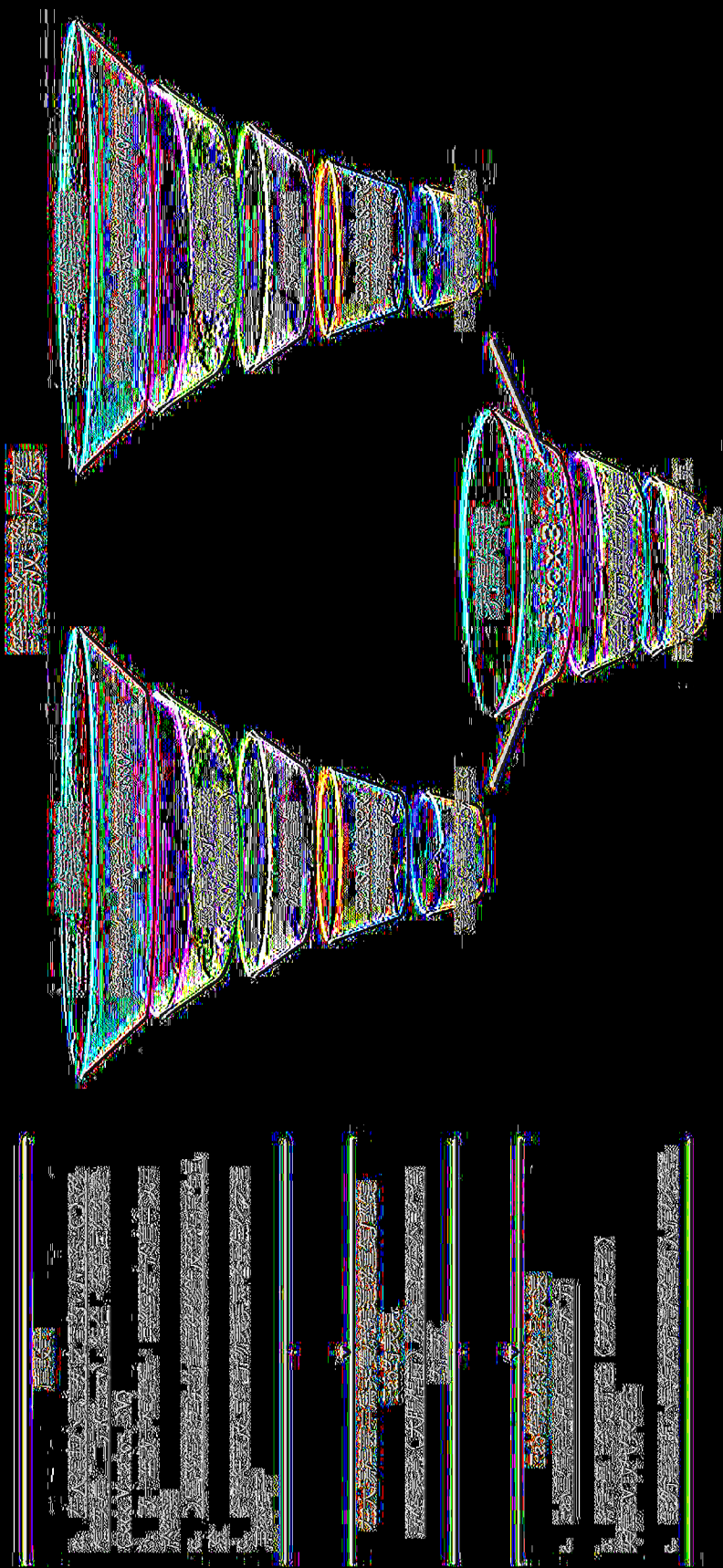
tau蛋白病之藥物的用途。

【請求項10】如請求項9所述之用途，其中該tau蛋白病係選自由以下所組成之群組：家族性阿茲海默症、偶發性阿茲海默症、連鎖於染色體17之額顳葉失智症伴隨巴金森氏症(frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17, FTDP-17)、進行性核上神經麻痺症、皮質基底核退化症、匹克症(Pick's disease)、進行性皮質下膠質增生(progressive subcortical gliosis)、僅纏結失智症(tangle only dementia)、彌漫性神經纖維纏結伴隨鈣化、嗜銀顆粒性失智症、肌萎縮性脊髓側索硬化症/巴金森氏症-失智複合症、唐氏症、吉斯曼-史特斯勤-先克病(Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease)、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)、包涵體肌炎、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、多系統萎縮症、C型尼曼匹克症(Niemann-Pick disease type C)、普里昂蛋白大腦類澱粉血管病變、亞急性硬化性泛腦炎、強直性肌肉失養症、非關島運動神經元病伴隨神經纖維纏結、腦炎後巴金森氏症、慢性創傷性腦病變、及拳擊手型失智症（拳擊疾病）。

【請求項11】一種產生如請求項1至3中任一項所述之單株抗體或其抗原結合片段之方法，該方法包含在多個條件下培養包含編碼該單株抗體或其抗原結合片段之核酸的細胞，以產生該單株抗體或其抗原結合片段；及自該細胞或細胞培養物回收該單株抗體或其抗原結合片段。

【請求項12】一種偵測來自對象之生物樣本中PHF-tau之存在之方法，其包含使該生物樣本與如請求項1至3中任一項所述之單株抗體或其抗原結合片段接觸；及偵測該單株抗體或其抗原結合片段與來自該對象之該樣本中PHF-tau的結合。

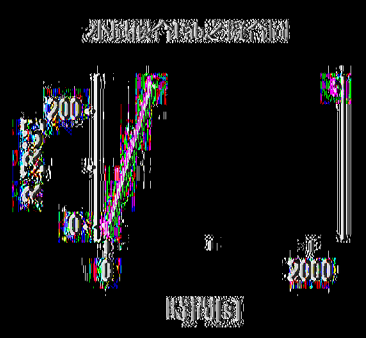
【請求項13】 如請求項12所述之方法，其中該生物樣本係血液、血清、血漿、組織間隙液、或腦脊髓液樣本。



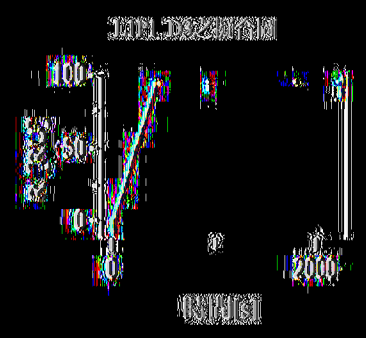
[(圖1)]



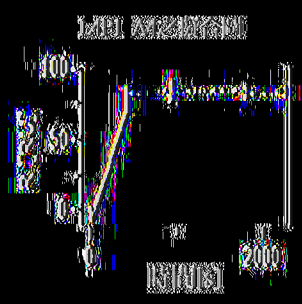
[(图)2A]



[(图)2B]



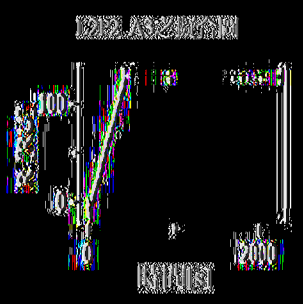
[(图)2C]



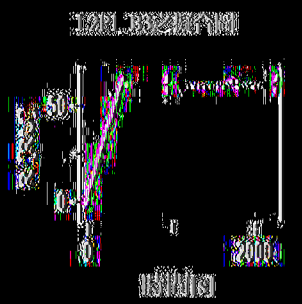
[(图)2D]



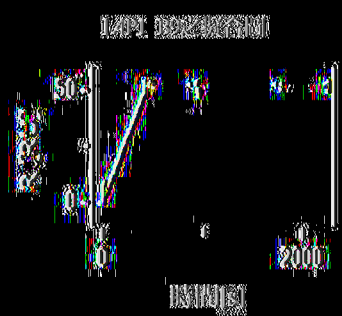
[(图)2E]



[(图)2F]



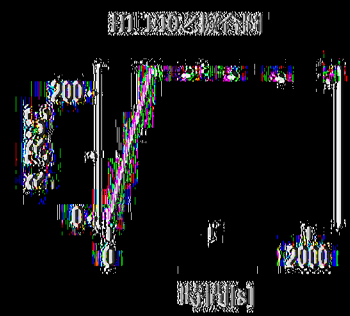
[(图)2G]



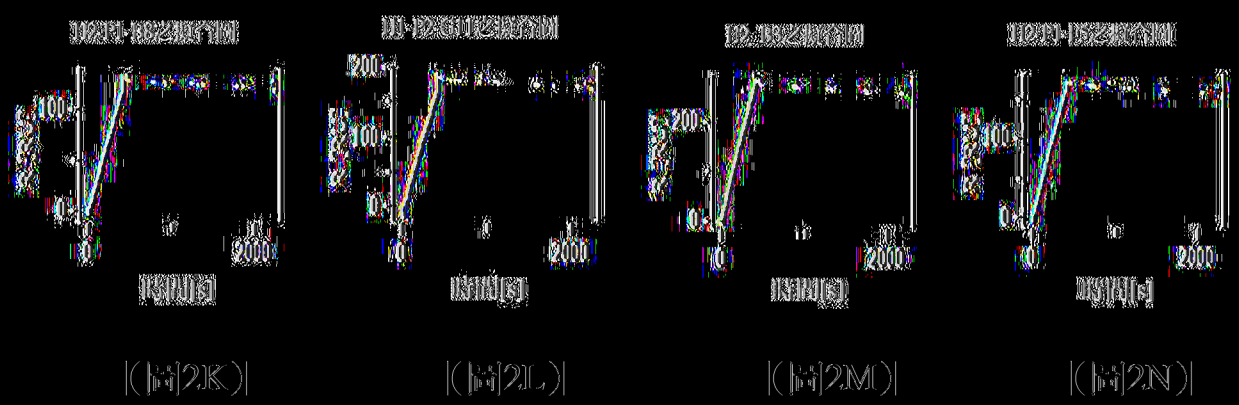
[(图)2H]

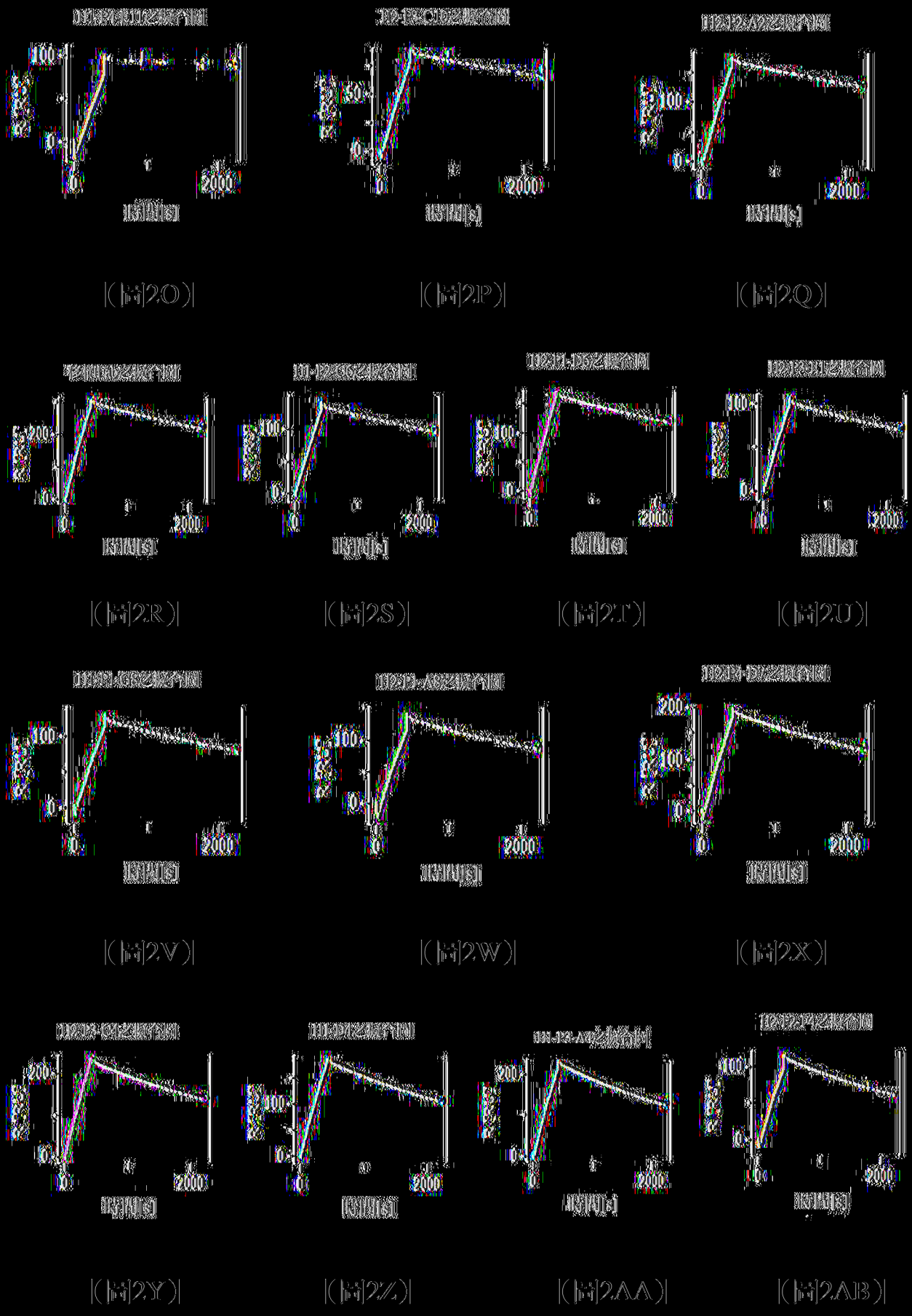


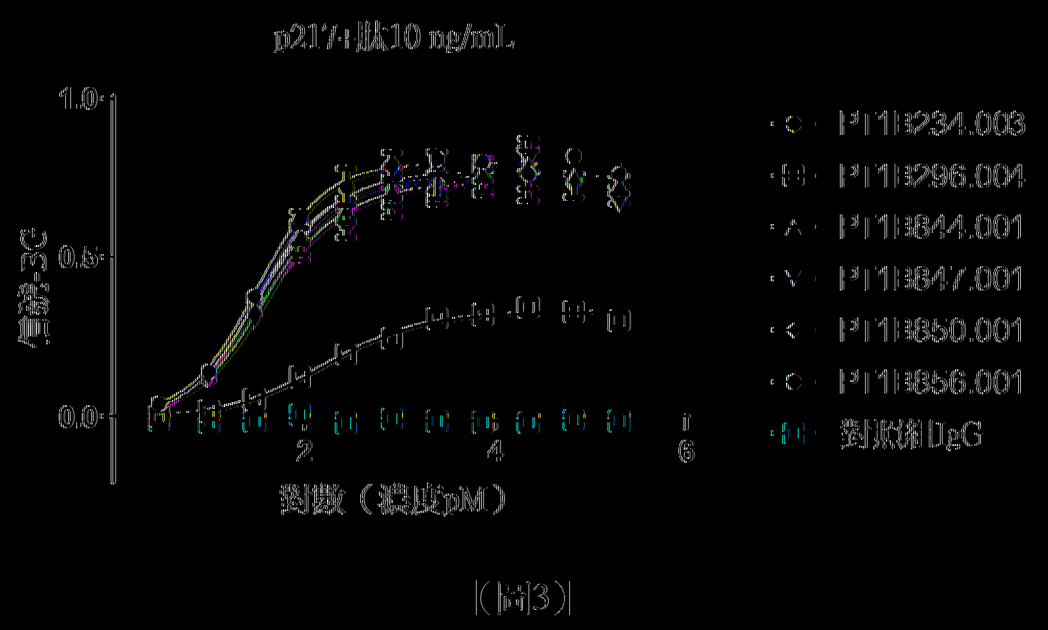
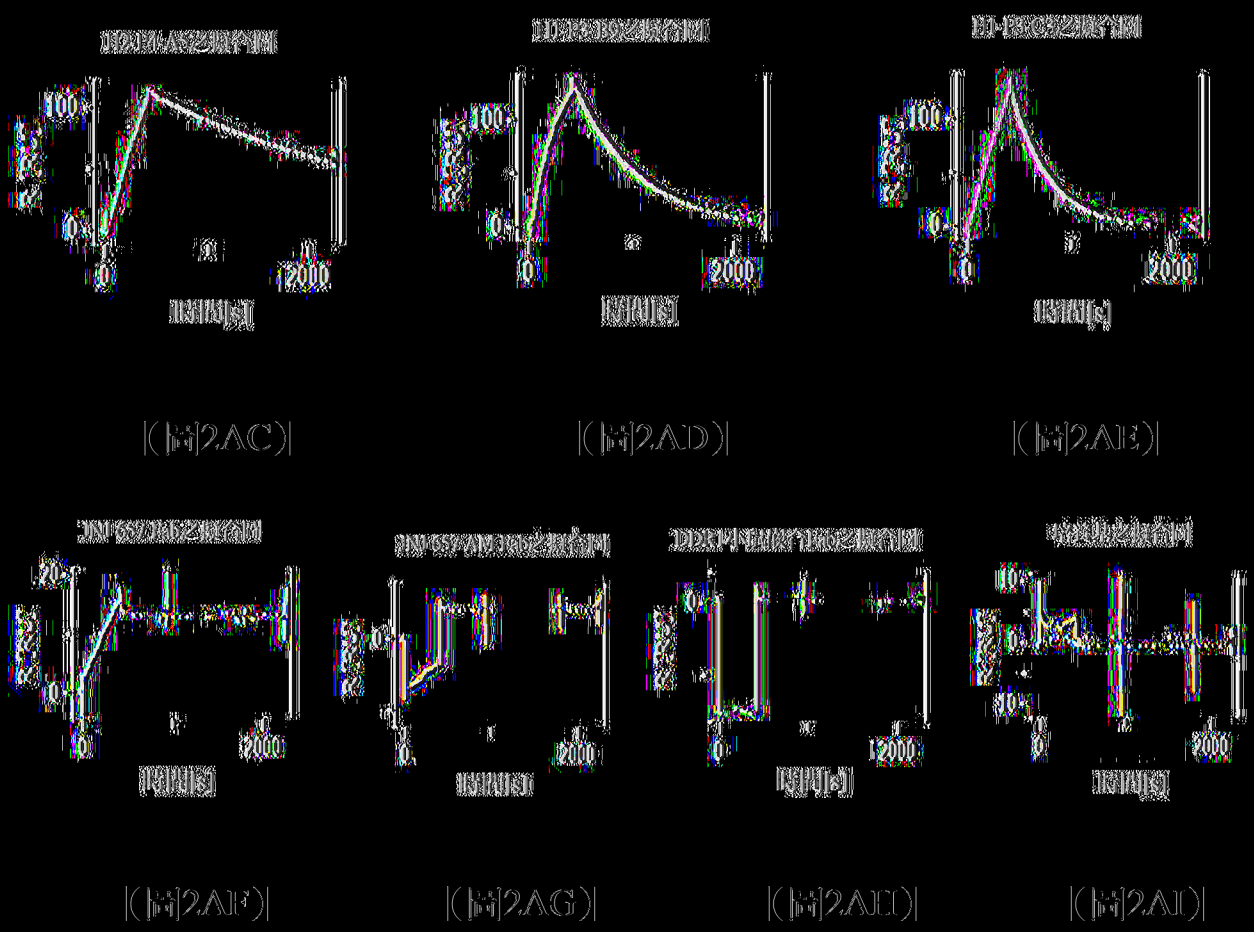
[(图)2I]

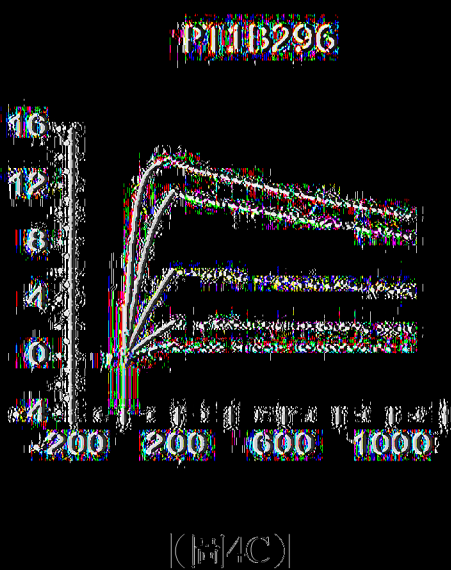
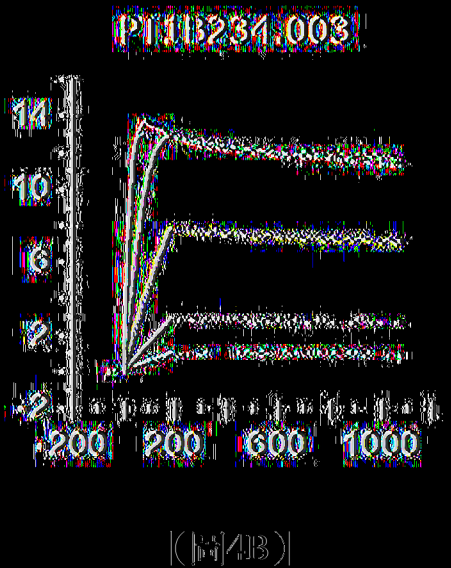
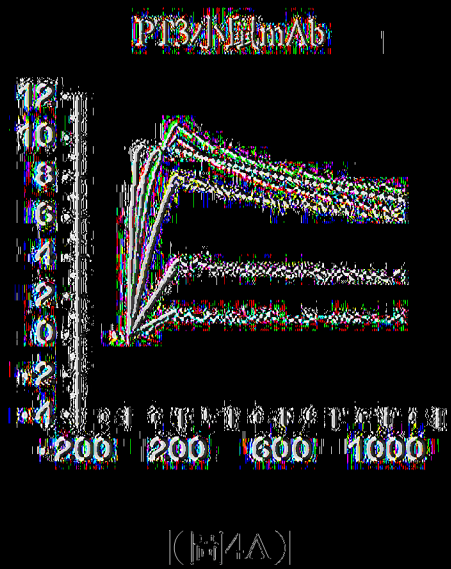


[(图)2J]

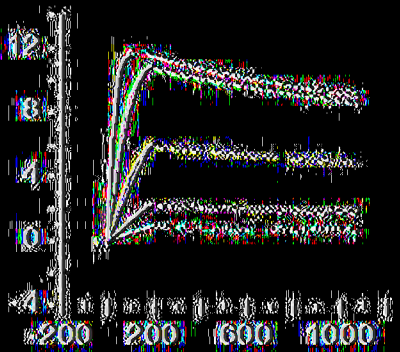






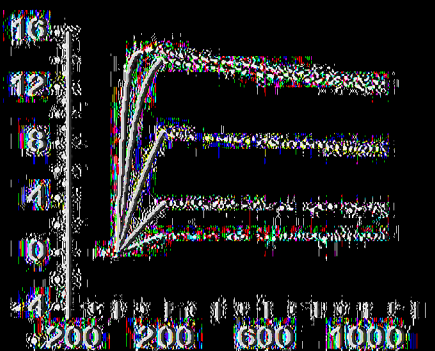


PI1B843.001



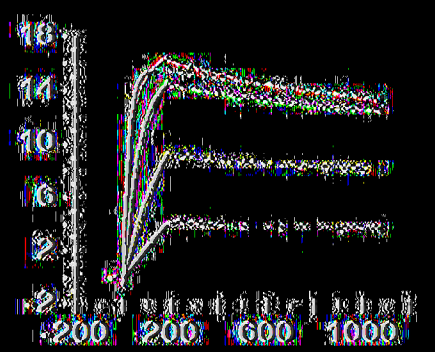
$$\left| \left(\frac{b}{a} \right)^{1/2} \right|$$

PI1B844.001



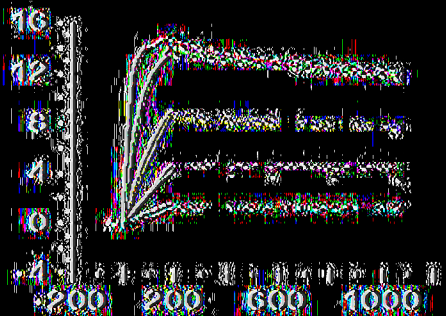
$$\left| \left(\frac{b}{a} \right)^{1/2} \right|$$

PI1B847.001



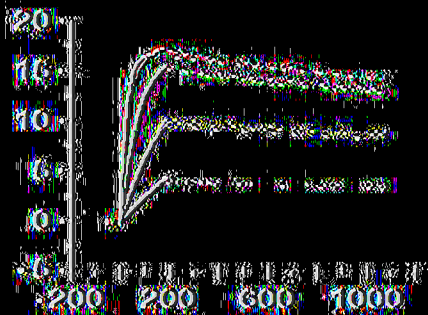
$$\left| \left(\frac{b}{a} \right)^{1/2} \right|$$

P11B850.001



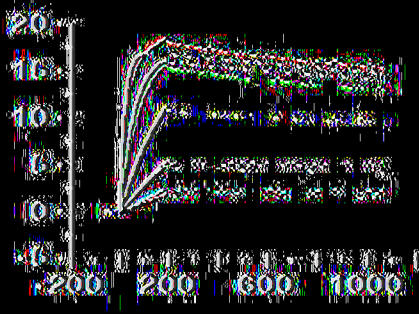
$|H/4G|$

P11B853.001

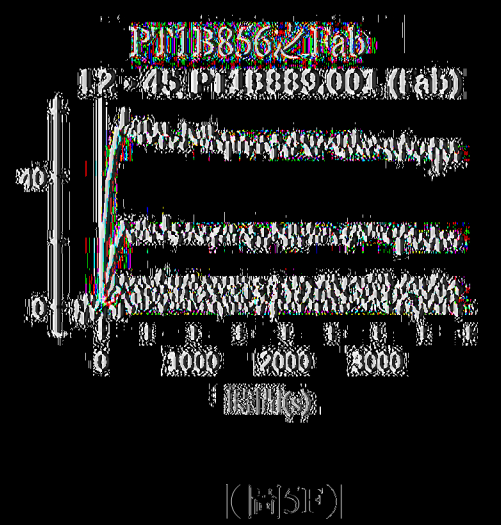
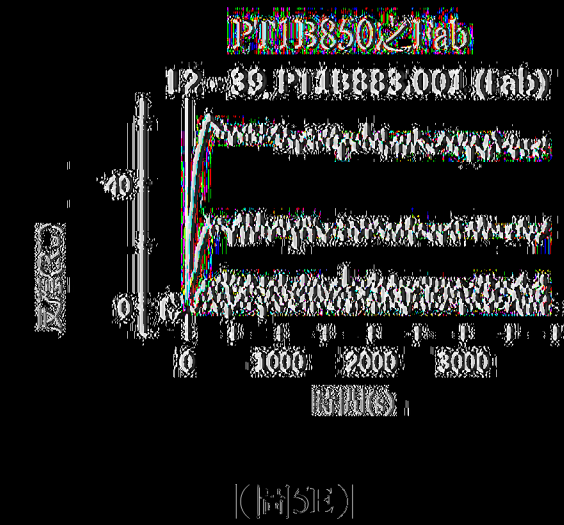
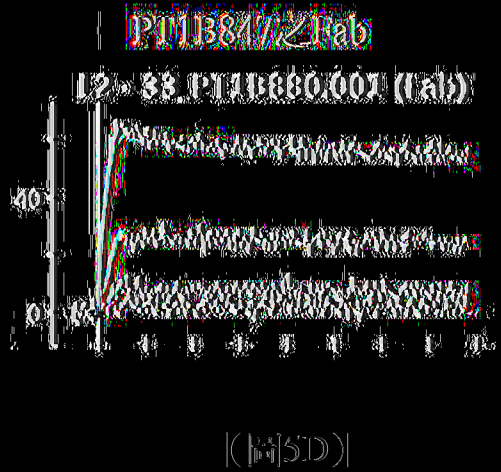
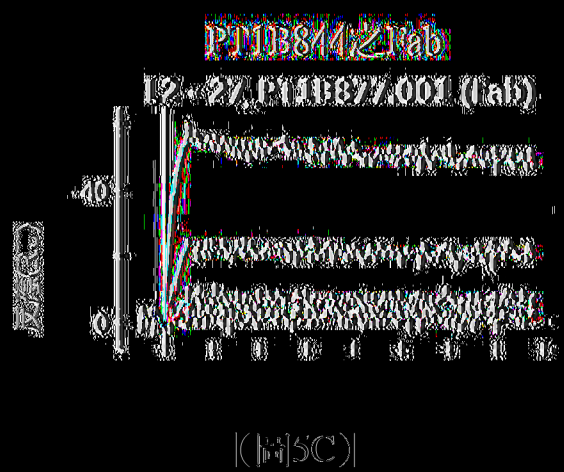
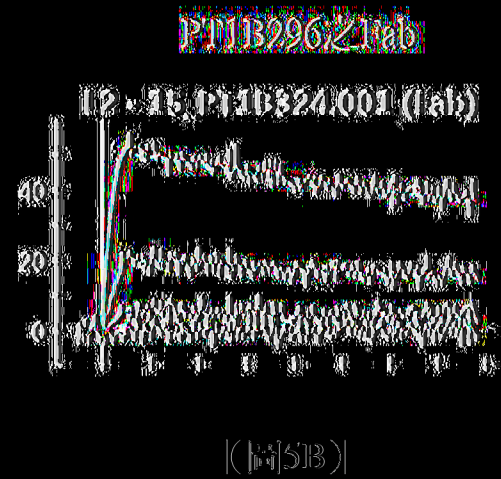
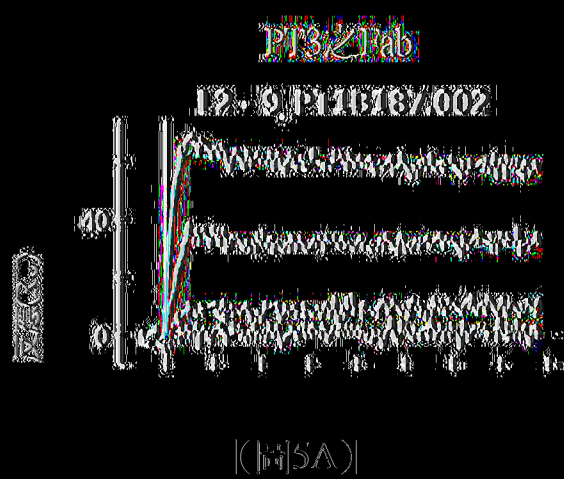


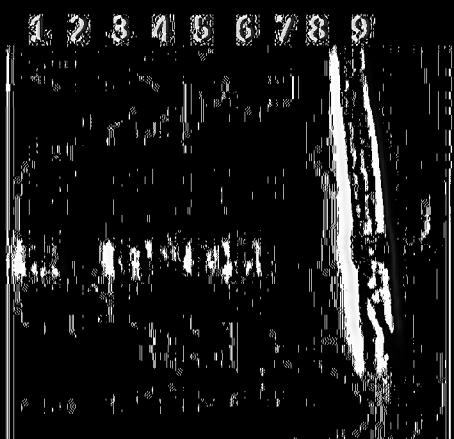
$|H/4G|$

P11B856.001



$|H/4I|$





[(同)6A]



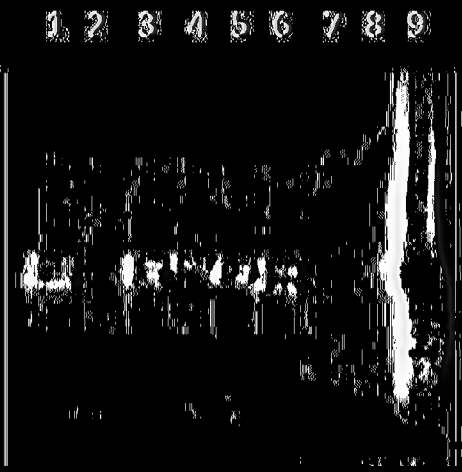
[(同)6B]



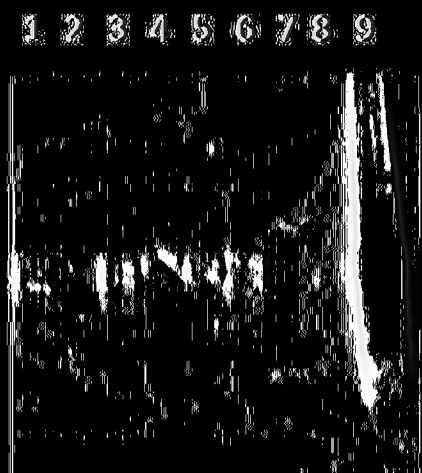
[(同)6C]



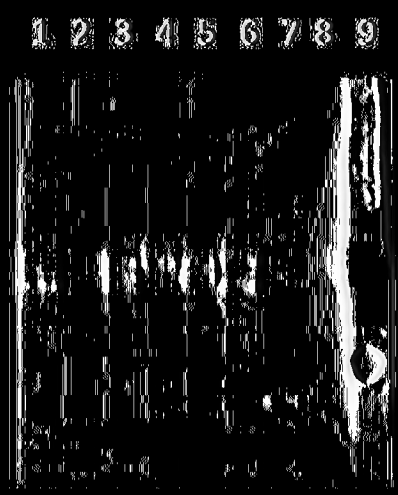
[(圖)6D]



[(圖)6E]



[(圖)6F]



[(圖)6G]

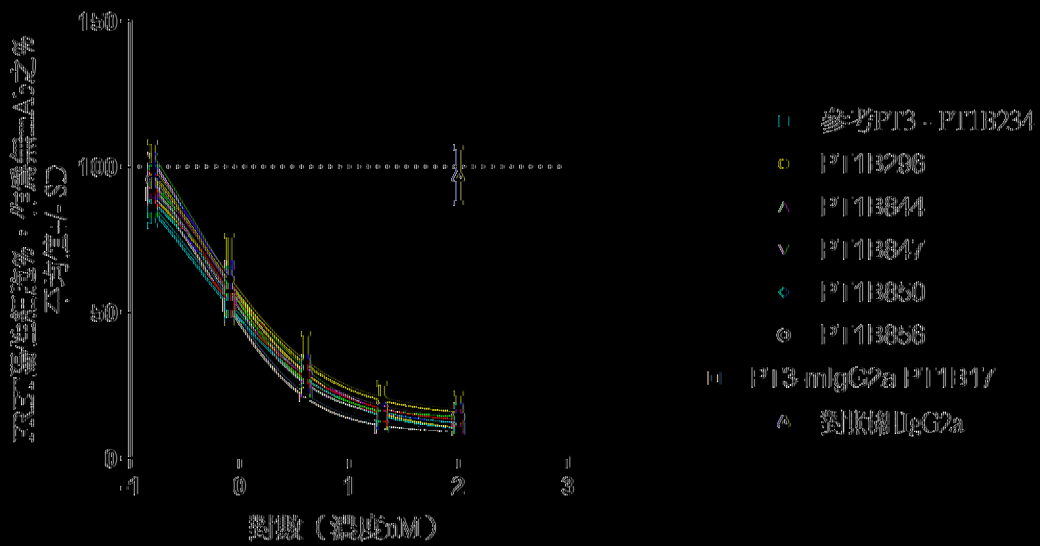


[(圖)6H]

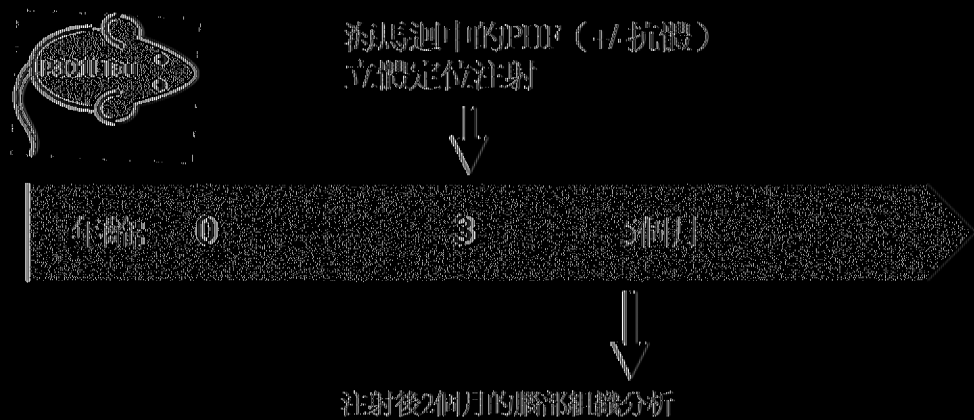




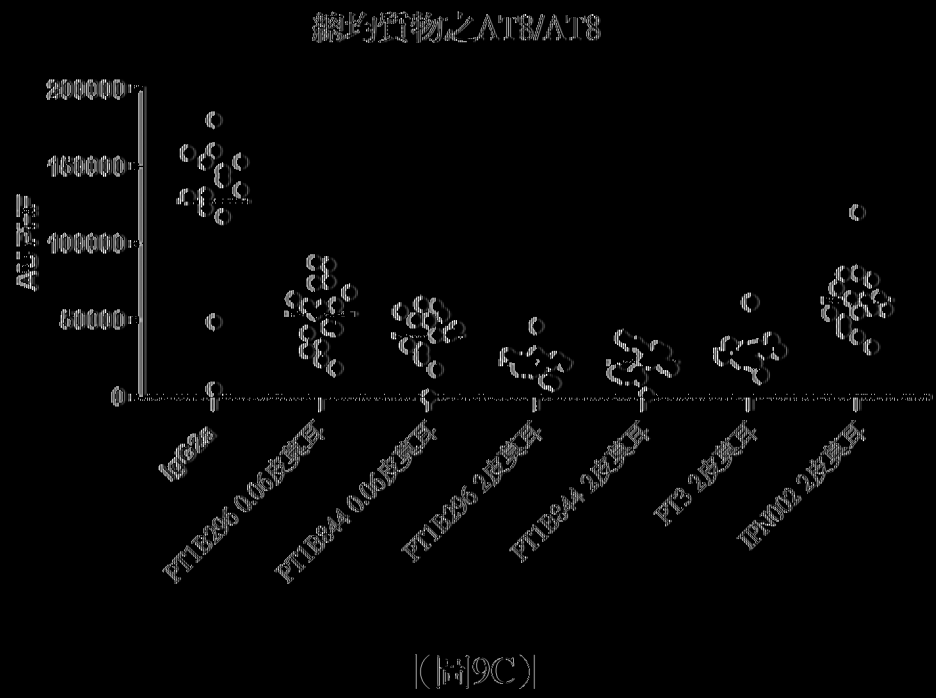
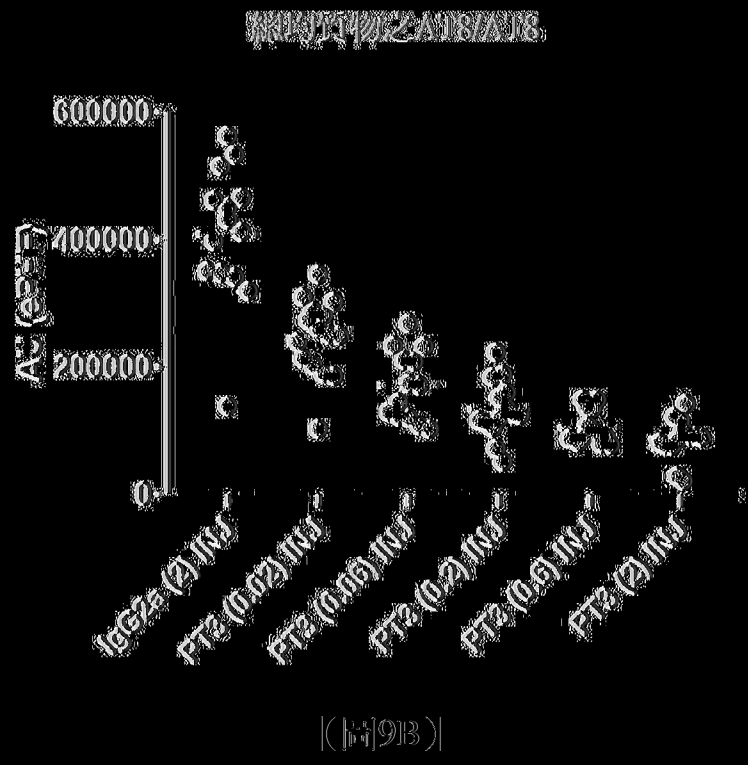
[(圖)8A]

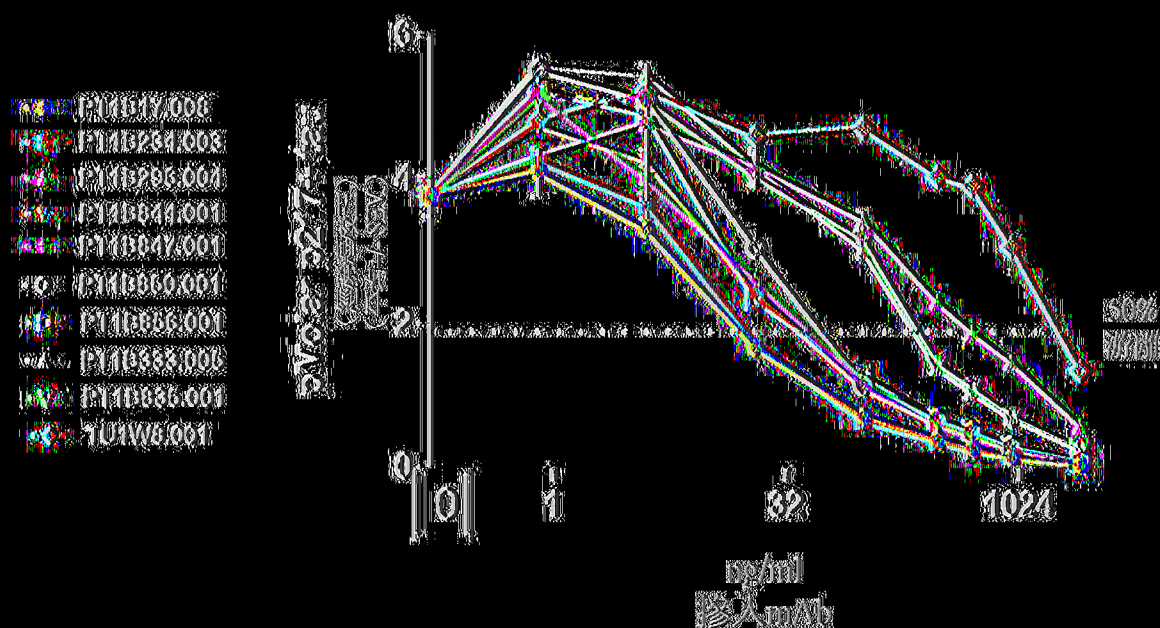
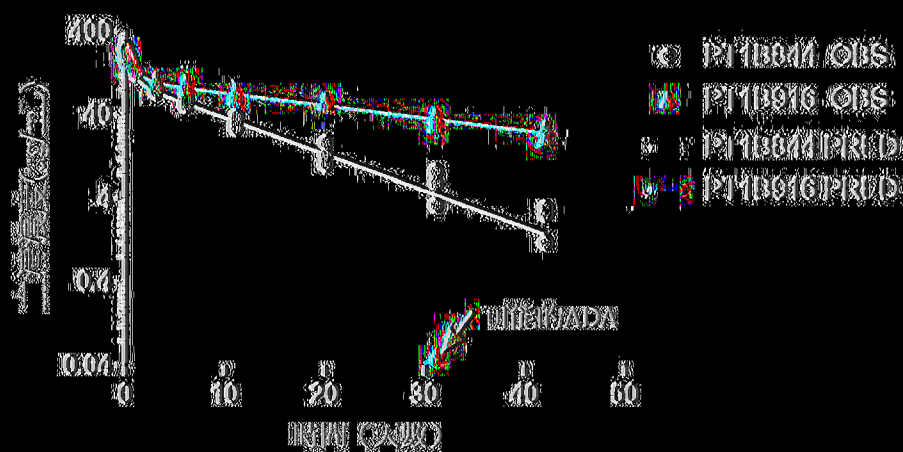


(圖8B)



(圖9A)




$$|(\mathbb{H}^{1,0}_{\mathbb{R}})_{103}|$$

$$|(\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} 11)|$$