



(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 202221022 A

(43) 公開日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：110118155 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 19 日

(51) Int. Cl. : C07K16/00 (2006.01) A61K39/00 (2006.01)  
 A61P25/28 (2006.01) A61P37/04 (2006.01)

(30) 優先權：2020/08/07 美國 63/062,971

(71) 申請人：愛爾蘭商普羅余納生物科技有限公司 (愛爾蘭) PROTHENA BIOSCIENCES LIMITED  
 (IE)  
 愛爾蘭

(72) 發明人：巴柏 羅賓 BARBOUR, ROBIN (US)；金尼 吉因 KINNEY, GENE (US)；薩果  
 瓦格奈 ZAGO, WAGNER (US)；尼杰 塔爾洛強 S NIJJAR, TARLOCHAN S.  
 (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：111 項 圖式數：18 共 158 頁

(54) 名稱

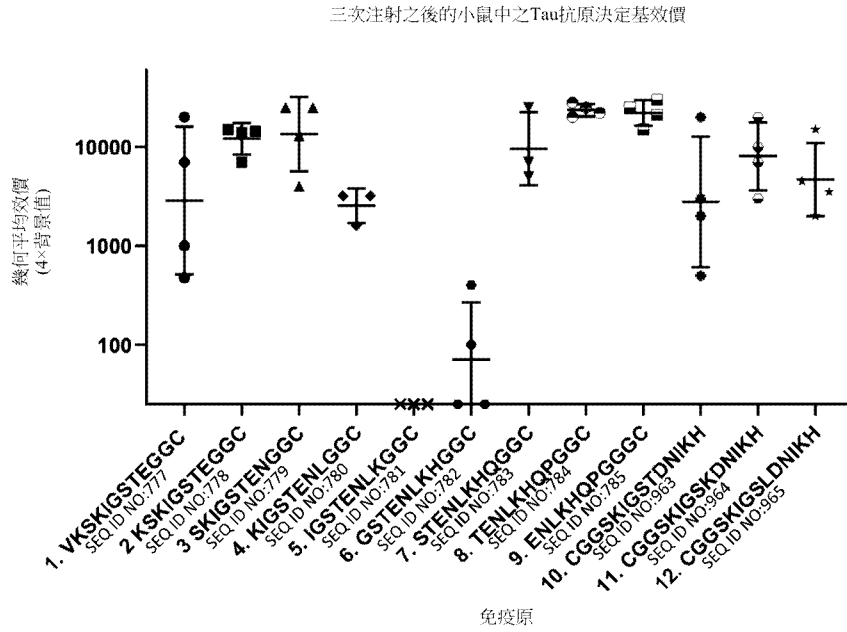
用於治療阿茲海默症之 T A U 疫苗

(57) 摘要

本發明提供包含一或多種 tau 肽之肽、肽組合物、免疫療法組合物、醫藥組合物及核酸。本發明亦提供治療或預防個體之阿茲海默症或至少部分特徵為異常 tau 病變(例如神經原纖維纏結聚集)之其他疾病的方法，包括以下方法：在患有阿茲海默症或其他含有 tau 積聚之疾病或有罹患該等疾病風險之個體中，清除沈積物、抑制或減少 tau 聚集、阻斷神經元之吸收、清除 tau 及抑制 tau 種粒傳播。該等方法包括向此類患者投與包含一或多種 tau 肽之組合物。

The disclosure provides peptides, peptide compositions, immunotherapy compositions, pharmaceutical compositions and nucleic acids comprising one or more tau peptides. The disclosure also provides methods of treating or effecting prophylaxis of Alzheimer's disease or other diseases characterized at least in part by aberrant tau pathology (e.g., aggregation in neurofibrillary tangles) in a subject, including methods of clearing deposits, inhibiting or reducing aggregation of tau, blocking the uptake by neurons, clearing tau, and inhibiting propagation of tau seeds in a subject having or at risk of developing Alzheimer's disease or other diseases containing tau accumulations. The methods include administering to such patients the compositions comprising one or more tau peptides.

指定代表圖：



【圖3】

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

用於治療阿茲海默症之TAU疫苗

### 【英文發明名稱】

TAU VACCINE FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

### 【中文】

本發明提供包含一或多種tau肽之肽、肽組合物、免疫療法組合物、醫藥組合物及核酸。本發明亦提供治療或預防個體之阿茲海默症或至少部分特徵為異常tau病變(例如神經原纖維纏結聚集)之其他疾病的方法，包括以下方法：在患有阿茲海默症或其他含有tau積聚之疾病或有罹患該等疾病風險之個體中，清除沈積物、抑制或減少tau聚集、阻斷神經元之吸收、清除tau及抑制tau種粒傳播。該等方法包括向此類患者投與包含一或多種tau肽之組合物。

### 【英文】

The disclosure provides peptides, peptide compositions, immunotherapy compositions, pharmaceutical compositions and nucleic acids comprising one or more tau peptides. The disclosure also provides methods of treating or effecting prophylaxis of Alzheimer's disease or other diseases characterized at least in part by aberrant tau pathology (e.g., aggregation in neurofibrillary tangles) in a subject, including methods of clearing deposits, inhibiting or reducing aggregation of tau, blocking the uptake by neurons, clearing tau, and inhibiting propagation

of tau seeds in a subject having or at risk of developing Alzheimer's disease or other diseases containing tau accumulations. The methods include administering to such patients the compositions comprising one or more tau peptides.

【指定代表圖】

圖3

【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

用於治療阿茲海默症之TAU疫苗

### 【英文發明名稱】

TAU VACCINE FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於免疫學及醫學之技術領域，且尤其係關於阿茲海默症及蛋白質錯誤摺疊之其他疾病之治療。

### 【先前技術】

【0002】 阿茲海默症(AD)為引起老年癡呆之進行性疾病。廣義而言，該疾病分為兩種類別：遲發性疾病，其在老年期(65歲以上)發生；及早發性疾病，其在老年期之前，亦即在35歲與60歲之間已發展到一定程度。在兩種類型之疾病中，病理係相同的，但在較早年齡開始之情況下會產生更嚴重及更廣泛之異常。該疾病表徵為腦部中之至少兩種類型的病變，即神經原纖維纏結及老化斑塊。神經原纖維纏結為由圍繞彼此成對扭轉之兩個長絲組成之微管相關tau蛋白的細胞內沈積物。老化斑塊(亦即，類澱粉蛋白斑塊)為在中心處有細胞外類澱粉蛋白沈積物之直徑達150  $\mu\text{m}$ 的混亂神經纖維網區域，其藉由腦部組織切片之顯微鏡分析可見。

【0003】 tau纏結構成成對出現的直徑量測為10 nm的異常原纖維，其以80 nm之常規週期性按螺旋方式捲繞。神經原纖維纏結內之tau經異常磷酸化(過磷酸化)，其中磷酸酯基團連接至分子上之特異性位點。在阿茲海默症病中，神經原纖維纏結之嚴重侵犯可見於內嗅皮層之II層神經元、

海馬體(杏仁核)之CA1及海馬下腳體區，及新皮層之更深層(III、V層及淺表VI)。已知tau病變與認知減退相關。

**【0004】** 因此，需要預防或治療阿茲海默症之新療法及試劑，尤其是能夠對患者中所存在之Tau產生免疫反應的療法及試劑。

**【發明內容】**

**【0005】** 在一些實施例中，本發明係關於一種肽，其包含來自SEQ ID NO: 01之殘基244-400或來自SEQ ID NO: 750之殘基1-150之3至13個胺基酸。舉例而言，肽可包含SEQ ID NO:02至SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:411、SEQ ID NO:454、SEQ ID NO:456、SEQ ID NO:458至SEQ ID NO:742、SEQ ID NO:747至SEQ ID NO:749、或SEQ ID NO:755至SEQ ID NO:776中之一者的胺基酸序列。在一些實施例中，肽係來自tau (SEQ ID NO: 01之殘基244-372)之微管結合區(MTBR)，且作為實例，包含SEQ ID NO:02至SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:28至SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:185至SEQ ID NO:320或SEQ ID NO:458至SEQ ID NO:742中之任一者，各自視情況進一步包含C端半胱胺酸。

**【0006】** 在一些實施例中，本發明係關於一種肽，其包含例如來自SEQ ID NO: 01之殘基244-400或來自SEQ ID NO: 750之殘基1-150的3至13個、7至13個、7至10個或8個胺基酸，進一步包含C端-GGC或-GGGC或N端CGG-或CGGG-。舉例而言，肽可包含SEQ ID NO: 777至SEQ ID NO: 785或SEQ ID NO: 786至SEQ ID NO: 908之胺基酸序列。

**【0007】** 在一些實施例中，肽可包括在肽之C端部分處或在肽之N端部分處載體的連接子，其可包括例如AA、AAA、KK、KKK、SS、

SSS AGAG、GG、GGG、GAGA及KGKG之胺基酸序列。此外，載體之連接子(若存在)可包括末端半胱胺酸(C)。作為C端連接子之一實例，多肽可包括NIKHVPG-XXC (SEQ ID NO:05)之胺基酸序列，其中XX及C獨立地為視情況選用的且XX若存在，可為例如AA、KK、SS、AGAG、GG、GAGA或KGG。在一些實施例中，肽在N端處進一步包含封端胺。

**【0008】** 在其他實施例中，本發明係關於一種包括本發明之多肽之免疫療法組合物，其中該多肽可連接至載體。該載體可包括血清白蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素(TT)、白喉類毒素(DT)、白喉類毒素之遺傳修飾之交叉反應物質(CRM)、CRM197、腦膜炎球菌(meningococcal)外膜蛋白複合物(OMPC)及流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)蛋白D (HiD)、rEPA (綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)外毒素A)、KLH (匙孔螺血氫蛋白)及鞭毛蛋白(flagellin)。

**【0009】** 再者，本發明之實施例係關於一種醫藥組合物，其包含本發明之肽及/或免疫療法組合物且包括至少一種佐劑。該佐劑可為氫氧化鋁、磷酸鋁、硫酸鋁、3去氧醯化單磷醯基脂質A (MPL)及其合成類似物、QS-21、QS-18、QS-17、QS-7、TQL-1055、完全弗氏佐劑(Complete Freund's Adjuvant)(CFA)、不完全弗氏佐劑(IFA)、水包油乳液(諸如角鯊烯或花生油)、CpG、聚麩胺酸、聚離胺酸、AddaVax™、MF59®及其組合。另外，調配物可包括脂質體調配物、稀釋劑或多抗原呈現系統(MAP)中之一或多者。該MAP可包括基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、自組裝奈米粒子(作為抗原呈現平台)及金奈米粒子中之一或多者。

【0010】另外，免疫療法組合物可包括至少一種醫藥學上可接受之稀釋劑及/或多抗原呈現系統(MAP)。該MAP可包括基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、自組裝奈米粒子(作為抗原呈現平台)及金奈米粒子中之一或多者。

【0011】本發明之實施例亦關於編碼本發明之多肽及免疫療法組合物之核酸序列。該等核酸可包括於核酸免疫療法組合物中，該核酸免疫療法組合物包括核酸及至少一種佐劑。

【0012】在者，本發明之實施例係關於一種用於治療或預防個體之阿茲海默症的方法，及用於在具有阿茲海默症或有罹患阿茲海默症風險之個體中抑制或減少tau聚集的方法。該等方法包括向個體投與本發明之免疫療法組合物、核酸免疫療法組合物或醫藥調配物。

【0013】本發明之方法可包括重複投與至少兩次、至少三次、至少四次、至少五次或至少六次，且可包括以約每兩月一次、約21至約28天、約一季一次、約一年兩次或約一年一次之間隔重複投與。

【0014】再者，本發明之方法係關於在動物中誘發免疫反應。該等方法包括以可有效地產生免疫反應之方案向動物投與本發明之多肽、免疫療法組合物、醫藥調配物或核酸免疫療法組合物，該免疫反應包括特異性結合於tau之抗體。免疫反應可包括特異性結合於tau之微管區的抗體。

【0015】在其他實施例中，本發明係關於一種免疫接種套組，其包括本發明之免疫療法組合物且可包括佐劑，其中該免疫療法組合物可在第一容器中且該佐劑可在第二容器中。

【0016】再者，本發明係關於一種套組，其包括本發明之核酸免疫

療法組合物且可包括佐劑。該核酸可在第一容器中且該佐劑可在第二容器中。

**【圖式簡單說明】**

**【0017】 圖1**展示將針對tau單肽免疫原AGHVTQAR (SEQ ID NO:453)、GYTMHQD (SEQ ID NO:454)、QIVYKPV (SEQ ID NO:02)及EIVYKSPV (SEQ ID NO:141)之天竺鼠血清之效價進行比較的實驗之結果。所有免疫原進一步包含GG之C端連接子及用於與經順丁烯二醯亞胺活化之CRM197載體偶合的半胱胺酸。QS21用作基於角鯊烯之AddaVax水包油奈米乳液中之佐劑。

**【0018】 圖2**展示量測針對tau單肽免疫原CNIKHVPG (SEQ ID NO:24)之鼠類血清之效價的實驗的結果。該肽經由N端半胱胺酸與經順丁烯二醯亞胺活化之CRM197載體偶合。QS21用作佐劑。

**【0019】 圖3**展示量測針對由SEQ ID NO:777至SEQ ID NO:785及SEQ ID NO:963至SEQ ID NO:965描述之tau單肽免疫原之鼠類血清效價的實驗的結果。

**【0020】 圖4**展示量測針對藉由SEQ ID NO: 963、SEQ ID NO: 964及SEQ ID NO: 965描述之tau單肽免疫原之鼠類血清效價的實驗的結果。

**【0021】 圖5(A)-(H)**展示量測來自接種本發明之免疫原性組合物之動物的各種鼠類血清對MTBR1、MTBR2、MTBR3及MTBR4之結合的實驗的結果。

**【0022】 圖6**展示量測具有針對VKSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:777)產生之抗體的小鼠血清阻斷tau與肝素結合的能力作為血清阻斷tau被吸收至細胞中之能力的潛在替代標記的實驗的結果。對於圖6至圖12，實心圓

(「neg」)係陰性對照。樣本標籤，例如圖6中之「1.1」、「1.2」、「1.3」及「1.4」，係指肽構築體編號(「1」)，接著是一段時間及表示動物的第二編號。因此，圖6說明使用對應於SEQ ID NO: 777之構築體1的關於四隻小鼠之實驗結果。

**【0023】** 圖7展示量測具有針對KSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:778)產生之抗體的小鼠血清阻斷tau與肝素結合的能力作為血清阻斷tau被吸收至細胞中之能力的潛在替代標記的實驗的結果。

**【0024】** 圖8展示量測具有針對SKIGSTENGGC (SEQ ID NO:779)產生之抗體的小鼠血清阻斷tau與肝素結合的能力作為血清阻斷tau被吸收至細胞中之能力的潛在替代標記的實驗的結果。

**【0025】** 圖9展示量測具有針對STENLKHQGGC (SEQ ID NO:783)產生之抗體的小鼠血清阻斷tau與肝素結合的能力作為血清阻斷tau被吸收至細胞中之能力的潛在替代標記的實驗的結果。

**【0026】** 圖10展示量測具有針對TENLKHQPGGC (SEQ ID NO:784)產生之抗體的小鼠血清阻斷tau與肝素結合的能力作為血清阻斷tau被吸收至細胞中之能力的潛在替代標記的實驗的結果。

**【0027】** 圖11展示量測具有針對ENLKHQPGGC (SEQ ID NO:785)產生之抗體的小鼠血清阻斷tau與肝素結合的能力作為血清阻斷tau被吸收至細胞中之能力的潛在替代標記的實驗的結果。

**【0028】** 圖12展示量測具有針對CGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:964)產生之抗體的小鼠血清阻斷tau與肝素結合的能力作為血清阻斷tau被吸收至細胞中之能力的潛在替代標記的實驗的結果。

**【0029】** 圖13展示量測具有針對CGGSKIGSLDNIKH (SEQ ID

NO:965)產生之抗體的小鼠血清阻斷tau與肝素結合的能力作為血清阻斷tau被吸收至細胞中之能力的潛在替代標記的實驗的結果。

**【0030】 圖14**展示使用1:500稀釋度的來自接種SEQ ID NO: 778之小鼠的血清對新鮮冷凍之人類AD腦部組織(比對右側圖中之正常組織)中之Tau病變進行染色。

**【0031】 圖15**展示使用1:500稀釋度的來自接種(SEQ ID NO:779)之小鼠的血清對新鮮冷凍之人類AD腦部組織(比對右側圖中之正常組織)中之Tau病變進行染色。

**【0032】 圖16**展示使用1:500稀釋度的來自接種(SEQ ID NO:784)之小鼠的血清對新鮮冷凍之人類AD腦部組織(比對右側圖中之正常組織)中之Tau病變進行染色。

**【0033】 圖17**展示使用1:500稀釋度的來自接種(SEQ ID NO:785)之小鼠的血清對新鮮冷凍之人類AD腦部組織(比對右側圖中之正常組織)中之Tau病變進行染色。

**【0034】 圖18**展示使用1:500稀釋度的來自接種(SEQ ID NO:918)之小鼠的血清對新鮮冷凍之人類AD腦部組織(比對右側圖中之正常組織)中之Tau病變進行染色。

#### **【實施方式】**

#### **相關申請案**

**【0035】** 本申請案主張於2020年8月7日申請之美國臨時專利申請案第63/062,971號之權益，其以全文引用之方式併入本文中。

**【0036】** 本發明提供包含一或多種tau肽之肽組合物及免疫療法組合物。本發明亦提供治療或預防個體之阿茲海默症或至少部分特徵為異常

tau病變(例如，神經原纖維纏結聚集)之其他疾病的方法，包括以下方法：在具有阿茲海默症或其他含有tau積聚之疾病或有罹患該等疾病之風險之個體中，清除沈積物及聚集物並預防其形成、抑制或減少tau之聚集、阻斷由神經元進行之tau結合及/或吸收、抑制tau物種在細胞之間傳輸及抑制腦部區域之間的病變傳播。該等方法包括向此類患者投與包含一或多種tau肽之組合物。

**【0037】** 多個術語定義於下文中。除非上下文另外明確規定，否則如本文所使用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個參照物。舉例而言，術語「一種化合物」或「至少一種化合物」可包括複數種化合物，包含其混合物。

**【0038】** 除非另外自上下文顯而易見，否則術語「約」涵蓋非實質變量，諸如所陳述之值之標準量測誤差邊際(例如SEM)內的值。舉例而言，如本文中所使用之術語「約」在指代諸如參數、量、持續時間之可量測值時，可涵蓋+/-10%或更少、+/-5%或更少、或+/-1%或更少或來自給定值之變化。對值之範圍的指定包括該範圍內或界定該範圍之所有整數，及由該範圍內之整數界定的所有子範圍。如本文所用，統計顯著性意謂 $p \leq 0.05$ 。

**【0039】** 「包含(comprising)」或「包括(including)」一或多個所敘述要素之組合物或方法可包括未具體敘述之其他要素。舉例而言，「包含(comprises)」或「包括(includes)」多肽序列之組合物可含有單獨或與其他序列或成分組合之序列。

**【0040】** 若個體具有至少一種已知風險因子(例如，年齡、遺傳、生化、家族史及情境暴露)，則該個體患上疾病之風險增加，從而使具有該

風險因子之個體罹患疾病之風險在統計學上顯著大於不具有該風險因子之個體。

【0041】術語「患者」包括接受預防性或治療性處理之人類及其他哺乳動物個體，包括未經治療之個體。如本文所用，術語「個體」或「患者」係指需要治療之任何單一個體，包括其他哺乳動物個體，諸如人類、牛、狗、天竺鼠、兔等等。亦意欲包括為個體的為不顯示任何疾病臨床徵象之參與臨床研究試驗之個體，或參與流行病研究之個體，或用作對照之個體。

【0042】術語「疾病」係指削弱生理功能之任何異常病狀。該術語廣泛地用於涵蓋任何病症、疾病、異常、病變、噁心、病狀或其中生理功能削弱之症候群，與病因之性質無關。

【0043】術語「症狀」係指如個體所感知到之疾病(諸如步態改變)的主觀跡象。「徵象」係指如醫師所觀測到之疾病的客觀證據。

【0044】如本文所用，術語「治療(treat/treatment)」係指緩解或改良與疾病相關之一或多種症狀或效果，預防、抑制或延遲疾病之一或多種症狀或效果的發作，降低疾病之一或多種症狀或效果之嚴重性或頻率及/或增強或趨向如本文所描述之所需結果。

【0045】如本文所用，術語「預防(prevention/prevent/preventing)」係指在疾病發作之前，在已存在或不存在tau病變之情況下(初級及次級預防)，使個體接觸本發明之肽或免疫療法組合物(例如向其投與)，從而與個體未接觸該肽或免疫療法組合物的情況相比延遲臨床症狀之發作及/或在疾病發作之後緩解疾病之症狀，且該術語並非係指完全抑止疾病之發作。在一些情況下，在投與本發明之肽或免

疫療法組合物之後的有限時間內可進行預防。在其他情況下，可在包含投與本發明之肽或免疫療法組合物的治療方案之持續時間內進行預防。

【0046】如本文所用，術語「降低(reduction/reduce/reducing)」係指減少個體或個體組織中存在的tau之量，或抑止個體或個體組織中存在的tau之量的增加，其涵蓋減少個體或個體組織中存在、積聚、聚集或沈積的tau之量或抑止該量增加(例如，減小增加速率)。在某些實施例中，減少在個體中存在、積聚、聚集或沈積的tau之量或抑止該量增加(例如減小增加速率)係指減少在個體之中樞神經系統(CNS)中存在、積聚、聚集或沈積的tau之量或抑止該量增加。在某些實施例中，減少在個體中存在、積聚、聚集或沈積的tau之量或抑止該量增加(例如減小增加速率)係指減少在個體之周邊(例如周邊循環系統)中存在、積聚、聚集或沈積的tau之量或抑止該量增加。在某些實施例中，減少在個體中存在、積聚、聚集或沈積的tau之量或抑止該量增加(例如減小增加速率)係指減少在個體之腦部中存在、積聚、聚集或沈積的tau之量或抑止該量增加。在一些實施例中，減少之tau為病理性形式之tau (例如tau之神經原纖維纏結，營養不良性神經炎)。在又其他實施例中，神經退化性疾病及/或tau病變之病理性指標減少。

【0047】術語「抗原決定基」或「抗原決定子」係指在抗原上B細胞及/或T細胞對其作出反應之位點，或係指抗體所結合之抗原上之位點。抗原決定基可由相鄰胺基酸或非相鄰胺基酸形成，該等胺基酸因蛋白質之三級摺疊而毗鄰。由鄰接胺基酸形成的抗原決定基通常在暴露於變性溶劑後保留，而藉由三級摺疊形成的抗原決定基通常在用變性溶劑處理後消失。抗原決定基通常以獨特的空間構形包括至少3個、至少4個、至少5

個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少11個、至少12個或至少13個胺基酸。測定抗原決定基之空間構形的方法包括例如x射線晶體學及2維核磁共振。參見例如Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, 第66卷, Glenn E. Morris編(1996)。

**【0048】** 「免疫原性劑」或「免疫原」或「抗原」能夠在視情況與佐劑一起向動物投與後誘導針對本身之或針對本身之經修飾/經加工型式之免疫反應。術語「免疫原性劑」或「免疫原」或「抗原」係指包含肽、多肽或蛋白質之化合物或組合物，當以適當量(「免疫原性有效量」)投與時，該肽、多肽或蛋白質具有「抗原性」或「免疫原性」，亦即能夠誘導、引出、增強或促進細胞及/或體液免疫反應且能夠被該反應之產物(T細胞、抗體)識別。免疫原可為肽或兩種或更多種相同或不同肽之組合，其包括至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少11個、至少12個或至少13個呈線性或空間構形之胺基酸。

**【0049】** 免疫原當單獨或以組合形式給出、或與另一物質連接或融合(其可一次性或經若干時間間隔投與)時可為有效的。免疫原性劑或免疫原可包括與如本文所描述之載體連接的抗原肽或多肽。

**【0050】** 編碼抗原肽或多肽之核酸(諸如DNA或RNA)稱為「DNA[或RNA]免疫原」，因為所編碼之肽或多肽在投與該DNA或RNA之後在活體內表現。該肽或多肽可由疫苗載體以重組方式表現，該疫苗載體可為裸DNA或RNA，其包含可操作地連接於啟動子(例如，如本文所述之表現載體或卡匣)之肽或多肽編碼序列。

**【0051】** 術語「佐劑」係指當與抗原一起投與時加強對抗原之免疫

反應，但當單獨投與時不產生對抗原之免疫反應的化合物。佐劑可藉由若干機制，包括例如淋巴球募集、B細胞及/或T細胞之刺激及巨噬細胞之刺激來加強免疫反應。佐劑可為天然化合物、天然化合物的經修飾型式或衍生物、或合成化合物。

**【0052】** 術語「肽」及「多肽」在本文中可互換使用且係指兩個或更多個連續胺基酸之鏈。若區分且當進行區分時，則上下文應使意義清楚。舉例而言，若使本文所述之兩種或更多種肽接合以製備二聚肽或多聚肽，則可使用多肽指示「多(poly)」或「超過一種」肽。

**【0053】** 術語「醫藥學上可接受」意謂載劑、稀釋劑、賦形劑、佐劑或助劑與醫藥調配物之其他成分相容且對其受體實質上無害。

**【0054】** 術語「免疫療法」或「免疫反應」係指產生針對受體中之tau肽的有益的體液(抗體介導)反應及/或細胞(由抗原特異性T細胞或其分泌產物介導)反應。此類反應可為藉由投與免疫原(例如tau肽)誘導之主動反應。細胞免疫反應係由多肽抗原決定基與I類或II類MHC分子結合之呈現以活化抗原特異性CD4<sup>+</sup> T輔助細胞及/或CD8<sup>+</sup>細胞毒性T細胞來引發。反應亦可涉及單核球、巨噬細胞、NK細胞、嗜鹼性球、樹突狀細胞、星形膠質細胞、小神經膠質細胞、嗜酸性球或先天性免疫之其他組分的活化。細胞介導之免疫反應的存在可藉由增殖分析(CD4<sup>+</sup> T細胞)或CTL (細胞毒性T淋巴細胞)分析來測定。體液及細胞反應對免疫原之保護或治療作用之相對貢獻可藉由分別自經免疫之同基因型動物分離抗體及T細胞且量測第二個體中之保護或治療作用來區分。

### **【0055】 Tau**

**【0056】** tau為分子量為約50,000之蛋白質，其通常存在於神經軸突

或其類似物中，且有助於微管穩定性。 $\tau$ 蛋白(或 $\tau$ 蛋白)為一組六個由基因MAPT (微管相關蛋白 $\tau$ )之替代性剪接產生的高度可溶性蛋白質同功異型物。其主要作用於維持微管在軸突中之穩定性且在中樞神經系統(CNS)之神經元中為豐富的。其在別處較不常見，但亦在CNS星形膠質細胞及寡樹突神經膠質細胞中以極低水準表現。神經系統之病變及癡呆(諸如阿茲海默症及帕金森氏病)與已變成過磷酸化之不溶性聚集物(稱為神經原纖維纏結)之 $\tau$ 蛋白相關。病原性 $\tau$ 物種經由直接結合至細胞及/或在細胞內積聚及/或引發錯誤摺疊過程(接種)而導致毒性作用，且可經由細胞至細胞傳遞自一個細胞傳播至另一細胞。毒性亦可因神經原纖維纏結(NFT)發生，其導致細胞死亡及認知減退。其他 $\tau$ 蛋白病包括例如進行性核上麻痹、皮質基底核症候群、部額顳葉型癡呆及慢性創傷性腦病。

#### 【0057】 肽免疫原

【0058】 用於主動免疫接種之藥劑可在患者中誘導免疫反應且可充當免疫療法。用於主動免疫接種之藥劑可為例如用於在實驗動物中產生單株抗體之相同類型之免疫原，且可包括來自 $\tau$ 肽區之3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13個或更多個相鄰胺基酸。

【0059】 在本發明之一些實施例中，免疫原可包含 $\tau$ 肽，其包含來自長型 $\tau$  (SEQ ID NO: 01)之殘基244-400的3至13個(例如，7至13個、5至10個、7至11個、8個)胺基酸。

【0060】 全長 $\tau$  (SEQ ID NO: 750)之殘基1-150。在一些實施例中，片段未經磷酸化。在一些實施例中，片段在絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)及/或酪胺酸(Y)磷酸化位點處磷酸化。

【0061】 在一些實施例中，免疫原包含由共同模體(Q/E)IVYK(S/P)

(SEQ ID NO:748)表示之胺基酸序列。在一些實施例中，免疫原包含由共同模體KXXSXXNX(K/H)H (SEQ ID NO:747)表示之胺基酸序列，其中X為任何胺基酸。在一些實施例中，免疫原包含由共同模體SK(I/C)GS (SEQ ID NO:749)表示之胺基酸序列。

**【0062】** 在一些實施例中，tau肽包含選自由以下中之任一者組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO:02至SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:411、SEQ ID NO:454、SEQ ID NO:456、SEQ ID NO:458至SEQ ID NO:742、SEQ ID NO:747至SEQ ID NO:749、或SEQ ID NO:755至SEQ ID NO:776。在一些實施例中，免疫原包含來自tau (SEQ ID NO:01之殘基244-372)之微管結合區(MTBR)的tau肽。在一些實施例中，肽包含選自由以下中之任一者組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO:02至SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:28至SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:185至SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:458至SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:747至SEQ ID NO:749。在一些實施例中，免疫原可包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

QIVYKPV	(SEQ ID NO:02)、
QIVYKP	(SEQ ID NO:03)、
NIKHVP	(SEQ ID NO:04)、
NIKHVPG	(SEQ ID NO:05)、
HVPGGG	(SEQ ID NO:06)、
HVPGG	(SEQ ID NO:07)、
HKPGGG	(SEQ ID NO:08)、
HKPGG	(SEQ ID NO:09)、

KHVPGGG	(SEQ ID NO:10) 、
KHVPGG	(SEQ ID NO:11) 、
HQPGGG	(SEQ ID NO:12) 、
HQPGG	(SEQ ID NO:13) 、
VQIINK	(SEQ ID NO:14) 、
VQIINKK	(SEQ ID NO:15) 、
VQIINKKL	(SEQ ID NO:16) 、
QIINK	(SEQ ID NO:17) 、
QIINKK	(SEQ ID NO:18) 、
QIINKKL	(SEQ ID NO:19) 、
EIVYKSP	(SEQ ID NO:25) 、
IVYKSPV	(SEQ ID NO:26) 、
IVYK	(SEQ ID NO:27) 、
QIVYKS	(SEQ ID NO:325)
EIVYKS	(SEQ ID NO:128)
EIVYKP	(SEQ ID NO:411)
GYTMHQD	(SEQ ID NO:454) 、
QGGYTMHQD	(SEQ ID NO:456) 、
VKSKIGSTE	(SEQ ID NO:589) 、
KSKIGSTE	(SEQ ID NO:590) 、
SKIGSTEN	(SEQ ID NO:598) 、
KIGSTENL	(SEQ ID NO:605) 、
IGSTENLK	(SEQ ID NO:611) 、

GSTENLKH (SEQ ID NO:616) 、  
STENLKHQ (SEQ ID NO:620) 、  
TENLKHQP (SEQ ID NO:476) 、  
ENLKHQPG (SEQ ID NO:470) 、  
VKSKIGST (SEQ ID NO:582) 、  
PDLKNVKS (SEQ ID NO:755) 、  
DLKNVKS (SEQ ID NO:756) 、  
LKNVSKSI (SEQ ID NO:757) 、  
KNVSKSIG (SEQ ID NO:758) 、  
NVKSKIGS (SEQ ID NO:759) 、  
NLKHQPGG (SEQ ID NO:465) 、  
LKHQPGGG (SEQ ID NO:460) 、  
LDLSNVQS (SEQ ID NO:760) 、  
DLSNVQSK (SEQ ID NO:761) 、  
LSNVQSKC (SEQ ID NO:762) 、  
SNVQSKCG (SEQ ID NO:763) 、  
NVQSKCGS (SEQ ID NO:764) 、  
VQSKCGSK (SEQ ID NO:626) 、  
QSKCGSKD (SEQ ID NO:634) 、  
SKCGSKDN (SEQ ID NO:642) 、  
KCGSKDNI (SEQ ID NO:649) 、  
CGSKDNIK (SEQ ID NO:258) 、  
GSKDNIKH (SEQ ID NO:653) 、

SKDNIKHV (SEQ ID NO:271) 、  
KDNIKHVP (SEQ ID NO:278) 、  
DNIKHVPG (SEQ ID NO:285) 、  
NIKHVPGG (SEQ ID NO:292) 、  
IKHVPGGG (SEQ ID NO:297) 、  
VDLSKVTS (SEQ ID NO:765) 、  
DLSKVTSK (SEQ ID NO:766) 、  
LSKVTSKC (SEQ ID NO:767) 、  
SKVTSKCG (SEQ ID NO:768) 、  
KVTSKCGS (SEQ ID NO:769) 、  
VTSKCGSL (SEQ ID NO:770) 、  
TSKCGSLG (SEQ ID NO:666) 、  
SKCGSLGN (SEQ ID NO:674) 、  
KCGSLGNI (SEQ ID NO:681) 、  
CGSLGNIH (SEQ ID NO:687) 、  
GSLGNIHH (SEQ ID NO:692) 、  
SLGNIHHK (SEQ ID NO:696) 、  
LGNIHHKP (SEQ ID NO:524) 、  
GNIHHKPG (SEQ ID NO:518) 、  
NIHHKPGG (SEQ ID NO:513) 、  
IHHKPGGG (SEQ ID NO:508) 、  
LDFKDRVQ (SEQ ID NO:771) 、  
DFKDRVQS (SEQ ID NO:772) 、

FKDRVQSK (SEQ ID NO:773) 、  
 KDRVQSKI (SEQ ID NO:774) 、  
 DRVQSKIG (SEQ ID NO:775) 、  
 RVQSKIGS (SEQ ID NO:776) 、  
 VQSKIGSL (SEQ ID NO:702) 、  
 QSKIGSLD (SEQ ID NO:709) 、  
 SKIGSLDN (SEQ ID NO:717) 、  
 KIGSLDNI (SEQ ID NO:724) 、  
 IGSLDNIT (SEQ ID NO:729) 、  
 GSLDNITH (SEQ ID NO:734) 、  
 SLDNITHV (SEQ ID NO:738) 、  
 LDNITHVP (SEQ ID NO:561) 、  
 DNITHVPG (SEQ ID NO:555) 、  
 NITHVPGG (SEQ ID NO:551)及  
 ITHVPGGG (SEQ ID NO:547) 。

【0063】 在一些實施例中，免疫原包含tau肽，其包含選自由SEQ ID NO:20至SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:312至SEQ ID NO:457中之任一者組成之群的胺基酸序列。各tau序列視情況進一步包含C端半胱胺酸。在一些實施例中，免疫原性肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

QIVYKSV (SEQ ID NO:20) 、  
 EIVYKSV (SEQ ID NO:21) 、  
 EIVYKPV (SEQ ID NO:22) 、  
 CNIKHVP (SEQ ID NO:23) 、

CNIKHVPG (SEQ ID NO:24) 、  
 EAAGHVVTQC (SEQ ID NO:449) 、  
 EAAGHVVTQAR (SEQ ID NO:450) 、  
 AAGHVVTQAC (SEQ ID NO:451) 、  
 AGHVVTQARC (SEQ ID NO:452) 、  
 AGHVVTQAR (SEQ ID NO:453) 、  
 QGGYTMHC (SEQ ID NO:455)及  
 GGYTMHQC (SEQ ID NO:457) 。

**【0064】** 在一些實施例中，免疫原性肽包含來自長型tau (SEQ ID NO: 01)之MTBR1區(SEQ ID NO:751)的胺基酸序列，其各自具有C端半胱胺酸、-GGC、C-端-GGGC、N端半胱胺酸、CGG-或N端CGGG-。實例包括SEQ ID NO:777至SEQ ID NO:785、SEQ ID NO:786至SEQ ID NO:793、SEQ ID NO:843至SEQ ID NO:850及SEQ ID NO:851至SEQ ID NO:859。在一些實施例中，肽包括：

VKSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:777) 、  
 KSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:778) 、  
 SKIGSTENGGC (SEQ ID NO:779) 、  
 KIGSTENLGGC (SEQ ID NO:780) 、  
 IGSTENLKGGC (SEQ ID NO:781) 、  
 GSTENLKHGGC (SEQ ID NO:782) 、  
 STENLKHQGGC (SEQ ID NO:783) 、  
 TENLKHQPGGC (SEQ ID NO:784)及  
 ENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:785) 。

【0065】 在一些實施例中，免疫原性肽包含來自長型tau (SEQ ID NO:01)之MTBR2區(SEQ ID NO:752)的胺基酸序列，其各自具有C端半胱胺酸、-GGC、C-端-GGGC、N端半胱胺酸、CGG-或N端CGGG-。實例包括SEQ ID NO:794至SEQ ID NO:809及SEQ ID NO:860至SEQ ID NO:875。在一些實施例中，肽包括：

VQSKCGSKGGC (SEQ ID NO:799)、  
 QSKCGSKDGGC (SEQ ID NO:800)、  
 SKCGSKDNGGC (SEQ ID NO:801)、  
 KCGSKDNIGGC (SEQ ID NO:802)、  
 CGSKDNIKGGC (SEQ ID NO:803)、  
 GSKDNIKHGGC (SEQ ID NO:804)、  
 SKDNIKHVGGC (SEQ ID NO:805)、  
 KDNIKHVPGGC (SEQ ID NO:806)及  
 DNIKHVPGGGC (SEQ ID NO:807)。

【0066】 在一些實施例中，免疫原性肽包含來自長型tau (SEQ ID NO:01)之MTBR3區(SEQ ID NO:753)的胺基酸序列，其各自具有C端半胱胺酸、-GGC、C-端-GGGC、N端半胱胺酸、CGG-或N端CGGG-。實例包括SEQ ID NO:810至SEQ ID NO:825及SEQ ID NO:876至SEQ ID NO:891。在一些實施例中，肽包括：

VTSKCGSLGGC (SEQ ID NO:815)、  
 TSKCGSLGGGC (SEQ ID NO:816)、  
 SKCGSLGNGGC (SEQ ID NO:817)、  
 KCGSLGNIGGC (SEQ ID NO:818)、

CGSLGNIHGGC (SEQ ID NO:819)、  
 GSLGNIHHGGC (SEQ ID NO:820)、  
 SLGNIHHKGGC (SEQ ID NO:821)、  
 LGNIHHKPGGC (SEQ ID NO:822)及  
 GNIHHKPGGGC (SEQ ID NO:823)。

**【0067】** 在一些實施例中，免疫原性肽包含來自長型tau (SEQ ID NO:01)之MTBR4區(SEQ ID NO:754)的胺基酸序列，其各自具有C端半胱胺酸、-GGC、C-端-GGGC、N端半胱胺酸、CGG-或N端CGGG-。實例包括SEQ ID NO:826至SEQ ID NO:842及SEQ ID NO:892至SEQ ID NO:908。在一些實施例中，肽包括：

RVQSKIGSGGC (SEQ ID NO:831)、  
 VQSKIGSLGGC (SEQ ID NO:832)、  
 QSKIGSLDGGC (SEQ ID NO:833)、  
 SKIGSLDNGGC (SEQ ID NO:834)、  
 KIGSLDNIGGC (SEQ ID NO:835)、  
 IGSLDNITGGC (SEQ ID NO:836)、  
 GSLDNITHGGC (SEQ ID NO:837)、  
 SLDNITHVGGC (SEQ ID NO:838)、  
 LDNITHVPGGC (SEQ ID NO:839)及  
 DNITHVPGGGC (SEQ ID NO:840)。

**【0068】** 在一些實施例中，免疫原性肽包含來自SEQ ID NO:01之殘基244-400或來自SEQ ID NO:750之殘基1-150的5至13個胺基酸，包含至少一個胺基酸取代。在一個實施例中，肽包含來自包含SKIGSTENLKH

(SEQ ID NO:909)之Tau MTBR1序列(SEQ ID NO:751)內的胺基酸序列及其變異體。在一些實施例中，至少一個胺基酸取代包含對於位置10處之離胺酸的異白胺酸取代。在一些實施例中，至少一個胺基酸取代包含對於位置6處之酪胺酸的離胺酸或白胺酸取代，且在一些實施例中，至少一個胺基酸取代包含對於位置7處之麩胺酸的天冬胺酸或甘胺酸取代。

**【0069】** 在一些實施例中，肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

SKIGSTENLKH (SEQ ID NO:909)、  
 SKIGSTENIKH (SEQ ID NO:910)、  
 SKIGSKDNLKH (SEQ ID NO:911)、  
 SKIGSKENIKH (SEQ ID NO:912)、  
 SKIGSLENLKH (SEQ ID NO:913)、  
 SKIGSLENIKH (SEQ ID NO:914)、  
 SKIGSTDNLKH (SEQ ID NO:915)、  
 SKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:916)、  
 SKIGSKDNLKH (SEQ ID NO:917)、  
 SKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:918)、  
 SKIGSLDNLKH (SEQ ID NO:919)、  
 SKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:920)、  
 SKIGSTGNLKH (SEQ ID NO:921)、  
 SKIGSTGNIKH (SEQ ID NO:922)、  
 SKIGSKGNLKH (SEQ ID NO:923)、  
 SKIGSKGNIKH (SEQ ID NO:924)、

SKIGSLGNLKH (SEQ ID NO:925)、

SKIGSLGNIKH (SEQ ID NO:926)。

【0070】 在一些實施例中，肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:916)、SKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:918)或SKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:920)。

【0071】 在一些實施例中，肽進一步包含C端半胱胺酸(-C)、-GGC或-GGGC，或N端半胱胺酸(C-)、CGG-或CGGG-。

【0072】 在一些實施例中，肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

SKIGSTENLKHGGC (SEQ ID NO:927)、

SKIGSTENIKHGGC (SEQ ID NO:928)、

SKIGSKDNLKHGGC (SEQ ID NO:929)、

SKIGSKENIKHGGC (SEQ ID NO:930)、

SKIGSLENLKHGGC (SEQ ID NO:931)、

SKIGSLENIKHGGC (SEQ ID NO:932)、

SKIGSTDNLKHGGC (SEQ ID NO:933)、

SKIGSTDNIKHGGC (SEQ ID NO:934)、

SKIGSKDNLKHGGC (SEQ ID NO:935)、

SKIGSKDNIKHGGC (SEQ ID NO:936)、

SKIGSLDNLKHGGC (SEQ ID NO:937)、

SKIGSLDNIKHGGC (SEQ ID NO:938)、

SKIGSTGNLKHGGC (SEQ ID NO:939)、

SKIGSTGNIKHGGC (SEQ ID NO:940)、

SKIGSKGNLKHGGC (SEQ ID NO:941) 、  
SKIGSKGNIKHGGC (SEQ ID NO:942) 、  
SKIGSLGNLKHGGC (SEQ ID NO:943) 、  
SKIGSLGNIKHGGC (SEQ ID NO:944) 、  
SKIGSTENLKHGGGC (SEQ ID NO:945) 、  
SKIGSTENIKHGGGC (SEQ ID NO:946) 、  
SKIGSKDNLKHGGGC (SEQ ID NO:947) 、  
SKIGSKENIKHGGGC (SEQ ID NO:948) 、  
SKIGSLENLKHGGGC (SEQ ID NO:949) 、  
SKIGSLENIKHGGGC (SEQ ID NO:950) 、  
SKIGSTDNLKHGGGC (SEQ ID NO:951) 、  
SKIGSTDNIKHGGGC (SEQ ID NO:952) 、  
SKIGSKDNLKHGGGC (SEQ ID NO:953) 、  
SKIGSKDNIKHGGGC (SEQ ID NO:954) 、  
SKIGSLDNLKHGGGC (SEQ ID NO:955) 、  
SKIGSLDNIKHGGGC (SEQ ID NO:956) 、  
SKIGSTGNLKHGGGC (SEQ ID NO:957) 、  
SKIGSTGNIKHGGGC (SEQ ID NO:958) 、  
SKIGSKGNLKHGGGC (SEQ ID NO:959) 、  
SKIGSKGNIKHGGGC (SEQ ID NO:960) 、  
SKIGSLGNLKHGGGC (SEQ ID NO:961) 、  
SKIGSLGNIKHGGGC (SEQ ID NO:962) 、  
CGGSKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:963) 、

CGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:964)、  
CGGSKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:965)、  
CGGGSKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:966)、  
CGGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:967)，及  
CGGGSKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:968)。

【0073】 在一些實施例中，肽或至載體之連接子若存在，則進一步包含C端半胱胺酸(C)。在一些實施例中，肽在N端處進一步包含封端胺。

【0074】 在一些實施例中，如本文所描述之免疫原進一步包含在多肽之C端部分處連接載體的連接子。在一些實施例中，如本文所描述之免疫原進一步包含在多肽之N端部分處連接載體的連接子。在一些實施例中，在免疫原中之C端殘基為IVYKPV、VYKPV、YKPV、KPV或PV的情況下，連接子為不具有N端甘胺酸(例如GG、GAGA (SEQ ID NO: 744))的胺基酸連接子。

【0075】 在一些實施例中，連接子包含約1至10個胺基酸、約1至9個胺基酸、約1至8個胺基酸、約1至7個胺基酸、約1至6個胺基酸、約1至5個胺基酸、約1至4個胺基酸、約1至3個胺基酸、約2個胺基酸或一個(1個)胺基酸。在一些實施例中，連接子為一個胺基酸、兩個胺基酸、三個胺基酸、四個胺基酸、五個胺基酸、六個胺基酸、七個胺基酸、八個胺基酸、九個胺基酸或十個胺基酸。

【0076】 在一些實施例中，連接子之胺基酸組成可模擬在天然多域蛋白質中發現之連接子的組成，其中某些胺基酸與其在全蛋白質中之豐度相比，在天然連接子中過度呈現、呈現不足或等量呈現。舉例而言，蘇胺酸(Thr)、絲胺酸(Ser)、脯胺酸(Pro)、甘胺酸(Gly)、天冬胺酸(Asp)、離

胺酸(Lys)、麩醯胺酸(Gln)、天冬醯胺酸(Asn)、精胺酸(Arg)、苯丙胺酸(Phe)、麩胺酸(Glu)及丙胺酸(Ala)在天然連接子中過度呈現。相比之下，異白胺酸(Ile)、酪胺酸(Tyr)、色胺酸(Trp)及半胱胺酸(Cys)呈現不足。一般而言，過度呈現之胺基酸為極性不帶電或帶電殘基，其構成約50%之天然編碼之胺基酸，且Pro、Thr及Gln係用於天然連接子之最佳胺基酸。參見例如Chen, X.等人，「Fusion Protein Linkers: Property, Design and Functionality」 *Adv Drug Deliv Rev.*, 15; 65(10): 1357-1369 (2013)。

【0077】 在一些實施例中，連接子之胺基酸組成可模擬通常在重組蛋白中發現之連接子(其通常可歸類為柔性或剛性連接子)之組成。舉例而言，重組蛋白質中發現的柔性連接子通常由小胺基酸、非極性胺基酸(例如Gly)或極性胺基酸(例如Ser或Thr)構成，其尺寸較小以提供柔性且允許連接功能域之移動。例如Ser或Thr之併入可藉由與水分子形成氫鍵來維持連接子在水性溶液中之穩定性，且因此可減少連接子與免疫原之間的相互作用。在一些實施例中，連接子包含Gly及Ser殘基之延伸(「GS」連接子)。廣泛使用之柔性連接子之實例為(Gly-Gly-Ser)<sub>n</sub>、(Gly-Gly-Gly-Ser)<sub>n</sub> (SEQ ID NO:969)或(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)<sub>n</sub> (SEQ ID NO:970)，其中n=1-3。調整拷貝數「n」可使連接子最佳化以實現功能性免疫原域之充分分離，以便例如使免疫原性反應最大化。許多其他柔性連接子已經設計以用於可在本文中使用的重組融合蛋白。在一些實施例中，連接子可富含諸如Gly及Ser之小型或極性胺基酸，而且亦含有諸如Thr及Ala之其他胺基酸以維持柔性，以及含有諸如Lys及Glu之極性胺基酸以改良溶解性。參見例如Chen, X.等人，*Adv Drug Deliv Rev.*, 15; 65(10): 1357-1369 (2013)。

【0078】 在一些實施例中，至載體之連接子可包括在肽或多肽免疫原之N端處。

【0079】 在一些實施例中，連接子包含AA、AAA、KK、KKK、SS、SSS、AGAG、GG、GGG、GAGA、KGKG、(GGS)<sub>n</sub>、(GGGS)<sub>n</sub> (SEQ ID NO:969)及(GGGGS)<sub>n</sub> (SEQ ID NO:970)中之一者的胺基酸序列，其中n=1-3。在一些實施例中，肽進一步包含N端或C端半胱胺酸(不管肽在序列標識號中是否具有N端或C端半胱胺酸，例如SEQ ID NO: 778 (KSKIGSTEGGC)可具有另一C端半胱胺酸以產生KSKIGSTEGGC-C)，且一些實施例包含C端或N端連接子，其進一步包含在連接子之C端或N端上的C端或N端半胱胺酸。在一些實施例中，免疫原肽在N端處進一步包含封端胺。

【0080】 在一些實施例中，兩個或更多個tau肽經連接以形成tau多肽。一或多個tau肽可藉由肽內連接子連接，該連接子係如上文及本文中所描述。舉例而言，多肽連接子位於第一肽之C端與第二肽之N端之間。在存在或不存在肽內連接子的情況下，tau多肽可以任何次序排列。舉例而言，特定的tau肽(「tau A」)可位於雙tau多肽之N端部分，且相同或不同之tau肽(對於此實例，不同之tau，「tau B」)可位於雙多肽之C端部分。或者，在此實例中，tau肽可以相反之定向來排列(tau B位於tau A之N端)。在包含免疫原之超過一個tau肽的實施例中，本文中所提及之第一肽或第二肽不意欲表明tau肽之次序。

【0081】 此外，tau肽或tau多肽之C端部分可包括用於將肽或多肽結合至載體的連接子，該連接子係如上文及本文中所描述。在一些實施例中，包含連接子之tau肽或多肽在連接子之C端上進一步包含C端半胱胺

酸。在一些實施例中，免疫原肽在N端處進一步包含封端胺。在一些實施例中，tau肽或多肽中之任一者可在不存在連接子之情況下包括C端半胱胺酸或N端半胱胺酸。

**【0082】** 當tau肽連接以形成tau多肽時，該連接子可為可裂解連接子。如本文所用，術語「可裂解連接子」係指在抗原肽之間的任何連接子，其促進或以其他方式使得tau多肽比不具有此類可裂解連接子之等效肽更易於藉由裂解(例如，藉由肽鏈內切酶、蛋白酶、低pH或可在抗原呈現細胞內或周圍進行的任何其他方式)來彼此分離且由此更易於藉由抗原呈現細胞加工。在一些實施例中，可裂解連接子為蛋白酶敏感性二肽或寡肽可裂解連接子。在某些實施例中，可裂解連接子對由蛋白酶之胰蛋白酶家族中之蛋白酶進行之裂解敏感。在一些實施例中，在免疫原中之C端殘基為IVYKPV (SEQ ID NO:61)、VYKPV (SEQ ID NO:62)、YKPV (SEQ ID NO:63)、KPV或PV的情況下，可裂解連接子為不具有N端甘胺酸(例如GAGA)之胺基酸連接子。在一些實施例中，可裂解連接子包含胺基酸序列，該序列包括精胺酸-精胺酸(Arg-Arg)、精胺酸-精胺酸-纈胺酸-精胺酸(Arg-Val-Arg-Arg；SEQ ID NO:743)、Gly-Ala-Gly-Ala (SEQ ID NO:744)、Ala-Gly-Ala-Gly (SEQ ID NO:745)、Lys-Gly-Lys-Gly (SEQ ID NO:746)、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)、纈胺酸-精胺酸(Val-Arg)、纈胺酸-離胺酸(Val-Lys)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)及苯丙胺酸-離胺酸(Phe-Lys)。在一些實施例中，可裂解連接子為精胺酸-精胺酸(Arg-Arg)。

**【0083】** 在本發明之一些實施例中，tau多肽包含選自QIVYKPV (SEQ ID NO:02)或NIKHVP (SEQ ID NO:04)或NIKHVPG (SEQ ID NO:05)或EIVYKSV (SEQ ID NO:21)之胺基酸序列，其中XX視情況附接

至SEQ ID NOS:02、04、05或21之C端，且半胱胺酸視情況附接至SEQ ID NOS:02、04、05或21之C端，或若XX存在時，則附接XX之C端。XX可為AA、KK、SS、AGAG (SEQ ID NO:745)及KGKG (SEQ ID NO:746)，且在一些實施例中為GG或GAGA (SEQ ID NO:744)。

**【0084】** 在一些實施例中，雙tau多肽如下：

**[第一肽]-[連接子1]-[第二肽]-[連接子2]-[Cys]**，

其中，第一肽為tau肽，且第二肽為相同或不同的tau肽，連接子1、連接子2及[Cys]中之每一者為視情況選用的，且連接子1及連接子2可相同或不同。

**【0085】** tau肽之實例包括SEQ ID NO:02至SEQ ID NO:742、SEQ ID NO:747至SEQ ID NO:749及SEQ ID NO:755至SEQ ID NO:968中之任一者。

**【0086】** **[連接子1]**為視情況選用的，且當存在時，可為如上文及本文所描述之連接子或可裂解連接子。**[連接子2]**為視情況選用的，且當存在時包含如上文及本文所描述之連接子。Cys係視情況選用的且可用於將多肽結合至載體。

**【0087】** 在一些實施例中，雙tau多肽如下：

**[Cys]-[連接子1]-[第一肽]-[連接子2]-[第二肽]**，

其中，第一肽為tau肽，且第二肽為相同或不同的tau肽，連接子1、連接子2及[Cys]中之每一者為視情況選用的，且連接子1及連接子2可相同或不同。

**【0088】** **[連接子1]**為視情況選用的，且當存在時，可為如上文及本文所描述之連接子或可裂解連接子。**[連接子2]**為視情況選用的，且當存

在時包含如上文及本文所描述之連接子。Cys係視情況選用的且可用於將多肽結合至載體。

### 【0089】 肽-載體免疫原

【0090】 tau肽(及其多肽)為根據本發明之免疫原。在一些實施例中，本文所描述之肽可連接至適合的載體以幫助引發免疫反應。因此，本發明之一或多種肽可連接至載體。舉例而言，tau肽可在存在或不存在如上文及本文所描述之連接子之情況下連接至載體，且視情況連接至連接子之C端處之C端半胱胺酸或連接子之N端處之N端半胱胺酸，且若連接子不存在，則tau肽分別位於肽之C端或N端處。舉例而言，各tau肽可在存在或不存在間隔子胺基酸(例如Gly-Gly、Ala-Ala、Lys-Lys、Ser-Ser、Gly-Ala-Gly-Ala、Ala-Gly-Ala-Gly或Lys-Gly-Lys-Gly及視情況選用之C端或N端半胱胺酸)的情況下連接至載體以在肽與載體之間提供連接子。

【0091】 適合的載體包括(但不限於)血清白蛋白、匙孔螺血氫蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素或來自其他病原菌(諸如白喉(例如CRM197)、大腸桿菌(*E. coli*)、霍亂菌(*cholera*)或幽門螺旋桿菌(*H. pylori*))之類毒素，或減毒毒素衍生物。T細胞抗原決定基亦為適合之載體分子。一些結合物可藉由使本發明之肽免疫原連接至免疫刺激聚合物分子(例如三棕櫚醯基-S-甘油半胱胺酸(Pam3Cys)、甘露聚糖(甘露糖聚合物)或葡聚糖( $\beta$  1-2聚合物))、細胞介素(例如IL-1、IL-1  $\alpha$  肽及 $\beta$  肽、IL-2、 $\gamma$ -INF、IL-10、GM-CSF)及趨化介素(例如MIP1- $\alpha$ 、MIP1- $\beta$ 及RANTES)來形成。另外的載體包括病毒樣顆粒。在一些組合物中，免疫原性肽亦可藉由化學交聯連接至載體。用於將免疫原連接至載體之技術包括使用N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基-硫代)丙酸酯(SPDP)及4-(N-

順丁烯二醯亞胺基(甲基)環己烷-1-甲酸丁二醯亞胺酯(SMCC)形成二硫鍵(若肽不具有巯基，則此可藉由添加半胱胺酸殘基來提供)。此等試劑在其本身與存在於一種蛋白質上之肽半胱胺酸之間產生二硫鍵，且經由離胺酸上之 $\epsilon$ -胺基或其他胺基酸中之其他游離胺基產生醯胺鍵。在一些實施例中，化學交聯可包含使用SBAP (3-(溴乙醯胺基)丙酸丁二醯亞胺酯)，其為經由N-羥基丁二醯亞胺(NHS)酯及溴乙醯基反應性基團用於胺-硫氫基結合的短(6.2埃(angstrom))交聯劑。各種此類二硫化物/醯胺形成劑描述於Jansen等人，「Immunotoxins: Hybrid Molecules Combining High Specificity and Potent Cytotoxicity」 *Immunological Reviews* 62:185-216 (1982年2月)。其他雙官能偶合劑形成硫醚而非二硫鍵。許多此等硫醚形成劑係可商購的，且包括6-順丁烯二醯亞胺基己酸、2-溴乙酸及2-碘乙酸、4-(N-順丁烯二醯亞胺基-甲基)環己烷-1-甲酸之反應性酯。羧基可藉由將其與琥珀醯亞胺或1-羥基-2-硝基-4-磺酸鈉鹽組合來活化。病毒樣顆粒(VLP)，亦稱為假病毒粒子或病毒衍生之顆粒，代表由能夠在活體內自組裝成具有有限球面對稱性之VLP的病毒衣殼及/或包膜蛋白之多個複本構成的次單元結構。(Powilleit等人，(2007) *PLoS ONE* 2(5):e415.) 或者，肽免疫原可連接至至少一個能夠結合MHC II類分子之大部分的人工T細胞抗原決定基，諸如泛DR抗原決定基(「PADRE」)。泛DR抗原決定基(PADRE)描述於US 5,736,142、WO 95/07707及Alexander等人，*Immunity*, 1:751-761 (1994)中。

**【0092】** 活性免疫原可以多聚形式呈現，其中免疫原之多個複本以單一共價分子形式在載體上呈現。在一些實施例中，載體包括各種形式之tau肽。舉例而言，免疫原之tau肽可包括具有呈不同次序之不同tau抗原的

肽，或可在存在或不存在肽內連接子及/或至載體之連接子的情況下呈現。

**【0093】** 在一些組合物中，免疫原性肽亦可表現為具有載體之融合蛋白。在某些組合物中，免疫原性肽可在胺基端、羧基端或內部連接至載體。在一些組合物中，載體為CRM197。在一些組合物中，載體為白喉類毒素。

#### **【0094】 核酸**

**【0095】** 本發明進一步提供編碼如本文所揭示之tau肽中之任一者的核酸。如本文所揭示之核酸免疫療法組合物包含編碼一或多種如本文所揭示之tau肽的核酸序列。舉例而言，tau肽可包含長度為3至13個(例如，7至13、5至10、7至11、8個)胺基酸及來自SEQ ID NO:01之殘基244-400或SEQ ID NO:750之殘基1-150的序列。因此且作為非限制性實例，一或多種編碼SEQ ID NO:02至SEQ ID NO:742、SEQ ID NO:747至SEQ ID NO:749或SEQ ID NO:755至SEQ ID NO:968中之任一者的核酸提供本發明之免疫原及醫藥組合物。在某些實施例中，肽序列可由相同或不同核酸序列編碼。在一些實施例中，核酸序列亦可編碼如本文所描述之至載體的連接子及/或N端或C端半胱胺酸。另外，當單一核酸序列編碼超過一種tau肽時，該序列亦可編碼如本文所描述之連接子。本文所描述之核酸組合物(醫藥組合物)可用於治療阿茲海默症或對其進行防治及/或預防之方法中。在另一實施例中，如本文所揭示之核酸免疫療法組合物提供用於減少腦部tau之組合物。

**【0096】** 核酸，諸如編碼免疫原且用作疫苗之DNA，可稱為「DNA免疫原」或「DNA疫苗」，因為所編碼之多肽在投與該DNA之後

在活體內表現。DNA疫苗意欲藉由以下方式在個體中誘發針對其編碼之所關注蛋白質的抗體：將編碼所關注蛋白質之DNA整合至載體(質體或病毒)中；向個體投與載體；及在已投與載體以刺激個體之免疫系統的個體中表現所關注蛋白質。DNA疫苗在其投與之後長時間保留於個體體內，且繼續緩慢產生經編碼之蛋白質。因此，可避免過度免疫反應。DNA疫苗亦可使用基因工程改造技術來修飾。視情況，此類核酸進一步編碼信號肽且可由連接至肽之信號肽來表現。核酸之編碼序列可與調節序列可操作地連接以確保編碼序列之表現，諸如啟動子、增強子、核糖體結合位點、轉錄終止信號及其類似者。編碼tau之核酸可呈分離形式出現或可選殖至一或多個載體中。核酸可藉由例如固態合成或重疊寡核苷酸之PCR來合成。在具有及不具有連接子及/或可裂解連接子，及具有或不具有基於蛋白質之載體的情況下，編碼tau肽及tau多肽之核酸可接合為一個相鄰的核酸，例如在表現載體內。

【0097】 DNA比RNA更穩定，但DNA涉及一些諸如誘導抗DNA抗體之潛在安全風險，因此在一些實施例中，核酸可為RNA。編碼免疫原且用作疫苗之RNA核酸可稱為「RNA免疫原」或「RNA疫苗」或「mRNA疫苗」，因為所編碼之多肽在投與RNA之後在活體內表現。核糖核酸(RNA)疫苗可安全地導引個體之細胞機制產生一或多種所關注多肽。在一些實施例中，RNA疫苗可為非複製mRNA (信使RNA)或病毒衍生之自我擴增RNA。基於mRNA之疫苗編碼所關注抗原且含有5'非轉譯區及3'非轉譯區(UTR)，而自我擴增RNA不僅編碼抗原，而且編碼可以進行細胞內RNA擴增及豐富蛋白質表現之病毒複製機制。活體外轉錄之mRNA可使用T7、T3或Sp6噬菌體RNA聚合酶，從線性DNA模板產生。所得產物

可含有編碼如本文所揭示之所關注肽的開放閱讀框架、側接之5'-UTR及3'-UTR序列、5'端帽及聚(A)尾。在一些實施例中，RNA疫苗可包含反式擴增RNA (例如，參見Beissert等人, *Molecular Therapy* 2020年1月28(1):119-128)。在某些實施例中，RNA疫苗編碼如本文所揭示之tau肽，且能夠表現tau肽，尤其在轉移至諸如不成熟抗原呈現細胞之細胞中的情況下。RNA亦可含有編碼諸如免疫刺激元件之其他多肽序列的序列。在一些實施例中，RNA疫苗之RNA可為經修飾之RNA。在RNA之情況下，術語「經修飾」可包括天然不存在於RNA中之任何RNA修飾。舉例而言，經修飾之RNA可指具有5'-端帽之RNA；然而，RNA可包含其他修飾。5'-端帽可經修飾以使其在連接至RNA上時具有穩定RNA的能力。在某些實施例中，另一修飾可為天然產生之聚(A)尾的延伸或截斷，或為5'-非轉譯區或3'-非轉譯區(UTR)的更改。在一些實施例中，RNA (例如mRNA)疫苗係以在個體中產生抗原特異性免疫反應的有效量調配。舉例而言，向個體投與RNA疫苗調配物以刺激個體針對tau抗原之體液及/或細胞免疫系統，且因此可進一步包含一或多種佐劑、稀釋劑、載劑及/或賦形劑，且以任何適合途徑施用於個體以引發針對tau抗原之保護性及/或治療性免疫反應。

**【0098】** 揭示分子生物學之通用方法的基礎文本(其全部以引用之方式併入)包括：Sambrook, J等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第2版，Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989; Ausubel, F M等人*Current Protocols in Molecular Biology*, 第2卷, Wiley-Interscience, New York, (現行版); Kriegler, *Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual* (1990); Glover, D M編，*DNA Cloning:*

A Practical Approach, 第I及II卷, IRL Press, 1985; Albers, B.等人, Molecular Biology of the Cell, 第2版, Garland Publishing, Inc., New York, N.Y. (1989); Watson, J D等人, Recombinant DNA, 第2版, Scientific American Books, New York, 1992; 及Old, R W等人, Principles of Gene Manipulation: An Introduction to Genetic Engineering, 第2版, University of California Press, Berkeley, Calif. (1981)。

**【0099】** 用於操縱核酸之技術(諸如產生序列突變、次選殖、標記探針、定序、雜交及其類似者)充分描述於科學及專利文獻中。參見例如 Sambrook編, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL (2ND ED.), 第1-3卷, Cold Spring Harbor Laboratory, (1989); CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, Ausubel,編John Wiley & Sons, Inc., New York (1997); LABORATORY TECHNIQUES IN BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY: HYBRIDIZATION WITH NUCLEIC ACID PROBES, Part I. Tijssen編 Elsevier, N.Y. (1993)。

**【0100】** 核酸、載體、衣殼、多肽及其類似物可藉由熟習此項技術者所熟知之多種通用方式中之任一者分析及定量。此等方式包括例如生化分析方法, 諸如NMR、分光光度法、放射照像術、電泳法、毛細管電泳法、高效液相層析法(HPLC)、薄層層析法(TLC)及過度擴散層析法; 各種免疫方法, 例如液體或凝膠沈澱反應、免疫擴散法、免疫電泳法、放射免疫分析法(RIA)、酶聯免疫吸附分析法(ELISA)、免疫螢光分析法、南方分析法、北方分析法、點狀墨點分析法、凝膠電泳法(例如SDS-PAGE)、RT-PCR、定量PCR; 其他核酸或目標或信號放大方法, 放射性標記、閃

爍計數及親和層析法。

**【0101】 醫藥組合物**

**【0102】** 免疫原通常與醫藥學上可接受之佐劑及醫藥學上可接受之賦形劑一起投與。佐劑使所誘導抗體之效價及/或所誘導抗體之結合親和力相對於單獨使用肽之情況增加。多種佐劑可與本發明之免疫原組合使用以引發免疫反應。一些佐劑加強對免疫原之內在反應，不會引起影響反應之定性形式的免疫原構形改變。佐劑可為天然化合物、天然化合物的經修飾型式或衍生物、或合成化合物。

**【0103】** 一些佐劑包括鋁鹽，諸如氫氧化鋁及磷酸鋁、3-去氧醯化單磷醯基脂質A (MPL™) (參見GB 2220211 (RIBI ImmunoChem Research Inc., Hamilton, Montana, 現Corixa之一部分)。如本文所用，MPL係指MPL之天然及合成型式。合成型式之實例包括PHAD®、3D-PHAD®及3D(6A)-PHAD® (Avanti Polar Lipids (Croda), Alabaster, Alabama)。

**【0104】** QS-21為自南美洲發現之皂皮樹(*Quillaja saponaria*) (莫利納樹(*Molina tree*))之樹皮分離之三萜醣苷或皂素(參見Kensil 等人，in *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (eds. Powell & Newman, Plenum Press, NY, 1995))。QS-21產品包括Stimulon® (Antigenics, Inc., New York, NY；現為Agenus, Inc. Lexington, MA)及QS-21疫苗佐劑(Desert King, San Diego, CA)。QS-21已於US 5,057,540及US 8,034,348中揭示、表徵及評估，其揭示內容以引用之方式併入本文中。另外，QS-21已在多種臨床試驗中以多種劑量進行評估。參見NCT00960531 ([clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00960531](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00960531))，Hüll 等人, *Curr Alzheimer Res.* 2017年7月; 14(7): 696-708 (評估50微克之QS-

21與不同劑量之疫苗ACC-001)；Gilman S等人，「Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial」，AN1792(QS-21)-201研究小組*Neurology*. 2005年5月10日；64(9):1553-62；Wald A等人，「Safety and immunogenicity of long HSV-2 peptides complexed with rhHsc70 in HSV-2 seropositive persons」*Vaccine* 2011年11月3日；29(47):8520-8529；及Cunningham等人，「Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older」*NEJM*. 2016年9月15日；375(11):1019-32. *Vaccine* 2011年11月3日；29(47):8520-8529。QS-21用於FDA批准之疫苗，包括SHINGRIX。SHINGRIX含有50微克之QS-21。在某些實施例中，QS-21之量為約10  $\mu\text{g}$ 至約500  $\mu\text{g}$ 。

**【0105】** TQL1055為QS-21之類似物(Adjuvance Technologies, Lincoln, NE)。半合成TQL1055與QS-21相比，已表徵為具有高純度、提高之穩定性、減小之局部耐受性、減小之全身耐受性。TQL1055已於US20180327436A1、WO2018191598A1、WO2018200656A1及WO2019079160A1中揭示、表徵及評估，其揭示內容以引用之方式併入本文中。US20180327436A1教示，2.5倍以上之TQ1055優於20  $\mu\text{g}$ 之QS-21，但與50  $\mu\text{g}$ 之TQ1055相比不存在改良。然而，不同於QS-21，隨著TQL1055劑量增加，RBC之重量損失或溶血不增加。WO2018200656A1教示，在最佳量之TQ1055下，可降低抗原量且獲得優異效價。在某些實施例中，TQL1055之量為約10  $\mu\text{g}$ 至約500  $\mu\text{g}$ 。

**【0106】** 其他佐劑為水包油乳液(諸如角鯊烯或花生油)，其視情況與免疫刺激劑組合，諸如單磷醯基脂質A (參見Stoute等人, *N. Engl. J.*

*Med.* 336, 86-91 (1997))、普洛尼克聚合物(pluronic polymer)及殺滅分枝桿菌(killed mycobacteria)。Ribi佐劑為水包油乳液。Ribi含有用含有 Tween 80之生理鹽水乳化之可代謝油(角鯊烯)。Ribi亦含有改進之分支桿菌產物，其充當免疫刺激劑及細菌性單磷醯基脂質A。其他佐劑可為CpG寡核苷酸(參見WO 98/40100)、細胞介素(例如IL-1、IL-1  $\alpha$ 肽及 $\beta$ 肽、IL-2、 $\gamma$ -INF、IL-10、GM-CSF)、趨化介素(例如MIP1- $\alpha$ 及MIP1- $\beta$ 及RANTES)、皂素、RNA及/或TLR促效劑(例如TLR4促效劑，諸如MPL及合成MPL分子)、胺基烷基葡萄糖胺糖苷磷酸鹽及其他TLR4促效劑。佐劑可作為與活性劑之治療組合物之組分投與或可在投與治療劑之前、並行或之後分開投與。

**【0107】** 在本發明之多種實施例中，佐劑為QS-21 (Stimulon™)。在一些組合物中，佐劑為MPL。在某些實施例中，MPL之量為約10  $\mu$ g至約500  $\mu$ g。在一些組合物中，佐劑為TQL1055。在某些實施例中，TQL1055之量為約10  $\mu$ g至約500  $\mu$ g。在一些組合物中，佐劑為QS21。在某些實施例中，QS21L之量為約10  $\mu$ g至約500  $\mu$ g。在一些組合物中，佐劑為MPL與QS-21之組合。在一些組合物中，佐劑為MPL與TQL1055之組合。在一些組合物中，佐劑可在脂質體調配物中。

**【0108】** 另外，本發明之一些實施例可包含多抗原呈現系統(MAP)。已研發出多抗原呈現肽疫苗系統，以避免與習知疫苗(亦即，滅毒活、殺滅或不活化病原體)、載體蛋白及細胞毒性佐劑相關之不良作用。有兩種主要方法已用於開發多抗原呈現肽疫苗系統：(1)添加功能組分，例如T細胞抗原決定基、細胞穿透肽及親脂性部分；及(2)使用自定義奈米材料，例如自組裝肽、非肽樹枝狀聚合物及金奈米粒子作為抗原呈現

平台之合成方法。使用多抗原肽(MAP)系統可改良次單位肽疫苗之有時不良的免疫原性。在MAP系統中，抗原肽之多個複本同時結合於非免疫原性基於Lys之樹突狀架構的 $\alpha$ -胺基及 $\epsilon$ -胺基，幫助賦予降解穩定性，由此增強免疫細胞之分子識別及比單獨的小型抗原肽更強的免疫反應的誘導。在一些組合物中，MAP包含基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、自組裝奈米粒子(作為抗原呈現平台)及金奈米粒子中之一或多者。

**【0109】** 用於非經腸投與之醫藥組合物較佳係無菌的且實質上等張的且在GMP條件下製造。醫藥組合物可呈單位劑型(亦即，用於單次投與之劑量)提供。醫藥組合物可使用一或多種生理學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或助劑來調配。調配視所選投與途徑而定。對於注射，本發明之肽可在水溶液中，較佳在生理上相容之緩衝液中調配，諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理鹽水或乙酸鹽緩衝液(以降低注射部位之不適)。溶液可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。或者，肽組合物可呈冷凍乾燥之形式，在使用之前用適合媒劑(例如無菌無熱原水)復原。

**【0110】** 肽(及視情況選用之融合至肽之載體)亦可以編碼肽之核酸形式投與且在個體中原位表現。編碼免疫原之核酸區段通常連接至調節元件，諸如允許個體中之預期目標細胞中之DNA區段表現的啟動子及增強子。為了在血球中表現，需要誘導免疫反應，啟動子及強化子元件(例如來自輕鏈或重鏈免疫球蛋白基因或CMV主要中間體早期啟動子及強化子)適用於引導表現。連接之調節元件及編碼序列通常選殖至載體中。

**【0111】** DNA及RNA可以裸形式(亦即，無膠體或包封材料)遞送。

或者，可使用多種病毒載體系統，包括反轉錄病毒系統(參見例如Boris-Lawrie及Temin, *Cur. Opin. Genet. Develop.* 3(1),102-109 (1993))；腺病毒載體(參見例如Bett等人, *J. Virol.* 67(10), 5911-21 (1993))；腺相關病毒載體(參見例如Zhou等人, *J. Exp. Med.* 179(6), 1867-75 (1994))；來自包括牛痘病毒及禽痘病毒之痘病毒科之病毒載體；來自 $\alpha$ 病毒屬之病毒載體，諸如來自辛得比斯(Sindbis)及塞姆利基森林病毒(Semliki Forest Virus)之病毒載體(參見例如Dubensky等人, *J. Virol.* 70(1), 508-519 (1996))；委內瑞拉馬腦炎病毒(參見US 5,643,576)；及棒狀病毒，諸如水泡性口炎病毒(參見WO 96/34625)及乳突狀瘤病毒(WO 94/12629；Ohe等人, *Human Gene Therapy* 6(3), 325-333 (1995)；及Xiao及Brandsma, *Nucleic Acids. Res.* 24(13):2620-2622 (1996))。

**【0112】** 編碼免疫原之DNA及RNA或含有其之載體可封裝於脂質體、奈米粒子或脂蛋白複合物中。其他適合的聚合物包括例如魚精蛋白脂質體、多醣粒子、陽離子奈米乳液、陽離子聚合物、陽離子聚合物脂質體、陽離子脂質奈米粒子、陽離子脂質、膽固醇奈米粒子、陽離子脂質-膽固醇、PEG奈米粒子或樹枝狀聚合物奈米粒子。其他適合之脂質及相關類似物係藉由US 5,208,036、US 5,264,618、US 5,279,833及US 5,283,185描述，其各自以全文引用之方式併入本文中。編碼免疫原之載體及DNA亦可吸附至微粒載體或與微粒載體結合，微粒載體之實例包括聚甲基丙烯酸甲酯聚合物及聚乳酸交酯及聚(乳酸交酯-共-乙交酯)(參見例如McGee等人, *J. Micro Encap*, 1997年3月至4月;14(2):197-210)。

**【0113】** 醫藥學上可接受之載劑組合物亦可包括添加劑，包括水、醫藥學上可接受之有機溶劑、膠原蛋白、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、羧

基乙烯基聚合物、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸鈉、海藻酸鈉、水溶性聚葡萄糖、羧甲基澱粉鈉、果膠、甲基纖維素、乙基纖維素、三仙膠、阿拉伯膠、酪蛋白、瓊脂、聚乙二醇、二甘油、丙三醇、丙二醇、石蠟脂、石蠟、硬脂醇、硬脂酸、人類血清白蛋白、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖及作為醫藥添加劑可接受之界面活性劑。

**【0114】 適合於治療之個體**

**【0115】** 已在數種疾病及病變中發現神經原纖維纏結之存在，該等疾病及病變包括阿茲海默症、唐氏症候群(Down's syndrome)、輕度認知障礙、原發性年齡相關之tau蛋白病、腦炎後型帕金森氏症(postencephalitic parkinsonism)、創傷後癡呆或拳擊手型癡呆(dementia pugilistica)、皮克病(Pick's disease)、C型尼曼-匹克二氏病(type C Niemann - Pick disease)、核上麻痺、額顳葉型癡呆、額顳葉型腦葉變性、嗜銀顆粒病(argyrophilic grain disease)、球狀膠質tau蛋白病、神經節膠質細胞瘤及神經節細胞瘤、腦膜血管瘤病、肌肉萎縮性側索硬化/關島型帕金森氏症癡呆複合症、亞急性硬化性全腦炎、皮質基底核退化症(CBD)、路易體癡呆、阿茲海默症路易體變型(LBVAD)、慢性創傷性腦病(CTE)、球狀膠質tau蛋白病(GGT)、帕金森氏病、進行性核上麻痺(PSP)、萎縮性年齡相關之黃斑變性(AMD)及包涵體肌炎。

**【0116】** 本發明之組合物及方法可用於治療或預防此等疾病中之任一者。由於神經性疾病與tau之間的廣泛關聯，本發明之組合物及方法可用於治療或預防與無神經性疾病之個體之平均值相比任何顯示tau (例如CSF中)之含量升高的個體。本發明之組合物及方法亦可用於治療或預防在具有與神經性疾病相關之tau突變的個體中的神經性疾病。該等方法尤

其適用於治療或預防阿茲海默症。

**【0117】** 適合治療之個體包括有患病風險但未顯示症狀之個體，以及當前顯示症狀之患者，包括先前尚未接受針對疾病治療之未經治療的個體。有患病風險之個體包括年老群體中之個體，即具有tau病變且具有已知遺傳患病風險的無症狀個體。此類個體包括親屬已經歷此疾病之彼等個體及風險藉由基因或生物化學標記之分析測定之彼等個體。風險之基因標記包括tau中之突變以及與神經性疾病相關之其他基因中的突變。舉例而言，異型接合及甚至更多呈同型接合形式之ApoE4對偶基因與阿茲海默症(AD)之風險相關。阿茲海默症之風險之其他標記包括APP基因中之突變，尤其分別在稱為哈迪型(Hardy)及瑞典型突變之位置717及位置670及位置671處之突變，在早老素基因、PS1及PS2中之突變，AD之家族病史、高膽固醇症或動脈粥狀硬化。當前患有阿茲海默症之個體可藉由PET成像、由特徵性癡呆以及上文所描述之風險因子之存在來識別。另外，許多診斷測試可用於鑑別患有AD之個體。其包括量測CSF或血液tau或磷酸化tau含量。升高之tau或磷酸化tau含量表示AD之存在。一些與帕金森氏症相關之突變，例如Ala30Pro或Ala53Thr，或與帕金森氏症相關之其他基因之突變，諸如富白胺酸重複激酶(LRRK2或PARK8)似乎與一些AD相關。個體亦可藉由DSM IV TR之標準診斷是否患有上文所提及之任何神經性疾病。

**【0118】** 在無症狀個體中，可在任何年齡開始治療(例如，10歲、20歲、30歲或更大)。然而通常，不必開始治療直至個體達到20、30、40、50、60、70、80或90歲。治療通常在一段時間內需要多次給藥。可藉由隨時間推移分析抗體含量來監測治療。若反應下降，則指示補強劑

量。對於潛在的唐氏症候群患者，可在產前藉由向母親投與治療劑或在出生後不久開始。

#### **【0119】 治療方法及用途**

**【0120】** 本發明提供在患有阿茲海默症或有罹患阿茲海默症風險之個體中抑制或減少tau聚集之方法。該等方法包括向個體投與如本文所揭示之組合物。治療有效量為在有效時段內給予以達到所需免疫或臨床效果的劑量。可調節劑量方案以提供最優治療反應。舉例而言，若干分次劑量可以設定時間間隔(例如，一週、一月)投與，或劑量可如由治療情況之緊急程度所指示按比例減少。

**【0121】** 在預防性應用中，本文所描述之組合物可以有效降低風險、減少嚴重性或延遲至少一種疾病之徵象或症狀發作的方案(投與之劑量、頻率及途徑)，投與給易患疾病(例如阿茲海默症)或另外有患病風險的個體。詳言之，該方案可有效抑制或延遲腦部中之tau或磷酸化tau及其形成之成對長絲、纏結及/或聚集物，及/或抑制或延遲其毒性作用，及/或抑制或延遲行為缺陷之發展。在治療性應用中，本文所描述之組合物以可有效改善或至少抑制至少一種疾病徵象或症狀之進一步惡化的方案(投與之劑量、頻率及途徑)，投與給疑似患有疾病(例如阿茲海默症)之個體或已患有該疾病之患者。詳言之，該方案較佳有效減少或至少抑制tau或磷酸化tau及其形成之成對長絲、纏結及/或聚集物之含量的進一步增加、相關毒性及/或行為缺陷。

**【0122】** 若經治療之個體所達成的結果比未藉由本發明之方法治療之類似個體之對照群體中的平均結果更有利，或若在對照臨床試驗(例如，II期、II/III期或III期試驗)中在經治療個體對比對照個體中以 $p < 0.05$

或0.01或甚至0.001之含量證明更有利結果，則方案可視為治療性或預防性有效。

**【0123】** 有效劑量係視許多不同因素而變化，諸如投與手段、目標位點、患者生理學狀態、患者是否為ApoE攜帶者、患者為人類抑或動物、所投與之其他藥物及治療係預防性抑或治療性的。

**【0124】** 在一些實施例中，有效量為總劑量之25  $\mu\text{g}$ 至1000  $\mu\text{g}$ 或50  $\mu\text{g}$ 至1000  $\mu\text{g}$ 。在一些實施例中，有效量為總劑量之100  $\mu\text{g}$ 。在一些實施例中，有效量為向個體投與總計兩次之25  $\mu\text{g}$ 之劑量。在一些實施例中，有效量為向個體投與總計兩次之100  $\mu\text{g}$ 之劑量。在一些實施例中，有效量為向個體投與總計兩次之400  $\mu\text{g}$ 之劑量。在一些實施例中，有效量為向個體投與總計兩次之500  $\mu\text{g}$ 之劑量。在一些實施例中，RNA (例如mRNA)疫苗藉由皮內注射、肌肉內注射或藉由鼻內投與向個體投與。

**【0125】** 在一些實施例中，用於主動免疫療法之藥劑的量在每患者1至1,000微克( $\mu\text{g}$ )、或0.1至500  $\mu\text{g}$ 、或10至500  $\mu\text{g}$ 、或50至250  $\mu\text{g}$ 之範圍內變化且可為每次注射1至100或1至10  $\mu\text{g}$ 以用於人類投與。注射之時序可在一天一次至一週一次至一月一次至一年一次至十年一次之間顯著變化。典型方案由免疫接種及隨後以諸如6週時間間隔或兩個月的時間間隔進行補強注射組成。另一方案由免疫接種及接種後1、2、3、4、5、6或12個月進行一或多次補強注射組成。另一方案需要每兩個月注射一次，直至終身。或者，可如藉由監測免疫反應所指示不規律地進行補強注射。投與頻率可為一或多次，只要副作用在臨床上可接受之範圍內即可。

**【0126】** 在一些實施例中，如本文所揭示之組合物或方法包含向個體投與核酸疫苗，該核酸疫苗包含一或多個具有編碼肽及視情況選用之第

二肽之開放閱讀框架的DNA或RNA聚核苷酸，其中向個體投與介於10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 與400  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之間的劑量之核酸疫苗。在一些實施例中，RNA聚核苷酸之劑量為每劑量1至5  $\mu\text{g}$ 、5至10  $\mu\text{g}$ 、10至15  $\mu\text{g}$ 、15至20  $\mu\text{g}$ 、10至25  $\mu\text{g}$ 、20至25  $\mu\text{g}$ 、20至50  $\mu\text{g}$ 、30至50  $\mu\text{g}$ 、40至50  $\mu\text{g}$ 、40至60  $\mu\text{g}$ 、60至80  $\mu\text{g}$ 、60至100  $\mu\text{g}$ 、50至100  $\mu\text{g}$ 、80至120  $\mu\text{g}$ 、40至120  $\mu\text{g}$ 、40至150  $\mu\text{g}$ 、50至150  $\mu\text{g}$ 、50至200  $\mu\text{g}$ 、80至200  $\mu\text{g}$ 、100至200  $\mu\text{g}$ 、120至250  $\mu\text{g}$ 、150至250  $\mu\text{g}$ 、180至280  $\mu\text{g}$ 、200至300  $\mu\text{g}$ 、50至300  $\mu\text{g}$ 、80至300  $\mu\text{g}$ 、100至300  $\mu\text{g}$ 、40至300  $\mu\text{g}$ 、50至350  $\mu\text{g}$ 、100至350  $\mu\text{g}$ 、200至350  $\mu\text{g}$ 、300至350  $\mu\text{g}$ 、320至400  $\mu\text{g}$ 、40至380  $\mu\text{g}$ 、40至100  $\mu\text{g}$ 、100至400  $\mu\text{g}$ 、200至400  $\mu\text{g}$ 或300至400  $\mu\text{g}$ 。在一些實施例中，藉由皮內或肌肉內注射向個體投與核酸疫苗。在一些實施例中，在第零天向個體投與核酸疫苗。在一些實施例中，在第七天、或十四天、或二十一天向個體投與第二劑量之核酸。

**【0127】** 本文中所描述之組合物較佳經由周邊途徑投與(亦即，其中所投與之組合物引起穩定免疫反應及/或所誘導之抗體群穿過血腦障壁以到達腦部、脊髓或眼睛中之預期部位的途徑)。對於周邊疾病，所誘導之抗體離開血管分佈以到達預期周邊器官。投與途徑包括經口、皮內、鼻內、皮內或肌肉內。主動免疫接種之一些途徑為皮下及肌肉內。肌肉內投與及皮下投與可在單一部位或多個部位進行。肌肉內注射最常在手臂或腿部肌肉中進行。在一些方法中，藥劑直接注射至沈積物已積聚之特定組織中。

**【0128】** 可調節所投與之劑量數目以產生更穩定的免疫反應(例如，更高效價)。對於急性病症或慢性病症之急性惡化，1個與10個劑量之間常

常為足夠的。有時候，視情況呈分開形式的單一推注劑量對於急性病症或慢性病症之急性惡化而言為足夠的。針對急性病症或急性惡化之復發，治療可重複。

**【0129】** 經DNA或RNA編碼之免疫原的有效量可在每公斤受體體重約1奈克與約1公克之間，或約介於約0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 與約10  $\text{mg}/\text{kg}$ 之間，或約介於約1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 與約1  $\text{mg}/\text{kg}$ 之間。適合於內部投與之劑量形式較佳含有(對於後一劑量範圍)每單位約0.1  $\mu\text{g}$ 至100  $\mu\text{g}$ 之活性成分。以組合物之總重量計，活性成分可在0.5至95重量%之範圍內變化。或者，負載有抗原之樹突狀細胞的有效劑量在約 $10^4$ 個與 $10^8$ 個細胞之間。熟習免疫療法技術者應能夠在不進行過多實驗的情況下調整此等劑量。

**【0130】** 核酸組合物可以便利方式投與，例如藉由便利且有效之途徑注射。途徑可包括(但不限於)皮內「基因槍」遞送或肌肉內注射。藉由皮下、靜脈內或肌肉內途徑投與經修飾之樹突狀細胞。其他可能途徑包括經口投與、鞘內腔、吸入、經皮施用或直腸投與。

**【0131】** 視投與途徑而定，組合物可塗佈於材料中以保護化合物免受酶、酸及其他可能使化合物失活之天然條件的作用。因此，可能有必要用防止其失活之材料塗佈組合物或將組合物與防止其失活之材料共投與。舉例而言，核酸酶或蛋白酶(例如，胰臟胰蛋白酶抑制劑、二異丙基氟磷酸鹽及抑肽酶)之酶抑制劑或在適當載體中，諸如脂質體(包括水包油包水乳劑以及習知脂質體(Strejan等人, *J. Neuroimmunol* 7(1):27-41, 1984))。

**【0132】** 本文所揭示之免疫治療組合物亦可與其他用於與tau積聚相關之疾病的治療組合使用，該等治療例如抗tau抗體，諸如特異性結合至本文所揭示之tau抗原決定基中之任一者的抗體、ABBV-8E12、戈奈單抗

(gosuranemab)、澤格特奈單抗(zagotenemab)、RG-6100、BIIB076或揭示於WO2014/165271、US10,501,531、WO2017/191559、WO2017/191560、WO2017/191561、US2019/0330314、US2019/0330316及WO2018/204546中之任一抗體。在一些組合療法方法中，患者在接受本文所揭示之主動免疫療法方法之前接受被動免疫療法。在其他方法中，患者在相同治療時段期間接受被動及主動免疫療法。或者，患者可在接受被動免疫療法之前接受主動免疫療法。組合亦可包括小型分子療法及非免疫原性療法，諸如RAZADYNE<sup>®</sup> (加蘭他敏(galantamine))、EXELON<sup>®</sup> (雷司替明(rivastigmine))及ARICEPT<sup>®</sup> (多奈派齊(donepezil))及改良腦部中神經細胞功能之其他組合物。

**【0133】** 本發明之組合物可用於製造用於本文所描述之治療方案之藥劑。

#### **【0134】 治療方案**

**【0135】** 如本文所揭示之治療方法的所需結果根據疾病及患者概況而變化且可由熟習此項技術者判定。所需結果包括患者健康狀態之改良。一般而言，所需結果包括可量測的指數，諸如病理性tau纏結及/或聚集物之減少或清除，以及其他相關病變，諸如類澱粉樣原纖維、減少或抑制之類澱粉蛋白聚集及/或類澱粉原纖維之沈積，及增加之對病理性物種(例如含tau纏結及/或含tau聚集物)之免疫反應。所需結果亦包括改善tau疾病特异性症狀。如本文所用，諸如「改良」、「增加」或「減少」之相對術語指示相對於對照之值，諸如在開始本文所描述之治療之前對同一個體之量測，或對對照個體或群組之量測。對照個體為罹患與所治療之個體相同的疾病或tau病變之個體，該個體年齡與所治療之個體約相同(以保證所治療

之個體及對照個體之疾病階段相當)，但尚未接受使用所揭示之免疫原的治療。或者，對照個體為健康個體，其年齡與所治療之個體約相同。對療法有反應之變化或改良通常為具有統計顯著性的且由小於或等於0.1、小於0.05、小於0.01、小於0.005或小於0.001之p值描述，其可視為顯著的。

**【0136】** 用於治療個體之如本文所揭示之組合物的有效劑量視許多不同因素而變化，包括投與方式、目標部位、患者之生理狀態、患者為人類抑或動物、所投與之其他藥物(若存在)及治療係預防性抑或治療性的。可滴定治療劑量以使安全性及功效最佳化。免疫原之量亦可視是否亦投與佐劑而定，其中在不存在佐劑之情況下需要較高劑量。投與用之免疫原之量有時在每個患者1至500  $\mu\text{g}$ 之範圍內變化且更通常在用於人類投與時每次注射5至500  $\mu\text{g}$ 範圍內變化。偶爾，使用每劑量1至2 mg之較高劑量。通常，各人類劑量使用約10、20、50或100  $\mu\text{g}$ 。劑量之時序可在一日一次至一年一次至十年一次之間顯著變化。在給定免疫原之劑量的任何一天，若亦投與佐劑，則劑量大於1  $\mu\text{g}$ /患者且通常大於10  $\mu\text{g}$ /患者，且在不存在佐劑之情況下大於10  $\mu\text{g}$ /患者且通常大於100  $\mu\text{g}$ /患者。典型方案由免疫接種及隨後以6週間隔投與補強劑量組成。另一方案由免疫接種及接種後1、2、3、4、5、6或12個月後投與補強劑量組成。另一方案需要每兩個月投與一劑量，直至終身。或者，可如藉由監測免疫反應所指示不規律地投與補強劑量。

**【0137】** 當與用於阿茲海默症之第二治療(諸如Razadyne® (加蘭他敏)、Exelon® (雷司替明)及Aricept® (多奈派齊))組合投與時，可根據產物標記或視需要鑒於用本發明之組合物之治療來投與第二治療。

**【0138】 套組**

**【0139】** 本發明進一步提供套組(例如容器)，其包含本文所揭示之組合物及相關材料，諸如使用說明書(例如藥品說明書)。使用說明書可含有例如組合物之投與及視情況選用之一或多種其他藥劑之說明書。肽及/或核酸組合物之容器可為單位劑量、散裝包裝(例如多劑量包裝)或次單位劑量。

**【0140】** 藥品說明書係指市售治療產品包括中通常所包括之說明書，其含有關於適應症、使用、劑量、投與、與此類治療產品之使用有關之禁忌及/或警告的資訊。套組亦可包括第二容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液。其亦可包括就商業及使用者觀點而言所需之其他材料，包括其他緩衝液、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

**【0141】** 以下係僅出於例示目的而提供，且不意欲限制上文以廣義含義描述之本發明之範疇。本發明中所引用之所有參考文獻均以引用的方式併入本文中。

**【0142】 用途**

**【0143】** 本文中所描述之肽、多肽、免疫原及醫藥組合物中之每一者可用於治療如本文中所描述之疾病中之一或多者。另外，本文中所描述之肽、多肽、免疫原及醫藥組合物中之每一者可用於治療如本文中所描述之疾病中之一或多者的方法中。本文中所描述之肽、多肽、免疫原及醫藥組合物中之每一者可用於製造治療或用於治療如本文中所描述之疾病中之一或多者的藥劑的方法中。

**【0144】** 本文中識別之所有美國及國際專利申請案均以全文引用之

方式併入本文中。

## 實例

### 【0145】 實例1：免疫原

【0146】 選擇免疫原來評估疫苗肽構築體。一些免疫原包含tau肽，其包含來自tau之3至10個胺基酸。其他免疫原包含經工程改造之tau免疫原。

### 【0147】 經工程改造之Tau免疫原

【0148】 設計及選擇某些免疫原性肽以(i)生成在人類Tau蛋白之微管結合重複(MTBR)內結合的抗體，(ii)不大可能產生不合需要之T細胞介導之自體免疫反應，及(iii)不大可能生成將與其他人類蛋白質交叉反應的抗體。

【0149】 首先，進行Tau MTAR之序列分析及3D模型化以鑑別對於生成結合MTBR之抗體可能重要的胺基酸殘基。此等分析之結果用於設計具有保守殘基及改組之穿插殘基的合成Tau免疫原性肽。所得經工程改造之合成肽列於表1中。

表1

## 經工程改造之Tau免疫原性肽

經工程改造之tau免疫原性肽序列	SEQ ID NO:
SKIGSTENLKH	909
SKIGSTENIKH	910
SKIGSKDNLKH	911
SKIGSKENIKH	912
SKIGSLENLKH	913
SKIGSLENIKH	914
SKIGSTDNLKH	915
SKIGSTDNIKH	916
SKIGSKDNLKH	917
SKIGSKDNIKH	918
SKIGSLDNLKH	919
SKIGSLDNIKH	920
SKIGSTGNLKH	921
SKIGSTGNIKH	922
SKIGSKGNLKH	923
SKIGSKGNIKH	924
SKIGSLGNLKH	925
SKIGSLGNIKH	926

【0150】 接下來，為評定不合需要之T細胞介導之自體免疫反應之潛能，對經工程改造之肽進行電腦模擬分析以使用來自美國國家過敏及傳染病研究所(National Institute of Allergy and Infectious Diseases)/拉荷亞過敏及免疫學研究院(La Jolla Immunology Institute)之IEDB (免疫抗原決定基資料庫)預測MHC II結合。MHC II類結合視為含有T細胞抗原決定基之序列的良好指標。一組對偶基因用於MHC II結合預測。認為具有高於指定截止值之預測半最大抑制濃度(IC50)的經工程改造之肽具有低MHC II結合機率且經選擇用於進一步分析。

【0151】 最後，評估具有低預測MHC II結合之經工程改造之肽以預測藉由肽所生成之抗Tau MTBR抗體是否可能與其他人類蛋白質具有不合

需要之交叉反應性。對經工程改造之肽之序列進行針對非冗餘人類蛋白質體資料庫之生物資訊分析以測定與人類蛋白質之同源性。選擇與所分泌蛋白質或細胞表面蛋白質具有低同源性之經工程改造之肽序列作為用作抗原的首選。首選的經工程改造之Tau免疫原性肽列於表2中。

表2

首選的經工程改造之Tau免疫原性肽。

經工程改造之tau免疫原性肽序列	SEQ ID NO:
SKIGSTDNIKH	916
SKIGSKDNIKH	918
SKIGSLDNIKH	920

**【0152】** 結合。實例中所描述之肽(Biopeptide, San Diego, CA)如下偶合至CRM (CRM-溴乙酸鹽, Fina Biosolutions, Rockville, MD)：

**【0153】 實例2：動物免疫接種**

**【0154】** 結合。實例中所描述之肽(Biopeptide, San Diego, CA)如下偶合至CRM (CRM-溴乙酸鹽, Fina Biosolutions, Rockville, MD)：

**【0155】** 將1M Tris HCL (pH 8.0)、MilliQ DI水、50 mM硼酸鹽、100 mM NaCl及5 mM EDTA pH 8.5無菌過濾且脫氣。將1 mg各肽溶解於0.2 mL經脫氣水中，接著添加0.1 mL經脫氣之Tris HCL，隨後添加0.2 mL儲備CRM-溴乙酸鹽(總計1 mg)及0.5 mL硼酸鹽緩衝液。將肽混合物在章動器上於4°C下培育24小時以提供混合。將樣本脫鹽至PBS中且使5 µL在10% Tris凝膠上操作以確認結合。

**【0156】** 在某些實驗中，在第0天、第14天、第42天及第70天，用100 µl測試品對雌性瑞士韋伯斯小鼠(Swiss Webster mice)之兩個部位進行皮下注射。藉由在200 µl磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中合併25 µg測試免疫原及25 µg QS21佐劑來製備測試品。在第21天、第49天及第77天，藉由切尾

對小鼠進行放血且收集50  $\mu$ l血液，隨後加工成血清。所測試之肽包括AGHVTQAR (SEQ ID NO:453)、GYTMHQD (SEQ ID NO:454)、QIVYKPV (SEQ ID NO:02)及EIVYKSPV (SEQ ID NO:141)。免疫原含有一個tau肽、C端連接子及C端半胱胺酸(亦即-Gly-Gly-Cys-)且經由C端半胱胺酸與具有順丁烯二醯亞胺鍵之CRM-197偶合。

**【0157】** 在某些實驗中，免疫原製劑包含25  $\mu$ g肽免疫原，25  $\mu$ g QS21及150  $\mu$ l 0.02% Tween 80/PBS。所測試之肽包括VKSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:777)、KSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:778)、SKIGSTENGGC (SEQ ID NO:779)、KIGSTENLGGC (SEQ ID NO:780)、IGSTENLKGCC (SEQ ID NO:781)、GSTENLKHGGC (SEQ ID NO:782)、STENLKHQGGC (SEQ ID NO:783)、TENLKHQPGGC (SEQ ID NO:784)及ENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:785)。雌性瑞士韋伯斯特小鼠皮下接受200  $\mu$ L (每組四隻小鼠，各組接受一種免疫原)。在此等實驗中，在0、4週及8週對小鼠進行注射，在第5週採血以獲得效價。將動物處死且在第9週收集末端放血。

**【0158】** 在第0天、第21天、第49天及第77天，向天竺鼠肌肉內注射50  $\mu$ g測試免疫原、含25  $\mu$ g QS21之200  $\mu$ l Addavax。在免疫接種7天後，進行放血。所測試之肽包括AGHVTQAR (SEQ ID NO:453)、GYTMHQD (SEQ ID NO:454)、QIVYKPV (SEQ ID NO:02)及EIVYKSPV (SEQ ID NO:141)。免疫原含有一個tau肽、C端連接子及C端半胱胺酸(亦即-Gly-Gly-Cys-)且經由C端半胱胺酸與具有順丁烯二醯亞胺鍵之CRM-197偶合。

**【0159】** 在研究開始時，雌性天竺鼠為至少5週齡，其體重大致為

350至500g。在認證機構根據美國農業部(USDA)及國際實驗動物評估與認可委員會(AAALAC)的指南進行用於動物管理及照護之適當動物圈養及研究程序。

**【0160】** 免疫原濃度為0.5 mg/ml。在每次投與測試免疫原之前，對各後肢上大致3 cm<sup>2</sup>之面積進行刮毛且用乙醇擦拭以便觀測注射部位。各動物接受之測試免疫原劑量為200微升(0.25微克/微升)，分為兩個獨立部位，每次分別注射100微升(亦即，動物接受含50 µg免疫原之100 µl PBS + 含25 µg QS-21之100 µl Addavax)。25G-27G針係經肌肉內插入至後肢中，深度大致0.25至0.5 cm，且每部位注射100微升。對於每次投與，注射部位在每個後肢的四個獨立部位之間輪換且相隔至少2 cm。

### **【0161】 實例3：抗體效價之量測**

**【0162】** 在第1週、第4週、第8週及第12週，經由頸靜脈收集天竺鼠全血樣本至血塊活化劑試管中，每次收集250至350微升，且在第1週、第3週、第7週及第11週對小鼠進行切尾，每次收集50微升。在最後一個收集週結束時，經由心臟穿刺將最大體積之全血收集至血塊活化劑試管中。使所有血液樣本在室溫下凝結超過30分鐘，在3,000 RPM及環境溫度(大致20至25°C)下離心10至15分鐘，且將血清上清液分別轉移至乾淨冷凍小瓶中。血清上清液冷凍儲存在-80°C (±12°C)下。

### **【0163】 對天竺鼠Tau之效價滴定**

**【0164】** 將2 µg/ml之重組WT Tau 4R2N在PBS中以每孔100 µl塗佈於培養盤上，且在室溫下培育隔夜。用含1% BSA之PBS阻斷培養盤1小時。抽吸培養盤且向A列中添加200 µl含0.1% BSA之PBS Tween。在第1行中，以1/100稀釋度添加陰性天竺鼠血清，而該列之其餘部分含有1/100

測試血清。每步驟沿著培養盤將各列連續稀釋50%，得到1/100至1/12800之稀釋液。各孔在室溫下培育2小時，並接著洗滌。製備抗天竺鼠IgG HRP於含0.1% BSA之PBS Tween中之1/5000稀釋液，且隨後取100  $\mu$ l添加至經洗滌孔中。將其培育1小時且洗滌。使用ThermoFisher OPD壓錠機以每10毫升1個錠劑來製備OPD受質。以1/10添加Thermofisher受質緩衝液且向各孔中添加100  $\mu$ l且培育15分鐘。添加50  $\mu$ l之2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>以終止反應且在Molecular Devices Spectromax上於490 nm處讀取培養盤。效價之定義為提供50%最大OD時之稀釋度，且若其介於各稀釋度之間，則進行外推法。

**【0165】** 在如上文所描述之經免疫接種之天竺鼠中觀測到的抗體效價展示於表3中。用含QS21之Addavax進行免疫接種。所報導之效價係關於第四次注射後之血液。此等結果示於圖1中。

表3

經tau抗原決定基免疫接種之天竺鼠(GP)中之抗體效價。

免疫原中之Tau抗原決定基	SEQ ID	GP 1效價	GP 2效價	GP 2效價
AGHVTQAR	453	1600	3200	1600
GYTMHQD	454	55000	73000	19000
QIVYKPV	02	4000	8500	2000
EIVYSPV	141	7000	2200	2600

**【0166】** 在Tau上對小鼠進行滴定

**【0167】** 藉由酶聯免疫吸附分析法(ELISA)滴定小鼠血清。將培養盤於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中用重組tau (4R2N)以2  $\mu$ g/mL塗佈隔夜，且接著用含1%牛血清白蛋白(BSA)之PBS阻斷1小時。用含1% BSA之PBS阻斷培養盤1小時。抽吸培養盤且向A列中添加200  $\mu$ l含0.1% BSA及0.1% Tween 20之PBS (PBS/BSA/T)。正常小鼠血清用作陰性對照，而來自先前

小鼠研究之已知陽性抗血清在與測試血清相同的稀釋度下用作陽性對照。在第1行中，以1/100添加陰性小鼠血清及陽性小鼠血清，而該列之其餘部分含有1/100測試血清。每步驟沿著培養盤將各列連續稀釋50%，得到1/100至1/12800之稀釋液。當需要時，歸因於高效價，使用1/3稀釋度，得到1/100至1/218000稀釋液。在室溫下培育各孔2小時，接著用TBS/Tween 20洗滌。製備抗小鼠IgG HRP於含0.1% BSA之PBS Tween中之1/5000稀釋液，且隨後將100  $\mu$ l添加至經洗滌孔中。培育反應混合物1小時且接著用TBS/Tween 20洗滌。根據製造商說明書，用鄰苯二胺二鹽酸鹽(OPD)受質(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)偵測抗體結合性。使用ThermoFisher OPD壓錠機以每10毫升1個錠劑來製備OPD受質。以1/10稀釋度添加ThermoFisher受質緩衝液且各孔中接受100  $\mu$ l且培育15分鐘。添加50  $\mu$ l之2N  $H_2SO_4$ 以終止反應且在Molecular Devices Spectromax上於490 nm處讀取培養盤。在某些試驗中，效價經定義為提供50%最大OD量測值之稀釋度，且若其介於各稀釋度之間，則進行外推法。在其他試驗中，效價經定義為提供4 $\times$ 背景值時的稀釋度(圖表及表中所定義)；若其介於各稀釋度之間，則使用外推法。

#### 【0168】 效價結果

【0169】 在如上文所描述經免疫接種之小鼠中觀測到的抗體效價展示於表4中。用QS21進行免疫接種。所報導之效價係關於第三次注射後之放血。此等結果表示於圖2 (樣本13)、圖3 (樣本1至12)及圖4 (樣本10至12)中。

表4

經tau抗原決定基免疫之小鼠中的抗體效價。

免疫原中之Tau抗原決定基		小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4
1. VKSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:777)	QS21 0.02% PS80				
	第1次放血	7000	55000	35000	20000
	第2次放血	475	20000	7000	1000
2 KSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:778)	QS21 0.02% PS80				
	第1次放血	30000	20000	10000	15000
	第2次放血	15000	14000	7000	14500
3 SKIGSTENGGC (SEQ ID NO:779)	QS21 0.02% PS80				
	第1次放血	40000	35000	15000	35000
	第2次放血	25000	13000	4000	25000
4. KIGSTENLGGC (SEQ ID NO:780)	QS21 0.02% PS80				
	第1次放血	6000	3000	1000	dead
	第2次放血	3200	1600	3200	dead
5. IGSTENLKGGC (SEQ ID NO:781)	QS21 0.02% PS80				
	第1次放血	25	25	25	dead
	第2次放血	25	25	25	dead
6. GSTENLKHGGC (SEQ ID NO:782)	QS21 0.02% PS80				
	第1次放血	200	25	25	12000
	第2次放血	100	25	25	400
7. STENLKHQGGC (SEQ ID NO:783)	QS21 0.02% PS80				
	第1次放血	20000	18000	10000	dead
	第2次放血	25000	5000	7000	dead
8. TENLKHQPGGC (SEQ ID NO:784)	QS21 0.02% PS80				
	第1次放血	40000	40000	35000	30000
	第2次放血	22000	28000	20000	25000
9. ENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:785)	QS21 0.02% PS80				

	第1次放血	45000	60000	20000	45000
	第2次放血	21000	30000	15000	25000
10. CGGSKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:963)	QS21 0.02% PS80				
	第1次放血	1000	6400	10000	15000
	第2次放血	500	2000	3000	20000
11. CGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:964)	QS21 0.02% PS80				
	第1次放血	10000	20000	10000	20000
	第2次放血	10000	7000	3000	20000
12. CGGSKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:965)	QS21 0.02% PS80				
	第1次放血	7000	10000	10000	20000
	第2次放血	3500	2000	4500	15000
13. CNIKHVPG (SEQ ID NO:24)		1000	1300	300	4000

【0170】 圖3展示關於SEQ ID NO:777至SEQ ID NO:785及SEQ ID NO:963至SEQ ID NO:965之結果。中心肽4-6 (圖3)不會產生針對tau之高效價，且因此，未在實例4之肝素阻斷分析中運轉。

#### 【0171】 實例4：抗體與MTBR1-MTBR4之結合

【0172】 歸因於各種MTBR區之同源性，結合於MTBR之某些抗體已展示為結合於一個以上MTBR區。使用購自Anaspec (San Jose, CA)之MTBR 1-4之肽在所有四個MTBR區上滴定抗血清。

MTBR肽1

QTAPVPMPDLKNVKSIGSTENLKHQPGGGK (SEQ ID NO:751)

MTBR肽2

VQIINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGS (SEQ ID NO:752)

MTBR肽3

VQIVYKPVDSLKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQ (SEQ ID NO:753)

## MTBR肽4

VEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGN (SEQ ID NO:754)

【0173】藉由酶聯免疫吸附分析法(ELISA)再次滴定小鼠血清。將培養盤於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中用各種MTBR肽中之每一者以2 µg/mL塗佈隔夜，且接著用含1%牛血清白蛋白(BSA)之PBS阻斷1小時。正常小鼠血清用作陰性對照。以1/100開始，在PBS/0.1% BSA/ 0.1% Tween 20 (PBS/BSA/T)中稀釋所放血且沿培養盤進行1:2連續稀釋。將培養盤用TBS/Tween 20洗滌，且以1/5000稀釋度添加山羊抗小鼠免疫球蛋白G (IgG) (重鏈+輕鏈)辣根過氧化酶(HRP) (來自ThermoFisher)，並在室溫下培育1小時。在TBS/Tween 20中洗滌培養盤，且根據製造商說明書用鄰苯二胺二鹽酸鹽(OPD)受質(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)偵測抗體結合性。在Molecular Devices Spectromax上於490 nm處讀取培養盤；且效價經定義為提供4×背景值時之稀釋度(圖表及表中所定義)；若其介於各稀釋度之間，則使用外推法。

【0174】肽結合展示於圖5(A)至圖5(H)中。總體而言，VKSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:777；圖5(A))、KSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:778；圖5(B))、SKIGSTENGGC (SEQ ID NO:779；圖5(C))強結合於MTBR 1及4。STENLKHQGC (SEQ ID NO:783；圖5(D))僅強結合至MTBR 1。TENLKHQPGGC (SEQ ID NO:784；圖5(E))強結合於MTBR 1及2，而ENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:785；圖5(F))結合於所有四個MTBR。

**【0175】實例5：阻斷tau與肝素結合**

【0176】研發出一種量測對於tau結合至肝素培養盤之阻斷性之

ELISA作為血清阻斷tau被吸收至細胞中之能力的潛在替代標記。以自製方式讓重組tau經生物素基化。用2% BSA/PBS阻斷經肝素塗佈之培養盤(Bioworld, Dublin, OH) 1小時。在另一深孔聚丙烯96孔盤(ThermoFisher)中，在2% BSA/PBS中稀釋血清，從1/50至1/6400，總體積60  $\mu$ l。為此，添加60  $\mu$ l的含在2% BSA/PBS中之200 ng/ml經生物素標記之tau，使得最終濃度為血清1/100至1/12800，tau為100 ng/ml。將血清與tau之混合物培育2小時，隨後以每孔100  $\mu$ l轉移至經阻斷之肝素培養盤且培育1小時。將培養盤在0.1% Tween 20/TBS中洗滌，且以1/5000稀釋度添加山羊抗小鼠免疫球蛋白G (IgG) (重鏈+輕鏈)辣根過氧化酶(HRP) (ThermoFisher)，並在室溫下培育1小時。在TBS/Tween 20中洗滌培養盤且添加100  $\mu$ l ThermoFisher TMB，且培育8分鐘，並接著用H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>終止反應且在450 nm處進行讀取。

**【0177】** 圖6至圖13展示阻斷tau與肝素之結合。圖6展示關於VKSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:777)之結果；圖7展示關於KSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:778)之結果；圖8展示關於SKIGSTENGGC (SEQ ID NO:779)之結果；圖9展示關於STENLKHQGC (SEQ ID NO:783)之結果；圖10展示關於TENLKHQPGGC (SEQ ID NO:784)之結果；圖11展示關於ENLKHQPGGC (SEQ ID NO:785)之結果；圖12展示關於CGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO: 964)之結果；且圖13展示關於CGGSKIGSIKH (SEQ ID NO: 965)之結果。

**【0178】** 對於tau與肝素結合之抑制的定量量測展示於下表5中。

表5

(1) VKSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:777), 動物1-4							
稀釋度	neg/NMS 對照	1.1	1.2	1.3	1.4		
100	100.00	52.52	36.48	46.34	58.40		
200	113.45	95.26	52.94	65.31	76.23		
400	111.02	102.94	57.01	82.73	86.02		
800	95.01	129.16	84.63	90.68	86.36		
1600	91.98	121.81	108.05	115.51	114.49		
(2) KSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:778), 動物1-4							
稀釋度	neg/NMS 對照	2.1	2.2	2.3	2.4		
100	100.00	37.28	34.00	77.89	18.32		
200	113.45	56.86	45.67	76.90	34.63		
400	111.02	76.47	59.74	81.08	43.94		
800	95.01	94.25	82.62	94.75	64.34		
1600	91.98	109.52	97.98	99.67	76.62		
(3) SKIGSTENGGC (SEQ ID NO:779), 動物1-4							
稀釋度	neg/NMS 對照	3.1	3.2	3.3	3.4		
100	100.000	52.99	42.46	72.94	77.24		
200	115.000	70.24	52.95	72.71	90.63		
400	91.000	67.02	61.32	116.24	106.92		
800	114.000	70.32	69.47	87.73	101.75		
1600	93.000	75.35	72.74	129.27	97.90		
(4) STENLKHQGGC (SEQ ID NO:783), 動物1-3							
稀釋度	neg/NMS 對照	7.1	7.2	7.3			
100	100.000	74.48	74.48	76.38			
200	115.000	93.77	93.77	93.15			
400	91.000	91.77	91.77	111.09			
800	114.000	99.83	99.83	94.48			
1600	93.000	140.00	140.00	140.00			
(8) TENLKHQPGGC (SEQ ID NO:784), 動物1-4及 (9) ENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:785), 動物1-2							
稀釋度	neg/NMS 對照	8.1	8.2	8.3	8.4	9.1	9.2
100	100.000	44.74	47.87	55.01	38.00	42.14	12.67
200	115.000	60.90	68.96	67.15	54.05	52.02	22.85
400	91.000	93.69	101.92	91.70	62.21	37.51	28.48
800	114.000	81.74	75.99	72.19	60.93	59.88	29.26
1600	93.000	116.63	109.21	111.64	74.37	81.91	51.70
(9) ENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:785), 動物3-4及 (11) CGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:964), 動物1-4							
稀釋度	neg/NMS 對照	9.3	9.4	11.1	11.2	11.3	11.4

100	100.00	49.87	33.33	50.19	49.57	69.96	29.61
200	125.44	70.11	55.25	66.19	57.12	80.40	46.60
400	111.94	79.63	62.35	88.92	90.49	95.91	72.05
800	111.72	91.34	77.86	94.14	105.11	104.90	86.62
1600	110.91	100.14	95.96	102.60	114.72	109.67	100.38
<b>(12) CGGSKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:965), 動物1-4</b>							
<b>稀釋度</b>	<b>neg/NMS 對照</b>	<b>12.1</b>	<b>12.2</b>	<b>12.3</b>	<b>12.4</b>		
100	100.00	55.15	78.01	45.33	46.65		
200	125.44	60.51	76.83	57.06	57.93		
400	111.94	87.44	95.86	59.71	73.17		
800	111.72	93.85	89.73	80.34	67.75		
1600	110.91	100.58	99.20	82.68	83.47		

**【0179】 實例6：**用來自經如本文所揭示之疫苗免疫接種之小鼠及天竺鼠的血清對阿茲海默症腦部組織進行染色。

**【0180】** 將新鮮冷凍之人類腦部組織之解剖塊(約0.5 g)包埋於最佳切割溫度化合物(OCT化合物)中且使用低溫恆溫器切割以產生10 μm切片。在存在疊氮化鈉之情況下，將該等切片置於葡萄糖氧化酶及β D葡萄糖之溶液中以阻斷內源性過氧化酶。

**【0181】** 製備組織切片後，用指定小鼠免疫血清在RT下以1:500在5%山羊血清及0.25% triton中進行染色，持續1小時。為了使與斑塊及纏結之結合成像，將呈1:200稀釋度的來自Jackson之生物素-SP-結合山羊抗小鼠IgG (批號115-065-166)與切片一起培育。根據製造商說明書使用DAKO DAB偵測套組，且使用自動化Leica Bond染色機處理染色。結果指示，來自經如本文中所述之疫苗免疫接種的小鼠之血清包含對阿茲海默症患者之人類腦部組織中之tau具有特異性的抗體。

**【0182】** 對於用如本文中所述之疫苗免疫接種的天竺鼠，在製備組織切片後，按照製造商說明書，使用兔抗天竺鼠二級抗體及DAKO DAB偵測套組，以兩種稀釋度(1:300及1:1500)對指定天竺鼠血清進行染色。使用自動化Leica Bond染色機來處理染色。結果指示，來自用如本文

中所揭示之疫苗免疫接種的天竺鼠之血清是否包含對阿茲海默症患者之人類腦部組織中之tau具有特異性的抗體。

**【0183】** 表6展示小鼠血清結合於阿茲海默患者腦部中之病理性tau之能力的概述。圖14至圖18為彼結合之實例。ND指示未偵測到；+符號指示結合。

表6

對於小鼠血清結合至阿茲海默症腦部中之病理性Tau之排序

構築體	小鼠1	小鼠2	小鼠3	小鼠4
VKSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:777)	+	+++	+++	+++
KSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:778)	++	+++	++	+
SKIGSTENGGC (SEQ ID NO:779)	+++	+++	+	++
KIGSTENLGGC (SEQ ID NO:780)	+	++	+	ND
IGSTENLKGGC (SEQ ID NO:781)	僅星形膠質細胞	-	-	ND
GSTENLKHGGC (SEQ ID NO:782)	-	-	-	-
STENLKHQGGC (SEQ ID NO:783)	+	-	+	ND
TENLKHQPGGC (SEQ ID NO:784)	+++	+++	++	+++
ENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:785)	++ 星形膠質細胞	+++	+++	++
CGGSKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:963)	-A	-	-	-
CGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:964)	+	-A	-	-A
CGGSKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:965)	-A	-A	+	-A
-: 陰性 +: 弱 ++: 中等 +++: 強 A: 星形膠質細胞染色				

**【0184】 實例7：接種Tau抗原之小鼠產生對Tau之效價。**

**【0185】** 在第0天、第14天及第28天向瑞士韋伯斯特雌性小鼠注射

25 μg 1αu狀免疫原(例如本文中之SEQ ID)及含25 μg QS21 (Deseri King)之PBS，每次注射總共200 μl。每隻小鼠皮下接受200 μl。在第21天及第35天對小鼠進行放血。

〔0186〕 儘管已在本文中描述本發明之各種特定實施例，但應理解，本發明不限於彼等明確實施例且在不偏離本發明之範疇及精神的情況下，熟習此項技術者可實現各種改變或修改。

序列

SEQ ID NO:01 - 1AUI10636-8

MAVIRQVIV MVDNAGTYGTI GDRKIQGGYIE MIIQDQKGDYID AGTAKISITQIE IYVVDGSIQVIG  
SPTSDAKSTIP YVAVVIVAVIV DKGAIQKQAA AQVIVVIVIVK YVAVVAVGTGD IYVSTVAVVAVG  
IVVQARMVSK SKDGTGSIIDK KAKGADGKIK IAVVPRGAAVIV GQKQANAVIR IYVAVVIVAVVAVK  
VIVVSSGVVIVK SGDRSGYSSP GSIQVIVGSRV RIVVSTVIVIVIV IYVAVVAVVAVV IYVAVVAVVAVVAVK  
SKIQVAVVIVM IYVAVVAVVAVV GSIQVIVAVVAVV GGGKVVQVIVK KVVVAVVAVVAVV CGSKVAVVAVVAVV  
VGGGSVQVIVY KVVVAVVAVVAVV KCGSVVAVVAVV KVVVAVVAVVAVV SVAVVAVVAVVAVV QSKVAVVAVVAVV  
VIVVAVVAVVAVVAVV VAVVAVVAVVAVVAVV NAKAVVAVVAVVAVV KVVVAVVAVVAVVAVV GVVAVVAVVAVVAVV VVSVAVVAVVAVVAVV  
VAVVAVVAVVAVVAVV VAVVAVVAVVAVVAVV

- QIVYKPV (SEQ ID NO:02)、
- QIVYKP (SEQ ID NO:03)、
- NIKIVP (SEQ ID NO:04)、
- NIKIVPG (SEQ ID NO:05)、
- IVPGGG (SEQ ID NO:06)、
- IVPGG (SEQ ID NO:07)、
- IKPGGG (SEQ ID NO:08)、
- IKPGG (SEQ ID NO:09)、
- KIVPGGG (SEQ ID NO:10)、
- KIVPGG (SEQ ID NO:11)、
- IQPGGG (SEQ ID NO:12)、
- IQPGG (SEQ ID NO:13)、

VQIINK (SEQ ID NO:14) 、  
VQIINKK (SEQ ID NO:15) 、  
VQIINKKL (SEQ ID NO:16) 、  
QIINK (SEQ ID NO:17) 、  
QIINKK (SEQ ID NO:18) 、  
QIINKKL (SEQ ID NO:19) 、  
QIVYKSV (SEQ ID NO:20) 、  
EIVYKSV (SEQ ID NO:21) 、  
EIVYKPV (SEQ ID NO:22) 、  
CNIKHVP (SEQ ID NO:23) 、  
CNIKHVPG (SEQ ID NO:24) 、  
EIVYKSP (SEQ ID NO:25) 、  
IVYKSPV (SEQ ID NO:26) 、  
IVYK (SEQ ID NO:27) 、  
VPGGGSVQIV (SEQ ID NO:28) 、  
PGGGSVQIV (SEQ ID NO:29) 、  
GGGSVQIV (SEQ ID NO:30) 、  
GGSVQIV (SEQ ID NO:31) 、  
GSVQIV (SEQ ID NO:32) 、  
SVQIV (SEQ ID NO:33) 、  
VQIV (SEQ ID NO:34) 、  
QIV (SEQ ID NO:35) 、  
PGGGSVQIVY (SEQ ID NO:36) 、

GGGSVQIVY (SEQ ID NO:37) 、  
GGSVQIVY (SEQ ID NO:38) 、  
GSVQIVY (SEQ ID NO:39) 、  
SVQIVY (SEQ ID NO:40) 、  
VQIVY (SEQ ID NO:41) 、  
QIVY (SEQ ID NO:42) 、  
IVY (SEQ ID NO:43) 、  
GGGSVQIVYK (SEQ ID NO:44) 、  
GGSVQIVYK (SEQ ID NO:45) 、  
GSVQIVYK (SEQ ID NO:46) 、  
SVQIVYK (SEQ ID NO:47) 、  
VQIVYK (SEQ ID NO:48) 、  
QIVYK (SEQ ID NO:49) 、  
VYK (SEQ ID NO:50) 、  
GGSVQIVYKP (SEQ ID NO:51) 、  
GSVQIVYKP (SEQ ID NO:52) 、  
SVQIVYKP (SEQ ID NO:53) 、  
VQIVYKP (SEQ ID NO:54) 、  
IVYKP (SEQ ID NO:55) 、  
VYKP (SEQ ID NO:56) 、  
YKP (SEQ ID NO:57) 、  
GSVQIVYKPV (SEQ ID NO:58) 、  
SVQIVYKPV (SEQ ID NO:59) 、

VQIVYKPV (SEQ ID NO:60) 、  
IVYKPV (SEQ ID NO:61) 、  
VYKPV (SEQ ID NO:62) 、  
YKPV (SEQ ID NO:63) 、  
KPV (SEQ ID NO:64) 、  
SVQIVYKPVD (SEQ ID NO:65) 、  
VQIVYKPVD (SEQ ID NO:66) 、  
QIVYKPVD (SEQ ID NO:67) 、  
IVYKPVD (SEQ ID NO:68) 、  
VYKPVD (SEQ ID NO:69) 、  
YKPVD (SEQ ID NO:70) 、  
KPVD (SEQ ID NO:71) 、  
PVD (SEQ ID NO:72) 、  
VQIVYKPVDL (SEQ ID NO:73) 、  
QIVYKPVDL (SEQ ID NO:74) 、  
IVYKPVDL (SEQ ID NO:75) 、  
VYKPVDL (SEQ ID NO:76) 、  
YKPVDL (SEQ ID NO:77) 、  
KPVDL (SEQ ID NO:78) 、  
PVDL (SEQ ID NO:79) 、  
VDL (SEQ ID NO:80) 、  
QIVYKPVDSL (SEQ ID NO:81) 、  
IVYKPVDSL (SEQ ID NO:82) 、

VYKPV DLS (SEQ ID NO:83) 、  
YKPV DLS (SEQ ID NO:84) 、  
KPV DLS (SEQ ID NO:85) 、  
PV DLS (SEQ ID NO:86) 、  
V DLS (SEQ ID NO:87) 、  
IVYKPV DLSK (SEQ ID NO:88) 、  
VYKPV DLSK (SEQ ID NO:89) 、  
YKPV DLSK (SEQ ID NO:90) 、  
KPV DLSK (SEQ ID NO:91) 、  
PV DLSK (SEQ ID NO:92) 、  
V DLSK (SEQ ID NO:93) 、  
VYKPV DLSKV (SEQ ID NO:94) 、  
YKPV DLSKV (SEQ ID NO:95) 、  
KPV DLSKV (SEQ ID NO:96) 、  
PV DLSKV (SEQ ID NO:97) 、  
V DLSKV (SEQ ID NO:98) 、  
YKPV DLSKVT (SEQ ID NO:99) 、  
KPV DLSKVT (SEQ ID NO:100) 、  
PV DLSKVT (SEQ ID NO:101) 、  
V DLSKVT (SEQ ID NO:102) 、  
AKTDHGAEIV (SEQ ID NO:103) 、  
KTDHGAEIV (SEQ ID NO:104) 、  
TDHGAEIV (SEQ ID NO:105) 、

DHGAEIV (SEQ ID NO:106) 、  
HGAEIV (SEQ ID NO:107) 、  
GAEIV (SEQ ID NO:108) 、  
AEIV (SEQ ID NO:109) 、  
EIV (SEQ ID NO:110) 、  
KTDHGAEIVY (SEQ ID NO:111) 、  
TDHGAEIVY (SEQ ID NO:112) 、  
DHGAEIVY (SEQ ID NO:113) 、  
HGAEIVY (SEQ ID NO:114) 、  
GAEIVY (SEQ ID NO:115) 、  
AEIVY (SEQ ID NO:116) 、  
EIVY (SEQ ID NO:117) 、  
TDHGAEIVYK (SEQ ID NO:118) 、  
DHGAEIVYK (SEQ ID NO:119) 、  
HGAEIVYK (SEQ ID NO: 120) 、  
GAEIVYK (SEQ ID NO: 121) 、  
AEIVYK (SEQ ID NO: 122) 、  
EIVYK (SEQ ID NO: 123) 、  
DHGAEIVYKS (SEQ ID NO: 124) 、  
HGAEIVYKS (SEQ ID NO: 125) 、  
GAEIVYKS (SEQ ID NO: 126) 、  
AEIVYKS (SEQ ID NO: 127) 、  
EIVYKS (SEQ ID NO: 128) 、

IVYKS (SEQ ID NO: 129) 、  
VYKS (SEQ ID NO: 130) 、  
YKS (SEQ ID NO: 131) 、  
HGAEIVYKSP (SEQ ID NO: 132) 、  
GAEIVYKSP (SEQ ID NO: 133) 、  
AEIVYKSP (SEQ ID NO: 134) 、  
IVYKSP (SEQ ID NO: 135) 、  
VYKSP (SEQ ID NO: 136) 、  
YKSP (SEQ ID NO: 137) 、  
KSP (SEQ ID NO: 138) 、  
GAEIVYKSPV (SEQ ID NO: 139) 、  
AEIVYKSPV (SEQ ID NO: 140) 、  
EIVYKSPV (SEQ ID NO: 141) 、  
VYKSPV (SEQ ID NO: 142) 、  
YKSPV (SEQ ID NO: 143) 、  
KSPV (SEQ ID NO: 144) 、  
SPV (SEQ ID NO: 145) 、  
AEIVYKSPVV (SEQ ID NO: 146) 、  
EIVYKSPVV (SEQ ID NO: 147) 、  
IVYKSPVV (SEQ ID NO: 148) 、  
VYKSPVV (SEQ ID NO: 149) 、  
YKSPVV (SEQ ID NO: 150) 、  
KSPVV (SEQ ID NO: 151) 、

SPVV (SEQ ID NO: 152) 、  
PVV (SEQ ID NO: 153) 、  
EIVYKSPVVS (SEQ ID NO: 154) 、  
IVYKSPVVS (SEQ ID NO: 155) 、  
VYKSPVVS (SEQ ID NO: 156) 、  
YKSPVVS (SEQ ID NO: 157) 、  
KSPVVS (SEQ ID NO: 158) 、  
SPVVS (SEQ ID NO: 159) 、  
VVS (SEQ ID NO: 160) 、  
IVYKSPVVSG (SEQ ID NO: 161) 、  
VYKSPVVSG (SEQ ID NO: 162) 、  
YKSPVVSG (SEQ ID NO: 163) 、  
KSPVVSG (SEQ ID NO: 164) 、  
SPVVSG (SEQ ID NO: 165) 、  
PVVSG (SEQ ID NO: 166) 、  
VYKSPVVSGD (SEQ ID NO: 167) 、  
YKSPVVSGD (SEQ ID NO: 168) 、  
KSPVVSGD (SEQ ID NO: 169) 、  
SPVVSGD (SEQ ID NO: 170) 、  
PVVSGD (SEQ ID NO: 171) 、  
VVSGD (SEQ ID NO: 172) 、  
YKSPVVSGDT (SEQ ID NO: 173) 、  
KSPVVSGDT (SEQ ID NO: 174) 、

SPVVSGDT (SEQ ID NO: 175) 、  
PVVSGDT (SEQ ID NO: 176) 、  
KSPVVSGDTS (SEQ ID NO: 177) 、  
SPVVSGDTS (SEQ ID NO: 178) 、  
PVVSGDTS (SEQ ID NO: 179) 、  
VVSGDTS (SEQ ID NO: 180) 、  
SPVVSGDTSP (SEQ ID NO: 181) 、  
PVVSGDTSP (SEQ ID NO: 182) 、  
VVSGDTSP (SEQ ID NO: 183) 、  
PVVSGDTSPR (SEQ ID NO: 184) 、  
HQPGGGKVQI (SEQ ID NO: 185) 、  
QPGGGKVQI (SEQ ID NO: 186) 、  
PGGGKVQI (SEQ ID NO: 187) 、  
GGGKVQI (SEQ ID NO: 188) 、  
GGKVQI (SEQ ID NO: 189) 、  
GKVQI (SEQ ID NO: 190) 、  
KVQI (SEQ ID NO: 191) 、  
VQI (SEQ ID NO: 192) 、  
QPGGGKVQII (SEQ ID NO: 193) 、  
PGGGKVQII (SEQ ID NO: 194) 、  
PGGGKVQII (SEQ ID NO: 195) 、  
GGGKVQII (SEQ ID NO: 196) 、  
GGKVQII (SEQ ID NO: 197) 、

GKVQII (SEQ ID NO: 198) 、  
KVQII (SEQ ID NO: 199) 、  
VQII (SEQ ID NO: 200) 、  
QII (SEQ ID NO: 201) 、  
PGGGKVQIIN (SEQ ID NO: 202) 、  
GGGKVQIIN (SEQ ID NO: 203) 、  
GGKVQIIN (SEQ ID NO: 204) 、  
GKVQIIN (SEQ ID NO: 205) 、  
KVQIIN (SEQ ID NO: 206) 、  
VQIIN (SEQ ID NO: 207) 、  
QIIN (SEQ ID NO: 208) 、  
IIN (SEQ ID NO: 209) 、  
GGGKVQIINK (SEQ ID NO: 210) 、  
GGKVQIINK (SEQ ID NO: 211) 、  
GKVQIINK (SEQ ID NO: 212) 、  
KVQIINK (SEQ ID NO: 213) 、  
IINK (SEQ ID NO: 214) 、  
INK (SEQ ID NO: 215) 、  
GGKVQIINKK (SEQ ID NO: 216) 、  
GKVQIINKK (SEQ ID NO: 217) 、  
KVQIINKK (SEQ ID NO: 218) 、  
IINKK (SEQ ID NO: 219) 、  
INKK (SEQ ID NO: 220) 、

NKK (SEQ ID NO: 221) 、  
GKVQIINKKL (SEQ ID NO: 222) 、  
KVQIINKKL (SEQ ID NO: 223) 、  
IINKKL (SEQ ID NO: 224) 、  
INKKL (SEQ ID NO: 225) 、  
NKKL (SEQ ID NO: 226) 、  
KKL (SEQ ID NO: 227) 、  
KVQIINKKLD (SEQ ID NO: 228) 、  
VQIINKKLD (SEQ ID NO: 229) 、  
QIINKKLD (SEQ ID NO: 230) 、  
IINKKLD (SEQ ID NO: 231) 、  
INKKLD (SEQ ID NO: 232) 、  
NKKLD (SEQ ID NO: 233) 、  
KKLD (SEQ ID NO: 234) 、  
VQIINKKLDL (SEQ ID NO: 235) 、  
QIINKKLDL (SEQ ID NO: 236) 、  
IINKKLDL (SEQ ID NO: 237) 、  
INKKLDL (SEQ ID NO: 238) 、  
NKKLDL (SEQ ID NO: 239) 、  
KKLDL (SEQ ID NO: 240) 、  
QIINKKLDLS (SEQ ID NO: 241) 、  
IINKKLDLS (SEQ ID NO: 242) 、  
INKKLDLS (SEQ ID NO: 243) 、

NKKLDLS (SEQ ID NO: 244) 、  
KKLDLS (SEQ ID NO: 245) 、  
IINKKLDLSN (SEQ ID NO: 246) 、  
INKKLDLSN (SEQ ID NO: 247) 、  
NKKLDLSN (SEQ ID NO: 248) 、  
KKLDLSN (SEQ ID NO: 249) 、  
INKKLDLSNV (SEQ ID NO: 250) 、  
NKKLDLSNV (SEQ ID NO: 251) 、  
KKLDLSNV (SEQ ID NO: 252) 、  
NKKLDLSNVQ (SEQ ID NO: 253) 、  
KKLDLSNVQ (SEQ ID NO: 254) 、  
KKLDLSNVQS (SEQ ID NO: 255) 、  
SKCGSKDNIK (SEQ ID NO: 256) 、  
KCGSKDNIK (SEQ ID NO: 257) 、  
CGSKDNIK (SEQ ID NO: 258) 、  
SKDNIK (SEQ ID NO: 259) 、  
KDNIK (SEQ ID NO: 260) 、  
DNIK (SEQ ID NO: 261) 、  
NIK (SEQ ID NO: 262) 、  
KCGSKDNIKH (SEQ ID NO: 263) 、  
CGSKDNIKH (SEQ ID NO: 264) 、  
SKDNIKH (SEQ ID NO: 265) 、  
KDNIKH (SEQ ID NO: 266) 、

DNIKH (SEQ ID NO: 267) 、  
NIKH (SEQ ID NO: 268) 、  
IKH (SEQ ID NO: 269) 、  
CGSKDNIKHV (SEQ ID NO: 270) 、  
SKDNIKHV (SEQ ID NO: 271) 、  
KDNIKHV (SEQ ID NO: 272) 、  
DNIKHV (SEQ ID NO: 273) 、  
NIKHV (SEQ ID NO: 274) 、  
IKHV (SEQ ID NO: 275) 、  
KHV (SEQ ID NO: 276) 、  
SKDNIKHVP (SEQ ID NO: 277) 、  
KDNIKHVP (SEQ ID NO: 278) 、  
DNIKHVP (SEQ ID NO: 279) 、  
IKHVP (SEQ ID NO: 280) 、  
KHVP (SEQ ID NO: 281) 、  
HVP (SEQ ID NO: 282) 、  
SKDNIKHVPG (SEQ ID NO: 283) 、  
KDNIKHVPG (SEQ ID NO: 284) 、  
DNIKHVPG (SEQ ID NO: 285) 、  
IKHVPG (SEQ ID NO: 286) 、  
KHVPG (SEQ ID NO: 287) 、  
HVPG (SEQ ID NO: 288) 、  
VPG (SEQ ID NO: 289) 、

KDNIKHVPPGG (SEQ ID NO: 290) 、  
DNIKHVPPGG (SEQ ID NO: 291) 、  
NIKHVPPGG (SEQ ID NO: 292) 、  
IKHVPPGG (SEQ ID NO: 293) 、  
PPGG (SEQ ID NO: 294) 、  
DNIKHVPPGGG (SEQ ID NO: 295) 、  
NIKHVPPGGG (SEQ ID NO: 296) 、  
IKHVPPGGG (SEQ ID NO: 297) 、  
VPPGGG (SEQ ID NO: 298) 、  
PPGGG (SEQ ID NO: 299) 、  
NIKHVPPGGGS (SEQ ID NO: 300) 、  
IKHVPPGGGS (SEQ ID NO: 301) 、  
KHVPPGGGS (SEQ ID NO: 302) 、  
HVPGGGS (SEQ ID NO: 303) 、  
VPPGGGS (SEQ ID NO: 304) 、  
PPGGGS (SEQ ID NO: 305) 、  
GGGS (SEQ ID NO: 306) 、  
IKHVPPGGGSV (SEQ ID NO: 307) 、  
KHVPPGGGSV (SEQ ID NO: 308) 、  
HVPGGGSV (SEQ ID NO: 309) 、  
VPPGGGSV (SEQ ID NO: 310) 、  
PPGGGSV (SEQ ID NO: 311) 、  
GGGSV (SEQ ID NO: 312) 、

KHVPGGGSVQ (SEQ ID NO: 313) 、  
HVPGGGSVQ (SEQ ID NO: 314) 、  
VPGGGGSVQ (SEQ ID NO: 315) 、  
PGGGGSVQ (SEQ ID NO: 316) 、  
GGGSVQ (SEQ ID NO: 317) 、  
HVPGGGSVQI (SEQ ID NO: 318) 、  
VPGGGGSVQI (SEQ ID NO: 319) 、  
PGGGGSVQI (SEQ ID NO: 320) 、  
GGSVQIVYKS (SEQ ID NO: 321) 、  
GSVQIVYKS (SEQ ID NO: 322) 、  
SVQIVYKS (SEQ ID NO: 323) 、  
VQIVYKS (SEQ ID NO: 324) 、  
QIVYKS (SEQ ID NO: 325) 、  
GSVQIVYKSV (SEQ ID NO: 326) 、  
SVQIVYKSV (SEQ ID NO: 327) 、  
VQIVYKSV (SEQ ID NO: 328) 、  
IVYKSV (SEQ ID NO: 329) 、  
VYKSV (SEQ ID NO: 330) 、  
YKSV (SEQ ID NO: 331) 、  
KSV (SEQ ID NO: 332) 、  
SVQIVYKSVD (SEQ ID NO: 333) 、  
VQIVYKSVD (SEQ ID NO: 334) 、  
QIVYKSVD (SEQ ID NO: 335) 、

IVYKSVD (SEQ ID NO: 336) 、  
VYKSVD (SEQ ID NO: 337) 、  
YKSVD (SEQ ID NO: 338) 、  
KSVD (SEQ ID NO: 339) 、  
SVD (SEQ ID NO: 340) 、  
VQIVYKSVDL (SEQ ID NO: 341) 、  
QIVYKSVDL (SEQ ID NO: 342) 、  
IVYKSVDL (SEQ ID NO: 343) 、  
VYKSVDL (SEQ ID NO: 344) 、  
YKSVDL (SEQ ID NO: 345) 、  
KSVDL (SEQ ID NO: 346) 、  
SVDL (SEQ ID NO: 347) 、  
QIVYKSVDLS (SEQ ID NO: 348) 、  
IVYKSVDLS (SEQ ID NO: 349) 、  
VYKSVDLS (SEQ ID NO: 350) 、  
YKSVDLS (SEQ ID NO: 351) 、  
KSVDLS (SEQ ID NO: 352) 、  
SVDLS (SEQ ID NO: 353) 、  
IVYKSVDLSK (SEQ ID NO: 354) 、  
VYKSVDLSK (SEQ ID NO: 355) 、  
YKSVDLSK (SEQ ID NO: 356) 、  
KSVDLSK (SEQ ID NO: 357) 、  
SVDLSK (SEQ ID NO: 358) 、

VYKSVDLSKV (SEQ ID NO: 359) 、  
YKSVDLSKV (SEQ ID NO: 360) 、  
KSVDLSKV (SEQ ID NO: 361) 、  
SVDLSKV (SEQ ID NO: 362) 、  
YKSVDLSKVT (SEQ ID NO: 363) 、  
KSVDLSKVT (SEQ ID NO: 364) 、  
SVDLSKVT (SEQ ID NO: 365) 、  
HGAEIVYKSV (SEQ ID NO: 366) 、  
GAEIVYKSV (SEQ ID NO: 367) 、  
AEIVYKSV (SEQ ID NO: 368) 、  
GAEIVYKSVV (SEQ ID NO: 369) 、  
AEIVYKSVV (SEQ ID NO: 370) 、  
EIVYKSVV (SEQ ID NO: 371) 、  
IVYKSVV (SEQ ID NO: 372) 、  
VYKSVV (SEQ ID NO: 373) 、  
YKSVV (SEQ ID NO: 374) 、  
KSVV (SEQ ID NO: 375) 、  
SVV (SEQ ID NO: 376) 、  
AEIVYKSVVS (SEQ ID NO: 377) 、  
EIVYKSVVS (SEQ ID NO: 378) 、  
IVYKSVVS (SEQ ID NO: 379) 、  
VYKSVVS (SEQ ID NO: 380) 、  
YKSVVS (SEQ ID NO: 381) 、

KSVVS (SEQ ID NO: 382) 、  
SVVS (SEQ ID NO: 383) 、  
EIVYKSVVSG (SEQ ID NO: 384) 、  
IVYKSVVSG (SEQ ID NO: 385) 、  
VYKSVVSG (SEQ ID NO: 386) 、  
YKSVVSG (SEQ ID NO: 387) 、  
KSVVSG (SEQ ID NO: 388) 、  
SVVSG (SEQ ID NO: 389) 、  
VVSG (SEQ ID NO: 390) 、  
IVYKSVVSGD (SEQ ID NO: 391) 、  
VYKSVVSGD (SEQ ID NO: 392) 、  
YKSVVSGD (SEQ ID NO: 393) 、  
KSVVSGD (SEQ ID NO: 394) 、  
SVVSGD (SEQ ID NO: 395) 、  
VYKSVVSGDT (SEQ ID NO: 396)  
YKSVVSGDT (SEQ ID NO: 397) 、  
KSVVSGDT (SEQ ID NO: 398) 、  
SVVSGDT (SEQ ID NO: 399) 、  
VVSGDT (SEQ ID NO: 400) 、  
YKSVVSGDTS (SEQ ID NO: 401) 、  
KSVVSGDTS (SEQ ID NO: 402) 、  
SVVSGDTS (SEQ ID NO: 403) 、  
KSVVSGDTSP (SEQ ID NO: 404) 、

SVVSGDTSPR (SEQ ID NO: 405) 、  
VVSGDTSPR (SEQ ID NO: 406) 、  
DHGAEIVYKP (SEQ ID NO: 407) 、  
HGAEIVYKP (SEQ ID NO: 408) 、  
GAEIVYKP (SEQ ID NO: 409) 、  
AEIVYKP (SEQ ID NO: 410) 、  
EIVYKP (SEQ ID NO: 411) 、  
HGAEIVYKPV (SEQ ID NO: 412) 、  
GAEIVYKPV (SEQ ID NO: 413) 、  
AEIVYKPV (SEQ ID NO: 414) 、  
GAEIVYKPVV (SEQ ID NO: 415) 、  
AEIVYKPVV (SEQ ID NO: 416) 、  
EIVYKPVV (SEQ ID NO: 417) 、  
IVYKPVV (SEQ ID NO: 418) 、  
VYKPVV (SEQ ID NO: 419) 、  
YKPVV (SEQ ID NO: 420) 、  
KPVV (SEQ ID NO: 421) 、  
AEIVYKPVVS (SEQ ID NO: 422) 、  
EIVYKPVVS (SEQ ID NO: 423) 、  
IVYKPVVS (SEQ ID NO: 424) 、  
VYKPVVS (SEQ ID NO: 425) 、  
YKPVVS (SEQ ID NO: 426) 、  
KPVVS (SEQ ID NO: 427) 、

PVVS (SEQ ID NO: 428) 、  
EIVYKPVVSG (SEQ ID NO: 429) 、  
IVYKPVVSG (SEQ ID NO: 430) 、  
VYKPVVSG (SEQ ID NO: 431) 、  
YKPVVSG (SEQ ID NO: 432) 、  
KPVVSG (SEQ ID NO: 433) 、  
VVSG (SEQ ID NO: 434) 、  
IVYKPVVSGD (SEQ ID NO: 435) 、  
VYKPVVSGD (SEQ ID NO: 436) 、  
YKPVVSGD (SEQ ID NO: 437) 、  
KPVVSGD (SEQ ID NO: 438) 、  
VYKPVVSGDT (SEQ ID NO: 439) 、  
YKPVVSGDT (SEQ ID NO: 440) 、  
KPVVSGDT (SEQ ID NO: 441) 、  
YKPVVSGDTS (SEQ ID NO: 442) 、  
KPVVSGDTSP (SEQ ID NO: 443) 、  
CNIK (SEQ ID NO: 444) 、  
CNIKH (SEQ ID NO: 445) 、  
CNIKHV (SEQ ID NO: 446) 、  
CNIKHVPGG (SEQ ID NO: 447) 、  
CNIKHVPGGG (SEQ ID NO: 448) 、  
EAAGHVTQC (SEQ ID NO: 449) 、  
EAAGHVTQAR (SEQ ID NO: 450) 、

AAGHVVTQAC (SEQ ID NO: 451) 、  
AGHVVTQARC (SEQ ID NO: 452) 、  
AGHVVTQAR (SEQ ID NO: 453) 、  
GYTMHQD (SEQ ID NO: 454) 、  
QGGYTMHC (SEQ ID NO: 455) 、  
QGGYTMHQD (SEQ ID NO: 456) 、  
GGYTMHQC (SEQ ID NO: 457) 、  
ENLKHQPGGG (SEQ ID NO: 458) 、  
NLKHQPGGG (SEQ ID NO: 459) 、  
LKHQPGGG (SEQ ID NO: 460) 、  
KHQPGGG (SEQ ID NO: 461) 、  
QPGGG (SEQ ID NO: 462) 、  
TENLKHQPGG (SEQ ID NO: 463) 、  
ENLKHQPGG (SEQ ID NO: 464) 、  
NLKHQPGG (SEQ ID NO: 465) 、  
LKHQPGG (SEQ ID NO: 466) 、  
KHQPGG (SEQ ID NO: 467) 、  
QPGG (SEQ ID NO: 468) 、  
TENLKHQPG (SEQ ID NO: 469) 、  
ENLKHQPG (SEQ ID NO: 470) 、  
NLKHQPG (SEQ ID NO: 471) 、  
LKHQPG (SEQ ID NO: 472) 、  
KHQPG (SEQ ID NO: 473) 、

HQPG (SEQ ID NO: 474) 、  
QPG (SEQ ID NO: 475) 、  
TENLKHQP (SEQ ID NO: 476) 、  
ENLKHQP (SEQ ID NO: 477) 、  
NLKHQP (SEQ ID NO: 478) 、  
LKHQP (SEQ ID NO: 479) 、  
KHQP (SEQ ID NO: 480) 、  
HQP (SEQ ID NO: 481) 、  
TENLKHQ (SEQ ID NO: 482) 、  
ENLKHQ (SEQ ID NO: 483) 、  
NLKHQ (SEQ ID NO: 484) 、  
LKHQ (SEQ ID NO: 485) 、  
KHQ (SEQ ID NO: 486) 、  
TENLKH (SEQ ID NO: 487) 、  
ENLKH (SEQ ID NO: 488) 、  
NLKH (SEQ ID NO: 489) 、  
LKH (SEQ ID NO: 490) 、  
TENLK (SEQ ID NO: 491) 、  
ENLK (SEQ ID NO: 492) 、  
NLK (SEQ ID NO: 493) 、  
TENL (SEQ ID NO: 494) 、  
ENL (SEQ ID NO: 495) 、  
TEN (SEQ ID NO: 496) 、

KDNI (SEQ ID NO: 497) 、  
DNI (SEQ ID NO: 498) 、  
KDN (SEQ ID NO: 499) 、  
IKHVGGG (SEQ ID NO: 500) 、  
IKHVGG (SEQ ID NO: 501) 、  
IKHVG (SEQ ID NO: 502) 、  
KHVGGG (SEQ ID NO: 503) 、  
KHVGG (SEQ ID NO: 504) 、  
KHVG (SEQ ID NO: 505) 、  
GNIHHKPGGG (SEQ ID NO: 506) 、  
NIHHKPGGG (SEQ ID NO: 507) 、  
IHHKPGGG (SEQ ID NO: 508) 、  
HHKPGGG (SEQ ID NO: 509) 、  
KPGGG (SEQ ID NO: 510) 、  
LGNIHHKPGG (SEQ ID NO: 511) 、  
GNIHHKPGG (SEQ ID NO: 512) 、  
NIHHKPGG (SEQ ID NO: 513) 、  
IHHKPGG (SEQ ID NO: 514) 、  
HHKPGG (SEQ ID NO: 515) 、  
KPGG (SEQ ID NO: 516) 、  
LGNIHHKPG (SEQ ID NO: 517) 、  
GNIHHKPG (SEQ ID NO: 518) 、  
NIHHKPG (SEQ ID NO: 519) 、

IHHKPG (SEQ ID NO: 520) 、  
HHKPG (SEQ ID NO: 521) 、  
HKPG (SEQ ID NO: 522) 、  
KPG (SEQ ID NO: 523) 、  
LGNIHHKP (SEQ ID NO: 524) 、  
GNIHHKP (SEQ ID NO: 525) 、  
NIHHKP (SEQ ID NO: 526) 、  
IHHKP (SEQ ID NO: 527) 、  
HHKP (SEQ ID NO: 528) 、  
HKP (SEQ ID NO: 529) 、  
LGNIHHK (SEQ ID NO: 530) 、  
GNIHHK (SEQ ID NO: 531) 、  
NIHHK (SEQ ID NO: 532) 、  
IHHK (SEQ ID NO: 533) 、  
HHK (SEQ ID NO: 534) 、  
LGNIHH (SEQ ID NO: 535) 、  
GNIHH (SEQ ID NO: 536) 、  
NIHH (SEQ ID NO: 537) 、  
IHH (SEQ ID NO: 538) 、  
LGNIH (SEQ ID NO: 539) 、  
GNIH (SEQ ID NO: 540) 、  
NIH (SEQ ID NO: 541) 、  
LGNI (SEQ ID NO: 542) 、

GNI (SEQ ID NO: 543) 、  
LGN (SEQ ID NO: 544) 、  
DNITHVPGGG (SEQ ID NO: 545) 、  
NITHVPGGG (SEQ ID NO: 546) 、  
ITHVPGGG (SEQ ID NO: 547) 、  
THVPGGG (SEQ ID NO: 548) 、  
LDNITHVPGG (SEQ ID NO: 549) 、  
DNITHVPGG (SEQ ID NO: 550) 、  
NITHVPGG (SEQ ID NO: 551) 、  
ITHVPGG (SEQ ID NO: 552) 、  
THVPGG (SEQ ID NO: 553) 、  
LDNITHVPG (SEQ ID NO: 554) 、  
DNITHVPG (SEQ ID NO: 555) 、  
NITHVPG (SEQ ID NO: 556) 、  
ITHVPG (SEQ ID NO: 557) 、  
THVPG (SEQ ID NO: 558) 、  
HVPG (SEQ ID NO: 559) 、  
VPG (SEQ ID NO: 560) 、  
LDNITHVP (SEQ ID NO: 561) 、  
DNITHVP (SEQ ID NO: 562) 、  
NITHVP (SEQ ID NO: 563) 、  
ITHVP (SEQ ID NO: 564) 、  
THVP (SEQ ID NO: 565) 、

LDNITHV (SEQ ID NO: 566) 、  
DNITHV (SEQ ID NO: 567) 、  
NITHV (SEQ ID NO: 568) 、  
ITHV (SEQ ID NO: 569) 、  
THV (SEQ ID NO: 570) 、  
LDNITH (SEQ ID NO: 571) 、  
DNITH (SEQ ID NO: 572) 、  
NITH (SEQ ID NO: 573) 、  
ITH (SEQ ID NO: 574) 、  
LDNIT (SEQ ID NO: 575) 、  
DNIT (SEQ ID NO: 576) 、  
NIT (SEQ ID NO: 577) 、  
LDNI (SEQ ID NO: 578) 、  
LDN (SEQ ID NO: 579) 、  
KNVKSKIGST (SEQ ID NO: 580) 、  
NVKSKIGST (SEQ ID NO: 581) 、  
VKSKIGST (SEQ ID NO: 582) 、  
KSKIGST (SEQ ID NO: 583) 、  
SKIGST (SEQ ID NO: 584) 、  
KIGST (SEQ ID NO: 585) 、  
IGST (SEQ ID NO: 586) 、  
GST (SEQ ID NO: 587) 、  
NVKSKIGSTE (SEQ ID NO: 588) 、

VKSKIGSTE (SEQ ID NO: 589) 、  
KSKIGSTE (SEQ ID NO: 590) 、  
SKIGSTE (SEQ ID NO: 591) 、  
KIGSTE (SEQ ID NO: 592) 、  
IGSTE (SEQ ID NO: 593) 、  
GSTE (SEQ ID NO: 594) 、  
STE (SEQ ID NO: 595) 、  
VKSKIGSTEN (SEQ ID NO: 596) 、  
KSKIGSTEN (SEQ ID NO: 597) 、  
SKIGSTEN (SEQ ID NO: 598) 、  
KIGSTEN (SEQ ID NO: 599) 、  
IGSTEN (SEQ ID NO: 600) 、  
GSTEN (SEQ ID NO: 601) 、  
STEN (SEQ ID NO: 602) 、  
KSKIGSTENL (SEQ ID NO: 603) 、  
SKIGSTENL (SEQ ID NO: 604) 、  
KIGSTENL (SEQ ID NO: 605) 、  
IGSTENL (SEQ ID NO: 606) 、  
GSTENL (SEQ ID NO: 607) 、  
STENL (SEQ ID NO: 608) 、  
SKIGSTENLK (SEQ ID NO: 609) 、  
KIGSTENLK (SEQ ID NO: 610) 、  
IGSTENLK (SEQ ID NO: 611) 、

GSTENLK (SEQ ID NO: 612) 、  
STENLK (SEQ ID NO: 613) 、  
KIGSTENLKH (SEQ ID NO: 614) 、  
IGSTENLKH (SEQ ID NO: 615) 、  
GSTENLKH (SEQ ID NO: 616) 、  
STENLKH (SEQ ID NO: 617) 、  
IGSTENLKHQ (SEQ ID NO: 618) 、  
GSTENLKHQ (SEQ ID NO: 619) 、  
STENLKHQ (SEQ ID NO: 620) 、  
GSTENLKHQP (SEQ ID NO: 621) 、  
STENLKHQP (SEQ ID NO: 622) 、  
STENLKHQPG (SEQ ID NO: 623) 、  
SNVQSKCGSK (SEQ ID NO: 624) 、  
NVQSKCGSK (SEQ ID NO: 625) 、  
VQSKCGSK (SEQ ID NO: 626) 、  
QSKCGSK (SEQ ID NO: 627) 、  
SKCGSK (SEQ ID NO: 628) 、  
KCGSK (SEQ ID NO: 629) 、  
CGSK (SEQ ID NO: 630) 、  
GSK (SEQ ID NO: 631) 、  
NVQSKCGSKD (SEQ ID NO: 632) 、  
VQSKCGSKD (SEQ ID NO: 633) 、  
QSKCGSKD (SEQ ID NO: 634) 、

SKCGSKD (SEQ ID NO: 635) 、  
KCGSKD (SEQ ID NO: 636) 、  
CGSKD (SEQ ID NO: 637) 、  
GSKD (SEQ ID NO: 638) 、  
SKD (SEQ ID NO: 639) 、  
VQSKCGSKDN (SEQ ID NO: 640) 、  
QSKCGSKDN (SEQ ID NO: 641) 、  
SKCGSKDN (SEQ ID NO: 642) 、  
KCGSKDN (SEQ ID NO: 643) 、  
CGSKDN (SEQ ID NO: 644) 、  
GSKDN (SEQ ID NO: 645) 、  
SKDN (SEQ ID NO: 646) 、  
QSKCGSKDNI (SEQ ID NO: 647) 、  
SKCGSKDNI (SEQ ID NO: 648) 、  
KCGSKDNI (SEQ ID NO: 649) 、  
CGSKDNI (SEQ ID NO: 650) 、  
GSKDNI (SEQ ID NO: 651) 、  
SKDNI (SEQ ID NO: 652) 、  
GSKDNIKH (SEQ ID NO: 653) 、  
GSKDNIKHV (SEQ ID NO: 654) 、  
GSKDNIKHVP (SEQ ID NO: 655) 、  
SKVTSKCGSL (SEQ ID NO: 656) 、  
KVTSKCGSL (SEQ ID NO: 657) 、

VTSKCGSL (SEQ ID NO: 658) 、  
TSKCGSL (SEQ ID NO: 659) 、  
SKCGSL (SEQ ID NO: 660) 、  
KCGSL (SEQ ID NO: 661) 、  
CGSL (SEQ ID NO: 662) 、  
GSL (SEQ ID NO: 663) 、  
KVTSKCGSLG (SEQ ID NO: 664) 、  
VTSKCGSLG (SEQ ID NO: 665) 、  
TSKCGSLG (SEQ ID NO: 666) 、  
SKCGSLG (SEQ ID NO: 667) 、  
KCGSLG (SEQ ID NO: 668) 、  
CGSLG (SEQ ID NO: 669) 、  
GSLG (SEQ ID NO: 670) 、  
SLG (SEQ ID NO: 671) 、  
VTSKCGSLGN (SEQ ID NO: 672) 、  
TSKCGSLGN (SEQ ID NO: 673) 、  
SKCGSLGN (SEQ ID NO: 674) 、  
KCGSLGN (SEQ ID NO: 675) 、  
CGSLGN (SEQ ID NO: 676) 、  
GSLGN (SEQ ID NO: 677) 、  
SLGN (SEQ ID NO: 678) 、  
TSKCGSLGNI (SEQ ID NO: 679) 、  
SKCGSLGNI (SEQ ID NO: 680) 、

KCGSLGNI (SEQ ID NO: 681) 、  
CGSLGNI (SEQ ID NO: 682) 、  
GSLGNI (SEQ ID NO: 683) 、  
SLGNI (SEQ ID NO: 684) 、  
SKCGSLGNIH (SEQ ID NO: 685) 、  
KCGSLGNIH (SEQ ID NO: 686) 、  
CGSLGNIH (SEQ ID NO: 687) 、  
GSLGNIH (SEQ ID NO: 688) 、  
SLGNIH (SEQ ID NO: 689) 、  
KCGSLGNIHH (SEQ ID NO: 690) 、  
CGSLGNIHH (SEQ ID NO: 691) 、  
GSLGNIHH (SEQ ID NO: 692) 、  
SLGNIHH (SEQ ID NO: 693) 、  
CGSLGNIHHK (SEQ ID NO: 694) 、  
GSLGNIHHK (SEQ ID NO: 695) 、  
SLGNIHHK (SEQ ID NO: 696) 、  
GSLGNIHHKP (SEQ ID NO: 697) 、  
SLGNIHHKP (SEQ ID NO: 698) 、  
SLGNIHHKPG (SEQ ID NO: 699) 、  
DRVQSKIGSL (SEQ ID NO: 700) 、  
RVQSKIGSL (SEQ ID NO: 701) 、  
VQSKIGSL (SEQ ID NO: 702) 、  
QSKIGSL (SEQ ID NO: 703) 、

SKIGSL (SEQ ID NO: 704) 、  
KIGSL (SEQ ID NO: 705) 、  
IGSL (SEQ ID NO: 706) 、  
RVQSKIGSLD (SEQ ID NO: 707) 、  
VQSKIGSLD (SEQ ID NO: 708) 、  
QSKIGSLD (SEQ ID NO: 709) 、  
SKIGSLD (SEQ ID NO: 710) 、  
KIGSLD (SEQ ID NO: 711) 、  
IGSLD (SEQ ID NO: 712) 、  
GSLD (SEQ ID NO: 713) 、  
SLD (SEQ ID NO: 714) 、  
VQSKIGSLDN (SEQ ID NO: 715) 、  
QSKIGSLDN (SEQ ID NO: 716) 、  
SKIGSLDN (SEQ ID NO: 717) 、  
KIGSLDN (SEQ ID NO: 718) 、  
IGSLDN (SEQ ID NO: 719) 、  
GSLDN (SEQ ID NO: 720) 、  
SLDN (SEQ ID NO: 721) 、  
QSKIGSLDNI (SEQ ID NO: 722) 、  
SKIGSLDNI (SEQ ID NO: 723) 、  
KIGSLDNI (SEQ ID NO: 724) 、  
IGSLDNI (SEQ ID NO: 725) 、  
GSLDNI (SEQ ID NO: 726) 、

SKIGSLDNIT (SEQ ID NO: 727) 、

KIGSLDNIT (SEQ ID NO: 728)

IGSLDNIT (SEQ ID NO: 729) 、

GSLDNIT (SEQ ID NO: 730) 、

SLDNIT (SEQ ID NO: 731) 、

KIGSLDNITH (SEQ ID NO: 732) 、

IGSLDNITH (SEQ ID NO: 733) 、

GSLDNITH (SEQ ID NO: 734) 、

SLDNITH (SEQ ID NO: 735) 、

IGSLDNITHV (SEQ ID NO: 736) 、

GSLDNITHV (SEQ ID NO: 737) 、

SLDNITHV (SEQ ID NO: 738) 、

GSLDNITHVP (SEQ ID NO: 739) 、

SLDNITHVP (SEQ ID NO: 740) 、

SLDNITHVPG (SEQ ID NO: 741) 、

Lys Xaa<sub>1</sub> Xaa<sub>2</sub> Ser Xaa<sub>3</sub> Xaa<sub>4</sub> Asn Xaa<sub>5</sub> Xaa<sub>6</sub> His (SEQ ID NO: 742) 、

其中

Xaa<sub>1</sub>為I或C；

Xaa<sub>2</sub>為G；

Xaa<sub>3</sub>為T、K或L，

Xaa<sub>4</sub>為E、D或G，

Xaa<sub>5</sub>為L或I，

Xaa<sub>6</sub>為K、H或T。

Arg-Val-Arg-Arg (SEQ ID NO: 743)、

Gly-Ala-Gly-Ala (SEQ ID NO: 744)、

Ala-Gly-Ala-Gly (SEQ ID NO: 745)、

Lys-Gly-Lys-Gly (SEQ ID NO: 746)、

Lys Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>7</sub> Ser Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>7</sub> Asn Xaa<sub>7</sub> Xaa<sub>8</sub> His (SEQ ID NO: 747)、

其中

Xaa<sub>7</sub>為任何胺基酸，且

Xaa<sub>8</sub>為K或543H。

Xaa<sub>9</sub> Ile Val Tyr Lys Xaa<sub>10</sub> (SEQ ID NO: 748)、

其中

Xaa<sub>9</sub>為Gln或Glu，及

Xaa<sub>10</sub>為Ser或Pro。

Ser Lys Xaa<sub>11</sub> Gly Ser (SEQ ID NO: 749)、

其中

Xaa<sub>11</sub>為I或C。

SEQ ID NO:750 - Tau P10636-1、

MAAKPRQDQGV MFDNAGTYGI GDRKIDQGGYI MIQDQI:GDND AGIJKSPTQT  
 PFDGSDQPG SKTSDAKSTP TADVVAPIV DEGAPGKQAA AQPPIKIPK  
 TTAAGAGIGD TPTADKAAAG DVVQI:PKSEK VVQMG:TRKP GPPELSIQTM  
 SEMPGAPITJP KGPRAIRQP SGTEPIHNDG GRDAPITJKI QITGNDIQG  
 PPKGAGGKI RPKSKIVDI DRDVIDESSIQ DSPSKASPA QDGRIPQIAA  
 RAVTSTPGIP AEGAITP:VDI T:SKVSTKIP ASIPDGP:SVG RAKGQDAPTA  
 P:PIV:KIPFN VQK:QANSDI: D:GRADIPGA PGEPIKARGP S:G:PIK:AD  
 T:PI:SKQPA AAPRGKIP:SR VPQI:KARMVS KSKDGTGSND KKAKTSTRSS  
 AKT:KND:CI SPKIP:IPGSS DPTIQPSSPA VCP:PI:SSIPK YVSSV:SRIG  
 SSGAKIMKIK GADGKIP:IAI PRGAAPPGQK GQANA:TRIPA KIP:PA:KIP  
 SSG:PI:KSGD RSGYSSIPGSP GIPGSRSRIP S:PI:PI:TRKP KKVAVVIRIP  
 KSI:SSAKSRI QIP:VIM:DI KNVKSKIGSI INTKIQP:GG KVQITNKKID  
 LSNVQSKCGS KDNIKIIV:GG GSVQIVYKIP DI:SKV:TSKCG S:GNITDKIPG  
 GGQV:VKS:K T:DKDRVQSK T:GSTDNT:IV PGGGNKK:KI D:K:PI:NAK  
 AKITD:G:IV YKSI:V:SGDI SPRID:SNVSS T:GSTDMVDSI QIAITAD:VS  
 ASTAKQGI

MTBRJK1 (SEQ ID NO: 751):

QTA.PVPMPDLK.NVKS.KIGS.TENLKH.QPGGGK

MTBRJK2 , (SEQ ID NO: 752):

VQINKKLDLSNVQSKCGSKDNIKIIVPGGGGS

MTBRJK3 , (SEQ ID NO: 753)

VQIVYKPVDSLKVTSKCGSLGNITIK.PGGGQ

MTBRJK4 , (SEQ ID NO: 754)

VEVKSEKLDLDFKDRVQSKIGSLDNTIIVPGGGN

PDLK.NVKS (SEQ ID NO: 755) 、

DLK.NVKS.K (SEQ ID NO: 756) 、

LK.NVKS.KI (SEQ ID NO: 757) 、

K.NVKS.KIG (SEQ ID NO: 758) 、

NVKS.KIGS (SEQ ID NO: 759) 、

LDLSNVQS (SEQ ID NO: 760) 、

DLSNVQSK (SEQ ID NO: 761) 、

LSNVQSKC (SEQ ID NO: 762) 、

SNVQSKCG	(SEQ ID NO: 763) 、
NVQSKCGS	(SEQ ID NO: 764) 、
VDLSKVTS	(SEQ ID NO: 765) 、
DLSKVTSK	(SEQ ID NO: 766) 、
LSKVTSKC	(SEQ ID NO: 767) 、
SKVTSKCG	(SEQ ID NO: 768) 、
KVTSKCGS	(SEQ ID NO: 769) 、
VTSKCGSL	(SEQ ID NO: 770) 、
LDFKDRVQ	(SEQ ID NO: 771) 、
DFKDRVQS	(SEQ ID NO: 772) 、
FKDRVQSK	(SEQ ID NO: 773) 、
KDRVQSKI	(SEQ ID NO: 774) 、
DRVQSKIG	(SEQ ID NO: 775) 、
RVQSKIGS	(SEQ ID NO: 776) 、
VKSKIGSTEGGC	(SEQ ID NO: 777) 、
KSKIGSTEGGC	SEQ ID NO: 778) 、
SKIGSTENGGC	(SEQ ID NO: 779) 、
KIGSTENLGGC	(SEQ ID NO: 780) 、
IGSTENLKGCC	(SEQ ID NO: 781) 、
GSTENLKHGGC	(SEQ ID NO: 782) 、
STENLKHQGGC	(SEQ ID NO: 783) 、
TENLKHQPGGC	(SEQ ID NO: 784) 、
ENLKHQPGGGC	(SEQ ID NO: 785) 、

VKSKIGSTGGC (SEQ ID NO: 786) 、  
PDLKNVKSGGC (SEQ ID NO: 787) 、  
DLKNVKSKEGGC (SEQ ID NO: 788) 、  
LKNVKSKEGGC (SEQ ID NO: 789) 、  
KNVKSKEGGC (SEQ ID NO: 790) 、  
NVKSKEGGC (SEQ ID NO: 791) 、  
NLKHQPGGGGC (SEQ ID NO: 792) 、  
LKHQPGGGGC (SEQ ID NO: 793) 、  
LDLSNVQSGGC (SEQ ID NO: 794) 、  
DLSNVQSKGGC (SEQ ID NO: 795) 、  
LSNVQSKCGGC (SEQ ID NO: 796) 、  
SNVQSKCGGGC (SEQ ID NO: 797) 、  
NVQSKCGSGGC (SEQ ID NO: 798) 、  
VQSKCGSKGGC (SEQ ID NO: 799) 、  
QSKCGSKDGGC (SEQ ID NO: 800) 、  
SKCGSKDNGGC (SEQ ID NO: 801) 、  
KCGSKDNIGGC (SEQ ID NO: 802) 、  
CGSKDNIKGGC (SEQ ID NO: 803) 、  
GSKDNIKHGGC (SEQ ID NO: 804) 、  
SKDNIKHVGGC (SEQ ID NO: 805) 、  
KDNIKHVPGGC (SEQ ID NO: 806) 、  
DNIKHVPGGGC (SEQ ID NO: 807) 、  
NIKHVPGGGGC (SEQ ID NO: 808) 、

IKHVPGGGGGC (SEQ ID NO: 809) 、  
VDLSKVTSGGC (SEQ ID NO: 810) 、  
DLSKVTSKGGC (SEQ ID NO: 811) 、  
LSKVTSKCGGC (SEQ ID NO: 812) 、  
SKVTSKCGGGC (SEQ ID NO: 813) 、  
KVTSKCGSGGC (SEQ ID NO: 814) 、  
VTSKCGSLGGC (SEQ ID NO: 815) 、  
TSKCGSLGGGC (SEQ ID NO: 816) 、  
SKCGSLGNGGC (SEQ ID NO: 817) 、  
KCGSLGNIGGC (SEQ ID NO: 818) 、  
CGSLGNIHGGC (SEQ ID NO: 819) 、  
GSLGNIHHGGC (SEQ ID NO: 820) 、  
SLGNIHHKGGC (SEQ ID NO: 821) 、  
LGNIHHKPGGC (SEQ ID NO: 822) 、  
GNIHHKPGGGC (SEQ ID NO: 823) 、  
NIHHKPGGGGC (SEQ ID NO: 824) 、  
IHHKPGGGGGC (SEQ ID NO: 825) 、  
LDFKDRVQGGC (SEQ ID NO: 826) 、  
DFKDRVQSGGC (SEQ ID NO: 827) 、  
FKDRVQSKGGC (SEQ ID NO: 828) 、  
KDRVQSKIGGC (SEQ ID NO: 829) 、  
DRVQSKIGGGC (SEQ ID NO: 830) 、  
RVQSKIGSGGC (SEQ ID NO: 831) 、

VQSKIGSLGGC (SEQ ID NO: 832) 、  
QSKIGSLDGGC (SEQ ID NO: 833) 、  
SKIGSLDNGGC (SEQ ID NO: 834) 、  
KIGSLDNIGGC (SEQ ID NO: 835) 、  
IGSLDNITGGC (SEQ ID NO: 836) 、  
GSLDNITHGGC (SEQ ID NO: 837) 、  
SLDNITHVGGC (SEQ ID NO: 838) 、  
LDNITHVPGGC (SEQ ID NO: 839) 、  
DNITHVPGGGC (SEQ ID NO: 840) 、  
NITHVPGGGGC (SEQ ID NO: 841) 、  
ITHVPGGGGGC (SEQ ID NO: 842) 、  
VKSKIGSTEGGGC (SEQ ID NO: 843) 、  
KSKIGSTEGGGC (SEQ ID NO: 844) 、  
SKIGSTENGGGC (SEQ ID NO: 845) 、  
KIGSTENLGGGC (SEQ ID NO: 846) 、  
IGSTENLKGGGC (SEQ ID NO: 847) 、  
GSTENLKHGGGC (SEQ ID NO: 848) 、  
STENLKHQGGGC (SEQ ID NO: 849) 、  
TENLKHQPGGGC (SEQ ID NO: 850) 、  
VKSKIGSTGGGC (SEQ ID NO: 851) 、  
PDLKNVKS GGGC (SEQ ID NO: 852) 、  
DLKNVKS KGGGC (SEQ ID NO: 853) 、  
LKNVKS KIGGGC (SEQ ID NO: 854) 、

KNVKSIGGGGC (SEQ ID NO: 855) 、  
NVKSIGSGGGC (SEQ ID NO: 856) 、  
ENLKHQPGGGGC (SEQ ID NO: 857) 、  
NLKHQPGGGGGC (SEQ ID NO: 858) 、  
LKHQPGGGGGGC (SEQ ID NO: 859) 、  
LDLSNVQSGGGC (SEQ ID NO: 860) 、  
DLSNVQSKGGGC (SEQ ID NO: 861) 、  
LSNVQSKCGGGC (SEQ ID NO: 862) 、  
SNVQSKCGGGGC (SEQ ID NO: 863) 、  
NVQSKCGSGGGC (SEQ ID NO: 864) 、  
VQSKCGSKGGGC (SEQ ID NO: 865) 、  
QSKCGSKDGGGC (SEQ ID NO: 866) 、  
SKCGSKDNGGGC (SEQ ID NO: 867) 、  
KCGSKDNIGGGC (SEQ ID NO: 868) 、  
CGSKDNIKGGGC (SEQ ID NO: 869) 、  
GSKDNIKHGGGC (SEQ ID NO: 870) 、  
SKDNIKHVGGGC (SEQ ID NO: 871) 、  
KDNIKHVPGGGC (SEQ ID NO: 872) 、  
DNIKHVPGGGGC (SEQ ID NO: 873) 、  
NIKHVPGGGGGC (SEQ ID NO: 874) 、  
IKHVPGGGGGGC (SEQ ID NO: 875) 、  
VDLSKVTSGGGC (SEQ ID NO: 876) 、  
DLSKVTSKGGGC (SEQ ID NO: 877) 、

LSKVTSKCGGGC (SEQ ID NO: 878) 、  
SKVTSKCGGGGC (SEQ ID NO: 879) 、  
KVTSKCGSGGGC (SEQ ID NO: 880) 、  
VTSKCGSLGGGC (SEQ ID NO: 881) 、  
TSKCGSLGGGGC (SEQ ID NO: 882) 、  
SKCGSLGNGGGC (SEQ ID NO: 883) 、  
KCGSLGNIGGGC (SEQ ID NO: 884) 、  
CGSLGNIHGGGC (SEQ ID NO: 885) 、  
GSLGNIHHGGGC (SEQ ID NO: 886) 、  
SLGNIHHKGGGC (SEQ ID NO: 887) 、  
LGNIHHKPGGGC (SEQ ID NO: 888) 、  
GNIHHKPGGGGC (SEQ ID NO: 889) 、  
NIHHKPGGGGGC (SEQ ID NO: 890) 、  
IHHKPGGGGGGC (SEQ ID NO: 891) 、  
LDFKDRVQGGGC (SEQ ID NO: 892) 、  
DFKDRVQSGGGC (SEQ ID NO: 893) 、  
FKDRVQSKGGGC (SEQ ID NO: 894) 、  
KDRVQSKIGGGC (SEQ ID NO: 895) 、  
DRVQSKIGGGGC (SEQ ID NO: 896) 、  
RVQSKIGSGGGC (SEQ ID NO: 897) 、  
VQSKIGSLGGGC (SEQ ID NO: 898) 、  
QSKIGSLDGGGC (SEQ ID NO: 899) 、  
SKIGSLDNGGGC (SEQ ID NO: 900) 、

KIGSLDNIGGGC (SEQ ID NO: 901) 、  
IGSLDNITGGGC (SEQ ID NO: 902) 、  
GSLDNITHGGGC (SEQ ID NO: 903) 、  
SLDNITHVGGGC (SEQ ID NO: 904) 、  
LDNITHVPGGGC (SEQ ID NO: 905) 、  
DNITHVPGGGGC (SEQ ID NO: 906) 、  
NITHVPGGGGGC (SEQ ID NO: 907) 、  
ITHVPGGGGGGC (SEQ ID NO: 908) 、  
SKIGSTENLKH (SEQ ID NO: 909) 、  
SKIGSTENIKH (SEQ ID NO: 910) 、  
SKIGSKDNLKH (SEQ ID NO: 911) 、  
SKIGSKENIKH (SEQ ID NO: 912) 、  
SKIGSLENLKH (SEQ ID NO: 913) 、  
SKIGSLENIKH (SEQ ID NO: 914) 、  
SKIGSTDNLKH (SEQ ID NO: 915) 、  
SKIGSTDNIKH (SEQ ID NO: 916) 、  
SKIGSKDNLKH (SEQ ID NO: 917) 、  
SKIGSKDNIKH (SEQ ID NO: 918) 、  
KIGSLDNLKH (SEQ ID NO: 919) 、  
SKIGSLDNIKH (SEQ ID NO: 920) 、  
SKIGSTGNLKH (SEQ ID NO: 921) 、  
SKIGSTGNIKH (SEQ ID NO: 922) 、  
SKIGSKGNLKH (SEQ ID NO: 923) 、

SKIGSKGNIKH (SEQ ID NO: 924) 、  
SKIGSLGNLKH (SEQ ID NO: 925) 、  
SKIGSLGNIKH (SEQ ID NO: 926) 、  
SKIGSTENLKHGGC (SEQ ID NO: 927) 、  
SKIGSTENIKHGGC (SEQ ID NO: 928) 、  
SKIGSKDNLKHGGC (SEQ ID NO: 929) 、  
SKIGSKENIKHGGC (SEQ ID NO: 930) 、  
SKIGSLENLKHGGC (SEQ ID NO 931) 、  
SKIGSLENIKHGGC (SEQ ID NO: 932) 、  
SKIGSTDNLKHGGC (SEQ ID NO: 933) 、  
SKIGSTDNIKHGGC (SEQ ID NO: 934) 、  
SKIGSKDNLKHGGC (SEQ ID NO: 935) 、  
SKIGSKDNIKHGGC (SEQ ID NO: 936) 、  
SKIGSLDNLKHGGC (SEQ ID NO: 937) 、  
SKIGSLDNIKHGGC (SEQ ID NO: 938) 、  
SKIGSTGNLKHGGC (SEQ ID NO: 939) 、  
SKIGSTGNIKHGGC (SEQ ID NO: 940) 、  
SKIGSKGNLKHGGC (SEQ ID NO: 941) 、  
SKIGSKGNIKHGGC (SEQ ID NO: 942) 、  
SKIGSLGNLKHGGC (SEQ ID NO: 943) 、  
SKIGSLGNIKHGGC (SEQ ID NO: 944) 、  
SKIGSTENLKHGGGC (SEQ ID NO: 945) 、  
SKIGSTENIKHGGGC (SEQ ID NO: 946) 、

SKIGSKDNLKHGGGC (SEQ ID NO: 947) 、  
SKIGSKENIKHGGGC (SEQ ID NO: 948) 、  
SKIGSLENLKHGGGC (SEQ ID NO: 949) 、  
SKIGSLENIKHGGGC (SEQ ID NO: 950) 、  
SKIGSTDNLKHGGGC (SEQ ID NO: 951) 、  
SKIGSTDNIKHGGGC (SEQ ID NO: 952) 、  
SKIGSKDNLKHGGGC (SEQ ID NO: 953) 、  
SKIGSKDNIKHGGGC (SEQ ID NO: 954) 、  
SKIGSLDNLKHGGGC (SEQ ID NO: 955) 、  
SKIGSLDNIKHGGGC (SEQ ID NO: 956) 、  
SKIGSTGNLKHGGGC (SEQ ID NO: 957) 、  
SKIGSTGNIKHGGGC (SEQ ID NO: 958) 、  
SKIGSKGNLKHGGGC (SEQ ID NO: 959) 、  
SKIGSKGNIKHGGGC (SEQ ID NO: 960) 、  
SKIGSLGNLKHGGGC (SEQ ID NO: 961) 、  
SKIGSLGNIKHGGGC (SEQ ID NO: 962) 、  
CGGSKIGSTDNIKH (SEQ ID NO: 963) 、  
CGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO: 964) 、  
CGGSKIGSLDNIKH (SEQ ID NO: 965) 、  
CGGGSKIGSTDNIKH (SEQ ID NO: 966) 、  
CGGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO: 967) 、  
CGGGSKIGSLDNIKH (SEQ ID NO: 968) 、  
GGGS (SEQ ID NO: 969) ， 及  
GGGGS (SEQ ID NO: 970) 。

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種肽，其包含來自SEQ ID NO:01之殘基244-400或來自SEQ ID NO:750之殘基1-150的3至13個胺基酸。

### 【請求項2】

如請求項1之肽，其中該肽來自tau之微管結合區(MTBR)(SEQ ID NO:01之殘基244-372)。

### 【請求項3】

如請求項1之肽，其中該肽包含選自由以下中之任一者組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO:02至SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:411、SEQ ID NO:454、SEQ ID NO:456、SEQ ID NO:458至SEQ ID NO:742、SEQ ID NO:747至SEQ ID NO:749、或SEQ ID NO:755至SEQ ID NO:776。

### 【請求項4】

如請求項3之肽，其中該肽包含選自由以下中之任一者組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO:02至SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:28至SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:185至SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:458至SEQ ID NO:742、或SEQ ID NO:747至SEQ ID NO:749。

### 【請求項5】

如請求項1至4中任一項之肽，其中該肽進一步包含C端半胱胺酸(-C)或N端半胱胺酸(C-)。

### 【請求項6】

如請求項1至4中任一項之肽，其中該肽進一步包含C端-GGC或-

GGGC。

**【請求項7】**

如請求項1至4中任一項之肽，其中該肽進一步包含N端CGG或CGGG-。

**【請求項8】**

如請求項1至7中任一項之肽，其中該肽包含來自SEQ ID NO:01之殘基244-400或來自SEQ ID NO:750之殘基1-150的7至13個胺基酸。

**【請求項9】**

如請求項1至7中任一項之肽，其中該肽包含來自SEQ ID NO:01之殘基244-400的8個胺基酸。

**【請求項10】**

如請求項1至7中任一項之肽，其中該肽包含來自SEQ ID NO:750之殘基1-150的8個胺基酸。

**【請求項11】**

如請求項1至7中任一項之肽，其中該肽包含選自由SEQ ID NO:777至SEQ ID NO:908中之任一者組成之群的胺基酸序列。

**【請求項12】**

一種肽，其包含選自由SEQ ID NO:20至SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:312至SEQ ID NO:457中之任一者組成之群的胺基酸序列，各自視情況進一步包含C端半胱胺酸。

**【請求項13】**

如請求項1至7中任一項之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

QIVYKPV (SEQ ID NO:02) 、  
QIVYKP (SEQ ID NO:03) 、  
NIKHVP (SEQ ID NO:04) 、  
NIKHVPG (SEQ ID NO:05) 、  
HVPGGG (SEQ ID NO:06) 、  
HVPGG (SEQ ID NO:07) 、  
HKPGGG (SEQ ID NO:08) 、  
HKPGG (SEQ ID NO:09) 、  
KHVPGGG (SEQ ID NO:10) 、  
KHVPGG (SEQ ID NO:11) 、  
HQPGGG (SEQ ID NO:12) 、  
HQPGG (SEQ ID NO:13) 、  
VQIINK (SEQ ID NO:14) 、  
VQIINKK (SEQ ID NO:15) 、  
VQIINKKL (SEQ ID NO:16) 、  
QIINK (SEQ ID NO:17) 、  
QIINKK (SEQ ID NO:18) 、  
QIINKKL (SEQ ID NO:19) 、  
EIVYKSP (SEQ ID NO:25) 、  
IVYKSPV (SEQ ID NO:26) 、  
IVYK (SEQ ID NO:27) 、  
QIVYKS (SEQ ID NO:325) 、  
EIVYKS (SEQ ID NO:131) 、

EIVYKP (SEQ ID NO:411) 、  
GYTMHQD (SEQ ID NO:454) 、  
QGGYTMHQD (SEQ ID NO:456) 、  
VKSKIGSTE (SEQ ID NO:589) 、  
KSKIGSTE (SEQ ID NO:590) 、  
SKIGSTEN (SEQ ID NO:598) 、  
KIGSTENL (SEQ ID NO:605) 、  
IGSTENLK (SEQ ID NO:611) 、  
GSTENLKH (SEQ ID NO:616) 、  
STENLKHQ (SEQ ID NO:620) 、  
TENLKHQP (SEQ ID NO:476) 、  
ENLKHQPG (SEQ ID NO:470) 、  
VKSKIGST (SEQ ID NO:582) 、  
PDLKNVKS (SEQ ID NO:755) 、  
DLKNVKS (SEQ ID NO:756) 、  
LKNVSKSI (SEQ ID NO:757) 、  
KNVSKIG (SEQ ID NO:758) 、  
NVKSKIGS (SEQ ID NO:759) 、  
NLKHQPGG (SEQ ID NO:465) 、  
LKHQPGGG (SEQ ID NO:460) 、  
LDLSNVQS (SEQ ID NO:760) 、  
DLSNVQSK (SEQ ID NO:761) 、  
LSNVQSKC (SEQ ID NO:762) 、

SNVQSKCG (SEQ ID NO:763) 、  
NVQSKCGS (SEQ ID NO:764) 、  
VQSKCGSK (SEQ ID NO:626) 、  
QSKCGSKD (SEQ ID NO:634) 、  
SKCGSKDN (SEQ ID NO:642) 、  
KCGSKDNI (SEQ ID NO:649) 、  
CGSKDNIK (SEQ ID NO:258) 、  
GSKDNIKH (SEQ ID NO:653) 、  
SKDNIKHV (SEQ ID NO:271) 、  
KDNIKHVP (SEQ ID NO:278) 、  
DNIKHVPG (SEQ ID NO:285) 、  
NIKHVPGG (SEQ ID NO:292) 、  
IKHVPGGG (SEQ ID NO:297) 、  
VDLSKVTS (SEQ ID NO:765) 、  
DLSKVTSK (SEQ ID NO:766) 、  
LSKVTSKC (SEQ ID NO:767) 、  
SKVTSKCG (SEQ ID NO:768) 、  
KVTSKCGS (SEQ ID NO:769) 、  
VTSKCGSL (SEQ ID NO:770) 、  
TSKCGSLG (SEQ ID NO:666) 、  
SKCGSLGN (SEQ ID NO:674) 、  
KCGSLGNI (SEQ ID NO:681) 、  
CGSLGNIH (SEQ ID NO:687) 、

GSLGNIHH (SEQ ID NO:692) 、  
SLGNIHHK (SEQ ID NO:696) 、  
LGNIHHKP (SEQ ID NO:524) 、  
GNIHHKPG (SEQ ID NO:518) 、  
NIHHKPGG (SEQ ID NO:513) 、  
IHHKPGGG (SEQ ID NO:508) 、  
LDFKDRVQ (SEQ ID NO:771) 、  
DFKDRVQS (SEQ ID NO:772) 、  
FKDRVQSK (SEQ ID NO:773) 、  
KDRVQSKI (SEQ ID NO:774) 、  
DRVQSKIG (SEQ ID NO:775) 、  
RVQSKIGS (SEQ ID NO:776) 、  
VQSKIGSL (SEQ ID NO:702) 、  
QSKIGSLD (SEQ ID NO:709) 、  
SKIGSLDN (SEQ ID NO:717) 、  
KIGSLDNI (SEQ ID NO:724) 、  
IGSLDNIT (SEQ ID NO:729) 、  
GSLDNITH (SEQ ID NO:734) 、  
SLDNITHV (SEQ ID NO:738) 、  
LDNITHVP (SEQ ID NO:561) 、  
DNITHVPG (SEQ ID NO:555) 、  
NITHVPGG (SEQ ID NO:551) ， 及  
ITHVPGGG (SEQ ID NO:547) 。

**【請求項14】**

如請求項12之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

QIVYKSV (SEQ ID NO:20)、  
 EIVYKSV (SEQ ID NO:21)、  
 EIVYKPV (SEQ ID NO:22)、  
 CNIKHVP (SEQ ID NO:23)、  
 CNIKHVPG (SEQ ID NO:24)、  
 EAAGHVTQC (SEQ ID NO:449)、  
 EAAGHVTQAR (SEQ ID NO:450)、  
 AAGHVTQAC (SEQ ID NO:451)、  
 AGHVTQARC (SEQ ID NO:452)、  
 AGHVTQAR (SEQ ID NO:453)、  
 QGGYTMHC (SEQ ID NO:455)，及  
 GGYTMHQC (SEQ ID NO:457)。

**【請求項15】**

如請求項13或14中任一項之肽，其中該肽進一步包含C端半胱胺酸(-C)、-GGC或-GGGC或N端半胱胺酸(C-)、CGG-或CGGG-。

**【請求項16】**

如請求項13之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

VKSKIGSTE (SEQ ID NO:589)、  
 KSKIGSTE (SEQ ID NO:590)、

SKIGSTEN (SEQ ID NO:598) 、  
 KIGSTENL (SEQ ID NO:605) 、  
 IGSTENLK (SEQ ID NO:611) 、  
 GSTENLKH (SEQ ID NO:616) 、  
 STENLKHQ (SEQ ID NO:620) 、  
 TENLKHQP (SEQ ID NO:476) ， 及  
 ENLKHQPG (SEQ ID NO:470) 。

**【請求項17】**

如請求項11之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

VKSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:777) 、  
 KSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:778) 、  
 SKIGSTENGGC (SEQ ID NO:779) 、  
 KIGSTENLGGC (SEQ ID NO:780) 、  
 IGSTENLKGCC (SEQ ID NO:781) 、  
 GSTENLKHGGC (SEQ ID NO:782) 、  
 STENLKHQGGC (SEQ ID NO:783) 、  
 TENLKHQPGGC (SEQ ID NO:784) 、  
 ENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:785) 、  
 VKSKIGSTGGC (SEQ ID NO:786) 、  
 PDLKNVKS GGC (SEQ ID NO:787) 、  
 DLKNVKS KGGC (SEQ ID NO:788) 、  
 LKNVKS KIGGC (SEQ ID NO:789) 、

KNVKSIGGGC (SEQ ID NO:790)、  
 NVKSIGSGGC (SEQ ID NO:791)、  
 NLKHQPGGGGC (SEQ ID NO:792)，及  
 LKHQPGGGGGC (SEQ ID NO:793)。

**【請求項18】**

如請求項11之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

LDLSNVQSGGC (SEQ ID NO:794)、  
 DLSNVQSKGGC (SEQ ID NO:795)、  
 LSNVQSKCGGC (SEQ ID NO:796)、  
 SNVQSKCGGGC (SEQ ID NO:797)、  
 NVQSKCGSGGC (SEQ ID NO:798)、  
 VQSKCGSKGGC (SEQ ID NO:799)、  
 QSKCGSKDGGC (SEQ ID NO:800)、  
 SKCGSKDNGGC (SEQ ID NO:801)、  
 KCGSKDNIGGC (SEQ ID NO:802)、  
 CGSKDNIKGGC (SEQ ID NO:803)、  
 GSKDNIKHGGC (SEQ ID NO:804)、  
 SKDNIKHVGGC (SEQ ID NO:805)、  
 KDNIKHVPGGC (SEQ ID NO:806)、  
 DNIKHVPGGGC (SEQ ID NO:807)、  
 NIKHVPGGGGC (SEQ ID NO:808)，及  
 IKHVPGGGGGC (SEQ ID NO:809)。

**【請求項19】**

如請求項11之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

VDLSKVTSGGC (SEQ ID NO:810)、  
 DLSKVTSKGGC (SEQ ID NO:811)、  
 LSKVTSKCGGC (SEQ ID NO:812)、  
 SKVTSKCGGGC (SEQ ID NO:813)、  
 KVTSKCGSGGC (SEQ ID NO:814)、  
 VTSKCGSLGGC (SEQ ID NO:815)、  
 TSKCGSLGGGC (SEQ ID NO:816)、  
 SKCGSLGNGGC (SEQ ID NO:817)、  
 KCGSLGNIGGC (SEQ ID NO:818)、  
 CGSLGNIHGGC (SEQ ID NO:819)、  
 GSLGNIHHGGC (SEQ ID NO:820)、  
 SLGNIHHKGGC (SEQ ID NO:821)、  
 LGNIHHKPGGC (SEQ ID NO:822)、  
 GNIHHKPGGGC (SEQ ID NO:823)、  
 NIHHKPGGGGC (SEQ ID NO:824)，及  
 IHHKPGGGGGC (SEQ ID NO:825)。

**【請求項20】**

如請求項11之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

LDFKDRVQGGC (SEQ ID NO:826)、

DFKDRVQSGGC (SEQ ID NO:827) 、  
 FKDRVQSKGGC (SEQ ID NO:828) 、  
 KDRVQSKIGGC (SEQ ID NO:829) 、  
 DRVQSKIGGGC (SEQ ID NO:830) 、  
 RVQSKIGSGGC (SEQ ID NO:831) 、  
 VQSKIGSLGGC (SEQ ID NO:832) 、  
 QSKIGSLDGGC (SEQ ID NO:833) 、  
 SKIGSLDNGGC (SEQ ID NO:834) 、  
 KIGSLDNIGGC (SEQ ID NO:835) 、  
 IGSLDNITGGC (SEQ ID NO:836) 、  
 GSLDNITHGGC (SEQ ID NO:837) 、  
 SLDNITHVGGC (SEQ ID NO:838) 、  
 LDNITHVPGGC (SEQ ID NO:839) 、  
 DNITHVPGGGC (SEQ ID NO:840) 、  
 NITHVPGGGGC (SEQ ID NO:841) ， 及  
 ITHVPGGGGGC (SEQ ID NO:842) 。

**【請求項21】**

如請求項17之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

VKSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:777) 、  
 KSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:778) 、  
 SKIGSTENGGC (SEQ ID NO:779) 、  
 KIGSTENLGGC (SEQ ID NO:780) 、

IGSTENLKGGC (SEQ ID NO:781)、  
GSTENLKHGGC (SEQ ID NO:782)、  
STENLKHQGGC (SEQ ID NO:783)、  
TENLKHQPGGC (SEQ ID NO:784)、及  
ENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:785)。

**【請求項22】**

如請求項18之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

VQSKCGSKGGC (SEQ ID NO:799)、  
QSKCGSKDGGC (SEQ ID NO:800)、  
SKCGSKDNGGC (SEQ ID NO:801)、  
KCGSKDNIGGC (SEQ ID NO:802)、  
CGSKDNIKGGC (SEQ ID NO:803)、  
GSKDNIKHGGC (SEQ ID NO:804)、  
SKDNIKHVGGC (SEQ ID NO:805)、  
KDNIKHVPGGC (SEQ ID NO:806)、及  
DNIKHVPGGGC (SEQ ID NO:807)。

**【請求項23】**

如請求項19之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

VTSKCGSLGGC (SEQ ID NO:815)、  
TSKCGSLGGC (SEQ ID NO:816)、  
SKCGSLGNGGC (SEQ ID NO:817)、

KCGSLGNIGGC (SEQ ID NO:818) 、  
 CGSLGNIHGGC (SEQ ID NO:819) 、  
 GSLGNIHHGGC (SEQ ID NO:820) 、  
 SLGNIHHKGGC (SEQ ID NO:821) 、  
 LGNIHHKPGGC (SEQ ID NO:822) ， 及  
 GNIHHKPGGGC (SEQ ID NO:823) 。

**【請求項24】**

如請求項20之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

RVQSKIGSGGC (SEQ ID NO:831) 、  
 VQSKIGSLGGC (SEQ ID NO:832) 、  
 QSKIGSLDGGC (SEQ ID NO:833) 、  
 SKIGSLDNGGC (SEQ ID NO:834) 、  
 KIGSLDNIGGC (SEQ ID NO:835) 、  
 IGSLDNITGGC (SEQ ID NO:836) 、  
 GSLDNITHGGC (SEQ ID NO:837) 、  
 SLDNITHVGGC (SEQ ID NO:838) 、  
 LDNITHVPGGC (SEQ ID NO:839) ， 及  
 DNITHVPGGGC (SEQ ID NO:840) 。

**【請求項25】**

如請求項21之肽，其包含KSKIGSTEGGC (SEQ ID NO:778)之胺基酸序列。

**【請求項26】**

如請求項21之肽，其包含SKIGSTENGGC (SEQ ID NO:779)之胺基酸序列。

**【請求項27】**

如請求項21之肽，其包含TENLKHQPGGC (SEQ ID NO:784)之胺基酸序列。

**【請求項28】**

如請求項21之肽，其包含ENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:785)之胺基酸序列。

**【請求項29】**

如請求項11之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

VKSKIGSTEGGGC (SEQ ID NO:851)、  
PDLKNVKS GGGC (SEQ ID NO:852)、  
DLKNVKS KGGC (SEQ ID NO:853)、  
LKNVKS KIGGGC (SEQ ID NO:854)、  
KNVKS KIGGGC (SEQ ID NO:855)、  
NVKS KIGSGGGC (SEQ ID NO:856)、  
VKSKIGSTEGGGC (SEQ ID NO:843)、  
KSKIGSTEGGGC (SEQ ID NO:844)、  
SKIGSTENGGGC (SEQ ID NO:845)、  
KIGSTENLGGGC (SEQ ID NO:846)、  
IGSTENLKGGGC (SEQ ID NO:847)、  
GSTENLKHGGGC (SEQ ID NO:848)、

STENLKHQGGGC (SEQ ID NO:849) 、  
TENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:850) 、  
ENLKHQPGGGGC (SEQ ID NO:857) 、  
NLKHQPGGGGGC (SEQ ID NO:858) ， 及  
LKHQPGGGGGGC (SEQ ID NO:859) 。

**【請求項30】**

如請求項11之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

LDLSNVQSGGGC (SEQ ID NO:860) 、  
DLSNVQSKGGGC (SEQ ID NO:861) 、  
LSNVQSKCGGGC (SEQ ID NO:862) 、  
SNVQSKCGGGGC (SEQ ID NO:863) 、  
NVQSKCGSGGGC (SEQ ID NO:864) 、  
VQSKCGSKGGGC (SEQ ID NO:865) 、  
QSKCGSKDGGGC (SEQ ID NO:866) 、  
SKCGSKDNGGGC (SEQ ID NO:867) 、  
KCGSKDNIGGGC (SEQ ID NO:868) 、  
CGSKDNIKGGGC (SEQ ID NO:869) 、  
GSKDNIKHGGGC (SEQ ID NO:870) 、  
SKDNIKHVGGGC (SEQ ID NO:871) 、  
KDNIKHVPGGGC (SEQ ID NO:872) 、  
DNIKHVPGGGGC (SEQ ID NO:873) 、  
NIKHVPGGGGGC (SEQ ID NO:874) ， 及

IKHVPPGGGGGC (SEQ ID NO:875)。

**【請求項31】**

如請求項11之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

VDLSKVTSGGGC (SEQ ID NO:876)、  
DLSKVTSKGGGC (SEQ ID NO:877)、  
LSKVTSKCGGGC (SEQ ID NO:878)、  
SKVTSKCGGGGC (SEQ ID NO:879)、  
KVTSKCGSGGGC (SEQ ID NO:880)、  
VTSKCGSLGGGC (SEQ ID NO:881)、  
TSKCGSLGGGGC (SEQ ID NO:882)、  
SKCGSLGNGGGC (SEQ ID NO:883)、  
KCGSLGNIGGGC (SEQ ID NO:884)、  
CGSLGNIHGGGC (SEQ ID NO:885)、  
GSLGNIHHGGGC (SEQ ID NO:886)、  
SLGNIHHKGGGC (SEQ ID NO:887)、  
LGNIHHKPGGGC (SEQ ID NO:888)、  
GNIHHKPGGGGC (SEQ ID NO:889)、  
NIHHKPGGGGGC (SEQ ID NO:890)，及  
IHHKPGGGGGGC (SEQ ID NO:891)。

**【請求項32】**

如請求項11之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

LDFKDRVQGGGC (SEQ ID NO:892) 、  
 DFKDRVQSGGGC (SEQ ID NO:893) 、  
 FKDRVQSKGGGC (SEQ ID NO:894) 、  
 KDRVQSKIGGGC (SEQ ID NO:895) 、  
 DRVQSKIGGGGC (SEQ ID NO:896) 、  
 RVQSKIGSGGGC (SEQ ID NO:897) 、  
 VQSKIGSLGGGC (SEQ ID NO:898) 、  
 QSKIGSLDGGGC (SEQ ID NO:899) 、  
 SKIGSLDNGGGC (SEQ ID NO:900) 、  
 KIGSLDNIGGGC (SEQ ID NO:901) 、  
 IGSLDNITGGGC (SEQ ID NO:902) 、  
 GSLDNITHGGGC (SEQ ID NO:903) 、  
 SLDNITHVGGGC (SEQ ID NO:904) 、  
 LDNITHVPGGGC (SEQ ID NO:905) 、  
 DNITHVPGGGGC (SEQ ID NO:906) 、  
 NITHVPGGGGGC (SEQ ID NO:907) ， 及  
 ITHVPGGGGGGC (SEQ ID NO:908) 。

**【請求項33】**

如請求項11之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

CGGGSKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:966) 、  
 CGGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:967) 、  
 CGGGSKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:968) 、

CGGSKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:963)、

CGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:964)、

CGGSKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:965)。

**【請求項34】**

如請求項29之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

VKSKIGSTEGGGC (SEQ ID NO:843)、

KSKIGSTEGGGC (SEQ ID NO:844)、

SKIGSTENGGGC (SEQ ID NO:845)、

KIGSTENLGGGC (SEQ ID NO:846)、

IGSTENLKGGGC (SEQ ID NO:847)、

GSTENLKHGGGC (SEQ ID NO:848)、

STENLKHQGGGC (SEQ ID NO:849)、

TENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:850)，及

ENLKHQPGGGGC (SEQ ID NO:857)。

**【請求項35】**

如請求項30之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

VQSKCGSKGGGC (SEQ ID NO:865)、

QSKCGSKDGGGC (SEQ ID NO:866)、

SKCGSKDNGGGC (SEQ ID NO:867)、

KCGSKDNIGGGC (SEQ ID NO:868)、

CGSKDNIKGGGC (SEQ ID NO:869)、

GSKDNIKHGGGC (SEQ ID NO:870)、  
SKDNIKHVGGGC (SEQ ID NO:871)、  
KDNIKHVPGGGC (SEQ ID NO:872)，及  
DNIKHVPGGGGC (SEQ ID NO:873)。

**【請求項36】**

如請求項31之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

VTSKCGSLGGGC (SEQ ID NO:881)、  
TSKCGSLGGGGC (SEQ ID NO:882)、  
SKCGSLGNGGGC (SEQ ID NO:883)、  
KCGSLGNIGGGC (SEQ ID NO:884)、  
CGSLGNIHGGGC (SEQ ID NO:885)、  
GSLGNIHHGGGC (SEQ ID NO:886)、  
SLGNIHHKGGGC (SEQ ID NO:887)、  
LGNIHHKPGGGC (SEQ ID NO:888)，及  
GNIHHKPGGGGC (SEQ ID NO:889)。

**【請求項37】**

如請求項32之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

RVQSKIGSGGGC (SEQ ID NO:897)、  
VQSKIGSLGGGC (SEQ ID NO:898)、  
QSKIGSLDGGGC (SEQ ID NO:899)、  
SKIGSLDNGGGC (SEQ ID NO:890)、

KIGSLDNIGGGC (SEQ ID NO:891)、  
IGSLDNITGGGC (SEQ ID NO:892)、  
GSLDNITHGGGC (SEQ ID NO:893)、  
SLDNITHVGGGC (SEQ ID NO:894)、  
LDNITHVPGGGC (SEQ ID NO:895)，及  
DNITHVPGGGGC (SEQ ID NO:896)。

**【請求項38】**

如請求項33之肽，其包含CGGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:967)之胺基酸序列。

**【請求項39】**

如請求項33之肽，其包含CGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:964)之胺基酸序列。

**【請求項40】**

如請求項34之肽，其包含VKSKIGSTEGGGC (SEQ ID NO:843)之胺基酸序列。

**【請求項41】**

如請求項34之肽，其包含KSKIGSTEGGGC (SEQ ID NO:844)之胺基酸序列。

**【請求項42】**

如請求項34之肽，其包含SKIGSTENGGGC (SEQ ID NO:845)之胺基酸序列。

**【請求項43】**

如請求項34之肽，其包含KIGSTENLGGGC (SEQ ID NO:846)之胺基酸序列。

基酸序列。

**【請求項44】**

如請求項34之肽，其包含IGSTENLKGGGC (SEQ ID NO:847)之胺基酸序列。

**【請求項45】**

如請求項34之肽，其包含GSTENLKHGGGC (SEQ ID NO:848)之胺基酸序列。

**【請求項46】**

如請求項34之肽，其包含STENLKHQGGGC (SEQ ID NO:849)之胺基酸序列。

**【請求項47】**

如請求項34之肽，其包含TENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:850)之胺基酸序列。

**【請求項48】**

如請求項34之肽，其包含ENLKHQPGGGGC (SEQ ID NO:857)之胺基酸序列。

**【請求項49】**

如請求項13之肽，其包含QIINK (SEQ ID NO:17)之胺基酸序列。

**【請求項50】**

如請求項13之肽，其包含QIVYKPV (SEQ ID NO:02)之胺基酸序列。

**【請求項51】**

如請求項13之肽，其包含NIKHVP (SEQ ID NO:04)之胺基酸序列。

**【請求項52】**

如請求項13之肽，其包含NIKHVPG (SEQ ID NO:05)之胺基酸序列。

**【請求項53】**

如請求項14之肽，其包含EIVYKSV (SEQ ID NO:21)之胺基酸序列。

**【請求項54】**

如請求項16之肽，其包含VKSKIGSTE (SEQ ID NO:589)之胺基酸序列。

**【請求項55】**

如請求項16之肽，其包含KSKIGSTE (SEQ ID NO:590)之胺基酸序列。

**【請求項56】**

如請求項16之肽，其包含SKIGSTEN (SEQ ID NO:598)之胺基酸序列。

**【請求項57】**

如請求項16之肽，其包含KIGSTENL (SEQ ID NO:605)之胺基酸序列。

**【請求項58】**

如請求項16之肽，其包含IGSTENLK (SEQ ID NO:611)之胺基酸序列。

**【請求項59】**

如請求項16之肽，其包含GSTENLKH (SEQ ID NO:616)之胺基酸序列。

列。

**【請求項60】**

如請求項16之肽，其包含STENLKHQ (SEQ ID NO:620)之胺基酸序列。

**【請求項61】**

如請求項16之肽，其包含TENLKHQP (SEQ ID NO:476)之胺基酸序列。

**[請求項61]**

如請求項16之肽，其包含ENLKHQPG (SEQ ID NO:470)之胺基酸序列。

**【請求項62】**

一種肽，其包含來自SEQ ID NO:01之殘基244-400或來自SEQ ID NO:750之殘基1-150的5至13個胺基酸，包含至少一個胺基酸取代。

**【請求項63】**

如請求項62之肽，其包含SKIGSTENLKH (SEQ ID NO:909)之胺基酸序列。

**【請求項64】**

如請求項63之肽，其中該至少一個胺基酸取代中之一者包含對於位置10處離胺酸的異白胺酸取代。

**【請求項65】**

如請求項63或64中任一項之肽，其中該至少一個胺基酸取代中之一者包含對於位置6處酪胺酸的離胺酸或白胺酸取代。

**【請求項66】**

如請求項63至65中任一項之肽，其中該至少一個胺基酸取代中之一者包含對於位置7處麩胺酸的天冬胺酸或甘胺酸取代。

**【請求項67】**

如請求項62之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

SKIGSTENLKH (SEQ ID NO:909)、  
SKIGSTENIKH (SEQ ID NO:910)、  
SKIGSKDNLKH (SEQ ID NO:911)、  
SKIGSKENIKH (SEQ ID NO:912)、  
SKIGSLENLKH (SEQ ID NO:913)、  
SKIGSLENIKH (SEQ ID NO:914)、  
SKIGSTDNLKH (SEQ ID NO:915)、  
SKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:916)、  
SKIGSKDNLKH (SEQ ID NO:917)、  
SKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:918)、  
SKIGSLDNLKH (SEQ ID NO:919)、  
SKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:920)、  
SKIGSTGNLKH (SEQ ID NO:921)、  
SKIGSTGNIKH (SEQ ID NO:922)、  
SKIGSKGNLKH (SEQ ID NO:923)、  
SKIGSKGNIKH (SEQ ID NO:924)、  
SKIGSLGNLKH (SEQ ID NO:925)、  
SKIGSLGNIKH (SEQ ID NO:926)。

**【請求項68】**

如請求項67之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:916)、SKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:918)或SKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:920)。

**【請求項69】**

如請求項62至68中任一項之肽，其中該肽進一步包含C端半胱胺酸(-C)、-GGC或-GGGC或N端半胱胺酸(C-)、CGG-或CGGG-。

**【請求項70】**

如請求項69之肽，其中該肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

SKIGSTENLKHGGC (SEQ ID NO:927)、  
 SKIGSTENIKHGGC (SEQ ID NO:928)、  
 SKIGSKDNLKHGGC (SEQ ID NO:929)、  
 SKIGSKENIKHGGC (SEQ ID NO:930)、  
 SKIGSLENLKHGGC (SEQ ID NO:931)、  
 SKIGSLENIKHGGC (SEQ ID NO:932)、  
 SKIGSTDNLKHGGC (SEQ ID NO:933)、  
 SKIGSTDNIKHGGC (SEQ ID NO:934)、  
 SKIGSKDNLKHGGC (SEQ ID NO:935)、  
 SKIGSKDNIKHGGC (SEQ ID NO:936)、  
 SKIGSLDNLKHGGC (SEQ ID NO:937)、  
 SKIGSLDNIKHGGC (SEQ ID NO:938)、  
 SKIGSTGNLKHGGC (SEQ ID NO:939)、

SKIGSTGNIKHGGC (SEQ ID NO:940) 、  
SKIGSKGNLKHGGC (SEQ ID NO:941) 、  
SKIGSKGNIKHGGC (SEQ ID NO:942) 、  
SKIGSLGNLKHGGC (SEQ ID NO:943) 、  
SKIGSLGNIKHGGC (SEQ ID NO:944) 、  
SKIGSTENLKHGGGC (SEQ ID NO:945) 、  
SKIGSTENIKHGGGC (SEQ ID NO:946) 、  
SKIGSKDNLKHGGGC (SEQ ID NO:947) 、  
SKIGSKENIKHGGGC (SEQ ID NO:948) 、  
SKIGSLENLKHGGGC (SEQ ID NO:949) 、  
SKIGSLENIKHGGGC (SEQ ID NO:950) 、  
SKIGSTDNLKHGGGC (SEQ ID NO:951) 、  
SKIGSTDNIKHGGGC (SEQ ID NO:952) 、  
SKIGSKDNLKHGGGC (SEQ ID NO:953) 、  
SKIGSKDNIKHGGGC (SEQ ID NO:954) 、  
SKIGSLDNLKHGGGC (SEQ ID NO:955) 、  
SKIGSLDNIKHGGGC (SEQ ID NO:956) 、  
SKIGSTGNLKHGGGC (SEQ ID NO:957) 、  
SKIGSTGNIKHGGGC (SEQ ID NO:958) 、  
SKIGSKGNLKHGGGC (SEQ ID NO:959) 、  
SKIGSKGNIKHGGGC (SEQ ID NO:960) 、  
SKIGSLGNLKHGGGC (SEQ ID NO:961) 、  
SKIGSLGNIKHGGGC (SEQ ID NO:962) 、

CGGSKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:963)、  
CGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:964)、  
CGGSKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:965)、  
CGGGSKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:966)、  
CGGGSKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:967)，及  
CGGGSKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:968)。

**【請求項71】**

如請求項1至70中任一項之肽，其進一步包含在該肽之C端部分處或在該肽之N端部分處連接載體的連接子。

**【請求項72】**

如請求項71之肽，其中該連接子包含胺基酸序列。

**【請求項73】**

如請求項72之肽，其中該連接子胺基酸序列包含約1至10個胺基酸、約1至9個胺基酸、約1至8個胺基酸、約1至7個胺基酸、約1至6個胺基酸、約1至5個胺基酸、約1至4個胺基酸、約1至3個胺基酸、約2個胺基酸或一個(1個)胺基酸。

**【請求項74】**

如請求項72之肽，其中該連接子包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：AA、AAA、KK、KKK、SS、SSS、AGAG、GG、GGG、GAGA、KGKG、(GGS)<sub>n</sub>、(GGGS)<sub>n</sub>及(GGGGS)<sub>n</sub>，其中n=1-3。

**【請求項75】**

如請求項1至74中任一項之肽，其中該肽或若存在之該連接載體之連接子進一步包含C端半胱胺酸(C)。

**【請求項76】**

如請求項1至75中任一項之肽，其中該肽進一步在N端處包含封端胺。

**【請求項77】**

一種免疫療法組合物，其包含一或多種如請求項1至76中任一項之肽。

**【請求項78】**

如請求項77之免疫療法組合物，其中該一或多種肽進一步包含在該肽之C端部分處連接載體的連接子。

**【請求項79】**

如請求項78之免疫療法組合物，其中該連接載體之連接子包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：AA、AAA、KK、KKK、SS、SSS、AGAG、GG、GGG、GAGA、KGKG、(GGS)<sub>n</sub>、(GGGS)<sub>n</sub>及(GGGGS)<sub>n</sub>，其中n=1-3。

**【請求項80】**

如請求項78或79中任一項之免疫療法組合物，其中該載體包含血清白蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素(TT)、白喉類毒素(DT)、白喉類毒素之經基因改造之交叉反應物質(CRM)、CRM197、腦膜炎球菌外膜蛋白複合物(OMPC)及流感嗜血桿菌(*H. influenzae*)蛋白D (HiD)、rEPA (綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)外毒素A)、KLH (匙孔螺血氰蛋白)及鞭毛蛋白。

**【請求項81】**

如請求項80之免疫療法組合物，其中該載體為CRM197。

**【請求項82】**

如請求項81之免疫療法組合物，其中該載體為白喉類毒素。

**【請求項83】**

如請求項77至82中任一項之免疫療法組合物，其進一步包含至少一種醫藥學上可接受之稀釋劑。

**【請求項84】**

如請求項77至83中任一項之免疫療法組合物，其進一步包含多抗原呈現系統(MAP)。

**【請求項85】**

如請求項84之免疫療法組合物，其中該MAP包含以下中之一或多者：基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、作為抗原呈現平台之自組裝奈米粒子及金奈米粒子。

**【請求項86】**

一種醫藥組合物，其包含(a)一或多種如請求項1至76中任一項之肽或(b)如請求項77至85中任一項之免疫療法組合物及至少一種佐劑。

**【請求項87】**

如請求項86之醫藥組合物，其中該佐劑係選自由以下組成之群：氫氧化鋁、磷酸鋁、硫酸鋁、3去氧醯化單磷醯基脂質A (MPL)、QS-21、TQL-1055、QS-18、QS-17、QS-7、完全弗氏佐劑(CFA)、不完全弗氏佐劑(IFA)、水包油乳液(諸如角鯊烯或花生油)、CpG、聚麩胺酸、聚離胺酸、AddaVax™、MF59®及其組合。

**【請求項88】**

如請求項87之醫藥組合物，其中該佐劑為QS-21或TQL-1055。

**【請求項89】**

如請求項87之醫藥組合物，其中該佐劑為MPL。

**【請求項90】**

如請求項87之醫藥組合物，其中該佐劑為MPL與QS-21之組合或MPL與TQL-1055之組合。

**【請求項91】**

如請求項86至90中任一項之醫藥組合物，其中該佐劑包含脂質體調配物。

**【請求項92】**

如請求項86至91中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含至少一種醫藥學上可接受之稀釋劑。

**【請求項93】**

如請求項86至92中任一項之醫藥調配物，其包含多抗原呈現系統(MAP)。

**【請求項94】**

如請求項93之醫藥調配物，其中該MAP包含以下中之一或多者：基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、作為抗原呈現平台之自組裝奈米粒子及金奈米粒子。

**【請求項95】**

一種核酸，其包含編碼如請求項1至76中任一項之肽或如請求項77至85之免疫療法組合物的核酸序列。

**【請求項96】**

一種核酸免疫療法組合物，其包含如請求項95之核酸及至少一種佐劑。

**【請求項97】**

一種治療或預防個體之阿茲海默症的方法，其包含向該個體投與如請求項77至85中任一項之免疫療法組合物或如請求項86至94中任一項之醫藥組合物。

**【請求項98】**

一種在患有阿茲海默症或有罹患阿茲海默症風險之個體中抑制或減少tau聚集之方法，其包含向該個體投與如請求項77至85中任一項之免疫療法組合物或如請求項86至94中任一項之醫藥調配物。

**【請求項99】**

一種治療或預防個體之阿茲海默症的方法，其包含向該個體投與如請求項95或96之核酸免疫療法組合物。

**【請求項100】**

一種在患有阿茲海默症或有罹患阿茲海默症風險之個體中抑制或減少tau聚集之方法，其包含向該個體投與如請求項96或96之核酸免疫療法組合物。

**【請求項101】**

如請求項97至100中任一項之方法，其進一步包含重複投與至少兩次、至少三次、至少四次、至少五次或至少六次。

**【請求項102】**

如請求項101之方法，其進一步包含以約21至約28天之間隔重複該投

與。

**【請求項103】**

一種在動物中誘導免疫反應之方法，其包含在可有效產生包含特異性結合於tau之抗體的免疫反應的方案中向該動物投與以下中之任一者：如請求項1至76之肽、如請求項77至85之免疫療法組合物、如請求項86至94之醫藥調配物或如請求項95至96之核酸免疫療法組合物。

**【請求項104】**

如請求項103之方法，其中該免疫反應包含特異性結合於tau之抗體。

**【請求項105】**

如請求項103至104中任一項之方法，其中該誘導該免疫反應包含特異性結合於tau之微管區的抗體。

**【請求項106】**

一種免疫接種套組，其包含如請求項77至85中任一項之免疫療法組合物。

**【請求項107】**

如請求項106之套組，其進一步包含佐劑。

**【請求項108】**

如請求項107之套組，其中該免疫療法組合物在第一容器中且該佐劑在第二容器中。

**【請求項109】**

一種套組，其包含如請求項96之核酸免疫療法組合物。

**【請求項110】**

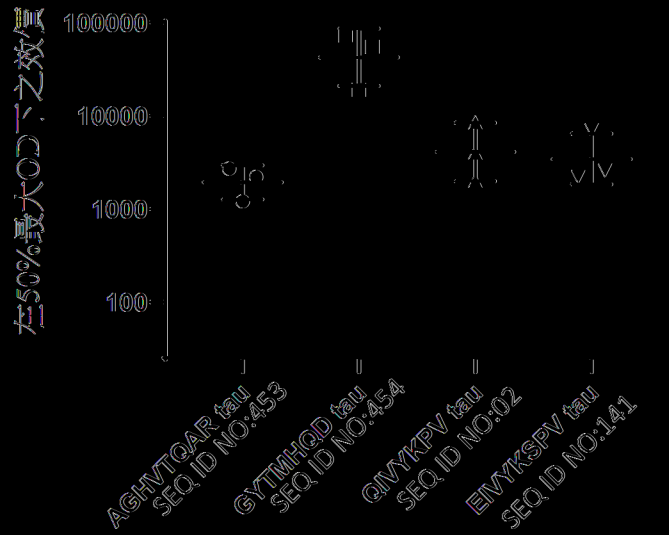
如請求項109之套組，其進一步包含佐劑。

**【請求項111】**

如請求項110之套組，其中該核酸在第一容器中且該佐劑在第二容器中。

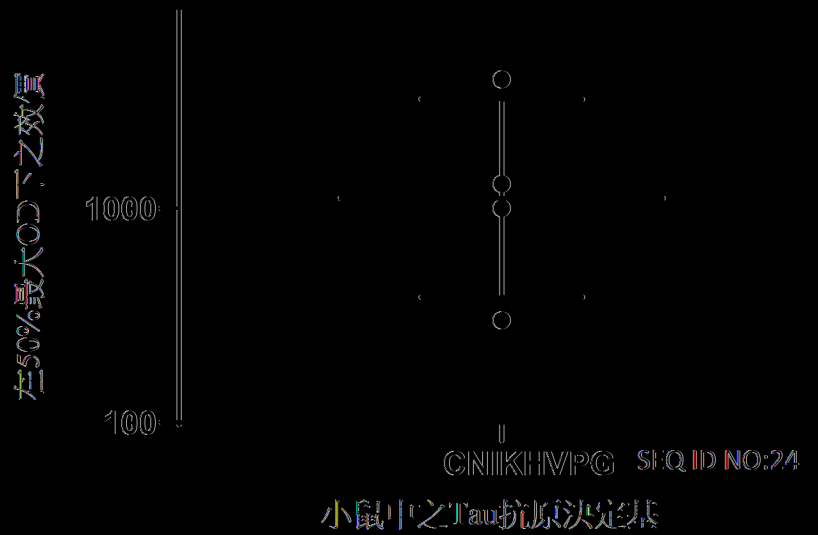
(發明圖式)

四次注射之後的小鼠中之Tau抗原決定基效價



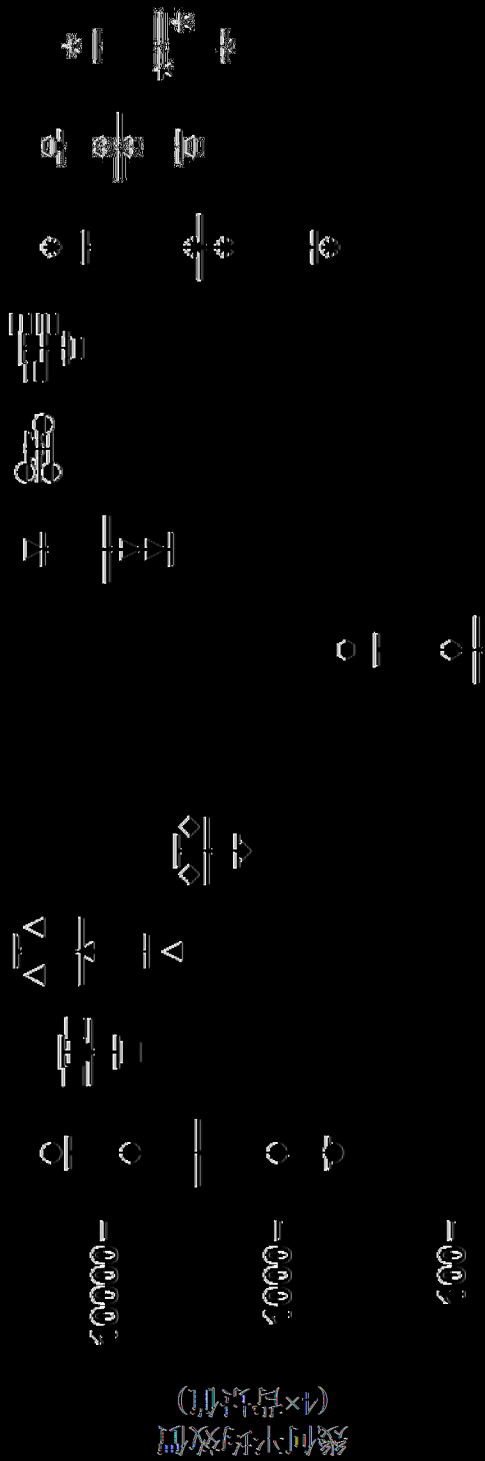
(圖1)

三次注射之後的小鼠中對於來自tau抗原決定基之tau的效價

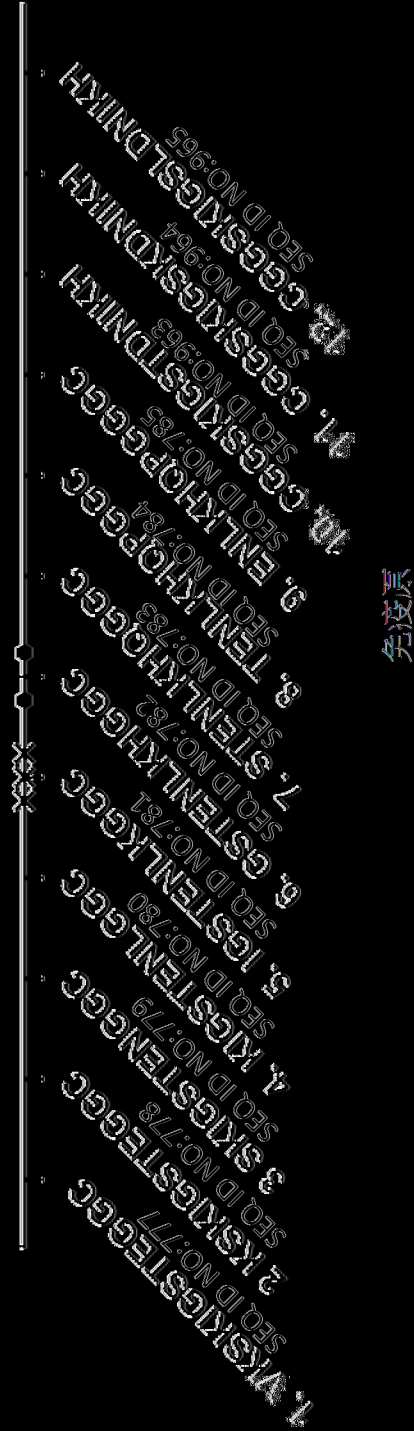


(圖2)

三次注素之後的八氟中之 $\text{C}_{8\text{F}_{16}}$ 來源決定基效價



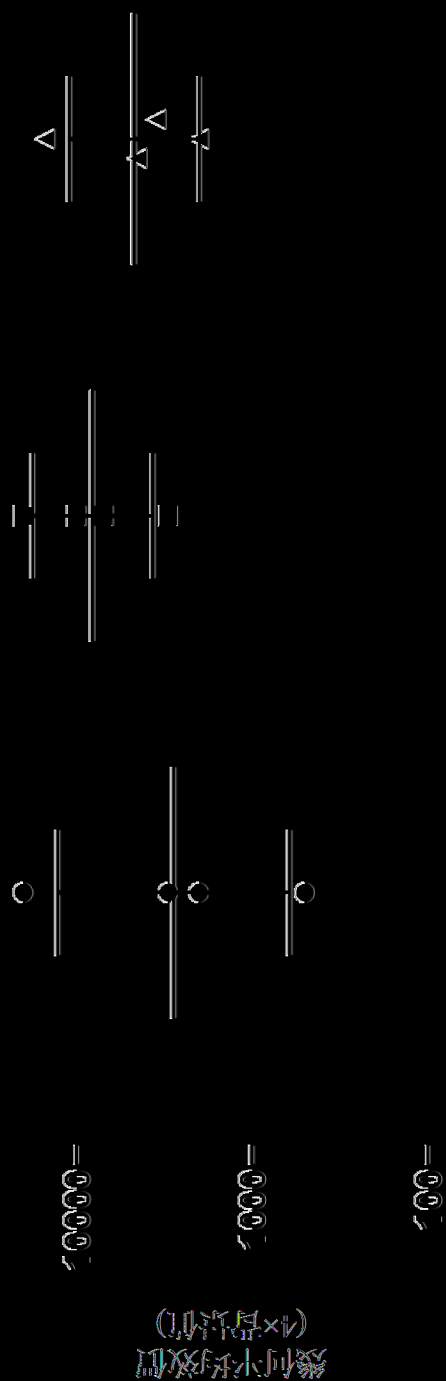
幾何平均效價 (1×量基值)



角度原

〔圖3〕

3次ランダム設計之Teaの源決定基之後の效價



幾何平均效價 (1×標準値)

10. G0821G8TDN1KH  
SEQ. ID NO. 963

11. G0821G8KD1KH  
SEQ. ID NO. 964

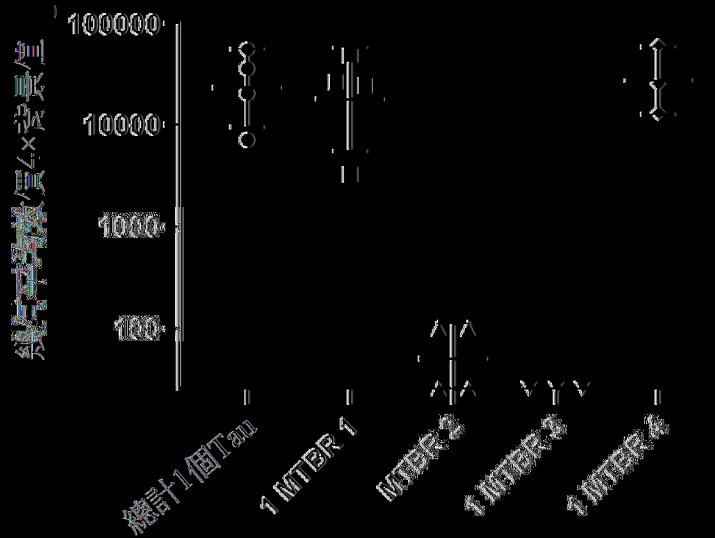
12. G0821G8LD1KH  
SEQ. ID NO. 965

免役原

[7頁]

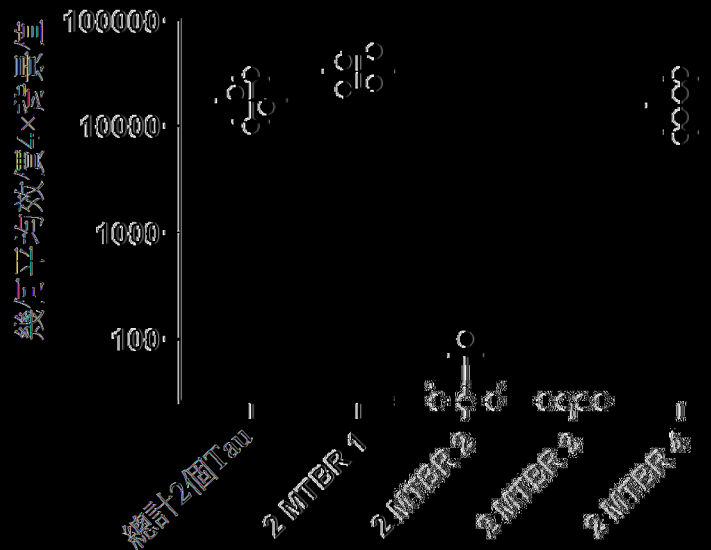
精築體與MTBR1.4之結合

SI: Q ID NO: 777 - 1, VKSKIGS'II' CCC



(圖5A)

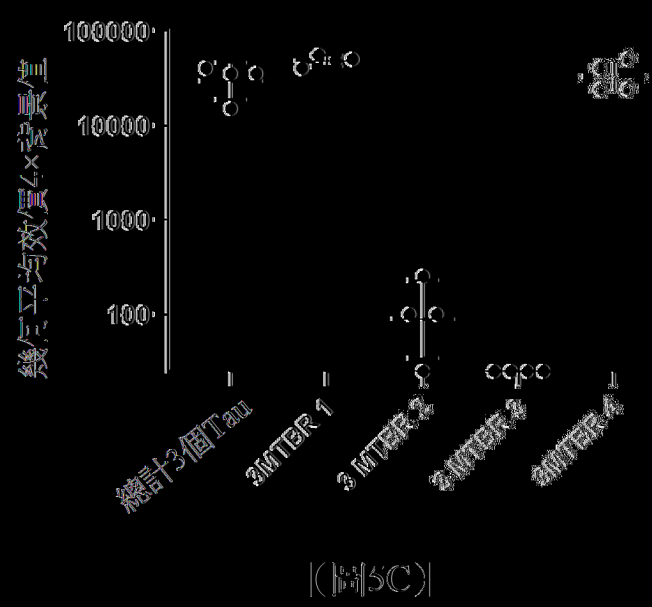
SI: Q ID NO: 778 - 2, KSKIGS'II' CCC



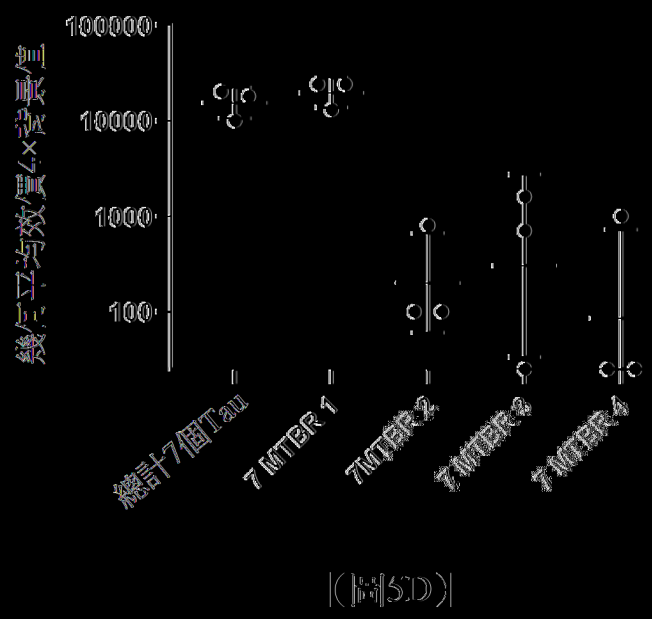
(圖5B)

精築體與MUTBR 1-4之結合

SEQ ID NO: 779 3 SKIGSIFNGCC

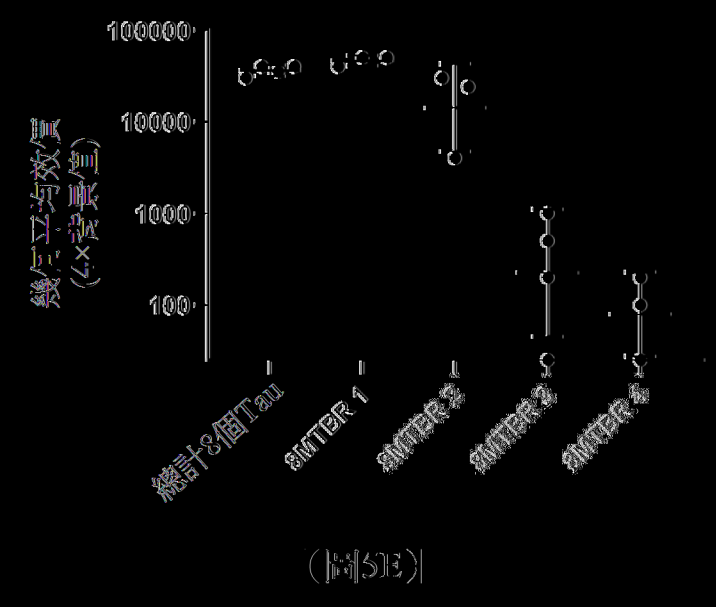


SEQ ID NO: 783 7 SIFINIKHQCCG

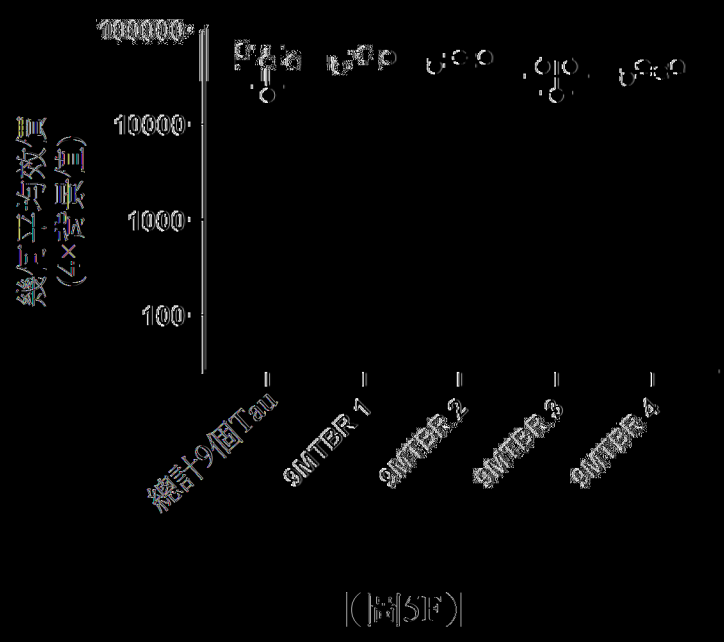


精築體與MCMBRJ-4之結合

SI:Q IID NO.:784 - T1:NI KHQPCCGC

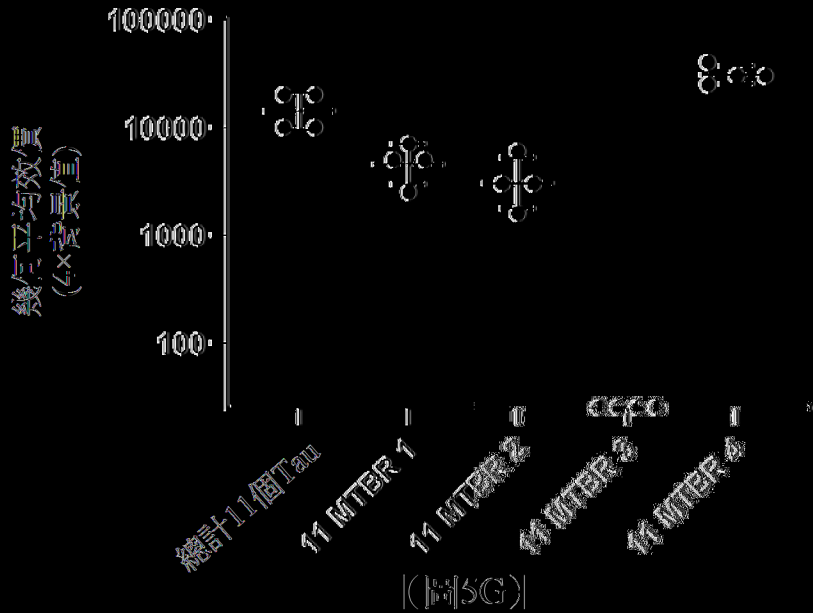


SI:Q IID NO.:785 - T1:NI KHQPCCGC

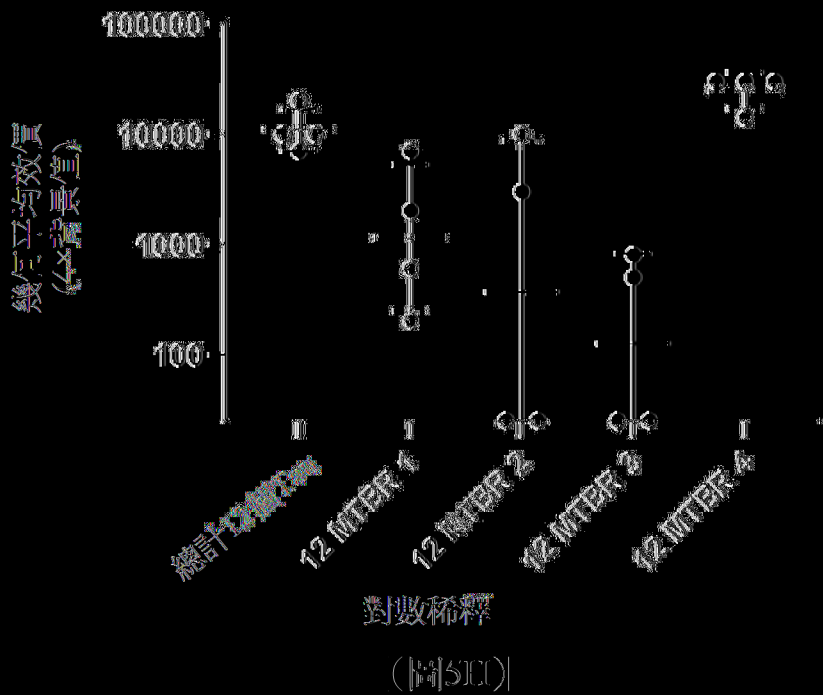


精築體與MTTBR1.4之結合

SEQ ID NO:964 : CCGSKIGSKI DNIKH

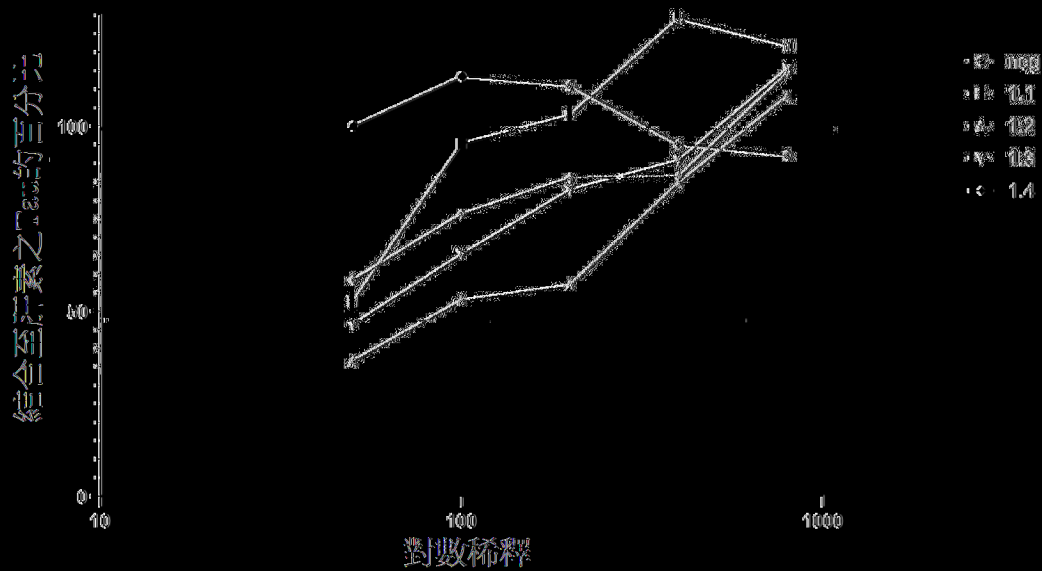


SEQ ID NO:965 : CCGSKIGSI DNIKH



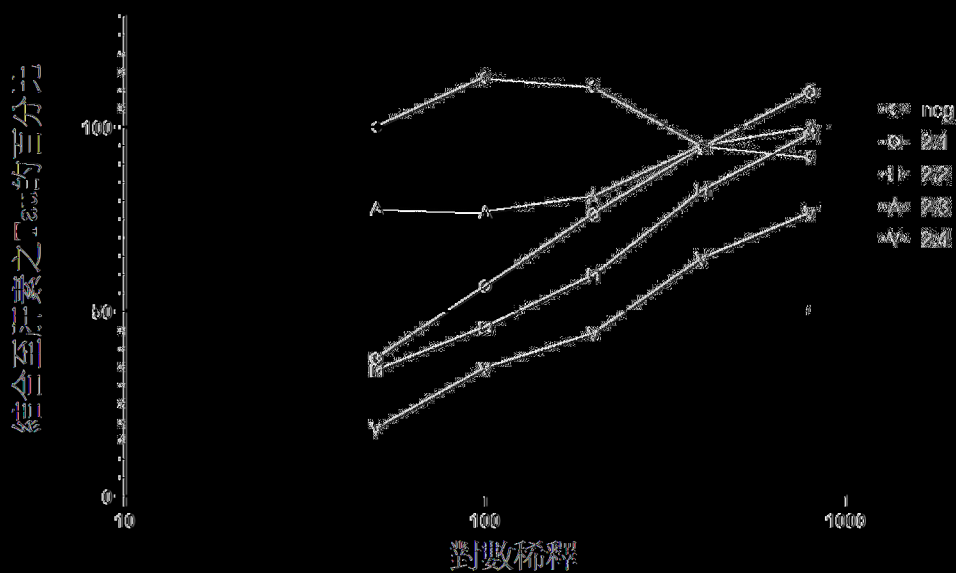
### 競爭Tau以免結合至肝素

經SEQ ID NO: 111 VKSKIGS'ITGGC免疫之小鼠抑制Tau結合至肝素的能力



(圖6)

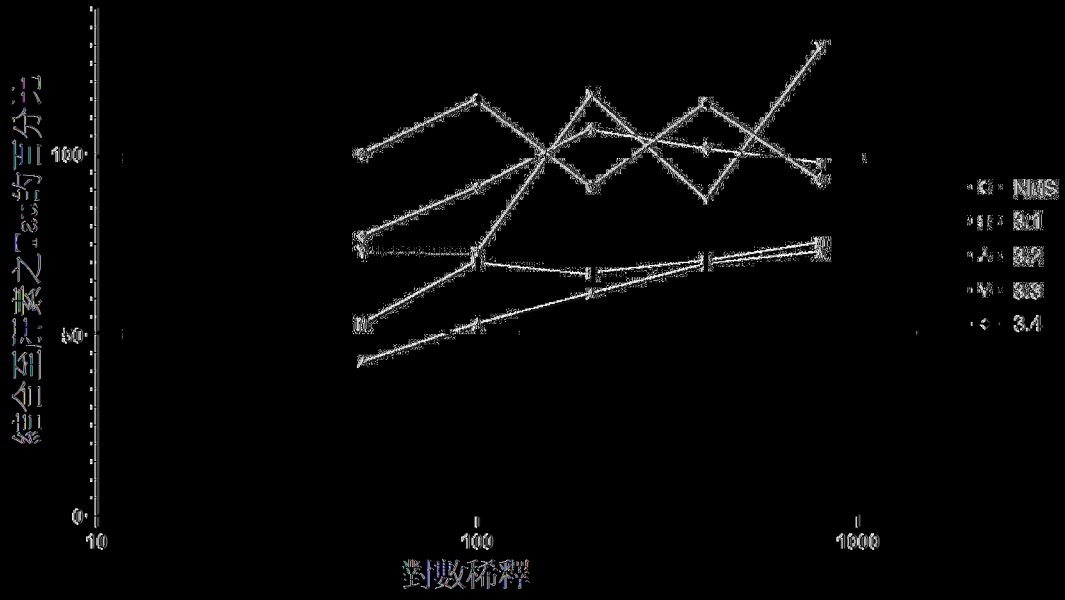
經SEQ ID NO: 118 KSKIGS'ITGGC免疫之小鼠抑制Tau結合至肝素的能力



(圖7)

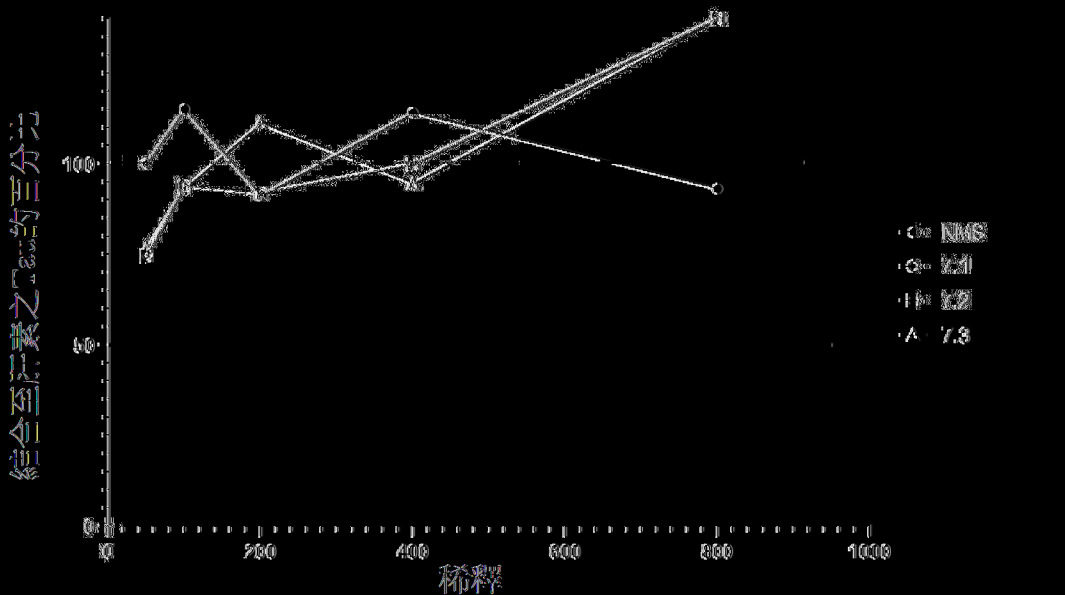
競爭tau以免結合至肝素

經SEQ ID NO: 779 SKIGSITENGGC免疫之小鼠抑制Tau結合至肝素的能力



(圖8)

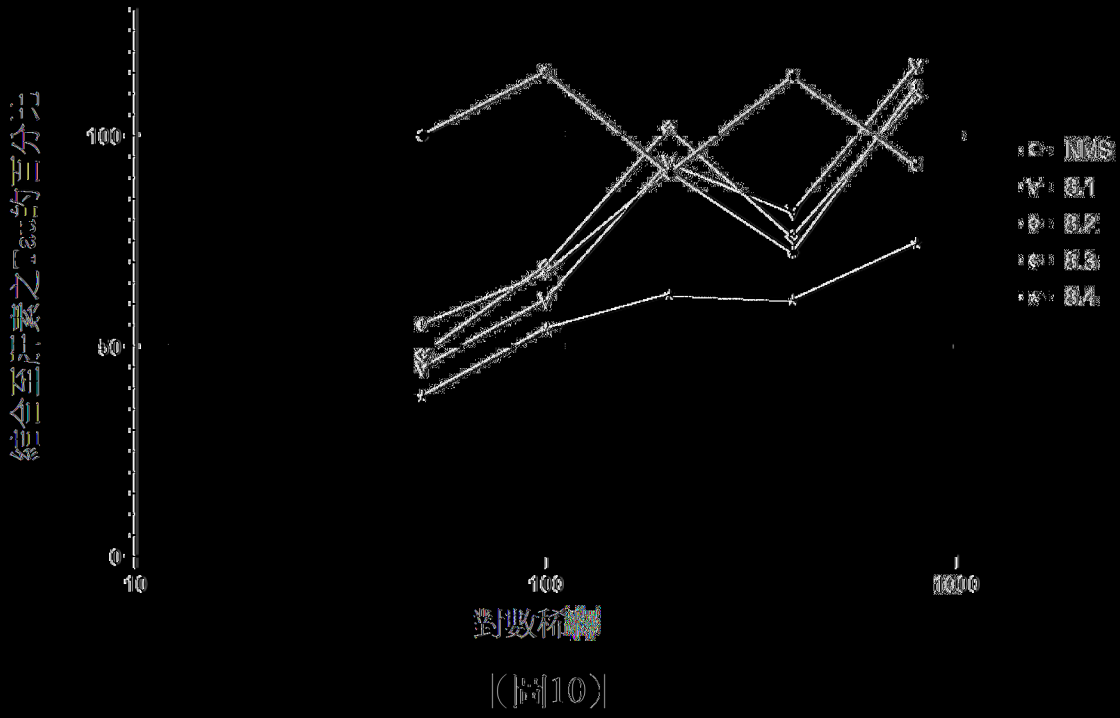
經SEQ ID NO: 783 SITNLKHQGGC免疫之小鼠抑制Tau結合至肝素的能力



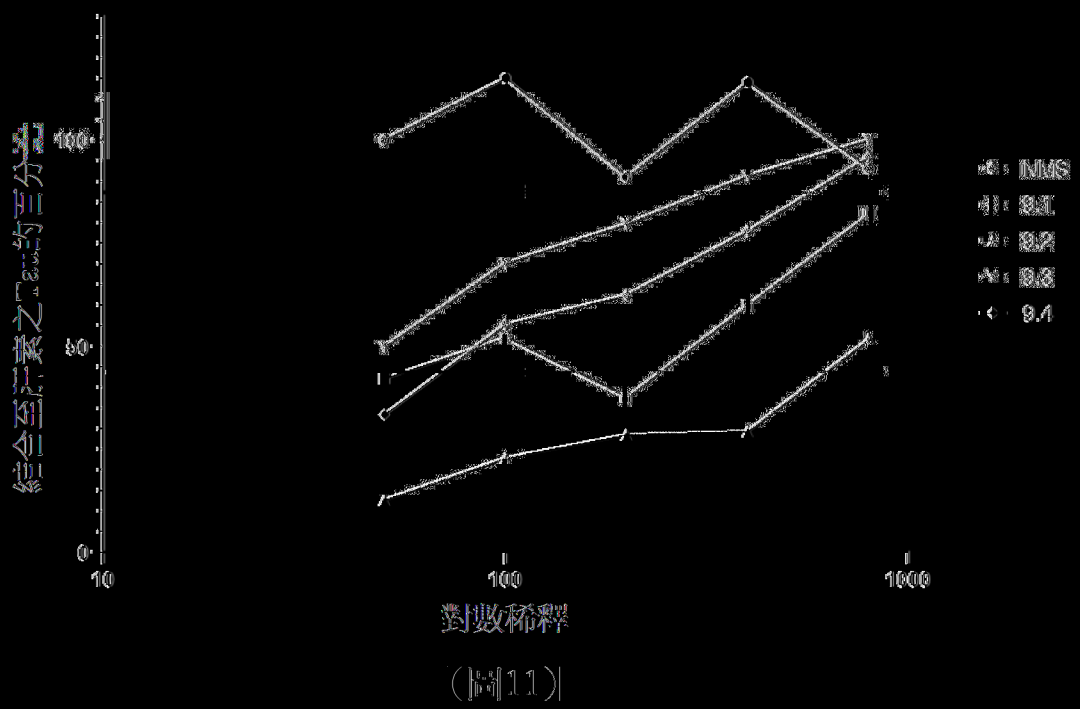
(圖9)

競爭tau以免結合至肝素

經SEQ ID NO:784 TENVKHIQPGGC免疫之小鼠抑制Tau結合至肝素的能力

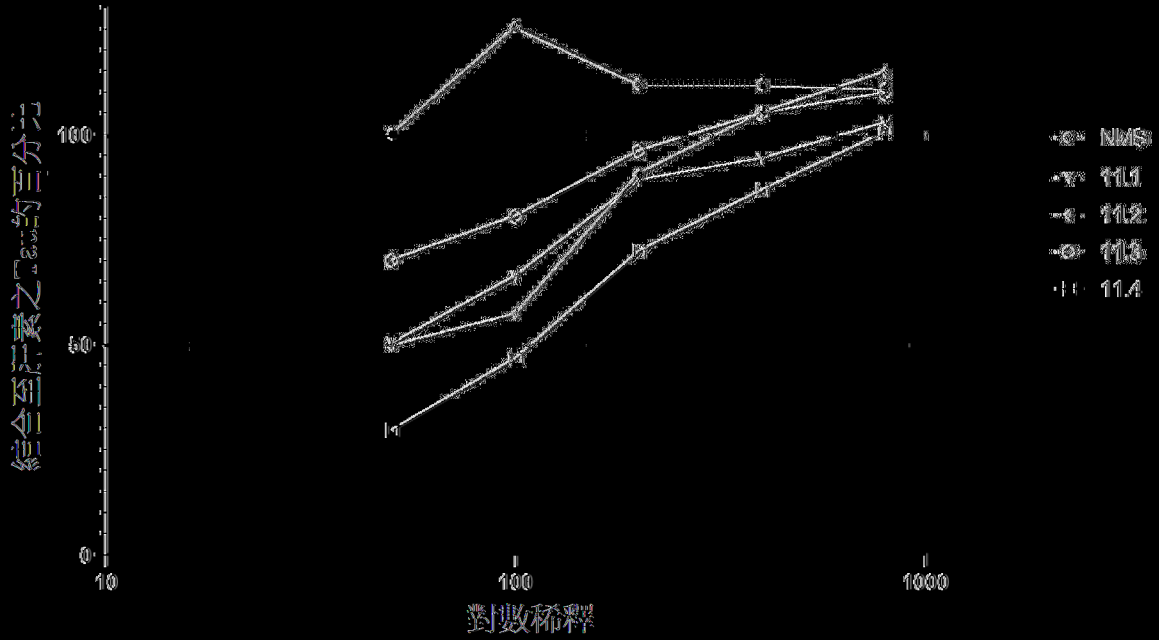


經SEQ ID NO:785 TENVKHIQPGGC免疫之小鼠抑制Tau結合至肝素的能力



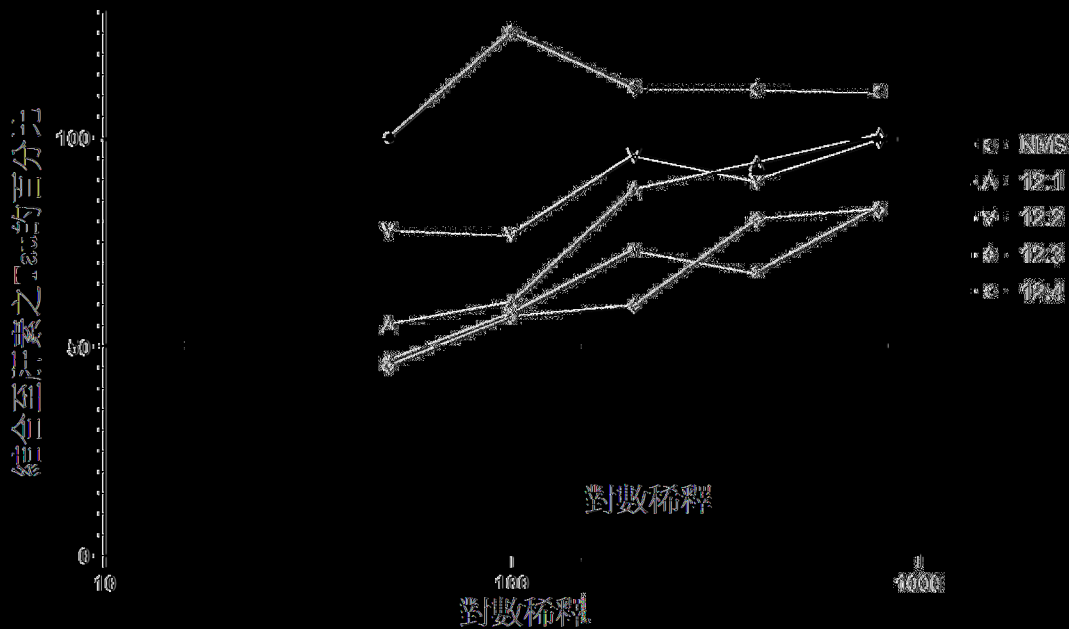
競爭tau以免結合至肝素

經SEQ ID NO:964 CGGSKIGSKIDNKKI免疫之小鼠抑制Tau結合至肝素的能力



(圖12)

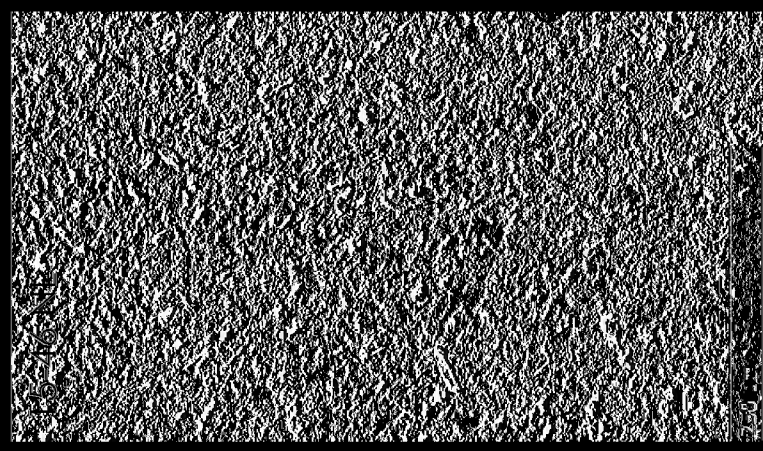
經SEQ ID NO:965 CGGSKIGSLDNKKI免疫之小鼠抑制Tau結合至肝素的能力



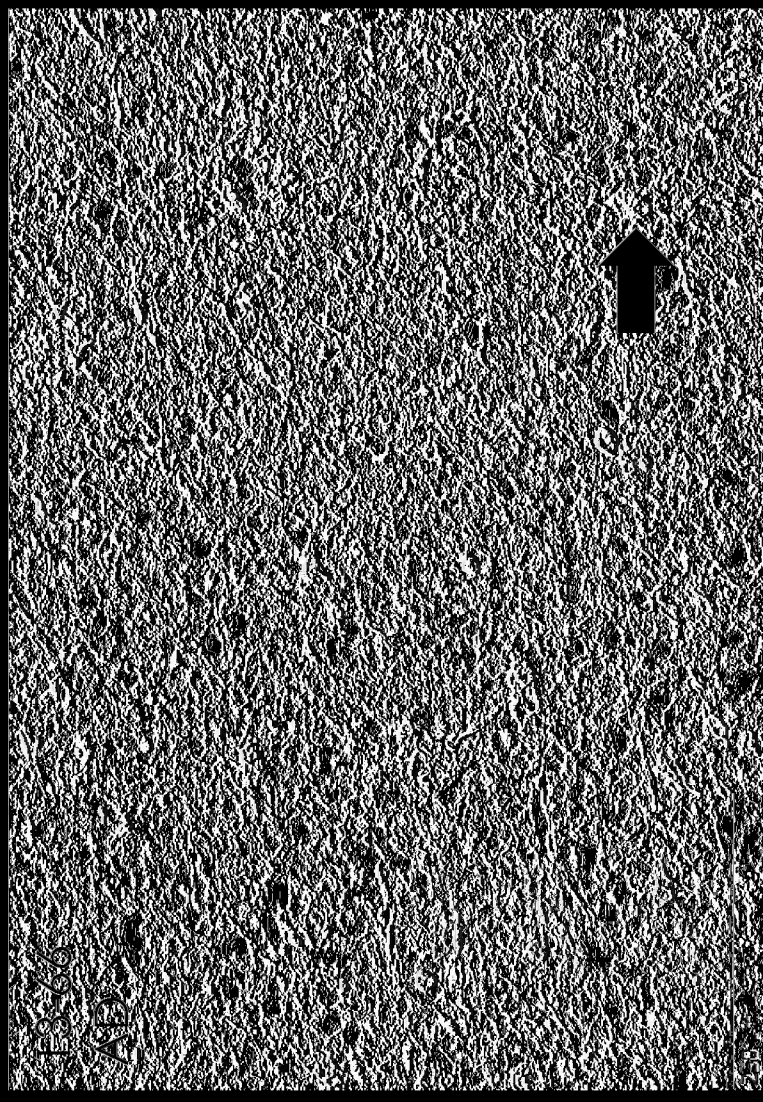
(圖13)

SEQ ID NO: 778 (S.K.GSTEGGC (1:500))

三號大澗



三號海澗大澗

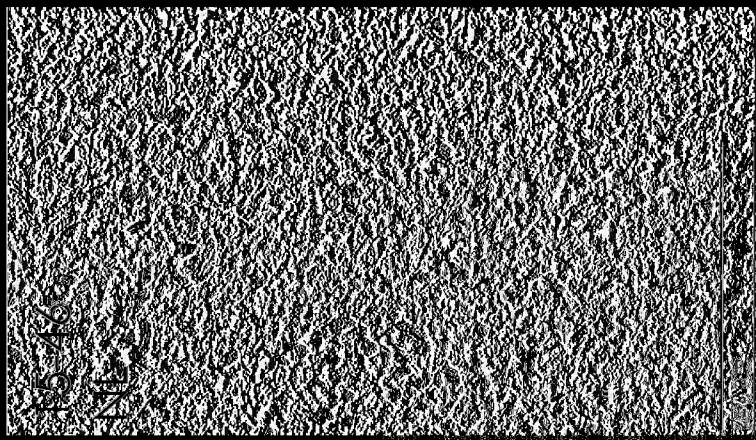


三號海澗大澗 (S.K.GSTEGGC (1:500))

(778)

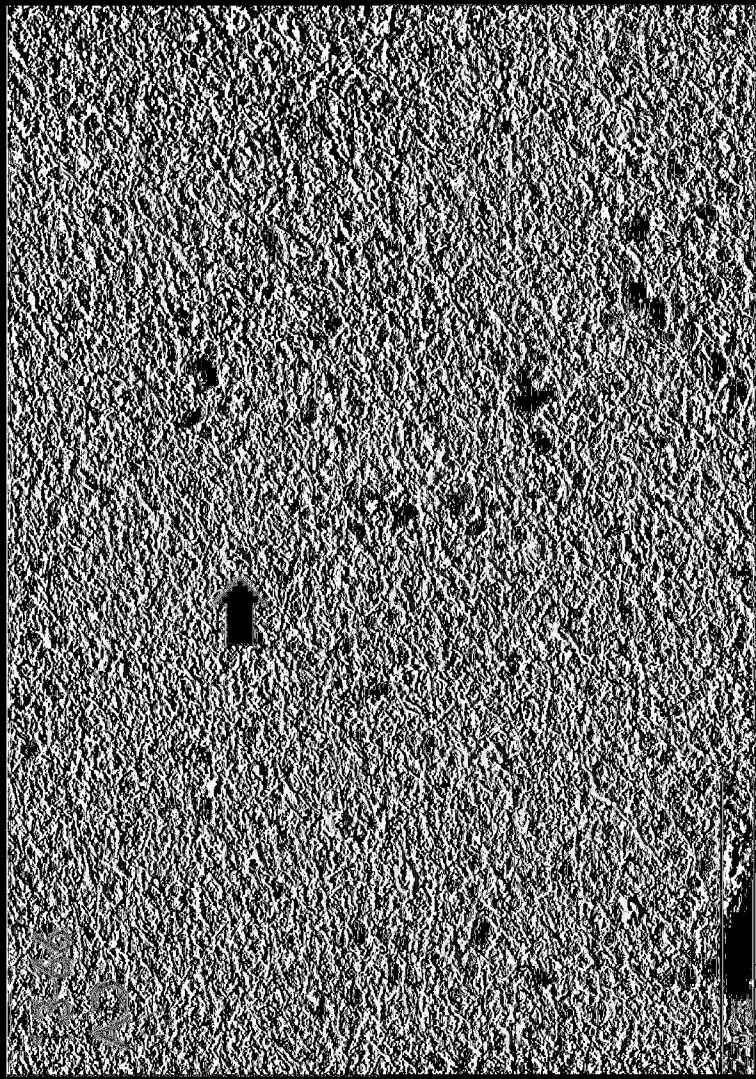
SEQ ID NO:779 SKISTENGEC (1:500)

三堂大灣



三堂大灣

三堂海(款)三堂灣

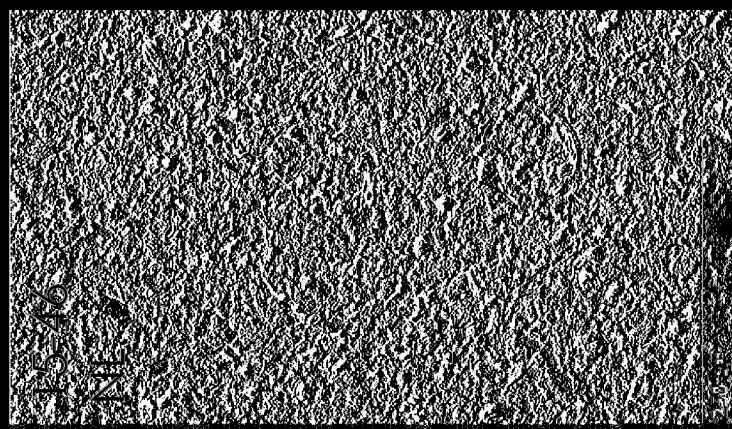


三堂海(款)三堂灣

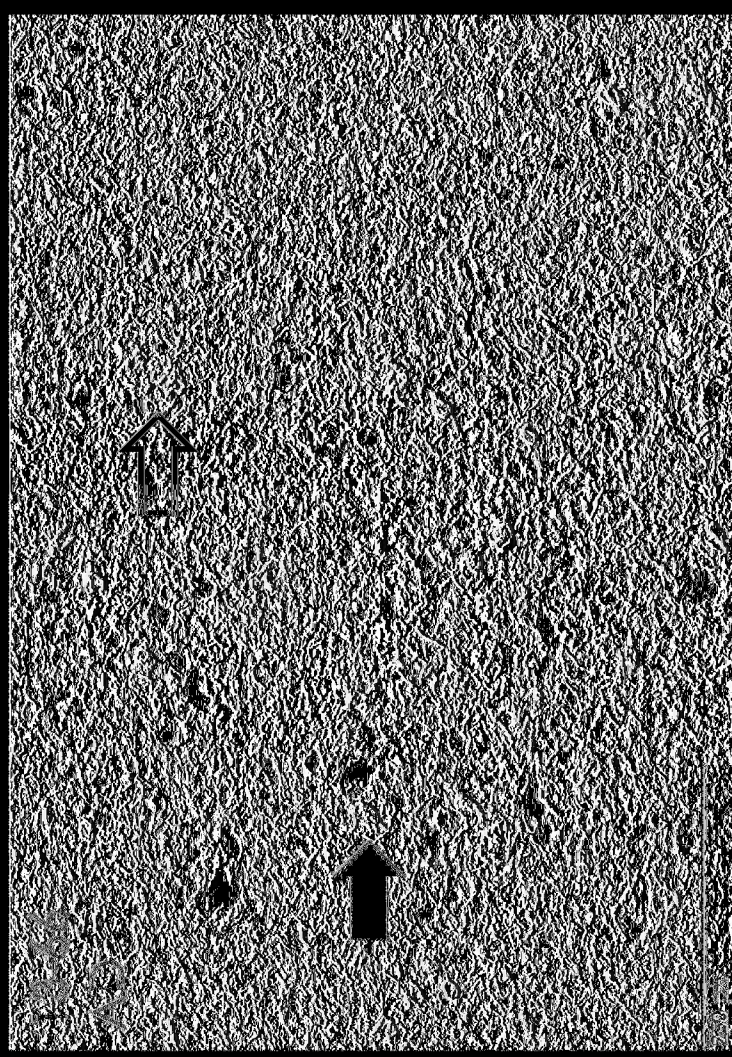
(1:500)

SEQ ID NO:784 三營大澗 (1:500)

三營大澗



三營海澗大澗



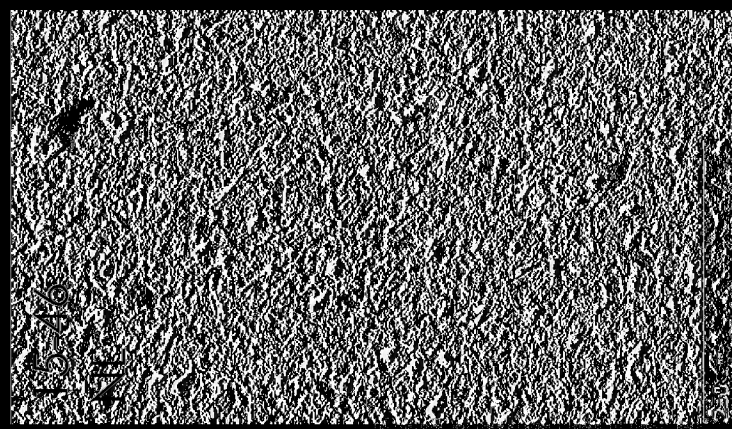
三營海澗大澗 (A2)

三營大澗 (A1)

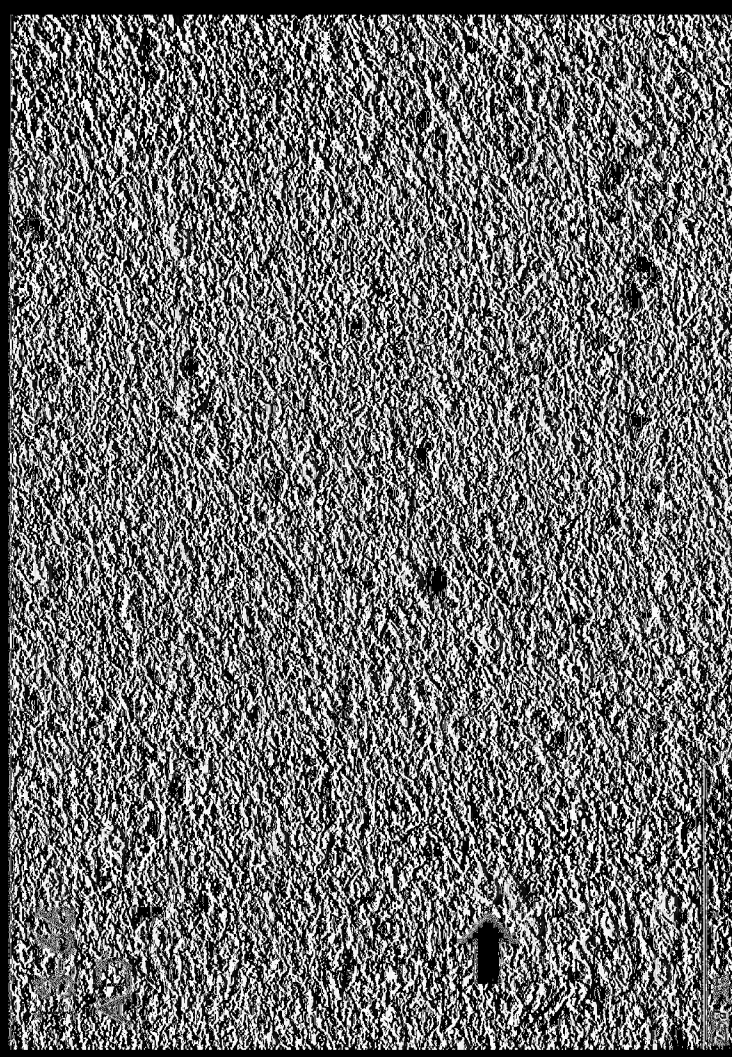
(圖 16)

SEQ ID NO:785 EN:K:Q:PGGC (1:500)

三號大澗



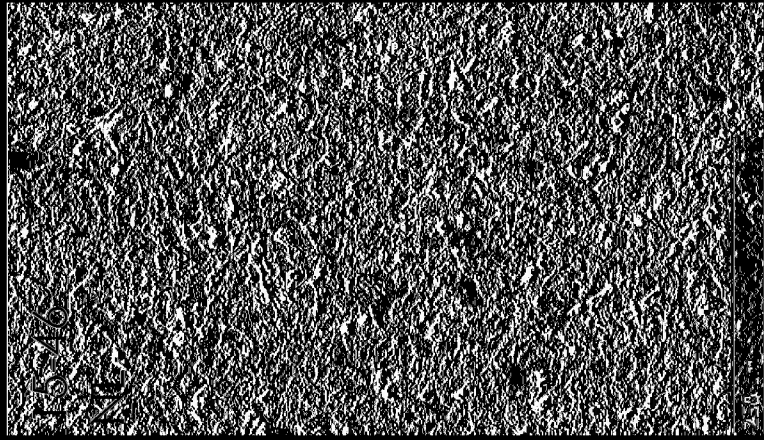
五號海墘大澗



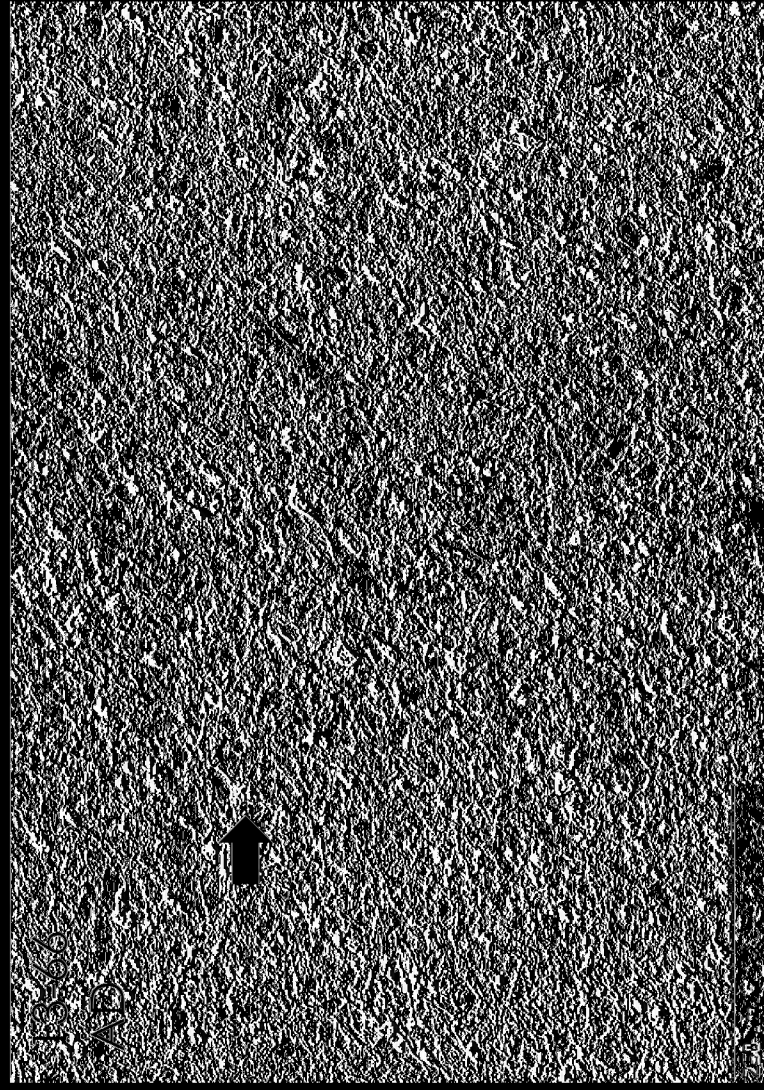
(圖:7)

SEQ ID NO: 918 SKISDANKH (1:500)

三號大澗



阿茲海默症大澗



阿茲海默症大澗 (SEM)

[圖 8]