(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-511937
(P2020-511937A)
(43)公表日　令和2年4月23日(2020.4.23)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/13	(2006.01)	C12N	15/13		4B064
C07K 16/18	(2006.01)	C07K	16/18	ZNA	4B065
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4C084
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4C085
C12N 1/21	(2006.01)	C12N	1/21		4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 183 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-530076 (P2019-530076)
(86)(22)出願日　平成29年12月6日 (2017.12.6)
(85)翻訳文提出日　令和1年7月29日 (2019.7.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/064855
(87)国際公開番号　WO2018/106776
(87)国際公開日　平成30年6月14日 (2018.6.14)
(31)優先権主張番号　62/431,183
(32)優先日　平成28年12月7日 (2016.12.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　509012625
ジェネンテック，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　サウス　サンフランシスコ　ディーエヌエー　ウェイ　1
(71)出願人　513022966
エーシー　イミューン　エス．エー．
スイス国　ツェーハー－１０１５　ローザンヌ，　ビルディングビー，　イーピーエフエル　イノヴェーション　パーク
(74)代理人　110002077
園田・小林特許業務法人

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗ＴＡＵ抗体及び使用方法

(57)【要約】
本発明は、抗Ｔａｕ抗体及びその使用方法を提供する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒトＴａｕに結合する単離抗体であって、前記抗体が、モノマーＴａｕ、オリゴマーＴａｕ、非リン酸化Ｔａｕ、及びリン酸化Ｔａｕに結合し、前記抗体が、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸１９～３３、３７～４４、３７～５１、６４～７８、７３～８７、９１～１０５、１０９～１２３、１９０～２０４、４２１～４２９、または４２２～４２９内のエピトープに結合する、前記単離抗体。
【請求項２】
モノクローナル抗体である、請求項１に記載の単離抗体。
【請求項３】
マウス、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項４】
ヒトＴａｕに結合する抗体断片である、先行請求項のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項５】
前記ヒトＴａｕが、配列番号２の配列を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項６】
前記抗体が、
ａ）配列番号６０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
ｂ）配列番号６１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
ｃ）配列番号６２１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
ｄ）配列番号６２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６３１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
ｅ）配列番号６３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６３９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
ｆ）配列番号６４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
ｇ）配列番号６５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
ｈ）配列番号６６１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
ｉ）配列番号６６９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６７１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
ｊ）配列番号６７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６７９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
ｋ）配列番号６８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、または
ｌ）配列番号６９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項７】
前記抗体が、
ａ）配列番号６０８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６０９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｂ）配列番号６１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、

ｃ）配列番号６２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｄ）配列番号６３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｅ）配列番号６４０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｆ）配列番号６４８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｇ）配列番号６５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｈ）配列番号６６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｉ）配列番号６７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｊ）配列番号６８０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｋ）配列番号６８８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、または
ｌ）配列番号６９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、
先行請求項のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項８】

前記抗体が、
ａ）配列番号６０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６０８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６０９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｂ）配列番号６１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｃ）配列番号６２１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｄ）配列番号６２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６３１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｅ）配列番号６３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６３９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６４０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｆ）配列番号６４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６４８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｇ）配列番号６５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－

Ｌ２、及び配列番号６５８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｈ）配列番号６６１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｉ）配列番号６６９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６７１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｊ）配列番号６７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６７９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６８０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｋ）配列番号６８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６８８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、または
ｌ）配列番号６９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項９】

前記抗体が、
ａ）配列番号６０３と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｂ）配列番号６０４と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｃ）（ａ）にあるようなＶＨ及び（ｂ）にあるようなＶＬ、
ｄ）配列番号６１１と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｅ）配列番号６１２と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｆ）（ｄ）にあるようなＶＨ及び（ｅ）にあるようなＶＬ、
ｇ）配列番号６１９と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｈ）配列番号６２０と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｉ）（ｇ）にあるようなＶＨ及び（ｈ）にあるようなＶＬ、
ｊ）配列番号６２７と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｋ）配列番号６２８と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｌ）（ｊ）にあるようなＶＨ及び（ｋ）にあるようなＶＬ、
ｍ）配列番号６３５と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｎ）配列番号６３６と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｏ）（ｍ）にあるようなＶＨ及び（ｎ）にあるようなＶＬ、
ｐ）配列番号６４３と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｑ）配列番号６４４と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｒ）（ｐ）にあるようなＶＨ及び（ｑ）にあるようなＶＬ、
ｓ）配列番号６５１と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｔ）配列番号６５２と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｕ）（ｓ）にあるようなＶＨ及び（ｔ）にあるようなＶＬ、
ｖ）配列番号６５９と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｗ）配列番号６６０と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｘ）（ｖ）にあるようなＶＨ及び（ｗ）にあるようなＶＬ、
ｙ）配列番号６６７と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｚ）配列番号６６８と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、

ａａ）（ｙ）にあるようなＶＨ及び（ｚ）にあるようなＶＬ、
ｂｂ）配列番号６７５と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｃｃ）配列番号６７６と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｄｄ）（ｂｂ）にあるようなＶＨ及び（ｃｃ）にあるようなＶＬ、
ｅｅ）配列番号６８３と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｆｆ）配列番号６８４と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｇｇ）（ｅｅ）にあるようなＶＨ及び（ｆｆ）にあるようなＶＬ、または
ｈｈ）配列番号６９１と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｉｉ）配列番号６９２と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｊｊ）（ｈｈ）にあるようなＶＨ及び（ｉｉ）にあるようなＶＬを含む、先行請求項のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項１０】
前記抗体が、
ａ）配列番号６０３の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｂ）配列番号６０４の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｃ）（ａ）にあるようなＶＨ及び（ｂ）にあるようなＶＬ、
ｄ）配列番号６１１の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｅ）配列番号６１２の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｆ）（ｄ）にあるようなＶＨ及び（ｅ）にあるようなＶＬ、
ｇ）配列番号６１９の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｈ）配列番号６２０の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｉ）（ｇ）にあるようなＶＨ及び（ｈ）にあるようなＶＬ、
ｊ）配列番号６２７の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｋ）配列番号６２８の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｌ）（ｊ）にあるようなＶＨ及び（ｋ）にあるようなＶＬ、
ｍ）配列番号６３５の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｎ）配列番号６３６の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｏ）（ｍ）にあるようなＶＨ及び（ｎ）にあるようなＶＬ、
ｐ）配列番号６４３の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｑ）配列番号６４４の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｒ）（ｐ）にあるようなＶＨ及び（ｑ）にあるようなＶＬ、
ｓ）配列番号６５１の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｔ）配列番号６５２の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｕ）（ｓ）にあるようなＶＨ及び（ｔ）にあるようなＶＬ、
ｖ）配列番号６５９の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｗ）配列番号６６０の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｘ）（ｖ）にあるようなＶＨ及び（ｗ）にあるようなＶＬ、
ｙ）配列番号６６７の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｚ）配列番号６６８の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ａａ）（ｙ）にあるようなＶＨ及び（ｚ）にあるようなＶＬ、
ｂｂ）配列番号６７５の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｃｃ）配列番号６７６の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｄｄ）（ｂｂ）にあるようなＶＨ及び（ｃｃ）にあるようなＶＬ、
ｅｅ）配列番号６８３の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｆｆ）配列番号６８４の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｇｇ）（ｅｅ）にあるようなＶＨ及び（ｆｆ）にあるようなＶＬ、または
ｈｈ）配列番号６９１の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｉｉ）配列番号６９２の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｊｊ）（ｈｈ）にあるようなＶＨ及び（ｉｉ）にあるようなＶＬを含む、先行請求項のいずれか１項に記載の抗体。

【請求項１１】
前記抗体が、配列番号６０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６０８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６０９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項１２】
前記抗体が、配列番号６１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項１３】
前記抗体が、配列番号６２１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項１４】
前記抗体が、配列番号６２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６３１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項１５】
前記抗体が、配列番号６３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６３９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６４０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項１６】
前記抗体が、配列番号６４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６４８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項１７】
前記抗体が、配列番号６５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項１８】
前記抗体が、配列番号６６１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項１９】
前記抗体が、配列番号６６９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７０のア

ミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６７１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。

【請求項２０】

前記抗体が、配列番号６７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６７９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６８０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。

【請求項２１】

前記抗体が、配列番号６８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６８８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。

【請求項２２】

前記抗体が、配列番号６９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。

【請求項２３】

前記抗体が、配列番号６０３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６０４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。

【請求項２４】

前記抗体が、配列番号６１１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６１２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。

【請求項２５】

前記抗体が、配列番号６１９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６２０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。

【請求項２６】

前記抗体が、配列番号６２７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。

【請求項２７】

前記抗体が、配列番号６３５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。

【請求項２８】

前記抗体が、配列番号６４３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。

【請求項２９】

前記抗体が、配列番号６５１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６５２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。

【請求項３０】

前記抗体が、配列番号６５９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。

【請求項３１】

前記抗体が、配列番号６６７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６６８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。

【請求項３２】

前記抗体が、配列番号６７５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６７６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項３３】
前記抗体が、配列番号６８３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６８４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項３４】
前記抗体が、配列番号６９１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６９２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項３５】
前記抗体が、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４抗体である、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項３６】
前記抗体が、ＩｇＧ４抗体である、請求項３５に記載の単離抗体。
【請求項３７】
抗体断片である、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項３８】
前記抗体が、モノマーＴａｕ、リン酸化Ｔａｕ、非リン酸化Ｔａｕ、及びオリゴマーＴａｕのそれぞれに、４００ｎＭ未満、１００ｎＭ未満、７５ｎＭ未満、または５０ｎＭ未満のK_Dで結合する、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項３９】
カニクイザルＴａｕに結合する、先行請求項のいずれか１項に記載の単離抗体。
【請求項４０】
先行請求項のいずれか１項に記載の抗体をコードする、単離核酸。
【請求項４１】
請求項４０に記載の核酸を含む、宿主細胞。
【請求項４２】
前記抗体の産生に好適な条件下で、請求項４１に記載の宿主細胞を培養することを含む、抗体の産生方法。
【請求項４３】
請求項１～３９のいずれか１項に記載の単離抗体と、第２の治療剤と、を含む、免疫複合体。
【請求項４４】
請求項１～３９のいずれか１項に記載の単離抗体と、検出可能な標識と、を含む、標識された抗体。
【請求項４５】
神経原線維変化、神経絨毛糸、または変性神経突起の検出方法であって、試料を請求項１～３９のいずれか１項に記載の抗体と接触させることを含む、前記方法。
【請求項４６】
試料中のＴａｕの検出方法であって、前記試料を請求項１～３９のいずれか１項に記載の抗体と接触させることを含む、前記方法。
【請求項４７】
対象が、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療に応答するかどうかの予測方法であって、前記対象からの試料中のＴａｕを検出抗Ｔａｕ抗体で検出することを含み、前記検出抗Ｔａｕ抗体が、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸１～１５、１０～２４、１９～３３、１９～４２、２８～４２、２８～４４、３７～４４、または３７～５１内のエピトープに結合する、前記方法。
【請求項４８】
前記試料中で検出されたＴａｕのレベルが、Ｔａｕの対照レベルよりも大きい場合、前記対象が、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療に応答すると予測される、請求項４７に記載の方法。

【請求項４９】
治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のための患者の選択方法であって、前記対象からの試料中のＴａｕを検出抗Ｔａｕ抗体で検出することを含み、前記検出抗Ｔａｕ抗体が、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸１～１５、１０～２４、１９～３３、１９～４２、２８～４２、２８～４４、３７～４４、または３７～５１内のエピトープに結合する、前記方法。
【請求項５０】
前記試料中で検出されたＴａｕのレベルが、Ｔａｕの対照レベルよりも大きい場合、前記対象が、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のために選択される、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のモニタリング方法であって、治療中の対象からの試料中のＴａｕを検出抗Ｔａｕ抗体で検出することを含み、前記検出抗Ｔａｕ抗体が、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸１～１５、１０～２４、１９～３３、１９～４２、２８～４２、２８～４４、３７～４４、または３７～５１内のエピトープに結合する、前記方法。
【請求項５２】
治療中のより早い時点でまたは治療の開始前に採取された対象からの第１の試料中のＴａｕのレベルと比較した、治療中の後の時点で採取された対象からの第２の試料中のＴａｕの増加が、前記治療が有効であることを示す、請求項５１に記載の方法。
【請求項５３】
前記治療用抗Ｔａｕ抗体が、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸２～２４内のエピトープに結合する、請求項４７～５２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５４】
前記検出抗Ｔａｕ抗体が、Ｔａｕへの結合について前記治療用抗Ｔａｕ抗体と競合しない、請求項４７～５３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５５】
前記検出抗Ｔａｕ抗体が、表４または表３１から選択される抗体である、請求項４７～５４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５６】
前記検出抗Ｔａｕ抗体が、請求項１～３９のいずれか１項に記載の抗体である、請求項４７～５５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５７】
前記検出抗Ｔａｕ抗体が、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸３７～４４内のエピトープに結合する、請求項４７～５６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５８】
前記検出抗Ｔａｕ抗体が、１５Ｃ６－Ａ７、１２３Ｅ９－Ａ１、７Ａ１１Ｃ１２、２３１Ｇ３Ｆ１０、６３Ｈ３－Ｄ８、６４Ｂ９－Ｆ１２、及び７２Ｅ１２－Ｈ９から選択される、請求項４７～５７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５９】
治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のための患者の選択方法であって、前記対象からの試料中のＴａｕを検出抗Ｔａｕ抗体で検出することを含み、前記検出抗Ｔａｕ抗体が、成熟ヒトＴａｕの２Ｎアイソフォームに結合する、前記方法。
【請求項６０】
前記試料中で検出される２Ｎアイソフォームのレベルが、対照の２Ｎアイソフォームレベルよりも大きい場合、前記対象が、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のために選択される、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
前記２Ｎアイソフォームが、前記試料中で検出される場合、前記対象が、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のために選択される、請求項５９に記載の方法。
【請求項６２】
タウオパチーを有する対象における認知障害の進行のモニタリング方法であって、前記対象からの試料中のＴａｕを検出抗Ｔａｕ抗体で検出することを含み、前記検出抗Ｔａｕ

抗体が、成熟ヒトＴａｕの２Ｎアイソフォームに結合する、前記方法。
【請求項６３】
成熟ヒトＴａｕの２Ｎアイソフォームのレベルの増加が、認知障害の進行を示す、請求項６２に記載の方法。
【請求項６４】
治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のモニタリング方法であって、治療中の対象からの試料中のＴａｕを検出抗Ｔａｕ抗体で検出することを含み、前記検出抗Ｔａｕ抗体が、成熟ヒトＴａｕの２Ｎアイソフォームに結合する、前記方法。
【請求項６５】
成熟ヒトＴａｕの２Ｎアイソフォームのレベルの減少が、前記治療が有効であることを示す、請求項６４に記載の方法。
【請求項６６】
前記検出抗体が、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸６４～７８、７３～８７、８２～９６、９１～１０５、１００～１１４、１０９～１２３、１１８～１３２、１３６～１５０、１５４～１６８、１６３～１７７、１７２～１７７、１９０～２０４、４２１～４２９、または４２２～４２９内のエピトープに結合する、請求項５９～６５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６７】
前記検出抗体が、表４または表３１から選択される抗体である、請求項５９～６６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６８】
前記検出抗体が、アミノ酸７３～８７、９１～１０５、６４～７８、または１９０～２０４内のエピトープに結合する、請求項５９～６７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６９】
前記検出抗体が、３０Ａ１Ｃ９、２１１Ｇ６－Ｂ６、７７Ｄ１－Ｄ２、及び７１Ｈ８－Ｄ６から選択される、請求項５９～６８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７０】
前記検出抗体が、アミノ酸６４～７８または１０９～１２３内のエピトープに結合する、請求項５９～６７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７１】
前記検出抗体が、３０Ｄ１２－Ｂ５、４９Ｇ１０－Ｆ４、及び６５Ｂ１－Ａ２から選択される、請求項５９～６７及び７０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７２】
前記試料が、脳脊髄液試料または血液試料である、請求項４５～７１のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１６年１２月７日に出願された米国仮出願第６２／４３１，１８３号の優先権の利益を主張するものであり、その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、抗Ｔａｕ抗体及びその使用方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
神経原線維変化及び神経絨毛糸（ＮＴ）は、アルツハイマー病（ＡＤ）の主要な神経病理学的特徴である。ＮＴは、リン酸化を含む翻訳後修飾を受けた微小管関連Ｔａｕタンパク質から構成され、高リン酸化Ｔａｕコンフォマーの凝集によって発達する。ＡＤは、多くの神経変性タウオパチーと、特に特定の種類の前頭側頭型認知症（ＦＴＤ）とこの病理

を共有する。Ｔａｕタンパク質は、ＡＤ及び関連する神経変性タウオパチーにおける認知崩御における主要な役者であるようである。

【０００４】

Ｔａｕタンパク質を標的とする治療アプローチはほとんどなく、主にＴａｕのリン酸化を病理学的レベルまで増加させると考えられるキナーゼの阻害剤、及び高リン酸化Ｔａｕタンパク質の細胞質凝集を遮断する化合物を含む。これらのアプローチは、特異性及び有効性についての様々な欠点に悩まされる。神経変性障害を引き起こすことが知られる、または推定される、病理学的タンパク質コンフォマーを標的とする追加の治療剤に対する必要性が存在する。

【発明の概要】

【０００５】

本発明は、抗Ｔａｕ抗体及びその使用方法を提供する。

【０００６】

いくつかの実施形態において、ヒトＴａｕに結合する単離抗体であって、モノマーＴａｕ、オリゴマーＴａｕ、非リン酸化Ｔａｕ、及びリン酸化Ｔａｕに結合する、抗体が提供される。いくつかの実施形態において、抗体は、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸２～２４内のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体である。いくつかの実施形態において、抗体は、ヒトＴａｕに結合する抗体断片である。いくつかの実施形態において、ヒトＴａｕは、配列番号２の配列を含む。

【０００７】

いくつかの実施形態において、抗体は、

ａ）配列番号６０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、または

ｂ）配列番号６１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｃ）配列番号６２１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｄ）配列番号６２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６３１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｅ）配列番号６３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６３９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｆ）配列番号６４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｇ）配列番号６５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｈ）配列番号６６１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｉ）配列番号６６９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６７１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｊ）配列番号６７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６７９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｋ）配列番号６８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、または

ｌ）配列番号６９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０００８】

いくつかの実施形態において、抗体は、

ａ）配列番号６０８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６０９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、

ｂ）配列番号６１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｃ）配列番号６２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｄ）配列番号６３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｅ）配列番号６４０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｆ）配列番号６４８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｇ）配列番号６５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｈ）配列番号６６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｉ）配列番号６７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｊ）配列番号６８０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｋ）配列番号６８８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、または
ｌ）配列番号６９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０００９】

いくつかの実施形態において、抗体は、
ａ）配列番号６０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６０８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６０９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｂ）配列番号６１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｃ）配列番号６２１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｄ）配列番号６２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６３１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｅ）配列番号６３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６３９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６４０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、または
ｆ）配列番号６４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６４８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｇ）配列番号６５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６

５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｈ）配列番号６６１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｉ）配列番号６６９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６７１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｊ）配列番号６７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６７９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６８０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｋ）配列番号６８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６８８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、または
ｌ）配列番号６９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【００１０】

いくつかの実施形態において、抗体は、
ａ）配列番号６０３と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｂ）配列番号６０４と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｃ）（ａ）にあるようなＶＨ及び（ｂ）にあるようなＶＬ、
ｄ）配列番号６１１と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｅ）配列番号６１２と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｆ）（ｄ）にあるようなＶＨ及び（ｅ）にあるようなＶＬ、
ｇ）配列番号６１９と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｈ）配列番号６２０と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｉ）（ｇ）にあるようなＶＨ及び（ｈ）にあるようなＶＬ、
ｊ）配列番号６２７と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｋ）配列番号６２８と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｌ）（ｊ）にあるようなＶＨ及び（ｋ）にあるようなＶＬ、
ｍ）配列番号６３５と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｎ）配列番号６３６と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｏ）（ｍ）にあるようなＶＨ及び（ｎ）にあるようなＶＬ、
ｐ）配列番号６４３と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｑ）配列番号６４４と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｒ）（ｐ）にあるようなＶＨ及び（ｑ）にあるようなＶＬ、
ｓ）配列番号６５１と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｔ）配列番号６５２と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｕ）（ｓ）にあるようなＶＨ及び（ｔ）にあるようなＶＬ、
ｖ）配列番号６５９と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｗ）配列番号６６０と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｘ）（ｖ）にあるようなＶＨ及び（ｗ）にあるようなＶＬ、
ｙ）配列番号６６７と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｚ）配列番号６６８と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、

ａａ）（ｙ）にあるようなＶＨ及び（ｚ）にあるようなＶＬ、
ｂｂ）配列番号６７５と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｃｃ）配列番号６７６と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｄｄ）（ｂｂ）にあるようなＶＨ及び（ｃｃ）にあるようなＶＬ、
ｅｅ）配列番号６８３と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｆｆ）配列番号６８４と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｇｇ）（ｅｅ）にあるようなＶＨ及び（ｆｆ）にあるようなＶＬ、または
ｈｈ）配列番号６９１と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｉｉ）配列番号６９２と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｊｊ）（ｈｈ）にあるようなＶＨ及び（ｉｉ）にあるようなＶＬを含む。

【００１１】

いくつかの実施形態において、抗体は、
ａ）配列番号６０３の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｂ）配列番号６０４の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｃ）（ａ）にあるようなＶＨ及び（ｂ）にあるようなＶＬ、
ｄ）配列番号６１１の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｅ）配列番号６１２の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｆ）（ｄ）にあるようなＶＨ及び（ｅ）にあるようなＶＬ、
ｇ）配列番号６１９の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｈ）配列番号６２０の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｉ）（ｇ）にあるようなＶＨ及び（ｈ）にあるようなＶＬ、
ｊ）配列番号６２７の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｋ）配列番号６２８の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｌ）（ｊ）にあるようなＶＨ及び（ｋ）にあるようなＶＬ、
ｍ）配列番号６３５の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｎ）配列番号６３６の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｏ）（ｍ）にあるようなＶＨ及び（ｎ）にあるようなＶＬ、
ｐ）配列番号６４３の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｑ）配列番号６４４の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｒ）（ｐ）にあるようなＶＨ及び（ｑ）にあるようなＶＬ、
ｓ）配列番号６５１の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｔ）配列番号６５２の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｕ）（ｓ）にあるようなＶＨ及び（ｔ）にあるようなＶＬ、
ｖ）配列番号６５９の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｗ）配列番号６６０の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｘ）（ｖ）にあるようなＶＨ及び（ｗ）にあるようなＶＬ、
ｙ）配列番号６６７の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｚ）配列番号６６８の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ａａ）（ｙ）にあるようなＶＨ及び（ｚ）にあるようなＶＬ、
ｂｂ）配列番号６７５の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｃｃ）配列番号６７６の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｄｄ）（ｂｂ）にあるようなＶＨ及び（ｃｃ）にあるようなＶＬ、
ｅｅ）配列番号６８３の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｆｆ）配列番号６８４の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｇｇ）（ｅｅ）にあるようなＶＨ及び（ｆｆ）にあるようなＶＬ、または
ｈｈ）配列番号６９１の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｉｉ）配列番号６９２の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｊｊ）（ｈｈ）にあるようなＶＨ及び（ｉｉ）にあるようなＶＬを含む。

【００１２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－

Ｈ１、配列番号６０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６０８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６０９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【００１３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【００１４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６２１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【００１５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６３１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【００１６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６３９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６４０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【００１７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６４８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【００１８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【００１９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【００２０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６７１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６

７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【００２１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６７９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６８０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【００２２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６８８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【００２３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【００２４】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６０４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００２５】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６１１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６１２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００２６】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６１９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６２０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００２７】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６２７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００２８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６３５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００２９】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６４３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００３０】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６５１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６５２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００３１】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６５９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００３２】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６６８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００３３】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６７５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６７６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【００３４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６８４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【００３５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６９１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６９２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【００３６】
いくつかの実施形態において、ヒトＴａｕに結合する単離抗体であって、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸１９～３３、１９～４２、２８～４４、３７～４４、３７～５１、６４～７８、７３～８７、９１～１０５、１００～１１４、１０９～１２３、１１８～１３２、１５４～１６８、１７２～１７７、１９０～２０４、２１７～２３１、３９７～４１１、４２１～４２９、または４２２～４２９内のエピトープに結合する、抗体が提供される。いくつかの実施形態において、ヒトＴａｕに結合する単離抗体であって、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸３７～４４、６４～７８、７３～８７、９１～１０５、１９０～２０４、４２１～４２９、または４２２～４２９内のエピトープに結合する、抗体が提供される。
【００３７】
いくつかの実施形態において、ヒトＴａｕに結合する単離抗体であって、モノマーＴａｕ、リン酸化Ｔａｕ、非リン酸化Ｔａｕ、及びオリゴマーＴａｕのそれぞれに、４００ｎＭ未満、１００ｎＭ未満、７５ｎＭ未満、または５０ｎＭ未満のK_Dで結合する、抗体が提供され、この抗体は、カニクイザルＴａｕに結合する。
【００３８】
いくつかの実施形態において、単離核酸であって、本明細書に記載される抗体をコードする、単離核酸が提供される。いくつかの実施形態において、宿主細胞であって、本明細書に記載される抗体をコードする単離核酸を含む、宿主細胞が提供される。いくつかの実施形態において、抗体の産生に好適な条件下で、宿主細胞を培養することを含む、抗体の産生方法が提供される。
【００３９】
いくつかの実施形態において、免疫複合体であって、本明細書に記載される単離抗体と、治療剤とを含む、免疫複合体が提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体と、検出可能な標識とを含む、標識された抗体が提供される。
【００４０】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単離抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物が提供される。
【００４１】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体または本明細書に記載される抗体を含む薬学的組成物を、Ｔａｕタンパク質関連疾患を有する個体に投与することを含む、Ｔａｕタンパク質関連疾患の治療方法が提供される。いくつかの実施形態において、Ｔａｕタンパク質関連疾患は、タウオパチーである。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、神経変性タウオパチーである。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン症、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症（ｆｒｏｎｔｏｔｅｍｐｏｒａｌ　ｄｅｍｅｎｔｉａ）、１７番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スパッツ病（Ｈａｌｌｅｖｏｒｄｅｎ－Ｓｐａｔｚ　ｄｉｓｅａｓｅ）、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病Ｃ型、淡蒼球－橋脳－黒質変性症（Ｐａｌｌｉｄｏ－ｐｏｎｔｏ－ｎｉｇｒａｌ　ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ）、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症（または神経原線維変化優位

型認知症）、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーから選択される。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病または進行性核上性麻痺である。いくつかの実施形態において、Ｔａｕタンパク質関連疾患は、ＰＡＲＴ（一次加齢関連タウオパチー）、神経原線維変化優位型認知症、亜急性硬化性全脳炎、慢性外傷性脳症（ＣＴＥ）、小球状グリア封入体を伴う白質タウオパチー、レヴィー小体認知症（ＬＢＤ）、軽度認知障害（ＭＣＩ）、緑内障、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、グアドループパーキンソン症（Ｇｕａｄｅｌｏｕｐｅａｎ　Ｐａｒｋｉｎｓｏｎｉｓｍ）、脳鉄蓄積を伴う神経変性、ＳＬＣ９Ａ６関連精神遅滞、多発性硬化症、ＨＩＶ関連認知症、老人性心アミロイドーシス、及びハンチントン病から選択される。

【００４２】

いくつかの実施形態において、個体における認知記憶容量の保持もしくは増加方法、または記憶喪失の減速方法であって、本明細書に記載される抗体または本明細書に記載される抗体を含む薬学的組成物を投与することを含む、方法が提供される。

【００４３】

いくつかの実施形態において、個体におけるＴａｕタンパク質、非リン酸化Ｔａｕタンパク質、リン酸化Ｔａｕタンパク質、または高リン酸化Ｔａｕタンパク質のレベルの低減方法であって、本明細書に記載される抗体または本明細書に記載される抗体を含む薬学的組成物を投与することを含む、方法が提供される。

【００４４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単離抗体は、医薬品として使用するために提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単離抗体は、個体におけるタウオパチーの治療に使用するために提供される。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、神経変性タウオパチーである。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン症、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症（ｆｒｏｎｔｏｔｅｍｐｏｒａｌ　ｄｅｍｅｎｔｉａ）、１７番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スパッツ病（Ｈａｌｌｅｖｏｒｄｅｎ－Ｓｐａｔｚ　ｄｉｓｅａｓｅ）、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病Ｃ型、淡蒼球－橋脳－黒質変性症（Ｐａｌｌｉｄｏ－ｐｏｎｔｏ－ｎｉｇｒａｌ　ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ）、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症（または神経原線維変化優位型認知症）、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーから選択される。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病または進行性核上性麻痺である。いくつかの実施形態において、Ｔａｕタンパク質関連疾患は、ＰＡＲＴ（一次加齢関連タウオパチー）、神経原線維変化優位型認知症、亜急性硬化性全脳炎、慢性外傷性脳症（ＣＴＥ）、小球状グリア封入体を伴う白質タウオパチー、レヴィー小体認知症（ＬＢＤ）、軽度認知障害（ＭＣＩ）、緑内障、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、グアドループパーキンソン症（Ｇｕａｄｅｌｏｕｐｅａｎ　Ｐａｒｋｉｎｓｏｎｉｓｍ）、脳鉄蓄積を伴う神経変性、ＳＬＣ９Ａ６関連精神遅滞、多発性硬化症、ＨＩＶ関連認知症、老人性心アミロイドーシス、及びハンチントン病から選択される。

【００４５】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単離抗体は、個体における認知記憶容量の保持もしくは増加、または記憶喪失の減速に使用するために提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される単離抗体は、個体におけるＴａｕタンパク質、リン酸化Ｔａｕタンパク質、非リン酸化Ｔａｕタンパク質、または高リン酸化Ｔａｕタンパク質のレベルの低減に使用するために提供される。

【００４６】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体の使用は、個体におけるＴａｕタンパク質関連疾患の治療のための医薬品を製造するために提供される。いくつかの実施形態において、Ｔａｕタンパク質関連疾患は、タウオパチーである。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、神経変性タウオパチーである。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン症、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症（ｆｒｏｎｔｏｔｅｍｐｏｒａｌ ｄｅｍｅｎｔｉａ）、１７番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スパッツ病（Ｈａｌｌｅｖｏｒｄｅｎ－Ｓｐａｔｚ ｄｉｓｅａｓｅ）、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病Ｃ型、淡蒼球－橋脳－黒質変性症（Ｐａｌｌｉｄｏ－ｐｏｎｔｏ－ｎｉｇｒａｌ ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ）、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症（または神経原線維変化優位型認知症）、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーから選択される。いくつかの実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病または進行性核上性麻痺である。いくつかの実施形態において、Ｔａｕタンパク質関連疾患は、ＰＡＲＴ（一次加齢関連タウオパチー）、神経原線維変化優位型認知症、亜急性硬化性全脳炎、慢性外傷性脳症（ＣＴＥ）、小球状グリア封入体を伴う白質タウオパチー、レヴィー小体認知症（ＬＢＤ）、軽度認知障害（ＭＣＩ）、緑内障、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、グアドループパーキンソン症（Ｇｕａｄｅｌｏｕｐｅａｎ Ｐａｒｋｉｎｓｏｎｉｓｍ）、脳鉄蓄積を伴う神経変性、ＳＬＣ９Ａ６関連精神遅滞、多発性硬化症、ＨＩＶ関連認知症、老人性心アミロイドーシス、及びハンチントン病から選択される。

【００４７】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗体の使用は、個体における認知記憶容量の保持もしくは増加、または記憶喪失の減速のための医薬品を製造するために提供される。

【００４８】
本明細書に記載される実施形態のいずれにおいても、方法または使用は、少なくとも１つの追加の療法と組み合わせて本明細書に記載される抗体を投与することを含んでもよい。追加の療法の非限定的な例としては、神経薬、コルチコステロイド、抗生物質、抗ウイルス剤、及び他の治療剤が挙げられる。そのような他の治療剤としては、他の抗Ｔａｕ抗体、アミロイド－βに対する抗体、β－セクレターゼ１に対する抗体（「ＢＡＣＥ１」）、及びβ－セクレターゼ１の阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４９】
いくつかの実施形態において、神経原線維変化、神経絨毛糸、または変性神経突起の検出方法であって、試料を本明細書に記載される抗体と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、試料中のＴａｕの検出方法であって、試料を本明細書に提供される抗体と接触させることを含む、方法が提供される。

【００５０】
いくつかの実施形態において、対象が、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療に応答するかどうかの予測方法であって、対象からの試料中のＴａｕを検出抗Ｔａｕ抗体で検出することを含み、検出抗Ｔａｕ抗体が、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸１～１５、１０～２４、１９～３３、１９～４２、２８～４２、２８～４４、３７～４４、または３７～５１内のエピトープに結合する、方法を提供する。いくつかのそのような実施形態において、試料中で検出されたＴａｕのレベルが、Ｔａｕの対照レベルよりも大きい場合、対象が、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療に応答すると予測される。

【００５１】
いくつかの実施形態において、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のための患者の選択方法であって、対象からの試料中のＴａｕを検出抗Ｔａｕ抗体で検出することを含み、検出抗Ｔａｕ抗体が、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸１～１５、１０～２４、１９～３３、１９～４２、２８～４２、２８～４４、３７～４４、または３７～５１内のエピトープに結合する、方法が提供される。いくつかのそのような実施形態において、試料中で検出されたＴａｕのレベルが、Ｔａｕの対照レベルよりも大きい場合、対象が、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のために選択される。
【００５２】
いくつかの実施形態において、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のモニタリング方法であって、治療中の対象からの試料中のＴａｕを検出抗Ｔａｕ抗体で検出することを含み、検出抗Ｔａｕ抗体が、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸１～１５、１０～２４、１９～３３、１９～４２、２８～４２、２８～４４、３７～４４、または３７～５１内のエピトープに結合する、方法が提供される。いくつかのそのような実施形態において、治療中のより早い時点でまたは治療の開始前に採取された対象からの第１の試料中のＴａｕのレベルと比較した、治療中の後の時点で採取された対象からの第２の試料中のＴａｕの増加は、治療が有効であることを示す。いくつかの実施形態において、検出抗Ｔａｕ抗体は、Ｔａｕへの結合について治療用抗Ｔａｕ抗体と競合しない。
【００５３】
いくつかの実施形態において、治療用抗Ｔａｕ抗体は、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸２～２４内のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、検出抗Ｔａｕ抗体は、Ｔａｕへの結合について治療用抗Ｔａｕ抗体と競合しない。いくつかの実施形態において、検出抗Ｔａｕ抗体は、表４または表３１から選択される抗体である。いくつかの実施形態において、検出抗Ｔａｕ抗体は、本明細書に提供される抗体である。いくつかの実施形態において、検出抗Ｔａｕ抗体は、１５Ｃ６－Ａ７、６３Ｈ３－Ｄ８、１２３Ｅ９－Ａ１、６４Ｂ９－Ｆ１２、７Ａ１１Ｃ１２、２３１Ｇ３Ｆ１０、６３Ｈ３－Ｄ８、６４Ｂ９－Ｆ１２、及び７２Ｅ１２－Ｈ９から選択される。いくつかの実施形態において、検出抗Ｔａｕ抗体は、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸３７～４４内のエピトープに結合する。
【００５４】
いくつかの実施形態において、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のための患者の選択方法であって、対象からの試料中のＴａｕを検出抗Ｔａｕ抗体で検出することを含み、検出抗Ｔａｕ抗体が、成熟ヒトＴａｕの２Ｎアイソフォームに結合する、方法が提供される。いくつかのそのような実施形態において、試料中で検出される２Ｎアイソフォームのレベルが、対照の２Ｎアイソフォームレベルよりも大きい場合、対象は、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のために選択される。いくつかの実施形態において、２Ｎアイソフォームが、試料中で検出される場合、対象は、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のために選択される。いくつかの実施形態において、タウオパチーを有する対象における認知障害の進行のモニタリング方法であって、対象からの試料中のＴａｕを検出抗Ｔａｕ抗体で検出することを含み、検出抗Ｔａｕ抗体が、成熟ヒトＴａｕの２Ｎアイソフォームに結合する、方法が提供される。いくつかのそのような実施形態において、成熟ヒトＴａｕの２Ｎアイソフォームのレベルの増加は、認知障害の進行を示す。いくつかの実施形態において、治療用抗Ｔａｕ抗体での治療のモニタリング方法であって、治療中の対象からの試料中のＴａｕを検出抗Ｔａｕ抗体で検出することを含み、検出抗Ｔａｕ抗体が、成熟ヒトＴａｕの２Ｎアイソフォームに結合する、方法が提供される。いくつかの実施形態において、成熟ヒトＴａｕの２Ｎアイソフォームのレベルの減少は、治療が有効であることを示す。いくつかの実施形態において、検出抗体は、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸６４～７８、７３～８７、８２～９６、９１～１０５、１００～１１４、１０９～１２３、１１８～１３２、１３６～１５０、１５４～１６８、１６３～１７７、１７２～１７７、１９０～２０４、４２１～４２９、または４２２～４２９内のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、検出抗体は、表４または表３１から選択される抗体である。いくつかの実施形態において、検出抗

体は、アミノ酸７３～８７、９１～１０５、６４～７８、１９０～２０４、４２１～４２９、または４２２～４２９内のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、検出抗体は、３０Ａ１Ｃ９、２１１Ｇ６－Ｂ６、７７Ｄ１－Ｄ２、７１Ｈ８－Ｄ６、及び３０７Ｈ３Ｅ８から選択される。いくつかの実施形態において、検出抗体は、アミノ酸６４～７８または１０９～１２３内のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、検出抗体は、３０Ｄ１２－Ｂ５、４９Ｇ１０－Ｆ４、及び６５Ｂ１－Ａ２から選択される。

【００５５】

いくつかの実施形態において、試料は、脳試料、脳脊髄液試料、または血液試料である。

【図面の簡単な説明】

【００５６】

【図１Ａ】高リン酸化Ｔａｕ（ｐＴａｕ）に対する抗体の結合を、ＥＬＩＳＡを使用して非リン酸化Ｔａｕと比較した。結果を光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図１Ｂ】高リン酸化Ｔａｕ（ｐＴａｕ）に対する抗体の結合を、ＥＬＩＳＡを使用して非リン酸化Ｔａｕと比較した。結果を光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図１Ｃ】高リン酸化Ｔａｕ（ｐＴａｕ）に対する抗体の結合を、ＥＬＩＳＡを使用して非リン酸化Ｔａｕと比較した。結果を光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図１Ｄ】高リン酸化Ｔａｕ（ｐＴａｕ）に対する抗体の結合を、ＥＬＩＳＡを使用して非リン酸化Ｔａｕと比較した。結果を光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図１Ｅ】高リン酸化Ｔａｕ（ｐＴａｕ）に対する抗体の結合を、ＥＬＩＳＡを使用して非リン酸化Ｔａｕと比較した。結果を光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図１Ｆ】高リン酸化Ｔａｕ（ｐＴａｕ）に対する抗体の結合を、ＥＬＩＳＡを使用して非リン酸化Ｔａｕと比較した。結果を光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図２Ａ】オリゴマーＴａｕに対する抗体の結合を、オリゴ及びモノＴａｕ捕捉ＥＬＩＳＡを使用して評価した。結果を光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図２Ｂ】オリゴマーＴａｕに対する抗体の結合を、オリゴ及びモノＴａｕ捕捉ＥＬＩＳＡを使用して評価した。結果を光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図２Ｃ】オリゴマーＴａｕに対する抗体の結合を、オリゴ及びモノＴａｕ捕捉ＥＬＩＳＡを使用して評価した。結果を光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図２Ｄ】オリゴマーＴａｕに対する抗体の結合を、オリゴ及びモノＴａｕ捕捉ＥＬＩＳＡを使用して評価した。結果を光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図２Ｅ】オリゴマーＴａｕに対する抗体の結合を、オリゴ及びモノＴａｕ捕捉ＥＬＩＳＡを使用して評価した。結果を光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図３】試験された３つのｐａｎＴａｕ抗体は、ウェスタンブロット（ＷＢ）アッセイを使用すると、アルツハイマー病（ＡＤ）及び適合対照ドナーからの脳ライセート中で可溶性Ｔａｕに対する結合を示す。ＡＤ及び対照脳ライセートからのタンパク質抽出物、ならびに組み換えヒトＴａｕの６つのアイソフォームをＳＤＳ－ＰＡＧＥ上で泳動させ、膜を３つのｐａｎＴａｕ抗体（３７Ｄ３－Ｈ９、９４Ｂ２－Ｃ１、及び１２５Ｂ１１－Ｈ３）でブロットした。ＡＤ試料を有するレーンをＡＤ１８、ＡＤ２４、及びＡＤ２７として標識し、対照試料を有するレーンをＣ２５及びＣ２１として標識する。組み換えヒトＴａｕの６つのアイソフォームを泳動させたレーンをｈＴａｕラダーとして標識する。

【図４Ａ】ＰａｎＴａｕ抗体は、Ｔａｕ捕捉ＥＬＩＳＡを使用すると、ＡＤ及び適合対照ドナーからの脳ライセート中で可溶性Ｔａｕに対する結合を示す。３つのｐａｎＴａｕ抗体、３７Ｄ３－Ｈ９、９４Ｂ２－Ｃ１、及び１２５Ｂ１１－Ｈ３について、データを示す。結果を、平均値±標準偏差、Ｎ＝２で、光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図４Ｂ】ＰａｎＴａｕ抗体は、Ｔａｕ捕捉ＥＬＩＳＡを使用すると、ＡＤ及び適合対照ドナーからの脳ライセート中で可溶性Ｔａｕに対する結合を示す。３つのｐａｎＴａｕ抗体、３７Ｄ３－Ｈ９、９４Ｂ２－Ｃ１、及び１２５Ｂ１１－Ｈ３について、データを示す。結果を、平均値±標準偏差、Ｎ＝２で、光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図４Ｃ】ＰａｎＴａｕ抗体は、Ｔａｕ捕捉ＥＬＩＳＡを使用すると、ＡＤ及び適合対照ドナーからの脳ライセート中で可溶性Ｔａｕに対する結合を示す。３つのｐａｎＴａｕ抗体、３７Ｄ３－Ｈ９、９４Ｂ２－Ｃ１、及び１２５Ｂ１１－Ｈ３について、データを示す。結果を、平均値±標準偏差、Ｎ＝２で、光学濃度（Ｏ．Ｄ．）で表す。

【図５】Ｆａｂ（左パネル）として及びＩｇＧ（右パネル）として、Ｂｉａｃｏｒｅチップ表面に共有結合的にカップリングされたヒトＴａｕモノマーに結合する３７Ｄ３－Ｈ９を示す、センサグラム。１：１の結合モデルが適用されており、上重ねとして示されている。ｘ軸は、時間（単位＝秒）を示す。ｙ軸は、共鳴単位（ＲＵ）を示す。

【図６】３．１、６．３、１２．５、２５、２５、５０、及び１００ｎＭのヒトＴａｕモノマーに対する、ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５試料（ｔ＝０（左パネル）及びｔ＝２週間（右パネル））の結合を示す、上重ねセンサグラム。１：１の結合モデルが適用されており、これもまたこの図に示されている。ｘ軸は、時間（単位＝秒）を示す。ｙ軸は、共鳴単位（ＲＵ）を示す。

【図７】個々での（左パネルはｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５を示し、中間パネルはｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　Ｎ２８Ｄを示す）、かつ１：１の比率で混合した（右パネル）、モノマーＴａｕに対するｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５及びｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　Ｎ２８Ｄの結合。ｘ軸は、時間（単位＝秒）を示す。ｙ軸は、共鳴単位（ＲＵ）を示す。

【図８Ａ】潜在的な安定性の改善の潜在性についてスクリーニングした、９０個の３７Ｄ３－Ｈ９変異形の親和性、安定性指数、及び配列。明瞭さのため、各実験の開始時、中間時、及び終了時に泳動させた、応力をかけていない対照抗体（ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ｈＩｇＧ１）について得られる値を、表の両方のセクションにおいて示す。

【図８Ｂ】潜在的な安定性の改善の潜在性についてスクリーニングした、９０個の３７Ｄ３－Ｈ９変異形の親和性、安定性指数、及び配列。明瞭さのため、各実験の開始時、中間時、及び終了時に泳動させた、応力をかけていない対照抗体（ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ｈＩｇＧ１）について得られる値を、表の両方のセクションにおいて示す。

【図８Ｃ】潜在的な安定性の改善の潜在性についてスクリーニングした、９０個の３７Ｄ３－Ｈ９変異形の親和性、安定性指数、及び配列。明瞭さのため、各実験の開始時、中間時、及び終了時に泳動させた、応力をかけていない対照抗体（ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ｈＩｇＧ１）について得られる値を、表の両方のセクションにおいて示す。

【図８Ｄ】潜在的な安定性の改善の潜在性についてスクリーニングした、９０個の３７Ｄ３－Ｈ９変異形の親和性、安定性指数、及び配列。明瞭さのため、各実験の開始時、中間時、及び終了時に泳動させた、応力をかけていない対照抗体（ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ｈＩｇＧ１）について得られる値を、表の両方のセクションにおいて示す。

【図９】軽鎖の残基２８～３３（ＮＧＮＴＹＦモチーフ）の位置、ならびに残基２８及び３３の相対位置を示す、３７Ｄ３－Ｈ９　Ｆｖ領域の構造モデル。ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４においてＬｅｕに変異した残基３３が、不安定なＡｓｎ－２８残基の近くにはないことに留意されたい。Ａ４～Ｌｅｕは、不安定なＡｓｎ－２８残基の近くにはない。点線は、残基Ａｓｎ－２８と残基Ｔｙｒ－３２との間の水素結合を示す。ＭＯＥソフトウェアパッケージ（Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐ）を使用して生成された図。

【図１０】単回の１０ｍｇ／ｋｇ静脈内または腹腔内注射後の、マウスにおける抗Ｔａｕ抗体３７Ｄ３－Ｈ９の薬物動態を示す。

【図１１】１ｍｇ／ｋｇの用量の単回静脈内ボーラス注入後の、カニクイザルにおけるｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ及びｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの薬物動態を示す。

【図１２Ａ】Ｔａｕ断片に対するある特定の抗Ｔａｕ抗体の結合。Ｔａｕ断片１～１５、１０～２４、１９～３３、２８～４２、３７～５１、及び４６～６０に対するある特定の抗Ｔａｕ抗体の結合を示す。

【図１２Ｂ】Ｔａｕ断片に対するある特定の抗Ｔａｕ抗体の結合。Ｔａｕ断片１０～４４、１０～２４、２～２４、２～３４、及び完全長Ｔａｕに対する抗体３７Ｄ３－Ｈ９　ｍ

ＩｇＧ２ａの結合を示す。
【図１２Ｃ】Ｔａｕ断片に対するある特定の抗Ｔａｕ抗体の結合。Ｔａｕ断片１０～４４、１０～２４、２～２４、２～３４、及び完全長Ｔａｕに対する抗体ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ｈＩｇＧ１の結合を示す。
【図１３Ａ】ニューロン－ミクログリア共培養物中でのＴａｕ毒性に対するエフェクター機能の影響。様々な抗体及びオリゴマーＴａｕと接触させた、共培養物中のＭＡＰ２断片化パーセント。
【図１３Ｂ】ニューロン－ミクログリア共培養物中でのＴａｕ毒性に対するエフェクター機能の影響。様々な抗体及びオリゴマーＴａｕと接触させた、ニューロン（上部パネル）及びニューロン－ミクログリア共培養物（下部パネル）の画像。
【図１４】抗ｔａｕ３７Ｄ３－Ｈ９　ＷＴ　ＩｇＧ２ａまたは抗ｔａｕ３７Ｄ３－Ｈ９　ＤＡＮＧ　ＩｇＧ２を投与したマウスの海馬内のｐＴａｕ２１２／２１４レベル。
【図１５】ヒトＴａｕ配列とカニクイザルＴａｕ配列との比較。抗体３７Ｄ３－Ｈ９のエピトープを示す。
【図１６】単回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内または腹腔内注射後の、マウスにおける抗Ｔａｕ抗体９４Ｂ２－Ｃ１の薬物動態を示す。
【図１７】単回の１０ｍｇ／ｋｇの静脈内または腹腔内注射後の、マウスにおける抗Ｔａｕ抗体１２５Ｂ１１－Ｈ３の薬物動態を示す。
【図１８】ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１、ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３９、ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ４０、及びｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ４１のカッパ１軽鎖可変領域の整列を示す。
【図１９Ａ】５０ｍｇ／ｋｇの示される抗体の単回静脈内注射後の、カニクイザルにおける血漿抗体濃度を示す。
【図１９Ｂ】５０ｍｇ／ｋｇの示される抗体の単回静脈内注射後の、カニクイザルにおけるＣＳＦ抗体濃度を示す。
【図２０】５０ｍｇ／ｋｇの示される抗体の単回静脈内注射後の、カニクイザルにおける血漿総Ｔａｕ濃度及び血漿抗体濃度を示す。
【図２１Ａ】５０ｍｇ／ｋｇのｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐの単回静脈内注射の２日後及び１０日後の、カニクイザル脳の様々な領域における抗体濃度を示す。
【図２１Ｂ】５０ｍｇ／ｋｇのｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの単回静脈内注射の２日後及び１０日後の、カニクイザル脳の様々な領域における抗体濃度を示す。
【図２１Ｃ】５０ｍｇ／ｋｇのｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ及びｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの単回静脈内注射の２日後及び１０日後の、脳内の平均抗体濃度を示す。
【図２１Ｄ】５０ｍｇ／ｋｇのｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ及びｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの単回静脈内注射の２日後及び１０日後の、脳：血漿抗体濃度の％を示す。
【図２２Ａ】対数スケールでプロットした、５０ｍｇ／ｋｇの示される抗体の単回静脈内注射後の様々な時点での、カニクイザル脳内の抗体の濃度を示す。
【図２２Ｂ】直線スケールでプロットした、５０ｍｇ／ｋｇの示される抗体の単回静脈内注射後の様々な時点での、カニクイザル脳内の抗体の濃度を示す。
【図２３Ａ】５０ｍｇ／ｋｇの示される抗体の単回静脈内注射後の様々な時点での、カニクイザルの海馬における抗体の濃度を示す。
【図２３Ｂ】５０ｍｇ／ｋｇの示される抗体の単回静脈内注射後の様々な時点での、カニクイザルの小脳における抗体の濃度を示す。
【図２３Ｃ】５０ｍｇ／ｋｇの示される抗体の単回静脈内注射後の様々な時点での、カニクイザルの前頭皮質における抗体の濃度を示す。
【図２３Ｄ】５０ｍｇ／ｋｇの示される抗体の単回静脈内注射後の様々な時点での、カニクイザルのＣＳＦにおける抗体の濃度を示す。

【図２３Ｅ】５０ｍｇ／ｋｇの示される抗体の単回静脈内注射後の様々な時点での、カニクイザルの血漿における抗体の濃度を示す。
【図２４Ａ】５０ｍｇ／ｋｇの示される抗体の単回静脈内注射後の、カニクイザルにおける経時的な血漿総Ｔａｕ濃度の平均を示す。
【図２４Ｂ】５０ｍｇ／ｋｇの示される抗体の単回静脈内注射後の、カニクイザルにおける経時的な個々の血漿総Ｔａｕ濃度を示す。
【図２５】ある特定の抗体のＴａｕ　０Ｎ／１Ｎ／２Ｎアイソフォーム選択性、及び各抗体を生成するために使用されたワクチンを示す。エクソン１～４によってコードされる領域に及ぶＴａｕのＮ末端領域において結合する抗体を、ヒトＴａｕアイソフォームに対する、正または負の選択性についてアッセイした。０Ｎ－、１Ｎ－、及び２Ｎ－Ｔａｕを使用してＥＬＩＳＡを実施し、ヒトＴａｕアイソフォーム結合選択性を検証した。
【図２６】ＴａｕのＮ末端領域において結合する抗体のエピトープグループ分けを示す。抗体を、Ｉ～Ｖとして示される５つの群に分割し、エピトープを、残基３７～５１（群Ｉ）、６４～７８（群ＩＩ）、７３～８７（群ＩＩＩ）、８２～９６（群ＩＶ）、または９１～１０５（群ＶＩ）にマップする。表は、これらの抗体が正（＋）及び負（－）の選択性を有するＴａｕアイソフォームを特定する。
【発明を実施するための形態】
【００５７】
Ｉ．定義
本明細書の目的のための「アクセプターヒトフレームワーク」は、以下に定義される、ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークに由来する、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）フレームワークまたは重鎖可変ドメイン（ＶＨ）フレームワークのアミノ酸配列を含むフレームワークである。ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワーク「に由来する」アクセプターヒトフレームワークは、その同一のアミノ酸配列を含んでもよく、またはそれは、アミノ酸配列変化を含有してもよい。いくつかの実施形態において、アミノ酸変化の数は、１０以下、９以下、８以下、７以下、６以下、５以下、４以下、３以下、または２以下である。いくつかの実施形態において、ＶＬアクセプターヒトフレームワークの配列は、ＶＬヒト免疫グロブリンフレームワーク配列またはヒトコンセンサスフレームワーク配列と同一である。
【００５８】
「親和性」とは、分子（例えば、抗体）の単一結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）の間の非共有結合相互作用の合計の強度を指す。別途示されない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」とは、結合対のメンバー（例えば、抗体及び抗原）間の１：１の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子Ｘの、そのパートナーＹに対する親和性は一般に、解離定数（K_D）によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載される方法を含む、当該技術分野において既知である一般的な方法によって測定され得る。結合親和性を測定するための具体的な例証的かつ例示的実施形態が、以下に記載される。
【００５９】
「親和性成熟」抗体とは、そのような変化を持たない親抗体と比較して、１つ以上の超可変領域（ＨＶＲ）内で１つ以上のそのような変化を有し、そのような変化によって抗原に対する抗体の親和性を改善する、抗体を指す。
【００６０】
「抗Ｔａｕ抗体」及び「Ｔａｕに結合する抗体」という用語は、抗体がＴａｕを標的とする際に診断剤及び／または治療剤として有用になるように十分な親和性でＴａｕに結合することができる抗体を指す。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体が非関連非Ｔａｕタンパク質に結合する程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）によって測定される、抗体のＴａｕへの結合の約１０％未満である。ある特定の実施形態において、Ｔａｕに結合する抗体は、≦１μＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦１ｎＭ、≦０．１ｎＭ、≦０．０１ｎＭ、または≦０．００１ｎＭ（例えば、10^{-8}Ｍ以下、例えば10^{-}

^{8}Ｍ～１０$^{-13}$Ｍ、例えば１０$^{-9}$Ｍ～１０$^{-13}$Ｍ）の解離定数（K_D）を有する。ある特定の実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、異なる種由来のＴａｕ間で保存されるＴａｕのエピトープに結合する。本明細書で使用される場合、「抗Ｔａｕ抗体」及び「Ｔａｕに結合する抗体」という用語は、別段具体的に示されない限り、モノマーＴａｕ、オリゴマーＴａｕ、及び／またはリン酸化Ｔａｕに結合する抗体を指す。いくつかのそのような実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、互いに５０倍以下だけ異なる親和性などの同等の親和性で、モノマーＴａｕ、オリゴマーＴａｕ、非リン酸化Ｔａｕ、及びリン酸化Ｔａｕに結合する。いくつかの実施形態において、モノマーＴａｕ、オリゴマーＴａｕ、非リン酸化Ｔａｕ、及びリン酸化Ｔａｕに結合する抗体は、「ｐａｎ－Ｔａｕ抗体」と呼ばれる。

【００６１】

「抗体」という用語は、本明細書で最も広義に使用され、それらが所望される抗原結合活性を示す限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び抗体断片を含むが、これらに限定されない、様々な抗体構造を包含する。

【００６２】

「抗体断片」とは、無傷抗体が結合する抗原に結合する、無傷抗体の一部分を含む無傷抗体以外の分子を指す。抗体断片の例としては、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ′、Ｆａｂ′－ＳＨ、Ｆ（ａｂ′）$_2$；ダイアボディ；線状抗体；一本鎖抗体分子（例えば、ｓｃＦｖ）；及び抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６３】

基準抗体としての「同一のエピトープに結合する抗体」は、競合アッセイにおいて、基準抗体がその抗原に結合するのを５０％以上遮断する抗体、及び逆に、競合アッセイにおいて、抗体がその抗原に結合するのを５０％以上遮断する基準抗体を指す。例示的な競合アッセイが本明細書に提供される。

【００６４】

「キメラ」抗体という用語は、重鎖及び／または軽鎖の一部分が特定の源または種に由来する一方で、重鎖及び／または軽鎖の残りの部分が異なる源または種に由来する抗体を指す。

【００６５】

抗体の「クラス」とは、その重鎖が持つ定常ドメインまたは定常領域の種類を指す。抗体の５つの主要なクラス：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭが存在し、これらのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1、及びIgA_2に更に分けることができる。異なるクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、α、δ、ε、γ、及びμと呼ばれる。

【００６６】

本明細書で使用される場合、「細胞傷害性薬剤」という用語は、細胞機能を阻害もしくは阻止する、かつ／または細胞死もしくは破壊を引き起こす物質を指す。細胞傷害性薬剤としては、放射性同位体（例えば、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}及びＬｕの放射性同位体）；化学療法剤もしくは化学療法薬（例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンＣ、クロラムブシル、ダウノルビシンまたは他の挿入剤）；成長阻害剤；核酸分解酵素などの酵素及びそれらの断片；抗生物質；細菌、真菌、植物または動物起源の小分子毒素または酵素活性毒素（それらの断片及び／もしくは変異形を含む）などの毒素；ならびに下に記載される様々な抗腫瘍剤または抗癌剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６７】

「エフェクター機能」とは、抗体のアイソタイプにより異なる抗体のＦｃ領域に起因す

る生物学的活性を指す。抗体エフェクター機能の例としては、Ｃ１ｑ結合及び補体依存性細胞傷害性（ＣＤＣ）、Ｆｃ受容体結合、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ＡＤＣＣ）、食作用、細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体）の下方制御、ならびにＢ細胞活性化が挙げられる。

【００６８】

ある薬剤、例えば、ある薬学的製剤の「有効量」は、必要な投薬量で一定期間にわたって、所望される治療的または予防的結果を達成するために有効な量を指す。

【００６９】

本明細書における「Ｆｃ領域」という用語は、定常領域の少なくとも一部分を含有する免疫グロブリン重鎖のＣ末端領域を定義するように使用される。この用語は、天然配列Ｆｃ領域及び変異形Ｆｃ領域を含む。いくつかの実施形態において、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、Ｃｙｓ２２６またはＰｒｏ２３０から、重鎖のカルボキシル末端に及ぶ。しかしながら、Ｆｃ領域のＣ末端リジン（Ｌｙｓ４４７）は、存在する場合もあれば、しない場合もある。別段本明細書で指定されない限り、Ｆｃ領域または定常領域中のアミノ酸残基の番号付けは、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ，１９９１．に記載されるように、ＥＵインデックスとも呼ばれるＥＵ番号付けシステムに従う。

【００７０】

「フレームワーク」または「ＦＲ」は、超可変領域（ＨＶＲ）残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのＦＲは一般に、４つのＦＲドメイン：ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、及びＦＲ４からなる。したがって、ＨＶＲ及びＦＲ配列は一般に、ＶＨ（またはＶＬ）において以下の配列：ＦＲ１－Ｈ１（Ｌ１）－ＦＲ２－Ｈ２（Ｌ２）－ＦＲ３－Ｈ３（Ｌ３）－ＦＲ４で出現する。

【００７１】

「完全長抗体」、「無傷抗体」、及び「全抗体」という用語は、本明細書において、天然抗体構造と実質的に同様の構造を有する、または本明細書に定義されるＦｃ領域を含有する重鎖を有する抗体を指すように互換的に使用される。

【００７２】

「宿主細胞」、「宿主細胞株」、及び「宿主細胞培養物」という用語は互換的に使用され、外因性核酸が中に導入されている細胞を指し、そのような細胞の子孫を含む。宿主細胞は、「形質転換体」及び「形質転換細胞」を含み、これらは、初代形質転換細胞及び継代の数に関わらずそれに由来する子孫を含む。子孫は、親細胞と核酸含有量の点で完全に同一ではないが、変異を含み得る。元来形質転換された細胞についてスクリーニングまたは選択されたものと同一の機能または生物学的活性を有する変異子孫が、本明細書に含まれる。

【００７３】

「ヒト抗体」は、ヒトもしくはヒト細胞によって産生された、またはヒト抗体レパートリーを利用する非ヒト源に由来する抗体のアミノ酸配列、あるいは他のヒト抗体コード配列に対応するアミノ酸配列を持つものである。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を具体的に除外する。

【００７４】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗体の抗原への結合に関与する抗体の重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然抗体の重鎖及び軽鎖（それぞれ、ＶＨ及びＶＬ）の可変ドメインは一般に、各ドメインが４つの保存フレームワーク領域（ＦＲ）及び３つの超可変領域（ＨＶＲ）を含む同様の構造を有する。（例えば、Ｋｉｎｄｔ ｅｔ ａｌ．Ｋｕｂｙ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，６^{ｔｈ} ｅｄ．，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏ．，ｐａｇｅ９１（２００７）を参照。）単一のＶＨドメインまたはＶＬドメインは、抗原結合特異性を付与するのに十分であり得る。更に、抗原に結合する抗体のＶ

ＨドメインまたはＶＬドメインを使用して、特定の抗原に結合する抗体を単離して、それぞれ相補的ＶＬドメインまたはＶＨドメインのライブラリをスクリーニングすることができる。例えば、Ｐｏｒｔｏｌａｎｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５０：８８０－８８７（１９９３）、Ｃｌａｒｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８（１９９１）を参照されたい。

【００７５】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」は、ヒト免疫グロブリンＶＬまたはＶＨフレームワーク配列の選択において最も一般的に生じるアミノ酸残基を表すフレームワークである。一般に、ヒト免疫グロブリンＶＬまたはＶＨ配列の選択は、可変ドメイン配列のサブグループからである。一般に、配列のサブグループは、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ ９１－３２４２，Ｂｅｔｈｅｓｄａ ＭＤ（１９９１），ｖｏｌｓ．１－３にあるようなサブグループである。いくつかの実施形態において、ＶＬについて、サブグループは、Ｋａｂａｔら（上記）にあるようなサブグループカッパＩである。いくつかの実施形態において、ＶＨについて、サブグループは、Ｋａｂａｔら（上記）にあるようなサブグループＩＩＩである。

【００７６】

「ヒト化」抗体とは、非ヒトＨＶＲ由来のアミノ酸残基及びヒトＦＲ由来のアミノ酸残基を含む、キメラ抗体を指す。ある特定の実施形態において、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの実質的に全てを含み、そのＨＶＲ（例えば、ＣＤＲ）の全てまたは実質的に全てが非ヒト抗体のものに対応し、ＦＲの全てまたは実質的に全てがヒト抗体のものに対応する。ヒト化抗体は任意で、ヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部分を含んでもよい。抗体、例えば非ヒト抗体の「ヒト化形態」とは、ヒト化を受けた抗体を指す。

【００７７】

本明細書で使用される場合、「超可変領域」または「ＨＶＲ」という用語は、配列中で超可変（「相補性決定領域」もしくは「ＣＤＲ」）であり、かつ／または構造的に定義されたループ（「超可変ループ」）を形成し、かつ／または抗原接触残基（「抗原接触体」）を含有する、抗体可変ドメインの領域のそれぞれを指す。一般に、抗体は６つのＨＶＲを含み、３つがＶＨ（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３）にあり、３つがＶＬ（Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３）にある。本明細書の例示的なＨＶＲとしては、

（ａ）アミノ酸残基２６～３２（Ｌ１）、５０～５２（Ｌ２）、９１～９６（Ｌ３）、２６～３２（Ｈ１）、５３～５５（Ｈ２）、及び９６～１０１（Ｈ３）で生じる超可変ループ（Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７））、

（ｂ）アミノ酸残基２４～３４（Ｌ１）、５０～５６（Ｌ２）、８９～９７（Ｌ３）、３１～３５ｂ（Ｈ１）、５０～６５（Ｈ２）、及び９５～１０２（Ｈ３）で生じるＣＤＲ（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ（１９９１））、

（ｃ）アミノ酸残基２７ｃ～３６（Ｌ１）、４６～５５（Ｌ２）、８９～９６（Ｌ３）、３０～３５ｂ（Ｈ１）、４７～５８（Ｈ２）、及び９３～１０１（Ｈ３）で生じる抗原接触体（ＭａｃＣａｌｌｕｍ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２６２：７３２－７４５（１９９６））、ならびに

（ｄ）ＨＶＲアミノ酸残基４６～５６（Ｌ２）、４７～５６（Ｌ２）、４８～５６（Ｌ２）、４９～５６（Ｌ２）、２６～３５（Ｈ１）、２６～３５ｂ（Ｈ１）、４９～６５（Ｈ２）、９３～１０２（Ｈ３）、及び９４～１０２（Ｈ３）を含む、（ａ）、（ｂ）、及び／または（ｃ）の組み合わせが挙げられる。

【００７８】
別段示されない限り、可変ドメイン（例えば、ＦＲ残基）内のＨＶＲ残基及び他の残基は、本明細書においてＫａｂａｔら（上記）に従って番号付けされる。
【００７９】
「免疫複合体」は、細胞傷害性薬剤を含むが、これに限定されない、１つ以上の異種性分子（複数可）に複合体化される抗体である。
【００８０】
「個体」または「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物としては、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ）、霊長類（例えば、ヒト、及びサルなどの非ヒト霊長類）、ウサギ、ならびに齧歯類（例えば、マウス及びラット）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、個体または対象は、ヒトである。
【００８１】
「単離」抗体は、その自然環境の構成成分から分離されているものである。いくつかの実施形態において、抗体は、例えば、電気泳動法（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、等電点電気泳動（ＩＥＦ）、キャピラリー電気泳動）またはクロマトグラフ法（例えば、イオン交換または逆相ＨＰＬＣ）によって決定して、９５％または９９％を超える純度まで精製される。抗体純度の評価のための方法の概説については、例えば、Ｆｌａｔｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ｂ ８４８：７９－８７（２００７）を参照されたい。
【００８２】
「単離」核酸とは、その自然環境の構成成分から分離された核酸分子を指す。単離核酸は、通常は核酸分子を含有する細胞内に含有される核酸分子を含むが、その核酸分子が染色体外に、またはその天然染色体位置とは異なる染色体位置に存在する。
【００８３】
「抗Ｔａｕ抗体をコードする単離核酸」とは、抗体重鎖及び軽鎖（またはそれらの断片）をコードする１つ以上の核酸分子を指し、単一のベクターまたは別個のベクター内のそのような核酸分子（複数可）を含み、そのような核酸分子（複数可）は、宿主細胞内の１つ以上の位置に存在する。
【００８４】
本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、同一である、かつ／または同一のエピトープに結合するが、例えば、天然に存在する変異を含有する、またはモノクローナル抗体調製物の産生中に生じる、想定される変異形抗体を除いて、そのような変異形は一般に少量で存在する。異なる決定基（エピトープ）に対して指向される異なる抗体を典型的に含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対して指向される。したがって、「モノクローナル」という修飾語は、実質的に同種の抗体の集団から得られる抗体の特徴を示しており、いかなる特定の方法による抗体の産生も必要とするものとして解釈されるものではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法、組み換えＤＮＡ法、ファージ提示法、及びヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を含有するトランスジェニック動物を利用する方法を含むが、これらに限定されない、様々な技法によって作製することができ、モノクローナル抗体を作製するためのそのような方法及び他の例示的な方法が、本明細書に記載されている。
【００８５】
「裸の抗体」とは、異種性部分（例えば、細胞傷害性部分）または放射標識に複合体化されていない抗体を指す。裸の抗体は、薬学的製剤中に存在してもよい。
【００８６】
「天然抗体」は、様々な構造を有する、天然に存在する免役グロブリン分子を指す。例えば、天然ＩｇＧ抗体は、ジスルフィド結合されている２つの同一の軽鎖及び２つの同一の重鎖から構成される、約１５０，０００ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。

Ｎ末端からＣ末端まで、各重鎖は、可変重ドメインまたは重鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（ＶＨ）と、その後に３つの定常ドメイン（ＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３）とを有する。同様に、Ｎ末端からＣ末端まで、各軽鎖は、可変軽ドメインまたは軽鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（ＶＬ）と、その後に定常軽（ＣＬ）ドメインとを有する。抗体の軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（κ）及びラムダ（λ）と呼ばれる２つの型うちの１つに割り当てられ得る。

【００８７】

「添付文書」という用語は、そのような治療製品の適応症、使用法、投薬量、投与、併用療法、禁忌症についての情報、及び／またはその使用に関する警告を含有する、治療製品の商用パッケージに通例含まれる指示書を指すように使用される。

【００８８】

基準ポリペプチド配列に関する「アミノ酸配列同一性パーセント（％）」は、配列を整列させ、かつ必要に応じてギャップを導入して、最大の配列同一性パーセントを達成した後の、配列同一性の一部としていかなる保存的置換も考慮しない、基準ポリペプチド配列内のアミノ酸残基と同一の候補配列内のアミノ酸残基のパーセンテージと定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定するための整列は、当該技術分野の技術範囲内の様々な方法で、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアまたはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアを使用して達成することができる。当業者は、比較される配列の完全長にわたる最大整列を達成するのに必要な任意のアルゴリズムを含む、配列の整列に適切なパラメータを決定することができる。しかしながら、本明細書における目的のために、アミノ酸配列同一性％値は、配列比較コンピュータプログラムＡＬＩＧＮ－２を使用して生成される。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．によって執筆され、ソースコードは、ユーザ文書とともに米国著作権局（Ｕ．Ｓ．Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ Ｏｆｆｉｃｅ）、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ Ｄ．Ｃ．，２０５５９に提出されており、米国著作権登録番号ＴＸＵ５１００８７の下に登録されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．（Ｓｏｕｔｈ Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ）から公的に入手可能であるか、またはソースコードからコンパイルすることができる。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、デジタルＵＮＩＸ Ｖ４．０Ｄを含むＵＮＩＸオペレーティングシステムで使用するためには、コンパイルされるべきである。全ての配列比較パラメータは、ＡＬＩＧＮ－２プログラムによって設定されており、変動しない。

【００８９】

ＡＬＩＧＮ－２がアミノ酸配列比較に用いられる状況において、所与のアミノ酸配列Ｂへの、それとの、またはそれに対する所与のアミノ酸配列Ａのアミノ酸配列同一性％（あるいは、所与のアミノ酸配列Ｂへの、それとの、またはそれに対するある特定のアミノ酸配列同一性％を有するか、または含む所与のアミノ酸配列Ａと表現され得る）は、以下のように計算される。

１００×画分Ｘ／Ｙ

式中、Ｘは、配列整列プログラムＡＬＩＧＮ－２によって、そのプログラムのＡ及びＢの整列において完全な一致としてスコア化されたアミノ酸残基の数であり、Ｙは、Ｂ中のアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Ａの長さがアミノ酸配列Ｂの長さと等しくない場合、Ｂに対するＡのアミノ酸配列同一性％は、Ａに対するＢのアミノ酸配列同一性％と等しくはならないことが理解されるだろう。別段具体的に述べられない限り、本明細書で使用される全てのアミノ酸配列同一性％値は、直前の段落に記載されるようにＡＬＩＧＮ－２コンピュータプログラムを使用して得られる。

【００９０】

「薬学的製剤」という用語は、調製物の中に含有される活性成分の生物学的活性が有効になるような形態であり、かつ製剤が投与される対象にとって許容できないほど有毒である追加の構成成分を何ら含有しない調製物を指す。

【００９１】

「薬学的に許容される担体」とは、対象にとって無毒である、活性成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容される担体としては、緩衝液、賦形剤、安定剤、または保存剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９２】

本明細書で使用される場合、「Ｔａｕ」という用語は、別段示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）ならびに齧歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物源由来の任意の天然Ｔａｕタンパク質を指す。この用語は、「完全長」未処理のＴａｕ、ならびに細胞内の処理から生じるＴａｕの任意の形態を包含する。この用語はまた、Ｔａｕの天然に存在する変異形、例えば、スプライス変異形または対立遺伝子変異形も包含する。

【００９３】

本明細書で使用される場合、「ｐＴａｕ」という用語は、セリン、スレオニンまたはチロシン残基が、共有結合したリン酸基の添加によって、タンパク質キナーゼによりリン酸化される、Ｔａｕを指す。いくつかの実施形態において、ｐＴａｕは、セリン残基上またはスレオニン残基上でリン酸化される。いくつかの実施形態において、ｐＴａｕは、セリン４０９位及び／またはセリン４０４位上でリン酸化される。いくつかの実施形態において、ｐＴａｕは、セリン４０９位上でリン酸化される。

【００９４】

本明細書で使用される場合、「可溶性Ｔａｕ」または「可溶性Ｔａｕタンパク質」という用語は、完全に可溶化したＴａｕタンパク質／ペプチドモノマー、Ｔａｕ様ペプチド／タンパク質、または修飾もしくは切断されたＴａｕペプチド／タンパク質、またはＴａｕペプチド／タンパク質モノマーの他の誘導体と、Ｔａｕタンパク質オリゴマーとの両方からなるタンパク質を指す。「可溶性Ｔａｕ」は、神経原線維変化（ＮＦＴ）を具体的に除外する。

【００９５】

本明細書で使用される場合、「不溶性Ｔａｕ」という用語は、Ｔａｕペプチドもしくはタンパク質、またはＴａｕ様ペプチド／タンパク質、または修飾もしくは切断されたＴａｕペプチド／タンパク質、または水性培地中インビトロ及び哺乳動物もしくはヒト体内（より具体的には脳内）インビボの両方において不溶性であるオリゴマーもしくはポリマー構造を形成するＴａｕペプチド／タンパク質の他の誘導体の、複数の凝集したモノマーを指すが、特に、それぞれ、哺乳動物もしくはヒト体内（より具体的には脳内）で不溶性である、Ｔａｕまたは修飾もしくは切断されたＴａｕペプチド／タンパク質、あるいはそれらの誘導体の、複数の凝集したモノマーを指す。「不溶性Ｔａｕ」は特に、神経原線維変化（ＮＦＴ）を含む。

【００９６】

本明細書で使用される場合、「モノマーＴａｕ」または「Ｔａｕモノマー」という用語は、水性培地中に凝集した複合体を有しない、完全に可溶化したＴａｕタンパク質を指す。

【００９７】

本明細書で使用される場合、「凝集したＴａｕ」、「オリゴマーＴａｕ」及び「Ｔａｕオリゴマー」という用語は、Ｔａｕペプチドもしくはタンパク質、またはＴａｕ様ペプチド／タンパク質、または修飾もしくは切断されたＴａｕペプチド／タンパク質、または水性培地中インビトロ及び哺乳動物もしくはヒト体内（より具体的には脳内）インビボの両方において不溶性または可溶性であるオリゴマーもしくはポリマー構造を形成するＴａｕペプチド／タンパク質の他の誘導体の、複数の凝集したモノマーを指すが、特に、それぞれ、哺乳動物もしくはヒト体内（より具体的には脳内）で不溶性または可溶性である、Ｔａｕまたは修飾もしくは切断されたＴａｕペプチド／タンパク質、あるいはそれらの誘導体の、複数の凝集したモノマーを指す。

【００９８】

「ｐＴａｕ　ＰＨＦ」、「ＰＨＦ」、及び「対らせん状細線維」という用語は、本明細

書で同義に使用され、電子顕微鏡上で可視である１６０ｎｍの周期性でらせん内へと巻きつけられた線維の対を指す。幅は、１０～２２ｎｍの間で変動する。ＰＨＦは、アルツハイマー病（ＡＤ）の神経原線維変化及び神経絨毛糸における主構造である。ＰＨＦはまた、老人斑に関連する変性神経突起の全てではないがいくつかにも見られることがある。ＰＨＦの主要構成成分は、微小管関連タンパク質ｔａｕの高リン酸化形態である。ＰＨＦは一部には、ジスルフィド結合された逆平行高リン酸化Ｔａｕタンパク質から構成され得る。ＰＨＦ　Ｔａｕは、そのＣ末端の２０個のアミノ酸残基が切断され得る。ＰＨＦ形成の根底にある機序は不明であるが、Ｔａｕの高リン酸化は、それを微小管から開放し、ニューロン内でＰＨＦが形成され得るＴａｕの可溶性プールを増加させ得る。

【００９９】

Ｔａｕの「２Ｎアイソフォーム」とは、エクソン２及びエクソン３を含むＴａｕのアイソフォームを指す。

【０１００】

本明細書で使用される場合、「治療」（及び「治療する」または「治療すること」などのその文法上の変化形）とは、治療されている個体の自然経過を変更することを目的とした臨床介入を指し、予防のために、または臨床病理過程中に実行され得る。治療の望ましい効果としては、疾患の発生または再発の予防、症状の緩和、疾患の任意の直接的または間接的病理学的帰結の縮小、転移の予防、疾患進行速度の減少、病状の回復または寛解、及び緩解または予後の改善が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本発明の抗体を使用して、疾患の発症を遅延させるか、または疾患の進行を減速させる。

【０１０１】

本明細書で使用される場合、「初期アルツハイマー病」または「初期ＡＤ」という用語（例えば、「初期ＡＤを有すると診断された患者」または「初期ＡＤを患う患者」）は、記憶欠損などのＡＤによる軽度の認知障害を有する患者、及びＡＤバイオマーカーを有する患者、例えば、アミロイド陽性患者を含む。

【０１０２】

本明細書で使用される場合、「軽度のアルツハイマー病」または「軽度のＡＤ」という用語（例えば、「軽度のＡＤを有すると診断された患者」）は、２０～２６のＭＭＳＥスコアを特徴とするＡＤの段階を指す。

【０１０３】

本明細書で使用される場合、「軽度～中程度のアルツハイマー病」または「軽度～中程度のＡＤ」という用語は、軽度及び中程度の両方のＡＤを包含し、１８～２６のＭＭＳＥスコアを特徴とする。

【０１０４】

本明細書で使用される場合、「中程度のアルツハイマー病」または「中程度のＡＤ」という用語（例えば、「中程度のＡＤを有すると診断された患者」）は、１８～１９のＭＭＳＥスコアを特徴とするＡＤの段階を指す。

【０１０５】

「ＭＭＳＥ」という用語は、１～３０の間のスコアを提供する簡易知能評価スケール（Ｍｉｎｉ　Ｍｅｎｔａｌ　Ｓｔａｔｅ　Ｅｘａｍｉｎａｔｉｏｎ）を指す。Ｆｏｌｓｔｅｉｎ，ｅｔ　ａｌ．，１９７５，Ｊ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒ．Ｒｅｓ．１２：１８９－９８を参照されたい。２６以下のスコアは一般に、欠損を示すと見なされる。ＭＭＳＥ上の数的スコアがより低ければ低いほど、より低いスコアを有する別の個体に対する試験患者の欠損または障害はより大きい。ＭＭＳＥスコアの増加は、患者の病態の改善を示し得る一方で、ＭＭＳＥスコアの減少は、患者の病態の悪化を意味し得る。

【０１０６】

本明細書で使用される場合、「ベクター」という用語は、それが結合している別の核酸を増殖させることができる核酸分子を指す。この用語は、自己複製核酸構造としてのベクター、及び中に導入される宿主細胞のゲノム内に組み込まれたベクターを含む。ある特定

のベクターは、それらが作動可能に結合している核酸の発現を指向することができる。そのようなベクターは、本明細書で「発現ベクター」と呼ばれる。

【０１０７】

ＩＩ．組成物及び方法

Ｔａｕに結合する抗体が提供される。いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、Ｔａｕに結合するは、モノマーＴａｕ、オリゴマーＴａｕ、非リン酸化Ｔａｕ、及びリン酸化Ｔａｕに結合する。いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸２～２４内のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、Ｔａｕアミノ酸２～２４内のエピトープに結合し、モノマーＴａｕ、オリゴマーＴａｕ、非リン酸化Ｔａｕ、及びリン酸化Ｔａｕに結合する。いくつかの実施形態において、抗体は、配列ＡＥＰＲＱＥＦＥＶＭＥＤＨＡＧＴＹＧＬＧＤＲＫ（配列番号２）を有するか、またはそれからなる、ヒトＴａｕのエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗体は、配列ＡＥＰＲＱＥＦＤＶＭＥＤＨＡＧＴＹＧＬＧＤＲＫ（配列番号４）を有するか、またはそれからなる、カニクイザルＴａｕのエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、抗体は、配列ＡＥＰＲＱＥＦＥＶＭＥＤＨＡＧＴＹＧＬＧＤＲＫ（配列番号２）を有するか、またはそれからなる、ヒトＴａｕのエピトープ、及び配列ＡＥＰＲＱＥＦＤＶＭＥＤＨＡＧＴＹＧＬＧＤＲＫ（配列番号４）を有するか、またはそれからなる、カニクイザルＴａｕのエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸１９～３３、１９～４２、３７～５１、１００～１１４、１０９～１２３、１１８～１３２、または１７２～１７７内のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸３７～４４、６４～７８、７３～８７、９１～１０５、１９０～２０４、４２１～４２９、または４２２～４２９内のエピトープに結合する。いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸１９～３３、１９～４２、３７～５１、１００～１１４、１０９～１２３、１１８～１３２、または１７２～１７７内のエピトープに結合し、モノマーＴａｕ、オリゴマーＴａｕ、非リン酸化Ｔａｕ、及びリン酸化Ｔａｕに結合する。いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸３７～４４、６４～７８、７３～８７、９１～１０５、１９０～２０４、４２１～４２９、または４２２～４２９内のエピトープに結合し、モノマーＴａｕ、オリゴマーＴａｕ、非リン酸化Ｔａｕ、及びリン酸化Ｔａｕに結合する。

【０１０８】

本発明の抗体は、例えば、神経変性疾患の診断または治療に有用である。

【０１０９】

Ａ．例示的な抗Ｔａｕ抗体

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、

ａ）配列番号６０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、または

ｂ）配列番号６１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｃ）配列番号６２１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｄ）配列番号６２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６３１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｅ）配列番号６３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６３９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｆ）配列番号６４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｇ）配列番号６５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、

ｈ）配列番号６６１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６６２のアミノ酸配

列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
ｉ）配列番号６６９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６７１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
ｊ）配列番号６７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６７９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、
ｋ）配列番号６８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、または
ｌ）配列番号６９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び配列番号６９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、
ａ）配列番号６０８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６０９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｂ）配列番号６１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｃ）配列番号６２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｄ）配列番号６３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｅ）配列番号６４０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｆ）配列番号６４８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｇ）配列番号６５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｈ）配列番号６６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｉ）配列番号６７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｊ）配列番号６８０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｋ）配列番号６８８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、または
ｌ）配列番号６９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、
ａ）配列番号６０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６０８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６０９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｂ）配列番号６１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６１８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｃ）配列番号６２１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、
ｄ）配列番号６２９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３０のアミノ酸配

列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６３１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、

ｅ）配列番号６３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６３８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６３９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６４０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、

ｆ）配列番号６４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６４８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６４９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、

ｇ）配列番号６５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６５８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、

ｈ）配列番号６６１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、

ｉ）配列番号６６９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６７１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、

ｊ）配列番号６７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６７８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６７９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６８０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８１のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、

ｋ）配列番号６８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６８８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６８９のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９０のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３、または

ｌ）配列番号６９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、配列番号６９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、配列番号６９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、配列番号６９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、配列番号６９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び配列番号６９８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１２、２２、２８２、２９２、及び３４２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１３、２３、２８３、２９３、及び３４３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１４、２４、２８４、２９４、及び３４４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１５、２５、２８５、２９５、３４５、及び４６８～５５６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１６、２６、２８６、２９６、及び３４６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、ならびに（ｆ）配列番号１７、２７、２８７、２９７、及び３４７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３４５のアミノ酸配

列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号３４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１１４】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号７２及び３０２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号７３及び３０３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号７４及び３０４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号７５及び３０５から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号７６及び３０６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、ならびに（ｆ）配列番号７７及び３０７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１１５】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号８２、３１２、３２２、及び３３２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号８３、３１３、３２３、及び３３３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号８４、３１４、３２４、及び３３４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号８５、３１５、３２５、及び３３５から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号８６、３１６、３２６、及び３３６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、ならびに（ｆ）配列番号８７、３１７、３２７、及び３３７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号５２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号６７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１２０】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。
【０１２１】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号８３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号８４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。
【０１２２】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号９２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。
【０１２３】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１０３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。
【０１２４】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。
【０１２５】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。
【０１２６】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。
【０１２７】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１５２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１６７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１８３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１８４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２０２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２０４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２１２のアミノ酸配列

を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２５２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２６７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２８３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）

配列番号２８４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２９２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３０２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３０３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３０４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号３０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１４４】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３１２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号３１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号３２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号３３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＨＶＲを含む。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１２、２２、２８２、２９２、及び３４２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）１３、２３、２８３、２９３、及び３４３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、ならびに（ｃ）配列番号１４、２４、２８４、２９４、及び３４４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１２、２２、２８２、２９２、及び３４２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１３、２３、２８３、２９３、及び３４３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、ならびに（ｃ）配列番号１４、２４、２８４、２９４、及び３４４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１４８】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。
【０１４９】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号７２及び３０２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号７３及び３０３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、ならびに（ｃ）配列番号７４及び３０４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号７２及び３０２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号７３及び３０３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、ならびに（ｃ）配列番号７４及び３０４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。
【０１５０】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号８２、３１２、３２２、及び３３２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号８３、３１３、３２３、及び３３３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、ならびに（ｃ）配列番号８４、３１４、３２４、及び３３４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号８２、３１２、３２２、及び３３２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号８３、３１３、３２３、及び３３３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、ならびに（ｃ）配列番号８４、３１４、３２４、及び３３４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。
【０１５１】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。
【０１５２】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。
【０１５３】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号５２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号５２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。
【０１５４】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１５６】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号８３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号８４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号８３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号８４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１５７】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号９２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号９２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１５８】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１０３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１０３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１６０】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ

３を含む。
【０１６１】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。
【０１６２】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。
【０１６３】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１５２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１５２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。
【０１６４】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。
【０１６５】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。
【０１６６】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１８３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１８４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１８３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１８４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。
【０１６７】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１６８】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２０２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２０４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２０２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２０４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２１２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２１２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２５２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（

ｃ）配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２５２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２８３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２８４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２８３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２８４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２９２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２９２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号２９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１７８】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３０２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３０３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３０４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３０２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３０３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３０４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３１２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（

ａ）配列番号３１２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１８１】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号３３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３を含む。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１５、２５、２８５、２９５、３４５、及び４６８～５５６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１６、２６、２８６、２９６、及び３４６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、ならびに（ｃ）配列番号１７、２７、２８７、２９７、及び３４７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１５、２５、２８５、２９５、３４５、及び４６８～５５６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１６、２６、２８６、２９６、及び３４６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、ならびに（ｃ）配列番号１７、２７、２８７、２９７、及び３４７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１８３】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号３４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号３４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１８４】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号７５及び３０５から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号７６及び３０６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、ならびに（ｃ）配列番号７７及び３０７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号７５及び３０５から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号７６及び３０６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、ならびに（ｃ）配列番号７７及び３０７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１８５】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号８５、３１５、３２５、及び３３５から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号８６、３

１６、３２６、及び３３６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、ならびに（ｃ）配列番号８７、３１７、３２７、及び３３７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号８５、３１５、３２５、及び３３５から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号８６、３１６、３２６、及び３３６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、ならびに（ｃ）配列番号８７、３１７、３２７、及び３３７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１８６】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１８７】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１８８】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号６７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号６７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１９１】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１９２】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０１９３】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０１９４】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０１９５】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０１９６】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０１９７】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０１９８】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（

ｃ）配列番号１５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０１９９】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１６７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１６７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２００】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２０１】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２０２】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２０３】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２０４】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（

ａ）配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２０５】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２０６】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２０７】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２０８】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２０９】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２６７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２６７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２１０】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ

３を含む。
【０２１１】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２１２】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号２９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２１３】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号３０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号３０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２１４】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号３１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号３１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２１５】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号３２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号３２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２１６】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号３３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、少なくとも１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号３３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号３３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２１７】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１２、２２、２８２、２９２、及び３４２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１３、２３、２８３、２９３、及び３４３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１４、２４、２８４、２９４、及び３４４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１５、２５、２８５、２９５、３４５、及び４６８～５５６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１６、２６、２８６、２９６、及び３４６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、ならびに（ｆ）配列番号１７、２７、２８７、２９７、及び３４７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２１８】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号３４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２１９】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号７２及び３０２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号７３及び３０３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号７４及び３０４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号７５及び３０５から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号７６及び３０６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、ならびに（ｆ）配列番号７７及び３０７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２２０】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号８２、３１２、３２２、及び３３２から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号８３、３１３、３２３、及び３３３から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号８４、３１４、３２４、及び３３４から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号８５、３１５、３２５、及び３３５から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号８６、３１６、３２６、及び３３６から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、ならびに（ｆ）配列番号８７、３１７、３２７、及び３３７から選択されるアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２２１】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２２２】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２２３】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号５２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２２４】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号６７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２２５】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２２６】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号８３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号８４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２２７】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号９２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２２８】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１０２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１０３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２２９】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１１２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２３０】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２３１】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２３２】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１４２のアミノ酸配列

を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２３３】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１５２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２３４】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１６７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２３５】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２３６】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１８３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１８４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２３７】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号１９２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号１９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号１９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号１９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号１９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２３８】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２０２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２０３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２０４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２３９】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２１２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２４０】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２２５のアミノ酸配

列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２４１】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２４２】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２４２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２４３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２４４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２４５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２４６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２４７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２４３】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２５２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２５３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２５４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２５５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２５６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２５７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２４４】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２６２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２６３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２６４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２６５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２６６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２６７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２４５】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２７２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２７３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２７４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２７５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２７６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２７７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２８３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２８４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２８７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２４７】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号２９２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号２９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号２９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号２９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号２９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２４８】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３０２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３０３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３０４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３０５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３０６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号３０７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。

【０２４９】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３１２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３１３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３１４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３１５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３１６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号３１７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２５０】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３２２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３２３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３２４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３２５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３２６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号３２７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２５１】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、（ａ）配列番号３３２のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号３３３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、（ｃ）配列番号３３４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３、（ｄ）配列番号３３５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｅ）配列番号３３６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｆ）配列番号３３７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３を含む。
【０２５２】
上記の実施形態のうちのいずれにおいても、抗Ｔａｕ抗体は、ヒト化されている。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、上記の実施形態のいずれかにあるようにＨＶＲを含み、アクセプターヒトフレームワーク、例えば、ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークを更に含む。
【０２５３】
別の態様において、抗Ｔａｕ抗体は、配列番号１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３１０、３２０、３３０、３４０、６０３、６１１、６１９、６２７、６３５、６４３、６５１、６５９、６６７、６７５、６８３、または６９１のアミノ酸配列に対して、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する重鎖可変ドメイン（ＶＨ）配列を含む。ある特定の実施形態において、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＨ配列は、基準配列と比較して、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗Ｔａｕ抗体は、Ｔａｕに結合する能力を保持する。ある特定の実施形態において、合計１～１０個のアミノ酸が、配列番号１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３１０、３２０、３３０、３４０、６０３、６１１、６１９、６２７、６３５、６４３、６５１、６５９、６６７、６７５、６８３、または６９１内で置換、挿入、及び／または欠失されている。ある特定の実施形態において、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲの外側の領域内で（すなわち、ＦＲ内で）生じる。任意で、抗Ｔａｕ抗体は、配列番号１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３１０、３２０、３３０、３４０、６０３、６１１、６１９、６２７、６３５、６４３、６５１、６５９、６６７、６７５、６８３、または６９１内のＶＨ配列を、その配列の翻訳後修飾を含めて含む。特定の実施形態において、ＶＨは、（ａ）配列番号１２、２２、３２、４２、５２、６２、７２、８２、９２、１０２、１１２、１２２、１３２、１４２、１５２、１６２、１７２、１８２、１９２、２０２、２１２、２２２、

２３２、２４２、２５２、２６２、２７２、２８２、２９２、３０２、３１２、３２２、３３２、３４２、６０５、６１３、６２１、６２９、６３７、６４５、６５３、６６１、６６９、６７７、６８５、または６９３のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ１、（ｂ）配列番号１３、２３、３３、４３、５３、６３、７３、８３、９３、１００、１１３、１２３、１３３、１４３、１５３、１６３、１７３、１８３、１９３、２０３、２１３、２２３、２３３、２４３、２５３、２６３、２７３、２８３、２９３、３０３、３１３、３２３、３３３、３４３、６０６、６１４、６２２、６３０、６３８、６４６、６５４、６６２、６７０、６７８、６８６、または６９４のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ２、及び（ｃ）配列番号１４、２４、３４、４４、５４、６４、７４、８４、９４、１０４、１１４、１２４、１３４、１４４、１５４、１６４、１７４、１８４、１９４、２０４、２１４、２２４、２３４、２４４、２５４、２６４、２７４、２８４、２９４、３０４、３１４、３２４、３３４、３４４、６０７、６１５、６２３、６３１、６３８、６４７、６５５、６６３、６７１、６７９、６８７、または６９５のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｈ３から選択される、１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０２５４】

別の態様において、抗Ｔａｕ抗体は、配列番号１１、２１、３１、４１、５１、６１、７１、８１、９１、１０１、１１１、１２１、１３１、１４１、１５１、１６１、１７１、１８１、１９１、２０１、２１１、２２１、２３１、２４１、２５１、２６１、２７１、２８１、２９１、３０１、３１１、３２１、３３１、３４１、６０４、６１２、６２０、６２８、６３６、６４４、６５２、６６０、６６８、６７６、６８４、または６９２のアミノ酸配列に対して、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）配列を含む。ある特定の実施形態において、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するＶＬ配列は、基準配列と比較して、置換（例えば、保存的置換）、挿入、または欠失を含有するが、その配列を含む抗Ｔａｕ抗体は、Ｔａｕに結合する能力を保持する。ある特定の実施形態において、合計１～１０個のアミノ酸が、配列番号１１、２１、３１、４１、５１、６１、７１、８１、９１、１０１、１１１、１２１、１３１、１４１、１５１、１６１、１７１、１８１、１９１、２０１、２１１、２２１、２３１、２４１、２５１、２６１、２７１、２８１、２９１、３０１、３１１、３２１、３３１、３４１、６０４、６１２、６２０、６２８、６３６、６４４、６５２、６６０、６６８、６７６、６８４、または６９２内で置換、挿入及び／または欠失されている。ある特定の実施形態において、置換、挿入、または欠失は、ＨＶＲの外側の領域内で（すなわち、ＦＲ内で）生じる。任意で、抗Ｔａｕ抗体は、配列番号１１、２１、３１、４１、５１、６１、７１、８１、９１、１０１、１１１、１２１、１３１、１４１、１５１、１６１、１７１、１８１、１９１、２０１、２１１、２２１、２３１、２４１、２５１、２６１、２７１、２８１、２９１、３０１、３１１、３２１、３３１、３４１、６０４、６１２、６２０、６２８、６３６、６４４、６５２、６６０、６６８、６７６、６８４、または６９２内のＶＬ配列を、その配列の翻訳後修飾を含めて含む。特定の実施形態において、ＶＬは、（ａ）配列番号１５、２５、３５、４５、５５、６５、７５、８５、９５、１０５、１１５、１２５、１３５、１４５、１５５、１６５、１７５、１８５、１９５、２０５、２１５、２２５、２３５、２４５、２５５、２６５、２７５、２８５、２９５、３０５、３１５、３２５、３３５、３４５、６０８、６１６、６２４、６３２、６４０、６４８、６５６、６６４、６７２、６８０、６８８、または６９６のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ１、（ｂ）配列番号１６、２６、３６、４６、５６、６６、７６、８６、９６、１０６、１１６、１２６、１３６、１４６、１５６、１６６、１７６、１８６、１９６、２０６、２１６、２２６、２３６、２４６、２６６、２６６、２７６、２８６、２９６、３０６、３１６、３２６、３３６、３４６、６０９、６１７、６２５、６３３、６４１、６４９、６５７、６６５、６７３、６８１、６８９、または６９７のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ２、及び（ｃ）配列番号１７、２７、３７、４７、５７、６７、７７、８７、９７、１０７、１１７、１

２７、１３７、１４７、１５７、１６７、１７７、１８７、１９７、２０７、２１７、２２７、２３７、２４７、２６７、２７７、２７７、２８７、２９７、３０７、３１７、３２７、３３７、３４７、６１０、６１８、６２６、６３４、６４２、６５０、６５８、６６６、６７４、６８２、６９０、または６９８のアミノ酸配列を含むＨＶＲ－Ｌ３から選択される、１つ、２つ、または３つのＨＶＲを含む。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、
ａ）配列番号６０３と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｂ）配列番号６０４と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｃ）（ａ）にあるようなＶＨ及び（ｂ）にあるようなＶＬ、
ｄ）配列番号６１１と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｅ）配列番号６１２と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｆ）（ｄ）にあるようなＶＨ及び（ｅ）にあるようなＶＬ、
ｇ）配列番号６１９と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｈ）配列番号６２０と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｉ）（ｇ）にあるようなＶＨ及び（ｈ）にあるようなＶＬ、
ｊ）配列番号６２７と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｋ）配列番号６２８と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｌ）（ｊ）にあるようなＶＨ及び（ｋ）にあるようなＶＬ、
ｍ）配列番号６３５と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｎ）配列番号６３６と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｏ）（ｍ）にあるようなＶＨ及び（ｎ）にあるようなＶＬ、または
ｐ）配列番号６４３と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｑ）配列番号６４４と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｒ）（ｐ）にあるようなＶＨ及び（ｑ）にあるようなＶＬ、
ｓ）配列番号６５１と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｔ）配列番号６５２と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｕ）（ｓ）にあるようなＶＨ及び（ｔ）にあるようなＶＬ、
ｖ）配列番号６５９と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｗ）配列番号６６０と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｘ）（ｖ）にあるようなＶＨ及び（ｗ）にあるようなＶＬ、
ｙ）配列番号６６７と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｚ）配列番号６６８と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ａａ）（ｙ）にあるようなＶＨ及び（ｚ）にあるようなＶＬ、
ｂｂ）配列番号６７５と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｃｃ）配列番号６７６と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｄｄ）（ｂｂ）にあるようなＶＨ及び（ｃｃ）にあるようなＶＬ、
ｅｅ）配列番号６８３と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｆｆ）配列番号６８４と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｇｇ）（ｅｅ）にあるようなＶＨ及び（ｆｆ）にあるようなＶＬ、または
ｈｈ）配列番号６９１と少なくとも９５％同一の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｉｉ）配列番号６９２と少なくとも９５％同一の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｊｊ）（ｈｈ）にあるようなＶＨ及び（ｉｉ）にあるようなＶＬを含む。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、
ａ）配列番号６０３の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｂ）配列番号６０４の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｃ）（ａ）にあるようなＶＨ及び（ｂ）にあるようなＶＬ、
ｄ）配列番号６１１の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｅ）配列番号６１２の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、

ｆ）（ｄ）にあるようなＶＨ及び（ｅ）にあるようなＶＬ、
ｇ）配列番号６１９の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｈ）配列番号６２０の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｉ）（ｇ）にあるようなＶＨ及び（ｈ）にあるようなＶＬ、
ｊ）配列番号６２７の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｋ）配列番号６２８の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｌ）（ｊ）にあるようなＶＨ及び（ｋ）にあるようなＶＬ、
ｍ）配列番号６３５の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｎ）配列番号６３６の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｏ）（ｍ）にあるようなＶＨ及び（ｎ）にあるようなＶＬ、または
ｐ）配列番号６４３の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｑ）配列番号６４４の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｒ）（ｐ）にあるようなＶＨ及び（ｑ）にあるようなＶＬ、
ｓ）配列番号６５１の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｔ）配列番号６５２の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｕ）（ｓ）にあるようなＶＨ及び（ｔ）にあるようなＶＬ、
ｖ）配列番号６５９の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｗ）配列番号６６０の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｘ）（ｖ）にあるようなＶＨ及び（ｗ）にあるようなＶＬ、
ｙ）配列番号６６７の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｚ）配列番号６６８の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ａａ）（ｙ）にあるようなＶＨ及び（ｚ）にあるようなＶＬ、
ｂｂ）配列番号６７５の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｃｃ）配列番号６７６の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｄｄ）（ｂｂ）にあるようなＶＨ及び（ｃｃ）にあるようなＶＬ、
ｅｅ）配列番号６８３の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｆｆ）配列番号６８４の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｇｇ）（ｅｅ）にあるようなＶＨ及び（ｆｆ）にあるようなＶＬ、または
ｈｈ）配列番号６９１の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、
ｉｉ）配列番号６９２の配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）、
ｊｊ）（ｈｈ）にあるようなＶＨ及び（ｉｉ）にあるようなＶＬを含む。

【０２５７】

別の態様において、抗Ｔａｕ抗体であって、上記に提供される実施形態のいずれかにあるようなＶＨ、及び上記に提供される実施形態のいずれかにあるようなＶＬを含む、抗体が提供される。いくつかの実施形態において、抗体は、それぞれ配列番号２８０及び配列番号２８１内のＶＨ及びＶＬ配列を、それらの配列の翻訳後修飾を含めて含む。いくつかの実施形態において、抗体は、それぞれ配列番号２９０及び配列番号２９１内のＶＨ及びＶＬ配列を、それらの配列の翻訳後修飾を含めて含む。いくつかの実施形態において、抗体は、それぞれ配列番号３００及び配列番号３０１内のＶＨ及びＶＬ配列を、それらの配列の翻訳後修飾を含めて含む。いくつかの実施形態において、抗体は、それぞれ配列番号３１０及び配列番号３１１内のＶＨ及びＶＬ配列を、それらの配列の翻訳後修飾を含めて含む。いくつかの実施形態において、抗体は、それぞれ配列番号３２０及び配列番号３２１内のＶＨ及びＶＬ配列を、それらの配列の翻訳後修飾を含めて含む。いくつかの実施形態において、抗体は、それぞれ配列番号３３０及び配列番号３３１内のＶＨ及びＶＬ配列を、それらの配列の翻訳後修飾を含めて含む。いくつかの実施形態において、抗体は、それぞれ配列番号３４０及び配列番号３４１内のＶＨ及びＶＬ配列を、それらの配列の翻訳後修飾を含めて含む。

【０２５８】

いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６０３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６０４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を、それらの配列の翻訳後修

飾を含めて含む。
【０２５９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６１１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６１２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を、それらの配列の翻訳後修飾を含めて含む。
【０２６０】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６１９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６２０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を、それらの配列の翻訳後修飾を含めて含む。
【０２６１】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６２７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６２８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を、それらの配列の翻訳後修飾を含めて含む。
【０２６２】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６３５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６３６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を、それらの配列の翻訳後修飾を含めて含む。
【０２６３】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６４３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６４４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を、それらの配列の翻訳後修飾を含めて含む。
【０２６４】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６５１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６５２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６５】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６５９のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６６０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６６】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６６７のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６６８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６７】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６７５のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６７６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６８】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６８３のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６８４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２６９】
いくつかの実施形態において、抗体は、配列番号６９１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号６９２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。
【０２７０】
いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体であって、配列番号３４８または配列番号６０２のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号３４９のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体が提供される。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体であって、配列番号３４８または配列番号６０２のアミノ酸配列からなる重鎖、及び配列番号３４９のアミノ酸配列からなる軽鎖を含む、抗体が提供される。
【０２７１】
更なる一態様において、本発明は、本明細書に提供される抗Ｔａｕ抗体と同じエピトープに結合する抗体を提供する。例えば、ある特定の実施形態において、１５Ｃ６－Ａ７、６３Ｈ３－Ｄ８、１２３Ｅ９－Ａ１、６４Ｂ９－Ｆ１２、２３１Ｇ３Ｆ１０、７Ａ１１Ｃ１２、３０Ａ１Ｃ９、２１１Ｇ６－Ｂ６、７７Ｄ１－Ｄ２、７１Ｈ８－Ｄ６、３０７Ｈ３

Ｅ８、６３Ｈ３－Ｄ８、６４Ｂ９－Ｆ１２、７２Ｅ１２－Ｈ９、３０Ｄ１２－Ｂ５、４９Ｇ１０－Ｆ４、及び６５Ｂ１－Ａ２から選択される抗体と同じエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態において、１５Ｃ６－Ａ７、６３Ｈ３－Ｄ８、１２３Ｅ９－Ａ１、６４Ｂ９－Ｆ１２、２３１Ｇ３Ｆ１０、３０Ａ１Ｃ９、２１１Ｇ６－Ｂ６、７７Ｄ１－Ｄ２、７１Ｈ８－Ｄ６、３０７Ｈ３Ｅ８、６３Ｈ３－Ｄ８、６４Ｂ９－Ｆ１２、７２Ｅ１２－Ｈ９、３０Ｄ１２－Ｂ５、４９Ｇ１０－Ｆ４、及び６５Ｂ１－Ａ２から選択されるが、抗体ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２８．Ａ４と競合しない抗体と同じエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態において、配列番号２のアミノ酸２～２４からなるＴａｕの断片内のエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態において、配列番号２のアミノ酸７～２４からなるＴａｕの断片内のエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態において、配列番号２のアミノ酸７～２０からなるＴａｕの断片内のエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態において、配列番号２のアミノ酸１０～２４からなるＴａｕの断片内のエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態において、配列番号２のアミノ酸７～２１からなるＴａｕの断片内のエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態において、配列番号２のアミノ酸８～２２からなるＴａｕの断片内のエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態において、配列番号２のアミノ酸１１～２５からなるＴａｕの断片内のエピトープに結合する抗体が提供される。ある特定の実施形態において、以下のＴａｕ断片、２～２４、７～２４、７～２０、１０～２４、７～２１、８～２２、及び１１～２５のうちの１つ以上または全てに結合する抗体が提供される。いくつかの実施形態において、配列番号５９３の配列を有するペプチドに結合するが、配列番号５９６または配列番号５９７の配列を有するペプチドには結合しない抗体が提供される。

【０２７２】

本発明の更なる態様において、上記の実施形態のいずれかに従う抗Ｔａｕ抗体は、キメラ、ヒト化、またはヒト抗体を含む、モノクローナル抗体である。一実施形態において、抗Ｔａｕ抗体は、抗体断片、例えば、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ′、ｓｃＦｖ、ダイアボディ、またはＦ（ａｂ′）$_2$断片である。別の実施形態において、抗体は、完全長抗体、例えば、無傷ＩｇＧ１もしくはＩｇＧ４抗体、または本明細書において定義される他の抗体クラスもしくはアイソタイプである。

【０２７３】

更なる一態様において、上記の実施形態のいずれかに従う抗Ｔａｕ抗体は、以下の節１～７に記載される特徴のいずれかを、単独または組み合わせで組み込み得る。

【０２７４】

１．抗体親和性

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、≦１μＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦１ｎＭ、≦０．１ｎＭ、≦０．０１ｎＭ、または≦０．００１ｎＭ（例えば、10^{-8}Ｍ以下、例えば10^{-8}Ｍ～10^{-13}Ｍ、例えば10^{-9}Ｍ～10^{-13}Ｍ）の解離定数（K_D）を有する。

【０２７５】

いくつかの実施形態において、K_Dは、放射標識抗原結合アッセイ（ＲＩＡ）によって測定される。いくつかの実施形態において、ＲＩＡは、目的とされる抗体のＦａｂバージョン及びその抗原で実行される。例えば、抗原に対するＦａｂの溶液結合親和性は、非標識抗原の一連の滴定の存在下で、Ｆａｂを最小濃度の（^{125}Ｉ）標識抗原と平衡化し、次いで、抗Ｆａｂ抗体でコーティングされたプレートで結合した抗原を捕捉することによって、測定される（例えば、Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１（１９９９））。アッセイのための条件を確立するために、ＭＩＣＲＯＴＩＴＥＲ（登録商標）マルチウェルプレート（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を、５０ｍＭの炭酸ナトリウム（ｐＨ９．６）中５μｇ／ｍＬの捕捉抗Ｆａｂ抗体（Ｃａｐｐｅｌ Ｌａｂｓ）で一晩コーティングし、次いで、室温（およそ２３℃）でＰＢＳ中２重量体積％（ｗ／ｖ）のウシ血清アルブミンで２～５時間遮断する。非吸着性プレート（

Ｎｕｎｃ番号２６９６２０）中、１００ｐＭまたは２６ｐＭの［^{125}Ｉ］－抗原を、目的とされるＦａｂの段階希釈液と混合する（例えば、Ｐｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５７：４５９３－４５９９（１９９７））における抗ＶＥＧＦ抗体Ｆａｂ－１２の評価と一貫する）。次いで、目的とされるＦａｂを一晩インキュベートするが、インキュベーションをより長い期間（例えば、約６５時間）続けて、平衡への到達を確実にすることができる。その後、室温でのインキュベーション（例えば、１時間）のために混合物を捕捉プレートに移す。次いで、溶液を除去し、プレートをＰＢＳ中０．１％ポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ－２０（登録商標））で８回洗浄する。プレートが乾燥したら、１５０μＬ／ウェルのシンチラント（ｓｃｉｎｔｉｌｌａｎｔ）（ＭＩＣＲＯＳＣＩＮＴ－２０（商標）、Ｐａｃｋａｒｄ）を添加し、プレートをＴＯＰＣＯＵＮＴ（商標）ガンマ計数器（Ｐａｃｋａｒｄ）上で１０分間計数する。２０％以下の最大結合をもたらす各Ｆａｂの濃度を、競合結合アッセイに使用するために選択する。

【０２７６】

別の実施形態に従うと、K_Dは、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）表面プラズモン共鳴アッセイを使用して測定される。例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－２０００またはＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－３０００（ＢＩＡｃｏｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）を使用するアッセイを、約１０の共鳴単位（ＲＵ）で、固定化された抗原ＣＭ５チップで２５℃で実行する。いくつかの実施形態において、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサチップ（ＣＭ５、ＢＩＡＣＯＲＥ，Ｉｎｃ．）を、供給業者の指示書に従って、Ｎ－エチル－Ｎ′－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）及びＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）で活性化する。抗原を、１０ｍＭの酢酸ナトリウム（ｐＨ４．８）で５μｇ／ｍＬ（約０．２μＭ）になるまで希釈した後に、５μＬ／分の流量で注入して、およそ１０共鳴単位（ＲＵ）のカップリングしたタンパク質を得る。抗原の注入後、１Ｍのエタノールアミンを注入して、未反応基を遮断する。動態測定のために、Ｆａｂの２倍段階希釈液（０．７８ｎＭ～５００ｎＭ）を、２５℃の０．０５％ポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ－２０（商標））界面活性剤（ＰＢＳＴ）を有するＰＢＳ中、およそ２５μＬ／分の流量で注入する。会合速度（k_{on}）及び解離速度（k_{off}）を、単純な１対１のラングミュア結合モデル（ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｓｏｆｔｗａｒｅバージョン３．２）を使用して、会合センサグラムと解離センサグラムとを同時にフィットさせることによって計算する。平衡解離定数（K_D）を、比率k_{off}／k_{on}として計算する。例えば、Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１（１９９９）を参照されたい。上記表面プラズモン共鳴アッセイによるオン速度が$10^6 M^{-1} s^{-1}$を超える場合、オン速度は、ストップトフローを備えた分光光度計（Ａｖｉｖ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）または撹拌キュベットを有する８０００シリーズＳＬＭ－ＡＭＩＮＣＯ（商標）分光光度計（ＴｈｅｒｍｏＳｐｅｃｔｒｏｎｉｃ）などの分光計で測定される、増加する抗原濃度の存在下で、２５℃で、ＰＢＳ（ｐＨ７．２）中２０ｎＭの抗抗原抗体（Ｆａｂ形態）の蛍光発光強度（励起＝２９５ｎｍ、発光＝３４０ｎｍ、１６ｎｍ帯域通過）の増加または減少を測定する蛍光消光技法を使用することによって決定することができる。

【０２７７】

２．抗体断片

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、抗体断片である。抗体断片としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ′、Ｆａｂ′－ＳＨ、Ｆ（ａｂ′）$_2$、Ｆｖ、及びｓｃＦｖ断片、ならびに以下に記載される他の断片が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の抗体断片の概説については、Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ．"Ｍｅｄ．"９：１２９－１３４（２００３）を参照されたい。ｓｃＦｖ断片の概説については、例えば、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ，ｉｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ），ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）を参照されたく、また、ＷＯ９３／１６１８５、ならびに米

国特許第５，５７１，８９４号及び同第５，５８７，４５８号も参照されたい。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、増加したインビボ半減期を有する、Ｆａｂ及びＦ（ａｂ'）$_2$断片の考察については、米国特許第５，８６９，０４６号を参照されたい。

【０２７８】

ダイアボディは、二価または二重特異性であり得る２つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、ＥＰ４０４，０９７、ＷＯ１９９３／０１１６１、Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．"Ｍｅｄ． "９：１２９－１３４（２００３）、及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８（１９９３）を参照されたい。トリアボディ及びテトラボディもまた、Ｈｕｄｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．"Ｍｅｄ． "９：１２９－１３４（２００３）に記載されている。

【０２７９】

単一ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全てもしくは一部分、または軽鎖可変ドメインの全てもしくは一部分を含む、抗体断片である。ある特定の実施形態において、単一ドメイン抗体は、ヒト単一ドメイン抗体である（Ｄｏｍａｎｔｉｓ，Ｉｎｃ．，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ、例えば、米国特許第６，２４８，５１６Ｂ１号を参照されたい）。

【０２８０】

抗体断片は、本明細書に記載されるように、無傷抗体のタンパク質消化及び組み換え宿主細胞（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉまたはファージ）による産生を含むが、これらに限定されない様々な技法によって作製することができる。

【０２８１】

３．キメラ抗体及びヒト化抗体

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、キメラ抗体である。ある特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第４，８１６，５６７号、及びＭｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５（１９８４））に記載されている。一実施例において、キメラ抗体は、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、または非ヒト霊長類、例えば、サルに由来する可変領域）及びヒト定常領域を含む。更なる実施例において、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスが親抗体のクラスまたはサブクラスから変化した「クラススイッチ」抗体である。キメラ抗体は、それらの抗原結合断片を含む。

【０２８２】

ある特定の実施形態において、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。典型的には、非ヒト抗体は、ヒトに対する免疫原性を低減する一方で、親非ヒト抗体の特異性及び親和性は保持するようにヒト化される。一般に、ヒト化抗体は、１つ以上の可変ドメインを含み、そのＨＶＲ、例えば、ＣＤＲ（またはそれらの部分）は非ヒト抗体に由来し、そのＦＲ（またはそれらの部分）はヒト抗体配列に由来する。任意で、ヒト化抗体はまた、ヒト定常領域の少なくとも一部分も含むであろう。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体内のいくつかのＦＲ残基は、例えば、抗体特異性または親和性を復元または改善するように、非ヒト抗体（例えば、ＨＶＲ残基が由来する抗体）由来の対応する残基で置換される。

【０２８３】

ヒト化抗体及びそれらの作製方法は、例えば、Ａｌｍａｇｒｏ ａｎｄ Ｆｒａｎｓｓｏｎ，Ｆｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３（２００８）においてレビューされており、例えば、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２９（１９８８）、Ｑｕｅｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ'ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：１００２９－１００３３（１９８９）、米国特許第５，８２１，３３７号、同第７，５２７，７９１号、同第６，９８２，３２１号、及び同第７，０８７，４０９号、Ｋａｓｈｍｉｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：２５－３４（２００５）（特異性決定領域（ＳＤＲ）グラフトを記載する）、Ｐａｄｌａｎ，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２８：４８９－４９８（１９９１）（「再表面化」を記載する）、Ｄａｌｌ'Ａｃｑｕａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：４３－６０（２００５）

（「ＦＲシャフリング」を記載する）、ならびにＯｓｂｏｕｒｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：６１－６８（２００５）及びＫｌｉｍｋａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，８３：２５２－２６０（２０００）（ＦＲシャフリングに対する「誘導選択」を記載する）において更に記載されている。

【０２８４】

ヒト化に使用され得るヒトフレームワーク領域としては、「ベストフィット」法を使用して選択されたフレームワーク領域（例えば、Ｓｉｍｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２２９６（１９９３）を参照）、軽鎖または重鎖可変領域の特定のサブグループのヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域（例えば、Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：４２８５（１９９２）、及びＰｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５１：２６２３（１９９３）を参照）、ヒト成熟（体細胞変異された）フレームワーク領域またはヒト生殖系フレームワーク領域（例えば、Ａｌｍａｇｒｏ ａｎｄ Ｆｒａｎｓｓｏｎ，Ｆｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３（２００８））、ならびにＦＲライブラリのスクリーニングに由来するフレームワーク領域（例えば、Ｂａｃａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：１０６７８－１０６８４（１９９７）及びＲｏｓｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７１：２２６１１－２２６１８（１９９６）を参照）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２８５】

４．ヒト抗体

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当該技術分野において既知である様々な技法を使用して産生することができる。ヒト抗体は一般に、ｖａｎ Ｄｉｊｋ ａｎｄ ｖａｎ ｄｅ Ｗｉｎｋｅｌ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５：３６８－７４（２００１）及びＬｏｎｂｅｒｇ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０：４５０－４５９（２００８）に記載されている。

【０２８６】

ヒト抗体は、抗原投与に応答して、無傷ヒト抗体またはヒト可変領域を有する無傷抗体を産生するように修飾されているトランスジェニック動物に免疫原を投与することによって調製することができる。そのような動物は、典型的には、内因性免疫グロブリン遺伝子座を置換するか、または染色体外に存在するか、もしくは動物の染色体にランダムに統合されるヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部分を含有する。そのようなトランスジェニックマウスにおいて、内因性免疫グロブリン遺伝子座は一般に、不活性化されている。トランスジェニック動物からヒト抗体を得るための方法の概説については、Ｌｏｎｂｅｒｇ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２３：１１１７－１１２５（２００５）を参照されたい。また例えば、米国特許第６，０７５，１８１号及び同第６，１５０，５８４号（ＸＥＮＯＭＯＵＳＥ（商標）技術を記載する）、米国特許第５，７７０，４２９号（ＨＵＭＡＢ（登録商標）技術を記載する）、米国特許第７，０４１，８７０号（Ｋ－Ｍ ＭＯＵＳＥ（登録商標）技術を記載する）、及び米国特許出願公開第ＵＳ２００７／００６１９００（ＶＥＬＯＣＩＭＯＵＳＥ（登録商標）技術を記載する）を参照されたい。そのような動物によって生成された無傷抗体由来のヒト可変領域は、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることによって更に修飾され得る。

【０２８７】

ヒト抗体はまた、ハイブリドーマに基づく方法によって作製することもできる。ヒトモノクローナル抗体を産生するためのヒト骨髄腫及びマウス－ヒトヘテロ骨髄腫細胞株が、記載されている。（例えば、ＫｏｚｂｏｒＪ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１３３：３００１（１９８４）、Ｂｒｏｄｅｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐｐ．５１－６３（Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８７）、及びＢｏｅｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４７：８６（１９９

１）を参照。）ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術を介して生成されたヒト抗体はまた、Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０３：３５５７－３５６２（２００６）に記載されている。追加の方法としては、例えば、米国特許第７，１８９，８２６号（ハイブリドーマ細胞株からのモノクローナルヒトＩｇＭ抗体の産生を記載する）及びＮｉ，Ｘｉａｎｄａｉ Ｍｉａｎｙｉｘｕｅ，２６（４）：２６５－２６８（２００６）（ヒト－ヒトハイブリドーマを記載する）に記載されるものが挙げられる。ヒトハイブリドーマ技術（トリオーマ技術）もまた、Ｖｏｌｌｍｅｒｓ ａｎｄ Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，Ｈｉｓｔｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌｏｇｙ，２０（３）：９２７－９３７（２００５）及びＶｏｌｌｍｅｒｓ ａｎｄ Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｆｉｎｄｉｎｇｓ ｉｎ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２７（３）：１８５－９１（２００５）に記載されている。

【０２８８】

ヒト抗体はまた、ヒト由来のファージ提示ライブラリから選択されるＦｖクローン可変ドメイン配列を単離することによって生成することもできる。次いで、そのような可変ドメイン配列は、所望されるヒト定常ドメインと組み合わされ得る。抗体ライブラリからヒト抗体を選択するための技法を、以下に記載する。

【０２８９】

５．ライブラリ由来抗体

本発明の抗体は、所望される活性（複数可）を有する抗体についてコンビナトリアルライブラリをスクリーニングすることにより単離することができる。例えば、ファージ提示ライブラリを生成し、所望される結合特性を持つ抗体についてそのようなライブラリをスクリーニングするための様々な方法が、当該技術分野において既知である。そのような方法は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ．ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ １７８：１－３７（Ｏ'Ｂｒｉｅｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００１）においてレビューされており、例えば、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４、Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８（１９９１）、Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９２）、Ｍａｒｋｓ ａｎｄ Ｂｒａｄｂｕｒｙ，ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２４８：１６１－１７５（Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３）、Ｓｉｄｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３８（２）：２９９－３１０（２００４）、Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（５）：１０７３－１０９３（２００４）、Ｆｅｌｌｏｕｓｅ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１（３４）：１２４６７－１２４７２（２００４）、及びＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２８４（１－２）：１１９－１３２（２００４）に更に記載されている。

【０２９０】

ある特定のファージ提示法において、ＶＨ及びＶＬ遺伝子のレパートリーは、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって別個にクローニングされ、ファージライブラリ中でランダムに組み換えられ、それは次いで、Ｗｉｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１２：４３３－４５５（１９９４）に記載されるように、抗原結合ファージについてスクリーニングすることができる。ファージは、典型的には、抗体断片を一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）断片またはＦａｂ断片のいずれかとして提示する。免疫化源由来のライブラリは、ハイブリドーマの構築を必要とすることなく、免疫原に高親和性抗体を提供する。あるいは、Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ，１２：７２５－７３４（１９９３）によって記載されるように、ナイーブレパートリーは、クローニングされて（例えば、ヒトから）、いかなる免疫化もなく、幅広い非自己抗原及びまた自己抗原に対する抗体の単一源を提供することができる。最後に、ナイーブライブラリはまた、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：３８

１－３８８（１９９２）に記載されるように、肝細胞由来の再配置されていないＶ遺伝子セグメントをクローニングし、ランダム配列を含有するＰＣＲプライマーを使用することによって合成的に作製して、高度に変化するＣＤＲ３領域をコードし、インビトロでの再配置を達成することができる。ヒト抗体ファージライブラリを記載している特許公開としては、例えば、米国特許第５，７５０，３７３号、ならびに米国特許公開第２００５／００７９５７４号、同第２００５／０１１９４５５号、同第２００５／０２６６０００号、同第２００７／０１１７１２６号、同第２００７／０１６０５９８号、同第２００７／０２３７７６４号、同第２００７／０２９２９３６号、及び同第２００９／０００２３６０号が挙げられる。

【０２９１】

ヒト抗体ライブラリから単離された抗体または抗体断片は、本明細書においてヒト抗体またはヒト抗体断片と見なされる。

【０２９２】

６．多重特異性抗体

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体である。多重特異性抗体は、少なくとも２つの異なる部位に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。ある特定の実施形態において、結合特異性の一方はＴａｕに対するものであり、他方は任意の他の抗原に対するものである。ある特定の実施形態において、結合特異性の一方はＴａｕに対するものであり、他方はアミロイドβに対するものである。特定の実施形態において、二重特異性抗体は、Ｔａｕの２つの異なるエピトープに結合することができる。二重特異性抗体はまた、Ｔａｕを発現する細胞に細胞傷害性薬剤を局所化させるために使用することができる。二重特異性抗体は、完全長抗体または抗体断片として調製され得る。

【０２９３】

多重特異性抗体を作製するための技法としては、異なる特異性を有する２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の組み換え同時発現（Ｍｉｌｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｃｕｅｌｌｏ，Ｎａｔｕｒｅ３０５：５３７（１９８３））、ＷＯ９３／０８８２９、及びＴｒａｕｎｅｃｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｊ．１０：３６５５（１９９１）を参照されたい）、ならびに「ノブ・イン・ホール（ｋｎｏｂ－ｉｎ－ｈｏｌｅ）」操作（例えば、米国特許第５，７３１，１６８号を参照されたい）が挙げられるが、これらに限定されない。多重特異性抗体はまた、静電的ステアリング効果を操作して抗体Ｆｃ－ヘテロ二量体分子を作製すること（ＷＯ２００９／０８９００４Ａ１）、２つ以上の抗体または断片を架橋すること（例えば、米国特許第４，６７６，９８０号及びＢｒｅｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２２９：８１（１９８５）を参照）、ロイシンジッパーを使用して二重特異性抗体を産生すること（例えば、Ｋｏｓｔｅｌｎｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４８（５）：１５４７－１５５３（１９９２）を参照）、「ダイアボディ」技術を使用して二重特異性抗体断片を作製すること（例えば、Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：６４４４－６４４８（１９９３）を参照）、及び一本くさりＦｖ（ｓＦｖ）二量体を使用すること（例えば、Ｇｒｕｂｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５２：５３６８（１９９４）を参照）、ならびに例えば、Ｔｕｔｔ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：６０（１９９１）に記載されるように三重特異性抗体を調製することによって作製されてもよい。

【０２９４】

「オクトパス抗体」を含む、３つ以上の機能抗原結合部位を有する操作された抗体もまた、本明細書に含まれる（例えば、ＵＳ２００６／００２５５７６Ａ１を参照）。

【０２９５】

本明細書における抗体または断片はまた、Ｔａｕ及び別の異なる抗原に結合する抗原結合部位を含む、「二重作用（Ｄｕａｌ Ａｃｔｉｎｇ）ＦＡｂ」または「ＤＡＦ」も含む（例えば、ＵＳ２００８／００６９８２０を参照）。

【０２９６】

７．抗体変異形

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体のアミノ酸配列変異形が企図される。例えば、抗体の結合親和性及び／または他の生物学的特性を改善することが望ましくあり得る。抗体のアミノ酸配列変異形は、抗体をコードするヌクレオチド配列中に適切な修飾を導入することによって、またはペプチド合成によって調製することができる。そのような修飾としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、及び／またはそこへの挿入、及び／またはその置換が挙げられる。欠失、挿入、及び置換の任意の組み合わせを行って、最終構築物に到達することができるが、但し、最終構築物が所望される特性、例えば、抗原結合を持つことを条件とする。

【０２９７】

ａ）置換、挿入、及び欠失変異形

ある特定の実施形態において、１つ以上のアミノ酸置換を有する抗体変異形が提供される。置換型変異誘発の目的とされる部位としては、ＨＶＲ及びＦＲが挙げられる。保存的置換は、表１において、「好ましい置換」の見出しの下に示される。より実質的な変化は、表１において、「例示的な置換」の見出しの下に提供され、アミノ酸側鎖クラスに関連して以下に更に記載される通りである。アミノ酸置換が目的とされる抗体に導入され、産生物が所望される活性、例えば、抗原結合の保持／改善、免疫原性の減少、またはＡＤＣＣもしくはＣＤＣの改善についてスクリーニングされ得る。

表１

元の残基	例示的な置換	好ましい置換
Ａｌａ（Ａ）	Ｖａｌ；Ｌｅｕ；Ｉｌｅ	Ｖａｌ
Ａｒｇ（Ｒ）	Ｌｙｓ；Ｇｌｎ；Ａｓｎ	Ｌｙｓ
Ａｓｎ（Ｎ）	Ｇｌｎ；Ｈｉｓ；Ａｓｐ，Ｌｙｓ；Ａｒｇ	Ｇｌｎ
Ａｓｐ（Ｄ）	Ｇｌｕ；Ａｓｎ	Ｇｌｕ
Ｃｙｓ（Ｃ）	Ｓｅｒ；Ａｌａ	Ｓｅｒ
Ｇｌｎ（Ｑ）	Ａｓｎ；Ｇｌｕ	Ａｓｎ
Ｇｌｕ（Ｅ）	Ａｓｐ；Ｇｌｎ	Ａｓｐ
Ｇｌｙ（Ｇ）	Ａｌａ	Ａｌａ
Ｈｉｓ（Ｈ）	Ａｓｎ；Ｇｌｎ；Ｌｙｓ；Ａｒｇ	Ａｒｇ
Ｉｌｅ（Ｉ）	Ｌｅｕ；Ｖａｌ；Ｍｅｔ；Ａｌａ；Ｐｈｅ；ノルロイシン	Ｌｅｕ
Ｌｅｕ（Ｌ）	ノルロイシン；Ｉｌｅ；Ｖａｌ；Ｍｅｔ；Ａｌａ；Ｐｈｅ	Ｉｌｅ
Ｌｙｓ（Ｋ）	Ａｒｇ；Ｇｌｎ；Ａｓｎ	Ａｒｇ
Ｍｅｔ（Ｍ）	Ｌｅｕ；Ｐｈｅ；Ｉｌｅ	Ｌｅｕ
Ｐｈｅ（Ｆ）	Ｔｒｐ；Ｌｅｕ；Ｖａｌ；Ｉｌｅ；Ａｌａ；Ｔｙｒ	Ｔｙｒ
Ｐｒｏ（Ｐ）	Ａｌａ	Ａｌａ
Ｓｅｒ（Ｓ）	Ｔｈｒ	Ｔｈｒ
Ｔｈｒ（Ｔ）	Ｖａｌ；Ｓｅｒ	Ｓｅｒ
Ｔｒｐ（Ｗ）	Ｔｙｒ；Ｐｈｅ	Ｔｙｒ
Ｔｙｒ（Ｙ）	Ｔｒｐ；Ｐｈｅ；Ｔｈｒ；Ｓｅｒ	Ｐｈｅ
Ｖａｌ（Ｖ）	Ｉｌｅ；Ｌｅｕ；Ｍｅｔ；Ｐｈｅ；Ａｌａ；ノルロイシン	Ｌｅｕ

アミノ酸は、一般的な側鎖特性に従ってグループ化され得る。
（１）疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ；
（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ；
（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ；
（４）塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ；
（５）鎖配向に影響を及ぼす残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ；
（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。

【０２９８】
非保存的置換は、これらのクラスのうちの１つのメンバーと別のクラスのメンバーとの交換を伴う。

【０２９９】
ある種類の置換型変異形は、親抗体（例えば、ヒト化抗体またはヒト抗体）の１つ以上の超可変領域残基を置換することを伴う。一般に、更なる研究のために選択される結果として生じる変異形（複数可）は、親抗体と比較したある特定の生物学的特性（例えば、親和性の増加、免疫原性の低減）の修正（例えば、改善）を有し、かつ／または実質的に保持された親抗体の特定の生物学的特性を有する。例示的な置換型変異形は、例えば、本明細書に記載されるものなどのファージ提示に基づく親和性成熟技法を使用して、好都合に

生成され得る親和性成熟抗体である。簡潔には、１つ以上のＨＶＲ残基が変異され、変異形抗体がファージ上に提示され、特定の生物学的活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングされる。

【０３００】

変化（例えば、置換）がＨＶＲに行われて、例えば、抗体親和性を改善することができる。そのような変化は、ＨＶＲ「ホットスポット」、すなわち、体細胞成熟プロセス中に高頻度で変異を受けるコドンによってコードされる残基（例えば、Ｃｈｏｗｄｈｕｒｙ，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２０７：１７９－１９６（２００８）を参照されたい）、及び／または抗原に接触する残基に行われてもよく、結果として生じる変異形ＶＨまたはＶＬが、結合親和性について試験される。二次ライブラリから構築及び再選択することによる親和性成熟は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ．ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ １７８：１－３７に記載されている（Ｏ'Ｂｒｉｅｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，（２００１））。親和性成熟のいくつかの実施形態において、多様性が、様々な方法（例えば、エラープローンＰＣＲ、鎖シャフリング、またはオリゴヌクレオチド指向変異誘発）のいずれかによって、成熟させるために選択された可変遺伝子に導入される。次いで、二次ライブラリが作製される。次いで、このライブラリがスクリーニングされて、所望される親和性を有する任意の抗体変異形が特定される。多様性を導入する別の方法は、数個のＨＶＲ残基（例えば、一度に４～６個の残基）がランダム化されるＨＶＲ指向アプローチを伴う。抗原結合に関与するＨＶＲ残基は、例えば、アラニンスキャニング変異誘発またはモデル化を使用して、特異的に特定され得る。特に、ＣＤＲ－Ｈ３及びＣＤＲ－Ｌ３が標的とされることが多い。

【０３０１】

ある特定の実施形態において、置換、挿入、または欠失は、そのような変化が抗原に結合する抗体の能力を実質的に低減しない限り、１つ以上のＨＶＲ内で生じ得る。例えば、結合親和性を実質的に低減しない保存的変化（例えば、本明細書に提供される保存的置換）がＨＶＲで行われ得る。そのような変化は、例えば、ＨＶＲ内の抗原接触残基の外側であってもよい。上記に提供される変異形ＶＨ配列及びＶＬ配列のある特定の実施形態において、各ＨＶＲは、変化しないか、または１つ以下、２つ以下もしくは３つ以下のアミノ酸置換を含有するかのいずれかである。

【０３０２】

変異誘発のために標的とされ得る抗体の残基または領域の特定に有用な方法は、Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ ａｎｄ Ｗｅｌｌｓ（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４４：１０８１－１０８５によって記載される「アラニンスキャニング変異誘発」と呼ばれる。この方法において、残基または標的残基群（例えば、ａｒｇ、ａｓｐ、ｈｉｓ、ｌｙｓ、及びｇｌｕなどの荷電残基）が特定され、中性または負荷電アミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）によって置換されて、抗体と抗原との相互作用に影響が及ぼされたかが決定される。更なる置換が、最初の置換に対する機能感受性を示すアミノ酸位置に導入され得る。あるいは、または加えて、抗体と抗原の間の接触点を特定するための抗原－抗体複合体の結晶構造。そのような接触残基及び隣接する残基は、置換の候補として標的とされ得るか、または排除され得る。変異形をスクリーニングして、それらが所望される特性を含有するかを決定することができる。

【０３０３】

アミノ酸配列挿入は、長さが１残基～１００以上の残基を含有するポリペプチドの範囲であるアミノ末端及び／またはカルボキシル末端の融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入を含む。末端挿入の例としては、Ｎ末端メチオニル残基を有する抗体が挙げられる。抗体分子の他の挿入変異形としては、酵素（例えば、ＡＤＥＰＴのための）またはポリペプチドへの抗体のＮ末端もしくはＣ末端の融合が挙げられ、これは抗体の血清半減期を増加させる。

【０３０４】

ｂ）グリコシル化変異形

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、抗体がグリコシル化される程度を増加または減少させるように変化する。抗体へのグリコシル化部位の付加または欠失は、１つ以上のグリコシル化部位が作製または除去されるようにアミノ酸配列を変化させることによって好都合に達成され得る。

【０３０５】

抗体がＦｃ領域を含む場合、それに結合した炭水化物が変化し得る。哺乳動物細胞によって産生される天然抗体は、典型的には、一般にＮ結合によってＦｃ領域のＣＨ２ドメインのＡｓｎ２９７に結合される分岐状の二分岐オリゴ糖を含む。例えば、Ｗｒｉｇｈｔ ｅｔ ａｌ．ＴＩＢＴＥＣＨ １５：２６－３２（１９９７）を参照されたい。オリゴ糖としては、様々な炭水化物、例えば、マンノース、Ｎ－アセチルグルコサミン（ＧｌｃＮＡｃ）、ガラクトース、及びシアル酸、ならびに二分岐オリゴ糖構造の「幹」のＧｌｃＮＡｃに結合したフコースを挙げることができる。いくつかの実施形態において、ある特定の特性が改善された抗体変異形を作製するために、本発明の抗体内のオリゴ糖の修飾が行われ得る。

【０３０６】

いくつかの実施形態において、Ｆｃ領域に（直接的または間接的に）結合されたフコースを欠く炭水化物構造を有する抗体変異形が提供される。例えば、そのような抗体内のフコースの量は、１％～８０％、１％～６５％、５％～６５％、または２０％～４０％であり得る。フコースの量は、例えば、ＷＯ２００８／０７７５４６に記載されるＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析法によって測定される、Ａｓｎ２９７に結合した全ての糖構造（例えば、複合体、ハイブリッド、及び高マンノース構造）の合計に対する、Ａｓｎ２９７での糖鎖内のフコースの平均量を計算することによって決定される。Ａｓｎ２９７とは、Ｆｃ領域内の約２９７位（Ｆｃ領域残基のＥｕ番号付け）に位置するアスパラギン残基を指すが、Ａｓｎ２９７はまた、抗体内のわずかな配列変異のため、２９７位から約±３アミノ酸上流または下流に、すなわち、２９４位と３００位の間に位置し得る。そのようなフコシル化変異形は、改善されたＡＤＣＣ機能を有し得る。例えば、米国特許公開第ＵＳ２００３／０１５７１０８（Ｐｒｅｓｔａ，Ｌ．）、ＵＳ２００４／００９３６２１（Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ Ｋｏｇｙｏ Ｃｏ．，Ｌｔｄ）を参照されたい。「脱フコース化」または「フコース欠損」抗体変異形に関する刊行物の例としては、ＵＳ２００３／０１５７１０８、ＷＯ２０００／６１７３９、ＷＯ２００１／２９２４６、ＵＳ２００３／０１１５６１４、ＵＳ２００２／０１６４３２８、ＵＳ２００４／００９３６２１、ＵＳ２００４／０１３２１４０、ＵＳ２００４／０１１０７０４、ＵＳ２００４／０１１０２８２、ＵＳ２００４／０１０９８６５、ＷＯ２００３／０８５１１９、ＷＯ２００３／０８４５７０、ＷＯ２００５／０３５５８６、ＷＯ２００５／０３５７７８、ＷＯ２００５／０５３７４２、ＷＯ２００２／０３１１４０、Ｏｋａｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３６：１２３９－１２４９（２００４）、Ｙａｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：６１４（２００４）が挙げられる。脱フコシル化抗体を産生することができる細胞株の例としては、タンパク質フコシル化が欠損したＬｅｃ１３ ＣＨＯ細胞（Ｒｉｐｋａ ｅｔ ａｌ．Ａｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．２４９：５３３－５４５（１９８６）、米国特許出願第ＵＳ２００３／０１５７１０８Ａ１、Ｐｒｅｓｔａ，Ｌ、及びＷＯ２００４／０５６３１２Ａ１，Ａｄａｍｓ ｅｔ ａｌ．，特に実施例１１）、ならびにα－１，６－フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、ＦＵＴ８、ノックアウトＣＨＯ細胞などのノックアウト細胞株（例えば、Ｙａｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：６１４（２００４）、Ｋａｎｄａ，Ｙ．ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｂｉｏｅｎｇ．，９４（４）：６８０－６８８（２００６）、及びＷＯ２００３／０８５１０７）が挙げられる。

【０３０７】

例えば、抗体のＦｃ領域に結合した二分岐オリゴ糖がＧｌｃＮＡｃによって二分される

、二分されたオリゴ糖を有する抗体変異形が更に提供される。そのような抗体変異形は、低減されたフコシル化及び／または改善されたＡＤＣＣ機能を有し得る。そのような抗体変異形の例は、例えば、ＷＯ２００３／０１１８７８（Ｊｅａｎ－Ｍａｉｒｅｔら）、米国特許第６，６０２，６８４号（Ｕｍａｎａら）、及びＵＳ２００５／０１２３５４６（Ｕｍａｎａら）に記載されている。Ｆｃ領域に結合したオリゴ糖内に少なくとも１つのガラクトース残基を有する抗体変異形もまた、提供される。そのような抗体変異形は、改善されたＣＤＣ機能を有し得る。そのような抗体変異形は、例えば、ＷＯ１９９７／３００８７（Ｐａｔｅｌら）、ＷＯ１９９８／５８９６４（Ｒａｊｕ，Ｓ．）、及びＷＯ１９９９／２２７６４（Ｒａｊｕ，Ｓ．）に記載されている。

【０３０８】

ｃ）Ｆｃ領域変異形

ある特定の実施形態において、１つ以上のアミノ酸修飾が、本明細書に提供される抗体のＦｃ領域に導入され、それによりＦｃ領域変異形が生成され得る。Ｆｃ領域変異形は、１つ以上のアミノ酸位置にアミノ酸修飾（例えば、置換）を含むヒトＦｃ領域配列（例えば、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４　Ｆｃ領域）を含み得る。

【０３０９】

ある特定の実施形態において、本発明は、全てではないが、いくつかのエフェクター機能を持つことにより、インビボでの抗体の半減期が重要であるが、特定のエフェクター機能（補体及びＡＤＣＣなど）が不要または有害である用途に望ましい候補となる抗体変異形を企図する。インビトロ及び／またはインビボ細胞傷害性アッセイを行って、ＣＤＣ及び／またはＡＤＣＣ活性の低減／枯渇を確認することができる。例えば、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）結合アッセイを行って、抗体がＦｃγＲ結合を欠く（故にＡＤＣＣ活性を欠く可能性が高い）が、ＦｃＲｎ結合能力を保持していることを確実にすることができる。ＡＤＣＣを媒介するための初代細胞であるＮＫ細胞が、ＦｃγＲＩＩＩのみを発現する一方で、単球は、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、及びＦｃγＲＩＩＩを発現する。造血細胞上のＦｃＲ発現は、Ｒａｖｅｔｃｈ　ａｎｄ　Ｋｉｎｅｔ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９：４５７－４９２（１９９１）の４６４頁の表３に要約される。目的とされる分子のＡＤＣＣ活性を評価するためのインビトロアッセイの非限定的な例は、米国特許第５，５００，３６２（例えば、Ｈｅｌｌｓｔｒｏｍ，Ｉ．ｅｔ　ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ‘ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８３：７０５９－７０６３（１９８６）を参照）及びＨｅｌｌｓｔｒｏｍ，Ｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ'ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８２：１４９９－１５０２（１９８５）、同第５，８２１，３３７号（Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６６：１３５１－１３６１（１９８７））に記載されている。あるいは、非放射性アッセイ方法が用いられてもよい（例えば、フローサイトメトリーのためのＡＣＴＩ（商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（ＣｅｌｌＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．Ｍｏｕｎｔａｉｎ　Ｖｉｅｗ，ＣＡ、及びＣｙｔｏＴｏｘ　９６（登録商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）を参照）。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞としては、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞が挙げられる。あるいは、または加えて、目的とされる分子のＡＤＣＣ活性は、インビボで、例えば、Ｃｌｙｎｅｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ'ｌ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９５：６５２－６５６（１９９８）に開示されるものなどの動物モデルにおいて評価されてもよい。Ｃ１ｑ結合アッセイを実行して、抗体がＣ１ｑに結合することができず、故にＣＤＣ活性を欠くことを確認することもできる。例えば、ＷＯ２００６／０２９８７９及びＷＯ２００５／１００４０２のＣ１ｑ及びＣ３ｃ結合ＥＬＩＳＡを参照されたい。補体活性化を評価するために、ＣＤＣアッセイが実行されてもよい（例えば、Ｇａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ　２０２：１６３（１９９６）、Ｃｒａｇｇ，Ｍ．Ｓ．ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ　１０１：１０４５－１０５２（２００３）、及びＣｒａｇｇ，Ｍ．Ｓ．及びＭ．Ｊ．Ｇｌｅｎｎｉｅ，Ｂｌｏｏｄ　１０３：２７３８－２７４３（２００４）を参照）。ＦｃＲｎ結合及びインビボクリアランス／半減期決定もまた、

当該技術分野において既知である方法を使用して実行することができる（例えば、Ｐｅｔｋｏｖａ，Ｓ．Ｂ．ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎｔ'ｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８（１２）：１７５９－１７６９（２００６）を参照）。

【０３１０】

低減したエフェクター機能を有する抗体は、Ｆｃ領域残基２３８、２６５、２６９、２７０、２９７、３２７、及び３２９のうちの１つ以上の置換を有するものを含む（米国特許第６，７３７，０５６号）。そのようなＦｃ変異体は、アラニンへの残基２６５及び２９７の置換を有するいわゆる「ＤＡＮＡ」Ｆｃ変異体を含む、アミノ酸２６５位、２６９位、２７０位、２９７位、及び３２７位のうちの２つ以上において置換を有するＦｃ変異体を含む（米国特許第７，３３２，５８１号）。

【０３１１】

ＦｃＲへの結合が改善または縮小されたある特定の抗体変異形が記載されている。（例えば、米国特許第６，７３７，０５６号、ＷＯ２００４／０５６３１２号、及びＳｈｉｅｌｄｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．９（２）：６５９１－６６０４（２００１）を参照）。

【０３１２】

ある特定の実施形態において、抗体変異形は、ＡＤＣＣを改善する１つ以上のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃ領域の２９８、３３３、及び／または３３４位（残基のＥＵ番号付け）での置換を有するＦｃ領域を含む。

【０３１３】

いくつかの実施形態において、例えば、米国特許第６，１９４，５５１号、ＷＯ９９／５１６４２、及びＩｄｕｓｏｇｉｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６４：４１７８－４１８４（２０００）に記載されるように、Ｆｃ領域に変更を行い、Ｃ１ｑ結合及び／または補体依存性細胞傷害性（ＣＤＣ）の変化（すなわち、改善または消滅のいずれか）をもたらす。

【０３１４】

母体ＩｇＧの胎児への移入に関与する（Ｇｕｙｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１７：５８７（１９７６）及びＫｉｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：２４９（１９９４））、半減期が増加し、かつ新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）への結合が改善された抗体は、ＵＳ２００５／００１４９３４Ａ１（Ｈｉｎｔｏｎら）に記載されている。。それらの抗体は、Ｆｃ領域のＦｃＲｎへの結合を改善する１つ以上の置換を有するＦｃ領域をそこに含む。そのようなＦｃ変異形は、Ｆｃ領域残基：２３８、２５６、２６５、２７２、２８６、３０３、３０５、３０７、３１１、３１２、３１７、３４０、３５６、３６０、３６２、３７６、３７８、３８０、３８２、４１３、４２４、または４３４のうちの１つ以上における置換、例えば、Ｆｃ領域残基４３４の置換を有するものを含む（米国特許第７，３７１，８２６号）。

【０３１５】

Ｆｃ領域変異形の他の例に関して、Ｄｕｎｃａｎ＆Ｗｉｎｔｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ　３２２：７３８－４０（１９８８）、米国特許第５，６４８，２６０号、米国特許第５，６２４，８２１号、及びＷＯ９４／２９３５１も参照されたい。

【０３１６】

ｄ）システイン操作された抗体変異形

ある特定の実施形態において、抗体の１つ以上の残基がシステイン残基で置換されている、システイン操作された抗体、例えば、「ｔｈｉｏＭＡｂ」を作製することが望ましい場合がある。特定の実施形態において、置換残基は、抗体の接触可能部位において生じる。これらの残基をシステインで置換することによって、反応性のチオール基がそれにより抗体の接触可能部位に位置付けられ、それを使用して、薬物部分またはリンカー－薬物部分などの他の部分に抗体を複合体化して、本明細書で更に記載される免疫複合体を作製することができる。ある特定の実施形態において、以下の残基のいずれか１つ以上が、システインで置換され得る：軽鎖のＶ２０５（Ｋａｂａｔ番号付け）、重鎖のＡ１１８（ＥＵ

番号付け）、及び重鎖Ｆｃ領域のＳ４００（ＥＵ番号付け）。システイン操作された抗体は、例えば、米国特許第７，５２１，５４１号に記載されるように生成され得る。

【０３１７】

ｅ）抗体誘導体

ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体は、当該技術分野において既知であり、かつ容易に入手可能な、追加の非タンパク質性部分を含有するように更に修飾され得る。抗体の誘導体化に好適な部分としては、水溶性ポリマーを含むが、これに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ－１，３－ジオキソラン、ポリ－１，３，６－トリオキサン、エチレン／無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか）、及びデキストランまたはポリ（ｎ－ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、プロプロピレン（ｐｒｏｐｒｏｐｙｌｅｎｅ）グリコールホモポリマー、プロリプロピレン（ｐｒｏｌｙｐｒｏｐｙｌｅｎｅ）オキシド／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、ならびにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中でのその安定性のため、製造時に有利であり得る。ポリマーは、任意の分子量のものであり得、分岐状または非分岐状であり得る。抗体に結合したポリマーの数は異なり得、２つ以上のポリマーが結合している場合、それらは、同じ分子または異なる分子であり得る。一般に、誘導体化に使用されるポリマーの数及び／または種類は、改善される抗体の特定の特性または機能、抗体の誘導体が定義される条件下で療法において使用されるかどうかなどを含むが、これらに限定されない考慮に基づいて決定することができる。

【０３１８】

別の実施形態において、放射線への曝露によって選択的に加熱され得る、抗体と非タンパク質性部分との複合体が提供される。いくつかの実施形態において、非タンパク質性部分は、カーボンナノチューブである（Ｋａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０２：１１６００－１１６０５（２００５））。放射線は、任意の波長のものであってもよく、通常の細胞を傷つけないが、非タンパク質性部分を、抗体－非タンパク質性部分に近位の細胞を死滅させる温度まで加熱する波長を含むが、これらに限定されない。

【０３１９】

Ｂ．組み換え方法及び組成物

抗体は、例えば、米国特許第４，８１６，５６７号に記載される組み換え方法及び組成物を使用して産生され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗Ｔａｕ抗体をコードする単離核酸が提供される。そのような核酸は、抗体のＶＬを含むアミノ酸配列及び／または抗体のＶＨを含むアミノ酸配列（例えば、抗体の軽鎖及び／または重鎖）をコードし得る。更なる実施形態において、そのような核酸を含む１つ以上のベクター（例えば、発現ベクター）が提供される。更なる実施形態において、そのような核酸を含む宿主細胞が提供される。そのような一実施形態において、宿主細胞は、（１）抗体のＶＬを含むアミノ酸配列及び抗体のＶＨを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクター、または（２）抗体のＶＬを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第１のベクター、及び抗体のＶＨを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第２のベクターを含む（例えば、それらで形質転換されている）。いくつかの実施形態において、宿主細胞は、真核生物のもの、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞またはリンパ系細胞（例えば、Ｙ０、ＮＳ０、Ｓｐ２０細胞）である。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体を作製する方法であって、上記に提供される抗体をコードする核酸を含む宿主細胞を、その抗体の発現に好適な条件下で培養することと、任意で、抗体を宿主細胞（または宿主細胞培養培地）から回収することとを含む、方法が提供される。

【０３２０】

抗Ｔａｕ抗体の組み換え産生のために、例えば、上記のものなどの、抗体をコードする核酸が単離され、宿主細胞内での更なるクローニング及び／または発現のために、１つ以上のベクター中に挿入される。そのような核酸は、従来の手順を使用して（例えば、抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合可能であるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）、容易に単離され、配列決定され得る。

【０３２１】

抗体をコードするベクターのクローニングまたは発現のための好適な宿主細胞は、本明細書に記載される原核細胞または真核細胞を含む。例えば、抗体は、特にグリコシル化及びＦｃエフェクター機能が必要とされない場合に、細菌内で産生され得る。細菌内での抗体断片及びポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第５，６４８，２３７号、同第５，７８９，１９９号、及び同第５，８４０，５２３号を参照されたい。（また、Ｃｈａｒｌｔｏｎ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３），ｐｐ．２４５－２５４を参照、Ｅ．ｃｏｌｉ中の抗体断片の発現を記載））。発現後に、抗体を、可溶性断片中の細菌細胞ペーストから単離することができ、更に精製され得る。

【０３２２】

原核生物に加えて、糸状菌または酵母などの真核微生物は、抗体をコードするベクターに好適なクローニングまたは発現宿主であり、グリコシル化経路が「ヒト化」されており、部分的または完全なヒトグリコシル化パターンを有する抗体の産生をもたらす、真菌及び酵母株を含む。Ｇｅｒｎｇｒｏｓｓ，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２２：１４０９－１４１４（２００４）及びＬｉ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２４：２１０－２１５（２００６）を参照されたい。

【０３２３】

グリコシル化抗体の発現に好適な宿主細胞はまた、多細胞生物（無脊椎動物及び脊椎動物）にも由来する。無脊椎動物細胞の例としては、植物及び昆虫細胞が挙げられる。昆虫細胞と併せて、特にヨトウガ細胞のトランスフェクションのために使用され得る、多数のバキュロウイルス株が特定されている。

【０３２４】

植物細胞培養物もまた、宿主として利用することができる。例えば、米国特許第５，９５９，１７７号、同第６，０４０，４９８号、同第６，４２０，５４８号、同第７，１２５，９７８号、及び同第６，４１７，４２９号（トランスジェニック植物において抗体を産生するためのＰＬＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ（商標）技術を記載）を参照されたい。

【０３２５】

脊椎動物細胞もまた、宿主として使用することができる。例えば、懸濁液中で成長するように適合される哺乳動物細胞株が、有用である場合がある。有用な哺乳動物宿主細胞株の他の例は、ＳＶ４０（ＣＯＳ－７）によって形質転換されたサル腎臓ＣＶ１株、ヒト胚性腎臓株（例えば、Ｇｒａｈａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｇｅｎ Ｖｉｒｏｌ．３６：５９（１９７７）に記載されるヒト胚腎臓株（例えば、２９３または２９３細胞））、ベビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ）、マウスセルトリ細胞（例えば、Ｍａｔｈｅｒ，Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．２３：２４３－２５１（１９８０）に記載されるＴＭ４細胞））、サル腎臓細胞（ＣＶ１）、アフリカミドリザル腎臓細胞（ＶＥＲＯ－７６）、ヒト子宮頚部癌細胞（ＨＥＬＡ）、イヌ腎臓細胞（ＭＤＣＫ、バッファローラット肝臓細胞（ＢＲＬ ３Ａ）、ヒト肺細胞（Ｗ１３８）、ヒト肝臓細胞（Ｈｅｐ Ｇ２）、マウス乳房腫瘍（ＭＭＴ０６０５６２）、例えば、Ｍａｔｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎａｌｓ Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．３８３：４４－６８（１９８２）に記載されるＴＲＩ細胞、ＭＲＣ５細胞、及びＦＳ４細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞株としては、ＤＨＦＲ－ＣＨＯ細胞を含むチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞（Ｕｒｌａｕｂ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ７７：４２１６（１９８０））、ならびにＹ０、ＮＳ０、及びＳｐ２／０などの骨髄腫細胞株が挙げられる。抗体産生に好適なあ

る特定の哺乳動物宿主細胞株の概説については、例えば、Ｙａｚａｋｉ ａｎｄ Ｗｕ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ），ｐｐ．２５５－２６８（２００３）を参照されたい。

【０３２６】

Ｃ．アッセイ

本明細書に提供される抗Ｔａｕ抗体は、それらの物理的／化学的特性及び／または生物学的活性について、当該技術分野において既知である様々なアッセイによって、特定され、スクリーニングされ、または特性評価されてもよい。

【０３２７】

１．結合アッセイ及び他のアッセイ

一態様において、本発明の抗体は、例えば、ＥＬＩＳＡ、ウェスタンブロット等の既知の方法によってその抗原結合活性について試験される。

【０３２８】

別の態様において、競合アッセイを使用して、Ｔａｕへの結合について本明細書に記載される抗体と競合する抗体を特定することができる。ある特定の実施形態において、そのような競合抗体は、１５Ｃ６－Ａ７、６３Ｈ３－Ｄ８、６４Ｂ９－Ｆ１２、１２３Ｅ９－Ａ１、７Ａ１１Ｃ１２、２３１Ｇ３Ｆ１０、３０Ａ１Ｃ９、２１１Ｇ６－Ｂ６、７７Ｄ１－Ｄ２、７１Ｈ８－Ｄ６、３０７Ｈ３Ｅ８、６３Ｈ３－Ｄ８、６４Ｂ９－Ｆ１２、７２Ｅ１２－Ｈ９、３０Ｄ１２－Ｂ５、４９Ｇ１０－Ｆ４、及び６５Ｂ１－Ａ２によって結合される同じエピトープ（例えば、直鎖状または配座エピトープ）に結合する。いくつかの実施形態において、抗体は、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸１～５１内のエピトープに結合するが、抗体ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２８．Ａ４と競合しない。いくつかの実施形態において、抗体は、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸１～１５、１０～２４、１９～３３、１９～４２、２８～４２、２８～４４、３７～４４、または３７～５１内のエピトープに結合するが、抗体ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２８．Ａ４と競合しない。抗体が結合するエピトープをマッピングするための詳細な例示的方法は、Ｍｏｒｒｉｓ（１９９６）“Ｅｐｉｔｏｐｅ Ｍａｐｐｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，”ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｖｏｌ．６６（Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ）に提供される。

【０３２９】

例示的な競合アッセイにおいて、固定化されたＴａｕ（モノマーＴａｕなど）は、Ｔａｕに結合する第１の標識された抗体（例えば、ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ．２８．Ａ４などの本明細書に記載される任意の抗体）と、第１の抗体とＴａｕへの結合について競合するその能力について試験される第２の非標識抗体とを含む溶液中で、インキュベートされる。第２の抗体は、ハイブリドーマ上清中に存在してもよい。対照として、固定化されたＴａｕを、第１の標識された抗体を含むが第２の非標識抗体を含まない溶液中でインキュベートする。第１の抗体のＴａｕへの結合を許容する条件下でのインキュベーションの後、過剰な未結合抗体を除去し、固定化されたＴａｕに関連する標識の量を測定する。固定化されたＴａｕに関連する標識の量が、対照試料と比較して試験試料中で実質的に低減される場合、それは、第２の抗体がＴａｕへの結合について第１の抗体と競合していることを示す。Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ（１９８８）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ ｃｈ．１４（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ）を参照されたい。

【０３３０】

２．活性アッセイ

一態様において、生物学的活性を有するその抗Ｔａｕ（例えば、ｐａｎ－Ｔａｕ）抗体を特定するためのアッセイが提供される。生物学的活性としては、例えば、複数の形態のＴａｕ（例えば、モノマーＴａｕ、オリゴマーＴａｕ、非リン酸化Ｔａｕ、及びリン酸化

Ｔａｕ）へのそのような抗体の結合、ならびにＴａｕタンパク質（例えば、脳内、例えば、脳皮質及び／または海馬内の、総Ｔａｕ、総可溶性Ｔａｕ、可溶性非リン酸化Ｔａｕ、可溶性リン酸化Ｔａｕ、総不溶性Ｔａｕ、不溶性非リン酸化Ｔａｕ、不溶性リン酸化Ｔａｕ、高リン酸化Ｔａｕ、または高リン酸化Ｔａｕを含有する対らせん状細線維）のレベルの低減を挙げることができる。インビボ及び／またはインビトロでそのような生物学的活性を有する抗体もまた、提供される。

【０３３１】

ある特定の実施形態において、本発明の抗体は、そのような生物学的活性について試験される。例えば、Ｔａｕトランスジェニックマウス（例えば、Ｐ３０１Ｌ）などのタウオパチーの動物モデルを使用して、脳切片への、例えば、トランスジェニックマウスの脳内の神経原線維変化への、抗Ｔａｕ抗体の結合を検出することができる。更に、Ｔａｕトランスジェニックマウス（例えば、Ｐ３０１Ｌ）などのタウオパチーの動物モデルを抗Ｔａｕ抗体で治療することができ、当該技術分野において既知である実験的技法を使用して、そのような治療が、マウス脳内（例えば、脳皮質及び／または海馬内の）のＴａｕタンパク質（例えば、総Ｔａｕ、総可溶性Ｔａｕ、可溶性リン酸化Ｔａｕ、可溶性非リン酸化Ｔａｕ、総不溶性Ｔａｕ、不溶性リン酸化Ｔａｕ、不溶性非リン酸化Ｔａｕ、高リン酸化Ｔａｕ、または高リン酸化Ｔａｕを含有する対らせん状細線維）のレベルを低減するかどうかを評価することができる。

【０３３２】

Ｄ．免疫複合体

本発明はまた、１つ以上の他の治療剤または放射性同位体に複合体化される本明細書の抗Ｔａｕ抗体を含む免疫複合体も提供する。

【０３３３】

別の実施形態において、免疫複合体は、放射性原子に複合体化されて放射性複合体を形成する、本明細書に記載される抗体を含む。様々な放射性同位体が、放射性複合体の産生のために利用可能である。例としては、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}、及びＬｕの放射性同位体が挙げられる。放射性複合体が検出に使用される場合、それは、シンチグラフィー研究のための放射性原子、例えば、ｔｃ９９ｍもしくはＩ１２３、または再びヨード－１２３、ヨード－１３１、インジウム－１１１、フッ素－１９、炭素－１３、窒素－１５、酸素－１７、ガドリニウム、マンガンもしくは鉄などの核磁気共鳴（ＮＭＲ）撮像法（磁気共鳴撮像法、ｍｒｉとしても知られる）のためのスピン標識を含み得る。

【０３３４】

抗体の複合体は、Ｎ－サクシニミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオン酸塩（ＳＰＤＰ）、サクシニミジル－４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボン酸塩（ＳＭＣＣ）、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの二官能性誘導体（アジプイミド酸ジメチルＨＣｌなど）、活性エステル（スベリン酸ジサクシニミジルなど）、アルデヒド（グルタルアルデヒドなど）、ビス－アジド化合物（ビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミンなど）、ビス－ジアゾニウム誘導体（ビス－（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）－エチレンジアミンなど）、ジイソシアネート（トルエン２，６－ジイソシアネートなど）、及びビス－活性フッ素化合物（１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼンなど）などの様々な二官能性タンパク質カップリング剤を使用して作製することができる。例えば、リシン免疫毒素は、Ｖｉｔｅｔｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３８：１０９８（１９８７）に記載されるように調製することができる。炭素－１４－標識化１－イソチオシアナトベンジル－３－メチルジエチレントリアミンペンタ酢酸（ＭＸ－ＤＴＰＡ）は、放射性ヌクレオチドを抗体に複合体化するための例示的なキレート剤である。ＷＯ９４／１１０２６を参照されたい。リンカーは、細胞内での細胞傷害性薬物の放出を容易にする「切断可能リンカー」であってもよい。例えば、酸不安定性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、感光性リンカー、ジメチルリンカー、またはジスルフィド含有リンカー（Ｃｈａｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５２：１２７

－１３１（１９９２）、米国特許第５，２０８，０２０号）が使用されてもよい。
【０３３５】
本明細書の免疫複合体またはＡＤＣは、ＢＭＰＳ、ＥＭＣＳ、ＧＭＢＳ、ＨＢＶＳ、ＬＣ－ＳＭＣＣ、ＭＢＳ、ＭＰＢＨ、ＳＢＡＰ、ＳＩＡ、ＳＩＡＢ、ＳＭＣＣ、ＳＭＰＢ、ＳＭＰＨ、スルホ－ＥＭＣＳ、スルホ－ＧＭＢＳ、スルホ－ＫＭＵＳ、スルホ－ＭＢＳ、スルホ－ＳＩＡＢ、スルホ－ＳＭＣＣ、及びスルホ－ＳＭＰＢ、ならびに（例えば、Ｐｉｅｒｃｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ．，Ｕ．Ｓ．Ａから）市販されているＳＶＳＢ（サクシニミジル－（４－ビニルスルホン）安息香酸塩）を含むが、これらに限定されない架橋剤試薬で調製されるそのような複合体を明示的に企図するが、これらに限定されない。
【０３３６】
Ｅ．診断及び検出のための方法及び組成物
ある特定の実施形態において、本明細書に提供される抗Ｔａｕ抗体のうちのいずれも、生体試料中のＴａｕの存在の検出に有用である。本明細書で使用される場合、「検出すること」という用語は、定量的または定性的検出を包含する。ある特定の実施形態において、生体試料は、脳脊髄液、脳細胞もしくは脳組織（例えば、脳皮質もしくは海馬）、または血液などの細胞もしくは組織を含む。いくつかの実施形態において、生体試料は、脳脊髄液である。
【０３３７】
いくつかの実施形態において、診断または検出方法に使用するための抗Ｔａｕ抗体が提供される。更なる一態様において、生体試料中のＴａｕの存在の検出方法が提供される。ある特定の実施形態において、本方法は、Ｔａｕへの抗Ｔａｕ抗体の結合を許容する条件下で、生体試料を本明細書に記載される抗Ｔａｕ抗体と接触させることと、複合体が抗Ｔａｕ抗体とＴａｕの間で形成されるかどうかを検出することとを含む。そのような方法は、インビトロ方法またはインビボ方法であり得る。更に、試験生体試料中で抗Ｔａｕ抗体とＴａｕの間に形成される複合体は、対照生体試料（例えば、健康な対象（複数可）由来の生体試料）中で形成される複合体と比較され得る。試験生体試料中で抗Ｔａｕ抗体とＴａｕの間に形成される複合体の量はまた、定量化され、対照生体試料（例えば、健康な対象（複数可）由来の生体試料）中で形成される複合体の量と、または健康な対象において形成されることが知られる複合体の平均量と比較され得る。
【０３３８】
いくつかの実施形態において、例えば、Ｔａｕが患者の選択のためのバイオマーカーである場合、抗Ｔａｕ抗体を使用して、抗Ｔａｕ抗体での療法に適格な対象を選択する。例えば、いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ（例えば、ｐａｎ－Ｔａｕ）抗体を使用して、対象がＴａｕタンパク質疾患もしくは障害を有するかどうか、または対象がＴａｕタンパク質疾患もしくは障害の高いリスクにある（素因がある）かどうかを検出する。
【０３３９】
本発明の抗体を使用して診断され得る例示的な疾患または障害としては、Ｔａｕタンパク質関連疾患もしくは障害、及び神経原線維変化もしくは神経絨毛糸によって引き起こされるか、またはそれに関連付けられる疾患もしくは障害が挙げられる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体を使用して診断され得る疾患または障害としては、推理力、状況判断力、認知記憶、学習、及び／または空間進路決定を含む、認知機能の障害または喪失において顕在化されるＴａｕタンパク質関連疾患または障害が挙げられる。特に、本発明の抗体を使用して診断され得る疾患または障害としては、神経変性タウオパチーなどのタウオパチーが挙げられる。本発明の抗体を使用して診断され得る例示的な疾患または障害としては、アルツハイマー病、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症、

１７番染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病Ｃ型、淡蒼球－橋脳－黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症（または神経原線維変化優位型認知症）、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本発明の抗体を使用して診断され得る障害は、アルツハイマー病（ＡＤ）である。いくつかの実施形態において、Ｔａｕタンパク質関連疾患は、ＰＡＲＴ（一次加齢関連タウオパチー）、神経原線維変化優位型認知症、亜急性硬化性全脳炎、慢性外傷性脳症（ＣＴＥ）、小球状グリア封入体を伴う白質タウオパチー、レヴィー小体認知症（ＬＢＤ）、軽度認知障害（ＭＣＩ）、緑内障、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、グアドループパーキンソン症（Ｇｕａｄｅｌｏｕｐｅａｎ　Ｐａｒｋｉｎｓｏｎｉｓｍ）、脳鉄蓄積を伴う神経変性、ＳＬＣ９Ａ６関連精神遅滞、多発性硬化症、ＨＩＶ関連認知症、老人性心アミロイドーシス、及びハンチントン病から選択される。

【０３４０】

ある特定の実施形態において、標識された抗Ｔａｕ抗体が提供される。標識としては、直接検出される標識または部分（蛍光標識、発色団標識、電子密度の高い標識、化学発光標識、及び放射性標識など）、ならびに間接的に、例えば、酵素反応または分子相互作用により検出される酵素またはリガンドなどの部分が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な標識としては、放射性同位体^{32}Ｐ、^{14}Ｃ、^{125}Ｉ、^{3}Ｈ、及び^{131}Ｉ、希土類キレートまたはフルオレセイン及びその誘導体などのフルオロフォア、ローダミン及びその誘導体、ダンシル、ウンベリフェロン、ルセリフェラーゼ（ｌｕｃｅｒｉｆｅｒａｓｅ）、例えば、ホタルルシフェラーゼ及び細菌ルシフェラーゼ（米国特許第４，７３７，４５６号）、ルシフェリン、２，３－ジヒドロフタラジンジオン、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リゾチーム、糖質オキシダーゼ、例えば、グルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ、及びグルコース－６－リン酸塩デヒドロゲナーゼ、過酸化水素を用いて色素前駆体を酸化させる酵素、例えばＨＲＰ、ラクトペルオキシダーゼ、またはマイクロペルオキシダーゼとカップリングされたウリカーゼ及びキサンチンオキシダーゼなどの複素環式オキシダーゼ、ビオチン／アビジン、スピン標識、バクテリオファージ標識、ならびに安定した遊離ラジカル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３４１】

いくつかの例において、Ｔａｕタンパク質の広範囲な断片化に起因して、Ｔａｕ中間ドメイン（例えば、アミノ酸１５９～２２４）を検出する診断アッセイは、ＴａｕのＮ末端領域の豊富さを正確に反映しない場合がある。したがって、いくつかの実施形態において、対象からの試料中のＴａｕの検出方法は、ＴａｕのＮ末端領域に結合する抗体でＴａｕを検出することを含む。そのような抗体は、例えば、対象からの試料中のＴａｕのＮ末端領域の豊富さをより正確に検出することが望ましい場合がある。いくつかの実施形態において、ＴａｕのＮ末端領域に結合する抗Ｔａｕ抗体を使用することにより、Ｔａｕの中間ドメインを検出する既存のＴａｕ診断とは対照的に、どの患者がＴａｕのＮ末端領域に結合する抗Ｔａｕ抗体での治療に応答する可能性が高いかのより正確な予測を可能にし得る。いくつかの実施形態において、検出に使用される抗Ｔａｕ抗体は、治療に使用される抗Ｔａｕ抗体と競合しない。いくつかのそのような実施形態において、検出に使用される抗Ｔａｕ抗体は、成熟ヒトＴａｕのアミノ酸１～１５、１０～２４、１９～３３、１９～４２、２８～４２、２８～４４、３７～４４、または３７～５１内のエピトープに結合する。非競合抗体を検出に使用することによって、いくつかの実施形態において、治療用抗体標的係合のより正確な測定を行うことができる。

【０３４２】

Ｔａｕの２Ｎアイソフォームのレベルは、（１）繊維状ＣＮＳ　Ｔａｕ病理の豊富さ及び（２）認知障害の進行速度について予知することができる。したがって、いくつかの実施形態において、Ｔａｕの２Ｎアイソフォームに結合する抗Ｔａｕ抗体は、疾患の進行の

モニタリング及び／または治療のモニタリングに有用であり得る。

【０３４３】

Ｆ．薬学的製剤

本明細書に記載される抗Ｔａｕ抗体の薬学的製剤は、所望される程度の純度を有するそのような抗体と、１つ以上の任意の薬学的に許容される担体、希釈剤、及び／または賦形剤とを混合すること（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ'ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０））によって、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で調製される。薬学的に許容される担体、希釈剤、及び賦形剤は一般に、用いられる投薬量及び濃度でレシピエントに対して無毒であり、それらには、無菌水、緩衝剤（リン酸、クエン酸、及び他の有機酸など）；アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤；保存剤（塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール；ブチルもしくはベンジルアルコール；メチルもしくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；及びｍ－クレゾールなど）；低分子量（約１０残基未満）のポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトールなどの糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属複合体（例えば、Ｚｎ－タンパク質複合体）、ならびに／またはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書における例示的な薬学的に許容される担体は、可溶性の中性活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質（ｓＨＡＳＥＧＰ）、例えば、ｒＨｕＰＨ２０（ＨＹＬＥＮＥＸ（登録商標）、Ｂａｘｔｅｒ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｉｎｃ．）などのヒト可溶性ＰＨ－２０ヒアルロニダーゼ糖タンパク質などの介在性（ｉｎｓｔｅｒｓｔｉｔｉａｌ）薬物分散剤を更に含む。ｒＨｕＰＨ２０を含むある特定の例示的なｓＨＡＳＥＧＰ及び使用方法は、米国特許公開第２００５／０２６０１８６号及び同第２００６／０１０４９６８号に記載されている。一態様において、ｓＨＡＳＥＧＰは、コンドロイチナーゼなどの１つ以上の追加のグリコサミノグリカナーゼと組み合わされる。

【０３４４】

例示的な凍結乾燥抗体製剤は、米国特許第６，２６７，９５８号に記載されている。水性抗体製剤は、米国特許第６，１７１，５８６号及びＷＯ２００６／０４４９０８に記載されるものを含み、後者の製剤は、ヒスチジン－アセテート緩衝液を含む。

【０３４５】

本明細書の製剤はまた、治療されている特定の適応症の必要に応じて、２つ以上の活性成分、好ましくは相互に悪影響を及ぼさない相補的活性を有する成分を含有してもよい。そのような活性成分は、好適には、意図される目的に有効な量で、組み合わせで存在する。

【０３４６】

活性成分は、例えば、コアセルベーション技法または界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれヒドロキシメチルセルロースもしくはゼラチン－マイクロカプセル、及びポリ－（メチルメタクリレート）マイクロカプセル中に、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）中に、またはマクロエマルジョン中に封入され得る。そのような技法は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ‘ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０）に開示されている。

【０３４７】

徐放性調製物が調製され得る。徐放性調製物の好適な例としては、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられ、これらのマトリックスは、成形物品、

例えば、フィルム、またはマイクロカプセルの形態である。

【０３４８】

インビボ投与に使用される製剤は一般に、無菌のものである。無菌性は、例えば、無菌濾過膜を介した濾過によって容易に達成することができる。

【０３４９】

Ｇ．治療方法及び組成物

本明細書に提供される抗Ｔａｕ抗体または免疫複合体のいずれも、治療方法において使用することができる。

【０３５０】

一態様において、医薬品として使用するための抗Ｔａｕ抗体が提供される。更なる態様において、Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害の治療に使用するための抗Ｔａｕ抗体が提供される。いくつかの実施形態において、神経原線維変化または神経絨毛糸の形成によって引き起こされるか、またはそれに関連付けられる疾患または障害の治療に使用するための抗Ｔａｕ抗体が提供される。特定の実施形態において、神経変性タウオパチーなどのタウオパチーの治療に使用するための抗Ｔａｕ抗体が提供される。抗Ｔａｕ抗体で治療され得る治療され得る例示的なＴａｕタンパク質関連疾患または障害としては、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン症、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症、１７番染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病Ｃ型、淡蒼球－橋脳－黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症（または神経原線維変化優位型認知症）、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーが非限定的に挙げられる。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体で治療され得る治療され得るＴａｕタンパク質関連疾患または障害としては、ＰＡＲＴ（一次加齢関連タウオパチー）、神経原線維変化優位型認知症、亜急性硬化性全脳炎、慢性外傷性脳症（ＣＴＥ）、小球状グリア封入体を伴う白質タウオパチー、レヴィー小体認知症（ＬＢＤ）、軽度認知障害（ＭＣＩ）、緑内障、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、グアドループパーキンソン症（Ｇｕａｄｅｌｏｕｐｅａｎ　Ｐａｒｋｉｎｓｏｎｉｓｍ）、脳鉄蓄積を伴う神経変性、ＳＬＣ９Ａ６関連精神遅滞、多発性硬化症、ＨＩＶ関連認知症、老人性心アミロイドーシス、及びハンチントン病が挙げられる。いくつかの実施形態において、アルツハイマー病（ＡＤ）の治療に使用するための抗Ｔａｕ抗体が本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、中程度のＡＤ、軽度～中程度のＡＤ、軽度のＡＤ、初期ＡＤ、または前駆ＡＤの治療に使用するための抗Ｔａｕ抗体が本明細書に提供される。更に、抗Ｔａｕ抗体で治療され得るＴａｕタンパク質関連疾患または障害としては、推理力、状況判断力、認知記憶、学習、及び／または空間進路決定を含む、認知機能の障害または喪失において顕在化される疾患または障害が挙げられる。ある特定の実施形態において、治療方法に使用するための抗Ｔａｕ抗体が提供される。ある特定の実施形態において、本発明は、上記のＴａｕ関連疾患または障害のいずれか１つを有する個体の治療方法に使用するための抗Ｔａｕ抗体を提供し、本方法は、有効量の抗Ｔａｕ抗体を個体に投与することを含む。そのような一実施形態において、本方法は、例えば以下に記載されるような、有効量の少なくとも１つの追加の治療剤を個体に投与することを更に含む。

【０３５１】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、２０～３０の間、２０～２６の間、２４～３０の間、２１～２６の間、２２～２６の間、２２～２８の間、２３～２６の間、２４～２６の間、または２５～２６の間のＭＭＳＥスコアを有する個体を治療するために使用される。いくつかの実施形態において、患者は、２２～２６の間のＭＭＳＥスコアを有

する。本明細書で使用される場合、２つの数字間のＭＭＳＥスコアは、その範囲の両端の数字を含む。例えば、２２～２６の間のＭＭＳＥスコアは、２２及び２６のＭＭＳＥスコアを含む。

【０３５２】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、「ｔａｕ陽性」である個体、例えば、Ｔａｕタンパク質関連障害に典型的である脳ｔａｕ沈着物を有する患者、例えば、陽性のＴａｕ　ＰＥＴスキャンを有する患者を治療するために使用される。

【０３５３】

更なる実施形態において、本発明は、個体におけるＴａｕタンパク質（例えば、総Ｔａｕ、総可溶性Ｔａｕ、可溶性リン酸化Ｔａｕ、総不溶性Ｔａｕ、不溶性リン酸化Ｔａｕ、高リン酸化Ｔａｕ、または高リン酸化Ｔａｕを含有する対らせん状細線維）のレベルの低減に使用するための抗Ｔａｕ抗体を提供する。例えば、そのような低減は、脳内（例えば、脳皮質及び／または海馬内）で生じ得る。いくつかの実施形態において、本発明は、リン酸化Ｔａｕのレベルの低減に使用するための抗Ｔａｕ抗体を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、不溶性Ｔａｕ（例えば、不溶性リン酸化Ｔａｕ）のレベルの低減に使用するための抗Ｔａｕ抗体を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、高リン酸化Ｔａｕのレベルの低減に使用するための抗Ｔａｕ抗体を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、脳組織内（例えば、脳皮質及び／または海馬内）の対らせん状細線維（例えば、高リン酸化Ｔａｕを含有する対らせん状細線維）のレベルの低減に使用するための抗Ｔａｕ抗体を提供する。ある特定の実施形態において、本発明は、個体における脳内（例えば、脳皮質及び／または海馬内）のＴａｕタンパク質（例えば、総Ｔａｕ、総可溶性Ｔａｕ、可溶性リン酸化Ｔａｕ、総不溶性Ｔａｕ、不溶性リン酸化Ｔａｕ、高リン酸化Ｔａｕ、または高リン酸化Ｔａｕを含有する対らせん状細線維）のレベルの低減方法であって、有効量の抗Ｔａｕ抗体を個体に投与して、Ｔａｕタンパク質のレベルを低減させることを含む、方法に使用するための抗Ｔａｕ抗体を提供する。上記の実施形態のいずれに従う「個体」も、哺乳動物、好ましくはヒトである。

【０３５４】

いくつかの実施形態において、本発明は、例えば、個体の脳内（例えば、脳皮質及び／または海馬内）のＴａｕタンパク質（例えば、総Ｔａｕ、総可溶性Ｔａｕ、可溶性リン酸化Ｔａｕ、総不溶性Ｔａｕ、不溶性リン酸化Ｔａｕ、高リン酸化Ｔａｕ、または高リン酸化Ｔａｕを含有する対らせん状細線維）のレベルの調節に使用するための抗Ｔａｕ抗体を提供する。

【０３５５】

更なる態様において、本発明は、医薬品の製造または調製における抗Ｔａｕ抗体の使用を提供する。いくつかの実施形態において、医薬品は、Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害の治療のためのものである。Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害は、神経原線維変化または神経絨毛糸の形成によって引き起こされるか、またはそれに関連付けられる疾患または障害であり得る。特定の実施形態において、医薬品は、神経変性タウオパチーなどのタウオパチーの治療のためのものである。特定の実施形態において、医薬品は、アルツハイマー病（ＡＤ）、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症、１７番染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病Ｃ型、淡蒼球－橋脳－黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症（または神経原線維変化優位型認知症）、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーからなる群から選択される疾患または障害の治療のためのものである。いくつかの実施形態において、医薬品は、ＰＡＲＴ（一次加齢関連タウオパチー）、神経原線維変化

優位型認知症、亜急性硬化性全脳炎、慢性外傷性脳症（ＣＴＥ）、小球状グリア封入体を伴う白質タウオパチー、レヴィー小体認知症（ＬＢＤ）、軽度認知障害（ＭＣＩ）、緑内障、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、グアドループパーキンソン症（Ｇｕａｄｅｌｏｕｐｅａｎ　Ｐａｒｋｉｎｓｏｎｉｓｍ）、脳鉄蓄積を伴う神経変性、ＳＬＣ９Ａ６関連精神遅滞、多発性硬化症、ＨＩＶ関連認知症、老人性心アミロイドーシス、及びハンチントン病を治療するためのものである。いくつかの実施形態において、医薬品は、ＡＤの治療のためのものである。特定の実施形態において、医薬品は、推理力、状況判断力、認知記憶、学習、または空間進路決定を含む、認知機能の障害または喪失において顕在化されるＴａｕ関連疾患または障害の治療のためのものである。更なる実施形態において、医薬品は、上記に列挙される疾患（例えば、ＡＤなどのタウオパチー）の治療方法であって、そのような疾患を有する個体に有効量の医薬品を投与することを含む、方法に使用するためのものである。そのような一実施形態において、本方法は、例えば以下に記載されるような、有効量の少なくとも１つの追加の治療剤を個体に投与することを更に含む。

【０３５６】

更なる実施形態において、医薬品は、Ｔａｕタンパク質（例えば、総Ｔａｕ、総可溶性Ｔａｕ、可溶性非リン酸化Ｔａｕ、可溶性リン酸化Ｔａｕ、総不溶性Ｔａｕ、不溶性リン酸化Ｔａｕ、不溶性非リン酸化Ｔａｕ、高リン酸化Ｔａｕ、または高リン酸化Ｔａｕを含有する対らせん状細線維）のレベルの低減のためのものである。例えば、Ｔａｕタンパク質のそのような低減は、個体の脳内（例えば、脳皮質及び／もしくは海馬内）または脳脊髄液中で観察され得る。いくつかの実施形態において、医薬品は、対らせん状細線維のレベルを低減するためのものである。更なる一実施形態において、医薬品は、個体におけるＴａｕタンパク質（例えば、総Ｔａｕ、総可溶性Ｔａｕ、可溶性リン酸化Ｔａｕ、総不溶性Ｔａｕ、不溶性リン酸化Ｔａｕ、高リン酸化Ｔａｕ、または高リン酸化Ｔａｕを含有する対らせん状細線維）のレベルの低減方法であって、有効量の医薬品を個体に投与して、Ｔａｕタンパク質のレベルを低減させることを含む、方法に使用するためのものである。上記の実施形態のいずれに従う「個体」も、哺乳動物、好ましくはヒトである。

【０３５７】

更なる一態様において、本発明は、Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害の治療方法を提供する。本明細書に提供される方法に従って治療され得るＴａｕタンパク質関連疾患または障害としては、神経原線維変化または神経絨毛糸の形成によって引き起こされるか、またはそれに関連付けられる疾患または障害が挙げられる。特定の実施形態において、本発明は、神経変性タウオパチーなどのタウオパチーの治療方法を提供する。特定の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病、クロイツフェルト・ヤコブ病、パンチドランカー、ダウン症候群、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳損傷、グアム筋萎縮性側索硬化症／パーキンソン症認知症症候群、神経原線維変化を伴う非グアム運動ニューロン疾患、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症、１７番染色体に連鎖しパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、ハラーホルデン・スパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病Ｃ型、淡蒼球－橋脳－黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症（または神経原線維変化優位型認知症）、脳炎後パーキンソン症、及び筋強直性ジストロフィーからなる群から選択される疾患または障害の治療方法を提供する。いくつかの実施形態において、ＰＡＲＴ（一次加齢関連タウオパチー）、神経原線維変化優位型認知症、亜急性硬化性全脳炎、慢性外傷性脳症（ＣＴＥ）、小球状グリア封入体を伴う白質タウオパチー、レヴィー小体認知症（ＬＢＤ）、軽度認知障害（ＭＣＩ）、緑内障、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、グアドループパーキンソン症（Ｇｕａｄｅｌｏｕｐｅａｎ　Ｐａｒｋｉｎｓｏｎｉｓｍ）、脳鉄蓄積を伴う神経変性、ＳＬＣ９Ａ６関連精神遅滞、多発性硬化症、ＨＩＶ関連認知症、老人性心アミロイドーシス、及びハンチントン病から選択される、Ｔａｕタンパク質関連疾患の治療方法が

提供される。いくつかの実施形態において、本発明は、アルツハイマー病（ＡＤ）の治療方法を提供する。特定の実施形態において、本発明は、推理力、状況判断力、認知記憶、学習、または空間進路決定を含む、認知機能の障害または喪失において顕在化されるＴａｕタンパク質関連疾患または障害の治療方法を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、有効量の抗Ｔａｕ抗体を、上記の疾患または障害のいずれか１つを有する個体に投与することを含む。そのような一実施形態において、本方法は、例えば以下に記載されるような、有効量の少なくとも１つの追加の治療剤を個体に投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、本方法は、有効量の抗Ｔａｕ抗体を、本明細書に記載される疾患のうちの１つを有する個体に投与することを含む。そのような一実施形態において、本方法は、以下に記載されるような、有効量の少なくとも１つの追加の治療剤を個体に投与することを更に含む。上記の実施形態のいずれに従う「個体」も、ヒトであり得る。

【０３５８】

更なる態様において、本発明は、個体におけるＴａｕタンパク質（例えば、総Ｔａｕ、総可溶性Ｔａｕ、可溶性リン酸化Ｔａｕ、総不溶性Ｔａｕ、不溶性リン酸化Ｔａｕ、高リン酸化Ｔａｕ、または高リン酸化Ｔａｕを含有する対らせん状細線維）のレベルの低減方法を提供する。例えば、Ｔａｕタンパク質のレベルのそのような低減は、個体の脳内（例えば、脳皮質及び／もしくは海馬）または脳脊髄液中で観察され得る。いくつかの実施形態において、本発明は、対らせん状細線維のレベルの低減方法を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、有効量の抗Ｔａｕ抗体を個体に投与して、Ｔａｕタンパク質のレベルを低減させることを含む。いくつかの実施形態において、「個体」はヒトである。

【０３５９】

いくつかの態様において、本発明は、Ｔａｕタンパク質関連疾患もしくは障害の１つ以上の症状の緩和方法、またはＴａｕタンパク質関連疾患もしくは障害（本明細書に記載される疾患もしくは障害のいずれか、例えば、ＡＤなど）の１つ以上の症状を緩和するための、抗Ｔａｕ抗体もしくは抗Ｔａｕ抗体を含む医薬品を提供する。いくつかの態様において、本発明は、Ｔａｕタンパク質関連疾患もしくは障害の症状の数または１つ以上の症状の重症度の低減方法、あるいはＴａｕタンパク質関連疾患もしくは障害（本明細書に記載される疾患もしくは障害のいずれか、例えば、ＡＤなど）の症状の数または１つ以上の症状の重症度を低減するための、抗Ｔａｕ抗体または抗Ｔａｕ抗体を含む医薬品を提供する。特定の実施形態において、Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害の症状は、認知障害である。特定の実施形態において、Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害の症状は、学習及び／または記憶障害である。特定の実施形態において、Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害の症状は、長期記憶喪失である。特定の実施形態において、Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害の症状は、認知症である。いくつかの実施形態において、Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害の症状は、錯乱、易刺激性、攻撃性、気分変動、または言語障害である。いくつかの実施形態において、Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害の症状は、推理力、状況判断力、認知記憶、及び／または学習などの１つ以上の認知機能の障害または喪失である。本明細書に提供される方法は、ある量（例えば、治療有効量）の抗Ｔａｕ抗体を、（例えば、Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害の１つ以上の症状を提示する）個体に投与することを含む。

【０３６０】

特定の態様において、本発明は、認知記憶容量の保持もしくは増加方法、またはＴａｕタンパク質関連疾患もしくは障害に関連付けられる記憶喪失の減速方法、あるいは認知記憶容量の保持もしくは増加、またはＴａｕタンパク質関連疾患もしくは障害（本明細書に記載される疾患もしくは障害のいずれか、例えば、ＡＤなど）に関連付けられる記憶喪失の減速のための、抗Ｔａｕ抗体または抗Ｔａｕ抗体を含む医薬品を提供する。本明細書に提供される方法は、ある量（例えば、治療有効量）の抗Ｔａｕ抗体を、（例えば、記憶喪失または記憶容量の減少の１つ以上の症状を提示する）個体に投与することを含む。

【０３６１】

いくつかの態様において、本発明は、Ｔａｕタンパク質関連疾患もしくは障害の進行速度の減少方法、またはＴａｕタンパク質関連疾患もしくは障害（本明細書に記載される疾患もしくは障害のいずれか、例えば、ＡＤなど）の進行速度の減少のための、抗Ｔａｕ抗体もしくは抗Ｔａｕ抗体を含む医薬品を提供する。本明細書に提供される方法は、ある量（例えば、治療有効量）の抗Ｔａｕ抗体を、（例えば、Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害の１つ以上の症状を提示する）個体に投与することを含む。

【０３６２】

いくつかの態様において、本発明は、Ｔａｕタンパク質関連疾患もしくは障害の発症の予防方法、またはＴａｕタンパク質関連疾患もしくは障害（本明細書に記載される疾患もしくは障害のいずれか、例えば、ＡＤなど）の発症を予防するための、抗Ｔａｕ抗体もしくは抗Ｔａｕ抗体を含む医薬品を提供する。本明細書に提供される方法は、ある量（例えば、治療有効量）の抗Ｔａｕ抗体を、（例えば、Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害のリスクにある）個体に投与することを含む。

【０３６３】

いくつかの態様において、本発明は、Ｔａｕタンパク質関連疾患もしくは障害の発症の遅延方法、またはＴａｕタンパク質関連疾患もしくは障害（本明細書に記載される疾患もしくは障害のいずれか、例えば、ＡＤなど）の発症を遅延させるための、抗Ｔａｕ抗体もしくは抗Ｔａｕ抗体を含む医薬品を提供する。本明細書に提供される方法は、ある量（例えば、治療有効量）の抗Ｔａｕ抗体を、（例えば、Ｔａｕタンパク質関連疾患または障害の１つ以上の症状を提示する）個体に投与することを含む。

【０３６４】

更なる態様において、本発明は、例えば、上記の治療方法のいずれかに使用するための、本明細書に提供される抗Ｔａｕ抗体のいずれかを含む、薬学的製剤を提供する。いくつかの実施形態において、薬学的製剤は、本明細書に提供される抗Ｔａｕ抗体のいずれかと、薬学的に許容される担体とを含む。別の実施形態において、薬学的製剤は、本明細書に提供される抗Ｔａｕ抗体のいずれかと、例えば、以下に記載される少なくとも１つの追加の治療剤とを含む。

【０３６５】

本発明の抗体は、療法において、単独で、または他の薬剤と組み合わせて使用することができる。例えば、本発明の抗体は、少なくとも１つの追加の治療剤と同時投与されてもよい。

【０３６６】

例えば、本発明に従う組成物は、例えば、タウオパチー及び／またはアミロイドーシスの薬物療法、アミロイド及びアミロイド様タンパク質（アルツハイマー病に関与するアミロイドβタンパク質など）に関連する疾患及び障害の群において使用される既知の化合物などの生物活性物質または化合物などの追加の治療剤を含む、他の組成物と組み合わせて投与されてもよい。

【０３６７】

一般に、他の生物活性化合物は、ニューロン－伝達エンハンサー、心理療法薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、カルシウムチャネル遮断剤、生体アミン、ベンゾジアゼピン精神安定剤、アセチルコリン合成、貯蔵もしくは放出エンハンサー、アセチルコリンシナプス後受容体アゴニスト、モノアミン酸化酵素ＡもしくはＢ阻害剤、Ｎ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸グルタミン酸受容体アンタゴニスト、非ステロイド性抗炎症薬、酸化防止剤、セロトニン受容体アンタゴニスト、または他の治療剤を含み得る。特に、生物活性剤化合物は、酸化ストレスに対する化合物、抗アポトーシス性化合物、金属キレート剤、ＤＮＡ修復の阻害剤（ピレンゼピン及び代謝物など）、３－アミノ－１－プロパンスルホン酸（３ＡＰＳ）、１，３－プロパンジスルホン酸（１，３ＰＤＳ）、セクレターゼ活性化剤、ベーター及びガンマーセクレターゼ阻害剤、Ｔａｕタンパク質、抗Ｔａｕ抗体（ＷＯ２０１２０４９５７０、ＷＯ２０１４０２８７７７、ＷＯ２０１４１６５２７１、ＷＯ２０１４１００６００、ＷＯ２０１５２００８０６、ＵＳ８９８０２７０、及びＵＳ８９８

０２７１に開示される抗体を含むが、これらに限定されない）、神経伝達物質、βシートブレーカー、抗炎症性分子、「非定型抗精神病薬」（例えば、クロザピン、ジプラシドン、リスペリドン、アリピプラゾールもしくはオランザピンなど）、またはコリンエステラーゼ阻害剤（ＣｈＥＩ）（タクリン、リバスチグミン、ドネペジル、及び／もしくはガランタミンなど）、ならびに他の薬物及び栄養素補助剤（例えば、ビタミンＢ１２、システイン、アセチルコリンの前駆体、レシチン、コリン、イチョウ、アシエチル（ａｃｙｅｔｙｌ）－Ｌ－カルニチン、イデベノン、プロペントフィリン、もしくはキサンチン誘導体など）、ならびに本発明に従う結合ペプチド（抗体、特にモノクローナル抗体及びそれらの活性断片を含む）、ならびに任意で薬学的に許容される担体及び／または希釈剤及び／または賦形剤から選択される少なくとも１つの化合物と、疾患の治療の指示書とを含み得る。

【０３６８】

いくつかの実施形態において、本発明の抗体は、神経薬と組み合わせて投与されてもよい。そのような神経薬としては、βセクレターゼ、プレセニリン、アミロイド前駆体タンパク質またはその部分、アミロイドβペプチドまたはそれらのオリゴマーもしくは原線維、細胞死受容体６（ＤＲ６）、最終糖化産物の受容体（ＲＡＧＥ）、パーキン、及びハンチンチン；ＮＭＤＡ受容体アンタゴニスト（すなわち、メマンチン）、モノアミン枯渇剤（すなわち、テトラベナジン）；メシル酸エルゴロイド；抗コリン抗パーキンソン症候群剤（すなわち、プロシクリジン、ジフェンヒドラミン、トリヘキシルフェニジル、ベンズトロピン、ビペリデン及びトリヘキシフェニジル）；ドパミン系抗パーキンソン症候群剤（すなわち、エンタカポン、セレギリン、プラミペキソール、ブロモクリプチン、ロチゴチン、セレギリン、ロピニロール、ラサギリン、アポモルヒネ、カルビドパ、レボドパ、ペルゴリド、トルカポン及びアマンタジン）；テトラベナジン；抗炎症剤（非ステロイド性抗炎症薬（すなわち、インドメチシン（ｉｎｄｏｍｅｔｈｉｃｉｎ）及び上記に列挙される他の化合物）を含むが、これらに限定されない）；ホルモン（すなわち、エストロゲン、プロゲステロン及びリュープロリド）；ビタミン（すなわち、葉酸及びニコチンアミド）；ディメボリン（ｄｉｍｅｂｏｌｉｎ）；ホモタウリン（すなわち、３－アミノプロパンスルホン酸、３ＡＰＳ）；セロトニン受容体活性調節剤（すなわち、キサリプロデン）；インターフェロン、ならびにグルココルチコイドまたはコルチコステロイドから選択される標的に特異的に結合する、抗体または他の結合分子（小分子、ペプチド、アプタマー、もしくは他のタンパク質結合剤を含むが、これらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。「コルチコステロイド」という用語は、フルチカゾン（プロピオン酸フルチカゾン（ＦＰ）を含む）、ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、モメタゾン、フルニソリド、ベータメサゾン及びトリアムシノロンを含むが、これらに限定されない。「吸入可能コルチコステロイド」とは、吸入による送達に好適なコルチコステロイドを意味する。例示的な吸入可能コルチコステロイドは、フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデノシド、フロ酸モメタゾン、シクレソニド、フルニソリド、及びトリアムシノロンアセトニドである。

【０３６９】

いくつかの実施形態において、１つ以上の抗アミロイドβ（抗Ａβ）抗体が、本明細書に提供される抗Ｔａｕ抗体とともに投与されてもよい。そのような抗Ａβ抗体の非限定的な例としては、クレネズマブ、ソラネズマブ、バピネオズマブ、アデュカヌマブ、ガンテネルマブ、及びＢＡＮ－２４０１（Ｂｉｏｇｅｎ，Ｅｉｓａｉ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ．）が挙げられる。いくつかの実施形態において、１つ以上のβアミロイド凝集阻害剤が、本明細書に提供される抗Ｔａｕ抗体とともに投与されてもよい。非限定的な例示的βアミロイド凝集阻害剤としては、ＥＬＮＤ－００５（ＡＺＤ－１０３またはシロ－イノシトールとも呼ばれる）、トラミプロセート、及びＰＴＩ－８０（Ｅｘｅｂｒｙｌ－１（登録商標）、ＰｒｏｔｅｏＴｅｃｈ）が挙げられる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＢＡＣＥ阻害剤が、本明細書に提供される抗Ｔａｕ抗体とともに投与されてもよい。そのようなＢＡＣＥ阻害剤の非限定的な例としては、Ｅ－２６０９（Ｂｉｏｇｅｎ，Ｅｉｓａｉ　Ｃ

ｏ．，Ｌｔｄ．）、ＡＺＤ３２９３（ＬＹ３３１４８１４としても知られる、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ，Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ＆Ｃｏ．）、ＭＫ－８９３１（ベルベセスタット）、及びＪＮＪ－５４８６１９１１（Ｊａｎｓｓｅｎ，Ｓｈｉｏｎｏｇｉ Ｐｈａｒｍａ）が挙げられる。いくつかの実施形態において、１つ以上のＴａｕ阻害剤が、本明細書に提供される抗Ｔａｕ抗体とともに投与されてもよい。そのようなＴａｕ阻害剤の非限定的な例としては、メチルチオニニウム、ＬＭＴＸ（ロイコ－メチルチオニニウムまたはＴｒｘ－０２３７、ＴａｕＲｘ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｌｔｄ．としても知られる）、Ｒｅｍｂｅｒ（商標）（メチレンブルーまたは塩化メチルチオニニウム［ＭＴＣ］、Ｔｒｘ－００１４、ＴａｕＲｘ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｌｔｄ）、ＰＢＴ２（Ｐｒａｎａ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）、及びＰＴＩ－５１－ＣＨ３（ＴａｕＰｒｏ（商標）、ＰｒｏｔｅｏＴｅｃｈ）が挙げられる。いくつかの実施形態において、１つ以上の他の抗Ｔａｕ抗体が、本明細書に提供される抗Ｔａｕ抗体とともに投与されてもよい。そのような他の抗Ｔａｕ抗体の非限定的な例としては、ＢＭＳ－９８６１６８（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）及びＣ２Ｎ－８Ｅ１２（ＡｂｂＶｉｅ，Ｃ２Ｎ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ，ＬＬＣ）が挙げられる。いくつかの実施形態において、ＮＰＴ０８８（ＮｅｕｒｏＰｈａｇｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）などの一般的なミスフォールディング阻害剤、本明細書に提供される抗Ｔａｕ抗体とともに投与されてもよい。

【０３７０】

いくつかの実施形態において、本発明に従う組成物は、抗体、特にモノクローナル抗体及びそれらの活性断片を含む、本発明に従うキメラ抗体またはヒト化抗体とともに、ナイアシンまたはメマンチンと、任意で薬学的に許容される担体及び／または希釈剤及び／または賦形剤とを含み得る。

【０３７１】

いくつかの実施形態において、本発明に従うキメラ抗体もしくはヒト化抗体、またはそれらの活性断片とともに、例えば、クロザピン、ジプラシドン、リスペリドン、アリピプラゾールもしくはオランザピンなどの、陽性及び陰性精神病症状（幻覚、妄想、思考障害（著しい思考散乱、脱線、脱線思考によって顕在化される）、ならびに奇異挙動または混乱挙動、ならびに快感消失、平坦化情動、感情鈍麻、及び引きこもりを含む）の治療のための「非定型抗精神病薬」と、任意で薬学的に許容される担体及び／または希釈剤及び／または賦形剤とを含む、組成物が提供される。

【０３７２】

本発明に従うキメラ抗体またはヒト化抗体に加えて、組成物中で好適に使用され得る他の化合物は、治療薬標的（３６～３９頁）、アルカンスルホン酸及びアルカノール硫酸（３９～５１頁）、コリンエステラーゼ阻害剤（５１～５６頁）、ＮＭＤＡ受容体アンタゴニスト（５６～５８頁）、エストロゲン（５８～５９頁）、非ステロイド性抗炎症薬（６０～６１頁）、酸化防止剤（６１～６２頁）、ペルオキシソーム増殖因子－活性化受容体（ＰＰＡＲ）アゴニスト（６３～６７頁）、コレステロール低下剤（６８～７５頁）；アミロイド阻害剤（７５～７７頁）、アミロイド形成阻害剤（７７～７８頁）、金属キレート剤（７８～７９頁）、抗精神病剤及び抗鬱剤（８０～８２頁）、栄養補助剤（８３～８９）及び脳内で生物活性物質の利用能を増加させる化合物（８９～９３頁を参照）、ならびにプロドラッグ（９３～９４頁）を含む、例えば、ＷＯ２００４／０５８２５８（特に１６頁及び１７頁を参照）に開示されるものであり、この文書は、特に上記に示される頁に言及される化合物が、参照により本明細書に組み込まれる。

【０３７３】

上記に述べられるそのような併用療法は、組み合わせ投与（２つ以上の治療剤が同一または別個の製剤中に含まれる）及び別個の投与を包含し、別個の投与の場合、本発明の抗体の投与は、追加の治療剤（複数可）の投与の前、それと同時、及び／またはその後に生じ得る。いくつかの実施形態において、抗Ｔａｕ抗体の投与及び追加の治療剤の投与は、互いの約１ヶ月以内、または約１週間、２週間、もしくは３週間以内、または約１、２、３、４、５、もしくは６日以内に生じる。

【０３７４】
本発明の抗体（及び任意の追加の治療剤）は、非経口投与、肺内投与、及び鼻腔内投与、ならびに局所治療で所望される場合、病変内投与を含む、任意の好適な手段によって投与することができる。非経口注入は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与を含む。投薬は、任意の好適な経路によるもの、例えば、一部には、投与が短時間であるか、または慢性的であるかによって、静脈内注射または皮下注射などの注射によるものであり得る。単回投与または様々な時点にわたる複数回投与、ボーラス投与、及びパルス注入を含むが、これらに限定されない、様々な投薬スケジュールが本明細書で企図される。
【０３７５】
本発明の抗体は、良好な医療行為と一貫する様式で、製剤化され、投薬され、かつ投与されるだろう。この文脈において考慮する要因としては、治療されている特定の障害、治療されている特定の哺乳動物、個々の患者の臨床病態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与のスケジューリング、及び医師に既知である他の要因が挙げられる。抗体は必然的にではなく任意で、問題の障害を予防または治療するために現在使用される１つ以上の薬剤とともに製剤化される。そのような他の薬剤の有効量は、製剤中に存在する抗体の量、障害または治療の種類、及び上で考察される他の要因に依存する。これらは一般に、本明細書に記載されるものと同一投薬量及び投与経路で、または本明細書に記載される投薬量の約１～９９％で、または適切であると経験的／臨床的に決定される任意の投薬量及び任意の経路で使用される。
【０３７６】
疾患の予防または治療について、本発明の抗体の適切な投薬量は（単独で、または１つ以上の他の追加の治療剤と組み合わせて使用される場合）、治療される疾患の種類、抗体の種類、疾患の重症度及び経過、抗体が予防目的または治療目的で投与されるかどうか、以前の療法、患者の病歴及び抗体への応答、ならびに主治医の裁量に依存するだろう。抗体は、１回で、または一連の治療にわたって患者に好適に投与される。疾患の種類及び重症度によって、例えば、１回以上の別個の投与によるものであれ、連続注入によるものであれ、約１μｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．１ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇ）の抗体が、患者への投与のための初回候補投薬量であり得る。１つの典型的な１日用量は、上記に言及される要因によって、約１μｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ以上の範囲であり得る。病態によって数日間以上にわたる反復投与について、治療は一般に、疾患症状の所望される抑制が生じるまで持続されるだろう。抗体の１つの例示的な投薬量は、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの範囲内であるだろう。したがって、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１０ｍｇ／ｋｇ（またはこれらの任意の組み合わせ）の１回以上の用量が、患者に投与され得る。そのような用量は、断続的に、例えば毎週または３週間毎（例えば、患者が約２～約２０回、または例えば約６回の用量の抗体を受容するように）投与されてもよい。より高い初回負荷用量、続いて１回以上のより低い用量が、投与されてもよい。しかしながら、他の投薬量レジメンも有用であり得る。この療法の進行は、従来の技法及びアッセイによって容易に監視される。
【０３７７】
上記の製剤または治療方法のいずれも、抗Ｔａｕ抗体の代わりに、またはそれに加えて、本発明の免疫複合体を使用して実行され得ることが理解される。
【０３７８】
Ｈ．製造品
本発明の別の態様において、上記の障害の治療、予防及び／または診断に有用な材料を含有する製造品が提供される。製造品は、容器と、容器上のまたは容器に関連するラベルまたは添付文書とを含む。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、静脈注射溶液バッグ等が挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成され得る。容器は、それ自体によって、または別の組成物と組み合わせて、病態の治療、予防及び／または診断に有効である組成物を保持し、無菌アクセス口を有してもよい（例えば、容器は、静脈注射溶液バッグまたは皮下注射針によって貫通可能な栓を

有するバイアルであり得る）。組成物中の少なくとも１つの活性薬剤は、本発明の抗体である。ラベルまたは添付文書は、組成物が、選定した病態を治療するために使用されることを示す。更に、製造品は、（ａ）本発明の抗体を含む組成物をその中に収容した第１の容器、及び（ｂ）更なる細胞傷害性薬剤、またはさもなければ治療剤を含む組成物をその中に収容した第２の容器を含み得る。本発明のこの実施形態の製造品は、組成物を使用して特定の病態を治療することができることを示す添付文書を更に含み得る。あるいは、または加えて、製造品は、注射用静菌水（ＢＷＦＩ）、リン酸緩衝食塩水、リンガー溶液及びデキストロース溶液などの薬学的に許容される緩衝液を含む、第２の（または第３の）容器を更に含み得る。それは、他の緩衝液、希釈剤、フィルタ、針、及びシリンジを含む、商業的観点及びユーザの観点から望ましい他の材料を更に含み得る。

【０３７９】

上記の製造品のいずれも、抗Ｔａｕ抗体の代わりに、またはそれに加えて本発明の免疫複合体を含み得ることが理解される。

【実施例】

【０３８０】

以下は、本発明の方法及び組成物の実施例である。上記に提供される概要を仮定して、様々な他の実施形態が実践され得ることが理解される。

【０３８１】

実施例１：免疫化のためのＴａｕの生成

モノマー組み換えＴａｕの生成

組み換えヒトＴａｕ構築物、２Ｎ４Ｒアイソフォーム（アミノ酸２～４４１）をＮ末端Ｈｉｓタグに融合させて、精製及び特性評価を容易にした。例えば、図１５を参照されたい。融合構築物をｐＥＴ５２ｂベクター（Ｎｏｖａｇｅｎ）へとクローニングし、Ｅ．ｃｏｌｉ中で発現させた。細胞を採取し、７Ｍの塩化グアニジウムを使用して、４℃で撹拌しながら、変性条件下で一晩溶解させた。細胞細片を４０，０００ｒｐｍで１時間ペレット化した。組み換えＨｉｓタグタンパク質を、ニッケル親和性クロマトグラフィー（Ｎｉ Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ優良親和性樹脂、ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）によって、その後、サイズ排除クロマトグラフィー（Ｓｕｐｅｒｄｅｘ ２００樹脂、ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）によって変性条件下で単離した。回収されたタンパク質を、２０ｍＭのＭＥＳ、５０ｍＭのＮａＣｌ、及び１ｍＭのＴＣＥＰ（ｐＨ６．８）へと透析することによって、塩化グアニジウムを除去した。その後、ＴＥＶプロテアーゼを使用してＨｉｓタグを除去し、その後、カチオン交換クロマトグラフィー（Ｍｏｎｏ Ｓカラム、ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して最終精製して、切断されたＨｉｓタグを除去した。精製緩衝液は、エンドトキシンを除去するための０．１体積％のＴｒｉｔｏｎ ｘ－１１４（ｖ／ｖ）を含有した。精製されたタンパク質を、１ｍＭのＴＣＥＰを有するＰＢＳへと交換した。ＳＤＳ－ＰＡＧＥ及びＳＥＣ－ＭＡＬＬＳによって、純度及びモノマー状態を分析した。質量分析法によって、同一性を確認した。２８０ｎｍのＵＶ吸収によって、タンパク質濃度を決定した。最終産生物は、動態学的リムルスアメボサイトライセート（ＬＡＬ）アッセイによって決定される、エンドトキシンを含まなかった（＜０．５ＥＵ／ｍｇ）。

【０３８２】

リン酸化Ｔａｕの生成

上記の方法を使用して調製したＴａｕ２－４４１構築物を使用して、リン酸化Ｔａｕを生成した。他の残基の中でも特に、セリン４０９をリン酸化する、０．５μＭのＰＫＡキナーゼ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、タンパク質構築物をリン酸化した。反応混合物を、１ｍＭのＡＴＰ、５ｍＭの$MgCl_2$とともに室温で７２時間インキュベートした。質量分析法によって、リン酸化を確認した。サイズ排除クロマトグラフィー（Ｓｕｐｅｒｄｅｘ７５、ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して、キナーゼを除去した。上記のように、リン酸化タンパク質調製物の純

度、モノマー状態、及びエンドトキシンレベルを実質的に分析した。

【０３８３】

モノマーＴａｕのインビトロオリゴマー化

モノマーＴａｕ２－４４１構築物を使用して、オリゴマーＴａｕを生成した。まず、モノマータンパク質を、２０ｍＭのＮ，Ｎ－ビス（２－ヒドロキシエチル）－２－アミノエタンスルホン酸（ＢＥＳ）、２５ｍＭのＮａＣｌ（ｐＨ７．４）へと交換し、その後タンパク質と等モル濃度で、７５μＭのアラキドン酸（Ｃａｙｍａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）及び１８ｋＤａのヘパリン（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）を使用して、３７℃で３日間オリゴマー化した。チオフラビンＴ蛍光アッセイ、動的光散乱法（ＤＬＳ）、及び分析的サイズ排除クロマトグラフィーによって、オリゴマー化を確認した。場合によっては、オリゴマーＴａｕは、「オリゴＴａｕ」とも呼ばれる。

【０３８４】

実施例２：抗Ｔａｕ抗体の生成

方法

ハイブリドーマの生成

生後９週間のメスＣ５７ＢＬ／６ＪＯｌａＨｓｄ（Ｃ５７ＢＬ／６）及びＢＡＬＢ／ｃＯｌａＨｓｄ（Ｂａｌｂ／ｃ）野生型マウス（Ｈａｒｌａｎ，ＵＳＡ）を受容した。生後６及び９週間のＴａｕノックアウトマウス（Ｂ６．１２９－Ｍａｐｔｔｍ１Ｈｎｄ／Ｊ、Ｔｈｅ　Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，ＵＳＡ）を受容した。生後１２～１５週間でワクチン接種を開始した。マウスに、オリゴマー化ヒトＴａｕをワクチン接種した。ワクチン接種前に、オリゴＴａｕを、本研究において使用される２つのアジュバント（５０体積％のＲｉｂｉ　Ａｄｊｕｖａｎｔ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ｒｉｂｉ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）、またはＣｐＧ一本鎖合成ＤＮＡオリゴデオキシヌクレオチド（ＣｐＧ、Ｍｉｃｒｏｓｙｎｔｈ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）と水酸化アルミニウム（Ａｌ、Ｂｒｅｎｎｔａｇ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）との組み合わせ）のうちの一方と混合した。Ｒｉｂｉは、スクアレン油中にモノホスホリルリピドＡ（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ　ｍｉｎｎｅｓｏｔａから単離）及び合成トレハロースジコリノミコラート（Ｔｕｂｅｒｃｌｅ　ｂａｃｉｌｌｕｓのコードファクターから単離）と、０．２％のＴｗｅｅｎ－８０と、水とを含有する、２％のスクアレン水中油エマルジョンである。

【０３８５】

腹腔内（ｉ．ｐ．）及び踵関節投与の組み合わせを受容したＤ及びＧ群を除いて、マウスを皮下注射（ｓ．ｃ．）によってワクチン接種した。Ｄ群のマウスには、５０μｇのオリゴＴａｕを腹腔内、及び１０μｇのオリゴＴａｕを踵関節注射として投与した。Ｇ群のマウスには、８μｇのオリゴＴａｕを腹腔内、及び２μｇのオリゴＴａｕを踵関節注射として投与した。表２を参照されたい。

ＣｐＧ及びＡＩ（ＣｐＧ／Ａｌ）をアジュバントとして含有するワクチン接種について、２００μＬの各注射は、６０μｇ（３０ｎｍｏｌ）のＣｐＧ、１ｍｇのＡｌ、及び５０μｇのオリゴＴａｕを含有した。全ての研究群について、マウスは、０、１４、３５、及び５６日目に注射した。骨髄腫融合に使用したマウス（Ｎａｎｏｔｏｏｌｓ，Ｇｅｒｍａｎｙ）には、アジュバントを添加しない、１日３回のオリゴＴａｕのブースター注射（１回の腹腔内注射当たり５０μｇ）を追加でワクチン接種した。

表２．マウス及びワクチン接種プロトコル

研究群	マウス株	総オリゴＴａｕ用量（μｇ／注射）	アジュバント	ワクチン接種経路
Ａ	Ｃ５７ＢＬ／６	５０	ＣｐＧ／Ａｌ	皮下注射
Ｂ	Ｃ５７ＢＬ／６	５０	Ｒｉｂｉ	皮下注射
Ｃ	Ｂａｌｂ／ｃ	５０	ＣｐＧ／Ａｌ	皮下注射
Ｄ	Ｂａｌｂ／ｃ	６０	ＣｐＧ／Ａｌ	踵関節＋腹腔内
Ｅ	Ｂａｌｂ／ｃ	５	ＣｐＧ／Ａｌ	皮下注射
Ｆ	Ｂａｌｂ／ｃ	５０	Ｒｉｂｉ	皮下注射
Ｇ	Ｔａｕノックアウト	１０	Ｒｉｂｉ	踵関節＋腹腔内

【０３８６】

３回のブースター注射の最終注射の１日後に、マウスを失血させて屠殺し、脾細胞を骨髄腫細胞と融合させて、抗体産生ハイブリドーマを生成した。

【０３８７】

サブクローニングのためのハイブリドーマの選択

融合について、合計１０回の融合（１つの群は２回の融合、第２の群は４回の融合、及び第３の群は４回の融合）のためにマウスを３つの群に分け、２９９個のハイブリドーマを生成した。血清含有選択培地を使用して、生存可能なハイブリドーマを成長させ、次いで、以下に記載される完全長ヒトＴａｕ及びオリゴＴａｕ結合のためのＥＬＩＳＡアッセイを使用して、最良のハイブリドーマをサブクローニングのために選択した。限界希釈の後、最終ハイブリドーマを無血清培地に適合させ、抗体スクリーニング及び選択のために、安定したコロニーから培地を収集した。

【０３８８】

ＥＬＩＳＡスクリーニングアッセイ

安定したハイブリドーマから無血清上清を採取した。次いで、目的とされる抗体を含有する上清をＥＬＩＳＡアッセイによってスクリーニングして、抗体特性を特性評価し、更なる発達のために抗体を選択した。ＥＬＩＳＡアッセイを使用して、以下、完全長ヒトＴａｕ（ｆｌＴａｕ、ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ，Ｃａｎａｄａ）への結合、高リン酸化ｆｌＴａｕ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，ＵＳＡ）への結合、ｆｌＴａｕのオリゴマー対モノマー調製物への結合、０Ｎ４Ｒ、１Ｎ４Ｒ、及び２Ｎ４Ｒ　Ｔａｕアイソフォーム（ｒＰｅｐｔｉｄｅ、ＵＳＡ）への結合、並びに特定の抗体Ｔａｕエピトープ（複数可）への結合を決定した。簡潔には、９６ウェルのＭａｘｉＳｏｒｐ　ＥＬＩＳＡプレート（Ｎｕｎｃ，Ｄｅｎｍａｒｋ）を、表３に示される標的のうちの１つでコーティングした。

表３．ＥＬＩＳＡスクリーニングアッセイに使用した標的。

アッセイ	ＥＬＩＳＡ設定	標的
ｆｌＴａｕへの結合	間接的ＥＬＩＳＡ	１μｇ／ｍＬでコーティングした完全長ヒトＴａｕ（ｆｌＴａｕ）
ｐＴａｕへの結合	間接的ＥＬＩＳＡ	精製し、１μｇ／ｍＬでコーティングした４つのキナーゼ（ＧＳＫ３β、Ｃｄｋ５、ＰＫＡ、及びＣＫ１δ；高リン酸化ＴａｕまたはｐＴａｕ）を使用して、インビトロでリン酸化した完全長ヒトＴａｕ
エピトープマッピング	間接的ＥＬＩＳＡ	１０μｇ／ｍＬでストレプトアビジン９６ウェルプレート上にコーティングされた、９個のａａオフセット及び６ａａオーバーラップを有するヒトＴａｕの４４１アミノ酸（ａａ）に及ぶ、ビオチン標識された１５アミノ酸長ペプチド
オリゴＴａｕへの結合	捕捉ＥＬＩＳＡ	試験されている抗ＩｇＧ固定化抗体によって溶液中に捕捉された、ＡＶＩタグでビオチン標識されたオリゴマー及びモノマーｆｌＴａｕ
ヒトＴａｕアイソフォームへの結合	間接的ＥＬＩＳＡ	１μｇ／ｍＬでコーティングされた０Ｎ４ＲＴａｕ、１Ｎ４Ｒ　Ｔａｕ、及び２Ｎ４Ｒ　Ｔａｕ

【０３８９】

コーティングを、４℃のリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）中で一晩行った。プレートを０．０５％のＴｗｅｅｎ－２０／ＰＢＳで徹底的に洗浄し、次いで３７℃で、０．０５％のＴｗｅｅｎ－２０／ＰＢＳ中１％のウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）で１時間遮断した。次いで、ハイブリドーマ上清中に含有された抗体を示された希釈度で添加し、３７℃で２時間インキュベートした後、プレートを既に記載したように洗浄した。

【０３９０】

間接ＥＬＩＳＡのために、ＡＰ複合体化抗マウスＩｇＧ二次抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｕｎｉｔｅｄ　Ｋｉｎｇｄｏｍ）を、０．０５％のＴｗｅｅｎ－２０／ＰＢＳ中、１／６０００の希釈度で、３７℃で２時間添加した。最終洗浄の後、プレートをｐ－ニトロフェニルリン酸二ナトリウム六水和物（ｐＮＰＰ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）ホスファターゼ基質溶液とともにインキュベートし、ＥＬＩＳＡプレートリーダー（Ｔｅｃａｎ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）を使用して４０５ｎｍで読み取った。結果を光学濃度（Ｏ．Ｄ．）として表す。

【０３９１】

オリゴＴａｕ及びモノＴａｕ捕捉ＥＬＩＳＡのために、無血清無菌ハイブリドーマ上清中に含有される抗体を、５００倍の希釈度で抗ＩｇＧコーティングしたプレート上で固定化し、その後、オリゴＴａｕまたはモノＴａｕを、ともにＡＶＩタグによる部位特異的ビオチン標識とともにインキュベートした。標的インキュベーションを５μｇ／ｍＬで開始し、次いで、８倍または１６倍に希釈した。プレートリーダー（Ｔｅｃａｎ，Ｓｗｉｔｚ

ｅｒｌａｎｄ）のシグナル定量化のために、ストレプトアビジン－ＨＲＰ及びＡＢＴＳ基質を使用した。結果をＯ．Ｄ．として表す。

【０３９２】

親和性推定

無血清ハイブリドーマ上清中の非精製抗体の親和性を、Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ－１００機器（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，Ｕｎｉｔｅｄ　Ｋｉｎｇｄｏｍ）を使用して、表面プラズモン共鳴によって推定した。抗体を抗ＩｇＧバイオセンサチップ上に固定化し、ｆｌＴａｕ（ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ，Ｃａｎａｄａ）を標的分析物として使用した。１：１のラングミュアフィットモデルを使用して、動態分析を行った。

【０３９３】

ＳＤＳ－ＰＡＧＥアッセイ及びウェスタンブロットアッセイ

ヒトの脳内での、選択したｐａｎＴａｕ抗体のＴａｕへの結合を、３人のＡＤドナー及び２人の同年齢の非ＡＤ対照ドナーに由来する脳ライセート（Ｔｉｓｓｕｅ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｕｎｉｔｅｄ　Ｋｉｎｇｄｏｍ）を使用して、ウェスタンブロット（ＷＢ）で試験した。ライセートを処理して、無洗剤可溶性Ｔａｕ画分を得た。処理したライセートを４～１２％のビス－トリスゲル（Ｎｏｖｅｘ，Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）に充填し、Ｉｍｍｏｂｉｌｏｎ　ＰＶＤＦ膜上に移し、それとともに試験される抗体及びＩＲＤｙｅ８００ＣＷヤギ抗マウス二次抗体（Ｌｉ－Ｃｏｒ，ＵＳＡ）でブロットした。

【０３９４】

ヒト脳ライセートまたは組み換えヒトＴａｕアイソフォームを使用するＥＬＩＳＡアッセイ

ＡＤ及び対照脳ライセート中での、選択された抗体の非変性ヒトＴａｕへの結合、または０Ｎ４Ｒ、１Ｎ４Ｒ、及び２Ｎ４Ｒ　Ｔａｕアイソフォーム（ｒＰｅｐｔｉｄｅ、ＵＳＡ）への結合を評価するために、ハイブリドーマ上清に由来する抗体、または陰性及び陽性対照抗体を、上記の９６ウェルプレート上で固定化した。次いで、ＡＤ対象または同年齢対照対象に由来する可溶性ヒト脳ライセート（４００μｇ／ｍＬのタンパク質、全てＴｉｓｓｕｅ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｕｎｉｔｅｄ　Ｋｉｎｇｄｏｍから入手）中のＴａｕ、または組み換えＴａｕアイソフォーム（１μｇ／ｍＬ）を捕捉し、ポリクローナルウサギ汎Ｔａｕ抗体（ＡｂＣａｍ，Ｕｎｉｔｅｄ　Ｋｉｎｇｄｏｍ）、その後、Ｆｃ－γ断片特異的抗ウサギＩｇＧ－ＡＰ（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ，ＵＳＡ）を使用して、検出を実行した。Ｔａｕノックアウトマウスに由来する脳ライセートを、陰性試料対照として使用した。プレートをｐＮＰＰ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）ホスファターゼ基質溶液とともにインキュベートし、ＥＬＩＳＡプレートリーダー（Ｔｅｃａｎ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）を使用して４０５ｎｍで読み取った。結果を光学濃度（Ｏ．Ｄ．）として表す。

【０３９５】

抗体ハイブリドーマの配列決定

可変領域遺伝子配列決定のために、ハイブリドーマ細胞ライセートをＡｎｔｉｔｏｐｅ（Ａｎｔｉｔｏｐｅ，Ｕｎｉｔｅｄ　Ｋｉｎｇｄｏｍ）に供給した。簡潔には、ＩｇＧ可変重鎖（ＶＨ）、ＩｇＭ　ＶＨ、Ｉｇカッパ可変軽鎖（ＫＶＬ）及びＩｇ　λ　ＶＬのそれぞれの定常領域プライマーとともに、マウスシグナル配列の縮重プライマープールを使用して、ＲＴ－ＰＣＲを実行した。ＩｇＭまたはＩｇＧ特異的定常領域プライマーのいずれかとともに、ＶＨシグナル配列に特異的な６つの縮重プライマープール（ＨＡ～ＨＦ）の組を使用して、重鎖Ｖ領域ｍＲＮＡを増幅した。κまたはλ定常領域プライマーのいずれかとともに、８つのシグナル配列特異的縮重プライマープール（７つはκクラスター（ＫＡ～ＫＧ）のもの、１つはλクラスター（ＬＡ）のもの）の組を使用して、軽鎖Ｖ領域ｍＲＮＡを増幅した。成功した増幅から得られたＰＣＲ産生物を精製し、「ＴＡ」クローニングベクター（ｐＧＥＭ－Ｔ　Ｅａｓｙ、Ｐｒｏｍｅｇａ）へとクローニングし、Ｅ．ｃｏｌｉへと形質転換し、個体コロニーを配列決定した。抗体ＶＨ及びＶＬ領域のヌクレ

オチド及びアミノ酸配列を、２７個の抗体ハイブリドーマの配列によって決定した。

【０３９６】

結果

サブクローニングのためのハイブリドーマの選択

３巡の融合のそれぞれから生成されたハイブリドーマ（１０の融合に由来する合計２９９個のハイブリドーマ）を、まずｆｌＴａｕへの結合についてアッセイし、選択されたハイブリドーマをｐＴａｕ及びオリゴマー化Ｔａｕへの結合について追加でアッセイした。この目的は、Ｔａｕ及び翻訳後修飾されたＴａｕ（リン酸化またはオリゴマーＴａｕなど）に同等に良好に結合する抗体を選択することであった。このために、ハイブリドーマ上でアッセイを実行して、最良のｐａｎＴａｕ特性を選択した。抗体結合領域及び特異的Ｔａｕエピトープを決定するために、まず異なるＴａｕ断片、次いで、最長のヒトＴａｕアイソフォームの全４４１個のアミノ酸（ａａ）配列に及ぶ、１５ｍｅｒアミノ酸長の重複Ｔａｕペプチドのライブラリを使用して、結合領域を決定した。異なる翻訳後修飾形態のＴａｕ、及びヒトに存在する６つの異なるヒトＴａｕアイソフォーム全てへの結合を最大化する目的で、Ｔａｕの所定の領域に結合する抗体の群を意図的に回避した。

【０３９７】

３連の融合は、１３３個のサブクローニング安定ハイブリドーマの生成をもたらし、それらを最良のｐａｎＴａｕ特性についてスクリーニングした。異なるスクリーニングアッセイの組み合わせを使用して、ｐａｎＴａｕ抗体に好ましい特性を有する抗体ハイブリドーマの数を狭めた。ｆｌＴａｕ及びｐＴａｕ結合を比較するために、９０個のハイブリドーマをアッセイし、２４個のハイブリドーマの結果を図１Ａ～Ｆに示す。最初のスクリーニングは、アルツハイマー病（ＡＤ）及び他のタウオパチーにおいて高密度のリン酸化されている残基を有することが知られるＴａｕの領域に結合する抗体の選択を回避するために、Ｔａｕ断片を使用して実行されたため、試験されたほとんどの抗体は、このＥＬＩＳＡによって決定されるものと同様の結合特性で、ｆｌＴａｕ及びｐＴａｕの両方に結合した。

【０３９８】

いくつかの実施形態において、ｐａｎＴａｕ抗体が、一方または他方に対する強い優先度なく、Ｔａｕのモノマー形態及びオリゴマー形態の両方に結合することが望ましい。捕捉ＥＬＩＳＡを設定して、抗体がｆｌＴａｕのモノマー形態及びオリゴマー形態の両方に結合したかどうかを決定した。捕捉モードで実行したＥＬＩＳＡは、予備オリゴマー化Ｔａｕのオリゴマー立体構造、及びモノＴａｕのモノマー状態を、標的がＥＬＩＳＡレート上に固定化される直接または間接ＥＬＩＳＡとして実行した場合よりも、良好に保存する。

【０３９９】

２つの形態のＴａｕの結合を、試験される９０個全ての抗体と直接比較することによって、各アッセイを実行した。いずれかのオリゴＴａｕへの好ましい結合を有することが知られる抗体、またはＴａｕの２つの形態を区別しない抗体を、各アッセイにおいて対照として使用した。１８個のハイブリドーマの結果を、図２Ａ～Ｅに示す。

【０４００】

高密度の潜在的なｐＴａｕ残基（Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、及びＴｙｒ）を有する領域に結合する抗体が回避され得るため、エピトープのマッピングは、良好なｐａｎＴａｕ特性を有する抗体の選択にとって重要である。ヒトＴａｕの６つ全てのアイソフォームへの結合もまた、ｐａｎＴａｕ抗体の選択基準として使用した。それぞれがヒトＴａｕの完全長に及ぶ１５個のアミノ酸（ａａ）のアミノ酸を有し、６ａａ残基の重複及び９ａａのオフセットを有する、４９個のペプチドのライブラリを使用して、最初に選択された抗体のｐａｎＴａｕエピトープを改善された精度で検証し、決定した。残基数は、ヒトＴａｕの最長のアイソフォーム（４４１ａａ）に基づく。１／１０の高い希釈度で非精製抗体を使用して、全てのペプチドに対する結合対非結合を検証した。既にＥＬＩＳＡによって選択した１１２個のハイブリドーマからの抗体のスクリーニングは、２０個の異なるＴａｕエピトープ

への結合を示した（表４）。
表４：抗体のＴａｕエピトープ

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

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

76B4－H7	10－24
123E9－B3	19－33
15C6－A7	19－33
19F8－B1	19－33
24A11－D5	19－33
63H3－B2	19－33
63H3－D8	19－33
64B9－E11	19－33
64B9－F12	19－33
45D2－C9	19－33
45D2－F4	19－33
72E12－B2	19－33
72G10－A7	19－33
72G10－B6	19－33
123E9－A1	19－42
19F8－C11	19－42
7A11－C12	19－42
89F4－A2	28－42
89F4－A1	28－44
12A10－E8	37－51
55E7－B12	37－51
72E12－H9	37－51
55E7－F11	37－51
30D12－B5	64－78
21C1－D8	64－78
21C1－G6	64－78
30D12－F6	64－78
31A3－A4	64－78
31A3－A7	64－78
77D1－D2	64－78
77D1－E6	64－78
78F3－E7H7	118－132
126H12－G6	136－150
126H12－H7	136－150
22G7－C9	154－168
22G7－G9	154－168
111B8－C4	163－177
111B8－F10	163－177
66F5－A1	172－177
66F5－F2	172－177
71H8－A1	190－204
71H8－D6	190－204
83E10－D10	190－204
83E10－D6	190－204
126F11－B3	217－231
126F11－G11	217－231，335－357
93A8－C9	397－411
93A8－D2	397－411

【０４０１】

ヒトＴａｕアイソフォーム選択性

エクソン１～４によってコードされるＴａｕの領域にマップされたエピトープを有する抗体を、３つのヒトＴａｕアイソフォームに対する、正及び負の選択性についてアッセイした。０Ｎ－、１Ｎ－、及び２Ｎ－Ｔａｕを使用して間接またはサンドイッチＥＬＩＳＡを実施し、ヒトＴａｕアイソフォーム結合選択性を検証した（図２５及び２６）。割り当てられたエピトープによって示されるように、残基３７～５１に結合する抗体（１２Ａ１０－Ｅ８、５５Ｅ７－Ｂ１２、５５Ｅ７－Ｆ１１、及び７２Ｅ１２－Ｈ９）は、１Ｎ－または２Ｎ－Ｔａｕのいずれかであるアイソフォームに対して選択的であるが、残基６４～７８（３０Ｄ１２－Ｂ５、３０Ｄ１２－Ｆ６、２１Ｃ１－Ｄ８、２１Ｃ１－Ｇ６、３１Ａ３－Ａ４、３１Ａ３－Ａ７、７７Ｄ１－Ｄ２、及び７７Ｄ１－Ｅ６）、７３～８７（３０Ａ１－Ｃ９及び３０Ａ１－Ｄ１１）、８２～９６（２８Ｆ５－Ｇ８）、または９１～１０５（２１１Ｇ６－Ｂ６）に結合する抗体は、２Ｎ－Ｔａｕに対して選択的である。これらの抗体のいずれも０Ｎ－Ｔａｕに結合しなかった。領域内のエピトープにマップされた全ての他の抗体は、ヒトＴａｕの３つ全てのアイソフォームに結合した。

【０４０２】

ｆｌＴａｕへの親和性測定のために、Ｂｉａｃｏｒｅ機器上でＳＰＲを使用して抗体を測定し、K_Dを決定した。抗ＩｇＧチップ上に抗体を固定化し、ｆｌＴａｕを標的分析物として使用することによって、Ｂｉａｃｏｒｅ親和性測定を行った。ある特定の抗体の結果を表５に示す。ｆｌＴａｕへの親和性について測定された抗体のうち、４７個の抗体が２０ｎＭよりも良好な親和性を有し、そのうち３５個の抗体が５ｎＭ未満のK_Dを有し、抗体３７Ｄ３－Ｈ９が１ｎＭのK_D（親和性）を有した。

表５：ｆｌＴａｕへの親和性

抗体	K_D（ｎＭ）
３７Ｄ３－Ｈ９	1
５４Ｃ１－Ｈ１１	１．５
１２３Ｅ９－Ａ１	１．８
９４Ｂ２－Ｃ１	１．９
２４Ａ１１－Ｄ５	2
１１３Ｆ５－Ｆ７	２．４
８９Ｆ４－Ａ１	２．９
１９Ｆ８－Ｂ１	２．９
６１Ｅ７－Ｃ４	３．３
１２６Ｆ１１－Ｇ１１	４．２
２６Ｃ１－Ｃ８	４．３
９３Ａ８－Ｄ２	４．３
３７Ｅ８－Ｂ４	４．４
６１Ｅ７－Ｂ１１	４．８
１２５Ｂ１１－Ｈ３	6
５４Ｃ１－Ｃ３	６．８
９４Ｂ２－Ｂ１２	４．５
１２７Ｇ７－Ａ５	3
６３Ｈ３－Ｄ８	０．５
６４Ｂ９－Ｆ１２	2
７Ａ１１－Ｃ１２	０．５
１２Ａ１０－Ｅ８	０．８
５２Ｆ６－Ｂ３	１１
４９Ｇ１０－Ｆ４	1
６５Ｂ１－Ａ２	０．８
７４Ｈ１０－Ａ３	4
８３Ｅ１０－Ｄ６	０．４
１２６Ｆ１１－Ｂ３	２．２
２３１Ｇ３－Ｆ１０	０．２

抗体	K_D（ｎＭ）
３Ａ４－Ｈ４	７．８
５２Ｆ６－Ｆ１１	８．４
３Ａ４－Ａ１２	１０．１
４４Ｂ７－Ｂ１	１４．７
３Ｈ１０－Ｅ１２	１９．４
１０Ａ１－Ｄ８	１９．６
５２Ｆ２－Ｅ８	２６
１９Ｈ６－Ｆ７	３９
３４Ｈ４－Ｆ５	４３
１９Ｈ６－Ａ１	５６
３４Ｈ４－Ｂ１０	６９
１７Ｇ１２－Ｃ１１	１１８
４５Ｈ１２－Ｃ４	１３９
１７Ｇ１２－Ｄ５	１６１
６１Ｈ１０－Ｈ３	１７７
１１Ｅ１０－Ｃ３	３９９
７２Ｅ１２－Ｈ９	2
３０Ｄ１２－Ｂ５	2
７７Ｄ１－Ｄ２	０．５
３０Ａ１－Ｃ９	０．６
２８Ｆ５－Ｇ８	1
３３Ｇ９－Ａ１１	１４
７４Ｈ１０－Ｃ３	8
７８Ｆ３－Ｅ７Ｈ７	６．７
２２Ｇ７－Ｃ９	３６
７１Ｈ８－Ｄ６	０．８
８３Ｅ１０－Ｄ１０	０．４
２１１Ｇ６－Ｂ６	４．７
３０７Ｈ３－Ｅ８	1

【０４０３】

６つ全てのヒトＴａｕのアイソフォームへの、選択された抗体の結合を検証するために、ＳＤＳ－ＰＡＧＥに６つ全てのアイソフォームを含有する組み換えＴａｕラダーを泳動させ、３つの選択されたＴａｕ抗体を使用してウェスタンブロット（ＷＢ）を行った。３つ全てのｐａｎＴａｕ抗体が、６つ全てのＴａｕアイソフォームに結合する（図３）。更に、３人のＡＤ及び２人の同年齢対照に由来する脳ホモジネートを、比較のために同時に泳動させた。予想通り、マッピングされたエピトープに基づいて、このアッセイにおいて

試験された３つ全ての抗体が、６つ全てのＴａｕアイソフォームへの結合を示した。ヒトＡＤドナーと対照ドナーの間の帯域パターンにおいて観察される差は、ＡＤ対象において存在することが予想される、より大きなリン酸化及び／またはＳＤＳ安定Ｔａｕ凝集を表し得る。

【０４０４】

ヒトアルツハイマー病（ＡＤ）試料及び対照試料を、非変性ＥＬＩＳＡ捕捉アッセイにおいて更に泳動させて、ヒト脳内におけるＴａｕへの結合を検証した。２人のＡＤ対象及び２人の非ＡＤ同年齢対照対象に由来する、可溶性Ｔａｕについて処理した試料ライセートを、８つの希釈度で泳動させ、３つの抗体を試験した（図４Ａ～Ｃ）。

【０４０５】

２７個のハイブリドーマ（Ａｎｔｉｔｏｐｅ，Ｕｎｉｔｅｄ　Ｋｉｎｇｄｏｍ）について、抗体可変鎖配列を決定した。ある特定の重鎖及び軽鎖可変ドメインならびに超可変領域（ＨＶＲ）のタンパク質配列を、配列表に示す。

【０４０６】

実施例３：抗Ｔａｕ抗体の特性評価

遺伝子合成、及び結果として生じるＤＮＡの、マウスＩｇＧ２ａ（重鎖）及びマウスカッパ（軽鎖）哺乳動物発現ベクターへのサブクローニングによって、抗体重鎖及び軽鎖を構築した。重鎖及び軽鎖プラスミドの一過性同時トランスフェクションによって、抗体をＣＨＯ細胞及び２９３Ｔ細胞中で発現させ、親和性樹脂ＭａｂＳｅｌｅｃｔＳｕｒｅ（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）で精製した。マウスＩｇＧ捕捉キット及びＳｅｒｉｅｓ　Ｓ　ＣＭ５チップを使用するＢｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００表面プラズモン共鳴機器上で、精製された組み換え抗体を、Ｔａｕモノマータンパク質への結合についてスクリーニングした。１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．０５％のＴｗｅｅｎ２０（泳動緩衝液、ＨＢＳＰ）中に希釈したｍＩｇＧ２ａ形式の抗体を、１０μＬ／分の流量を使用して、１μｇ／ｍＬの濃度で３０もしくは４５秒間（抗体２６Ｃ１、９４Ｂ２－Ｃ１、５２Ｆ６－Ｆ１１．ｖ１、５２Ｆ６－Ｆ１１．ｖ２、１１Ｅ１０－Ｂ８、５５Ｅ７－Ｆ１１、１２５Ｂ１１－Ｈ３、１２３Ｅ９－Ａ１、３０Ｇ１－Ｂ２、６６Ｆ５－Ａ１、８９Ｆ４－Ａ１、９３Ａ８－Ｄ２及び１２６Ｆ１１－Ｇ１１）、または０．１μｇ／ｍＬの濃度で７０もしくは１５０秒間（抗体１９Ｈ６－Ｆ７、３Ａ４－Ｈ４、５４Ｃ１－Ｈ１１、及び３７Ｄ３－Ｈ９）捕捉した。３０μＬ／分の流量と、抗体２６Ｃ１及び９４Ｂ２では１６、３１、６３、１２５、１２５、２５０、及び５００ｎＭ、抗体５２Ｆ６－Ｆ１１．ｖ１及び５２Ｆ６－Ｆ１１．ｖ２では１６、３１、６３、１２５、１２５、２５０、５００、及び１０００ｎＭ、抗体１１Ｅ１０－Ｂ８、５５Ｅ７－Ｆ１１、及び１２５Ｂ１１－Ｈ３では６、１９、５６、５６、１６７、及び５００ｎＭ、抗体１２３Ｅ９－Ａ１、３０Ｇ１－Ｂ２、６６Ｆ５－Ａ１、８９Ｆ４－Ａ１、９３Ａ８－Ｄ２、及び１２６Ｆ１１－Ｇ１１では５、１６、４９、１４８、１４８、４４４、１３３３、及び４０００ｎＭ、１９Ｈ６－Ｆ７では０．４、１．６、６．３、２．５、１００、及び４００ｎＭ、ならびに３Ａ４－Ｈ４、５４Ｃ１－Ｈ１１、及び３７Ｄ３－Ｈ９では０．２、０．８、４、４、２０、及び１００ｎＭの濃度を使用して、ＨＢＳＰ中のＴａｕモノマーの結合を２５℃で監視した。会合及び解離時間を、それぞれ１８０～４８０秒間及び３００～６００秒間監視した。高い親和性（表６）及びＣＤＲ中のＮＸＳ／Ｔグリコシル化モチーフの不在のため、抗体３７Ｄ３－Ｈ９を更なる分析のために選択した。

表６：ヒトＴａｕモノマーへのマウス抗体のK_D（ｎＭ）示されるデータは、１：１の結合モデルの結果を表す。

抗体	K_D（ｎＭ）	k_{on}（１／Ｍｓ）	k_{off}（１／ｓ）
２６Ｃ１	１７	4×10^{4}	7×10^{-4}
９４Ｂ２－Ｃ１	6	5×10^{4}	3×10^{-4}
５４Ｃ１－Ｈ１１	０．６	3×10^{5}	2×10^{-4}
３Ａ４－Ｈ４	１２	3×10^{4}	3×10^{-4}
３７Ｄ３－Ｈ９	１．６	1×10^{5}	1×10^{-4}
１９Ｈ６－Ｆ７	１０	2×10^{5}	2×10^{-3}
１１Ｅ１０－Ｂ８	１０８	2×10^{5}	2×10^{-2}
５５Ｅ７－Ｆ１１	１７１	2×10^{5}	4×10^{-2}
１２５Ｂ１１－Ｈ３	5	5×10^{4}	3×10^{-4}
１２３Ｅ９－Ａ１	５２	4×10^{5}	2×10^{-2}
３０Ｇ１－Ｂ２	２０	4×10^{5}	8×10^{-3}
６６Ｆ５－Ａ１	１０５	8×10^{4}	8×10^{-3}
８９Ｆ４－Ａ１	２７	3×10^{5}	7×10^{-3}
９３Ａ８－Ｄ２	6	3×10^{5}	2×10^{-3}
１２６Ｆ１１－Ｇ１１	3	2×10^{6}	4×10^{-3}
５２Ｆ６－Ｆ１１．ｖ１	１５	5×10^{4}	7×10^{-4}
５２Ｆ６－Ｆ１１．ｖ２	5	7×10^{4}	4×10^{-4}

【０４０７】

３７Ｄ３－Ｈ９は、Ｔａｕタンパク質に結合する際の結合活性を示す。

Ｂｉａｃｏｒｅ Ａｍｉｎｅ Ｃｏｕｐｌｉｎｇ Ｋｉｔ（ＧＥ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して、ヒトモノマーＴａｕタンパク質をＢｉａｃｏｒｅ Ｓｅｒｉｅｓ Ｓ ＣＭ５チップに共有結合的にカップリングし、およそ１２８ＲＵのレベルの固定化をもたらした。それぞれ３００秒間の５つの会合期間を有する単一サイクル動態実験形式、ならびに１、２、４、８、及び１６ｎＭ（ＩｇＧ）または５、１０、２０、４０、及び８０ｎＭ（Ｆａｂ）の抗体濃度を使用して、Ｆａｂ形式及びＩｇＧ形式の両方における３７Ｄ３－Ｈ９の直接結合を監視した。解離を７２００秒間（Ｆａｂ）または１４４００秒間（ＩｇＧ）監視した。解離速度の値を、１：１の結合モデルをデータにフィットさせることによって計算した。計算された解離速度は、３７Ｄ３－Ｈ９ Ｆａｂでは5.0×10^{-4}及び３７Ｄ３－Ｈ９ ＩｇＧでは1.1×10^{-5}であり、４５倍の差異であった。図５は、Ｆａｂ（左パネル）及びＩｇＧ（右パネル）の解離速度の差異を図示し、３７Ｄ３－Ｈ９ ＩｇＧが結合活性を示すことを示す。

【０４０８】

実施例４：抗Ｔａｕ抗体のヒト化

抗体ＣＤＲ及び選択された可変領域フレームワーク残基を、ヒト抗体コンセンサスフレームワーク上に移植することによって、抗体３７Ｄ３－Ｈ９をヒト化した（Ｄｅｎｎｉｓ，Ｍ．Ｓ．（２０１０）．ＣＤＲ ｒｅｐａｉｒ：Ａ ｎｏｖｅｌ ａｐｐｒｏａｃｈ ｔｏ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｈｕｍａｎｉｚａｔｉｏｎ．Ｉｎ Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ａｎｄ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｉｎｇ，Ｓ．Ｊ．Ｓｈｉｒｅ，Ｗ．Ｇｏｍｂｏｔｚ，Ｋ．Ｂｅｃｈｔｏｌｄ－Ｐｅｔｅｒｓ ａｎｄ Ｊ．Ａｎｄｙａ，ｅｄｓ．（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ），ｐｐ．９－２８）。コンセンサスＶＨ３、Ｖκ２及びＶκ１フレームワーク上への移植を評価した。重鎖移植片は、４９位（Ｋａｂａｔ番号付け方式）のマウス残基を含んだ。Ｖκ２移植片は、フレームワーク２位及び４位のマウス残基を含んだ。Ｖκ１移植片は、フレームワーク２位、４位、及び４３位のマウス残基を含んだ。遺伝子合成、及びヒトＩｇＧ１またはＩｇＧ４及びカッパ鎖哺乳動物発現ベクターへのサブクローニングによって、ヒト化変異形を構築した。ＣＨＯ細胞への、重鎖及び軽鎖プラスミドの同時トランスフェクションによって、抗体を発現させ、親和性樹脂ＭａｂＳｅｌｅｃｔ Ｓｕｒｅで精製した。ＢｉａｃｏｒｅヒトＩｇＧ捕捉キット、Ｓｅｒｉｅｓ Ｓ ＣＭ５チップ及びＢｉａｃｏｒｅ Ｔ２００機器を使用して、ヒト化変異形をヒトＴａｕモノマーへの親和性についてスクリーニングした。抗体を２μｇ／ｍＬまで希釈し、１０μＬ／分で１５秒間捕捉した。３０μＬ／分の流量で、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．０５％のＴｗｅｅｎ２０（泳動緩衝液、ＨＢＳＰ）中の１００、３３、１１、及び３．７ｎＭのヒトＴａｕモノマーの会合及び解離を、それぞれ１８０秒間及び６００秒間監視した。結果に、１：１の結合モデルを適用した（表７）。

表７：モノマーヒトＴａｕのヒト化変異形の親和性スクリーニング

抗体変異形	軽鎖フレームワーク	K_D（ｎＭ）
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１	カッパ１	４．１
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２	カッパ１	５．６
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３	カッパ１	８．８
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ４	カッパ１	８．２
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５	カッパ２	１．９
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ６	カッパ２	３．５
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ７	カッパ２	２７．０
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ８	カッパ２	１０．２
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ９	カッパ２	１３．２
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１０	カッパ２	１４．３
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１１	カッパ２	７４．８
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１２	カッパ２	２１．６
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１３	カッパ２	９．０
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１４	カッパ２	１０．８
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１５	カッパ２	１９．０
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１６	カッパ２	２７．２
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１７	カッパ２	８．１
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１８	カッパ２	１３．４
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１９	カッパ２	５５．７
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２０	カッパ２	３６．９
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２１	カッパ２	３８．１
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２２	カッパ２	３６．６
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２３	カッパ２	８１．１
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２４	カッパ２	５６．６

【０４０９】

表面プラズモン共鳴によって、追加の抗体濃度及びより長い会合／解離時間で、抗体変異形ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１、ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２、ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５及びｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ６を更に特性評価した。これらの変異形を、より広い範囲のヒトＴａｕモノマー濃度（１．２、３．７、１１．１、１１．１、３３．３、１００ｎＭ）ならびに増加した会合（３００秒間）及び解離（１２００秒間）期間で分析した。結果に、１：１の結合モデルを適用した（表８）。

表８：表面プラズモン共鳴による、ヒトＴａｕへの、選択された変異形の結合動態の詳細な分析

抗体変異形	軽鎖フレームワーク	K_D（ｎＭ）
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１	カッパ１	１．１ｎＭ，１．０ｎＭ
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２	カッパ１	１．２ｎＭ
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５	カッパ２	０．８ｎＭ
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ６	カッパ２	１．４ｎＭ

【０４１０】

ＹＴＥ（Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ）変異を、特定のＩｇＧ４抗体に組み込んだ。Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、及びＴ２５６Ｅ（ＹＴＥ）などのＦｃ受容体新生児（ＦｃＲｎ）結合ドメイン変異が、ＦｃＲｎ結合を増加させ、したがって、抗体の半減期を増加させるために説明されている。米国公開特許出願第２００３／０１９０３１１号及びＤａｌｌ'Ａｃｑｕａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８１：２３５１４－２３５２４（２００６）を参照されたい。

【０４１１】

抗体１２５Ｂ１１－Ｈ３を、ＶＨ３及びＶκ１コンセンサスフレームワーク上にヒト化した。重鎖移植片は、７８位（Ｋａｂａｔ番号付け方式）のマウス残基を含んだ。Ｖκ１移植片は、フレームワーク４３位及び８７位のマウス残基を含んだ。１１３Ｆ５－Ｆ７の軽鎖もまた、フレームワーク４３位及び８７位の追加のマウス残基を有して、Ｖκ１フレームワーク上にヒト化した。ヒト化変異形重鎖（１２５Ｂ１１）及び軽鎖（１２５Ｂ１１及び１１３Ｆ５－Ｆ７）を、複数の組み合わせで同時トランスフェクトし、上記の９６ウェル形式で精製した。次いで、ＢｉａｃｏｒｅヒトＩｇＧ捕捉キット、Ｓｅｒｉｅｓ　ＳＣＭ５チップ、及びＢｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００機器を使用して、ヒト化変異形をヒトＴａｕモノマーへの親和性についてスクリーニングした。抗体を２μｇ／ｍＬまで希釈し、１０μＬ／分で１５秒間捕捉した。４０μＬ／分の流量で、ＨＢＳＰ中の０、１００、及び５００ｎＭのヒトＴａｕモノマーの会合及び解離を、それぞれ１８０秒間及び３００秒間監視した。結果に、１：１の結合モデルを適用した（表９）。

表９：表面プラズモン共鳴による、１２５Ｂ１１－Ｈ３及び１１３Ｆ５－Ｆ７ヒト化変異形のスクリーニング

K_D（ｎＭ）のスクリーニング		１２５Ｂ１１重鎖ヒト化変異形					
		ＨＣ１	ＨＣ２	ＨＣ３	ＨＣ４	ＨＣ５	ＨＣ６
１２５Ｂ１１軽鎖ヒト化変異形	ＬＣ１	１６，１９	１８	１８	１５	８５	－
	ＬＣ２	２０	２０	１９	１４	－＊	ＮＴ
	ＬＣ３	２１	２３	２０	１５	－	－
	ＬＣ４	２３	２２	２０	１７	＞１００	＞１００
１１３Ｆ５－Ｆ７軽鎖ヒト化変異形	ＬＣ１	５７	６１	５４	４４	－	－
	ＬＣ２	６７	６８	５５	４７	－	－
	ＬＣ３	６１	６４	５４	４７	＞１００	－
	ＬＣ４	７１	７７	６５	５１	－	－

＊Ｔａｕモノマーへの最小結合。
ＮＴ、試験せず。

【０４１２】

親和性スクリーニングに基づいて、高解像度動態分析のために、変異形ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ１７（ＨＣ３＋ＬＣ１）、ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ２６（ＨＣ４＋ＬＣ２）、及びｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ２８（ＨＣ４＋ＬＣ４）を選択した（表１０）。抗体９４Ｂ２－Ｃ１を、ＶＨ１及びＶκ２フレームワーク上にヒト化した。重鎖移植片はまた、２８、２９、６７、６９、７１、及び７３位（Ｋａｂａｔ番号付け方式）のマウス残基も含んだ。Ｖκ２移植はまた、フレームワーク２、３６、及び４６位のマウス残基も含んだ。８つの重鎖と８つの軽鎖との組み合わせを発現させ、精製し、上記の１２５Ｂ１１について記載される表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によってスクリーニングした。ＳＰＲスクリーニングの結果を、表１１に示す。変異形ｈｕ９４Ｂ２．ｖ１０５（重鎖変異形９４Ｂ２．ＨＣ１、軽鎖変異形９４Ｂ２．ＬＣ１３）を、詳細なＳＰＲ特性評価のために選択した（表１１）。

表１０：選択されたヒト化抗Ｔａｕ抗体変異形の動態データ

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

表11：表面プラズモン共鳴による、94B2ヒト化変異形のスクリーニング

K_D（nM）のスクリーニング		94B2軽鎖ヒト化変異形：							
		LC9	LC10	LC11	LC12	LC13	LC14	LC15	LC16
94B2重鎖ヒト化変異形：	HC1	3.8*	§	91.5	§	4.1¶	§	104.0	§
	HC2	5.7	§	89.6	§	7.4	NT	99.6	§
	HC3	2.0	§	69.3	§	3.8	§	64.1	§
	HC4	61.9	§	§	§	64.1	§	§	§
	HC5	2.7	§	62.6	§	4.0	§	72.6	§
	HC6	0.9	§	70.1	§	3.0	§	74.1	§
	HC7	52.9	§	§	§	57.8	§	§	§
	HC8	1.0	§	44.3	§	2.4	§	51.5	§

＊n＝3回の反復の平均。

¶ hu94B2.v105.

§観察されたTauモノマーへの最小結合。

NT、試験せず。

【０４１３】
実施例５：ヒト化抗Ｔａｕ抗体の安定性分析
化学的不安定性の特定
抗体試料に熱応力をかけて、産生物の保存期間にわたる安定性を模倣した。試料を、２０ｍＭのアセテート緩衝液（ｐＨ５．５）またはリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）へと緩衝液交換し、１、ｇ／ｍＬの濃度に希釈した。１ｍＬの試料に４０℃で２週間応力をかけ、２番目を対照として－７０℃で保管した。次いで、トリプシンを使用して両方の試料を消化して、液体クロマトグラフィー（ＬＣ）－質量分析法（ＭＳ）分析を使用して分析され得るペプチドを作製した。試料中の各ペプチドについて、ＬＣからの保持時間、ならびに高解像度精密質量及びペプチドイオン断片化情報（アミノ酸配列情報）を、ＭＳにおいて取得した。抽出イオンクロマトグラム（ＸＩＣ）を、±１０ｐｐｍのウィンドウにおけるデータ組から目的とされるペプチド（天然及び修飾ペプチドイオン）について行い、ピークを統合して、面積を決定した。（修飾ペプチドの面積）を（修飾ペプチドの面積＋天然ペプチドの面積）で除し、１００を乗ずることによって、各試料に対する修飾の相対的パーセンテージを計算した。次いで、対照（ｔ＝０）試料と応力をかけた（ｔ＝２週間）試料の間のこれらの相対的パーセンテージを比較した。示されるパーセンテージは、応力をかけた（ｔ＝２週間）値から対照（ｔ＝０）値を引いたものを表す。抗体ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１及びｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５の脱アミド化分析は、軽鎖ＣＤＲ－１内の配列$N^{28}G^{29}N^{30}$（Ｋａｂａｔ番号付け）が脱アミド化を受けやすいという観察をもたらした。脱アミド化$N^{28}G^{29}N^{30}$の増加は、ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１では１６．５％、及びｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５では１１％であることが見出された。

【０４１４】
抗原に結合する抗体に対する脱アミド化の影響
ヒトＴａｕへの親和性に対するN^{28}脱アミド化の影響を評価するために、広く分離されたN^{28}脱アミド化状態を有する２つの試料を得ることが望ましかった。Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐを、リン酸緩衝食塩水（ｐＨ７．４）中１ｍｇ／ｍＬの濃度で、４０℃で２週間インキュベートした。$N^{28}G^{29}$モチーフの脱アミド化を、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して測定した。ｔ＝２週間の応力をかけた試料は、ｔ＝０の応力をかけていない試料と比較して、４３．１％の増加脱アミド化を有した。ＧＥ　ＢｉａｃｏｒｅヒトＩｇＧ捕捉キット及びＳｅｒｉｅｓ　Ｓ　ＣＭ５チップを使用する表面プラズモン共鳴（Ｂｉａｃｏｒｅ）によって、応力をかけた抗体及び応力をかけていない抗体を、Ｔａｕ結合について分析した。ｈＩｇＧを、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．０５％のＴｗｅｅｎ２０（泳動緩衝液、ＨＢＳＰ）中、２μｇ／ｍＬまで希釈し、１０μＬ／分の流量で１５秒間（ｔ０試料）または１７秒間（ｔ２試料）捕捉した。３０μＬ／分の流量、３００秒間の会合相、及び１８００秒間の解離相を使用して、ＨＢＳＰ中、０、３．１、６．３、１２．５、２５、２５、５０、及び１００ｎＭの濃度で注入されたヒトＴａｕモノマーの動態データを収集した。サイクル間に、１０μＬ／分での３Ｍの塩化マグネシウムの３０秒間の注入を使用して、表面を再生させた。「ＲＩ」パラメータの局所フィッティングを含む機器初期設定を使用して、１：１の結合モデルをデータにフィットさせた。図６及び表１２に示す結果は、この実験では、応力をかけた抗体が応力をかけていない抗体よりも大きなレベルで固定化したものの、（パラメータＲｍａｘの大きさによって表される）Ｔａｕ結合シグナルの大きさは著しくより低かったことを示す。捕捉レベルの差異のＲｍａｘ値を正規化した後、応力をかけた（ｔ＝２週間）試料は、応力をかけていない試料のおよそ半分の総Ｔａｕ結合能力を示すようであった（正規化Ｒｍａｘの５６％の低減によって示される）。計算された親和性は、変化しないようであった。つまり、この分析では、ｔ＝０の試料とｔ＝２週間の試料の間のK_Dの差異は、２％未満であった（ｔ＝０及びｔ＝２週間について、K_D＝０．７ｎＭ）。この結果は、有意に低減した高親和性抗体の集団を含有するｔ＝２週間の試料と一貫する。
表１２：表９：表面プラズモン共鳴による、モノマーＴａｕへの、応力をかけた及び応力

をかけていないｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５試料の相対的結合

ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ試料	リガンドレベル（ＲＵ）	Ｒｍａｘ（ＲＵ）	正規化Ｒｍａｘ（＝Ｒｍａｘ／リガンドレベル）	正規化Ｒｍａｘの変化
対照（ｔ＝０）	１０２．９	４７．７	０．４６	該当なし
応力をかけたもの（ｔ＝２週間）	１４６．８	３０．２	０．２１	－５６％

【０４１５】

抗原に結合する抗体に対する、脱アミド化の影響及び「正規化Ｒｍａｘ」の計算

アスパラギン脱アミド化が、アスパラギン酸及びイソアスパラギン酸産生物をもたらすことが予想されることを仮定して（Ｂｉｓｃｈｏｆｆ　Ｒ．＆Ｋｏｌｂｅ　Ｈ．Ｖ．Ｊ．（１９９４）．Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔ．５，６６２，ｐ２６１－２７８）、ヒトＴａｕモノマーの親和性に対する、N^{28}をD^{28}（変異形ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５Ｎ２８Ｄ）で置換する影響を分析した。Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００機器、ＧＥ　ＢｉａｃｏｒｅヒトＩｇＧ捕捉キット及びＣＭ５　Ｓｅｒｉｅｓ　Ｓチップを使用して、親和性を２５℃で評価した。ｈＩｇＧを、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．０５％のＴｗｅｅｎ２０（泳動緩衝液、ＨＢＳＰ）中、２μｇ／ｍＬまで希釈し、１０μＬ／分の流量で２２秒間捕捉した。３０μＬ／分の流量、３００秒間の会合相、及び６００秒間の解離相を使用して、ＨＢＳＰ中、０、６．３、１２．５、２５、２５、５０、１００、２００、及び４００ｎＭの濃度で注入されたヒトＴａｕモノマーの動態データを収集した。サイクル間に、１０μＬ／分での３Ｍの塩化マグネシウムの３０秒間の注入を使用して、表面を再生させた。１：１の結合モデルをデータにフィットさせ、動態分析を使用して、ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５及びｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５．３（本明細書においてｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５．Ｎ２８Ｄとも呼ばれる）の親和性を計算した。１：１のフィッティングに使用されるパラメータは、「ＲＩ」パラメータの局所フィッティングの機器初期設定を含んだ。結果を、図７及び表１３に示す。

【０４１６】

ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５Ｎ２８Ｄ変異形の計算されたK_Dは、同一の条件下で分析したｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５の１．５×10^{-9}Ｍ（平均、ｎ＝４の実験内決定）と比較して、１６０×10^{-9}Ｍであった。したがって、N^{28}のD^{28}への転換は、親和性の１００倍超の低減を引き起こす。ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　Ｎ２８Ｄ変異形の比較的低い親和性、及び比較的急速な動態を仮定して、本発明者らは、N^{28}変異形とD^{28}変異形との混合物の動態分析は、より高い親和性集団によって支配されると、及びより低い親和性の変異形の存在は、正規化Ｒｍａｘの低減によって反映される可能性があると判断した。この判断を検証するために、抗体変異形ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５及びｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　Ｎ２８ＤのＴａｕ結合プロファイルを、等しい量でともに混合した２つの抗体のＴａｕ結合プロファイルと比較した。ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５単独と比較して、ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５とｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　Ｎ２８Ｄとの１：１の混合物は、正規化Ｒｍａｘの４５％の低減をもたらした（表１３）。本発明者らは、熱応力時の正規化Ｒｍａｘの変化は、応力をかけた試料中での高親和性抗体の集団の低減を示す可能性があると結論付けた。したがって、本発明者らは、正規化Ｒｍａｘの変化を使用して、ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９の変異形を安定性の改善についてスクリーニングすることができると判断した。

表１３：ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５の熱応力時、及びｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５と期待される脱アミド化産生物ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　Ｎ２８Ｄとの混合時に観察される正規

化Ｒｍａｘの変化

試料	K_D（ｎＭ）	Ｒｍａｘ（ＲＵ）	基準と比較した、正規化Ｒｍａｘの減少＊	所見
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ｈＩｇＧ１	１．５±０．２	７６．１±０．４	基準	４つの実験内分析の平均＋／－標準偏差
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　Ｎ２８Ｄ　ｈＩｇＧ１	１６０	８１．０	４％	
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　＆　ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　Ｎ２８Ｄ　ｈＩｇＧ１	２．０	４６．４	４５％	１：１の比率で混合した２つの抗体
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ，ｔ＝０	１．５	６８．８	３％	応力をかけた試料の対照
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ，ｔ＝２ｗｅｅｋｓ	１．５	３３．４	５４％	応力をかけた試料

＊正規化Ｒｍａｘ＝Ｒｍａｘ（ＲＵ）／リガンドレベル（ＲＵ）。基準抗体の正規化Ｒｍａｘ＝０．３３（４つの実験内決定の平均、標準偏差＜０．０１）。

【０４１７】

抗体の最適化及び選択

９０個の３７Ｄ３－Ｈ９変異形をＢｉａｃｏｒｅによって評価して、２週間、４０℃での熱応力期間のありまたはなしでの、それらの機能的安定性を比較した。変異形は、$N^{28}G^{29}N^{30}T^{31}$モチーフのほとんどの単一変異形、Ｇ２９Ａ変異を含有する二重変異、それらを水素結合残基に機能的に置換し得るＡｓｎ－２８及びＴｙｒ－３２の二重変異、ならびに元の３７Ｄ３－Ｈ９抗体中に存在する残基または対応する生殖細胞株残基変異形のいずれかとしての残基２、４、３３、及び９３の全ての可能な並べ替えを含んだ。更に、Ａｓｎ－２８残基の親和性または安定性に影響を与えない、残基１がＡｓｐまたはＧｌｕである文脈において変異を試験した。

【０４１８】

９６ウェル形式で、Ｅｘｐｉ２９３細胞の一過性トランスフェクションによって抗体を発現させ、５００μＬのＭＣＡ９６ヘッドを有するＴｅｃａｎ　ｆｒｅｅｄｏｍ　ＥＶＯ２００液体ハンドリングシステム上で自動化精製を実行した。簡潔には、２０μＬのＭａｂＳｅｌｅｃｔ　ＳｕＲｅ樹脂（Ｇｌｙｇｅｎ　Ｃｏｒｐ＆ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）でカスタム充填された先端カラムを使用して、１ｍＬの培養物中のＩｇＧを捕捉した。

１ＸＰＢＳ（ｐＨ７．４）で洗浄した後、ＩｇＧを１６０μＬの５０ｍＭリン酸（ｐＨ３）中に溶出させ、１２μＬの２０Ｘ　ＰＢＳ（ｐＨ１１）で中和した。ＭａｂＳｅｌｅｃｔ　ＳｕＲｅ先端カラムを０．１ＭのＮａＯＨ中で取り除き、１ＸＰＢＳ（ｐＨ７．４）で再生させて、最大１５回連続使用した。Ｈａｍｉｌｔｏｎ　Ｓｔａｒ液体ハンドリングロボットを使用して、９６ウェル形式の精製された抗体を０．１ｍｇ／ｍＬに正規化した。「応力前」試料をおよそ４℃で維持し、「応力後」試料をＰＣＲ機械内、４０℃で２週間インキュベートした。表面プラズモン共鳴動態実験を実行することによって、「応力前」及び「応力後」抗体調製物と変異形の機能的安定性を比較した。ＧＥ　ＢｉａｃｏｒｅヒトｌｇＧ捕捉キット及びＢｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００機器を使用して生成された、ヒト抗体捕捉ＣＭ５　Ｓｅｒｉｅｓ　Ｓチップを使用して、抗体を評価した。１５秒間の注入時間及び１０μＬ／分の流量を使用して、２μｇ／ｍＬまで希釈した抗体を固定化した。４０μＬ／分の流量使用時、２５℃での、０ｎＭ、２６．５ｎＭ、及び２６５ｎＭでのＴａｕモノマーへの結合を、１８０秒間の会合相の間、その後、３００秒間の解離相の間監視した。複数サイクル動態形式を使用して、試料を、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．０５％のＴｗｅｅｎ２０（ＨＢＳＰ）中に泳動させた。ＢＩＡｅｖａｌｕａｔｉｏｎソフトウェアを使用して、データを分析し、１：１の結合モデルにフィットさせた。結果として生じる親和性（K_D）値を、図８Ａ～Ｄに示す。（例えば、重要な残基の脱アミド化のために）親和性が損なわれた抗体が、ＩｇＧ捕捉レベル（「リガンドレベル」）には等しく寄与するが、測定されるＴａｕ結合にはより少ない寄与をすることが予想されるという理論的根拠、及びこれが実験的に導き出されるＲｍａｘの値に反映される理論的根拠を使用して、安定性指数もまた計算した。捕捉される各抗体の量の変化を説明するために、Ｒｍａｘを（「リガンドレベル」、つまり抗体捕捉中に固定化される応答単位によって測定される）抗体捕捉レベルについて正規化した。したがって、正規化Ｒｍａｘは、「リガンドレベル」（ｈＩｇＧ捕捉ステップ中に捕捉されたＲＵを表す評価結果、単位＝ＲＵ）で割った実験的Ｒｍａｘ（単位＝ＲＵ）として計算され、安定性指数は、本明細書において、正規化Ｒｍａｘ（応力後）を正規化Ｒｍａｘ（応力前）で割ったものとして計算される。

【０４１９】

選択された抗体を、ＣＨＯ細胞の一過性トランスフェクションによって発現させ、精製した。次いで、抗体に１ｍｇ／ｍＬで２週間応力をかけ、ＤＴＴ還元によるＲＣＭトリプシンペプチドマッピング、ＩＡＡキャッピング、及びｐＨ８．２消化を使用して、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって脱アミド化分析した。結果（表１４）は、変異形ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２８．Ａ４が、$N^{28}G^{29}N^{30}$モチーフ上の脱アミド化に対する感受性を低減したことを示した。残基は、Ａｓｎ－２８残基の側近に位置せず（図９）、Ｆ３３Ｌ変異がどのようにＡｓｎ－２８を安定化し得るかが明らかでないため、ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２８．Ａ４の脱アミド化の低減は予想外であった。

表１４：脱アミド化への応力試験におけるｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２８．Ａ４変異形の安定性

抗体		熱応力条件	軽鎖$N^{28}G^{29}N^{30}$の脱アミド化の増加
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１	ｈＩｇＧ１	アセテート緩衝液中４０℃、ｐＨ５．５	１６．５％
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５	ｈＩｇＧ１	アセテート緩衝液中４０℃、ｐＨ５．５	１１％
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２８．Ａ４	ｈＩｇＧ１	アセテート緩衝液中４０℃、ｐＨ５．５	N^{28}：２．８％ N^{30}：０．２％
		ＰＢＳ中３７℃、ｐＨ７．４	N^{28}：５．３％ N^{30}：ＮＤ
	ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	アセテート緩衝液中４０℃、ｐＨ５．５	N^{28}：０％ N^{30}：０％
		ＰＢＳ中３７℃、ｐＨ７．４	N^{28}：１０．４％ N^{30}：２．０％

【０４２０】

実施例６：ヒト化抗Ｔａｕ抗体選択及び特性評価

抗体選択及び特性評価：ヒトＴａｕタンパク質への結合

Ｂｉａｃｏｒｅ Ｔ２００機器、ＧＥ ＢｉａｃｏｒｅヒトＩｇＧ捕捉キット及びＣＭ５ Ｓｅｒｉｅｓ Ｓチップを使用して、選択された抗体の親和性を２５℃で評価した。ｈＩｇＧを、１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．０５％のＴｗｅｅｎ２０（泳動緩衝液、ＨＢＳＰ）中、０．２５μｇ／ｍＬまで希釈し、１０μＬ／分の流量で１５０秒間捕捉した。３０μＬ／分の流量、３００秒間の会合相、及び６００秒間の解離相を使用して、ＨＢＳＰ中、０、０．４、１．２、３．７、１１、１１、３３、及び１００ｎＭの濃度で注入されたヒトＴａｕモノマーの動態データを収集した。サイクル間に、１０μＬ／分での３ＭのＭｇＣｌの２回連続の３０秒間の注入を使用して、表面を再生させた。データを１：１の結合モデルにフィットさせた（表１５）。

表１５：選択されたヒト化抗Ｔａｕ抗体変異形の動態データ

抗体	アイソタイプ	K_D（ｎＭ）	k_{on}（１／Ｍｓ）	k_{off}（１／ｓ）
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２８．Ａ４	ｈＩｇＧ１	１．５	６．９×１０^{5}	１．１×１０$^{-3}$
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５	ｈＩｇＧ１	１．０	７．５×１０^{5}	０．８×１０$^{-3}$
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５	ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ	１．３	７．１×１０^{5}	０．９×１０$^{-3}$
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１	ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ	２．０	６．７×１０^{5}	１．３×１０$^{-3}$

【０４２１】

抗体特性評価：ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥフォーマットのヒトＴａｕタンパク質への結合

Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００機器、ＧＥ　ＢｉａｃｏｒｅヒトＦＡｂ捕捉キット及びＣＭ５　Ｓｅｒｉｅｓ　Ｓチップを使用して、親和性を２５℃で評価した。ｈＩｇＧを、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．０５％のＴｗｅｅｎ２０（泳動緩衝液、ＨＢＳＰ）中、０．５μｇ／ｍＬまで希釈し、１０μＬ／分の流量で１８０秒間捕捉した。３０μＬ／分の流量、３００秒間の会合相、及び６００秒間の解離相を使用して、ＨＢＳＰ中、０、０．４、１．２、３．７、１１、１１、３３、及び１００ｎＭの濃度で注入されたヒトＴａｕモノマーの動態データを収集した。サイクル間に、１０ｍＭのグリシン（ｐＨ２．１）の２回連続の６０秒間の注入を使用して、表面を再生させた。データを１：１の結合モデルにフィットさせた。動態データを表１６に示す。

表１６：表面プラズモン共鳴による、ヒトＴａｕへの、ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの結合動態

抗体	抗体調製物	K_D（ｎＭ）	k_{on}（１／Ｍｓ）	k_{off}（１／ｓ）
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ２８．Ａ４ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	調製物１	１．４	６×１０^{5}	９×１０$^{-4}$
	調製物２	１．４	６×１０^{5}	９×１０$^{-4}$

【０４２２】

抗体特性評価：カニクイザルＴａｕタンパク質への結合

Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００機器、ＧＥ　ＢｉａｃｏｒｅヒトＩｇＧ捕捉キット及びＣＭ５　Ｓｅｒｉｅｓ　Ｓチップを使用して、親和性を２５℃で評価した。ｈＩｇＧを、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．０５％のＴｗｅｅｎ２０（泳動緩衝液、ＨＢＳＰ）中、２μｇ／ｍＬまで希釈し、１０μＬ／分の流量で１５秒間

捕捉した。１．２～１００ｎＭの間の最低５つの異なる非ゼロ濃度（１つの反復濃度）で注入されたヒトＴａｕモノマーの動態データを収集した。３０μＬ／分の流量、３００秒間の会合相、及び６００秒間の解離相を使用して、動態を評価した。サイクル間に、１０μＬ／分の流量で、３Ｍの塩化マグネシウムの３０秒間の再生注入を実行した。結果を１：１の結合モデルにフィットさせた。動態データを表１７に示す。

表１７：モノマーカニクイザルＴａｕのヒト化抗Ｔａｕ抗体の親和性

抗体	リガンドレベル（ＲＵ）	Ｒｍａｘ（ＲＵ）	K_D（ｎＭ）	k_{on}（１／Ｍｓ）	k_{off}（１／ｓ）
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４	１１３．９	６２．６	０．７	17×10^{5}	1×10^{-3}
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ｆ１	１２６．９	６１．２	１．３	12×10^{5}	2×10^{-3}
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ１２	１６２．６	８５．２	１．０	17×10^{5}	2×10^{-3}
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２９．２	１６８．６	８６．０	１．４	17×10^{5}	2×10^{-3}
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５	１２５．１	５５．５	０．６	15×10^{5}	1×10^{-3}
ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１	１３０．２	５１．７	０．８	20×10^{5}	1×10^{-3}

【０４２３】

ヒト化抗体ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４及びｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ｆ１もまた、リン酸化Ｔａｕ（ｐＴａｕ）に結合する。

【０４２４】

実施例７：抗Ｔａｕ抗体の薬物動態

インビボでの抗Ｔａｕ３７Ｄ３－Ｈ９　ｍＩｇＧ２ａ抗体の薬物動態を評価するために、Ｃ５７ＢＬ／６マウス（意識のあるマウス）に、１０ｍｇ／ｋｇの用量で単回静脈内（ＩＶ）または腹腔内（ＩＰ）ボーラス注入を投与した。投与後最大２８日目までの様々な時点で、血漿試料を収集して、抗Ｔａｕ抗体濃度を決定した。

【０４２５】

マウス血漿中の投薬された抗体の濃度を、マウス抗ｍｕＩｇＧ２ａ抗体コートを使用して一般的ＥＬＩＳＡで測定し、その後、１：１００の希釈度で開始して血漿試料を添加し、マウス抗ｍｕＩｇＧ２ａ－ビオチン複合体、次いで、検出のために西洋ワサビペルオキシダーゼに複合体化されたストレプトアビジンを添加することによって終了した。アッセイは、１．５６～２００ｎｇ／ｍＬの標準的曲線範囲、及び０．１６μｇ／ｍＬの検出限界を有した。この検出限界未満の結果を、報告可能未満（ＬＴＲ）として報告した。

【０４２６】

図１０は、抗Ｔａｕ３７Ｄ３－Ｈ９　ｍＩｇＧ２ａの薬物動態分析の結果を示す。抗Ｔａｕ　３７Ｄ３－Ｈ９　ｍＩｇＧ２ａは、野生型Ｃ５７ＢＬ／６マウスにおいてアイソタイプ対照抗体と同様の曝露及びクリアランスを有し、クリアランスは６．３１ｍＬ／日／ｋｇであった。

【０４２７】
インビボでの抗Ｔａｕ　９４Ｂ２－Ｃ１　ｍＩｇＧ２ａ及び抗ｔａｕ　１２５Ｂ１１－Ｈ３　ｍＩｇＧ２ａの薬物動態を評価するために、意識のあるＣ５７ＢＬ／６マウスに、１０ｍｇ／ｋｇの用量で抗体の単回腹腔内ボーラス注入を投与した。投与後最大２８日目までの様々な時点で、血漿試料を収集して、抗Ｔａｕ抗体濃度を決定した。

【０４２８】
マウス血漿中の投薬された抗体の濃度及びを、マウス抗ｍｕＩｇＧ２ａ抗体コートを使用して一般的ＥＬＩＳＡで測定し、その後、１：１００の希釈度で開始して血漿試料を添加し、マウス抗ｍｕＩｇＧ２ａ－ビオチン複合体、次いで、検出のために西洋ワサビペルオキシダーゼに複合体化されたストレプトアビジンを添加することによって終了した。アッセイは、０．７８～１００ｎｇ／ｍＬの標準的曲線範囲、及び０．０７８μｇ／ｍＬの検出限界を有した。濃度はまた、組み換えＴａｕをコートとして使用して特異的ＥＬＩＳＡでも測定し、その後、１：１０の希釈度で開始して血漿試料を添加し、検出のために西洋ワサビペルオキシダーゼに複合体化されたヤギ抗ｍＩｇＧ２ａを添加することによって終了した。アッセイは、０．０７８～１０ｎｇ／ｍＬの標準的曲線範囲、及び０．０００８μｇ／ｍＬの検出限界を有した。この検出限界未満の結果を、報告可能未満（ＬＴＲ）として報告した。

【０４２９】
これらの実験の結果を図１６及び１７に示す。一般的アッセイを使用して濃度を分析した場合、抗Ｔａｕ９４Ｂ２　ｍＩｇＧ２ａは、野生型Ｃ５７ＢＬ／６マウスにおいてアイソタイプ対照抗体と同様の曝露及びクリアランスを有したが、特異的アッセイを使用して濃度を分析した場合、より低い曝露及びより速いクリアランスを有した。図１６を参照されたい。一般的アッセイによって決定されるクリアランスは、４．０６ｍＬ／日／ｋｇであり、特異的アッセイによって決定されるクリアランスは、７．５３ｍＬ／日／ｋｇであった。これらの結果は、抗体が、その標的を認識するその能力を損なうインビボ変化を経時的に受ける可能性があることを示唆する。抗Ｔａｕ　１２５Ｂ１１－Ｈ３　ｍＩｇＧ２ａは、どのアッセイが濃度を生成したかに関わらず、野生型Ｃ５７ＢＬ／６マウスにおいてアイソタイプ対照抗体と同様の曝露及びクリアランスを有した。図１７を参照されたい。一般的アッセイによって決定されるクリアランスは、４．９６ｍＬ／日／ｋｇであり、特異的アッセイによって決定されるクリアランスは、４．９０ｍＬ／日／ｋｇである。

【０４３０】
表１８は、マウスにおける抗Ｔａｕ抗体３７Ｄ３－Ｈ９、９４Ｂ２－Ｃ１、及び１２５Ｂ１１－Ｈ３の薬物動態パラメータを示す。

表１８：抗Ｔａｕ抗体の薬物動態パラメータ

	投与経路	アッセイ	Ｃｍａｘ（μｇ／ｍＬ）	ＡＵＣｉｎｆ（μｇ／ｍＬ＊日）	ＣＬまたはＣＬ／Ｆ（ｍＬ／日／ｋｇ）
３７Ｄ３－Ｈ９	静脈内 腹腔内	一般的 一般的	１８５ １０７	１５９０ １６８０	６．３１ ６．７６
９４Ｂ２－Ｃ１	腹腔内 腹腔内	一般的 特異的	１５１ １４１	２４６０ １３３０	４．０６ ４．９１
１２５Ｂ１１－Ｈ３	腹腔内 腹腔内	一般的 特異的	１２７ １５１	２０２０ ２０４０	４．９６ ４．９０

【０４３１】
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ及びｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ

４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ抗体の薬物動態を評価するために、カニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）（意識のあるサル）に、１ｍｇ／ｋｇの用量で単回静脈内ボーラス注入を投与した。投与後最大４９日目までの様々な時点で、血漿試料を収集して、抗Ｔａｕ抗体濃度を決定した。

【０４３２】

サル血漿中の投薬された抗体の濃度及びを、ヒツジ抗ヒトＩｇＧ抗体コートを使用して一般的ＥＬＩＳＡで測定し、その後、１：１００の希釈度で開始して血漿試料を添加し、検出のために西洋ワサビペルオキシダーゼに複合体化されたヤギ抗ヒトＩｇＧを添加することによって終了した。アッセイは、０．１５６～２０ｎｇ／ｍＬの標準的曲線範囲、及び０．０２μｇ／ｍＬの検出限界を有した。この検出限界未満の結果を、報告可能未満（ＬＴＲ）として報告した。

【０４３３】

図１１は、ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ及びｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの薬物動態分析の結果を示す。図１１において、各組のデータ点は１匹の動物を表し、線は抗体及びアッセイ群内の全ての動物の平均を表す。表１９は、カニクイザルにおけるｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ及びｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの薬物動態パラメータを示す。

表１９は、カニクイザルにおけるｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ及びｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの薬物動態パラメータ

抗体	アッセイ	Ｃｍａｘ（μｇ／ｍＬ）	ＡＵＣｉｎｆ（日＊μｇ／ｍＬ）	ＣＬ（ｍＬ／ｄａｙ／ｋｇ）	Ｖｓｓ（ｍＬ／ｋｇ）
抗ｇＤ　ｈＩｇＧ４	一般的	３４．６	３８６	２．６６	５５．５
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ	一般的	３５．７±２．５９	５５９±２０９	１．９７±０．７４３	７１．９±１６．０
	特異的	３５．４±１．３７	４１９±８９．９	２．４７±０．５８１	６０．８±３．４９
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	一般的	３４．５±５．２３	５７８±４３．５	１．７４±０．１２５	６０．５±１．８７
	特異的	３３．５±２．７２	５２０±３９．０	１．９３±０．１３９	５６．５±４．９０

【０４３４】

実施例８：抗Ｔａｕ抗体の更なるエピトープ特性評価

ビオチン標識されたＴａｕモノマー及びビオチン標識されたペプチド（ＭＡＰＴ＿１０－２４）への３７Ｄ３－Ｈ９結合の比較後、追加のビオチン標識されたペプチドへの３７Ｄ３－Ｈ９の結合もまた、評価した。Ｎｕｎｃ　ｍａｘｉｓｏｒｐの９６ウェルマイクロプレートを、４℃で１２時間超、５０ｍＭの炭酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ９．６）中２μｇ／ｍＬに希釈したニュートラアビジンでコーティングした。その後の全てのインキュベーションは、室温で実行した。コーティング後、プレートをＳｕｐｅｒｂｌｏｃｋ（商標）（ＰＢＳ）遮断緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で2時間遮断し、次いで、ＰＢＳ、０．０５％のポリソルベート２０で徹底的に洗浄した。次いで、１μｇ／ｍＬのビオチン標識されたＴａｕペプチド（表２０）またはＡｖｉタグでビ

オチン標識されたＴａｕモノマーにウェルを１時間暴露し、既にあるように洗浄した。標準的固相Ｆｍｏｃ化学を使用して、ペプチドを合成した（例えば、Ｆｍｏｃ ｓｏｌｉｄ ｐｈａｓｅ ｐｅｐｔｉｄｅ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：Ａ ｐｒａｃｔｉｃａｌ ａｐｐｒｏａｃｈ；Ｃｈａｎ，Ｗ．Ｃ．，Ｗｈｉｔｅ，Ｐ．Ｄ．，Ｅｄｓ．；Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２０００を参照）。９０％のＳｕｐｅｒｂｌｏｃｋ（商標）（ＰＢＳ）遮断緩衝液中、５００ｎＭから５０ｐＭまで段階希釈した抗体３７Ｄ３－Ｈ９ ｍｌｇＧ２ａ及びｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５ ｈＩｇＧ１を、ビオチン標識されたＴａｕでコーティングされたウェルに９０分間結合させた。ウェルを既にあるように洗浄し、Ｓｕｐｅｒｂｌｏｃｋ（商標）遮断緩衝液（それぞれ、ウサギ抗マウスＩｇＧまたはヤギ抗ヒトＩｇＧ（Ｈ＋Ｌ））中１／１０００に希釈したペルオキシダーゼ複合体化二次抗体（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ／Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）で結合した抗体を検出した。２０分後、ウェルを既にあるように洗浄し、ＴＭＢ Ｍｉｃｒｏｗｅｌｌ ２－Ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ（ＫＰＬ）でシグナルを発生させた。１Ｍのリン酸を添加することによって反応を停止させ、ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ Ｍ２プレートリーダーで４５０ｎＭでの吸光度を測定した。

表２０：ペプチド配列

ＭＡＰＴ配列	ペプチド配列	配列番号
ＭＡＰＴ（１０－２４）	ＶＭＥＤＨＡＧＴＹＧＬＧＤＲＫ	５９２
ＭＡＰＴ（２－２４）	ＡＥＰＲＱＥＦＥＶＭＥＤＨＡＧＴＹＧＬＧＤＲＫ	５９３
ＭＡＰＴ（２－３４）	ＡＥＰＲＱＥＦＥＶＭＥＤＨＡＧＴＹＧＬＧＤＲＫＤＱＧＧＹＴＭＨＱＤ	５９４
ＭＡＰＴ（１０－４４）	ＶＭＥＤＨＡＧＴＹＧＬＧＤＲＫＤＱＧＧＹＴＭＨＱＤＱＥＧＤＴＤＡＧＬＫ	５９５

【０４３５】

その実験の結果を図１２に示す。図１２Ａは、示されるペプチドへの、示される抗体のそれぞれの結合を示す。その実験において、抗体３７Ｄ３－Ｈ９及び９４Ｂ２－Ｃ１はともに断片１０～２４に強い結合を示し、抗体９４Ｂ２－Ｃ１もまた断片１～１５に強い結合を示した。抗体１９Ｆ８－Ｃ１１及び１２３Ｅ９－Ａ１は断片１９～３３に強い結合を示した一方で、抗体８９Ｆ４－Ａ１は断片２８～４２及び３７～５１に強い結合を示した。図１２Ａを参照されたい。抗体３７Ｄ３－Ｈ９ ｍｌｇＧ２ａ及びｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５ ｈＩｇＧ１はともにＴａｕ断片２～２４及び２～３４に強い結合を示し、断片１０～２４に弱い結合を示した。図１２Ｂ及び１２Ｃを参照されたい。これらの結果は、抗体３７Ｄ３－Ｈ９ ｍｌｇＧ２ａ及びｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５ ｈＩｇＧ１が、成熟タンパク質のアミノ酸２～２４内のＴａｕのエピトープに結合することを示唆する。

【０４３６】

アラニンスキャニング置換実験において、変異Ｙ１８Ａ及びＬ２０Ａは、マウス抗体３７Ｄ３－Ｈ９によるＴａｕ断片（断片２～２１）への結合を抑止することが見出され、これは、抗体がこれらのＴａｕ残基に接触することを示唆した。一連の１５アミノ酸長のオフセットペプチドを使用すると、マウス抗体３７Ｄ３－Ｈ９が、断片１０～２４と同様の断片９～２３への結合を示すことが見出され、断片７～２１、８～２２、及び１１～２５への中程度の結合もまた示された。

【０４３７】

実施例９：３７Ｄ３－Ｈ９ヒト化抗体の細胞に基づく特性評価

方法

一次海馬及びミクログリア培養物ならびに海馬－ミクログリア共培養物

胎生期（１６～１７日）の野生型Ｃ５７ＢＬ／６Ｎマウスから、解離した一次海馬ニューロンを調製した。細胞を、ＰＤＬ／ラミニンでコーティングされた８ウェルのチャンバスライド（Ｂｉｏｃｏａｔ、３５４６８８Ｃｏｒｎｉｎｇ）上に２５，０００個の細胞／ウェルでプレーティングした。細胞をプレーティングし、ＮｂＡｃｔｉｖ４（ＢｒａｉｎＢｉｔｓ）中で維持し、半分の培地を１週間に２回交換した。組み換えｔａｕ及び抗体を、１８細胞分裂で培養物に適用した。

【０４３８】

ミクログリア培養物について、出生後１～２日のＣ５７ＢＬ／６Ｎマウスに由来する皮質及び海馬を解離させ、２２５ｍｍ^{2}の培養フラスコ内、ＤＭＥＭ中１０％のＦＢＳ中で１０～１２日間成長させた。培養フラスコを穏やかに振盪してミクログリア解離させ、ＤＭＥＭ中１０％のＦＢＳ中の細胞を、撮像のために、３０，０００個の細胞／ウェルでＰＤＬ／ラミニンでコーティングされた８ウェルのチャンバスライド上に、またはサイトカインアッセイのために、１００，０００個の細胞／ウェルでコーティングされていない４８ウェルプレート（３５４８、Ｃｏｒｎｉｎｇ）上にのいずれかに再プレーティングした。プレーティングの４～５時間後、細胞を無血清低グルコースＤＭＥＭに交換し、一晩維持してから、組み換えＴａｕ及び抗体で処理した。

【０４３９】

２２５ｍｍ^{2}の培養フラスコから解離させたミクログリアを、８ウェルのスライドチャンバ（１ウェル当たり１２，５００個のミクログリア及び２５，０００個のニューロン）中、インビトロでの培養日数が１８日の一次海馬ニューロン上に再プレーティングすることによって、海馬－ミクログリア共培養物を調製した。ミクログリアプレーティングの４時間後、共培養物を組み換えｔａｕ及び抗体で処理した。

【０４４０】

組み換えｔａｕ及び抗体のインビトロ処理

インビトロでの培養日数が１８日の海馬培養物または海馬－ミクログリア共培養物について、組み換えヒトオリゴマーｔａｕ及び抗体（１：１比率で各５００ｎＭ）または対照を、３７℃で、ニューロン培養培地（インビトロでの培養日数が１８日の海馬培養物：新鮮なＮｂＡｃｔｉｖ４（１：１）に由来する馴化培地）中で１時間プレインキュベートしてから、それらを細胞に添加した。細胞を、培地中、ｔａｕ抗体混合物または対照とともに７２時間（海馬培養物）または４８時間（海馬－ミクログリア共培養物）インキュベートした。細胞をＰＢＳで３回洗浄してから、固定した。

【０４４１】

ミクログリア培養物について、組み換えヒトオリゴマーｔａｕ及び抗体または対照を、血清の不在下、３７℃で、低グルコースＤＭＥＭ中、各１２５ｎＭ（免疫細胞化学／撮像法）または各２５０ｎＭ（サイトカインアッセイ）で１時間プレインキュベートしてから、細胞に添加した。免疫細胞化学／撮像法について、細胞をｔａｕ抗体混合物または対照とともに１０分間インキュベートし、ＰＢＳで３回洗浄してから、固定した。サイトカインアッセイについて、細胞をｔａｕ抗体混合物または対照とともに２４時間インキュベートし、各ウェルの培地をサイトカインアッセイのために収集した。

【０４４２】

免疫細胞化学、撮像法、及び定量化

細胞をＰＢＳ中４％のパラホルムアルデヒドで１５分間固定、ＰＢＳ中０．１％のＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００で１０分間透過処理した。遮断に１０％のロバ血清を使用し、細胞を、４℃、ＰＢＳ中で一次抗体とともに一晩インキュベートし、その後、ロバにおいて発達される適切な種（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）に対して、Ａｌｅｘａ－フルオロフォアで標識された二次抗体とともにインキュベートした。使用した一次抗体は、抗ｔａｕ（ＤＡＫＯ）（アミノ酸１１～２４に及ぶヒトＴａｕ　Ｎ末端領域に対して発達した、ウサギ抗ヒトＴａｕ）、抗ＭＡＰ２（ａｂ５３９２、Ａｂｃａｍ）、及び抗Ｉｂａ－１（ａｂ５０７６、Ａｂｃａｍ）であった。スライドをＰｒｏｌｏｎｇ　Ｇｏｌｄ　ＤＡＰＩ（Ｐ３６９３５、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）及び１番カバースリップとともにマウントした。

【０４４３】
Ｚｅｎ２０１０ソフトウェア（Ｃａｒｌ　Ｚｅｉｓｓ，Ｉｎｃ．）を使用するＬＳＭ７８０（Ｃａｒｌ　Ｚｅｉｓｓ，Ｉｎｃ．）によって、共焦点蛍光撮像法を実行した。海馬培養物及び海馬－ミクログリア共培養物の撮像のために、Ｐｌａｎ　Ａｐｏｃｈｒｏｍａｔ２０ｋａｋｅｒｕ／０．８Ｍ２７対物レンズを使用して、０．９８μｍ間隔の５つのｚスタック画像を収集した。ＭＡＰ２断片化アッセイのために、画像スタックの最大強度のｚ投射を作製し、Ｍｅｔａｍｏｒｐｈ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ，Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ，ＣＡ）を使用して分析した。メジアンフィルタ及び最近傍逆重畳を、ノイズ低減に使用した。神経突起成長モジュール、その後、形態学的処理を使用して、神経突起及び細胞体長を分析した。１５ピクセル（６．２２５μｍ）未満の断片を、総シグナル長に対して正規化して、ＭＡＰ２断片化の基準を得た。

【０４４４】
α－Ｐｌａｎ　Ａｐｏｃｈｒｏｍａｔ　１００×／１．４６　Ｍ２７対物レンズで、ミクログリアを撮像した。Ｉｍａｇｅ　Ｊ（１．４３ｕ、６４ビット、Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ）で、細胞内での組み換えｔａｕの取り込みの定量化を実行した。Ｉｂａ－１シグナルを基準として使用して、細胞面積の関心領域を手作業で描いた。関心領域のｔａｕ免疫活性の面積及び統合強度を測定して、面積に対して正規化されたｔａｕ免疫活性を得た。全ての分析は、実験条件に対して盲検方式で実行した。

【０４４５】
結果
この実験の結果を図１３に示す。図１３Ａに示すように、完全なエフェクター機能を有する抗体は、ニューロン－ミクログリア共培養物中、Ｔａｕ毒性に対して保護されなかった。図１３Ｂは、オリゴマーＴａｕ及び抗体と接触したニューロン－ミクログリア共培養物の画像（下部パネル）を示す。エフェクター機能を欠く抗体３７Ｄ３－Ｈ９　ｈＩｇＧ４及びｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９　ｈＩｇＧ１（Ｎ２９７Ｇ）はＴａｕ毒性に対して保護されていた一方で、３７Ｄ３－Ｈ９　ｈＩｇＧ１は保護されていなかった。

【０４４６】
実施例１０：３７Ｄ３－Ｈ９　ＩｇＧ２ａまたは３７Ｄ３－Ｈ９　ＩｇＧ２ａ　ＤＡＮＧを投与したＴａｕ　Ｔｇマウスにおける、Ｔａｕ病理の用量依存性低減
Ｔｈｙ１プロモーター下、ヒトＴａｕ　Ｐ３０１Ｌを発現するトランスジェニックマウス（Ｔａｕ　Ｐ３０１Ｌ－Ｔｇ）を、Ｃ５７ＢＬ／６Ｎ（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ）バックグラウンド上で維持した。Ｔａｕ　Ｐ３０１Ｌ－Ｔｇ及び野生型のマウスの同腹仔を治療群に割り当て、１週間に１回、３０ｍｇ／ｋｇのＩｇＧ２ａ対照（抗ｇｐ１２０）、３、１０、または３０ｍｇ／ｋｇの抗ｔａｕ３７Ｄ３－Ｈ９　ＷＴ　ＩｇＧ２ａ、３、１０、または３０ｍｇ／ｋｇの抗ｔａｕ３７Ｄ３－Ｈ９　ＤＡＮＧ　ＩｇＧ２ａのいずれかを、腹腔内（ｉ．ｐ．）に投薬した。ＤＡＮＧとは、ＩｇＧ２ａにおけるＤ２６５Ａ／Ｎ２９７Ｇ変異を指し、これはエフェクター機能を抑止する。全ての抗体投薬溶液は、１０ｍＭのヒスチジン（ｐＨ５．８）、６％のスクロース、０．０２％のＴｗｅｅｎ２０中に１０ｍｇ／ｍＬの濃度で調製した。治療は、生後１３週間で開始した。インビボ研究のマウス群はオスであり、３つのコホートへとずらした。更に、いかなる治療も受けさせることなく、３匹のＴａｕＰ３０１Ｌ－Ｔｇマウスを生後３ヶ月で採取して、治療開始時の病理のベースラインレベルを決定した。

【０４４７】
組織を採取するために、２．５％のトリブロモエタノール（２５ｇの体重当たり０．５ｍＬ）でマウスを麻酔し、ＰＢＳで経心灌流した。脳を採取し、二分した。右半球を４％のパラホルムアルデヒド中に４℃で一晩固定し、次いで、リン酸緩衝食塩水に移してから、免疫組織化学的検査のために処理した。左半球を氷上で解剖分割し、次いで、生化学的分析のために－８０℃で凍結させた。全てのマウスから尾クリップを取って、遺伝子型を確認した。

【０４４８】
ＭｕｌｔｉＢｒａｉｎ（登録商標）ブロック（ＮｅｕｒｏＳｃｉｅｎｃｅ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ，Ｋｎｏｘｖｉｌｌｅ，ＴＮ）を使用して、ゼラチンマトリックスに半脳を多重包埋処理し、２５μｍの厚さで冠状に切開した。各ブロック内で、遺伝子型及び治療に対して脳の位置をランダム化した。個々のマウスの半脳またはＭｕｌｔｉＢｒａｉｎ（登録商標）ブロックの浮遊切片を既に記載されるように（Ｌｅ Ｐｉｃｈｏｎ ｅｔ ａｌ．，２０１３，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，８（４）：ｅ６２３４２）染色したが、Ｔｒｉｓ緩衝食塩水の代わりにＰＢＳで洗浄し、室温の代わりに４℃で一次抗体インキュベーションした。一次抗体は、ウサギ抗ｐＴａｕ２１２／２１４（自家生成、０．０１μｇ／ｍＬ）であった。高バックグラウンド染色を回避するために、サブタイプ特異的なマウス一次抗体の場合、本発明者らは、対応するサブタイプ特異的二次抗体（例えば、ビオチン標識された抗マウスＩｇＧ３、Ｂｅｔｈｙｌ Ａ９０－１１１Ｂ）を使用した。

【０４４９】
２００×拡大率のスライドスキャニングシステム及び０．５μｍ／ピクセルの解像度である、Ｌｅｉｃａ ＳＣＮ４００（Ｌｅｉｃａ Ｍｉｃｒｏｓｙｓｔｅｍｓ；Ｂｕｆｆａｌｏ Ｇｒｏｖｅ，ＩＬ）を使用して、免疫組織化学染色したスライドを撮像した。１匹の動物当たり４つの一致した海馬レベル上に、関心領域（ＲＯＩ）を手作業で描き、それらのＲＯＩ内の染色の量を、以下に記載される２つのエンドポイントを使用して自動化した様式で定量化した。全ての画像分析は、遺伝子型及び治療群に対して盲検方式で実行した。ＩＨＣ染色の定量化のための正ピクセル面積分析のために、抗体標識された脳切片のデジタル画像を既に記載されるように分析した（Ｌｅ Ｐｉｃｈｏｎ ｅｔ ａｌ．，２０１３）。総正ピクセルをＲＯＩの総ピクセル面積に対して正規化することによって、染色された面積パーセントを計算した。正ピクセル面積にのみ、ランベルト・ベールの法則、吸光度＝－ｌｏｇ（伝達された光強度／入射光強度）を使用して、統合強度を計算した。

【０４５０】
その実験の結果を図１４に示す。抗ｔａｕ３７Ｄ３－Ｈ９ ＷＴ ＩｇＧ２ａまたは抗ｔａｕ３７Ｄ３－Ｈ９ ＤＡＮＧ ＩｇＧ２ａの投与は、海馬内でｐＴａｕ２１２／２１４の用量依存性の低減をもたらした。

【０４５１】
実施例１１：ヒト化３７Ｄ３－Ｈ９カッパ１変異形
カッパ１軽鎖を有するｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１に基づくヒト化抗体変異形を作製し、N^{28}安定性について試験した。ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１で試験した３つの変異形の軽鎖可変領域の整列を、図１８に示す。３つの変異形の軽鎖可変領域は互いに異なり、Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ３９は変異Ｆ３３Ｌを含有し、Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４０は変異Ｇ２９Ｔを含有し、Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４１は変異Ｎ３０Ｑを含有する。

【０４５２】
抗体試料に以下のように熱応力をかけた。試料を、２０ｍＭの酢酸ヒスチジン、２４０ｍＭのスクロース、（ｐＨ５．５）へと緩衝液交換し、１ｍｇ／ｍＬの濃度に希釈した。１ｍＬの試料に４０℃で２週間応力をかけ、２番目を対照として－７０℃で保管した。次いで、トリプシンを使用して両方の試料を消化して、液体クロマトグラフィー（ＬＣ）－質量分析法（ＭＳ）分析を使用して分析され得るペプチドを作製した。試料中の各ペプチドについて、ＬＣからの保持時間、ならびに高解像度精密質量及びペプチドイオン断片化情報（アミノ酸配列情報）を、ＭＳにおいて取得した。抽出イオンクロマトグラム（ＸＩＣ）を、±１０ｐｐｍのウィンドウにおけるデータ組から目的とされるペプチド（天然及び修飾ペプチドイオン）について行い、ピークを統合して、面積を決定した。（修飾ペプチドの面積）を（修飾ペプチドの面積＋天然ペプチドの面積）で除し、１００を乗ずることによって、各試料に対する修飾の相対的パーセンテージを計算した。次いで、対照（ｔ＝０）試料と応力をかけた（ｔ＝２週間）試料の間のこれらの相対的パーセンテージを比較した。示されるパーセンテージは、応力をかけた（ｔ＝２週間）値から対照（ｔ＝０）

値を引いたものを表す。結果を表２１に示す。結果は、Ｆ３３Ｌ変異が、カッパ１ヒト化軽鎖内の脱アミド化の低減に有効であることを示す。

表２１－脱アミド化への応力試験におけるｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１変異形の安定性

抗体		軽鎖$N^{28}G^{29}N^{30}$の脱アミド化の増加
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ３９	ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	N^{28}：２．７％ N^{30}：有意な増加は検出されず
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４０	ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	N^{28}：１２．１％ N^{30}：３．９％
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４１	ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	N^{28}：６．０％ N^{30}：グルタミンで置換した残基

【０４５３】

Ｂｉａｃｏｒｅ Ｔ２００機器、ＧＥ ＢｉａｃｏｒｅヒトＦＡｂ捕捉キット、及びＣＭ５ Ｓｅｒｉｅｓ Ｓチップを使用して、ヒト化抗体変異形の親和性を２５℃で測定した。抗体を、ＨＢＳＰ（１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、０．０５％のＴｗｅｅｎ２０）中、１μｇ／ｍＬまで希釈し、１０μＬ／分の流量で１８０秒間捕捉した。単一サイクル動態方法論及び３０μＬ／分の流量を使用して、ＨＢＳＰ中、１．２、３．７、１１、３３、及び１００ｎＭで注入されたヒトＴａｕモノマーの動態データを収集した。各濃度のＴａｕモノマーを３分間の間注入し、解離を１０分間監視した。サイクル間に、１０ｍＭのグリシン（ｐＨ２．１）の２回連続の１分間の注入で、表面を再生させた。ＢＩＡＥｖａｌｕａｔｉｏｎソフトウェアを使用して、データを１：１の結合モデルにフィットさせた。各抗体を実験内で２回分析し、表２２のデータは平均±範囲として示す。

表２２：モノマーＴａｕへのｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１変異形の親和性

	K_D（ｎＭ）	k_{on}（１／Ｍｓ）	K_{off}（１／ｓ）
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ１ ｈＩｇＧ１	２．３±０．３	６±０．５ｘ10^5	１±０．１ｘ10^{-3}
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ１ ｈＩｇＧ４	２．３±０．３	６±０．２ｘ10^5	１±０．１ｘ10^{-3}
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ３９ ｈＩｇＧ４．ＹＴＥ	１．９±０．２	６±０．６ｘ10^5	１±０．０２ｘ10^{-3}
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４０ ｈＩｇＧ４．ＹＴＥ	４．４±０．５	８±０．９ｘ10^5	３±０．０２ｘ10^{-3}
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４１ ｈＩｇＧ４．ＹＴＥ	５．４±０．３	９±１．２ｘ10^5	５±０．３ｘ10^{-3}

【０４５４】

実施例１２：カニクイザルにおけるｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４ ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ及びｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４ ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの薬物動態及び薬力学

ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４ ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ及びｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ

４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ抗体の薬物動態及び薬力学を評価するために、１群当たり５匹の意識のあるカニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）に、第１相において５０ｍｇ／ｋｇの用量で単回静脈内ボーラス注入を投与した。同様に５０ｍｇ／ｋｇの用量で、抗ｇＤ　ｈＩｇＧ４を対照として使用した。投与後最大３５日目までの様々な時点で、血漿及びＣＳＦ試料を収集して、抗Ｔａｕ抗体濃度を決定した。最終試料収集後、第２相の開始前に動物を６３～６４日間回復させた。［参考］　第２相において、第１相の１５匹の動物＋追加の３匹の動物を２つの群に分け、いずれも５０ｍｇ／ｋｇで、第１の群（ｎ＝９）に抗体ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐを投与し、第２の群（ｎ＝９）にｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ抗体を投与した。投与後２日目及び１０日目に、１群当たり４または５匹の動物の脳を採取した。

【０４５５】

カニクイザル血漿、ＣＳＦ、及び脳ホモジネート（以下に記載）内のヒトＩｇＧ４抗体を、ヒツジ抗ヒトＩｇＧサル吸着抗体コートを使用してＥＬＩＳＡで測定し、その後、１：１００の希釈度で開始して血漿試料を添加、１：２０の希釈度で開始してＣＳＦ試料を添加、または１：１０の希釈度で開始してホモジネート試料を添加し、検出のためにサル吸着した西洋ワサビペルオキシダーゼに複合体化されたヤギ抗ヒトＩｇＧ抗体を添加することによって終了した。３，３′，５，５′－テトラメチルベンジジンを使用して色を発生させ、１Ｍのリン酸を使用して中和した。４５０／６２０ｎｍで試料を読み取った。アッセイは、０．１５６～２０ｎｇ／ｍＬの標準的曲線範囲、ならびに血漿では０．０２μｇ／ｍＬ、ＣＳＦでは０．００３μｇ／ｍＬ、及びホモジネートでは０．００２μｇ／ｍＬの検出限界を有する。この濃度未満の結果を、報告可能未満（ＬＴＲ）として報告した。

【０４５６】

薬物動態分析の結果を、図１９Ａ（血漿）及び１９Ｂ（ＣＳＦ）、ならびに表２３及び２４に示す。抗治療抗体陽性（ＡＴＡ＋）であると疑われた動物は、分析から除外した。これらのデータは、ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８ＰのＦｃ領域へのＹＴＥ変異の導入が、約２倍だけ、抗体の抹消及びＣＳＦクリアランス率を減速させたことを示す。

表２３：単回静脈内ボーラス投与後の平均（±標準偏差）血漿クリアランス及びC_{max}推定

抗体	血漿クリアランス（ｍＬ／日／ｋｇ）	C_{max}（μｇ／ｍＬ）
抗ｇＤ　ｈＩｇＧ４	１．６７±０．４１５	１９５０±１７４
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４ ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ	２．０９±０．２２９	１９７０±１４４
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４ ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	１．１２±０．２３３	１８５０±１５６

表２４：単回静脈内ボーラス投与後の平均（±標準偏差）ＣＳＦ　C_{max}推定

抗体	C_{max}（μｇ／ｍＬ）
抗ｇＤ　ｈＩｇＧ４	１．３９±０．７５１
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐ	０．９１０±０．５５２
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	２．５１±１．９３

【０４５７】

注入後２及び１０日目の抗体の脳濃度を、以下のように決定した。脳組織を秤量し、次いで、ｃＯｍｐｌｅｔｅ（商標）、Ｍｉｎｉ、無ＥＤＴＡプロテアーゼ阻害剤カクテル錠剤を含有するリン酸緩衝食塩水中１％のＮＰ－４０中でホモジナイズした。次いで、ホモジナイズした脳試料を４℃で１時間回転させてから、１４，０００ｒｐｍで２０分間スピンした。上記のＥＬＩＳＡによる脳抗体測定のために上清を単離させた。その実験の結果を図２１Ａ～Ｄに示す。脳内の抗体ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの濃度、及び抗体ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの脳：血漿濃度の比率は、抗体ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４．Ｓ２２８Ｐよりも高い経口があった。

【０４５８】

血漿中での薬力学的応答もまた、決定した。電気化学ルミネセンス（ＥＣＬ）イムノアッセイ（Ｒｏｃｈｅ　Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ（ＲＰＤ），Ｐｅｎｚｂｅｒｇ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を使用して、K_2ＥＤＴＡ血漿中の総Ｔａｕの濃度を決定した。Ｅｌｅｃｓｙｓ（登録商標）イムノアッセイをヒトＣＳＦ中の総Ｔａｕの定量化について検証し、ヒトＴａｕとカニクイザルＴａｕの間の類似性のために、ＣＳＦ及び血漿中のカニクイザルＴａｕの測定に許容されると見なされた。アッセイは、ヒトＴａｕ及びカニクイザルＴａｕのアミノ酸１５９～２２４（リン酸化状態とは独立して、全ての既知のアイソフォームに存在する領域）を捕捉し、検出する。アッセイの検出下限（ＬＤＬ）は、１．０１ｐｇ／ｍＬである。アッセイは、１５．０ｍｇ／ｍＬのＨｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥに耐性がある。

【０４５９】

薬力学的分析の結果を図２０に示す。ＡＴＡ＋であると疑われた動物、及びベースライン値を欠いた別の動物を除外した後、１群当たり３匹の動物が存在した。驚くべきことに、投薬の第１日目の間に、血漿Ｔａｕレベルは、非ＹＴＥ変異形で治療した動物に対して、ＹＴＥ変異形で治療した動物において、より大きな程度まで上昇する。更に、初期時点では変異形間でＰＫは同様であるため、その結果は、薬物動態応答（図２０）からは予想されていない。試料採取の期間全体にわたってＹＴＥ変異形で治療した動物では、より頑強な応答が持続される。

【０４６０】

実施例１３：カニクイザル脳におけるｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの薬物動態及び薬力学

脳内の抗体薬物動態を評価するために、１群当たり１２匹の意識のあるカニクイザル（Ｍａｃａｃａ　ｆａｓｃｉｃｕｌａｒｉｓ）に、５０ｍｇ／ｋｇの用量でｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの単回静脈内ボーラス注入を投与した。同様に５０ｍｇ／ｋｇの用量で、抗ｇＤ　ｈＩｇＧ４を対照として使用した。投与後最大４２日目までの様々な時点で、血漿試料を収集して、抗Ｔａｕ抗体濃度を決定した。更に、最大４２日目までの様々な時点で、２匹のサルを屠殺し、抗体の脳及びＣＳＦ濃度を決定した。

【０４６１】

抗体濃度は、実質的に実施例１２に記載されるように決定した。

【０４６２】

図２２Ａ～Ｂは、対数（Ａ）及び直線（Ｂ）スケールでプロットした、投与後の様々な時点でのカニクイザル脳内の抗体の濃度を示す。表２５は、脳濃度パラメータを示す。

表２５：単回静脈内ボーラス投与後の、平均（±標準偏差）脳ＰＫパラメータ推定

群	Ｃｍａｘ（μｇ／ｍｌ）	ＡＵＣａｌｌ（日＊μｇ／ｍＬ）
抗ｇＤ　ｈＩｇＧ４	０．１７５±０．０２	４．２６±０．３５
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	０．１２．±０．０３	３．８８±０．８９

ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ抗体は、抗ｇＤと比較して、終了時点で脳濃度の増加を示した。

【０４６３】

海馬、小脳、及び前頭皮質を含む、脳の様々な領域内の抗体の濃度もまた決定した。図２３Ａ～Ｃ及び表２６～２８は、その分析の結果を示す。

表２６：単回静脈内ボーラス投与後の、平均海馬ＰＫパラメータ推定

群	Ｃｍａｘ（μｇ／ｍＬ）	ＡＵＣａｌｌ（日＊μｇ／ｍＬ）
抗ｇＤ　ｈＩｇＧ４	０．１５９	３．９５
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	０．０８７	２．８７

表２７：単回静脈内ボーラス投与後の、平均小脳ＰＫパラメータ推定

群	Ｃｍａｘ（μｇ／ｍＬ）	ＡＵＣａｌｌ（日＊μｇ／ｍＬ）
抗ｇＤ　ｈＩｇＧ４	０．１９６	４．３０
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	０．１３９	４．５６

表２８：単回静脈内ボーラス投与後の、平均前頭皮質ＰＫパラメータ推定

群	Ｃｍａｘ（μｇ／ｍＬ）	ＡＵＣａｌｌ（日＊μｇ／ｍＬ）
抗ｇＤ　ｈＩｇＧ４	０．１７	４．６５
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	０．１３８	４．２２

【０４６４】

その実験の結果は、単回静脈内注射後の、ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥへの、脳の様々な領域の曝露を示す。脳内の全体的曝露は２つの群にわたって同等であったが、血漿中での観察と同様に、抗ｇＤと比較して、抗体ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥを投与した動物において、終了時点で、脳内の抗体濃度の約２倍の増加が存在した。図２３を参照されたい。これらの結果は

、ＹＴＥ抗体の投与後、脳内でのより高いトラフ（終了時）濃度の維持を示唆する。

【０４６５】

経時的なＣＳＦ及び血漿中での抗体の濃度もまた、決定した。図２３Ｄ（ＣＳＦ）及び２３Ｅ（血漿）ならびに以下の表２９及び３０は、その分析の結果を示す。

表２９：単回静脈内ボーラス投与後の、平均ＣＳＦ　ＰＫパラメータ推定

群	Ｃｍａｘ（μｇ／ｍｌ）	ＡＵＣａｌｌ（日＊μｇ／ｍＬ）
抗ｇＤ　ｈＩｇＧ４	１．２７０	１８．４００
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	３．９８０	２１．１００

表３０：単回静脈内ボーラス投与後の、平均血漿ＰＫパラメータ推定

群	Ｃｍａｘ（μｇ／ｍｌ）	Ｔｍａｘ日数	ＡＵＣａｌｌ（日＊μｇ／ｍＬ）	最終（４３日目）μｇ／ｍＬ
抗ｇＤ　ｈＩｇＧ４	０．１７５±０．０２	２	４．２６±０．３５	３６．３±１４．１
ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ	０．１２．±０．０３	３	３．８８±０．８９	８９．４±４２．３

【０４６６】

再び、血漿及び脳薬物動態と同様に、抗ｇＤと比較して、抗体ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥを投与した動物において、終了時点で、ＣＳＦ及び血漿中、約２倍の抗体濃度の増加が存在した。図２３を参照されたい。

【０４６７】

カニクイザルから収集された血漿試料を使用して、単回静脈内５０ｍｇ／ｋｇ投与後の抗体ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ及び対照抗体の血漿薬力学を評価した。実施例１２において考察したＥｌｅｃｓｙｓ（登録商標）イムノアッセイを使用して、血漿Ｔａｕを定量化した。

【０４６８】

薬力学的分析の結果を図２４Ａ～Ｂに示す。図２４Ａは、ベースラインに対して正規化された平均総血漿Ｔａｕ濃度を示す。図２４Ｂは、本研究の個々のサルにおける、ベースラインに対して正規化された総血漿Ｔａｕ濃度を示す。実施例１２において観察された結果と同様に、抗体ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥの投与は、有意な血漿Ｔａｕレベルの増加をもたらした。いかなる特定の理論によっても拘束されることを意図するものではないが、これらのデータは、ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥが脳内でＴａｕに結合し、結果としてＴａｕが脳から末梢へと除去されることを示唆する。これらの結果は、ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ４　ｈＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥによる脳内の標的結合と一貫する。

【０４６９】

実施例１４：抗原として完全長Ｔａｕタンパク質を含有するリポソームワクチンによるマウスのワクチン接種

抗原として完全長ヒトＴａｕ－４４１（ｆｌＴａｕ、ＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ，Ｃａｎａｄａ）を有するリポソームワクチンを抗体生成に使用した。簡潔には、ＤＭＰＣ、ＤＭＰＧ脂質（いずれもＬｉｐｏｉｄ　ＡＧ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄによる）、コレステロール及びモノホスホリルリピドＡ（いずれもＡｖａｎｔｉ　Ｐｏｌａｒ　Ｌｉｐｉｄｓ，ＵＳＡによる）を、それぞれ９：１：７：０．０５のモル比で、ＥｔＯＨ中に６０℃で３０

分間溶解した。ブーストワクチン接種のために同一のバッチを追加で製造したが、アジュバントを含めなかった。多重膜リポソームを、孔径０．０８μｍのポリカーボネートワットマンフィルターを通して押し出した（ＥｍｕｌｓｉＦｌｅｘ－Ｃ５，Ａｖｅｓｔｉｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ）。抗原として使用したｆｌＴａｕタンパク質を、１００：１のＴＣＥＰ／タンパク質モル比で３０分間、室温でＴＣＥＰ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）により還元した。ｆｌＴａｕを、３０：１の脂質／タンパク質モル比で４時間、周囲温度でＤＳＰＥ－ＰＥＧ（２０００）マレイミド脂質（Ａｖａｎｔｉ Ｐｏｌａｒ Ｌｉｐｉｄｓ）に更にカップリングした。カップリングされた産生物を、予備形成されたリポソームとともに３７℃で１５時間インキュベートした。リポソームを、ＰＢＳ（ｐＨ７．４）中の超ろ過及び透析ろ過に更に供し、０．２μｍのポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）膜シリンジフィルターを通過させることにより滅菌濾過して、投与まで５℃で保管した。

【０４７０】

ワクチン接種のために、雌Ｃ５７ＢＬ／６ＪＯｌａＨｓｄ（Ｃ５７ＢＬ／６）野生型マウス（Ｈａｒｌａｎ，ＵＳＡ）から採血し、ヘパリン化血漿を調製した後、生後１０週間で開始して上記のリポソームワクチンをワクチン接種した。０、５、８、２１、及び３５日目に、皮下注入（ｓ．ｃ．）によってワクチン接種を実行し、１４、２８、及び３５日目に追加の採血を行った。融合前、５５、５６、及び５７日目に、ワクチンの無アジュバント調製物で３回マウスをブーストした。マウスを屠殺し、５８日目に骨髄腫細胞との融合を行った。４匹のマウスからの脾細胞を融合に使用し、合計３回の別個の融合のために、２匹のマウスからの細胞を個々に使用し、２匹のマウスからのものをプールした。融合産生物をスクリーニングするために、Ｌｕｍｉｎｅｘビーズに基づく多重技術（Ｌｕｍｉｎｅｘ、Ｔｈｅ Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ）を使用して、１：８の上清希釈液を泳動させ、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＧ２ｂ、ＩｇＧ２ｃ、及びＩｇＧ３サブクラスに特異的な抗マウスＩｇＧ－Ｆｃ抗体でＩｇＧを捕捉した（Ｊａｃｋｓｏｎ ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ，ＵＳＡ）。ｆｌＴａｕに、及び任意で以下のＴａｕ断片：Ｔａｕ５０－３９１、Ｔａｕ９９－４４１、Ｔａｕ１５１－４２１、Ｔａｕ１５１－４４１、またはＴａｕ２３１－４４１（全てＳｉｇｎａｌＣｈｅｍによる）のうちの１つに複合体化されたビーズへの結合は、１８３ヒットを特定した。ｆｌＴａｕに対する、及び任意で上記のＴａｕ断片のうちの１つに対する最良の結合するものについて初回のスクリーニングから選択された５０ハイブリドーマについて、限界希釈によるサブクローニングを行った。限界希釈の後、最終ハイブリドーマを無血清培地中に適合させ、抗体スクリーニング及び選択のために、安定したコロニーから培地を収集した。抗体２１１Ｇ６－Ｂ６、２３１Ｇ３Ｆ１０、及び３０７Ｈ３Ｅ８を、このスクリーニングから特定した。

【０４７１】

図２Ｅは、モノマーＴａｕ及びオリゴマーＴａｕへの、抗体２３１Ｇ３Ｆ１０の結合を示す。

【０４７２】

エピトープマッピングは、実質的に実施例２に記載されるように実行した。表３１は、２１１Ｇ６－Ｂ６、２３１Ｇ３Ｆ１０、及び３０７Ｈ３Ｅ８抗体のエピトープを列挙する。表５は、抗体２１１Ｇ６－Ｂ６、２３１Ｇ３Ｆ１０、及び３０７Ｈ３Ｅ８のK_D値を示す。

表３１：リポソームワクチンで生成された抗体のエピトープマッピング

抗体	エピトープ
２１１Ｇ６－Ｂ６	９１－１０５（エクソン３）
２３１Ｇ３Ｆ１０	３７－４４
３０７Ｈ３Ｅ８	４２１－４２９，４２２－４２９

【０４７３】
前述の発明が明瞭な理解のために例証及び実施例によって多少詳細に説明されているが、これらの説明及び実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。本明細書に引用される全ての特許及び科学文献の開示は、参照によりそれらの全体が明示的に組み込まれる。

配列表

配列番号	説明	配列
２	ヒトＴａｕエピトープ（２～２４）	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK
４	カニクイザルＴａｕエピトープ（２～２４）	AEPRQEFDVMEDHAGTYGLGDRK
１０	３７Ｄ３－Ｈ９重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVESGGD LAKPGGSLKL SCTASGLIFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCANSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
１１	３７Ｄ３－Ｈ９軽鎖可変領域（ＶＬ）	DDLLTQTPLS LPVSLGDPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSLVP WTFGGGTKLE IK
１２	３７Ｄ３－Ｈ９ＨＶＲ－Ｈ１	SYGMS
１３	３７Ｄ３－Ｈ９ＨＶＲ－Ｈ２	TINSGGTYTYYPDSVKG
１４	３７Ｄ３－Ｈ９ＨＶＲ－Ｈ３	SYSGAMDY
１５	３７Ｄ３－Ｈ９ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYFE
１６	３７Ｄ３－Ｈ９ＨＶＲ－Ｌ２	KVSNRFS
１７	３７Ｄ３－Ｈ９ＨＶＲ－Ｌ３	FQGSLVPWT
２０	３７Ｄ３－Ｈ９ｂ重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVESGGD LAKPGGSLKL SCTASGLIFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCANSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
２１	３７Ｄ３－Ｈ９ｂ軽鎖可変領域（ＶＬ）	EDLLTQTPLS LPVSLGDPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSLVP WTFGGGTKLE IK
２２	３７Ｄ３－Ｈ９ｂＨＶＲ－Ｈ１	SYGMS
２３	３７Ｄ３－Ｈ９ｂＨＶＲ－Ｈ２	TINSGGTYTYYPDSVKG
２４	３７Ｄ３－Ｈ９ｂＨＶＲ－Ｈ３	SYSGAMDY
２５	３７Ｄ３－Ｈ９ｂＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYFE
２６	３７Ｄ３－Ｈ９ｂＨＶＲ－Ｌ２	KVSNRFS

２７	３７Ｄ３－Ｈ９ｂＨＶＲ－Ｌ３	FQGSLVPWT
３０	１１Ｅ１０－Ｂ８重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFR SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISGGGSYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCAVSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
３１	１１Ｅ１０－Ｂ８軽鎖可変領域（ＶＬ）	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGL YYCFQGSHVP WTFGGGTKLE IK
３２	１１Ｅ１０－Ｂ８ＨＶＲ－Ｈ１	SYGMS
３３	１１Ｅ１０－Ｂ８ＨＶＲ－Ｈ２	TISGGGSYTYYPDSVKG
３４	１１Ｅ１０－Ｂ８ＨＶＲ－Ｈ３	SYDGAMDY
３５	１１Ｅ１０－Ｂ８ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYLE
３６	１１Ｅ１０－Ｂ８ＨＶＲ－Ｌ２	KVSNRFS
３７	１１Ｅ１０－Ｂ８ＨＶＲ－Ｌ３	FQGSHVPWT
４０	５４Ｃ１－Ｈ１１及び　６１Ｅ７－Ｃ４　重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVESGGD LVKPGGSLKV SCVASGFTFR SYGMSWVRQT PDKRLDWVAT ISSGGNYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCASSY SGAMDYWGQG TSVTVSS
４１	５４Ｃ１－Ｈ１１及び　６１Ｅ７－Ｃ４　軽鎖可変領域（ＶＬ）	DTVMTQSPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYTVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSHVP WTFGGGTKLE IK
４２	５４Ｃ１－Ｈ１１及び　６１Ｅ７－Ｃ４　ＨＶＲ－Ｈ１	SYGMS
４３	５４Ｃ１－Ｈ１１及び　６１Ｅ７－Ｃ４　ＨＶＲ－Ｈ２	TISSGGNYTYYPDSVKG
４４	５４Ｃ１－Ｈ１１及び　６１Ｅ７－Ｃ４　ＨＶＲ－Ｈ３	SYSGAMDY
４５	５４Ｃ１－Ｈ１１及び　６１Ｅ７－	RSSQSIVHSNGNTYLE

	Ｃ４　ＨＶＲ－Ｌ１	
４６	５４Ｃ１－Ｈ１１及び　６１Ｅ７－Ｃ４　ＨＶＲ－Ｌ２	TVSNRFS
４７	５４Ｃ１－Ｈ１１及び　６１Ｅ７－Ｃ４　ＨＶＲ－Ｌ３	FQGSHVPWT
５０	３Ａ４－Ｈ４　重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFS SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYFCATSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
５１	３Ａ４－Ｈ４　軽鎖可変領域（ＶＬ）	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGTLVP WTFGGGTKLE IK
５２	３Ａ４－Ｈ４　ＨＶＲ－Ｈ１	SYGMS
５３	３Ａ４－Ｈ４　ＨＶＲ－Ｈ２	TISSGGTYTYYPDSVKG
５４	３Ａ４－Ｈ４　ＨＶＲ－Ｈ３	SYDGAMDY
５５	３Ａ４－Ｈ４　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQNIVHSNGNTYLE
５６	３Ａ４－Ｈ４　ＨＶＲ－Ｌ２	KVSNRFS
５７	３Ａ４－Ｈ４　ＨＶＲ－Ｌ３	FQGTLVPWT
６０	１９Ｈ６－Ｆ７重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVESGGD LVKPGGSLKL SCAASGFTFS SYGMSWVRQT PDKRLEWVAT ISSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLY LQMSSLKSED TAMYYCAPSY DGAMDYWGQG TSVTVSS
６１	１９Ｈ６－Ｆ７軽鎖可変領域（ＶＬ）	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSLVP WTFGGGTKLE IK
６２	１９Ｈ６－Ｆ７ＨＶＲ－Ｈ１	SYGMS
６３	１９Ｈ６－Ｆ７ＨＶＲ－Ｈ２	TISSGGTYTYYPDSVKG
６４	１９Ｈ６－Ｆ７ＨＶＲ－Ｈ３	SYDGAMDY
６５	１９Ｈ６－Ｆ７ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYLE

６６	１９Ｈ６－Ｆ７ＨＶＲ－Ｌ２	KVSNRFS
６７	１９Ｈ６－Ｆ７ＨＶＲ－Ｌ３	FQGSLVPWT
７０	９４Ｂ２－Ｃ１重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLQQSGPE LVKPGASMKI SCKASGYSLT GYTMNWVKQS HGKNLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGKATL TVDKSSNTAY MELLSLTFED SAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSA
７１	９４Ｂ２－Ｃ１軽鎖可変領域（ＶＬ）	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQRPGQSPK RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
７２	９４Ｂ２－Ｃ１ＨＶＲ－Ｈ１	GYTMN
７３	９４Ｂ２－Ｃ１ＨＶＲ－Ｈ２	LISPYNGVTSYNQKFKG
７４	９４Ｂ２－Ｃ１ＨＶＲ－Ｈ３	QGAY
７５	９４Ｂ２－Ｃ１ＨＶＲ－Ｌ１	KSSQSLLDSDGKTYLN
７６	９４Ｂ２－Ｃ１ＨＶＲ－Ｌ２	LVSKLDS
７７	９４Ｂ２－Ｃ１ＨＶＲ－Ｌ３	WQGTHFPWT
８０	１２５Ｂ１１－Ｈ３　重鎖可変領域（ＶＨ）	EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASRFIFS NYWMNWVRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKSS VYLQMNNLRA EDTGIYYCTG GTTYWGQGTT LTVSS
８１	１２５Ｂ１１－Ｈ３　軽鎖可変領域（ＶＬ）	DIVMTQSQKF LSTSVGDRVN ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GQSPGLLIYS ASIRYTGVPD RFTGNGSGTD FTLTISDMQS EDLADYFCQQ FRTYPYTFGG GTKLEIK
８２	１２５Ｂ１１－Ｈ３　ＨＶＲ－Ｈ１	NYWMN
８３	１２５Ｂ１１－Ｈ３　ＨＶＲ－Ｈ２	QIRLKSDNYA THYAESVKG
８４	１２５Ｂ１１－Ｈ３　ＨＶＲ－Ｈ３	GTTY
８５	１２５Ｂ１１－Ｈ３　ＨＶＲ－Ｌ１	KASQNVGTAVA
８６	１２５Ｂ１１－Ｈ３　ＨＶＲ－Ｌ２	SASIRYT
８７	１２５Ｂ１１－Ｈ３　ＨＶＲ－Ｌ３	QQFRTYPYT
９０	１１３Ｆ５－Ｆ７重鎖可変領域（Ｖ	EVKLEESGGG LVQPGGSMRL SCVASEFTFS NYWMNWIRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDASNFS

	Ｈ）	VYLQMNNLRA EDTGIYYCTG GTSYWGQGTT LTVSS
９１	１１３Ｆ５－Ｆ７軽鎖可変領域（ＶＬ）	DIVMTQSQKI MSTSVGDRVS ITCKASQNVG TAVAWYQQRP GHSPKLLIYS ASRRFSGVPD RFTGSGSGTD FTLTIINVQS EDLADYFCQQ FSTYPYTFGV GTKLEIK
９２	１１３Ｆ５－Ｆ７ＨＶＲ－Ｈ１	NYWMN
９３	１１３Ｆ５－Ｆ７ＨＶＲ－Ｈ２	QIRLKSDNYATHYAESVKG
９４	１１３Ｆ５－Ｆ７ＨＶＲ－Ｈ３	GTSY
９５	１１３Ｆ５－Ｆ７ＨＶＲ－Ｌ１	KASQNVGTAVA
９６	１１３Ｆ５－Ｆ７ＨＶＲ－Ｌ２	SASRRFS
９７	１１３Ｆ５－Ｆ７ＨＶＲ－Ｌ３	QQFSTYPYT
１００	２６Ｃ１－Ｂ１１重鎖可変領域（ＶＨ）	EVHLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYYMYWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTEY FPKFQGKATM TADTSSKTAY LQLSSLTSED TAVYYCNAWR ARATNSALDY WGQGTSVTVS S
１０１	２６Ｃ１－Ｂ１１軽鎖可変領域（ＶＬ）	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLRRPGQSPK RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
１０２	２６Ｃ１－Ｂ１１ＨＶＲ－Ｈ１	DYYMY
１０３	２６Ｃ１－Ｂ１１ＨＶＲ－Ｈ２	WIDPENGDTE YFPKFQG
１０４	２６Ｃ１－Ｂ１１ＨＶＲ－Ｈ３	WRARATNSAL DY
１０５	２６Ｃ１－Ｂ１１ＨＶＲ－Ｌ１	KSSQSLLDSD GKTYLN
１０６	２６Ｃ１－Ｂ１１ＨＶＲ－Ｌ２	LVSKLDS
１０７	２６Ｃ１－Ｂ１１ＨＶＲ－Ｌ３	WQGTHFPWT
１１０	２６Ｃ１－Ｃ８重鎖可変領域（ＶＨ）	EVHLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYYMYWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTEY FPKFQGKATM TADTSSKTAY LQLSSLTSED TAVYYCNAWR ARATNSALDY WGQGTSVTVS S
１１１	２６Ｃ１－Ｃ８軽鎖可変領域（Ｖ	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLRRPGQSPK RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI

	Ｌ）	SRVEAEDLGV YYCWQGTHFP WTFGGGTKLE IK
１１２	２６Ｃ１－Ｃ８ＨＶＲ－Ｈ１	DYYMY
１１３	２６Ｃ１－Ｃ８ＨＶＲ－Ｈ２	WIDPENGDTE YFPKFQG
１１４	２６Ｃ１－Ｃ８ＨＶＲ－Ｈ３	WRARATNSAL DY
１１５	２６Ｃ１－Ｃ８ＨＶＲ－Ｌ１	KSSQSLLDSD GKTYLN
１１６	２６Ｃ１－Ｃ８ＨＶＲ－Ｌ２	LVSKLDS
１１７	２６Ｃ１－Ｃ８ＨＶＲ－Ｌ３	WQGTHFPWT
１２０	３０Ｇ１－Ｂ２重鎖可変領域（ＶＨ）	QVQLQQSGAE LVRPGASVTL SCKASGYTFT DYEMYWVKQT PVHGLEWIGA IDPETGDTAY NQKFKGKATL TADKSSNTAY MELRSLTSED SAVYYCIRQY GNWFPYWGQG TLVTVSA
１２１	３０Ｇ１－Ｂ２軽鎖可変領域（ＶＬ）	DVVMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HANGNTYLHW FLQKPGLSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGG GSGTDFTLKI TRLEAEDLGV YFCSQSTHVP FTFGSGTKLE IK
１２２	３０Ｇ１－Ｂ２ＨＶＲ－Ｈ１	DYEMY
１２３	３０Ｇ１－Ｂ２ＨＶＲ－Ｈ２	AIDPETGDTAYNQKFKG
１２４	３０Ｇ１－Ｂ２ＨＶＲ－Ｈ３	QYGNWFPY
１２５	３０Ｇ１－Ｂ２ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSLVHANGNTYLH
１２６	３０Ｇ１－Ｂ２ＨＶＲ－Ｌ２	KVSNRFS
１２７	３０Ｇ１－Ｂ２ＨＶＲ－Ｌ３	SQSTHVPFT
１３０	６６Ｆ５－Ａ１重鎖可変領域（ＶＨ）	QVQLQQSGAE LVRPGASVTL SCKASGYTFI DYEMNWVKQT PVHGLEWIGA IDPENGGTAY NQKFKGKAIV TADKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCSGPH FDYWGQGTTL TVSS
１３１	６６Ｆ５－Ａ１軽鎖可変領域（ＶＬ）	DIVMTQSPSS LAMSVGQKVT MSCKSSQSLL NSSTQKNYLA WYQQKPGQSP KLLVYFASTR ESGVPDRFIG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA DYFCQQHYST PYTFGGGTKL EIK
１３２	６６Ｆ５－Ａ１ＨＶＲ－Ｈ１	DYEMN

133	66F5-A1 HVR-H2	AIDPENGGTA YNQKFKG
134	66F5-A1 HVR-H3	PHFDY
135	66F5-A1 HVR-L1	KSSQSLLNSS TQKNYLA
136	66F5-A1 HVR-L2	FASTRES
137	66F5-A1 HVR-L3	QQHYSTPYT
140	123E9-A1 重鎖可変領域（VH）	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMKWVKQS HGKSLEWIGD IDPNNGGTSY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARSA GFGDSFSFWG LGTLVTVSA
141	123E9-A1 軽鎖可変領域（VL）	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGF YYCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
142	123E9-A1 HVR-H1	DYYMK
143	123E9-A1 HVR-H2	DIDPNNGGTSYNQKFKG
144	123E9-A1 HVR-H3	SAGFGDSFSF
145	123E9-A1 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
146	123E9-A1 HVR-L2	KVSNRFS
147	123E9-A1 HVR-L3	FQGSHVPPT
150	15C6-A7 重鎖可変領域（VH）	EVQLQQSGPE LVKPGASVMM TCKASGYTFT DYYMKWVKQS NGKSLEWIGD LDPYTGGANY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MHLNSLTSED SAVYYCARSR GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
151	15C6-A7 軽鎖可変領域（VL）	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDKFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
152	15C6-A7 HVR-H1	DYYMK
153	15C6-A7 HVR-H2	DLDPYTGGAN YNQKFKG

154	15C6－A7 HVR－H3	SRGYGDSFAY
155	15C6－A7 HVR－L1	RSSQNIVHSN GNTYLE
156	15C6－A7 HVR－L2	KVSNRFS
157	15C6－A7 HVR－L3	FQGSHVPPT
160	19F8－B1 重鎖可変領域（VH）	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMKWVKQS HGKSLEWIGD LNPNNGGTLY NQKFKGQATL TVDKSSSTAY MQFNSLTSED SAVYYCARSA GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
161	19F8－B1 軽鎖可変領域（VL）	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGI YFCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
162	19F8－B1 HVR－H1	DYYMK
163	19F8－B1 HVR－H2	DLNPNNGGTL YNQKFKG
164	19F8－B1 HVR－H3	SAGYGDSFAY
165	19F8－B1 HVR－L1	RSSQNIVHSN GNTYLE
166	19F8－B1 HVR－L2	KVSNRFS
167	19F8－B1 HVR－L3	FQGSHVPPT
170	24A11－D5 重鎖可変領域（VH）	EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMKWVKQS HGKSLEWIGD LNPKNGGIIY NQKFKGQATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSED SAVFYCARSG GYGDSFAYWG QGTLVTVSA
171	24A11－D5 軽鎖可変領域（VL）	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGI YFCFQGSHVP PTFGGGTKLE IK
172	24A11－D5 HVR－H1	DYYMK
173	24A11－D5 HVR－H2	DLNPKNGGII YNQKFKG
174	24A11－D5 HVR－H3	SGGYGDSFAY
175	24A11－D5 HVR－L1	RSSQNIVHSN GNTYLE

176	24A11－D5 HVR－L2	KVSNRFS
177	24A11－D5 HVR－L3	FQGSHVPPT
180	126F11－G11 重鎖可変領域（VH）	EVQLQQSGAE LVRPGASVKL SCTASGFNIK DDYMHWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTEY ASKFQGKATI TTDTSSNTAY LQLSSLTSED TAVYYCLDFA YGYWGQGTTL TVSS
181	126F11－G11 軽鎖可変領域（VL）	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGSHVP PAFGGGTKLE IK
182	126F11－G11 HVR－H1	DDYMH
183	126F11－G11 HVR－H2	WIDPENGDTE YASKFQG
184	126F11－G11 HVR－H3	FAYGY
185	126F11－G11 HVR－L1	RSSQSIVHSN GNTYLE
186	126F11－G11 HVR－L2	KVSNRFS
187	126F11－G11 HVR－L3	FQGSHVPPA
190	89F4－A1 重鎖可変領域（VH）	EVQLVESGGG LVQPKGSLKL SCAASGFTFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR IRSKSNNYAA YFADSVKDRF TISRDDSQTM LYLQMNNLKS EDTAMYYCVS GGNYVPFAYW GQGTLVTVSA
191	89F4－A1 軽鎖可変領域（VL）	NIMMTQSPSS LAVSAGEKVT MSCKSSQSVF YSSEQRNYLA WYQQKPGQSP KLLISWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQGEDLA VYYCHQYLSS FTFGSGTKLE IK
192	89F4－A1 HVR－H1	TYAMN
193	89F4－A1 HVR－H2	RIRSKSNNYA AYFADSVKD
194	89F4－A1 HVR－H3	GGNYVPFAY
195	89F4－A1 HVR－L1	KSSQSVFYSS EQRNYLA

196	89F4－A1 HVR－L2	WASTRES
197	89F4－A1 HVR－L3	HQYLSSFT
200	93A8－D2 重鎖可変領域（VH）	EVQLQQSGPV LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYVNWVKQS HGKGLEWIGL INPNNGRTSY NQNFNDKATL TVDKSSSTAF MDLNSLTSED SAVYYCTREG GTGYWGQGTT LSVSS
201	93A8－D2 軽鎖可変領域（VL）	DVVMTQTPLT LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQRPGQSPR RLIYLVSKLD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVAAEDLGV YYCWQGTHFP RTFGGGTKLE IK
202	93A8－D2 HVR－H1	DYYVN
203	93A8－D2 HVR－H2	LINPNNGRTSYNQNFND
204	93A8－D2 HVR－H3	EGGTGY
205	93A8－D2 HVR－L1	KSSQSLLDSDGKTYLN
206	93A8－D2 HVR－L2	LVSKLDS
207	93A8－D2 HVR－L3	WQGTHFPRT
210	14F5－D9 重鎖可変領域（VH）	EVKLVESGGG LVQPGGSLRL SCATSGFTFS DFYMEWVRQS PGKRLEWIAA SKNKANDYTT EYNASVKDRF FVSRDTSQSI LYLQMNALRA EDTAIYYCAR DALGTVFAYW GQGTLVTVSA
211	14F5－D9 軽鎖可変領域（VL）	DVVMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HSNGNTYLHW YLQKPGQSPK LLIYKVFNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTLVP LTFGAGTKLE LK
212	14F5－D9 HVR－H1	DFYME
213	14F5－D9 HVR－H2	ASKNKANDYT TEYNASVKD
214	14F5－D9 HVR－H3	DALGTVFAY
215	14F5－D9 HVR－L1	RSSQSLVHSN GNTYLH
216	14F5－D9 HVR－L2	KVFNRFS
217	14F5－D9 HVR－L3	SQSTLVPLT
220	73H6－B8 重鎖可変領域（V	QVQLKESGPG LVAPSQSLSI TCTISGFSLT SYGVHWVRQP PGKGLEWLVV IWSDGSTTYN SALKSRLSIS KDNSKSQVFL

	H）	KMNSLQTDDT AMYYCARQGG FITTAYYAMD YWGQGTSVTV SS
221	73H6－B8軽鎖可変領域（VL）	DIVMSQSPSS LAVSAGEKVT MSCKSSQSLL NSRTRKNYLA WYQQKPGQSP KLLIYWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCKQSYNL YTFGGGTKLE IK
222	73H6－B8HVR－H1	SYGVH
223	73H6－B8HVR－H2	VIWSDGSTTY NSALKS
224	73H6－B8HVR－H3	QGGFITTAYY AMDY
225	73H6－B8HVR－L1	KSSQSLLNSR TRKNYLA
226	73H6－B8HVR－L2	WASTRES
227	73H6－B8HVR－L3	KQSYNLYT
230	22G7－C9重鎖可変領域（VH）	QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTFT DCSIHWVKQA PGEGLKWMGW INTETGEPSY ADDFKGRFAF SLETSASTAF LQINNLKSED TASYFCGTAY YRYDGALDYW GQGTSVTVSS
231	22G7－C9軽鎖可変領域（VL）	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASQSVS TSSYSYMHWF QQKPGQPPKL LIKYASNLES GVPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEDTATY YCQHSWELPW TFGGGTKLEI K
232	22G7－C9HVR－H1	DCSIH
233	22G7－C9HVR－H2	WINTETGEPS YADDFKG
234	22G7－C9HVR－H3	AYYRYDGALD Y
235	22G7－C9HVR－L1	RASQSVSTSS YSYMH
236	22G7－C9HVR－L2	YASNLES
237	22G7－C9HVR－L3	QHSWELPWT
240	7A11－C12重鎖可変領域（VH）	QIQLVQSGPD LKKPGETVKI SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGKGLKWMGW INTNTGEPTY AEEFKGRFAF SLETSASTAY LQIDNLKNED TATYFCARGT VSFPYWGQGT LVTVSA
241	7A11－C12軽鎖可変領域（VL）	DVVMSQTPLS LPVSLGDHAS ISCRSSQNLV HSDGNTYLHW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YFCSQSTHVI FTFGSGTKLE IK
242	7A11－C12HVR－H1	NYGMN

243	7A11－C12 HVR－H2	WINTNTGEPT YAEEFKG
244	7A11－C12 HVR－H3	GTVSFPY
245	7A11－C12 HVR－L1	RSSQNLVHSD GNTYLH
246	7A11－C12 HVR－L2	KVSNRFS
247	7A11－C12 HVR－L3	SQSTHVIFT
250	12A10－E8 重鎖可変領域（VH）	QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTFT NYGMNWVKQA PGKGLKWMGW INMYTGEPTY GDDFKGRFVF SLETSVSTVY LQINNLKKED TATFFCARGG RPDYWGQGTS VTVSS
251	12A10－E8 軽鎖可変領域（VL）	DVLMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPK LLIYKVFNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI NRVEAEDLGV YYCLQGSHVP YTFGGGTKLE IK
252	12A10－E8 HVR－H1	NYGMN
253	12A10－E8 HVR－H2	WINMYTGEPT YGDDFKG
254	12A10－E8 HVR－H3	GGRPDY
255	12A10－E8 HVR－L1	RSSQSIVHSN GNTYLE
256	12A10－E8 HVR－L2	KVFNRFS
257	12A10－E8 HVR－L3	LQGSHVPYT
260	55E7－F11 重鎖可変領域（VH）	EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFTFS NYWMNWVRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKSS VYLQMNNLRA EDTGIYYCAG YFYGGYFDVW GTGTTVTVSS
261	55E7－F11 軽鎖可変領域（VL）	ELVLTQSPTT MAASPGKKIT ITCSASSSIS SNYLHWYQQK PGFSPKLLIY RTSNLASGVP ARFSGSGSGT SYSLTIGTME AEDVATYYCQ QGSSLPFTFG SGTKLEIK
262	55E7－F11 HVR－H1	NYWMN
263	55E7－F11 HVR－H2	QIRLKSDNYA THYAESVKG
264	55E7－F11 HVR－H3	YFYGGYFDV
265	55E7－F11 HVR－L1	SASSSISSNY LH

266	５５Ｅ７－Ｆ１１ＨＶＲ－Ｌ２	RTSNLAS
267	５５Ｅ７－Ｆ１１ＨＶＲ－Ｌ３	QQGSSLPFT
270	５２Ｆ６－Ｆ１１重鎖可変領域（ＶＨ）	QVQLQQSGTE LAKPGASVKL SCKASGYTFT HYWMHWIKQR PGQGLEWIGY IYPTNDYTKY NQNFRDKATL TADESSNSAY MQLNSLTYED SAVYYCARAG NRVFDFWGQG TTLTVSS
271	５２Ｆ６－Ｆ１１軽鎖可変領域（ＶＬ）	QAVVTQESAL TTSPGETVTL TCRSSTGAVT TSNFANWVQE KPDHLFTGLI GGTNNRAPGV PARFSGSLIG DKAALTITGA QTEDEAIYFC ALWYSNLWVF GGGTKLTVL
272	５２Ｆ６－Ｆ１１ＨＶＲ－Ｈ１	HYWMH
273	５２Ｆ６－Ｆ１１ＨＶＲ－Ｈ２	YIYPTNDYTK YNQNFRD
274	５２Ｆ６－Ｆ１１ＨＶＲ－Ｈ３	AGNRVFDF
275	５２Ｆ６－Ｆ１１ＨＶＲ－Ｌ１	RSSTGAVTTS NFAN
276	５２Ｆ６－Ｆ１１ＨＶＲ－Ｌ２	GTNNRAP
277	５２Ｆ６－Ｆ１１ＨＶＲ－Ｌ３	ALWYSNLWV
280	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１　重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
281	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１　軽鎖可変領域（ＶＬ）	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
282	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１　ＨＶＲ－Ｈ１	SYGMS
283	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１　ＨＶＲ－Ｈ２	TINSGGTYTYYPDSVKG
284	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１　ＨＶＲ－Ｈ３	SYSGAMDY
285	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYFE
286	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１　ＨＶＲ－	KVSNRFS

	Ｌ２	
２８７	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１　ＨＶＲ－Ｌ３	FQGSLVPWT
２８８	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１　ＩｇＧ１重鎖	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVNHKPSNTK VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
２８９	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１　ＩｇＧ１軽鎖	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
２９０	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
２９１	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　軽鎖可変領域（ＶＬ）	EDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYFEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
２９２	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ＨＶＲ－Ｈ１	SYGMS
２９３	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ＨＶＲ－Ｈ２	TINSGGTYTYYPDSVKG
２９４	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ＨＶＲ－Ｈ３	SYSGAMDY
２９５	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYFE
２９６	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ＨＶＲ－	KVSNRFS

	Ｌ２	
２９７	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ５　ＨＶＲ－Ｌ３	FQGSLVPWT
３００	Ｈｕ９４Ｂ２．ｖ１０５　重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
３０１	Ｈｕ９４Ｂ２．ｖ１０５　軽鎖可変領域（ＶＬ）	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
３０２	Ｈｕ９４Ｂ２．ｖ１０５　ＨＶＲ－Ｈ１	GYTMN
３０３	Ｈｕ９４Ｂ２．ｖ１０５　ＨＶＲ－Ｈ２	LISPYNGVTSYNQKFKG
３０４	Ｈｕ９４Ｂ２．ｖ１０５　ＨＶＲ－Ｈ３	QGAY
３０５	Ｈｕ９４Ｂ２．ｖ１０５　ＨＶＲ－Ｌ１	KSSQSLLDSDGKTYLN
３０６	Ｈｕ９４Ｂ２．ｖ１０５　ＨＶＲ－Ｌ２	LVSKLDS
３０７	Ｈｕ９４Ｂ２．ｖ１０５　ＨＶＲ－Ｌ３	WQGTHFPWT
３１０	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ１７　重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
３１１	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ１７　軽鎖可変領域（ＶＬ）	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
３１２	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ１７　ＨＶＲ－Ｈ１	NYWMN
３１３	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ１７　ＨＶＲ－Ｈ２	QIRLKSDNYATHYAESVKG
３１４	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ１７　ＨＶＲ－	GTTY

	Ｈ３	
３１５	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ１７　ＨＶＲ－Ｌ１	KASQNVGTAVA
３１６	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ１７　ＨＶＲ－Ｌ２	SASIRYT
３１７	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ１７　ＨＶＲ－Ｌ３	QQFRTYPYT
３２０	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ２６　重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
３２１	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ２６　軽鎖可変領域（ＶＬ）	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
３２２	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ２６　ＨＶＲ－Ｈ１	NYWMN
３２３	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ２６　ＨＶＲ－Ｈ２	QIRLKSDNYATHYAESVKG
３２４	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ２６　ＨＶＲ－Ｈ３	GTTY
３２５	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ２６　ＨＶＲ－Ｌ１	KASQNVGTAVA
３２６	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ２６　ＨＶＲ－Ｌ２	SASIRYT
３２７	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ２６　ＨＶＲ－Ｌ３	QQFRTYPYT
３３０	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ２８　重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
３３１	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ２８　軽鎖可変領域（ＶＬ）	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
３３２	ｈｕ１２５Ｂ１１．ｖ２８　ＨＶＲ－	NYWMN

	H1	
33	hu125B11.v28 HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
34	hu125B11.v28 HVR-H3	GTTY
35	hu125B11.v28 HVR-L1	KASQNVGTAVA
36	hu125B11.v28 HVR-L2	SASIRYT
37	hu125B11.v28 HVR-L3	QQFRTYPYT
40	Hu37D3-H9.v28.A4重鎖可変領域（VH）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
41	Hu37D3-H9.v28.A4軽鎖可変領域（VL）	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
42	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H1	SYGMS
43	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H2	TINSGGTYTYYPDSVKG
44	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-H3	SYSGAMDY
45	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
46	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L2	KVSNRFS
47	Hu37D3-H9.v28.A4 HVR-L3	FQGSLVPWT

348	Hu37D3－H9．v28．A4IgG4－S228P．YTE　重鎖	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
602	Hu37D3－H9．v28．A4IgG4－S228P．YTE　des－K　重鎖	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLG
349	Hu37D3－H9．v28．A4IgG4－S228P．YTE　軽鎖	DDVLTQTPLS LPVTPGQPAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
442	hu125B11－H3．LC1	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
443	hu125B11－H3．LC2	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
444	hu125B11－H3．LC3	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
445	hu125B11－H3．LC4	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASIRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FRTYPYTFGQ GTKVEIK
44	hu125B11	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA

6	－Ｈ３．ＨＣ１	PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
47	ｈｕ１２５Ｂ１１－Ｈ３．ＨＣ２	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
48	ｈｕ１２５Ｂ１１－Ｈ３．ＨＣ３	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
49	ｈｕ１２５Ｂ１１－Ｈ３．ＨＣ４	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYWMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
50	ｈｕ１２５Ｂ１１－Ｈ３．ＨＣ５	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYYMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
51	ｈｕ１２５Ｂ１１－Ｈ３．ＨＣ６	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASRFIFS NYFMNWVRQA PGKGLEWVAQ IRLKSDNYAT HYAESVKGRF TISRDDSKNT VYLQMNSLRA EDTAVYYCTG GTTYWGQGTL VTVSS
52	Ｈｕ９４Ｂ２．ＨＣ１	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
53	Ｈｕ９４Ｂ２．ＨＣ２	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTL TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
54	Ｈｕ９４Ｂ２．ＨＣ３	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATI TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
55	Ｈｕ９４Ｂ２．ＨＣ４	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TRDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
56	Ｈｕ９４Ｂ２．ＨＣ５	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRATL TVDTSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
57	Ｈｕ９４Ｂ２．ＨＣ６	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
58	Ｈｕ９４Ｂ２．ＨＣ７	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TRDKSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
59	Ｈｕ９４Ｂ２．ＨＣ８	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSLT GYTMNWVRQA PGQGLEWIGL ISPYNGVTSY NQKFKGRVTI TVDTSTSTAY LELSSLRSED TAVYYCARQG AYWGQGTLVT VSS
46	Ｈｕ９４Ｂ２．ＬＣ	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW

0	9	LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
461	Hu94B2.LC10	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
462	Hu94B2.LC11	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
463	Hu94B2.LC12	DVVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
464	Hu94B2.LC13	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
465	Hu94B2.LC14	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW LLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
466	Hu94B2.LC15	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
467	Hu94B2.LC16	DIVMTQTPLS LPVTPGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTYLNW YLQKPGQSPQ LLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP WTFGQGTKVE IK
468	Hu37D3-H9.v5.1 HVR-L1	RSSQSIVHSNANTYFE
469	Hu37D3-H9.v5.2 HVR-L1	RSSQSIVHSSGNTYFE
470	Hu37D3-H9.v5.3 HVR-L1	RSSQSIVHSDGNTYFE
471	Hu37D3-H9.v5.4 HVR-L1	RSSQSIVHSQGNTYFE
472	Hu37D3-H9.v5.5 HVR-L1	RSSQSIVHSEGNTYFE
473	Hu37D3-H9.v5.6 HVR-L1	RSSQSIVHSAGNTYFE
47	Hu37D3-H	RSSQSIVHSNGDTYFE

4	9．v5．7 HVR－L1	
475	Hu37D3－H9．v5．8 HVR－L1	RSSQSIVHSNGQTYFE
476	Hu37D3－H9．v5．9 HVR－L1	RSSQSIVHSNGETYFE
477	Hu37D3－H9．v5．10 HVR－L1	RSSQSIVHSNGATYFE
478	Hu37D3－H9．v5．11 HVR－L1	RSSQSIVHSNGSTYFE
479	Hu37D3．v28 HVR－L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
480	Hu37D3．v28．A2 HVR－L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
481	Hu37D3．v28．A4 HVR－L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
482	Hu37D3．v28．A6 HVR－L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
483	Hu37D3．v28．A8 HVR－L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
484	Hu37D3．v28．A10 HVR－L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
485	Hu37D3．v28．A12 HVR－L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
486	Hu37D3．v28．A14 HVR－L1	RSSQSIVHSNGNTYLE
487	Hu37D3．v28．A16 HVR－L1	RSSQSIVHSNGNTYFE
488	Hu37D3．v28．A18 HVR	RSSQSIVHSNGNTYFE

	－Ｌ１	
４８９	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ２０　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYLE
４９０	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ２２　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYLE
４９１	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ２４　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYFE
４９２	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ２６　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYFE
４９３	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ２８　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYLE
４９４	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ａ３０　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYLE
４９５	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ｂ１　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSIGNTFFE
４９６	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ｂ２　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSMGNTFFE
４９７	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ｂ３　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSQGNTWFE
４９８	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ｂ４　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSQGNTHFE
４９９	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ｂ６　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSDGNTRFE
５００	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ｂ７　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSDGNTKFE
５０１	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ｂ８　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSEGNTRFE
５０２	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ２８．Ｃ１　ＨＶＲ－	RSSQSIVHSNNNTYFE

	L 1	
503	Hu37D3.v28.C2 HVR-L1	RSSQSIVHSNDNTYFE
504	Hu37D3.v28.D1 HVR-L1	RSSQSIVHANGNTYFE
505	Hu37D3.v28.E1 HVR-L1	RSSQSIVNSNGNTYFE
506	Hu37D3.v28.E2 HVR-L1	RSSQSIVQSNGNTYFE
507	Hu37D3.v28.E3 HVR-L1	RSSQSIVDSDGNTYFE
508	Hu37D3.v28.F1 HVR-L1	RSSQSIVHSNTNTYFE
509	Hu37D3.v28.F2 HVR-L1	RSSQSIVHTNGNTYFE
510	Hu37D3.v28.F3 HVR-L1	RSSQSIVHTNANTYFE
511	Hu37D3.v28.51 HVR-L1	RSSQSIVHSHGNTYFE
512	Hu37D3.v28.52 HVR-L1	RSSQSIVHSKGNTYFE
513	Hu37D3.v28.53 HVR-L1	RSSQSIVHSRGNTYFE
514	Hu37D3.v28.54 HVR-L1	RSSQSIVHSLGNTYFE
515	Hu37D3.v28.55 HVR-L1	RSSQSIVHSNQNTYFE
516	Hu37D3.v28.56 HVR-	RSSQSIVHSNYNTYFE

	L 1	
5 1 7	Hu37D3.v28.57 HVR-L1	RSSQSIVHSNFNTYFE
5 1 8	Hu37D3.v29.1 HVR-L1	RSSQSIVHSNGDTYFE
5 1 9	Hu37D3.v29.2 HVR-L1	RSSQSIVHSNGQTYFE
5 2 0	Hu37D3.v29.3 HVR-L1	RSSQSIVHSNGETYFE
5 2 1	Hu37D3.v29.4 HVR-L1	RSSQSIVHSNGATYFE
5 2 2	Hu37D3.v29.5 HVR-L1	RSSQSIVHSNGHTYFE
5 2 3	Hu37D3.v29.6 HVR-L1	RSSQSIVHSNGKTYFE
5 2 4	Hu37D3.v29.7 HVR-L1	RSSQSIVHSNGLTYFE
5 2 5	Hu37D3.v29.8 HVR-L1	RSSQSIVHSNADTYFE
5 2 6	Hu37D3.v29.9 HVR-L1	RSSQSIVHSNAQTYFE
5 2 7	Hu37D3.v29.10 HVR-L1	RSSQSIVHSNAETYFE
5 2 8	Hu37D3.v29.11 HVR-L1	RSSQSIVHSNAATYFE
5 2 9	Hu37D3.v29.12 HVR-L1	RSSQSIVHSNAHTYFE
5 3 0	Hu37D3.v29.13 HVR-	RSSQSIVHSNAKTYFE

	L1	
531	Hu37D3.v29.14 HVR-L1	RSSQSIVHSNALTYFE
532	Hu37D3-H9.v30.1 HVR-L1	RSSQSIVHSGGNTYFE
533	Hu37D3-H9.v30.2 HVR-L1	RSSQSIVHSTGNTYFE
534	Hu37D3-H9.v30.3 HVR-L1	RSSQSIVHSVGNTYFE
535	Hu37D3-H9.v30.4 HVR-L1	RSSQSIVHSLGNTYFE
536	Hu37D3-H9.v30.5 HVR-L1	RSSQSIVHSIGNTYFE
537	Hu37D3-H9.v30.6 HVR-L1	RSSQSIVHSPGNTYFE
538	Hu37D3-H9.v30.7 HVR-L1	RSSQSIVHSFGNTYFE
539	Hu37D3-H9.v30.8 HVR-L1	RSSQSIVHSYGNTYFE
540	Hu37D3-H9.v30.9 HVR-L1	RSSQSIVHSHGNTYFE
541	Hu37D3-H9.v30.10 HVR-L1	RSSQSIVHSKGNTYFE
542	Hu37D3-H9.v30.11 HVR-L1	RSSQSIVHSRGNTYFE
543	Hu37D3-H9.v31.1 HVR-L1	RSSQSIVHSNAGTYFE
544	Hu37D3-H9.v31.2 H	RSSQSIVHSNAVTYFE

	ＶＲ－Ｌ１	
５４５	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３１．３ ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNAITYFE
５４６	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３１．４ ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNAPTYFE
５４７	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３１．５ ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNAFTYFE
５４８	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３１．６ ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNAYTYFE
５４９	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３１．７ ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNARTYFE
５５０	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３１．８ ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNANVYFE
５５１	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３１．９ ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNANIYFE
５５２	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３１．１０ ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNANPYFE
５５３	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３１．１１ ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNANFYFE
５５４	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３１．１２ ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNANYYFE
５５５	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３１．１３ ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNANNYFE
５５６	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ３１．１４ ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNANRYFE
５５７	ヒトＴａｕ７～２４ペプチド	EFEVMEDHAGTYGLGDRK
５５８	ヒトＴａｕ７～２０ペプチド	EFEVMEDHAGTYGL
５６	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ３	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA

0	９重鎖可変領域（ＶＨ）	PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
561	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ３９軽鎖可変領域（ＶＬ）	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYLEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
562	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ３９　ＨＶＲ－Ｈ１	SYGMS
563	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ３９　ＨＶＲ－Ｈ２	TINSGGTYTYYPDSVKG
564	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ３９　ＨＶＲ－Ｈ３	SYSGAMDY
565	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ３９　ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYLE
566	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ３９　ＨＶＲ－Ｌ２	KVSNRFS
567	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ３９　ＨＶＲ－Ｌ３	FQGSLVPWT
568	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ３９　ＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ重鎖	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
569	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ３９　ＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ軽鎖	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYLEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
570	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４０重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
571	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４０軽鎖可変領域（ＶＬ）	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNTNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
57	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４	SYGMS

2	0 ＨＶＲ－Ｈ１	
573	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４０ ＨＶＲ－Ｈ２	TINSGGTYTYYPDSVKG
574	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４０ ＨＶＲ－Ｈ３	SYSGAMDY
575	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４０ ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNTNTYFE
576	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４０ ＨＶＲ－Ｌ２	KVSNRFS
577	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４０ ＨＶＲ－Ｌ３	FQGSLVPWT
578	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４０ ＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ重鎖	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
579	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４０ ＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ軽鎖	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNTNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
580	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４１重鎖可変領域（ＶＨ）	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSS
581	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４１軽鎖可変領域（ＶＬ）	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGQTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IK
582	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４１ ＨＶＲ－Ｈ１	SYGMS
583	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４１ ＨＶＲ－Ｈ２	TINSGGTYTYYPDSVKG
584	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４１ ＨＶＲ－Ｈ３	SYSGAMDY
585	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４	RSSQSIVHSNGQTYFE

5	1 ＨＶＲ－Ｌ１	
586	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４１ ＨＶＲ－Ｌ２	KVSNRFS
587	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４１ ＨＶＲ－Ｌ３	FQGSLVPWT
588	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４１ ＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ重鎖	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLYI TREPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
589	Ｈｕ３７Ｄ３．ｖ４１ ＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ．ＹＴＥ軽鎖	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGQTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
590	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１ ＩｇＧ４－Ｓ２２８Ｐ重鎖	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGLIFR SYGMSWVRQA PGKGLEWVAT INSGGTYTYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCANSY SGAMDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
591	Ｈｕ３７Ｄ３－Ｈ９．ｖ１ ＩｇＧ４軽鎖	EDQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRSSQSIV HSNGNTYFEW YQQKPGKSPK LLIYKVSNRF SGVPSRFSGS GSGTDFTLTI SSLQPEDFAT YYCFQGSLVP WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV TKSFNRGEC
59	ＭＡＰＴ（１０－２	VMEDHAGTYGLGDRK

2	４）	
593	ＭＡＰＴ（２－２４）	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRK
594	ＭＡＰＴ（２－３４）	AEPRQEFEVMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQD
595	ＭＡＰＴ（１０－４４）	VMEDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLK
596	ＭＡＰＴ（２－２４）Ｙ１８Ａ	AEPRQEFEVMEDHAGTAGLGDRK
597	ＭＡＰＴ（２－２４）Ｌ２０Ａ	AEPRQEFEVMEDHAGTYGAGDRK
598	ｈｕ１１３Ｆ５－Ｆ７．ＬＣ１	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
599	ｈｕ１１３Ｆ５－Ｆ７．ＬＣ２	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYFCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
600	ｈｕ１１３Ｆ５－Ｆ７．ＬＣ３	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKSPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
601	ｈｕ１１３Ｆ５－Ｆ７．ＬＣ４	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQNVG TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASRRFSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FSTYPYTFGQ GTKVEIK
603	２３１Ｇ３Ｆ１０重鎖可変領域	EVRLVESGGG LVQPKGSLKL SCAASGFSFN TYAMNWVRQA PGKGLEWVAR IRSKRNNFAT YYADSVKDRF TISRDDSKSM LYLQMNNLKT EDTAMYYCVR WGYDDPYAMD YWGQGTSVTV SS
604	２３１Ｇ３Ｆ１０軽鎖可変領域	NIMMTQSPSS LAVSAGEKVT MSCKSSQSVL YSSNQKNYLA WYQQKPGQSP KLLIYWASAR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCHQYFSS FTFGSGTKLE IK
605	２３１Ｇ３Ｆ１０ＨＶＲ－Ｈ１	TYAMN
606	２３１Ｇ３Ｆ１０ＨＶＲ－Ｈ２	RIRSKRNNFATYYADSVKD
607	２３１Ｇ３Ｆ１０ＨＶＲ－Ｈ３	WGYDDPYAMDY
608	２３１Ｇ３Ｆ１０ＨＶＲ－Ｌ１	KSSQSVLYSSNQKNYLA
609	２３１Ｇ３Ｆ１０ＨＶＲ－Ｌ２	WASARES
61	２３１Ｇ３Ｆ１０	HQYFSSFT

0	ＨＶＲ－Ｌ３	
61	３０Ａ１Ｃ９重鎖可変領域	GVQLQQSGPE LVKPGASVKI SCKTSGYTFT EYTMHWMKQS HGKSLEWIGG IDPNTGNTNY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MDLRSLTSED SAVYYFYGSG YWGQGTILTV SS
62	３０Ａ１Ｃ９軽鎖可変領域	DVLMTQSPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSIV HSNGNTYLEW FLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQASHVP RTFGGGTKLE IK
63	３０Ａ１Ｃ９ＨＶＲ－Ｈ１	EYTMH
64	３０Ａ１Ｃ９ＨＶＲ－Ｈ２	GIDPNTGNTNYNQKFKG
65	３０Ａ１Ｃ９ＨＶＲ－Ｈ３	SGY
66	３０Ａ１Ｃ９ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNTYLE
67	３０Ａ１Ｃ９ＨＶＲ－Ｌ２	KVSNRFS
68	３０Ａ１Ｃ９ＨＶＲ－Ｌ３	FQASHVPRT
69	２１１Ｇ６－Ｂ６重鎖可変領域	QVQLKESGPG LVAPSQSLSI TCTVSGFSLT SYAISWVRQP PGKGLEWLGV IWTGGGTNYN SALKSRLSIT KDNSKNQVFF RMNSLQTDDT ARYYCARKKL YDYDGGYFFD YWGQGTTLTV SS
60	２１１Ｇ６－Ｂ軽鎖可変領域	DIVMSQSPSS LAMSVGEKVT MSCKSNQSLL YSSNQKNYLA WYQQKPGQSP KLLIYWASTR ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVKAEDLA VYYCHQYYSY PWTFGGGTKL EIK
61	２１１Ｇ６－Ｂ６ＨＶＲ－Ｈ１	SYAIS
62	２１１Ｇ６－Ｂ６ＨＶＲ－Ｈ２	VIWTGGGTNYNSALKS
63	２１１Ｇ６－Ｂ６ＨＶＲ－Ｈ３	KKLYDYDGGYFFDY
64	２１１Ｇ６－Ｂ６ＨＶＲ－Ｌ１	KSNQSLLYSSNQKNYLA
65	２１１Ｇ６－Ｂ６ＨＶＲ－Ｌ２	WASTRES
66	２１１Ｇ６－Ｂ６ＨＶＲ－Ｌ３	HQYYSYPWT
62	７７Ｄ１－Ｄ２重	EVQLQQSVAE LVRPGASVTL SCTSSGFNIK NTYMHWVIQR

7	鎖可変領域	PEQGLEWIGK IDPAIVNTKY APKFQGKATI TADTSSNTAY LQLSSLTSED TGIYYCAEGA LLYWGLGTSV TVSS
628	７７Ｄ１－Ｄ２軽鎖可変領域	DVVMTQTPLS LSVTIGQPAS ISCKSSQSLL HSNGKTYLNW LQQRPGQAPK LLMYLVSKVD PGIPDRFSGS GSETDFTLKI SRVEAEDLGV YYCFQGTYYP HTFGGGTKLE IK
629	７７Ｄ１－Ｄ２ＨＶＲ－Ｈ１	NTYMH
630	７７Ｄ１－Ｄ２ＨＶＲ－Ｈ２	KIDPAIVNTKYAPKFQG
631	７７Ｄ１－Ｄ２ＨＶＲ－Ｈ３	GALLY
632	７７Ｄ１－Ｄ２ＨＶＲ－Ｌ１	KSSQSLLHSNGKTYLN
633	７７Ｄ１－Ｄ２ＨＶＲ－Ｌ２	LVSKVDP
634	７７Ｄ１－Ｄ２ＨＶＲ－Ｌ３	FQGTYYPHT
635	７１Ｈ８－Ｄ６及び８３Ｅ１０－Ｄ６重鎖可変領域	EVQLQQSGAE LVRSGASVKL SCTASGFNIK DYYIQWVKQR PEQGLEWIGW IDPENGDTDY APKFQGKATM TADTSSNTAY LQFSSLTSED TAVYYCNRGW GYWGQGTTLT VSS
636	７１Ｈ８－Ｄ６及び８３Ｅ１０－Ｄ６軽鎖可変領域	DVVMTQTPLT LPITLGQPAS ISCKSSQSLL HSDGKTYLSW LLQRPGQSPK RLIYLVSELD SGVPDRFTGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGL YYCWQGTHFP QTFGGGTKLE IK
637	７１Ｈ８－Ｄ６及び８３Ｅ１０－Ｄ６　ＨＶＲ－Ｈ１	DYYIQ
638	７１Ｈ８－Ｄ６及び８３Ｅ１０－Ｄ６　ＨＶＲ－Ｈ２	WIDPENGDTDYAPKFQG
639	７１Ｈ８－Ｄ６及び８３Ｅ１０－Ｄ６　ＨＶＲ－Ｈ３	GWGY
640	７１Ｈ８－Ｄ６及び８３Ｅ１０－Ｄ６　ＨＶＲ－Ｌ１	KSSQSLLHSDGKTYLS
641	７１Ｈ８－Ｄ６及び８３Ｅ１０－Ｄ６　ＨＶＲ－Ｌ２	LVSELDS

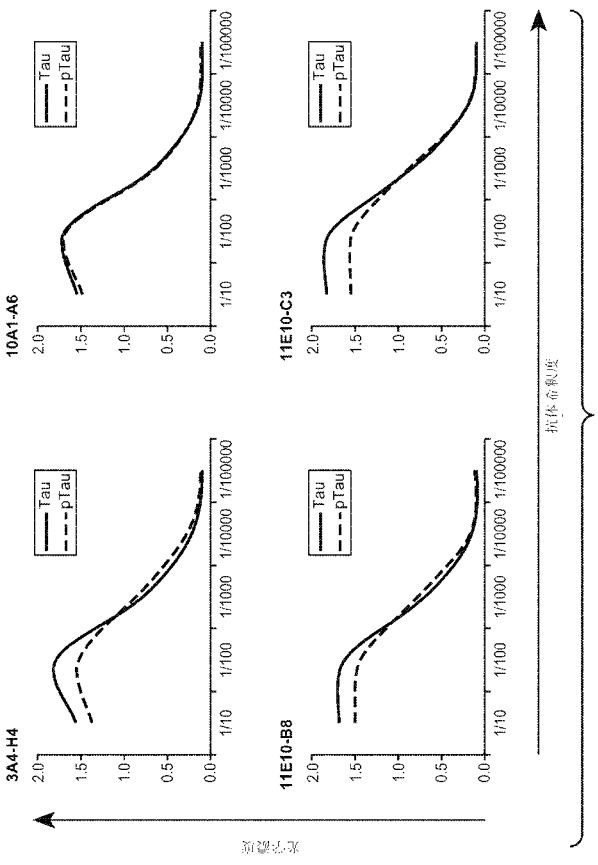
642	７１Ｈ８－Ｄ６及び８３Ｅ１０－Ｄ６　ＨＶＲ－Ｌ３	WQGTHFPQT
643	３０７Ｈ３Ｅ８重鎖可変領域	EVKFEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFTFS NYWMNWVRQS PEKGLEWVAQ IRLKSDNHAT HYAESVKGRF TISRDDSKST VYLQMNNLGA EDTGIYFCTE GGAYFDYWGQ GTTLTVSS
644	３０７Ｈ３Ｅ　８軽鎖可変領域	DVVMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQNLV HSNGNTYFHW YLQKPGQSPK LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGV YVCSQSTHVP PTFGGGTKLE IK
645	３０７Ｈ３Ｅ８ＨＶＲ－Ｈ１	NYWMN
646	３０７Ｈ３Ｅ８ＨＶＲ－Ｈ２	QIRLKSDNHATHYAESVKG
647	３０７Ｈ３Ｅ８ＨＶＲ－Ｈ３	GGAYFDY
648	３０７Ｈ３Ｅ８ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQNLVHSNGNTYFH
649	３０７Ｈ３Ｅ８ＨＶＲ－Ｌ２	KVSNRFS
650	３０７Ｈ３Ｅ８ＨＶＲ－Ｌ３	SQSTHVPPT
651	６３Ｈ３－Ｄ８重鎖可変領域	QIQLVQSGPE LKKPGETVKI SCKASGYTFT SHGMSWVKQA PGKGLKWMGW INTYSGVPTY ADDFKGRFAF SLETSASTAY LQINNLKNED TATYFCARSE LSWFAYWGQG TLVTVSA
652	６３Ｈ３－Ｄ８軽鎖可変領域	DIVMTQSPAT LSVTPGDRVS LSCRASQSIS DYLHWYQQKS HESPRLLIKY ASQSISGIPS RFSGSGSGSD FTLSINSVEP EDVGVYYCQN GHSFPYTFGG GTKLEIK
653	６３Ｈ３－Ｄ８ＨＶＲ－Ｈ１	SHGMS
654	６３Ｈ３－Ｄ８ＨＶＲ－Ｈ２	WINTYSGVPTYADDFKG
655	６３Ｈ３－Ｄ８ＨＶＲ－Ｈ３	SELSWFAY
656	６３Ｈ３－Ｄ８ＨＶＲ－Ｌ１	RASQSISDYLH
657	６３Ｈ３－Ｄ８ＨＶＲ－Ｌ２	YASQSIS
658	６３Ｈ３－Ｄ８ＨＶＲ－Ｌ３	QNGHSFPYT
659	６４Ｂ９－Ｆ１２重鎖可変領域（ＶＨ）	QIQLVQSGPELRKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGEGLK WMGWINTYSGMPTYADDFKGRFAFSLETSARTAYLQINNLKNEDTA TYFCARSELSWFAYWGQGTLVTVSA

60	64B9-F12軽鎖可変領域（VL）	DIVMTQSPATLSVTPGDRVSLSCRASQSISDYLHWYQQKSHESPRLLIKYASQSISGIPSRFSGSGSGSDFTLSINSVEPEDVGVYYCQNGHNFPYTFGGGTKLEIK
61	64B9-F12HVR-H1	TYGMS
62	64B9-F12HVR-H2	WINTYSGMPTYADDFKG
63	64B9-F12HVR-H3	SELSWFAY
64	64B9-F12HVR-L1	RASQSISDYLH
65	64B9-F12HVR-L2	YASQSIS
66	64B9-F12HVR-L3	QNGHNFPYT
67	72E12-H9重鎖可変領域（VH）	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLEWVAQIRLKSDNYATHYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDTGIYYCAGYFYGGYFDVWGTGTTVTVSS
68	72E12-H9軽鎖可変領域（VL）	ELVLTQSPTTMAASPGKKITITCSASSSISSNYLHWYQQKPGFSPKLLIYRTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTIGTMEAEDVATYYCQQGSSLPFTFGSGTKLEIK
69	72E12-H9HVR-H1	NYWMN
70	72E12-H9HVR-H2	QIRLKSDNYATHYAESVKG
71	72E12-H9HVR-H3	YFYGGYFDV
72	72E12-H9HVR-L1	SASSSISSNYLH
73	72E12-H9HVR-L2	RTSNLAS
74	72E12-H9HVR-L3	QQGSSLPFT
75	30D12-B5重鎖可変領域（VH）	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTTSGFNIKDTYMHWVKQRPEQGLEWIGGIDPANGNTKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAHGNFVYWGQGTLVTVSA
76	30D12-B5軽鎖可変領域（VL）	DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWFQQRPGQAPKHLMYQVSKLDPGIPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGTYYPLTFGAGTNLELK
77	30D12-B5HVR-H1	DTYMH
7	30D12-B5	GIDPANGNTKYDPKFQG

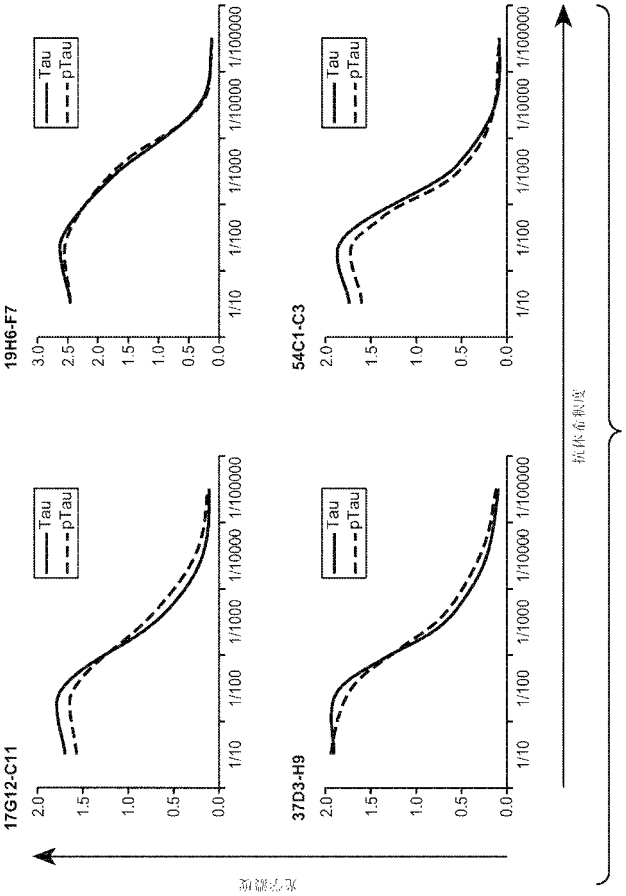
8	ＨＶＲ－Ｈ２	
679	３０Ｄ１２－Ｂ５ＨＶＲ－Ｈ３	GNFVY
680	３０Ｄ１２－Ｂ５ＨＶＲ－Ｌ１	KSSQSLLYSNGKTYLN
681	３０Ｄ１２－Ｂ５ＨＶＲ－Ｌ２	QVSKLDP
682	３０Ｄ１２－Ｂ５ＨＶＲ－Ｌ３	LQGTYYPLT
683	４９Ｇ１０－Ｆ４重鎖可変領域（ＶＨ）	QVQLQQPGAELVQPGASVKLSCKASGYTFTNYWMQWIKQRPGQGLEWIGEIDPSDSYTNYNQNFKDKATLTVDTSSRTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTRRWYINSVRYFDVWGTGTTVTVSA
684	４９Ｇ１０－Ｆ４軽鎖可変領域（ＶＬ）	DVLMTQTPLSLSASLGDQASISCRSSQSIVHSNGNIYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVSDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGAHVPFTFGAGTKLEIK
685	４９Ｇ１０－Ｆ４ＨＶＲ－Ｈ１	NYWMQ
686	４９Ｇ１０－Ｆ４ＨＶＲ－Ｈ２	EIDPSDSYTNYNQNFKD
687	４９Ｇ１０－Ｆ４ＨＶＲ－Ｈ３	RWYINSVRYFDV
688	４９Ｇ１０－Ｆ４ＨＶＲ－Ｌ１	RSSQSIVHSNGNIYLE
689	４９Ｇ１０－Ｆ４ＨＶＲ－Ｌ２	KVSNRFS
690	４９Ｇ１０－Ｆ４ＨＶＲ－Ｌ３	FQGAHVPFT
691	６５Ｂ１－Ａ２重鎖可変領域（ＶＨ）	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTISGFSLTTYGVHWVRQPPGKGLEWLVVIWSDGSTTYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCARQGGFITTAYYAMDYWGQGTSVTVSS
692	６５Ｂ１－Ａ２軽鎖可変領域（ＶＬ）	DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCKQSYNLYTFGGGTKLEIK
693	６５Ｂ１－Ａ２ＨＶＲ－Ｈ１	TYGVH
694	６５Ｂ１－Ａ２ＨＶＲ－Ｈ２	VIWSDGSTTYNSALKS
695	６５Ｂ１－Ａ２ＨＶＲ－Ｈ３	QGGFITTAYYAMDY
696	６５Ｂ１－Ａ２ＨＶＲ－Ｌ１	KSSQSLLNSRTRKNYLA
69	６５Ｂ１－Ａ２	WASTRES

7	ＨＶＲ－Ｌ２	
6 9 8	６５Ｂ１－Ａ２ ＨＶＲ－Ｌ３	KQSYNLYT

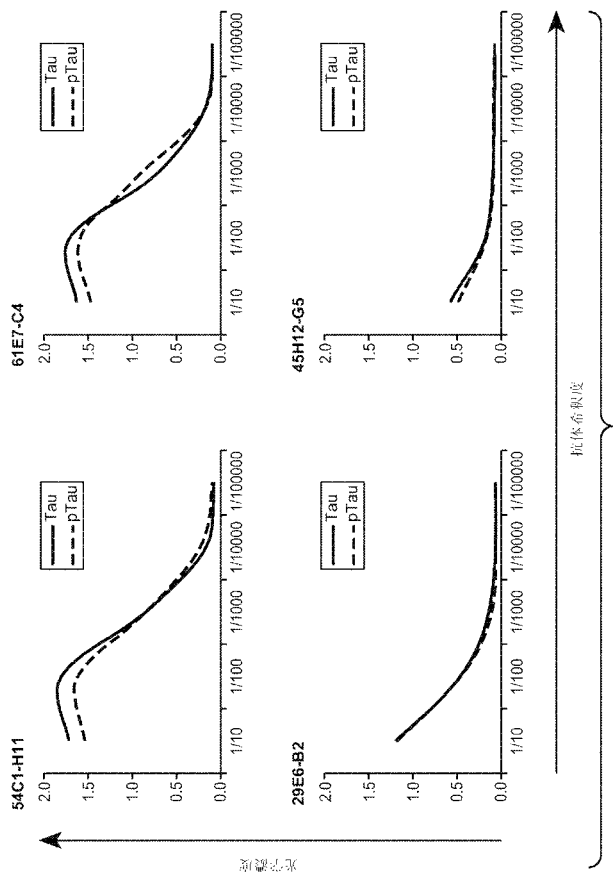
【図１Ａ】



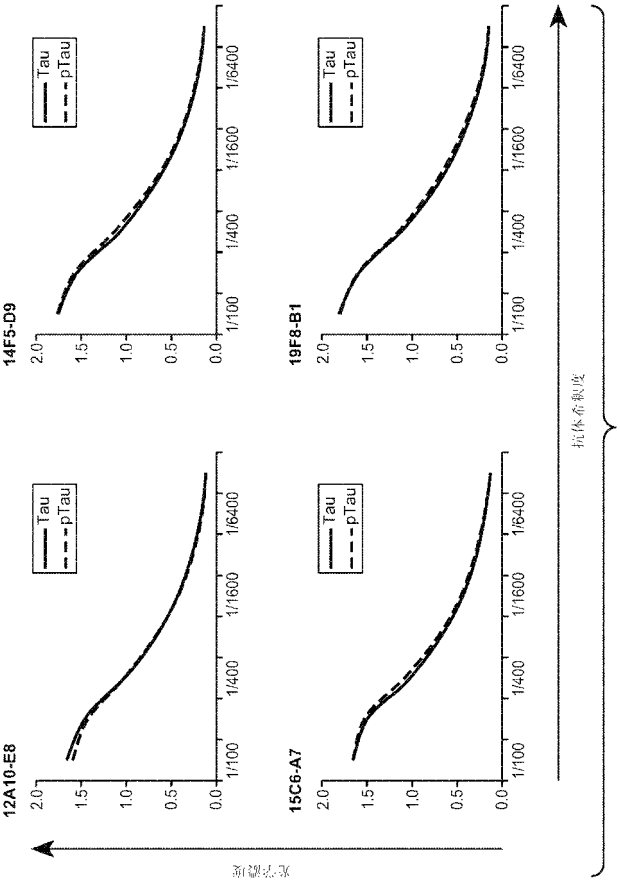
【図１Ｂ】



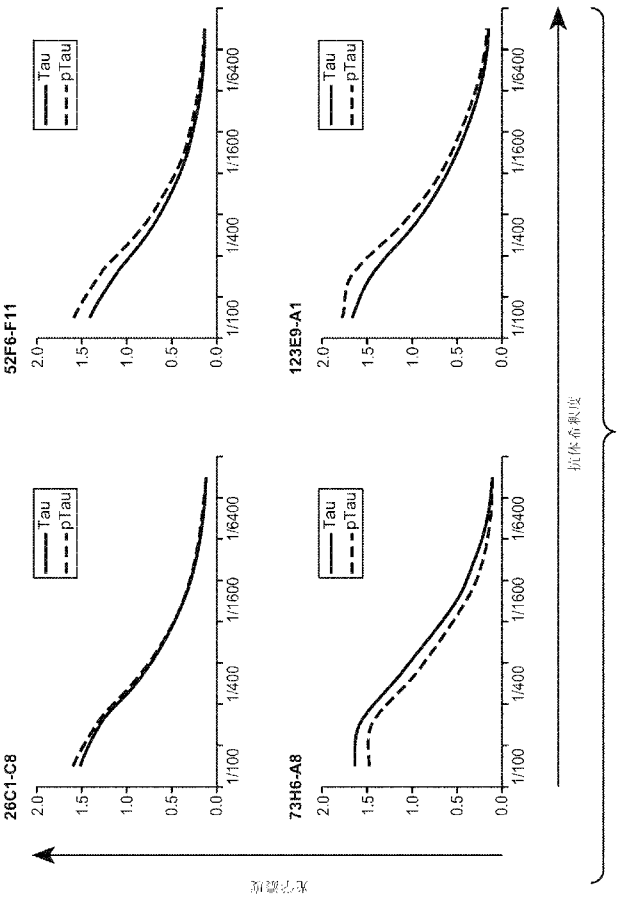
【図１Ｃ】



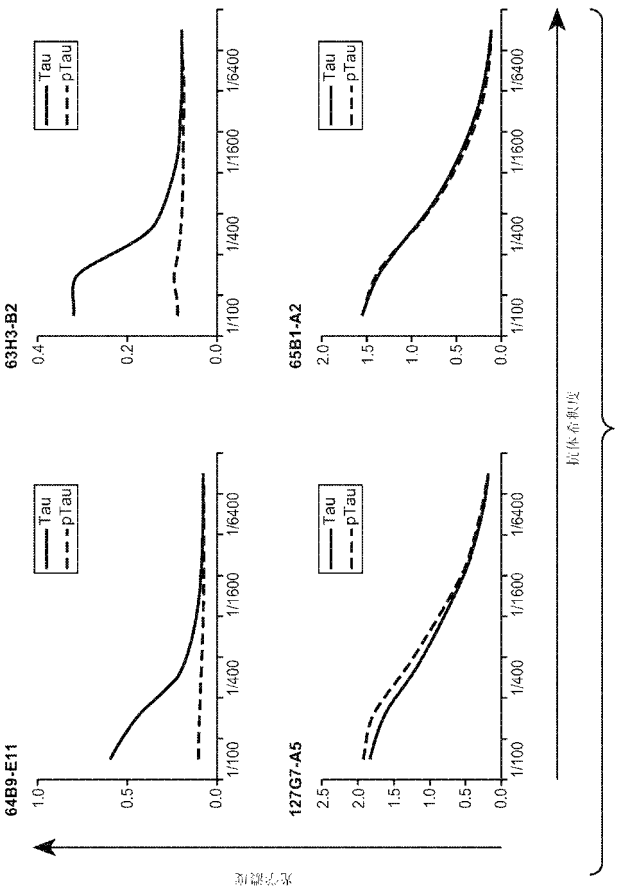
【図１Ｄ】



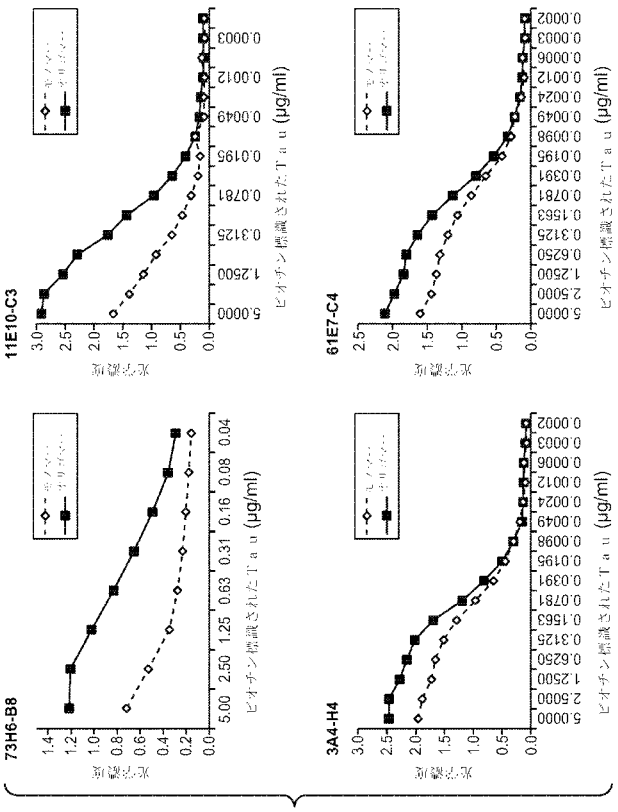
【図１Ｅ】



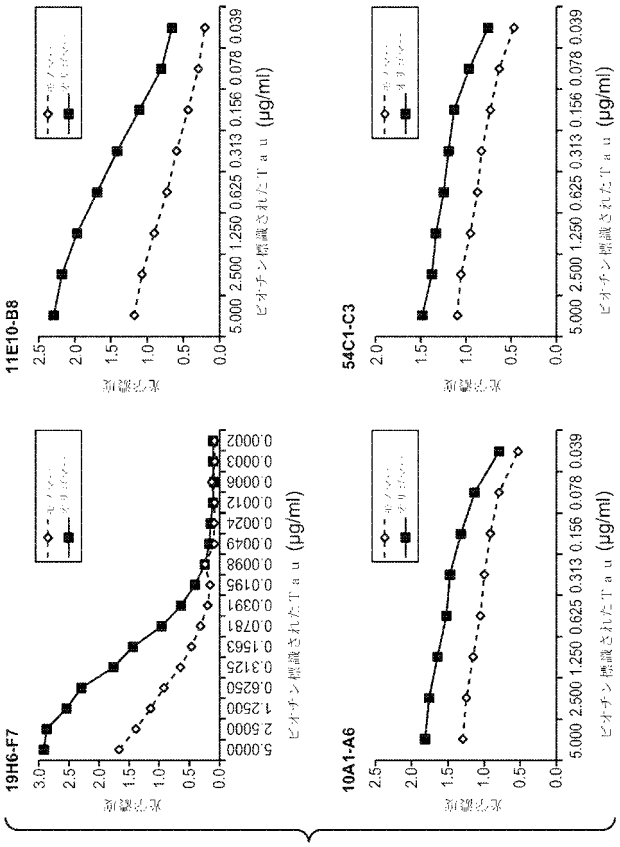
【図１Ｆ】



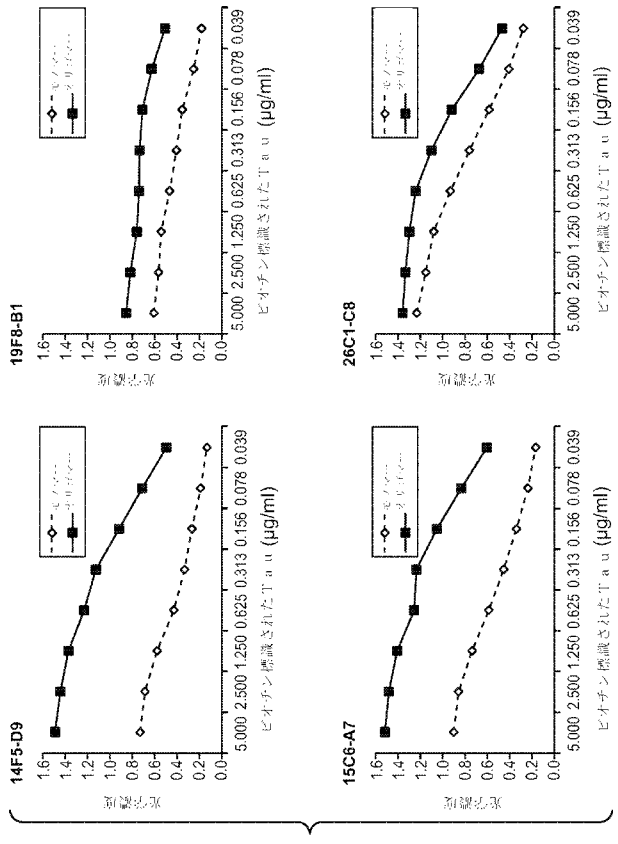
【図２Ａ】



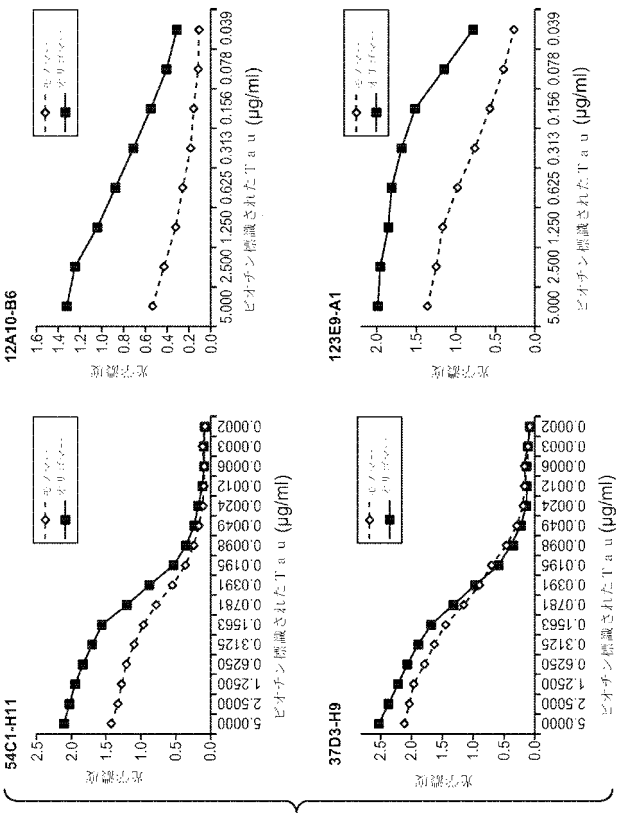
【図２Ｂ】



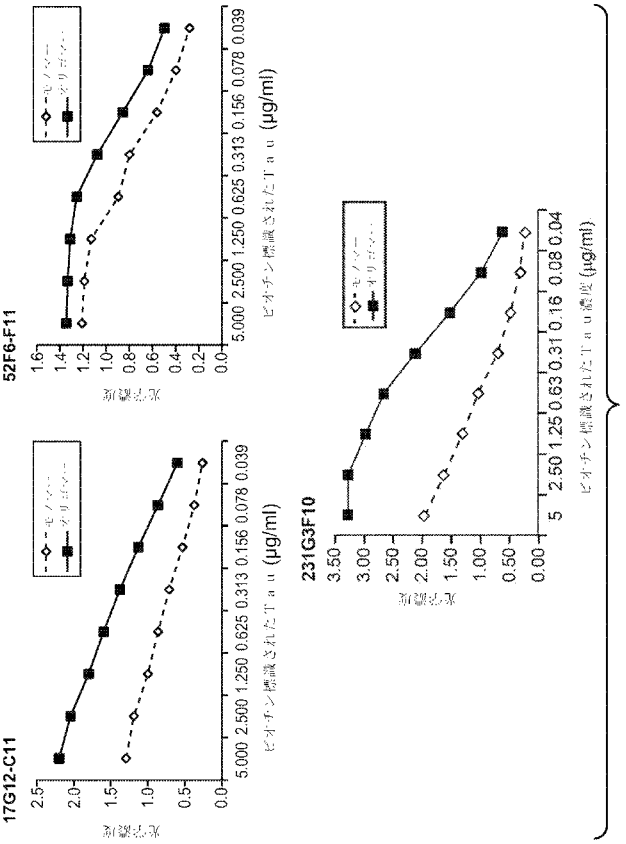
【図２Ｃ】



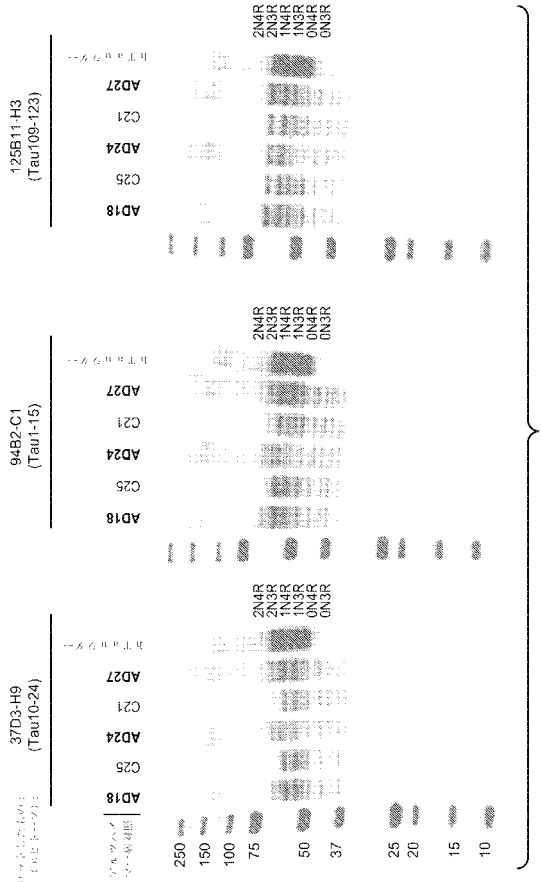
【図２Ｄ】



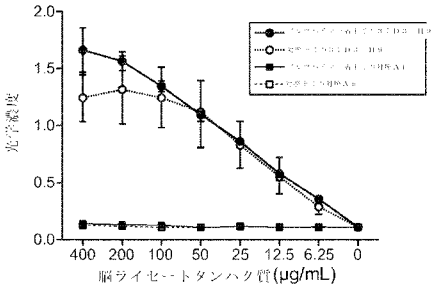
【図２Ｅ】



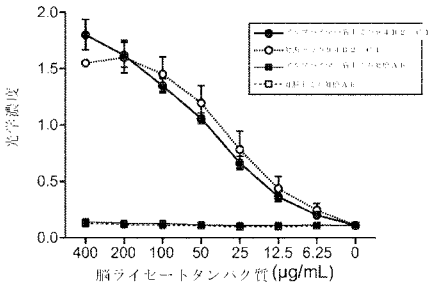
【図３】



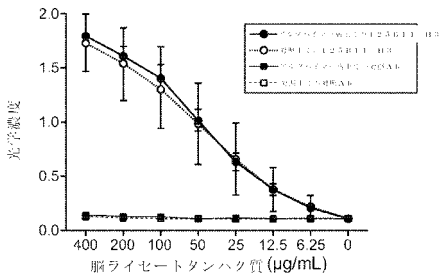
【図４Ａ】



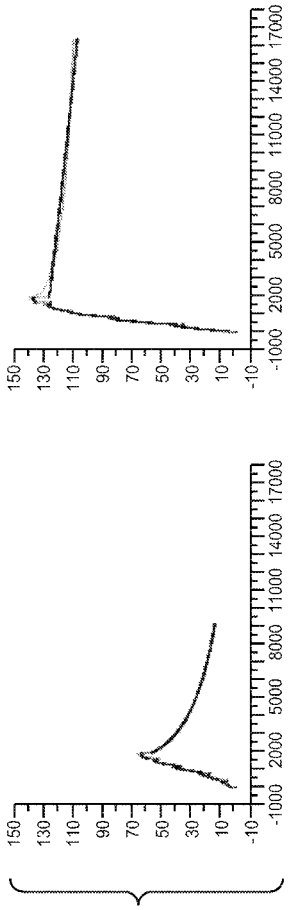
【図４Ｂ】



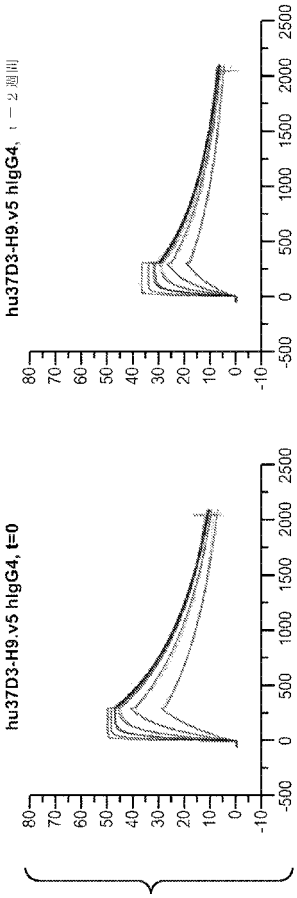
【図４Ｃ】



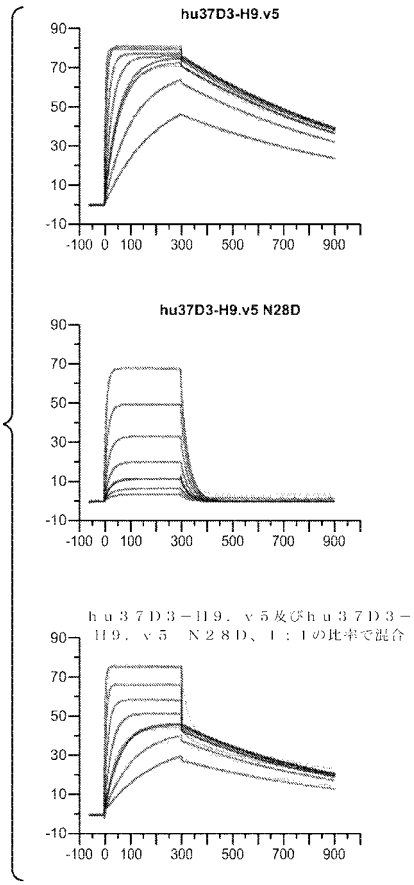
【図５】



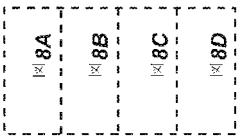
【図６】


hu37D3-H9.v5 hIgG4, t＝2週間
hu37D3-H9.v5 hIgG4, t=0

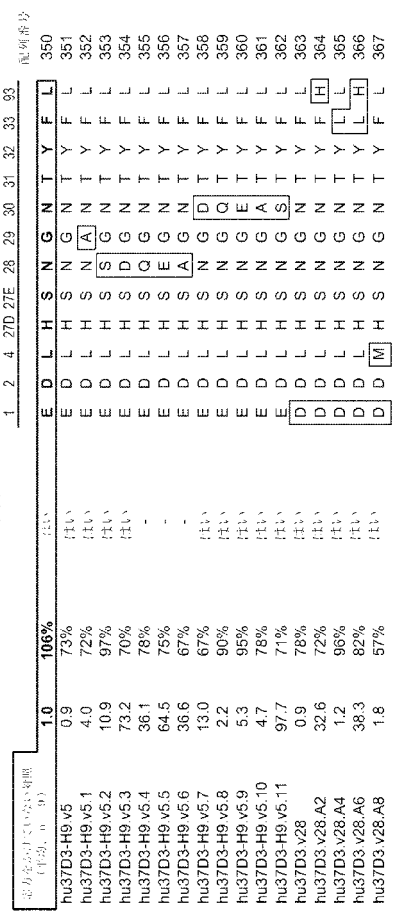
【図７】


hu37D3-H9.v5
hu37D3-H9.v5 N28D
hu37D3－H9．v5及びhu37D3－H9．v5　N28D、1：1の比率で混合

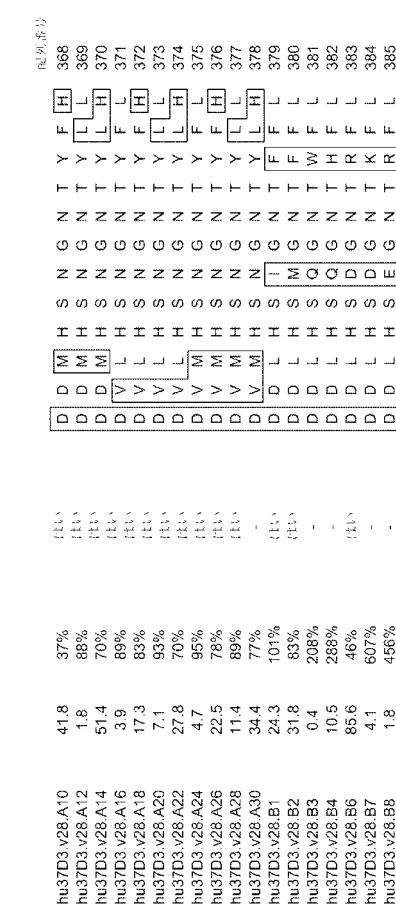
【図８】


図8A
図8B
図8C
図8D

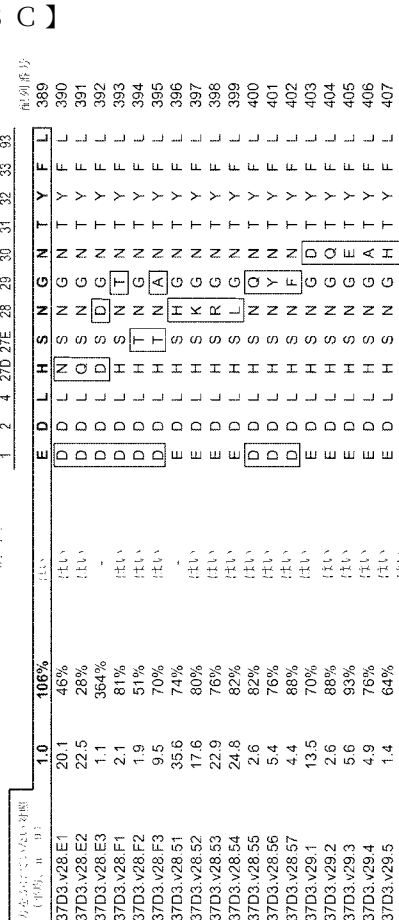
【図８Ａ】



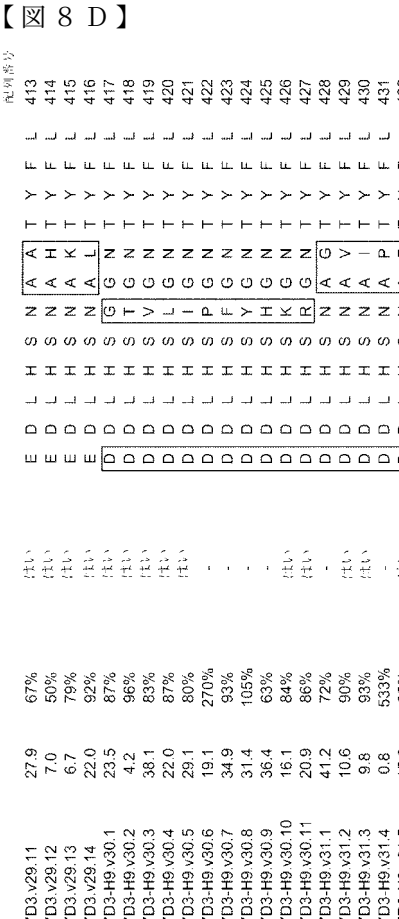
【図８Ｂ】



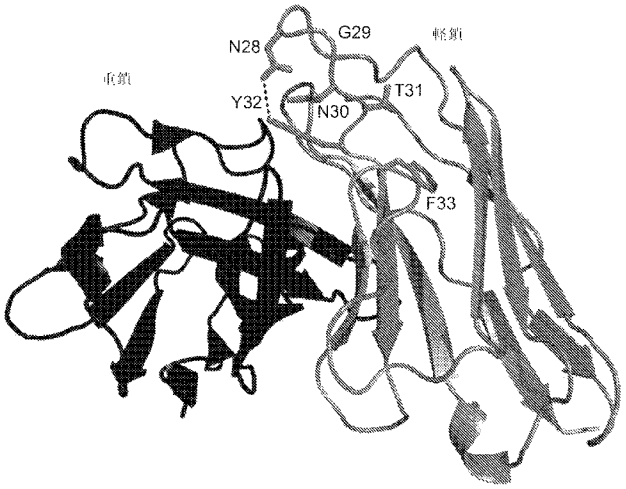
【図８Ｃ】



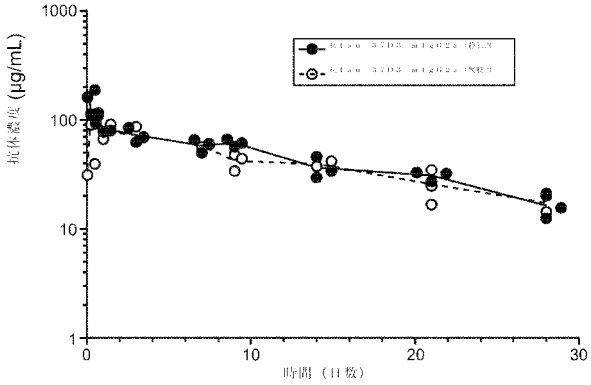
【図８Ｄ】



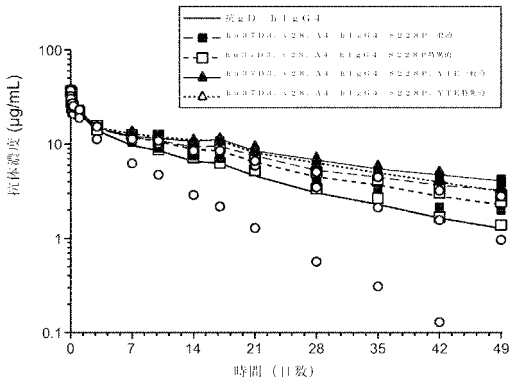
【図９】



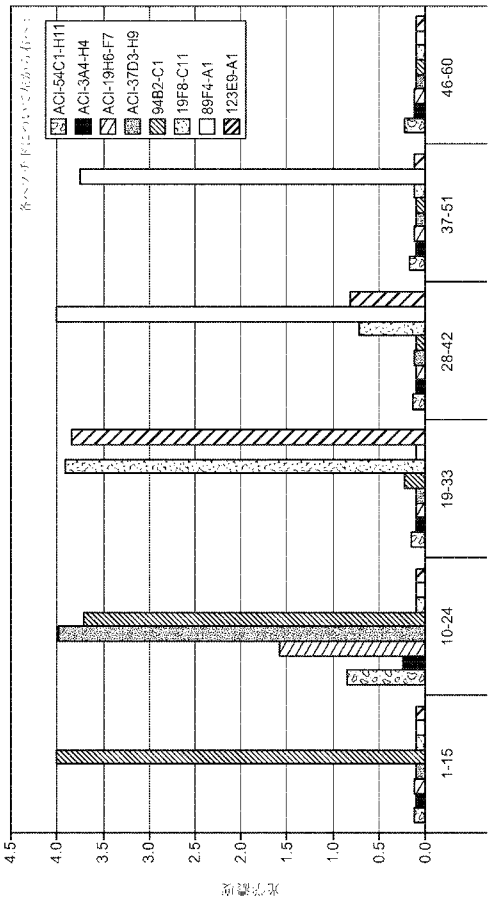
【図１０】



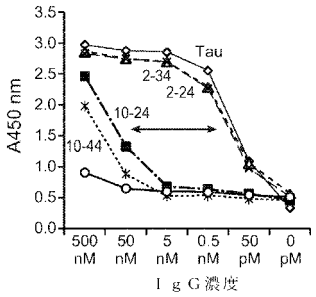
【図１１】



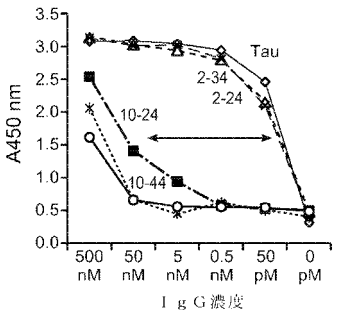
【図１２Ａ】



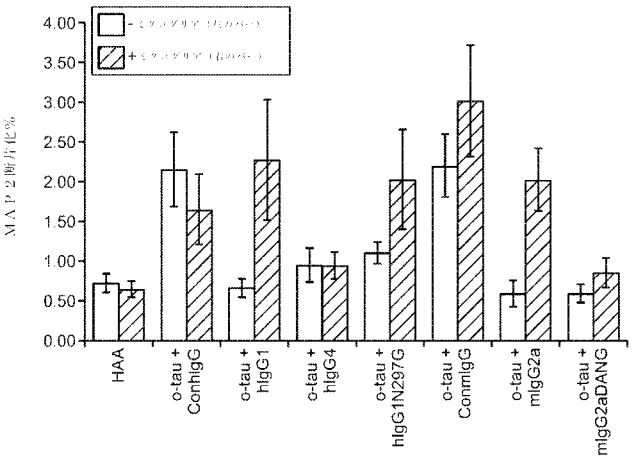
【図１２Ｂ】



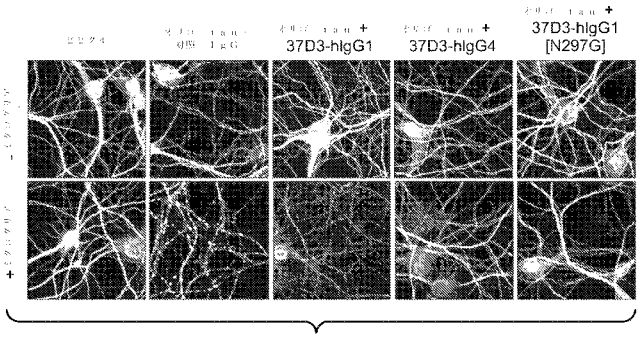
【図１２Ｃ】



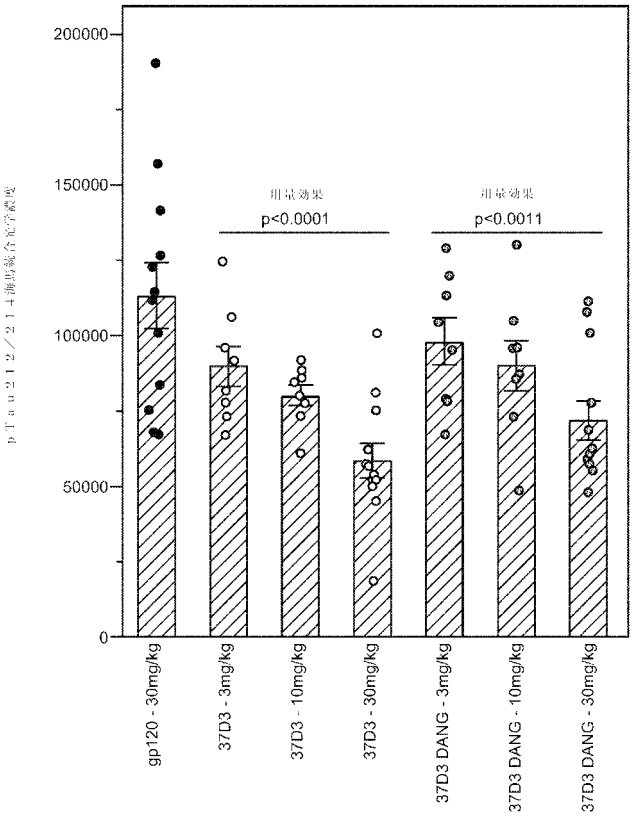
【図１３Ａ】



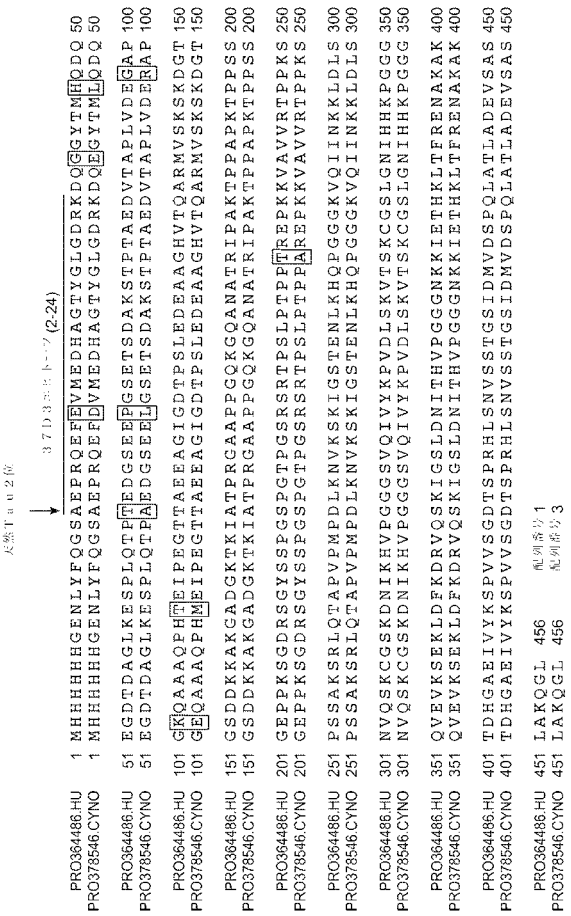
【図１３Ｂ】



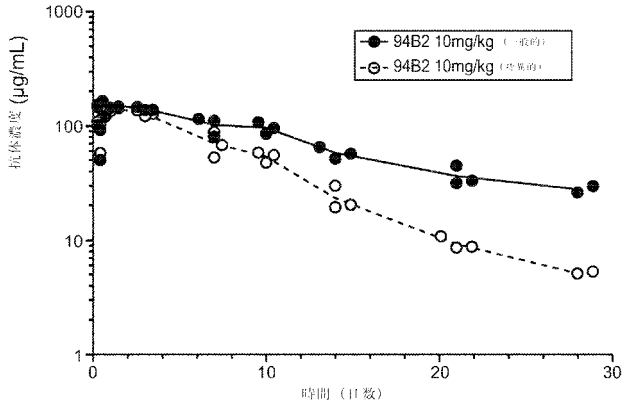
【図１４】



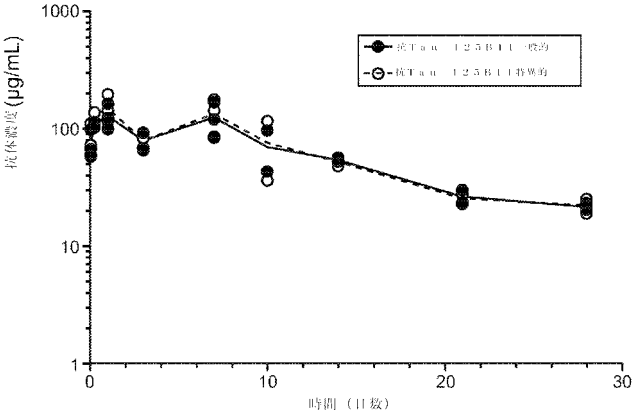
【図１５】



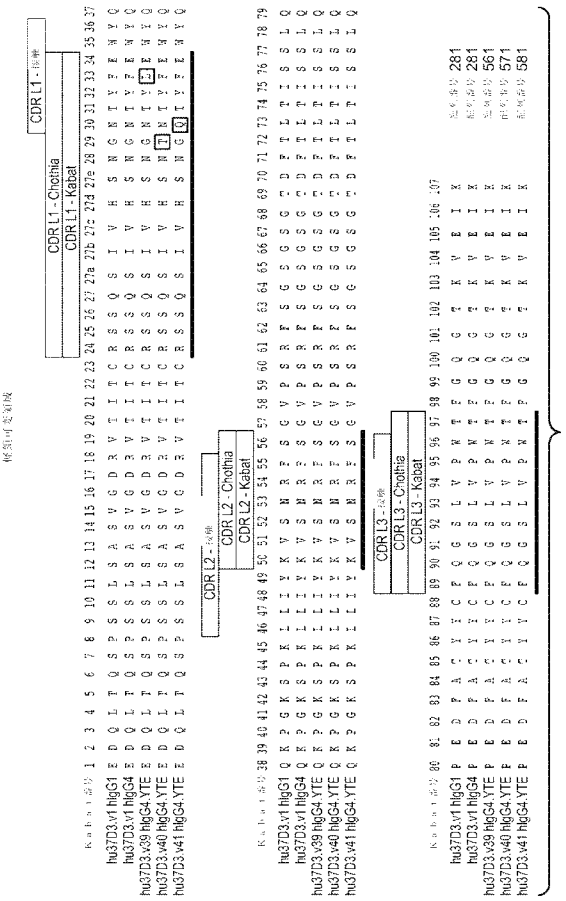
【図１６】



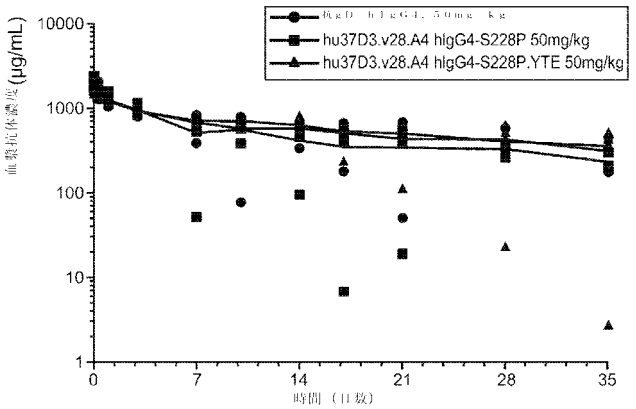
【図１７】



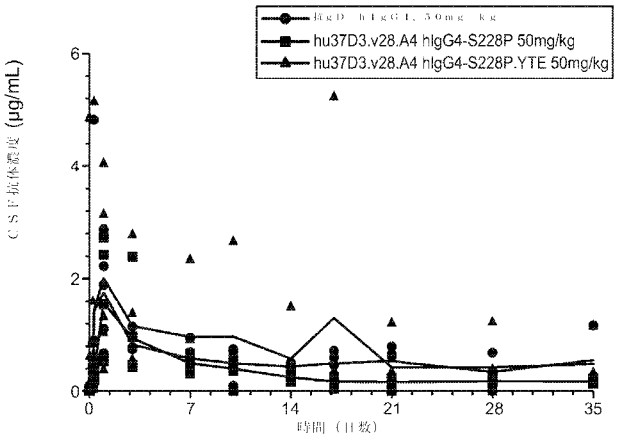
【図１８】



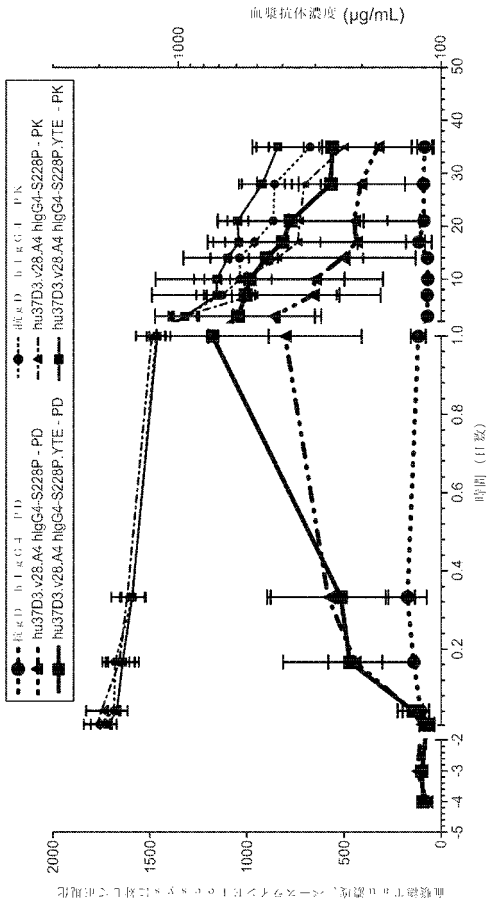
【図１９Ａ】



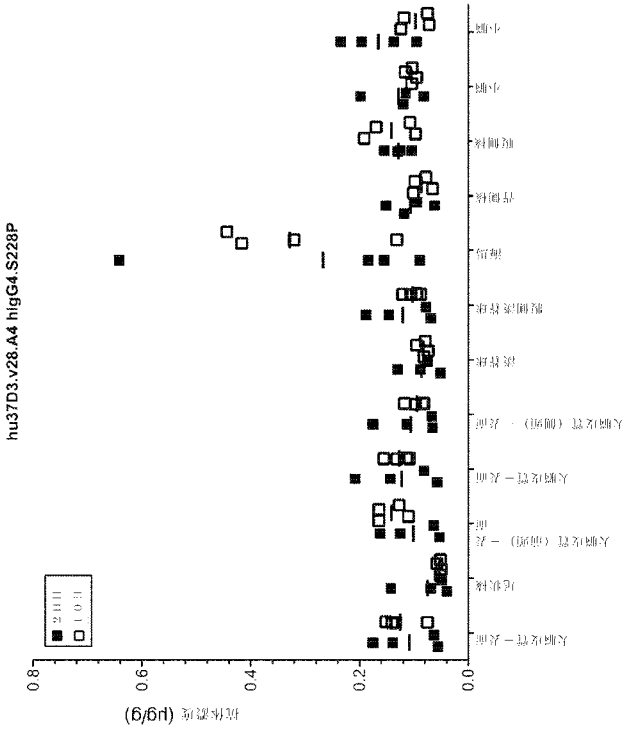
【図１９Ｂ】



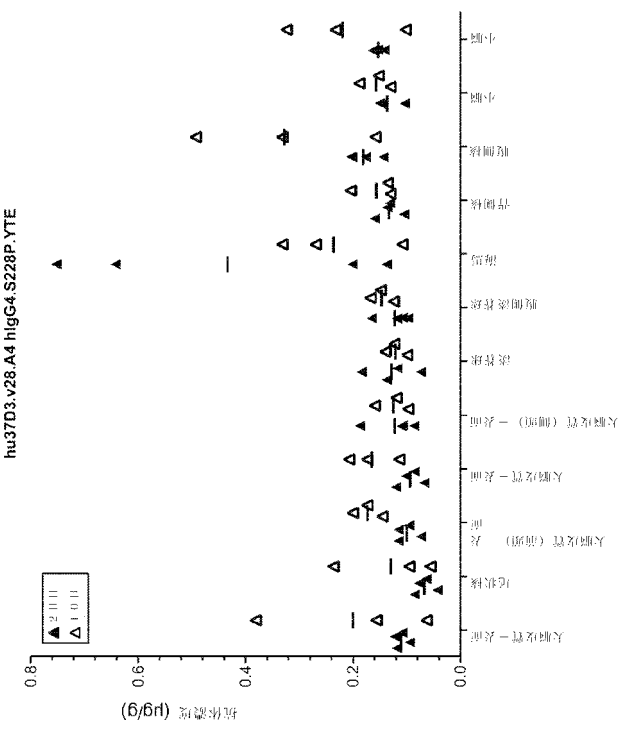
【図２０】



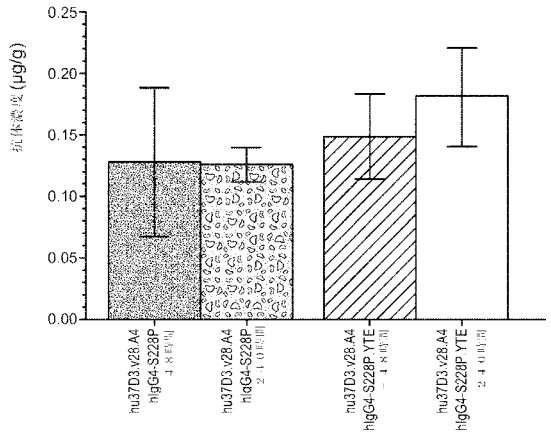
【図２１Ａ】



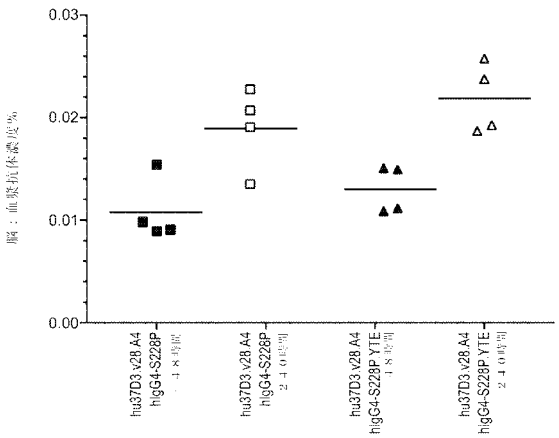
【図２１Ｂ】



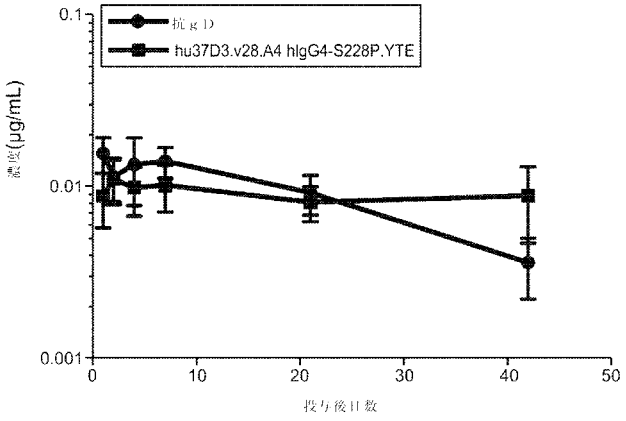
【図２１Ｃ】



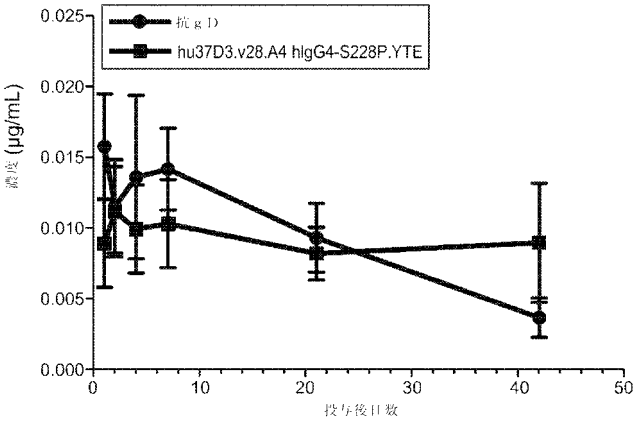
【図２１Ｄ】



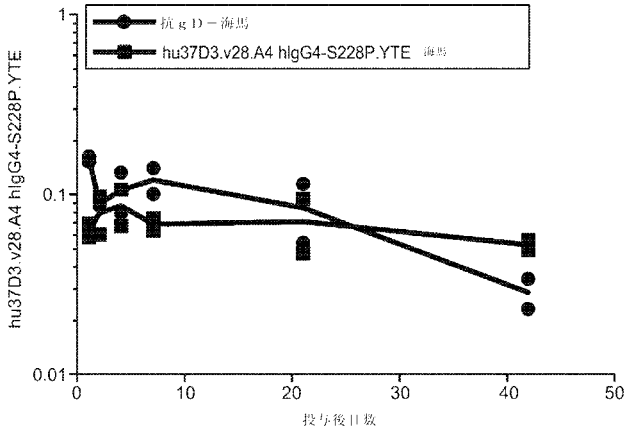
【図２２Ａ】



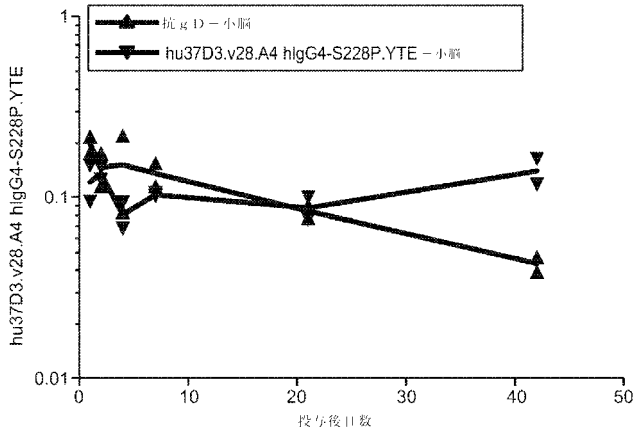
【図２２Ｂ】



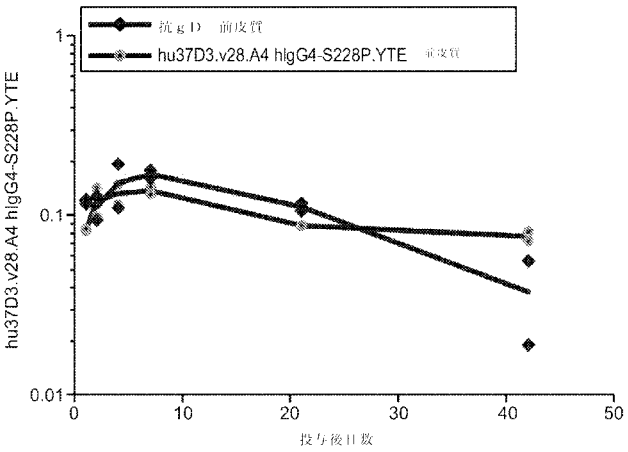
【図２３Ａ】



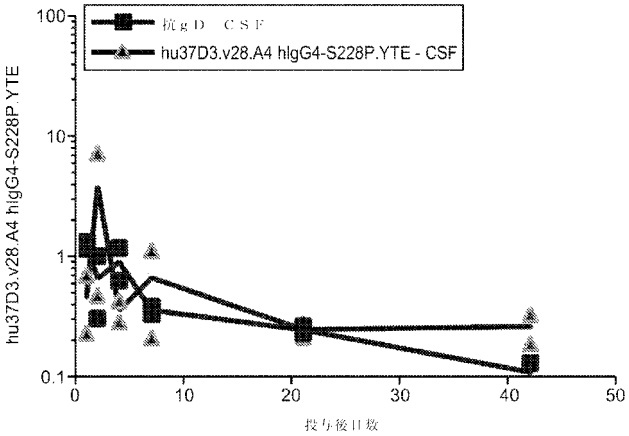
【図２３Ｂ】



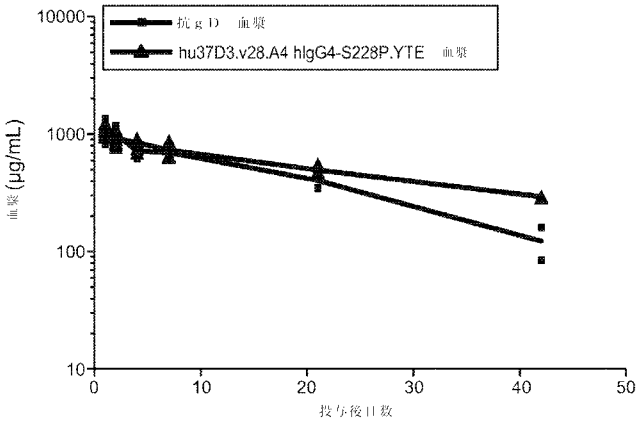
【図２３Ｃ】



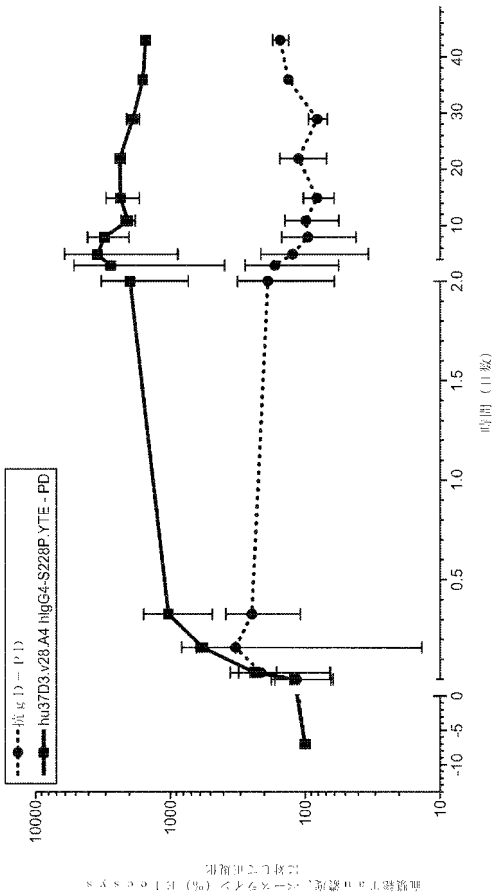
【図２３Ｄ】



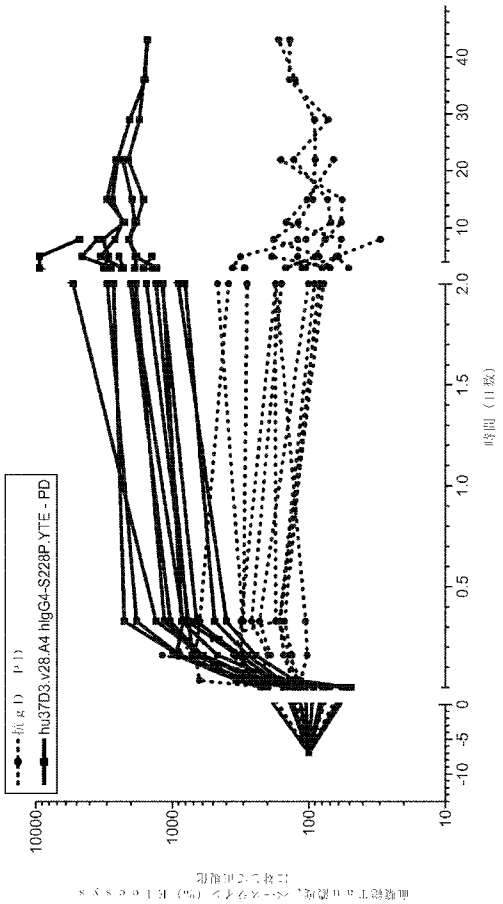
【図２３Ｅ】



【図２４Ａ】



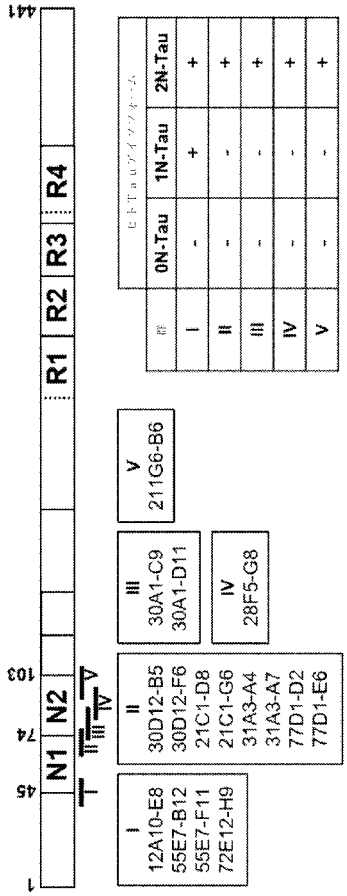
【図２４Ｂ】



【図２５】

抗体	Ｔａｕアイソフォーム選択性	使用されたワクチン
12A10-E8	１Ｎ－及び２Ｎ－Ｔａｕ	ポリ-ＴａｕワクチＮ
55E7-B12	１Ｎ－及び２Ｎ－Ｔａｕ	ポリ-ＴａｕワクチＮ
55E7-F11	１Ｎ－及び２Ｎ－Ｔａｕ	ポリ-ＴａｕワクチＮ
72E12-H9	１Ｎ－及び２Ｎ－Ｔａｕ	ポリ-ＴａｕワクチＮ
30D12-B5	2N-Tau	ポリ-ＴａｕワクチＮ
30D12-F6	2N-Tau	ポリ-ＴａｕワクチＮ
21C1-D8	2N-Tau	ポリ-ＴａｕワクチＮ
21C1-G6	2N-Tau	ポリ-ＴａｕワクチＮ
31A3-A4	2N-Tau	ポリ-ＴａｕワクチＮ
31A3-A7	2N-Tau	ポリ-ＴａｕワクチＮ
77D1-D2	2N-Tau	ポリ-ＴａｕワクチＮ
77D1-E6	2N-Tau	ポリ-ＴａｕワクチＮ
30A1-C9	2N-Tau	ポリ-ＴａｕワクチＮ
30A1-D11	2N-Tau	ポリ-ＴａｕワクチＮ
28F5-G8	2N-Tau	ポリ-ＴａｕワクチＮ
211G6-B6	2N-Tau	ＥＩＴａｕリポソームワクチン

【図２６】



【配列表】
2020511937000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/064855

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/18
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHANG LIU ET AL: "Profiling Murine Tau with 0N, 1N and 2N Isoform-Specific Antibodies in Brain and Peripheral Organs Reveals Distinct Subcellular Localization, with the 1N Isoform Being Enriched in the Nucleus", PLOS ONE, vol. 8, no. 12, 30 December 2013 (2013-12-30), page e84849, XP055472035, DOI: 10.1371/journal.pone.0084849 The whole document, in particular Fig.1-3; use of Tau5 mAb ----- -/--	1-46

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 August 2018	20/08/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Chapman, Rob

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/064855

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOELLE ROSSEELS ET AL: "Tau Monoclonal Antibody Generation Based on Humanized Yeast Models", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 290, no. 7, 24 December 2014 (2014-12-24), pages 4059-4074, XP055250974, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M114.627919 The whole document, in particular, Table 3 and Fig.1	1-46
X	YANAMANDRA KIRAN ET AL: "Anti-Tau Antibodies that Block Tau Aggregate Seeding In Vitro Markedly Decrease Pathology and Improve Cognition In Vivo", NEURON, vol. 80, no. 2, 19 March 2014 (2014-03-19) , pages 402-414, XP028757368, ISSN: 0896-6273, DOI: 10.1016/J.NEURON.2013.07.046 The whole document, in particular, Fig.1	1-46
X	D. L. CASTILLO-CARRANZA ET AL: "Passive Immunization with Tau Oligomer Monoclonal Antibody Reverses Tauopathy Phenotypes without Affecting Hyperphosphorylated Neurofibrillary Tangles", THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, vol. 34, no. 12, 19 March 2014 (2014-03-19), pages 4260-4272, XP055250997, ISSN: 0270-6474, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3192-13.2014 The whole document, in particular, Table 1, Fig.1 and 2	1-46
X	FRANCK R. PETRY ET AL: "Specificity of Anti-Tau Antibodies when Analyzing Mice Models of Alzheimer's Disease: Problems and Solutions", PLOS ONE, vol. 9, no. 5, 2 May 2014 (2014-05-02), page e94251, XP055207209, DOI: 10.1371/journal.pone.0094251 The whole document, in particular, Table 1 and Fig.1. mAb HJ8.5 binds an epitope comprising amino acids 25-30 of hTau (see results).	1-46

-/--

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/064855

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEUNG-HYE LEE ET AL: "Antibody-Mediated Targeting of Tau In Vivo Does Not Require Effector Function and Microglial Engagement", CELL REPORTS, vol. 16, no. 6, 1 August 2016 (2016-08-01), pages 1690-1700, XP055472499, US ISSN: 2211-1247, DOI: 10.1016/j.celrep.2016.06.099 the whole document	1
X,P	WO 2016/196726 A1 (GENENTECH INC [US]; AC IMMUNE SA [CH]) 8 December 2016 (2016-12-08) the whole document	1-46
X	US 2016/102138 A1 (IQBAL KHALID [US] ET AL) 14 April 2016 (2016-04-14) The whole document, in particular, Para. 38, 57 and Tables 1 and 2	1-46
X	WO 2014/100600 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]; BIOGEN IDEC INTERNAT NEUROSCIENCE GMBH [CH]) 26 June 2014 (2014-06-26) The whole document, in particular, Example 11 and Table 7	1-46
X	WO 2012/106363 A2 (INTELLECT NEUROSCIENCES INC [US]; CHAIN DANIEL G [US]) 9 August 2012 (2012-08-09) The whole document, in particular the examples	1-46

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/064855

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [ ] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. [X] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [X] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-46(partially)

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2017/064855

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-46(partially)

Antibodies capable of binding to to monomeric, oligomeric, phosphorylated and non-phosphorylated forms of mature human Tau within amino acids 19-33 thereof, and related subject-matter.

---

2. claims: 1-46(partially)

Antibodies capable of binding to to monomeric, oligomeric, phosphorylated and non-phosphorylated forms of mature human Tau within amino acids 37-44 thereof, and related subject-matter.

---

3. claims: 1-46(partially)

Antibodies capable of binding to to monomeric, oligomeric, phosphorylated and non-phosphorylated forms of mature human Tau within amino acids 37-51 thereof, and related subject-matter.

---

4. claims: 1-46(partially)

Antibodies capable of binding to to monomeric, oligomeric, phosphorylated and non-phosphorylated forms of mature human Tau within amino acids 64-78 thereof, and related subject-matter.

---

5. claims: 1-46(partially)

Antibodies capable of binding to to monomeric, oligomeric, phosphorylated and non-phosphorylated forms of mature human Tau within amino acids 73-87 thereof, and related subject-matter.

---

6. claims: 1-46(partially)

Antibodies capable of binding to to monomeric, oligomeric, phosphorylated and non-phosphorylated forms of mature human Tau within amino acids 91-105 thereof, and related subject-matter.

---

7. claims: 1-46(partially)

Antibodies capable of binding to to monomeric, oligomeric, phosphorylated and non-phosphorylated forms of mature human

International Application No. PCT/US2017/064855

Tau within amino acids 109-123 thereof, and related subject-matter.

---

8. claims: 1-46(partially)

Antibodies capable of binding to to monomeric, oligomeric, phosphorylated and non-phosphorylated forms of mature human Tau within amino acids 190-204 thereof, and related subject-matter.

---

9. claims: 1-46(partially)

Antibodies capable of binding to to monomeric, oligomeric, phosphorylated and non-phosphorylated forms of mature human Tau within amino acids 421-429 or 422-429 thereof, and related subject-matter.

---

10. claims: 47-58

Methods of predicting, selecting or monitoring an undisclosed anti-Tau treatment.

---

11. claims: 59-72

Methods of selecting and monitoring patients using an anti-Tau 2N isoform-specific antibody.

International Application No. PCT/ US2017/ 064855

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 47, 49, 51, 58, 59, 62, 64, 69, 71(completely);
1-46(partially)

The present application comprises 72 claims relating to antibodies binding to multiple possible epitope bins, further defined by 144 possible combinations of VH and VL HCDRS1-3 and LCDR1-3. The examiner is unable to search all the combinations claimed without undue burden. It is not clear whether the parameters stated (epitope bins) have been tested for the prior art, which would not allow comparison for these features. A complete search of claims 1-46 is thus not possible. Furthermore, the application relates to sequence combinations which may or may not generate an antibody with defined technical properties. In view of the importance of the role played by each single amino acid in the binding of an antibody to its target, especially at the level of its CDRs (see Rudikoff et.al., PNAS 1982, Vol.79, pp. 1979-1983), a claim to an antibody which is structurally characterised by less than the full sequence of all the CDRs, and their specific order, cannot be seen to sufficiently disclose an antibody with any particular properties. Thus, it is apparent that a search of all possible combinations of claimed sequences would not be useful, since only an antibody defined by at least 6 CDRs (HCDR1-3, LCDR1-3) has any defined technical properties of binding.

In response to a clarification request, the Applicant defined the antibodies disclosed in the application which bind to each bin. For example, antibodies 63H3-D8 (defined in claims 6(g) and 7(g)) and 64B9-F12 (defined in claims 6(h) and 7(h)), bind to an epitope within amino acids 19-33 of human Tau.

The ISA has thus limited the search of claims 6-34 to antibodies disclosed in the description which are defined by at least HCDR1-3 and LCDR1-3.

Claims 47, 49, 51, 59, 62 and 64 relate to multiple methods. According to Rule 6.1(a) PCT, the number of claims shall be reasonable in consideration of the nature of the invention claimed, which is not the case here. Furthermore, all these claims lack method steps to permit the purpose of said methods to be achieved, and thus lack clarity to the extent that they cannot be compared to methods of the prior art. Claims 59, 62 and 64 are not even directed to defined antibodies.

Claims 58, 69 and 71 refer to unclear internal designations which cannot be searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase

International Application No. PCT/US2017/064855

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2017/064855

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016196726 A1	08-12-2016	AR 104875 A1	23-08-2017
		AU 2016270858 A1	18-01-2018
		CA 2986942 A1	08-12-2016
		CN 107849124 A	27-03-2018
		CO 2018000046 A2	28-03-2018
		EP 3303386 A1	11-04-2018
		JP 2018519810 A	26-07-2018
		KR 20180014764 A	09-02-2018
		PE 03172018 A1	09-02-2018
		PH 12017502165 A1	04-06-2018
		TW 201713687 A	16-04-2017
		US 2016376351 A1	29-12-2016
		WO 2016196726 A1	08-12-2016
US 2016102138 A1	14-04-2016	NONE	
WO 2014100600 A2	26-06-2014	AU 2013361107 A1	30-07-2015
		BR 112015014751 A2	10-10-2017
		CA 2896066 A1	26-06-2014
		CN 105324394 A	10-02-2016
		EA 201591020 A1	30-12-2015
		EP 2935326 A2	28-10-2015
		HK 1216538 A1	18-11-2016
		JP 6284548 B2	28-02-2018
		JP 2016503065 A	01-02-2016
		KR 20150099572 A	31-08-2015
		PH 12015501420 A1	21-09-2015
		SG 10201705104U A	28-07-2017
		SG 11201504822V A	30-07-2015
		US 2015344553 A1	03-12-2015
		US 2017369560 A1	28-12-2017
		WO 2014100600 A2	26-06-2014
WO 2012106363 A2	09-08-2012	CA 2826286 A1	09-08-2012
		EP 2670434 A2	11-12-2013
		US 2012244146 A1	27-09-2012
		US 2012244174 A1	27-09-2012
		US 2016122422 A1	05-05-2016
		US 2017253649 A1	07-09-2017
		WO 2012106363 A2	09-08-2012

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
C12N	***5/10***	***(2006.01)***	C12N	5/10		
C12P	***21/08***	***(2006.01)***	C12P	21/08		
G01N	***33/53***	***(2006.01)***	G01N	33/53	D	
A61P	*39/02*	*(2006.01)*	A61P	39/02		
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	25/28		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	45/00		
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61K	39/395	D	
					N	

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＲＩＴＯＮ
２．ＵＮＩＸ

(72)発明者　アドルフソン，　オスカル
スイス国　１０１５　ローザンヌ，　ビルディング　ビー，　イーピーエフエル　イノヴェーション　パーク
(72)発明者　ワイルドスミス，　クリスティン　ルース
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０，　サウス　サンフランシスコ，　ディエヌエー　ウェイ　１
(72)発明者　ファン　デル　ブルグ，　マルセル
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０，　サウス　サンフランシスコ，　ディエヌエー　ウェイ　１
(72)発明者　ムース，　アンドレアス
スイス国　１０１５　ローザンヌ，　ビルディング　ビー，　イーピーエフエル　イノヴェーション　パーク

Ｆターム(参考)　4B064 AG27 CA02 CA10 CA19 CC15 CC24 CE11 CE12 DA01 DA13
4B065 AA26X AA90X AA92X AB01 AB05 AC14 BA02 BD14 CA25 CA44 CA46
4C084 AA19 NA05 ZA151 ZA161 ZC371 ZC751
4C085 AA13 AA14 AA16 BB36 CC01 DD23 EE01 EE03
4H045 AA11 AA20 AA30 DA76 EA20 EA50 FA74 GA23 GA26