【發明說明書】

【中文發明名稱】抗τ抗體及其使用方法

【英文發明名稱】ANTI-TAU ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 τ 蛋白(Tau protein)聚集及神經原纖維纏結係包括阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及額顳葉性癡呆在內的多種神經退化性疾病之共有特徵。τ蛋白在神經元中大量表現且用於使微管穩定並幫助微管蛋白組裝成微管。τ蛋白磷酸化係調控τ蛋白功能的一種主要機制。然而，τ蛋白之異常過度磷酸化會引起τ蛋白聚集。咸信在τ蛋白聚集起始之後，聚集物充當腦中天然τ蛋白錯誤摺疊之模板(或「種子」)，引起τ蛋白聚集物之持續增多以及神經原纖維纏結之形成。

【0002】 仍需要靶向τ蛋白且防止τ蛋白種子形成及擴散的治療劑。

【發明內容】

【0003】 在一個態樣中，提供特異性結合至人類τ蛋白之抗體(或其抗原結合部分)。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 111-125 內的抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別包含 SEQ ID NO: 1 之殘基 111-125 內之至少 6 個胺基酸的抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別包含 SEQ ID NO: 1 之殘基 111-125 內之至少 6 個連續胺基酸的抗原決定基。在一些實施例中，該抗體包含一或多個(例如一個、兩個、三個、四個、五個或全部六個)選自由以下組成之群的互補決定區(CDR)：

(a) 與 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具

有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:26 及 42 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:26 及 42 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:27、43 及 50 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:27、43 及 50 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:28、44、46 及 51 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:28、44、46 及 51 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0004】 在一些實施例中，該抗體包含一或多個(例如一個、兩個、三個、四個、五個或全部六個)選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:26 及 42 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27、43 及 50 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28、44、46 及 51 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0005】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:26 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:26 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0006】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:44 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:44 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0007】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:46 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID

NO:22之胺基酸序列的重鏈CDR1、含SEQ ID NO:23之胺基酸序列的重鏈CDR2、含SEQ ID NO:24之胺基酸序列的重鏈CDR3、含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的輕鏈CDR1、含SEQ ID NO:43之胺基酸序列的輕鏈CDR2及含SEQ ID NO:46之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0008】 在一些實施例中，該抗體包括含與SEQ ID NO:21及40中之任一個具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:25、41及45中之任一個具有至少90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包括含與SEQ ID NO:21具有至少90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與SEQ ID NO:25具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:40 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:41 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包括含與SEQ ID NO:40具有至少90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與SEQ ID NO:45具有至少90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0009】 在一些實施例中，該抗體包含一或多個選自由以下組成之群的互補決定區(CDR)：

(a) 與SEQ ID NO:22、150-154、420-437、586、587、617及620中任一個之胺基酸序列具有至少90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或100%

序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:22、150-154、420-437、586、587、617 及 620 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:23、438-443、588 及 621 中任一個之胺基酸序列具有至少 90% 序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:23、438-443、588 及 621 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:24、155 及 622 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:24、155 及 622 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:26、156-158、444-459 及 618 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:26、156-158、444-459 及 618 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:27 及 623 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:27 及 623 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:28、159-162、460-462、619 及 624 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:28、159-162、460-462、619 及 624 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0010】 在一些實施例中，該抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:22、150-154、420-437、586、587、617 及 620 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23、438-443、588 及 621 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24、155 及 622 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:26、156-158、444-459 及 618 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 及 623 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28、159-162、460-462、619 及 624 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0011】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:22、150-154、420-437、586、587、617 及 620 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR1；含 SEQ ID NO:23、438-443、588 及 621 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR2；以及含 SEQ ID NO:24、155 及 622 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR3。

【0012】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:26、156-158、444-459 及 618 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；含 SEQ ID NO:27 及 623 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及含 SEQ ID NO:28、159-162、460-462、619 及 624 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0013】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0014】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:459 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈

CDR3。

【0015】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:151 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:26 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0016】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:151 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:156 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0017】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:151 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0018】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0019】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:150 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ

ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0020】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:153 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0021】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0022】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0023】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:150 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0024】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:151 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:155 之

胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0025】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:153 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0026】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0027】 在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:145-148 中之任一個具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0028】 在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:149 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0029】 在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:145 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:149 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0030】 在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:146 具有至少 90%序

列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:149 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0031】 在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:147 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:149 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0032】 在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:148 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:149 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0033】 在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:146 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:463 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0034】 在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:146 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:464 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0035】 在一些實施例中，該抗體包含一或多個選自由以下組成之群的互補決定區(CDR)：(a)與 SEQ ID NO:151、153、426-430、432-437、586 及 587 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:151、153、426-430、432-437、586 及 587 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；(b)與 SEQ ID

NO:23及588中任一個之胺基酸序列具有至少90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或100%序列一致性)或相對於SEQ ID NO:23及588中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈CDR2；(c)與SEQ ID NO:24之胺基酸序列具有至少90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或100%序列一致性)或相對於SEQ ID NO:24之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈CDR3；(d)與SEQ ID NO:158及448-458中任一個之胺基酸序列具有至少90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或100%序列一致性)或相對於SEQ ID NO:158及448-458中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈CDR1；(e)與SEQ ID NO:27之胺基酸序列具有至少90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或100%序列一致性)或相對於SEQ ID NO:27之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈CDR2；以及(f)與SEQ ID NO:28及461中任一個之胺基酸序列具有至少90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或100%序列一致性)或相對於SEQ ID NO:28及461中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈CDR3。

【0036】 在一些實施例中，該抗體包含一或多個選自由以下組成之群的CDR：(a)包含SEQ ID NO:151、153、426-430、432-437、586及587中任一個之胺基酸序列的重鏈CDR1；(b)包含SEQ ID NO:23及588中任一個之胺基酸序列的重鏈CDR2；(c)包含SEQ ID NO:24之胺基酸序列的重鏈CDR3；(d)包含SEQ ID NO:158及448-458中任一個之胺基酸序列的輕鏈CDR1；(e)包含SEQ ID NO:27之胺基酸序列的輕鏈CDR2；以及(f)包含SEQ ID NO:28及461中任一個之胺基酸序列的輕鏈CDR3。

【0037】 在一些實施例中，該抗體包括(a)含SEQ ID NO:151、153、426-430、432-437、586及587中任一個之胺基酸序列的重鏈CDR1；(b)含SEQ ID NO:23及588中任一個之胺基酸序列的重鏈CDR2；以及(c)含SEQ ID NO:24之胺基酸

序列的重鏈 CDR3。

【0038】 在一些實施例中，該抗體包括(a)含 SEQ ID NO:158 及 448-458 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及(c)含 SEQ ID NO:28 及 461 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0039】 在一些實施例中，該抗體包括(a)含 SEQ ID NO:151、153、426-430、432-437、586 及 587 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:23 及 588 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR2；(c)含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；(d)含 SEQ ID NO:158 及 448-458 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(e)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；以及(f)含 SEQ ID NO:28 及 461 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0040】 在一些實施例中，特異性結合至人類 τ 蛋白之抗體(或其抗原結合部分)識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 及/或殘基 346-360 內的抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的抗原決定基且識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 256-270 內的抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別包含在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 及/或殘基 346-360 內之序列 SKIGS 的抗原決定基。

【0041】 在一些實施例中，該抗體包含一或多個(例如一個、兩個、三個、四個、五個或全部六個)選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 與 SEQ ID NO:9、17 及 47 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:9、17 及 47 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:11、18、30、33 及 48 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:11、18、30、33 及 48 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:15、20 及 49 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:15、20 及 49 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0042】 在一些實施例中，該抗體包含一或多個(例如一個、兩個、三個、四個、五個或全部六個)選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:9、17 及 47 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:11、18、30、33 及 48 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:15、20 及 49 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0043】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:11 之胺基酸序列的重鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:11 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0044】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列的重鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0045】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:30 之胺基酸序列的重鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含

SEQ ID NO:30 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0046】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列的重鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0047】 在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:8、16、29 及 32 中之任一個具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:12、19、31 及 34 中之任一個具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:8、16、29 及 32 中之任一個具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:12、19、31 及 34 中之任一個具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包括與 SEQ ID NO:8 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列及含與 SEQ ID NO:12 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、

98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包括含與SEQ ID NO:16具有至少90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:19 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:29 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:31 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包括含與SEQ ID NO:32具有至少90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:34 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0048】 在另一態樣中，提供一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其特異性結合至人類τ蛋白且識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 186-205 內的抗原決定基。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合部分識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 186-200 或殘基 191-205 內的抗原決定基。

【0049】 在一些實施例中，該抗體包含一或多個選自由以下組成之群的互補決定區(CDR)：

(a) 與 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:170 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:170 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:172 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:172 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)或相對於 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0050】 在一些實施例中，該抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：含 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:170 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:172 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:170 之胺基酸序列的重鏈 CDR3。在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:172 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0051】 在一些實施例中，該抗體包括含 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:170

之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:172 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0052】 在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:167 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:171 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包括含與 SEQ ID NO:167 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:171 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0053】 在另一態樣中，提供一種特異性結合至人類 τ 蛋白且識別與由抗體純系 19F7.C9 或 24D2.B2 所識別的抗原決定基相同或大體上相同之抗原決定基的經分離之抗體或其抗原結合部分。在一些實施例中，由抗體純系 19F7.C9 或 24D2.B2 所識別的抗原決定基包含一或多個在 SEQ ID NO:1 之殘基 50-421 內的殘基。在一些實施例中，由抗體純系 19F7.C9 或 24D2.B2 所識別的抗原決定基係在 SEQ ID NO:1 之殘基 50-421 內。

【0054】 在一些實施例中，在本文所述之抗 τ 抗體中之任一種中，該抗體包含第一 Fc 多肽且視情況包含第二 Fc 多肽。在一些實施例中，該抗體包含第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽。在一些實施例中，該第一 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽。

【0055】 在一些實施例中，在本文所述之抗 τ 抗體中之任一種中，該抗體包括：

(a) 含特異性結合至該人類 τ 蛋白之第一可變區的第一抗原結合部分，其中該第一抗原結合部分包括(i)含第一 Fc 多肽之第一重鏈及(ii)第一輕鏈；以及

(b) 含特異性結合至該人類 τ 蛋白之第二可變區的第二抗原結合部分，其中該第二抗原結合部分包括(i)含第二 Fc 多肽之第二重鏈及(ii)第二輕鏈；

其中該第一 Fc 多肽與該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體。

【0056】 在一些實施例中，該第一 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽。

【0057】 在一些實施例中，該第一與第二可變區識別人類 τ 蛋白中之相同抗原決定基。在其他實施例中，該第一與第二可變區識別人類 τ 蛋白中之不同抗原決定基。

【0058】 在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽各自含有促進異二聚化之修飾。在一些實施例中，根據 EU 編號，該等 Fc 多肽之一具有 T366W 取代且該另一 Fc 多肽具有 T366S、L368A 及 Y407V 取代。

【0059】 在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含天然 FcRn 結合位點。在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含改變 FcRn 結合之修飾。

【0060】 在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽不具有效應子功能。在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包括減弱效應子功能之修飾。在一些實施例中，該等減弱效應子功能之修飾包含根據 EU 編號在 234 位處之 Ala 及在 235 位處之 Ala 取代。

【0061】 在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽相對於天然 Fc 序列包含延長血清半衰期之胺基酸變化。在一些實施例中，該等胺基酸變化包含根據 EU 編號在 252 位處之 Tyr、在 254 位處之 Thr 及在 256 位處之 Glu 取代。或者，在其他實施例中，該等胺基酸變化包含根據 EU 編號在 428 位處之 Leu 及

在 434 位處之 Ser 取代。或者，在其他實施例中，該等胺基酸變化包含根據 EU 編號在 434 位處之 Ser 或 Ala 取代。

【0062】 在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽特異性結合至轉鐵蛋白受體。在一些實施例中，根據 EU 編號，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽在選自由 384、386、387、388、389、390、413、416 及 421 組成之群之位置處包含至少兩個取代。在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽在該等位置中之至少三個、四個、五個、六個、七個、八個或九個處包含取代。

【0063】 在一些實施例中，根據 EU 編號，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽還在包含 380、391、392 及 415 之位置處包含一個、兩個、三個或四個取代。在一些實施例中，根據 EU 編號，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽還在包含 414、424 及 426 之位置處包含一個、兩個或三個取代。

【0064】 在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽在 388 位包含 Trp。在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽在 421 位包含芳族胺基酸。在一些實施例中，在 421 位之芳族胺基酸係 Trp 或 Phe。

【0065】 在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含至少一個選自以下之位置：380 位係 Trp、Leu 或 Glu；384 位係 Tyr 或 Phe；386 位係 Thr；387 位係 Glu；388 位係 Trp；389 位係 Ser、Ala、Val 或 Asn；390 位係 Ser 或 Asn；413 位係 Thr 或 Ser；415 位係 Glu 或 Ser；416 位係 Glu；及 421 位係 Phe。

【0066】 在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含 2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11 個選自以下之位置：380 位係 Trp、Leu 或 Glu；384 位係 Tyr 或 Phe；386 位係 Thr；387 位係 Glu；388 位係 Trp；389 位係 Ser、Ala、Val 或 Asn；390 位係 Ser 或 Asn；413 位係 Thr 或 Ser；415 位係 Glu 或 Ser；416 位係 Glu；及 421 位係 Phe。

【0067】 在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含如下 11 個

位置：380 位係 Trp、Leu 或 Glu；384 位係 Tyr 或 Phe；386 位係 Thr；387 位係 Glu；388 位係 Trp；389 位係 Ser、Ala、Val 或 Asn；390 位係 Ser 或 Asn；413 位係 Thr 或 Ser；415 位係 Glu 或 Ser；416 位係 Glu；及 421 位係 Phe。

【0068】 在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475 中任一個之胺基酸 111-217 具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的 CH3 結構域。在一些實施例中，在對應於 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475 中任一個之 EU 索引位置 380、384、386、387、388、389、390、391、392、413、414、415、416、421、424 及 426 的位置中之至少 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 或 16 個處的殘基未缺失或取代。

【0069】 在一些實施例中，該抗體包含具有 SEQ ID NO:283-286 及 626-628 中任一個之序列的第一 Fc 多肽。在一些實施例中，該抗體包含具有 SEQ ID NO:279-282 及 629-631 中任一個之序列的第二 Fc 多肽。

【0070】 在一些實施例中，在本文所述之抗 τ 抗體中之任一種中，該抗體包含具有 SEQ ID NO:271 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:279 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，該抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:272 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:280 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，該抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:273 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:281 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，該抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:274 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:282 之序列的第二 Fc 多肽。

【0071】 在一些實施例中，在本文所述之抗 τ 抗體中之任一種中，該抗體包含具有 SEQ ID NO:275 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:283 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，該抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:276 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:284 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，該

抗τ抗體包含具有 SEQ ID NO:277 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:285 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，該抗τ抗體包含具有 SEQ ID NO:278 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:286 之序列的第二 Fc 多肽。

【0072】 在一些實施例中，在本文所述之抗 τ 抗體中之任一種中，該抗體包含具有 SEQ ID NO:271 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:275 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，該抗τ抗體包含具有 SEQ ID NO:272 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:276 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，該抗τ抗體包含具有 SEQ ID NO:273 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:277 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，該抗τ抗體包含具有 SEQ ID NO:274 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:278 之序列的第二 Fc 多肽。

【0073】 在一些實施例中，該抗體之第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽結合至轉鐵蛋白受體之頂端結構域。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合部分與該轉鐵蛋白受體之結合大體上不抑制轉鐵蛋白與該轉鐵蛋白受體之結合。

【0074】 在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽與相應野生型 Fc 多肽(例如作為人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 多肽之野生型 Fc 多肽)具有至少 75%，或至少 80%、90%、92%或 95%胺基酸序列一致性。

【0075】 在一些實施例中，腦中該抗體或其抗原結合部分之吸收高於在第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽中無引起轉鐵蛋白受體結合之修飾的該抗體或其抗原結合部分之吸收。在一些實施例中，腦中該抗體或其抗原結合部分之吸收比在第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽中無引起轉鐵蛋白受體結合之修飾的該抗體或其抗原結合部分之吸收高至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95 或 100 倍。

【0076】 在一些實施例中，該抗τ抗體中 Fc 多肽之一未經修飾以結合至血腦屏障受體且該抗τ抗體中之另一 Fc 多肽經修飾以特異性結合至轉鐵蛋白受體。

【0077】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：(a)含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列的重鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2；(c)含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；(d)含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(e)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；及(f)含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該經分離之抗體包括(a)含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列的重鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2；(c)含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；(d)含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(e)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；及(f)含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該經分離之抗體包括含與 SEQ ID NO:602 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:604 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:602 之胺基酸序列的重鏈可變區及含 SEQ ID NO:604 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0078】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：(a)含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列的重鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2；(c)含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；(d)含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(e)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；及(f)含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該經分離之抗體包括(a)含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列的重鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2；(c)含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；(d)含 SEQ

ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(e)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；及(f)含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該經分離之抗體包括含與 SEQ ID NO:602 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:616 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:602 之序列的重鏈可變區及含 SEQ ID NO:616 之序列的輕鏈可變區。

【0079】　在另一態樣中，本發明之特徵在於一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：(a)含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列的重鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2；(c)含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；(d)含 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(e)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；及(f)含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該經分離之抗體包括(a)含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列的重鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2；(c)含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；(d)含 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(e)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；及(f)含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該經分離之抗體包括含與 SEQ ID NO:602 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:463 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:602 之序列的重鏈可變區及含 SEQ ID NO:463 之序列的輕鏈可變區。

【0080】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：(a)含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列的重鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2；(c)含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；(d)含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(e)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；及(f)含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該經分離之抗體包括(a)含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列的重鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2；(c)含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；(d)含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(e)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；及(f)含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該經分離之抗體包括含與 SEQ ID NO:603 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:604 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:603 之序列的重鏈可變區及含 SEQ ID NO:604 之序列的輕鏈可變區。

【0081】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：(a)含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列的重鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2；(c)含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；(d)含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(e)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；及(f)含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該經分離之抗體包括(a)含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列的重鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2；(c)含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；(d)含 SEQ

ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(e)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；及(f)含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該經分離之抗體包括含與 SEQ ID NO:603 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:616 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:603 之序列的重鏈可變區及含 SEQ ID NO:616 之序列的輕鏈可變區。

【0082】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：(a)含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列的重鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2；(c)含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；(d)含 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(e)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；及(f)含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該經分離之抗體包括(a)含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列的重鏈 CDR1；(b)含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2；(c)含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；(d)含 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；(e)含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；及(f)含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。在一些實施例中，該經分離之抗體包括含與 SEQ ID NO:603 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:463 具有至少 90%序列一致性(90%、92%、94%、96%、98%、99%或 100%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:603 之序列的重鏈可變區及含 SEQ ID NO:463 之序列的輕鏈可變區。

【0083】 在前六個態樣之一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:342-353 及 516-522 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【0084】 在前六個態樣之一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:354-365 及 523-529 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【0085】 在前六個態樣之一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:366-377 及 530-536 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【0086】 在前六個態樣之一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:378-389 及 537-543 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【0087】 在前六個態樣之一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:390-401 及 544-550 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【0088】 在前六個態樣之一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:402-413 及 551-557 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【0089】 在前六個態樣之一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:271-278、476-479 及 558-564 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【0090】 在前六個態樣之一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:480-491 及 565-571 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【0091】 在前六個態樣之一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:492-503 及 572-578 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【0092】 在前六個態樣之一些實施例中，該經分離之抗體包括含 SEQ ID NO:504-515 及 579-585 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【0093】 在一些實施例中，該經修飾 Fc 多肽與該經分離之抗體的重鏈可變區融合。

【0094】 在一些實施例中，該經修飾 Fc 多肽結合至轉鐵蛋白受體之頂端結構域。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合部分與該轉鐵蛋白受體之結合大體

上不抑制轉鐵蛋白與該轉鐵蛋白受體之結合。

【0095】 在一些實施例中，該經修飾 Fc 多肽與相應野生型 Fc 多肽具有至少 75%，或至少 80%、90%、92%或 95%胺基酸序列一致性。在一些實施例中，該相應野生型 Fc 多肽係人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 多肽。

【0096】 在一些實施例中，腦中該抗體或其抗原結合部分之吸收比無引起轉鐵蛋白受體結合之經修飾 Fc 多肽的該抗體或其抗原結合部分之吸收高至少十倍。

【0097】 在一些實施例中，該抗體(或其抗原結合部分)以小於約 50 nM 之結合親和力特異性結合至人類 τ 蛋白。在一些實施例中，該抗體以約 1 pM 至約 50 nM 之結合親和力特異性結合至人類 τ 蛋白。在一些實施例中，該抗體以約 50 pM 至約 50 nM 之結合親和力特異性結合至人類 τ 蛋白。在一些實施例中，該抗體特異性結合至磷酸化人類 τ 蛋白及/或未磷酸化之人類 τ 蛋白。在一些實施例中，該抗體特異性結合至磷酸化人類 τ 蛋白及未磷酸化之人類 τ 蛋白兩者。在一些實施例中，該抗體特異性結合至兩種或兩種以上選自由以下組成之群的人類 τ 蛋白之剪接同功型：2N4R、2N3R、1N4R、1N3R、0N4R 及 0N3R。在一些實施例中，該抗體特異性結合至人類 τ 蛋白之所有剪接同功型 2N4R、2N3R、1N4R、1N3R、0N4R 及 0N3R。在一些實施例中，該抗體特異性結合至剪接同功型 2N4R、2N3R、1N4R、1N3R、0N4R 及 0N3R 中之兩種或兩種以上(例如 2、3、4、5 或 6 種)之未磷酸化形式及/或磷酸化形式。在一些實施例中，該抗體特異性結合至剪接同功型 2N4R、2N3R、1N4R、1N3R、0N4R 及 0N3R 各自之未磷酸化形式及磷酸化形式。在一些實施例中，該抗體與食蟹獼猴 τ 蛋白及/或小鼠 τ 蛋白展現交叉反應性。

【0098】 在一些實施例中，該抗體(或其抗原結合部分)係單株抗體。在一些實施例中，該抗體係嵌合抗體。在一些實施例中，該抗體係人類化抗體。在一些

實施例中，該抗體係完全人類抗體。在一些實施例中，該抗原結合部分係 Fab、$F(ab')_2$、scFv 或二價 scFv。

【0099】 在另一態樣中，提供特異性結合至人類 τ 蛋白之抗原結合片段。在一些實施例中，該抗原結合片段另外包含 Fc 多肽。在一些實施例中，該 Fc 多肽係經修飾 Fc 多肽。在一些實施例中，該 Fc 多肽含有一或多種本文所述之修飾，例如以促進異二聚化、減弱效應子功能、延長血清半衰期及/或結合至轉鐵蛋白受體。作為一個非限制性實例，該抗原結合片段可以包括另外包含 Fc 多肽之 Fab 片段，例如 Fab-Fc 融合物。在其他實施例中，該抗原結合片段另外包含第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽。在一些實施例中，該第一 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽。在一些實施例中，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽含有一或多種本文所述之修飾，例如以促進異二聚化、減弱效應子功能、延長血清半衰期及/或結合至轉鐵蛋白受體。作為一個非限制性實例，該抗原結合片段可以包括另外包含第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽之 $F(ab')_2$ 片段，例如 $F(ab')_2$-Fc 融合物。

【0100】 在另一態樣中，提供醫藥組成物。在一些實施例中，該醫藥組成物包含如本文所描述的特異性結合至人類 τ 蛋白之抗體且另外包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0101】 在另一態樣中，提供多特異性抗體(例如雙特異性抗體)。在一些實施例中，該抗體係包含如本文所描述的特異性結合至人類 τ 蛋白之抗體的雙特異性抗體。

【0102】 在另一態樣中，提供經分離之聚核苷酸。在一些實施例中，該經分離之聚核苷酸包含編碼如本文所描述的特異性結合至人類 τ 蛋白之經分離之抗體的核苷酸序列。在另一態樣中，提供包含此類經分離之聚核苷酸的載體及宿主細胞。

【0103】 在另一態樣中，提供與本文所描述之抗體競爭特異性結合至人類 τ 蛋白的抗體。

【0104】 在又另一態樣中，提供防止、減少或抑制 τ 蛋白低聚合及/或 τ 蛋白聚集(例如在受試者體內)的方法。在一些實施例中，該方法包括向受試者投予如本文所描述的特異性結合至人類 τ 蛋白之抗體(或抗原結合部分)，或包含如本文所描述之抗 τ 抗體之醫藥組成物或雙特異性抗體。在一些實施例中，該受試者患有神經退化性疾病，諸如 τ 蛋白病(例如神經退化性 τ 蛋白病)。

【0105】 在又另一態樣中，提供防止或減少受試者腦中 τ 蛋白種子形成及/或擴散的方法。在一些實施例中，該方法包括向受試者投予如本文所描述的特異性結合至人類 τ 蛋白之抗體(或抗原結合部分)，或包含如本文所描述之抗 τ 抗體之醫藥組成物或雙特異性抗體。在一些實施例中，該受試者患有神經退化性疾病，諸如 τ 蛋白病(例如神經退化性 τ 蛋白病)。

【0106】 在又另一態樣中，提供治療神經退化性疾病之方法。在一些實施例中，神經退化性疾病係 τ 蛋白病(例如神經退化性 τ 蛋白病)。在一些實施例中，該方法包括向受試者投予如本文所描述的特異性結合至人類 τ 蛋白之抗體(或抗原結合部分)，或包含如本文所描述之抗 τ 抗體之醫藥組成物或雙特異性抗體。

【0107】 在一些實施例中，該神經退化性 τ 蛋白病係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病、原發性年齡相關 τ 蛋白病、進行性核上麻痹(PSP)、額顳葉性癡呆、與 17 位染色體相關的額顳葉性癡呆伴發帕金森氏症、嗜銀顆粒性癡呆、關島型肌萎縮側索硬化症/帕金森氏症-癡呆複合征、皮質基底核退化症、慢性創傷性腦病、克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、拳擊員癡呆、瀰漫型神經原纖維纏結伴鈣化、唐氏症候群(Down's syndrome)、家族性英國型癡呆(familial British dementia)、家族性丹麥型癡呆(familial Danish dementia)、傑茨曼-斯脫司勒-史茵克氏病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、球狀膠質 τ 蛋白病、瓜德羅普島

型帕金森氏病伴發癡呆(Guadeloupean parkinsonism with dementia)、瓜德羅普島型 PSP、哈勒沃登-施帕茨氏病(Hallevorden-Spatz disease)、包涵體肌炎、多系統萎縮、強直性肌營養不良、神經原纖維纏結主導型癡呆、C 型尼曼-皮克氏病(Niemann-Pick disease type C)、蒼白球-橋腦-黑質退化、帕金森氏病(Parkinson's disease)、皮克氏病(Pick's disease)、腦炎後帕金森氏病、朊病毒蛋白型腦部澱粉樣血管病、進行性皮質下膠質細胞增生症、亞急性硬化性全腦炎、亨廷頓氏病(Huntington's disease)及僅有神經原纖維纏結之癡呆。在一些實施例中，該神經退化性τ蛋白病係阿茲海默氏病。

【0108】 在另一態樣中，提供用於防止、減少或抑制τ蛋白低聚合及/或τ蛋白聚集之方法中的抗τ抗體。在一些實施例中，本文所描述的特異性結合至人類τ蛋白之抗體或其抗原結合部分，或包含如本文所描述之抗τ抗體之醫藥組成物或雙特異性抗體係用於防止、減少或抑制τ蛋白低聚合之方法中。在一些實施例中，本文所描述的特異性結合至人類τ蛋白之抗體或其抗原結合部分，或包含如本文所描述之抗τ抗體之醫藥組成物或雙特異性抗體係用於防止、減少或抑制τ蛋白聚集之方法中。

【0109】 在又另一態樣中，提供用於防止或減少致病性τ蛋白種子形成及/或擴散(例如在受試者腦中)之方法中的抗τ抗體。在一些實施例中，本文所描述的特異性結合至人類τ蛋白之抗體或其抗原結合部分，或包含如本文所描述之抗τ抗體之醫藥組成物或雙特異性抗體係用於防止或減少致病性 τ 蛋白種子形成及/或擴散之方法中。

【0110】 在又另一態樣中，提供用於治療神經退化性疾病之方法中的抗 τ 抗體。在一些實施例中，神經退化性疾病係τ蛋白病(例如神經退化性τ蛋白病)。在一些實施例中，本文所描述的特異性結合至人類τ蛋白之抗體或其抗原結合部分，或包含如本文所描述之抗τ抗體之醫藥組成物或雙特異性抗體係用於治療神

經退化性疾病(例如τ蛋白病)之方法中。在一些實施例中，本文所描述的特異性結合至人類τ蛋白之抗體或其抗原結合部分，或包含如本文所描述之抗τ抗體之醫藥組成物或雙特異性抗體係用於治療選自由以下組成之群的神經退化性 τ 蛋白病：阿茲海默氏病、原發性年齡相關 τ 蛋白病、進行性核上麻痺(PSP)、額顳葉性癡呆、與 17 位染色體相關的額顳葉性癡呆伴發帕金森氏症、嗜銀顆粒性癡呆、關島型肌萎縮側索硬化症/帕金森氏症-癡呆複合征、皮質基底核退化症、慢性創傷性腦病、克-雅二氏病、拳擊員癡呆、瀰漫型神經原纖維纏結伴鈣化、唐氏症候群、家族性英國型癡呆、家族性丹麥型癡呆、傑茨曼-斯脫司勒-史茵克氏病、球狀膠質τ蛋白病、瓜德羅普島型帕金森氏病伴發癡呆、瓜德羅普島型 PSP、哈勒沃登-施帕茨氏病、包涵體肌炎、多系統萎縮、強直性肌營養不良、神經原纖維纏結主導型癡呆、C 型尼曼-皮克氏病、蒼白球-橋腦-黑質退化、帕金森氏病、皮克氏病、腦炎後帕金森氏病、朊病毒蛋白型腦部澱粉樣血管病、進行性皮質下膠質細胞增生症、亞急性硬化性全腦炎、亨廷頓氏病及僅有神經原纖維纏結之癡呆。

【0111】　在又另一態樣中，提供如本文所描述之抗τ抗體(或如本文所描述的其抗原結合部分，或包含如本文所描述之抗τ抗體的醫藥組成物或雙特異性抗體)在製造用於防止、減少或抑制 τ 蛋白低聚合及/或用於防止、減少或抑制 τ 蛋白聚集之藥劑中的用途。

【0112】　在又另一態樣中，提供如本文所描述之抗τ抗體(或如本文所描述的其抗原結合部分，或包含如本文所描述之抗τ抗體的醫藥組成物或雙特異性抗體)在製造用於防止或減少致病性 τ 蛋白種子形成及/或擴散(例如在受試者腦中)之藥劑中的用途。

【0113】　在又另一態樣中，提供如本文所描述之抗τ抗體(或如本文所描述的其抗原結合部分，或包含如本文所描述之抗τ抗體的醫藥組成物或雙特異性抗體)

在製造用於治療神經退化性疾病(例如τ蛋白病)之藥劑中的用途。在一些實施例中，本文所描述之抗τ抗體係用於製造供治療選自由以下組成之群之τ蛋白病用的藥劑：阿茲海默氏病、原發性年齡相關τ蛋白病、進行性核上麻痺(PSP)、額顳葉性癡呆、與17位染色體相關的額顳葉性癡呆伴發帕金森氏症、嗜銀顆粒性癡呆、關島型肌萎縮側索硬化症/帕金森氏症-癡呆複合征、皮質基底核退化症、慢性創傷性腦病、克-雅二氏病、拳擊員癡呆、瀰漫型神經原纖維纏結伴鈣化、唐氏症候群、家族性英國型癡呆、家族性丹麥型癡呆、傑茨曼-斯脫司勒-史茵克氏病、球狀膠質τ蛋白病、瓜德羅普島型帕金森氏病伴發癡呆、瓜德羅普島型PSP、哈勒沃登-施帕茨氏病、包涵體肌炎、多系統萎縮、強直性肌營養不良、神經原纖維纏結主導型癡呆、C型尼曼-皮克氏病、蒼白球-橋腦-黑質退化、帕金森氏病、皮克氏病、腦炎後帕金森氏病、朊病毒蛋白型腦部澱粉樣血管病、進行性皮質下膠質細胞增生症、亞急性硬化性全腦炎、亨廷頓氏病及僅有神經原纖維纏結之癡呆。

【圖式簡單說明】

【0114】 **圖1.** 使用噬菌體展示技術發現抗τ抗體之工作流程。

【0115】 **圖2A-2D.** τ抗原之產生。(A)在大腸桿菌中產生之τ蛋白的胺基酸序列，包括His6-Smt3標籤(SEQ ID NO:3)。(B)原始未裂解之τ蛋白及經類泛素特異性蛋白酶1 (Ulp1)裂解而移除該標籤之τ蛋白產物的SDS-PAGE凝膠。(C)最終經純化的無標籤之重組τ(r-Tau)抗原(「Tau-441」)的SDS-PAGE凝膠。(D)顯示r-Tau之磷酸化情況的西方墨點(Western blot)。包括可商購的抗τ抗體HT7作為總τ蛋白之對照。

【0116】 **圖3.** 具有人類免疫球蛋白κ可變區4 (IGKV4)(輕鏈)及免疫球蛋白重鏈可變區3 (IGHV3) (重鏈)序列之純系1C7的序列比對。以陰影顯示之Kabat編號表示在抗體內產生關鍵接觸以支持其與抗原之相互作用的 Vernier 位置。在

1C7 序列中，以陰影顯示之胺基酸表示與相應 IGKV4 或 IGHV3 序列不同的位置。

【0117】 **圖 4.** 具有人類免疫球蛋白 κ 可變區 2 (IGKV2)(輕鏈)及免疫球蛋白重鏈可變區 1 (IGHV1)(重鏈)序列之純系 1A1 的序列比對。以陰影顯示之 Kabat 編號表示在抗體內產生關鍵接觸以支持其與抗原之相互作用的 Vernier 位置。在 1A1 序列中，以陰影顯示之胺基酸表示與相應 IGKV2 或 IGHV1 序列不同的位置。

【0118】 **圖 5.** 具有人類免疫球蛋白 κ 可變區 2 (IGKV2)(輕鏈)及免疫球蛋白重鏈可變區 1 (IGHV1)(重鏈)序列之純系 1A5 的序列比對。以陰影顯示之 Kabat 編號表示在抗體內產生關鍵接觸以支持其與抗原之相互作用的 Vernier 位置。在 1A5 序列中，以陰影顯示之胺基酸表示與相應 IGKV2 或 IGHV1 序列不同的位置。

【0119】 **圖 6.** 具有人類免疫球蛋白 κ 可變區 2 (IGKV2)(輕鏈)及免疫球蛋白重鏈可變區 1 (IGHV1)(重鏈)序列之純系 1D10 的序列比對。以陰影顯示之 Kabat 編號表示在抗體內產生關鍵接觸以支持其與抗原之相互作用的 Vernier 位置。在 1D10 序列中，以陰影顯示之胺基酸表示與相應 IGKV2 或 IGHV1 序列不同的位置。

【0120】 **圖 7.** 具有人類免疫球蛋白 κ 可變區 2 (IGKV2)(輕鏈)及免疫球蛋白重鏈可變區 1 (IGHV1)(重鏈)序列之純系 1G7 的序列比對。以陰影顯示之 Kabat 編號表示在抗體內產生關鍵接觸以支持其與抗原之相互作用的 Vernier 位置。在 1G7 序列中，以陰影顯示之胺基酸表示與相應 IGKV2 或 IGHV1 序列不同的位置。

【0121】 **圖 8.** 嵌合 IgG 抗體 1A5、1C7、1G7 及 1D10 之 ELISA，分析了該等抗體與人類 τ 蛋白之所有剪接同功型(τ 441 (2N4R)、τ 352 (0N3R)、τ 381 (1N3R)、

τ 410 (2N3R)、τ 383 (0N4R)及 τ 412 (1N4R))及與過度磷酸化之 τ 441 (p-Tau)的結合。

【0122】 **圖 9A-9E.** 有關嵌合 IgG 抗體 1C7 (A)、1A1 (B)、1A5 (C)、1D10 (D)及 1G7 (E)與全長人類 τ 蛋白(τ 441)之結合的 Biacore™分析。

【0123】 **圖 10A 及 10B.** 所選嵌合 IgG 純系之抗原決定基。(A)純系 1C7 識別在人類 τ 蛋白 2N4R (SEQ ID NO:1)之胺基酸 111-125 內的抗原決定基。(B)純系 1A1 識別在人類 τ 蛋白 2N4R (SEQ ID NO:1)之胺基酸 251-270 內的抗原決定基，其中在胺基酸 256-270 內有最強結合(加下劃線)，且亦識別在人類 τ 蛋白 2N4R (SEQ ID NO:1)之胺基酸 346-360 內的抗原決定基。

【0124】 **圖 11.** 嵌合 IgG 純系 1A1、1A5、1D10 及 1G7 之抗原決定基構象及磷酸化分析。上圖：對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸 251-270 的肽。測試對應於 SEQ ID NO:1 之 251-270 抗原決定基的四種不同肽：未磷酸化之肽、在 258 位之絲胺酸處磷酸化的肽(pSer258)、在 262 位之絲胺酸處磷酸化的肽(pSer262)以及同時具有 pSer258 及 pSer262 的肽。下圖：對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸 346-360 的肽。測試對應於 SEQ ID NO:1 之 346-360 抗原決定基的四種不同肽：未磷酸化之肽、在 352 位之絲胺酸處磷酸化的肽(pSer352)、在 356 位之絲胺酸處磷酸化的肽(pSer356)以及同時具有 pSer352 及 pSer356 的肽。對於所有檢定，以 250、125、63.5、31.25、15.6、7.8、3.9 及 0 ng (自左至右)之稀釋液分析肽。

【0125】 **圖 12A 及 12B.** 嵌合 IgG 純系 1A1 及 1C7 藉由人腦溶解產物抑制 τ 蛋白種子形成。(A)塗鋪 τ 蛋白 FRET 生物感測器細胞且接著在含有 τ 蛋白之人腦溶解產物存在下培育 24 小時，接著固定並獲取 τ 蛋白聚集之圖像(FRET)。(B)對於基準抗體(Ab306)、1A1 及 1C7，τ 抗體與腦溶解產物之預培育使 τ 蛋白種子形成及聚集受抑制。使用抗 RSV 作為陰性對照。

【0126】 **圖 13.** 嵌合 IgG 純系 1A1 及 1C7 之活體內藥物動力學分析。

【0127】 **圖 14A 及 14B.** 嵌合抗 τ 抗體 1C7 之 ELISA，分析了該抗體與帶有單一丙胺酸突變之全長野生型 τ 蛋白變異體之結合。

【0128】 **圖 15A.** 嵌合 IgG 純系 1C7 及 1A1 在 PS19 τ 轉殖基因小鼠中之血漿 7 天靶接合研究的概述。

【0129】 **圖 15B.** 相較於陰性對照或基準抗 τ 純系(Ab306 或 Ab017)，嵌合 IgG 純系 1A1 及 1C7 在血漿中均具有預期之 PK。

【0130】 **圖 15C.** 血漿總 τ 含量在給與抗 τ 抗體 Ab017、嵌合 IgG 純系 1C7 或嵌合 IgG 純系 1A1 之後 2 天增加，且在給藥後至少 7 天仍保持高含量。

【0131】 **圖 15D.** 血漿結合之 τ 含量在給與抗 τ 抗體 Ab017、嵌合 IgG 純系 1C7 或嵌合 IgG 純系 1A1 之後 2 天亦增加。對於嵌合 IgG 純系 1C7，此效果在給藥後至少 7 天仍充分保持。

【0132】 **圖 16A.** 嵌合 IgG 純系 1C7 在 PS19 τ 轉殖基因小鼠中之血漿及腦 2 天靶接合研究的概述。

【0133】 **圖 16B-16D.** 相較於陰性對照或基準抗 τ 抗體 Ab017，嵌合 IgG 純系 1C7 在血漿及腦中具有預期之 PK。

【0134】 **圖 16E 及 16F.** 在給藥後 2 天，嵌合 IgG 純系 1C7 及基準抗 τ 抗體 Ab017 使血漿總 τ 蛋白含量(E)及經結合 τ 蛋白含量(F)顯著增加。

【0135】 **圖 16G.** 如在給藥後 2 天，觀察到 CSF 中經結合 τ 蛋白增加所指示，嵌合 IgG 純系 1C7 亦結合至 CNS 中之 τ 蛋白。

【0136】 **圖 17.** 嵌合 IgG 純系 1C7 及基準抗 τ 抗體 Ab017 能夠自阿茲海默氏病(AD)患者 CSF 下拉 τ 蛋白，而抗 τ 1A1 則不能，表明抗體 1A1 之抗原決定基不存在或不可接近 CSF τ 蛋白。

【0137】 **圖 18.** 使用融合瘤技術發現抗 τ 抗體之工作流程。

【0138】 **圖 19A-19C.** 鼠類抗 τ 融合瘤抗體 17G2.A1 (A)、19F7.C9 (B)及

24D2.B2 (C)之 ELISA，分析了該等抗體與重組 τ441 (r-Tau)、過度磷酸化之 τ441 (p-Tau)、食蟹獼猴 τ441(cyno-Tau)、人類 τ 蛋白之剪接同功型(τ352 (0N3R)、τ383 (0N4R)、τ381 (1N3R)、τ410 (2N3R)及 τ441 (2N4R))、N 末端截短之 τ 蛋白(τ(50-441))及 C 末端截短之 τ 蛋白(τ(1-421))之結合。

【0139】 **圖 20A-20C.** 有關抗 τ 融合瘤抗體 17G2.A1 (A)、19F7.C9 (B)及 24D2.B2 (C)與全長人類 τ 蛋白(τ441)之結合的 Biacore™分析。

【0140】 **圖 21.** 抗 τ 抗體 17G2.A1 結合至來自人類阿茲海默氏病(AD)患者之腦脊髓液(CSF)的 τ 蛋白。

【0141】 **圖 22A 及 22B.** 鼠類抗 τ 融合瘤抗體 17G2.A1 之 ELISA，分析了該抗體與抗原決定基 GEPPKSGDRSGYSSPGSPGT (SEQ ID NO:178)之直接結合(A)及競爭性結合(B)。

【0142】 **圖 23A-23C.** 抗 τ 抗體 1C7/3C.35.21 與人類 τ 蛋白(400 pM)之結合(A)、嵌合 IgG 純系 1C7 與人類 τ 蛋白(440 pM)之結合(B)以及抗 τ 抗體 1C7/3C.35.21 與轉鐵蛋白受體(TfR)之結合(C)的代表性感應圖。

【0143】 **圖 24.** 顯示抗 τ 抗體 1C7/3C.35.21 結合至 τ 蛋白及 TfR (跡線 A)或單獨 τ 蛋白(跡線 B)之代表性感應圖。在無 1C7/3C.35.21 存在下未觀察到 τ 蛋白與 TfR 之間之相互作用(跡線 C)且 1C7/3C.35.21 及 TfR 均不非特異性結合至感測器尖端(跡線 D)。

【0144】 **圖 25.** 嵌合 IgG 純系 1C7 (τ^{1C7})及 $\tau^{1C7/3C.35.21}$ 藉由人腦溶解產物抑制 τ 蛋白種子形成。對於 τ^{1C7} 及 $\tau^{1C7/3C.35.21}$，τ 抗體與腦溶解產物之預培育抑制 τ 蛋白種子形成及聚集。

【0145】 **圖 26A 及 26B.** 各種抗 τ 純系之活體內藥物動力學分析(血漿濃度(圖 26A)及清除率值(圖 26B))。

【實施方式】

I. 引言

【0146】 本發明係關於能夠特異性結合至 τ 蛋白之抗體之發現。在一個態樣中，提供能夠特異性結合至磷酸化τ蛋白及未磷酸化之τ蛋白兩者的抗體。在一些實施例中，本文所描述的抗 τ 抗體特異性結合至人類 τ 蛋白之多種同功型(2N4R、2N3R、1N4R、1N3R、0N4R及/或0N3R)。在一些實施例中，抗τ抗體亦與小鼠τ蛋白及/或食蟹獼猴τ蛋白展現交叉反應性。

【0147】 在一些實施例中，抗τ抗體識別τ蛋白之超過一個抗原決定基。在一些實施例中，抗τ抗體與特異性結合至轉鐵蛋白受體之經修飾 Fc 多肽融合。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個促進異二聚化、減弱效應子功能及/或增加血清半衰期之修飾。在一些實施例中，抗τ抗體包含天然 FcRn 結合位點。在一些實施例中，抗τ抗體係雙抗原決定基抗體。如以下實例部分中所述，已鑑別出識別全長τ蛋白內之兩個不同抗原決定基之抗τ抗體。τ蛋白係一種磷酸蛋白，且 τ 蛋白之磷酸化可以影響抗體結合至該抗體所識別的呈未磷酸化狀態之抗原決定基的能力。因此，對於結合至抗原決定基含有磷酸化位點的τ蛋白之磷酸化形式，雙抗原決定基抗體提供能夠在τ抗原中之一個結合位點經磷酸化情況下識別第二結合位點的益處。另外，如下文所描述，已鑑別出識別呈未磷酸化之形式及呈磷酸化形式之τ抗原決定基的抗τ抗體。

【0148】 作為非限制性實例，本文所描述之抗 τ 抗體可用於防止、減少或抑制致病性 τ 蛋白種子形成、擴散、低聚合及/或聚集。因此，本發明之抗體可用於預防或治療神經退化性疾病，諸如τ蛋白病(例如阿茲海默氏病)。

II. 定義

【0149】 除非上下文另作清楚規定，否則如本文所使用，單數形式「一個/種(a/an)」及「該」包括複數個(種)指示物。因此，例如提到「一種抗體」視情況包括兩個或兩個以上此類分子之組合，及其類似物。

【0150】 如本文所使用，術語「約」及「大約」當用於修飾以數字值或範圍指定之量時指示，該數字值以及熟習此項技術者已知的與該值之合理偏差，例如± 20%、± 10%或±5%係在所述值之預定含義內。

【0151】 如本文所使用，術語「τ蛋白」係指來自任何脊椎動物來源，諸如但不限於人類、非人類靈長類動物(例如食蟹獼猴)、嚙齒動物(例如小鼠)及其他哺乳動物的天然(亦即，野生型) τ蛋白。如本文所使用，術語「τ蛋白」涵蓋具有441個胺基酸長度之「全長」τ蛋白(SEQ ID NO:1)以及τ蛋白之天然存在之同功型。一般熟習此項技術者應認識到，在人體中，存在由編碼τ蛋白(微管相關蛋白，*MAPT*)之基因替代性剪接而產生的六種τ蛋白同功型：長度為441個胺基酸之2N4R (SEQ ID NO:1)；長度為412個胺基酸之1N4R (SEQ ID NO:56)；長度為410個胺基酸之2N3R (SEQ ID NO:54)；長度為383個胺基酸之0N4R (SEQ ID NO:55)；長度為381個胺基酸之1N3R (SEQ ID NO:53)；及長度為352個胺基酸之0N3R (SEQ ID NO:52)。

【0152】 如本文所使用，術語「特異性結合至τ蛋白之抗體」及「抗τ抗體」可互換地指特異性結合至τ蛋白(例如未磷酸化之τ蛋白、磷酸化之τ蛋白、總τ蛋白(磷酸化及未磷酸化之τ蛋白)或τ蛋白剪接同功型)的抗體。在一些實施例中，抗τ抗體係特異性結合至多種形式τ蛋白(例如多種τ蛋白剪接同功型、未磷酸化之τ蛋白及/或磷酸化τ蛋白)的抗體。在一些實施例中，抗τ抗體係特異性結合至全部六種人類τ蛋白剪接同功型及未磷酸化之τ蛋白的抗體。

【0153】 如本文所使用，術語「抗體」係指在功能上定義為結合蛋白且在結構上定義為包含熟習此項技術者視為來源於免疫球蛋白編碼基因之可變區之胺基酸序列的蛋白質。該術語涵蓋完整多株抗體、完整單株抗體、單鏈抗體、多特異性抗體諸如雙特異性抗體、單特異性抗體、單價抗體、嵌合抗體、人類化抗體及人類抗體。如本文所使用，術語「抗體」亦包括保持結合特異性之抗體

片段，包括但不限於 Fab、$F(ab')_2$、Fv、scFv 及二價 scFv。抗體可以由一或多個大體上由免疫球蛋白基因或免疫球蛋白基因片段編碼之多肽組成。所識別之免疫球蛋白基因包括 κ、λ、α、γ、δ、ε 及 μ 恆定區基因，以及眾多的免疫球蛋白可變區基因。輕鏈係分類為 κ 或 λ。重鏈係分類為 γ、μ、α、δ 或 ε，其又分別界定免疫球蛋白類別 IgG、IgM、IgA、IgD 及 IgE。

【0154】 例示性免疫球蛋白(抗體)結構單元包含四聚體。各四聚體由兩對相同的多肽鏈構成，每對具有一條「輕」鏈(約 25 kD)及一條「重」鏈(約 50-70 kD)。每條鏈之 N 末端確定主要負責抗原識別的具有約 100 至 110 個或更多個胺基酸之可變區。術語「可變輕鏈」(VL)及「可變重鏈」(VH)分別指該等輕鏈及重鏈。

【0155】 術語「可變區」係指抗體重鏈或輕鏈中來源於生殖系可變區(V)基因、多樣性(D)基因或接合(J)基因(且不來源於恆定區(Cμ 及 Cδ)基因區段)且賦予抗體結合至抗原之特異性的結構域。典型地，抗體可變區包含間雜有三個高變「互補決定區」之四個保守「構架」區。

【0156】 術語「互補決定區」或「CDR」係指每條鏈中中斷由輕鏈及重鏈可變區建立之四個構架區的三個高變區。CDR 主要負責抗體與抗原之抗原決定基的結合。每條鏈之 CDR 典型地稱為 CDR1、CDR2 及 CDR3，自 N 末端開始依序編號，且亦典型地由特定 CDR 所處之鏈標識。因此，VH CDR3 或 CDR-H3 係位於發現其之抗體重鏈可變區中，而 VL CDR1 或 CDR-L1 係來自發現其之抗體輕鏈可變區的 CDR1。

【0157】 不同輕鏈或重鏈之「構架區」或「FR」在物種內相對保守。抗體構架區係構成輕鏈及重鏈之組合構架區，用於將 CDR 定位及排列在三維空間中。可自包括生殖系抗體基因序列的公共 DNA 資料庫或出版之參考文獻獲得構架序列。舉例而言，人類重鏈及輕鏈可變區基因之生殖系 DNA 序列可以見於有關人類及小鼠序列的「VBASE2」生殖系可變基因序列資料庫。

【0158】 CDR及構架區之胺基酸序列可以使用此項技術中的各種熟知定義，例如 Kabat、Chothia、國際 ImMunoGeneTics 資料庫(IMGT)、AbM 及觀察的抗原接觸(「Contact」)測定。在一些實施例中，CDR 係根據 Contact 定義確定。參見 MacCallum 等人, *J. Mol. Biol.*, 262:732-745 (1996)。在一些實施例中，CDR 係由 Kabat、Chothia 及 Contact CDR 定義之組合確定。

【0159】 術語「抗原結合部分」及「抗原結合片的」在本文中可互換使用且指一個分子，例如抗體中保持特異性結合至抗原(例如 τ 蛋白)之能力的一或多個片段。抗原結合片段之實例包括但不限於，Fab 片段(由 VL、VH、CL 及 CH1 結構域組成之單價片段)、$F(ab')_2$ 片段(由兩個 Fab 片段在鉸鏈區經二硫橋連接組成之二價片段)、單鏈 Fv (scFv)、二硫鍵連接之 Fv (dsFv)、互補決定區(CDR)、VL (輕鏈可變區)、VH (重鏈可變區)、奈米抗體、雙功能抗體(各自經由可變區結合抗原)，及以引用之方式併入本文中的 Spiess 等人, *Mol. Immun.* 67 (2015) 95-106 所描述之其他形式，及其任何組合或免疫球蛋白肽中能夠結合至靶抗原之任何其他功能部分。

【0160】 術語「抗原決定基」係指抗原中供分子，例如抗體之 CDR 特異性結合之部分，且可以包括少數胺基酸或少數胺基酸之一部分，例如 5 或 6 個或更多個，例如 20 個或更多個胺基酸，或該等胺基酸之一部分。在一些情況下，抗原決定基包括例如來自碳水化合物、核酸或脂質之非蛋白質組分。在一些情況下，抗原決定基係三維部分。因此，例如，在靶係蛋白質之情況下，抗原決定基可以由連續胺基酸(例如線性抗原決定基)，或因蛋白質摺疊而鄰近的來自蛋白質不同部分之胺基酸(例如不連續或構象抗原決定基)構成。在一些實施例中，抗體特異性結合至抗原中因蛋白質摺疊而不鄰近的兩個不同區域，在本文中稱為「雙重抗原決定基」。在一些實施例中，抗原決定基在一個胺基酸(例如絲胺酸或蘇胺酸殘基)處磷酸化。

【0161】 如本文所使用，當結合抗 τ 抗體使用時，短語「識別抗原決定基」意味著，該抗體 CDR 在該抗原決定基或抗原(亦即，τ 蛋白)中含有該抗原決定基之部分處與該抗原相互作用或特異性結合。

【0162】 如本文所使用，術語「多特異性抗體」係指包含兩個或兩個以上不同的抗原結合部分之抗體，或該抗體中結合至該兩個或兩個以上不同抗原之片段或部分，其中各抗原結合部分包含識別不同抗原之不同可變區。如本文所使用，術語「雙特異性抗體」係指包含兩個不同的抗原結合部分之抗體，或該抗體中結合至該兩個不同抗原之片段或部分，其中各抗原結合部分包含識別不同抗原之不同可變區。在一些實施例中，雙特異性抗體包括含識別 τ 抗原之第一可變區的第一抗原結合部分及含識別除 τ 抗原外之抗原之第二可變區的第二抗原結合部分。

【0163】 「單株抗體」係指由單一細胞集落或單一細胞株產生且由或基本上由一級胺基酸序列一致之抗體分子組成的抗體。

【0164】 「多株抗體」係指由異質抗體群獲得的一組抗體，其中該群體中之不同抗體結合至抗原之不同抗原決定基。

【0165】 「嵌合抗體」係指這樣一種抗體分子，其中恆定區或其一部分經改變、置換或交換以使得抗原結合位點(亦即，可變區、CDR 或其部分)連接至具有不同或改變之類別、效應功能及/或物種之恆定區，或其中可變區或其一部分經具有不同或改變之抗原特異性的可變區(例如來自不同物種之 CDR 及構架區)改變、置換或交換。在一些實施例中，嵌合抗體係包含來自一種來源或物種(例如小鼠)之可變區及來源於第二來源或物種(例如人類)之恆定區的單株抗體。用於製備嵌合抗體的方法在此項技術中有描述。

【0166】 「人類化」抗體係保留非人類抗體之反應性，同時在人體中具有較低免疫原性的抗體。此可例如藉由保留非人類 CDR 區且用其人類對應物置換該

抗體之其餘部分實現。在一些情況下，需要保留特定非人類構架殘基以便在人類化之後保留非人類抗體之結合親和力及/或特異性。

【0167】 「人類抗體」或「完全人類抗體」係具有典型地來源於人類生殖系基因之人類重鏈及輕鏈序列的抗體。在一些實施例中，該抗體係由人類細胞、由利用人類抗體譜系之非人類動物(例如經遺傳工程改造成表現人類抗體序列的轉殖基因小鼠)或由噬菌體展示平台產生。

【0168】 術語「特異性結合」係指分子(例如抗體(或其抗原結合部分)或經修飾 Fc 多肽(或其靶結合部分))結合至抗原決定基或靶且對樣品中該抗原決定基或靶之親和力、親合力及/或持續時間高於其結合至另一抗原決定基或非靶化合物(例如結構不同之抗原)。在一些實施例中，特異性結合至抗原決定基或靶的抗體(或其抗原結合部分)或經修飾 Fc 多肽(或其靶結合部分)係結合至該抗原決定基或靶之親和力比結合至其他抗原決定基或非靶化合物之親和力高至少 5 倍，例如高至少 6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、20 倍、25 倍、50 倍或 100 倍的抗體(或其抗原結合部分)或經修飾 Fc 多肽(或其靶結合部分)。在一些實施例中，特異性結合至 τ 蛋白的抗體結合至 τ 蛋白之親和力比結合至非 τ 蛋白之親和力高至少 5 倍(例如親和力高至少 6 倍、至少 7 倍、至少 8 倍、至少 9 倍或至少 10 倍)。熟習此項技術者將認識到，特異性結合至來自一個物種之靶(例如 τ 蛋白)的抗體亦可特異性結合至該靶(例如 τ 蛋白)之直系同源物。

【0169】 術語「結合親和力」在本文中用於指兩個分子之間，例如抗體(或其抗原結合部分)與抗原之間，或經修飾 Fc 多肽(或其靶結合部分)與靶之間之非共價相互作用的強度。因此，例如，該術語可以指抗體(或其抗原結合部分)與抗原之間或經修飾 Fc 多肽(或其靶結合部分)與靶之間的 1:1 相互作用，除非上下文另作指示或顯而易見。結合親和力可以藉由量測平衡解離常數(K_D)定量，該平衡解離常數係指解離速率常數(k_d，時間$^{-1}$)除以締合速率常數(k_a，時間$^{-1}$ M^{-1})。K_D 可

以藉由例如使用表面電漿子共振(SPR)法，例如Biacore™系統；動力學排除檢定，諸如 KinExA®；及生物膜層干涉法(例如使用 ForteBio® Octet 平台)量測複合物形成及解離的動力學確定。如本文所使用，「結合親和力」不僅包括形式上的結合親和力，諸如反映抗體(或其抗原結合部分)與抗原之間或經修飾 Fc 多肽(或其靶結合部分)與靶之間之 1:1 相互作用的結合親和力，而且亦包括可以反映希望結合的計算 K_D 之表觀親和力。

【0170】 如本發明上下文中所使用，術語「轉鐵蛋白受體」或「TfR」係指轉鐵蛋白受體蛋白質 1。人類轉鐵蛋白受體 1 多肽序列陳述於 SEQ ID NO:288 中。亦已知來自其他物種之轉鐵蛋白受體蛋白質 1 (例如，黑猩猩，寄存編號 XP_003310238.1；恆河猴，NP_001244232.1；狗，NP_001003111.1；牛，NP_001193506.1；小鼠，NP_035768.1；大鼠，NP_073203.1；及雞，NP_990587.1)。術語「轉鐵蛋白受體」亦涵蓋由位於轉鐵蛋白受體蛋白質 1 染色體基因座處之基因編碼的例示性參考序列，例如人類序列的等位基因變異體。全長轉鐵蛋白受體蛋白質包括短 N 末端細胞內區域、跨膜區及較大的細胞外結構域。該細胞外結構域係以三個結構域表徵：蛋白酶樣結構域、螺旋結構域及頂端結構域。

【0171】 如本文所使用，術語「Fc 多肽」係指以 Ig 摺疊成結構性結構域為特徵的天然存在之免疫球蛋白重鏈多肽的 C 末端區。Fc 多肽含有包括至少 CH2 結構域及/或 CH3 結構域之恆定區序列且可以含有鉸鏈區之至少一部分，但不含可變區。

【0172】 「經修飾 Fc 多肽」係指相較於野生型免疫球蛋白重鏈 Fc 多肽序列，具有至少一個突變，例如取代、缺失或插入，但保持天然 Fc 多肽之總體 Ig 摺疊或結構的 Fc 多肽。

【0173】 術語「FcRn」係指新生兒 Fc 受體。Fc 多肽與 FcRn 結合將降低 Fc 多肽之清除率並增加其血清半衰期。人類 FcRn 蛋白係由類似於 I 類主要組織相

容性(MHC)蛋白的大小為約 50 kDa 之蛋白質及大小為約 15 kDa 的 β2-微球蛋白構成的異二聚體。

【0174】 如本文所使用，「FcRn 結合位點」係指 Fc 多肽中結合至 FcRn 的區域。在人類 IgG 中，如使用 EU 索引編號，FcRn 結合位點包括 L251、M252、I253、S254、R255、T256、M428、H433、N434、H435 及 Y436。該等位置對應於 SEQ ID NO:181 之位置 21 至 26、198 及 203 至 206。

【0175】 如本文所使用，「天然 FcRn 結合位點」係指 Fc 多肽中結合至 FcRn 之區域且其胺基酸序列與天然存在之 Fc 多肽中結合至 FcRn 的區域相同。

【0176】 如本文所使用，術語「CH3 結構域」及「CH2 結構域」係指免疫球蛋白恆定區結構域多肽。出於本申請案之目的，CH3 結構域多肽係指如根據 EU 編號方案編號由約 341 位至約 447 位之胺基酸構成的區段，且 CH2 結構域多肽係指如根據 EU 編號方案編號由約 231 位至約 340 位之胺基酸構成的區段且不包括鉸鏈區序列。CH2 及 CH3 結構域多肽亦可利用 IMGT (ImMunoGeneTics)編號方案編號，其中根據 IMGT Scientific 圖表編號(IMGT 網站)，CH2 結構域編號係 1-110 且 CH3 結構域編號係 1-107。CH2 及 CH3 結構域係免疫球蛋白 Fc 區之一部分。Fc 區係指如根據 EU 編號方案編號由約 231 位至約 447 位之胺基酸構成的區段，但如本文所使用，其可以包括抗體鉸鏈區之至少一部分。說明性鉸鏈區序列係人類 IgG1 鉸鏈序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:287)。

【0177】 關於 CH3 或 CH2 結構域之術語「野生型」、「天然」及「天然存在」在本文中用於指具有自然界中存在之序列的結構域。

【0178】 在本發明之上下文中，關於突變多肽或突變聚核苷酸之術語「突變體」與「變異體」可互換使用。關於給定野生型 CH3 或 CH2 結構域參考序列之變異體可以包括天然存在之等位基因變異體。「非天然」存在之 CH3 或 CH2 結構域係指在自然界中不存在於細胞中且由例如使用基因工程技術或突變誘發技

術基因修飾天然CH3結構域或CH2結構域聚核苷酸或多肽產生的變異或突變結構域。「變異體」包括關於野生型含有至少一個胺基酸突變的任何結構域。突變可以包括取代、插入及缺失。

【0179】 如本文所使用，術語「交叉反應」係指抗體可變區結合至除該抗體所針對之抗原外之抗原的能力。在一些實施例中，交叉反應性係指抗體可變區結合至來自不同於該抗體所針對之抗原的另一物種之抗原的能力。作為一個非限制性實例，針對人類τ蛋白產生的如本文所描述之抗τ抗體可以與來自不同物種(例如小鼠或猴)之τ蛋白展現交叉反應性。

【0180】 如關於核酸或蛋白質(例如抗體)所使用之術語「經分離」表示，該核酸或蛋白質基本上不含在天然狀態下與其相關聯之其他細胞組分。其較佳為同源狀態。純度及同源性典型地使用分析化學技術，諸如電泳(例如聚丙烯醯胺凝膠電泳)或層析法(例如高效液相層析法)測定。在一些實施例中，經分離之核酸或蛋白質(例如抗體)係至少85%純、至少90%純、至少95%純或至少99%純。

【0181】 術語「胺基酸」係指天然存在及合成之胺基酸以及胺基酸類似物及以類似於天然存在胺基酸的方式起作用之胺基酸模擬物。

【0182】 天然存在之胺基酸係由遺傳密碼編碼之胺基酸，以及隨後經修飾之胺基酸，例如羥脯胺酸、γ-羧基麩胺酸及 O-磷酸絲胺酸。「胺基酸類似物」係指具有與天然存在之胺基酸相同的基本化學結構(亦即，α 碳結合至氫、羧基、胺基及R基團)的化合物，例如高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基銃。該等類似物具有經修飾之R基團(例如正白胺酸)或經修飾之肽骨架，但保留與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構。「胺基酸模擬物」係指具有不同於胺基酸之一般化學結構的結構但以類似於天然存在胺基酸之方式作用的化合物。胺基酸在本文中可以其通常已知之三字母符號或由IUPAC-IUB生物化學命名委員會(IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission)所推薦的單字母

符號提及。

【0183】 天然存在之胺基酸係由遺傳密碼編碼之胺基酸，以及隨後經修飾之胺基酸，例如羥脯胺酸、γ-羧基麩胺酸及 O-磷酸絲胺酸。天然存在之 α-胺基酸包括但不限於，丙胺酸(Ala)、半胱胺酸(Cys)、天冬胺酸(Asp)、麩胺酸(Glu)、苯丙胺酸(Phe)、甘胺酸(Gly)、組胺酸(His)、異白胺酸(Ile)、精胺酸(Arg)、離胺酸(Lys)、白胺酸(Leu)、甲硫胺酸(Met)、天冬醯胺(Asn)、脯胺酸(Pro)、麩醯胺酸(Gln)、絲胺酸(Ser)、蘇胺酸(Thr)、纈胺酸(Val)、色胺酸(Trp)、酪胺酸(Tyr)及其組合。天然存在之 α-胺基酸的立體異構體包括但不限於，D-丙胺酸(D-Ala)、D-半胱胺酸(D-Cys)、D-天冬胺酸(D-Asp)、D-麩胺酸(D-Glu)、D-苯丙胺酸(D-Phe)、D-組胺酸(D-His)、D-異白胺酸(D-Ile)、D-精胺酸(D-Arg)、D-離胺酸(D-Lys)、D-白胺酸(D-Leu)、D-甲硫胺酸(D-Met)、D-天冬醯胺(D-Asn)、D-脯胺酸(D-Pro)、D-麩醯胺酸(D-Gln)、D-絲胺酸(D-Ser)、D-蘇胺酸(D-Thr)、D-纈胺酸(D-Val)、D-色胺酸(D-Trp)、D-酪胺酸(D-Tyr)及其組合。

【0184】 術語「多肽」與「蛋白質」在本文中可互換使用，指呈單鏈形式的胺基酸殘基之聚合物。該等術語適用於一或多個胺基酸殘基為相應天然存在胺基酸之人造化學模擬物的胺基酸聚合物，且亦適用於天然存在胺基酸聚合物及非天然存在胺基酸聚合物。胺基酸聚合物可以僅包含 L-胺基酸、僅包含 D-胺基酸，或包含 L 及 D 胺基酸之混合物。

【0185】 如本文所使用，術語「蛋白質」係指多肽或者單鏈多肽之二聚體(亦即，兩個)或多聚體(亦即，三個或三個以上)。蛋白質之單鏈多肽可以藉由共價鍵(例如二硫鍵)或非共價相互作用接合。

【0186】 術語「聚核苷酸」及「核酸」可互換地指任何長度之核苷酸鏈，且包括 DNA 及 RNA。核苷酸可以為脫氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾之核苷酸或鹼基，及/或其類似物，或者可以利用 DNA 或 RNA 聚合酶併入鏈中的任

何受質。聚核苷酸可以包含經修飾之核苷酸，諸如甲基化核苷酸及其類似物。本文所涵蓋之聚核苷酸的實例包括單股及雙股 DNA、單股及雙股 RNA，及具有單股及雙股 DNA 及 RNA 之混合物的雜合分子。

【0187】 術語「保守取代」或「保守突變」係指用可以歸類為具有類似特徵的一個胺基酸取代另一胺基酸的改變。以此方式界定的保守胺基酸群組之類別的實例可以包括：「帶電/極性組」，包括 Glu(麩胺酸或 E)、Asp (天冬胺酸或 D)、Asn (天冬醯胺或 N)、Gln (麩醯胺酸或 Q)、Lys (離胺酸或 K)、Arg (精胺酸或 R)及 His (組胺酸或 H)；「芳族胺基酸組」，包括 Phe (苯丙胺酸或 F)、Tyr (酪胺酸或 Y)、Trp (色胺酸或 W)及(組胺酸或 H)；及「脂族胺基酸組」，包括 Gly (甘胺酸或 G)、Ala (丙胺酸或 A)、Val (纈胺酸或 V)、Leu (白胺酸或 L)、Ile (異白胺酸或 I)、Met (甲硫胺酸或 M)、Ser (絲胺酸或 S)、Thr (蘇胺酸或 T)及 Cys (半胱胺酸或 C)。在各組內，亦可鑑別出亞組。舉例而言，帶電或極性胺基酸組可以細分成包括以下亞組：「帶正電亞組」，包含 Lys、Arg 及 His；「帶負電亞組」，包含 Glu 及 Asp；及「極性亞組」，包含 Asn 及 Gln。在另一實例中，芳族或環狀胺基酸組可以細分成包括以下亞組：「氮環亞組」，包含 Pro、His 及 Trp；及「苯基亞組」，包含 Phe 及 Tyr。在又另一實例中，脂族胺基酸組可以細分成數個亞組，例如「脂族非極性亞組」，包含 Val、Leu、Gly 及 Ala；及「脂族低極性亞組」，包含 Met、Ser、Thr 及 Cys。保守突變之類別的實例包括在以上亞組內之胺基酸的胺基酸取代，諸如但不限於：Lys 取代 Arg 或反之亦然，由此可以維持正電荷；Glu 取代 Asp 或反之亦然，由此可以維持負電荷；Ser 取代 Thr 或反之亦然，由此可以維持游離-OH；及 Gln 取代 Asn 或反之亦然，由此可以維持游離-NH_2。在一些實施例中，用疏水性胺基酸取代例如活性位點中的天然存在之疏水性胺基酸，以保持疏水性。

【0188】 在兩個或兩個以上多肽序列之情形中，術語「一致」或「一致性」

百分比係指當比較及在比較窗或指定區域內對準以達到最大對應性時，如使用序列比較演算法或藉由手動對準及目測檢查所量測的相同或在指定區域內具有指定百分比之胺基酸殘基一致，例如至少 60%一致性、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%或更高百分比一致性的兩個或兩個以上序列或子序列。

【0189】 對於多肽之序列比較，典型地一個序列充當參考序列，用以與候選序列相比較。對準可以使用熟習此項技術者可用之各種方法，例如目測對準或使用公開可用之軟體，使用已知演算法進行，以實現最大比對。此類程式包括 BLAST 程式、ALIGN、ALIGN-2 (Genentech, South San Francisco, Calif.)或 Megalign (DNASTAR)。用於對準達到最大對準性的參數可以由熟習此項技術者決定。出於本申請案之目的，對於多肽序列之序列比較，使用以預設參數比對兩個蛋白質序列的 BLASTP 演算法標準蛋白質 BLAST。

【0190】 當用於標識多肽序列中之給定氨基酸殘基時，術語「對應於」、「參照……確定」或「參照……編號」係指當將給定胺基酸序列與指定參考序列最大程度地對準並進行比較時，該參考序列中殘基之位置。因此，例如，經修飾 Fc 多肽中之胺基酸當與 SEQ ID NO:181 最佳地對準時，在殘基與 SEQ ID NO:181 中之胺基酸對準的情況下，其「對應於」SEQ ID NO:181 中之胺基酸。與參考序列對準之多肽的長度無需與參考序列相同。

【0191】 術語「受試者」、「個體」及「患者」在本文中可互換使用，意思指哺乳動物，包括但不限於人類、非人類靈長類動物、嚙齒動物(例如大鼠、小鼠及天竺鼠)、兔、牛、豬、馬及其他哺乳動物物種。在一個實施例中，受試者、個體或患者係人類。

【0192】 術語「治療(treat/treatment)」在本文中一般用於指獲得所希望的藥理學及/或生理學作用。「治療」可以指在治療或改善神經退化性疾病(例如阿茲海

默氏病或本文所描述之另一神經退化性疾病)方面的任何成功指標，包括任何客觀或主觀參數，諸如消除、緩解、患者存活狀況之改善、存活時間或存活率增加、減輕症狀或使患者對疾病更易忍受、減慢退化或減退之速率，或改善患者之身體或精神健康。症狀之治療或改善可以基於客觀或主觀參數。治療效果可以與未接受該治療之一位個體或一組個體，或與同一患者在治療前或在治療期間之不同時間的狀況相比較。

【0193】 術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指在生物學上或藥理學上適合用於人類或動物的非活性醫藥成分，諸如但不限於，緩衝劑、載劑或防腐劑。

【0194】 如本文所使用，一種藥劑(例如，如本文所述之抗體)之「治療量」或「治療有效量」係治療、減輕、消除受試者疾病之症狀，或降低其嚴重程度的量。「治療量」或「治療有效量」之藥劑(例如，如本文所述之抗體)可以改善患者存活狀況；增加存活時間或存活率；減輕症狀；使損傷、疾病或病症(例如 τ 蛋白病)更易忍受；減慢退化或減退之速率；或改善患者之身體或精神健康。

【0195】 術語「投予」係指將藥劑、化合物或組成物遞送至所希望之生物作用部位的方法。該等方法包括但不限於，表面遞送、非經腸遞送、靜脈內遞送、皮內遞送、肌肉內遞送、鞘內遞送、結腸遞送、直腸遞送或腹膜內遞送。在一個實施例中，本文所描述之抗體係靜脈內投予。

III. 抗τ抗體

【0196】 在一個態樣中，提供特異性結合至τ蛋白(例如人類τ蛋白)之抗體及抗體之抗原結合部分。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合部分特異性結合至未磷酸化之τ蛋白。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合部分特異性結合至磷酸化τ蛋白。在一些實施例中，磷酸化τ蛋白包括1、2、3、4、5或更多個磷酸化絲胺酸及/或蘇胺酸殘基。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合部分特異性結合至未磷酸化之τ蛋白及磷酸化τ蛋白兩種。在一些實施例中，該抗體或其

抗原結合部分特異性結合至單體τ蛋白。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合部分特異性結合至低聚τ蛋白。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合部分特異性結合至細胞內τ蛋白。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合部分特異性結合至細胞外τ蛋白。

【0197】 在一些實施例中，該抗體特異性結合至人類 τ 蛋白之一或多種剪接同功型(亦即，剪接同功型 2N4R、2N3R、1N4R、1N3R、0N4R 及 0N3R 中之一或多種)。在一些實施例中，該抗體特異性結合至人類 τ 蛋白之兩種或兩種以上剪接同功型，例如 2N4R、2N3R、1N4R、1N3R、0N4R 及 0N3R 中之兩種、三種、四種、五種或全部六種。在一些實施例中，該抗體特異性結合至人類τ蛋白之兩種或兩種以上剪接同功型，例如 2N4R、2N3R、1N4R、1N3R、0N4R 及 0N3R 中之兩種、三種、四種、五種或全部六種的未磷酸化形式及/或磷酸化形式。在一些實施例中，該抗體特異性結合至剪接同功型 2N4R、2N3R、1N4R、1N3R、0N4R 及 0N3R 中之一種、兩種、三種、四種、五種或全部六種的未磷酸化形式及磷酸化形式。

抗τ抗體之結合特徵

【0198】 在一些實施例中，抗τ抗體以高親和力特異性結合至全長人類τ蛋白(SEQ ID NO:1)。在一些實施例中，該抗體對 SEQ ID NO:1 之結合親和力(K_D)小於 50 nM，例如小於 40 nM、小於 30 nM、小於 25 nM、小於 20 nM、小於 15 nM、小於 10 nM、小於 5 nM、小於 1 nM、小於 500 pM、小於 250 pM、小於 150 pM、小於 100 pM、小於 50 pM、小於 40 pM、小於 30 pM、小於 20 pM，或小於約 10 pM。在一些實施例中，該抗體對 SEQ ID NO:1 之 K_D 範圍為約 1 pM 至約 50 nM，例如約 1 pM 至約 25 nM、約 1 pM 至約 10 nM、約 1 pM 至約 5 nM、約 1 pM 至約 500 pM、約 5 pM 至約 250 pM，或約 10 pM 至約 100 pM。

【0199】 在一些實施例中，抗τ抗體以高親和力特異性結合至人類τ蛋白之一

種以上剪接同功型(例如，剪接同功型 2N4R、2N3R、1N4R、1N3R、0N4R 及 0N3R 中之兩種、三種、四種、五種或全部六種)。在一些實施例中，該抗體對人類 τ 蛋白之兩種或兩種以上剪接同功型的 K_D 小於 50 nM，例如小於 40 nM、小於 30 nM、小於 25 nM、小於 20 nM、小於 15 nM、小於 10 nM、小於 5 nM、小於 1 nM、小於 500 pM、小於 250 pM、小於 150 pM、小於 100 pM、小於 50 pM、小於 40 pM、小於 30 pM、小於 20 pM，或小於約 10 pM。在一些實施例中，該抗體對人類 τ 蛋白之兩種或兩種以上剪接同功型的 K_D 範圍為約 1 pM 至約 50 nM，例如約 1 pM 至約 25 nM、約 1 pM 至約 10 nM、約 1 pM 至約 5 nM、約 1 pM 至約 500 pM、約 5 pM 至約 250 pM，或約 10 pM 至約 100 pM。

【0200】 在一些實施例中，該抗 τ 抗體與食蟹獼猴(「cyno」) τ 蛋白(例如具有序列 SEQ ID NO:7 之 cyno τ 蛋白)展現交叉反應性。在一些實施例中，該抗 τ 抗體與小鼠 τ 蛋白(例如具有序列 SEQ ID NO:6 之小鼠 τ 蛋白)展現交叉反應性。在一些實施例中，該抗 τ 抗體與食蟹獼猴(「cyno」) τ 蛋白(例如具有序列 SEQ ID NO:7 之 cyno τ 蛋白)及小鼠 τ 蛋白(例如具有序列 SEQ ID NO:6 之小鼠 τ 蛋白)展現交叉反應性。

【0201】 用於分析結合親和力、結合動力學及交叉反應性之方法係此項技術中所知的。該等方法包括但不限於，固相結合檢定(例如 ELISA 檢定)、免疫沈澱法、表面電漿子共振(例如 Biacore™ (GE Healthcare, Piscataway, NJ))、動力學排除檢定(例如 KinExA®)、流式細胞測量術、螢光活化細胞分選(FACS)、生物膜層干涉法(例如 Octet™ (FortéBio, Inc., Menlo Park, CA))及西方墨點分析。在一些實施例中，使用 ELISA 測定結合親和力及/或交叉反應性。用於進行 ELISA 檢定之方法係此項技術中所知的，且在以下實例部分中亦有描述。在一些實施例中，使用表面電漿子共振(SPR)測定結合親和力、結合動力學及/或交叉反應性。在一些實施例中，使用動力學排除檢定測定結合親和力、結合動力學及/或交叉反應

性。在一些實施例中，使用生物膜層干涉檢定測定結合親和力、結合動力學及/或交叉反應性。

【0202】 在一些實施例中，抗 τ 抗體識別具有序列 TPSLEDEAAGHVTQA (SEQ ID NO:35)或由該序列組成的人類 τ 蛋白之抗原決定基，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 111-125。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 111-125 內的抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別包含在 SEQ ID NO: 1 之殘基 111-125 內的至少 4 個、至少 5 個、至少 6 個、至少 7 個、至少 8 個、至少 9 個或至少 10 個胺基酸之抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別包含在 SEQ ID NO: 1 之殘基 111-125 內的至少 4 個、至少 5 個、至少 6 個、至少 7 個、至少 8 個、至少 9 個或至少 10 個連續胺基酸之抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別包含在 SEQ ID NO: 1 之殘基 111-125 內的 4-15、4-12、4-10、4-8、5-15、5-12、5-10、5-8、6-15、6-12、6-10、6-8、8-15、8-12、8-10、10-15、10-12 或 12-15 個連續胺基酸之抗原決定基。在一些實施例中，該抗原決定基不為由序列 AAGHV (SEQ ID NO:632)組成之抗原決定基。

【0203】 在一些實施例中，抗 τ 抗體識別具有序列 PDLKNVKSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO:36)或由該序列組成的人類 τ 蛋白之抗原決定基，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別具有序列 VKSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO:37)或由該序列組成的人類 τ 蛋白之抗原決定基，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 256-270。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別具有序列 SKIGS (SEQ ID NO:39)或由該序列組成的人類 τ 蛋白之抗原決定基，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別包含在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內或在 SEQ ID NO:1 之殘基 256-270 內的至少 4 個、至少 5 個、至少 6 個、至少 7 個、至少 8 個、至

少 9 個或至少 10 個胺基酸之抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別包含在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內或在 SEQ ID NO:1 之殘基 256-270 內的至少 4 個、至少 5 個、至少 6 個、至少 7 個、至少 8 個、至少 9 個或至少 10 個連續胺基酸之抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別包含在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內或在 SEQ ID NO:1 之殘基 256-270 內的 4-15、4-12、4-10、4-8、5-15、5-12、5-10、5-8、6-15、6-12、6-10、6-8、8-15、8-12、8-10、10-15、10-12 或 12-15 個連續胺基酸之抗原決定基。

【0204】 在一些實施例中，抗 τ 抗體識別具有序列 FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID NO:38)或由該序列組成的人類 τ 蛋白之抗原決定基，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別具有序列 SKIGS (SEQ ID NO:52)或由該序列組成的人類 τ 蛋白之抗原決定基，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別包含在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的至少 4 個、至少 5 個、至少 6 個、至少 7 個、至少 8 個、至少 9 個或至少 10 個胺基酸之抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別包含在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的至少 4 個、至少 5 個、至少 6 個、至少 7 個、至少 8 個、至少 9 個或至少 10 個連續胺基酸之抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別包含在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的 4-15、4-12、4-10、4-8、5-15、5-12、5-10、5-8、6-15、6-12、6-10、6-8、8-15、8-12、8-10、10-15、10-12 或 12-15 個連續胺基酸之抗原決定基。

【0205】 在一些實施例中，抗 τ 抗體具有雙重抗原決定基特異性且識別具有對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 的序列 PDLKNVKSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO:36)、由該序列組成或在該序列內的人類 τ 蛋白之抗原決定基，以及具有對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 的序列 FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID

NO:38)、由該序列組成或在該序列內之抗原決定基。在一些實施例中，抗τ抗體係雙抗原決定基抗體，其識別具有對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 256-270 的序列 VKSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO:37)、由該序列組成或在該序列內之抗原決定基，且亦識別具有對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 的序列 FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID NO:38)、由該序列組成或在該序列內之抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體係雙抗原決定基抗體，其識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內的人類 τ 蛋白之抗原決定基且亦識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內的抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體係雙抗原決定基抗體，其識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 256-270 內的抗原決定基且亦識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內的抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別包含在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內及/或在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內之序列 SKIGS (SEQ ID NO:39)的抗原決定基。

【0206】 在一些實施例中，抗 τ 抗體識別具有序列 GEPPKSGDRSGYSSPGSPGT (SEQ ID NO:178)或由該序列組成的人類 τ 蛋白之抗原決定基，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 186-205。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 186-205 內的抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別具有序列 GEPPKSGDRSGYSSP (SEQ ID NO:179)或由該序列組成的人類 τ 蛋白之抗原決定基，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 186-200。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 186-200 內的抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別具有序列 SGDRSGYSSPGSPGT (SEQ ID NO:180)或由該序列組成的人類 τ 蛋白之抗原決定基，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 191-205。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 191-205 內的抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別包含在 SEQ ID NO: 1 之殘基 186-205 內、在 SEQ ID NO:1 之殘基 186-200 內或在 SEQ ID NO: 1 之殘基 191-205

內的至少 4 個、至少 5 個、至少 6 個、至少 7 個、至少 8 個、至少 9 個或至少 10 個胺基酸之抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別包含在 SEQ ID NO: 1 之殘基 186-205 內、在 SEQ ID NO:1 之殘基 186-200 內或在 SEQ ID NO: 1 之殘基 191-205 內的至少 4 個、至少 5 個、至少 6 個、至少 7 個、至少 8 個、至少 9 個或至少 10 個連續胺基酸之抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別包含在 SEQ ID NO: 1 之殘基 186-205 內、在 SEQ ID NO:1 之殘基 186-200 內或在 SEQ ID NO: 1 之殘基 191-205 內的 4-15、4-12、4-10、4-8、5-15、5-12、5-10、5-8、6-15、6-12、6-10、6-8、8-15、8-12、8-10、10-15、10-12 或 12-15 個連續胺基酸之抗原決定基。

【0207】 在一些實施例中，抗 τ 抗體識別人類 τ 蛋白中與選自由 19F7.C9 及 24D2.B2 組成之群之抗體純系所識別之抗原決定基相同或大體上相同的抗原決定基。在一些實施例中，由抗體純系 19F7.C9 或 24D2.B2 所識別的抗原決定基包含一或多個在 SEQ ID NO:1 之殘基 50-421 內的殘基。在一些實施例中，由抗體純系 19F7.C9 或 24D2.B2 所識別的抗原決定基係在 SEQ ID NO:1 之殘基 50-421 內。如關於本文所描述之抗體純系所識別的抗原決定基所使用，本文所使用之術語「大體上相同」意謂，抗 τ 抗體識別與本文所描述之抗體純系所識別的抗原決定基一致、在一定一致性範圍內或近似一致(例如相對於該抗原決定基，具有至少 90%序列一致性，或具有一個、兩個或三個胺基酸取代，例如保守取代)或與該抗原決定基大體上重疊(例如至少 50%、60%、70%、80%、90%或 95%重疊)的抗原決定基。

抗 τ 抗體序列

【0208】 在一些實施例中，特異性結合至人類 τ 蛋白之抗體或其抗原結合部分包含源自於以下本文所描述之抗體中之任一種的輕鏈序列或其部分，及/或重鏈序列或其部分：純系 1A1、純系 1A5、純系 1D10、純系 1G7、純系 1C7、純

系 1H_G11、純系 1H_B12、純系 17G2.A1、hu1C7.v1、hu1C7.v2、hu1C7.v3、hu1C7.v4、hu1C7.v2-1 及 hu1C7.v2-2。該等抗 τ 抗體之輕鏈可變區(VL)及重鏈可變區(VH)的胺基酸序列如下：純系 1A1 (例如 SEQ ID NO:8 及 12)、純系 1A5 (例如 SEQ ID NO:16 及 19)、純系 1D10 (例如 SEQ ID NO:29 及 31)、純系 1G7 (例如 SEQ ID NO:32 及 34)、純系 1C7 (例如 SEQ ID NO:21 及 25)、純系 1H_G11 (例如 SEQ ID NO:40 及 41)、純系 1H_B12 (例如 SEQ ID NO:40 及 45)、純系 17G2.A1 (例如 SEQ ID NO:167 及 171)、hu1C7.v1 (例如 SEQ ID NO:145 及 149)、hu1C7.v2 (例如 SEQ ID NO:146 及 149)、hu1C7.v3 (例如 SEQ ID NO:147 及 149)、hu1C7.v4 (例如 SEQ ID NO:148 及 149)、hu1C7.v2-1 (例如 SEQ ID NO:146 及 463)及 hu1C7.v2-2 (例如 SEQ ID NO:146 及 464)。

【0209】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:8、16、21、29、32、40、145-148 及 167 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:8、16、21、29、32、40、145-148 及 167 中任一個之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，與參考序列(例如 SEQ ID NO:8、16、21、29、32、40、145-148 及 167)具有至少 90%序列一致性的重鏈可變區序列相對於該參考序列含有一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個取代(例如保守取代)、插入或缺失，但保持特異性結合至人類 τ 蛋白及識別一或多個如本文所描述之抗原決定基的能力。在一些實施例中，重鏈可變區在 SEQ ID NO:8、16、21、29、32、40、145-148 及 167 中之任一個中含有一個、兩個或三個取代(例如保守取代)。

【0210】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:12、19、25、31、34、41、45、149、171、463 及 464 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如

至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 12、19、25、31、34、41、45、149、171、463 及 464 中任一個之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，與參考序列(例如 SEQ ID NO:12、19、25、31、34、41、45、149、171、463 及 464)具有至少 90%序列一致性的輕鏈可變區序列相對於該參考序列含有一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個取代(例如保守取代)、插入或缺失，但保持結合至人類 τ 蛋白及識別一或多個如本文所描述之抗原決定基的能力。在一些實施例中，輕鏈可變區在 SEQ ID NO:12、19、25、31、34、41、45、149、171、463 及 464 中之任一個中含有一個、兩個或三個取代(例如保守取代)。

【0211】　在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:8、16、21、29、32、40、145-148 及 167 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含與 SEQ ID NO:12、19、25、31、34、41、45、149、171、463 及 464 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:8、16、21、29、32、40、145-148 及 167 中之任一個之氨基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:12、19、25、31、34、41、45、149、171、463 及 464 中之任一個之氨基酸序列的輕鏈可變區。

識別殘基 111-125 內之抗原決定基的抗 τ 抗體

【0212】　在一些實施例中，抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 111-125 內的抗原決定基(例如包含殘基 111-125 內之至少 6 個連續胺基酸的抗原決定基)，或

識別包含 SEQ ID NO:1 之殘基 111-125 或由該等殘基組成之抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體進一步包含一或多個如本文所述(例如，如序列表中所述)之互補決定區(CDR)、重鏈可變區及/或輕鏈可變區序列。

【0213】 在一些實施例中，抗 τ 抗體特異性結合至具有序列 TPSLEDEAAGHVTQA (SEQ ID NO:70)之肽，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 111-125。在一些實施例中，SEQ ID NO:70 中所陳述之肽序列足以結合至抗 τ 抗體。在一些實施例中，抗 τ 抗體進一步包含一或多個如本文所述(例如，如序列表中所述)之互補決定區(CDR)、重鏈可變區及/或輕鏈可變區序列。

【0214】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 與 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:26 及 42 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:26 及 42 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:27、43 及 50 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:27、43 及 50 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:28、44、46 及 51 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:28、44、46 及 51 中任一個之胺基酸序列具有至多兩

個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0215】 在一些實施例中，抗τ抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗τ抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗τ抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有兩個胺基酸取代。在一些實施例中，該至多兩個胺基酸取代係保守取代。

【0216】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:26 及 42 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27、43 及 50 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28、44、46 及 51 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0217】 在一些實施例中，抗τ抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗τ抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗τ抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0218】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含作為一或多個共同序列之變異體的一或多個序列。作為非限制性實例，共同序列可以藉由比對來自相同(或類似)生殖系之抗體的重鏈或輕鏈序列(例如 CDR)來鑑別。在一些實施例中，共同序列可以由含有長度相同(或類似)及/或具有至少一個高度類似之 CDR(例如高度

類似之 CDR3)之序列的抗體產生。在一些實施例中，該等抗體中之此類序列可以經比對及比較以在序列出現變化之情況下，鑑別保守胺基酸或基元(亦即，在序列中之變化可能改變蛋白質功能時)及/或區域(亦即，在序列變異不可能顯著影響蛋白質功能時)。或者，可以藉由比對結合至相同或相似(例如重疊)抗原決定基之抗體的重鏈或輕鏈序列(例如 CDR)以在序列比對時出現變化情況下，確定保守胺基酸或基元(亦即，在序列中之變化可能改變蛋白質功能時)及區域(亦即，在序列變異不可能顯著影響蛋白質功能時)。在一些實施例中，可以鑑別出與 1C7 識別相同或相似抗原決定基之抗體中的一或多個共同序列。例示性 1C7 樣共同序列包括 SEQ ID NO:50 及 SEQ ID NO:51。在 SEQ ID NO:50 及 51 之共同序列中，大寫的字母表示在所比對之序列(例如所比對之 CDR 序列)間完全保守之胺基酸殘基，而「x」表示在所比對之序列間不完全保守之胺基酸殘基。應理解，當選擇一個胺基酸插入標為「x」之位置處時，在一些實施例中，該胺基酸係選自在所比對之序列中相應位置所見的該等胺基酸。

【0219】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 WASxRxS (SEQ ID NO:50)之輕鏈 CDR2 序列。在一些實施例中，輕鏈 CDR2 共同序列包含序列 WAS[T/Y]R[E/Y]S (SEQ ID NO:633)。

【0220】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 QQYxxYPLT (SEQ ID NO:51)之輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，輕鏈 CDR3 共同序列包含序列 QQY[N/S][S/T]YPLT (SEQ ID NO:634)。

【0221】 在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中以下殘基中之至少一個：T111、P112、S113、L114、E115、D116、E117、A118、A119、G120、H121、V122、T123、Q124 或 A125。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中以下殘基中之至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個或全部十五個：T111、P112、S113、

L114、E115、D116、E117、A118、A119、G120、H121、V122、T123、Q124或A125。在一些實施例中，抗τ抗體結合至SEQ ID NO:1中之連續殘基。在一些實施例中，抗τ抗體結合至SEQ ID NO:1中之不連續殘基。在一些實施例中，抗τ抗體結合至SEQ ID NO:1中之連續及不連續殘基。

【0222】 在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基T111。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基P112。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基S113。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基L114。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基E115。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基D116。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基E117。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基A118。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基A119。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基G120。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基H121。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基V122。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基T123。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基Q124。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基A125。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少SEQ ID NO:1中之殘基L114及E115。

【0223】 在一些實施例中，識別在SEQ ID NO:1之殘基111-125內之抗原決定基的抗τ抗體使致病性τ蛋白種子形成及/或擴散防止、減少或抑制例如至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%(例如，相較於在無抗τ抗體存在下致病性τ蛋白種子形成及/或擴散之量)。在一些實施例中，識別在SEQ ID NO:1之殘基

111-125 內之抗原決定基的抗 τ 抗體使 τ 蛋白低聚合防止、減少或抑制例如至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%(例如，相較於在無抗 τ 抗體存在下 τ 蛋白低聚合之量)。在一些實施例中，識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 111-125 內之抗原決定基的抗 τ 抗體使 τ 蛋白聚集防止、減少或抑制例如至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%(例如，相較於在無抗 τ 抗體存在下 τ 蛋白聚集之量)。在一些實施例中，識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 111-125 內之抗原決定基的抗 τ 抗體使另一抗 τ 抗體之結合防止、減少或抑制例如至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%(例如，相較於在無識別 SEQ ID NO:1 之殘基 111-125 內之抗原決定基的抗 τ 抗體存在下之抗體結合)。用於量測 τ 蛋白種子形成、擴散、低聚合及/或聚集的方法係此項技術中已知的。一種此類用於量測 τ 蛋白種子形成及/或聚集之方法的具體實例描述於實例 2 中。

1C7

【0224】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:26 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括分別含 SEQ ID NO:22、23、24、26、27 及 28 之胺基酸序列的重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3。

【0225】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:21 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少

96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0226】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:25 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0227】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:21 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含與 SEQ ID NO:25 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:21 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:25 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0228】 在一些實施例中，抗 τ 抗體係與如本文所述之抗體(例如包括分別含 SEQ ID NO:22、23、24、26、27 及 28 之胺基酸序列之重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3 的抗體，或包括含 SEQ ID NO:21 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:25 之胺基酸序列的輕鏈可變區的抗體)競爭結合的抗體。

【0229】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:315 之序列的輕鏈、具有 SEQ ID NO:316 之序列的第一重鏈及具有 SEQ ID NO:317 之序列的第二重鏈。

【0230】 純系 1C7 所識別之抗原決定基相對於基準抗體之結合位點較為有利，因為其識別針對 N 末端或 C 末端抗原決定基之抗體不識別的截短形式之 τ 蛋白。

1H_G11

【0231】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:44 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括分別含 SEQ ID NO:22、23、24、42、43 及 44 之胺基酸序列的重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3。

【0232】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與 SEQ ID NO:40 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0233】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與 SEQ ID NO:41 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0234】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與 SEQ ID NO:40 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含與 SEQ ID NO:41 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:40 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0235】 在一些實施例中，抗τ抗體係與如本文所述之抗體(例如包括分別含SEQ ID NO:22、23、24、42、43及44之胺基酸序列之重鏈CDR1-3及輕鏈CDR1-3的抗體，或包括含 SEQ ID NO:40 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含SEQ ID NO:41之胺基酸序列的輕鏈可變區的抗體)競爭結合的抗體。

1H_B12

【0236】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含SEQ ID NO:22之胺基酸序列的重鏈CDR1序列、含SEQ ID NO:23之胺基酸序列的重鏈CDR2序列及含SEQ ID NO:24之胺基酸序列的重鏈CDR3序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含SEQ ID NO:42之胺基酸序列的輕鏈CDR1序列、含SEQ ID NO:43之胺基酸序列的輕鏈CDR2序列及含SEQ ID NO:46之胺基酸序列的輕鏈CDR3序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括分別含SEQ ID NO:22、23、24、42、43及46之胺基酸序列的重鏈CDR1-3及輕鏈CDR1-3。

【0237】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與SEQ ID NO:40具有至少90%序列一致性(例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0238】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與SEQ ID NO:45具有至少90%序列一致性(例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含SEQ ID NO: 45之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0239】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與SEQ ID NO:40具有至少90%序列一致性(例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含與SEQ ID NO:45具有至少90%序列一致性(例如至少91%、至

少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:40 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:45 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0240】 在一些實施例中，抗 τ 抗體係與如本文所述之抗體(例如包括分別含 SEQ ID NO:22、23、24、42、43 及 46 之胺基酸序列之重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3 的抗體，或包括含 SEQ ID NO:40 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:45 之胺基酸序列的輕鏈可變區的抗體)競爭結合的抗體。

識別在殘基 251-270 及/或殘基 346-360 內之抗原決定基的抗 τ 抗體

【0241】 在一些實施例中，抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內的抗原決定基(例如在 SEQ ID NO:1 之殘基 256-270 內的抗原決定基或包含在殘基 251-270 內之序列 SKIGS 的抗原決定基)及/或識別在殘基 346-360 內的抗原決定基(例如包含在殘基 346-360 內之序列 SKIGS 的抗原決定基)。在一些實施例中，抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內的抗原決定基(例如在 SEQ ID NO:1 之殘基 256-270 內的抗原決定基或包含在殘基 251-270 內之序列 SKIGS 的抗原決定基)及在殘基 346-360 內的抗原決定基(例如包含在殘基 346-360 內之序列 SKIGS 的抗原決定基)。在一些實施例中，該抗體進一步包含一或多個如本文所述(例如，如序列表中所述)之互補決定區(CDR)、重鏈可變區及/或輕鏈可變區。

【0242】 在一些實施例中，抗 τ 抗體特異性結合至具有序列 PDLKNVKSKIGSTEN (SEQ ID NO:113)之肽，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 251-265。在一些實施例中，SEQ ID NO:113 中所陳述之肽序列足以結合至抗 τ 抗體。在一些實施例中，抗 τ 抗體進一步包含一或多個如本文所述(例如，如序列表中所述)之互補決定區(CDR)、重鏈可變區及/或輕鏈可變區序列。

【0243】 在一些實施例中，抗 τ 抗體特異性結合至具有序列 VKSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO:112)之肽，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 256-270。在一些實施例中，SEQ ID NO:112 中所陳述之肽序列足以結合至抗 τ 抗體。在一些實施例中，抗 τ 抗體進一步包含一或多個如本文所述(例如，如序列表中所述)之互補決定區(CDR)、重鏈可變區及/或輕鏈可變區序列。

【0244】 在一些實施例中，抗 τ 抗體特異性結合至具有序列 FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID NO:117)之肽，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360。在一些實施例中，SEQ ID NO:117 中所陳述之肽序列足以結合至抗 τ 抗體。在一些實施例中，抗 τ 抗體進一步包含一或多個如本文所述(例如，如序列表中所述)之互補決定區(CDR)、重鏈可變區及/或輕鏈可變區序列。

【0245】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 與 SEQ ID NO:9、17 及 47 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:9、17 及 47 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:11、18、30、33 及 48 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:11、18、30、33 及 48 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:15、20 及 49 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:15、20 及 49 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0246】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有兩個胺基酸取代。在一些實施例中，該至多兩個胺基酸取代係保守取代。

【0247】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:9、17 及 47 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:11、18、30、33 及 48 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:15、20 及 49 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0248】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0249】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個共同序列。在一些實施例中，可以鑑別出與 1A1 識別相同或相似的一或多個抗原決定基之抗體中的一或

多個共同序列。例示性 1A1 樣共同序列包括 SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48 及 SEQ ID NO:49。在 SEQ ID NO:47-49 之共同序列中，大寫的字母表示在所比對之序列(例如所比對之 CDR 序列)間完全保守之胺基酸殘基，而「x」表示在所比對之序列間不完全保守之胺基酸殘基。應理解，當選擇一個胺基酸插入標為「x」之位置處時，在一些實施例中，該胺基酸係選自在所比對之序列中相應位置所見的該等胺基酸。

【0250】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 GFNIKDSLxH (SEQ ID NO:47)之重鏈 CDR1 序列。在一些實施例中，該重鏈 CDR1 共同序列在變化殘基(「x」)處包含甲硫胺酸(M)或異白胺酸(I)胺基酸。

【0251】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 xRRDWEGP (SEQ ID NO:48)之重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，該重鏈 CDR3 共同序列在變化殘基(「x」)處包含丙胺酸(A)或蘇胺酸(T)胺基酸。

【0252】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 VQGTHFPxT (SEQ ID NO:49)之輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，該輕鏈 CDR3 共同序列在變化殘基(「x」)處包含苯丙胺酸(F)或酪胺酸(Y)胺基酸。

【0253】 在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中之以下殘基中之至少一個：P251、D252、L253、K254、N255、V256、K257、S258、K259、I260、G261、S262、T263、E264、N265、L266、K267、H268、Q269 或 P270。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中之以下殘基中之至少一個：F346、K347、D348、R349、V350、Q351、S352、K353、I354、G355、S356、L357、D358、N359 或 I360。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中之以下殘基中之至少一個：P251、D252、L253、K254、N255、V256、K257、S258、K259、I260、G261、S262、T263、E264、N265、L266、K267、H268、Q269 或 P270，及 SEQ ID NO:1 中之以下殘基中之至少一個：F346、K347、D348、R349、

V350、Q351、S352、K353、I354、G355、S356、L357、D358、N359 或 I360。

【0254】 在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中之以下殘基中之至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個、十五個、十六個、十七個、十八個、十九個或全部二十個：P251、D252、L253、K254、N255、V256、K257、S258、K259、I260、G261、S262、T263、E264、N265、L266、K267、H268、Q269 或 P270。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中以下殘基中之至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個或全部十五個：F346、K347、D348、R349、V350、Q351、S352、K353、I354、G355、S356、L357、D358、N359 或 I360。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中之以下殘基中之至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個、十五個、十六個、十七個、十八個、十九個或全部二十個：P251、D252、L253、K254、N255、V256、K257、S258、K259、I260、G261、S262、T263、E264、N265、L266、K267、H268、Q269 或 P270，及 SEQ ID NO:1 中之至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個或全部十五個：F346、K347、D348、R349、V350、Q351、S352、K353、I354、G355、S356、L357、D358、N359 或 I360。

【0255】 在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 之連續殘基(例如在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內的兩個或兩個以上殘基，或在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內的兩個或兩個以上殘基)。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 之不連續殘基(例如在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內的一或多個殘基，及/或在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內的一或多個殘基)。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中之連續及不連續殘基。

【0256】 在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 P251。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 D252。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 L253。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 K254。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 N255。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 V256。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 K257。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 S258。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 K259。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 I260。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 G261。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 S262。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 T263。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 E264。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 N265。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 L266。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 K267。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 H268。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 Q269。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 P270。

【0257】 在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 F346。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 K347。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 D348。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 R349。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 V350。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 Q351。在一些實施例中，抗τ抗體結合到至少 SEQ ID

NO:1 中之殘基 S352。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 K353。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 I354。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 G355。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 S356。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 L357。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 D358。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 N359。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 I360。

【0258】 在一些實施例中，識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內之抗原決定基及/或在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內之抗原決定基的抗 τ 抗體使致病性 τ 蛋白種子形成及/或擴散防止、減少或抑制例如至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%(例如，相較於在無抗 τ 抗體存在下致病性 τ 蛋白種子形成及/或擴散之量)。在一些實施例中，識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內之抗原決定基及/或在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內之抗原決定基的抗 τ 抗體使 τ 蛋白低聚合防止、減少或抑制例如至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%(例如，相較於在無抗 τ 抗體存在下 τ 蛋白低聚合之量)。在一些實施例中，識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內之抗原決定基及/或在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內之抗原決定基的抗 τ 抗體使 τ 蛋白聚集防止、減少或抑制例如至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%(例如，相較於在無抗 τ 抗體存在下 τ 蛋白聚集之量)。在一些實施例中，識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內之抗原決定基及/或在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內之抗原決定基的抗 τ 抗體使另一抗 τ 抗體之結合防止、減少或抑制例

如至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%(例如，相較於在無識別 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內之抗原決定基及/或在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內之抗原決定基的抗 τ 抗體存在下之抗體結合)。用於量測 τ 蛋白種子形成、擴散、低聚合及/或聚集的方法係此項技術中已知的。一種此類用於量測 τ 蛋白種子形成及/或聚集之方法的具體實例描述於實例 2 中。

1A1

【0259】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:11 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括分別含 SEQ ID NO:9、10、11、13、14 及 15 之胺基酸序列的重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3。

【0260】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:8 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0261】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:12 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0262】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:8 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少

96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含與 SEQ ID NO:12 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:12 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0263】 在一些實施例中，抗 τ 抗體係與如本文所述之抗體(例如包括分別含 SEQ ID NO:9、10、11、13、14 及 15 之胺基酸序列之重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3 的抗體，或包括含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:12 之胺基酸序列的輕鏈可變區的抗體)競爭結合的抗體。

【0264】 在一些實施例中，如本文所描述，具有一或多個 CDR 序列、重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列的抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內的未磷酸化之抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的在殘基 Ser258 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的在殘基 Ser262 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的在殘基 Ser258 及殘基 Ser262 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。

【0265】 在一些實施例中，如本文所描述，具有一或多個 CDR 序列、重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列的抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 抗原決定基內的未磷酸化之抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的在殘基 Ser352 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的在殘基 Ser356

處磷酸化之磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體不識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的在殘基 Ser352 及殘基 Ser356 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。

1A5

【0266】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括分別含 SEQ ID NO:17、10、18、13、14 及 20 之胺基酸序列的重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3。

【0267】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與 SEQ ID NO:16 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0268】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與 SEQ ID NO:19 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0269】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與 SEQ ID NO:16 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含與 SEQ ID NO:19 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或

至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0270】 在一些實施例中，抗 τ 抗體係與如本文所述之抗體(例如包括分別含 SEQ ID NO:17、10、18、13、14 及 20 之胺基酸序列之重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3 的抗體，或包括含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列的輕鏈可變區的抗體)競爭結合的抗體。

【0271】 在一些實施例中，如本文所描述，具有一或多個 CDR 序列、重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列的抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內的未磷酸化之抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的在殘基 Ser258 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體不識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的在殘基 Ser262 處磷酸化或在殘基 Ser258 及殘基 Ser262 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。

【0272】 在一些實施例中，如本文所描述，具有一或多個 CDR 序列、重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列的抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內的未磷酸化之抗原決定基。在一些實施例中，該抗體不識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的磷酸化抗原決定基。

1D10

【0273】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:30 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施

例中，抗τ抗體包括分別含 SEQ ID NO:9、10、30、13、14 及 20 之胺基酸序列的重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3。

【0274】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與 SEQ ID NO:29 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0275】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與 SEQ ID NO:31 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0276】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與 SEQ ID NO:29 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含與 SEQ ID NO:31 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:29 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:31 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0277】 在一些實施例中，抗τ抗體係與如本文所述之抗體(例如包括分別含 SEQ ID NO:9、10、30、13、14 及 20 之胺基酸序列之重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3 的抗體，或包括含 SEQ ID NO:29 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:31 之胺基酸序列的輕鏈可變區的抗體)競爭結合的抗體。

【0278】 在一些實施例中，如本文所描述，具有一或多個 CDR 序列、重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列的抗τ抗體識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270

內的未磷酸化之抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的在殘基 Ser258 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的在殘基 Ser262 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體不識別在殘基 251-270 內的在殘基 Ser258 及殘基 Ser262 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。

【0279】　在一些實施例中，如本文所描述，具有一或多個 CDR 序列、重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列的抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內的未磷酸化之抗原決定基。在一些實施例中，該抗體不識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的磷酸化抗原決定基。

1G7

【0280】　在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括分別含 SEQ ID NO:9、10、33、13、14 及 20 之胺基酸序列的重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3。

【0281】　在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:32 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0282】　在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:34 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少

96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0283】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:32 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含與 SEQ ID NO:34 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0284】 在一些實施例中，抗 τ 抗體係與如本文所述之抗體(例如包括分別含 SEQ ID NO:9、10、33、13、14 及 20 之胺基酸序列之重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3 的抗體，或包括含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列的輕鏈可變區的抗體)競爭結合的抗體。

【0285】 在一些實施例中，如本文所描述，具有一或多個 CDR 序列、重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列的抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內的未磷酸化之抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的在殘基 Ser258 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體不識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 251-270 內的在殘基 Ser262 處磷酸化或在殘基 Ser258 及殘基 Ser262 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。

【0286】 在一些實施例中，如本文所描述，具有一或多個 CDR 序列、重鏈可變區序列及/或輕鏈可變區序列的抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內的未磷酸化之抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之

殘基 346-360 內的磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的在殘基 Ser352 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。在一些實施例中，該抗體不識別在 SEQ ID NO: 1 之殘基 346-360 內的在殘基 Ser356 處磷酸化或在殘基 Ser352 及殘基 Ser356 處磷酸化之磷酸化抗原決定基。

識別殘基 186-205 內之抗原決定基的抗 τ 抗體

【0287】 在一些實施例中，抗 τ 抗體識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 186-205 內的抗原決定基(例如包含殘基 186-205 內之至少 6 個連續胺基酸的抗原決定基)，或識別包含 SEQ ID NO:1 之殘基 186-205 或由該等殘基組成之抗原決定基。在一些實施例中，抗 τ 抗體進一步包含一或多個如本文所述(例如，如序列表中所述)之互補決定區(CDR)、重鏈可變區及/或輕鏈可變區序列。

【0288】 在一些實施例中，抗 τ 抗體特異性結合至具有序列 GEPPKSGDRSGYSSPGSPGT (SEQ ID NO:178),之肽，該序列對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 186-205。在一些實施例中，SEQ ID NO:178 中所陳述之肽序列足以結合至抗 τ 抗體。在一些實施例中，抗 τ 抗體進一步包含一或多個如本文所述(例如，如序列表中所述)之互補決定區(CDR)、重鏈可變區及/或輕鏈可變區序列。

【0289】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 與 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:170 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:170 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:172 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID

NO:172 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0290】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有兩個胺基酸取代。在一些實施例中，該至多兩個胺基酸取代係保守取代。

【0291】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:170 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:172 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0292】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0293】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個共同序列。可以藉由比對結合至相同或相似(例如重疊)抗原決定基之抗體的重鏈或輕鏈序列(例如 CDR)以在序列比對時出現變化情況下，確定保守胺基酸或基元(亦即，在序列中之變化可能改變蛋白質功能時)及區域(亦即，在序列變異不可能顯著影響蛋白質功能時)。在一些實施例中，可以鑑別出與 17G2.A1 識別相同或相似抗原決定基之抗體中的一或多個共同序列。

【0294】 在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中之以下殘基中之至少一個：G186、E187、P188、P189、K190、S191、G192、D193、R194、S195、G196、Y197、S198、S199、P200、G201、S202、P203、G204 或 T205。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中之以下殘基中之至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個、十五個、十六個、十七個、十八個、十九個或全部二十個：G186、E187、P188、P189、K190、S191、G192、D193、R194、S195、G196、Y197、S198、S199、P200、G201、S202、P203、G204 或 T205。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中之連續殘基。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中之不連續殘基。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合至 SEQ ID NO:1 中之連續及不連續殘基。

【0295】 在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 G186。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 E187。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 P188。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 P189。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 K190。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 S191。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 G192。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之

殘基 D193。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 R194。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 S195。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 G196。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 Y197。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 S198。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 S199。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 P200。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 G201。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 S202。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 P203。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 G204。在一些實施例中，抗 τ 抗體結合到至少 SEQ ID NO:1 中之殘基 T205。

【0296】 在一些實施例中，識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 186-205 內之抗原決定基的抗 τ 抗體使致病性 τ 蛋白種子形成及/或擴散防止、減少或抑制例如至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%(例如，相較於在無抗 τ 抗體存在下致病性 τ 蛋白種子形成及/或擴散之量)。在一些實施例中，識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 186-205 內之抗原決定基的抗 τ 抗體使 τ 蛋白低聚合防止、減少或抑制例如至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%(例如，相較於在無抗 τ 抗體存在下 τ 蛋白低聚合之量)。在一些實施例中，識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 186-205 內之抗原決定基的抗 τ 抗體使 τ 蛋白聚集防止、減少或抑制例如至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%(例如，相較於在無抗 τ 抗體存在下 τ 蛋白聚集之量)。在一些實施例中，識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 186-205 內之抗原決定基的抗 τ 抗體使另

一抗τ抗體之結合防止、減少或抑制例如至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%(例如，相較於在無識別 SEQ ID NO:1 之殘基 186-205 內之抗原決定基的抗τ抗體存在下之抗體結合)。用於量測τ蛋白種子形成、擴散、低聚合及/或聚集的方法係此項技術中已知的。一種此類用於量測 τ 蛋白種子形成及/或聚集之方法的具體實例描述於實例 2 中。

17G2.A1

【0297】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:170 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:172 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括分別含 SEQ ID NO:168、169、170、172、173 及 174 之胺基酸序列的重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3。

【0298】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與 SEQ ID NO:167 具有至少 90% 序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 167 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0299】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與 SEQ ID NO:171 具有至少 90% 序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 171 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0300】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含與 SEQ ID NO:167 具有至少 90% 序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少

96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含與 SEQ ID NO:171 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:167 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:171 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0301】 在一些實施例中，抗 τ 抗體係與如本文所述之抗體(例如包括分別含 SEQ ID NO:168、169、170、172、173 及 174 之胺基酸序列之重鏈 CDR1-3 及輕鏈 CDR1-3 的抗體，或包括含 SEQ ID NO:167 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:171 之胺基酸序列的輕鏈可變區的抗體)競爭結合的抗體。

來自鼠類抗 τ 抗體 1C7 的人類化及親和力成熟之抗 τ 抗體

【0302】 在一些實施例中，抗 τ 抗體係人類化抗體。一般而言，使非人類抗體人類化以便降低其免疫原性。人類化抗體典型地包含一或多個非人類可變區(例如 CDR)(例如來源於小鼠可變區序列)或其部分，且可能包含一些非人類構架區或其部分，且進一步包含一或多個來源於人類抗體序列之恆定區。用於使非人類抗體人類化的方法係此項技術中已知的。可以使用轉殖基因小鼠，或其他生物體，諸如其他哺乳動物表現人類化或人類抗體。

【0303】 如實例 5 中所述，人類化抗 τ 抗體係藉由將來自鼠類抗 τ 抗體 1C7 (mu1C7)之 VL 及 VH 區與人類 VL κIV (VL_{KIV})及人類 VH 亞群 III (VH_{III})共同序列相比對來構築(圖 3)。來自 mu1C7 之高變區(HVR)經工程改造至 VL_{KIV} 及 VH_{III} 受體構架中以產生 CDR 移植變異體。將來自 mu1C7 VL 區之位置 24-34 (L1)、50-56 (L2)及 89-97 (L3)移植至 VL_{KIV} 中。將來自 mu1C7 VH 區之位置 26-35 (H1)、50-65 (H2)及 93-102 (H3)移植至 VH_{III} 中(圖 3)。為了評價可能很重要之構架

Vernier 位置，使 VH 中選定之 Vernier 位置 S49 及 S75 回復突變成鼠類序列以產生人類化純系。

hu1C7.v1 、hu1C7.v2 、hu1C7.v3 、hu1C7.v4 、hu1C7.v2-1 及 hu1C7.v2-2

【0304】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:145-148 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 145-148 中任一個之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0305】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:149 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0306】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:463 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 463 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0307】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:464 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 464 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0308】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:145-148 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含與 SEQ ID NO:149 具有至少 90%序列一致性(例

如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:145-148 中任一個之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:149 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0309】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:145-148 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含與 SEQ ID NO:463 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:145-148 中任一個之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:463 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0310】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含與 SEQ ID NO:145-148 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含與 SEQ ID NO:464 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:145-148 中任一個之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:464 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0311】 在一些實施例中，可以產生在高變區中含有變化的噬菌體文庫以改善抗 τ 抗體之親和力(參見例如實例 5)。可以選擇噬菌體以富集具有高結合親和力之純系。所選純系隨後可以測序且可以使用 Biacore™評價其結合親和力。

【0312】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的

CDR：

(a) 含與 SEQ ID NO:22、150-154 及 420-437 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈 CDR1；

(b) 含與 SEQ ID NO:23 及 438-443 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈 CDR2；

(c) 含與 SEQ ID NO:24 及 155 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

(d) 含與 SEQ ID NO:26、156-158 及 444-459 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；

(e) 含與 SEQ ID NO:27 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；以及

(f) 含與 SEQ ID NO:28、159-162 及 460-462 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0313】 在一些實施例中，親和力成熟之抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0314】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的

CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:22、150-154 及 420-437 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 及 438-443 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 及 155 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:26、156-158 及 444-459 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28、159-162 及 460-462 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【0315】 在一些實施例中，親和力成熟之抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0316】 在一些實施例中，親和力成熟之抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 相對於 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至多六個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 相對於 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 相對於 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 相對於 SEQ ID NO:26 之胺基酸序列具有至多八個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 相對於 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 相對於 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列具有至多三個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0317】 在一些實施例中，親和力成熟之抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0318】 在一些實施例中，親和力成熟之抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 相對於 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至多六個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 相對於 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 相對於 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 相對於 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列具有至多八個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 相對於 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 相對於 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列具有至多三個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0319】 在一些實施例中，親和力成熟之抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0320】 在一些實施例中，親和力成熟之抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 相對於 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至多六個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 相對於 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 相對於 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 相對於 SEQ ID NO:459 之胺基酸序列具有至多八個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 相對於 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 相對於 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列具有至多三個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0321】 在一些實施例中，親和力成熟之抗τ抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗τ抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0322】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:163 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:164 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:165 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:166 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0323】 在一些實施例中，親和力成熟之抗τ抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗τ抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0324】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:465 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:466 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:467 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:468 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0325】 在一些實施例中，親和力成熟之抗τ抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗τ抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0326】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 與 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0327】 在一些實施例中，抗τ抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗τ抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗τ抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR

相對於參考序列具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有兩個胺基酸取代。在一些實施例中，該至多兩個胺基酸取代係保守取代。

【0328】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0329】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0330】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 與 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:459 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID

NO:459 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0331】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有兩個胺基酸取代。在一些實施例中，該至多兩個胺基酸取代係保守取代。

【0332】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:459 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0333】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0334】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的CDR：

(a) 與 SEQ ID NO:150 或 151 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:150 或 151 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0335】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的CDR：

(a) 具有 SEQ ID NO:150 或 151 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 具有 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 具有 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 具有 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 具有 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 具有 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0336】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的CDR：

(a) 與 SEQ ID NO:150 或 151 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:150 或 151 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:459 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:459 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0337】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 具有 SEQ ID NO:150 或 151 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 具有 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 具有 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 具有 SEQ ID NO:459 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 具有 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 具有 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0338】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 與 SEQ ID NO:153 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:153 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0339】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有兩個胺基酸取代。在一些實施例中，該至多兩個胺基酸取代係保守取代。

【0340】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:153 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0341】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0342】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 與 SEQ ID NO:150 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:150 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0343】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸

取代的 CDR 相對於參考序列具有兩個胺基酸取代。在一些實施例中，該至多兩個胺基酸取代係保守取代。

【0344】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:150 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0345】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0346】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 與 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【0347】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，具有至多兩個胺基酸取代的 CDR 相對於參考序列具有兩個胺基酸取代。在一些實施例中，該至多兩個胺基酸取代係保守取代。

【0348】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0349】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)-(f)中之兩個、三個、四個、五個或全部六個。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(a)之重鏈 CDR1、(b)之重鏈 CDR2 及(c)之重鏈 CDR3。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含(d)之輕鏈 CDR1、(e)之輕鏈 CDR2 及(f)之輕鏈 CDR3。

【0350】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:151 之胺基酸序列的

重鏈CDR1序列、含SEQ ID NO:588之胺基酸序列的重鏈CDR2序列及含SEQ ID NO:24之胺基酸序列的重鏈CDR3序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含對應地SEQ ID NO:151、588及24之重鏈CDR1-3序列且胺基酸序列與SEQ ID NO:589具有至少90%序列一致性(例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含SEQ ID NO: 589之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0351】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含SEQ ID NO:426之胺基酸序列的重鏈CDR1序列、含SEQ ID NO:588之胺基酸序列的重鏈CDR2序列及含SEQ ID NO:24之胺基酸序列的重鏈CDR3序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含對應地SEQ ID NO:426、588及24之重鏈CDR1-3序列且胺基酸序列與SEQ ID NO:590具有至少90%序列一致性(例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含SEQ ID NO: 590之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0352】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含SEQ ID NO:427之胺基酸序列的重鏈CDR1序列、含SEQ ID NO:588之胺基酸序列的重鏈CDR2序列及含SEQ ID NO:24之胺基酸序列的重鏈CDR3序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含對應地SEQ ID NO:427、588及24之重鏈CDR1-3序列且胺基酸序列與SEQ ID NO:591具有至少90%序列一致性(例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含SEQ ID NO: 591之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0353】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含SEQ ID NO:428之胺基酸序列的重鏈CDR1序列、含SEQ ID NO:588之胺基酸序列的重鏈CDR2序列及含SEQ ID NO:24之胺基酸序列的重鏈CDR3序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含對應地SEQ ID NO:428、588及24之重鏈CDR1-3序列且胺基酸序列與SEQ ID NO:592

具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 592 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0354】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:429 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:429、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:593 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 593 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0355】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:430 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:430、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:594 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 594 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0356】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:432 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:432、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:595 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 595 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0357】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:153 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含對應地 SEQ ID NO:153、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:596 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 596 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0358】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:433 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含對應地 SEQ ID NO:433、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:597 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 597 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0359】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:434 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含對應地 SEQ ID NO:434、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:598 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 598 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0360】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:435 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含對應

地 SEQ ID NO:435、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:599 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 599 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0361】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:436 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:436、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:600 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 600 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0362】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:437 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:437、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:601 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 601 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0363】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:586、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:602 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區。

在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 602 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0364】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列的重鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列的重鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含對應地 SEQ ID NO:587、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:603 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 603 之胺基酸序列之重鏈可變區。

【0365】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含對應地 SEQ ID NO:158、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:604 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 604 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0366】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:448 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗τ抗體包括含對應地 SEQ ID NO:448、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:605 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO: 605 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0367】 在一些實施例中，抗τ抗體包括含 SEQ ID NO:449 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID

NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:449、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:606 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 606 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0368】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:450、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:607 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 607 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0369】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:451 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:451、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:608 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 608 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0370】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:452 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:452、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:609 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至

少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 609 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0371】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:453 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:453、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:610 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 610 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0372】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:454 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:454、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:611 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 611 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0373】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:455 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:455、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:612 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 612 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0374】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:456 之胺基酸序列的

輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:456、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:613 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 613 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0375】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:457 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:457、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:614 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 614 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0376】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:458 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:458、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:615 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 615 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0377】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:158、27 及 461 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID

NO:616 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 616 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0378】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1 序列、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 序列及含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3 序列。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含對應地 SEQ ID NO:450、27 及 461 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:463 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO: 463 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0379】 抗 τ 抗體可以包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0380】 抗 τ 抗體可以包括含對應地 SEQ ID NO:586、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:602 之序列具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區且進一步包括含對應地 SEQ ID NO:158、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:604 之序列具

有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:602 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:604 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0381】 抗 τ 抗體可以包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0382】 抗τ抗體可以包括含對應地SEQ ID NO:586、588及24之重鏈CDR1-3序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:602 之序列具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區且進一步包括含對應地 SEQ ID NO:158、27 及 461 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:616 之序列具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:602 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:616 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0383】 抗 τ 抗體可以包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0384】 抗τ抗體可以包括含對應地 SEQ ID NO:586、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:602 之序列具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區且進一步包括含對應地 SEQ ID NO:450、27 及 461 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:463 之序列具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:602 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:463 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0385】 抗 τ 抗體可以包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0386】 抗τ抗體可以包括含對應地 SEQ ID NO:587、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:603 之序列具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區且進一步包括含對應地 SEQ ID NO:158、27 及 28 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:604 之序列具

有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:603 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:604 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0387】 抗 τ 抗體可以包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0388】 抗 τ 抗體可以包括含對應地 SEQ ID NO:587、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:603 之序列具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區且進一步包括含對應地 SEQ ID NO:158、27 及 461 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:616 之序列具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:603 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:616 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0389】 抗 τ 抗體可以包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【0390】 抗τ抗體可以包括含對應地 SEQ ID NO:587、588 及 24 之重鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:603 之序列具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的重鏈可變區且進一步包括含對應地 SEQ ID NO:450、27 及 461 之輕鏈 CDR1-3 序列且胺基酸序列與 SEQ ID NO:463 之序列具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)的輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 τ 抗體包括含 SEQ ID NO:603 之胺基酸序列的重鏈可變區且進一步包括含 SEQ ID NO:463 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0391】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含一或多個共同序列。可以藉由比對結合至相同或相似(例如重疊)抗原決定基之抗體的重鏈或輕鏈序列(例如 CDR)以在序列比對時出現變化情況下，確定保守胺基酸或基元(亦即，在序列中之變化可能改變蛋白質功能時)及區域(亦即，在序列變異不可能顯著影響蛋白質功能時)。在一些實施例中，可以鑑別出與 1C7 識別相同或相似抗原決定基之抗體中的一或多個共同序列。例示性 hu1C7.v2 樣共同序列包括 SEQ ID NO:163-166 及 465-468。在 SEQ ID NO:163-166、465-468 及 617-624 之共同序列中，各「X」表示在所比對之序列(例如所比對之 CDR 序列)間並非絕對保守之胺基酸殘基。應理解，當選擇一個胺基酸插入標為「X」之位置處時，在一些實施例中，該胺基酸係選自在所比對之序列中相應位置所見的該等胺基酸。

【0392】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7GX_8S$ (SEQ ID NO:163)之重鏈 CDR1 序列，其中 X_1 係 G 或 V；X_2 係 F 或 I；X_3 係 T、

K或R；X_4係F或W；X_5係S或R；X_6係S、R、G或I；X_7係Y、V或P；且X_8係M、V或T。在一些實施例中，該重鏈CDR1共同序列包含序列GFTFSSYGMS (SEQ ID NO:22)；GFKFSRVGVS (SEQ ID NO:150)；GFTFSRVGTS (SEQ ID NO:151)；GFRFSRVGMS (SEQ ID NO:152)；GFRFSGPGMS (SEQ ID NO:153)；或VIKWRIYGMS (SEQ ID NO:154)。

【0393】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列$GFX_1FSX_2X_3GX_4S$ (SEQ ID NO:465)之重鏈CDR1序列，其中X_1係T、K、R、Q或M；X_2係S、R、Q、M、L、K、G、or、S；X_3係Y、V或P；且X_4係M、V或T。在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7GX_8S$ (SEQ ID NO:617)之重鏈CDR1序列，其中X_1係G或V；X_2係F或I；X_3係T、K、R、Q或M；X_4係F或W；X_5係S或R；X_6係S、R、G、I、Q、M、L或K；X_7係Y、V或P；且X_8係M、V或T。在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$ (SEQ ID NO:620)之重鏈CDR1序列，其中X_1係G、V或R；X_2係F或I；X_3係T、K、R、Q、M或N；X_4係F、W或I；X_5係S、R、E或K；X_6係S、R、G、I、Q、M、L、K或D；X_7係Y、V、P或D；X_8係G或Y；X_9係M、V或T；且X_{10}係S或H。在一些實施例中，該重鏈CDR1共同序列包含SEQ ID NO:22、150-154、420-437、586及587中任一個之序列。

【0394】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列$SISGX_1X_2GSYIHYAX_3X_4VK$ (SEQ ID NO:466)之重鏈CDR2序列，其中X_1係D、E、T或S；X_2係G或A；且X_3係D或S；X_4係S或A。在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列$SISGX_1X_2GSYIX_3YAX_4X_5VK$ (SEQ ID NO:621)之重鏈CDR2序列，其中X_1係D、E、T或S；X_2係G或A；X_3係H或R；X_4係D或S；且X_5係S或A。在一些實施例中，該重鏈CDR2共同序列包含SEQ ID NO:23及438-443中任一個之序列。

【0395】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 AX_1LPX_2 (SEQ ID NO:164)之重鏈 CDR3 序列，其中 X_1 係 R 或 K；且 X_2 係 Y 或 F。在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 $X_1X_2LX_3X_4$ (SEQ ID NO:622)之重鏈 CDR3 序列，其中 X_1 係 A、T 或 N；X_2 係 R、K 或 T；X_3 係 P 或 R；且 X_4 係 Y 或 F。在一些實施例中，該重鏈 CDR3 共同序列包含序列 ARLPY (SEQ ID NO:24)或 AKLPF (SEQ ID NO:155)。

【0396】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 $KSSX_1SLX_2X_3SX_4X_5X_6X_7X_8YLX_9$ (SEQ ID NO:165)之輕鏈 CDR1 序列，其中 X_1 係 Q 或 H；X_2 係 L、Y 或 H；X_3 係 N、S 或 R；X_4 係 G 或 R；X_5 係 N、R、K 或 T；X_6 係 Q、H 或 R；X_7 係 K 或 Q；X_8 係 N、H 或 D；且 X_9 係 N、T、V。在一些實施例中，該輕鏈 CDR1 共同序列包含序列 KSSQSLLNSGNQKNYLT (SEQ ID NO:26)、KSSHSLYSSRRHKHYLA (SEQ ID NO:156)、KSSQSLLRSGKRQNYLV (SEQ ID NO:157)或 KSSQSLHRSGTQKDYLV (SEQ ID NO:158)。

【0397】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 $KSSQSLX_1X_2X_3GX_4QKX_5YLX_6$ (SEQ ID NO:467)之輕鏈 CDR1 序列，其中 X_1 係 L、H 或 V；X_2 係 N、Y、S、Q、R、M、K 或 L；X_3 係 S 或 A；X_4 係 T 或 N；X_5 係 N 或 D；X_6 係 T、V 或 A。在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 $KSSX_1SLX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9YLX_{10}$ (SEQ ID NO:618)之輕鏈 CDR1 序列，其中 X_1 係 Q 或 H；X_2 係 L、Y、H 或 V；X_3 係 N、S、R、Y、Q、M、K 或 L；X_4 係 S 或 A；X_5 係 G 或 R；X_6 係 N、R、K 或 T；X_7 係 Q、H 或 R；X_8 係 K 或 Q；X_9 係 N、H 或 D；且 X_{10} 係 T、A 或 V。在一些實施例中，該輕鏈 CDR1 共同序列包含 SEQ ID NO:444-459 之序列。

【0398】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 $X_1X_2SX_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID

NO:623)之輕鏈 CDR2 序列，其中 X_1 係 S、W、R 或 L；X_2 係 A、M 或 V；X_3 係 Y、T、F、N 或 K；X_4 係 R、L 或 K；X_5 係 Y、H、A 或 E；且 X_6 係 S 或 T。

【0399】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 $QX_1YX_2X_3YPX_4T$ (SEQ ID NO:166)之輕鏈 CDR3 序列，其中 X_1 係 Q、K 或 H；X_2 係 N、D 或 R；X_3 係 S 或 T；且 X_4 係 L 或 M。在一些實施例中，該輕鏈 CDR3 共同序列包含序列 QQYNSYPLT (SEQ ID NO:28)、QKYNSYPLT (SEQ ID NO:159)、QKYDSYPLT (SEQ ID NO:160)、QHYRTYPLT (SEQ ID NO:161)或 QHYRSYPMT (SEQ ID NO:162)。

【0400】 在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 $QQYX_1X_2YPLT$ (SEQ ID NO:468)之輕鏈 CDR3 序列，其中 X_1 係 N、Y 或 S；X_2 係 S 或 A。在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 $QX_1YX_2X_3YPX_4T$ (SEQ ID NO:619)之輕鏈 CDR3 序列，其中 X_1 係 Q、K 或 H；X_2 係 N、D、R、Y 或 S；X_3 係 S、T 或 A；且 X_4 係 L 或 M。在一些實施例中，該抗體包含具有共同序列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6PX_7T$ (SEQ ID NO:624)之輕鏈 CDR3 序列，其中 X_1 係 Q、A、V 或 P；X_2 係 Q、K、H 或 L；X_3 係 Y、M、G 或 S；X_4 係 N、D、R、Y、S、L 或 T；X_5 係 S、T、A、E 或 H；X_6 係 Y、R、F 或 D；且 X_7 係 L、M 或 Y。在一些實施例中，該輕鏈 CDR3 共同序列包含 SEQ ID NO:460-462 中任一個之序列。

抗體之製備

【0401】 可以使用此項技術中已知之技術製備抗 τ 抗體。在一些實施例中，藉由用誘導抗體反應之抗原或抗原混合物對一或多個動物(例如小鼠、兔或大鼠)進行免疫接種來製備抗體。在一些實施例中，該抗原或抗原混合物係與佐劑(例如弗氏佐劑(Freund's adjuvant))組合投予。在初始免疫接種後，可以投予一或多次該一或多種抗原之後續追加注射以提高抗體產量。在免疫接種後，自例如脾及/或淋巴組織收集抗原特異性B細胞。製備抗體之方法描述於以下實例部分中。

在一些實施例中，製備抗τ抗體之方法包括用抗原混合物對動物免疫接種，其中該抗原混合物包含未磷酸化之τ蛋白(例如重組人類τ蛋白)及磷酸化τ蛋白(例如磷酸化之人類τ蛋白)。

【0402】 可以自細胞選殖編碼所關注抗體之重鏈及輕鏈的基因，例如，可以自融合瘤選殖編碼單株抗體之基因且使用該等基因產生重組單株抗體。亦可由融合瘤或漿細胞製備編碼單株抗體之重鏈及輕鏈的基因文庫。或者，可以使用噬菌體或酵母展示技術鑑別特異性結合至所選抗原的抗體及 Fab 片段。用於產生單鏈抗體或重組抗體之技術亦可用於產生抗體。亦可製備雙特異性抗體，亦即，能夠識別兩個不同抗原之抗體。抗體亦可為異源偶聯物，例如兩個共價接合之抗體，或免疫毒素。

【0403】 抗體可以使用多種表現系統，包括原核及真核表現系統產生。在一些實施例中，該表現系統係哺乳動物表現系統，諸如融合瘤或 CHO 細胞表現系統。許多此類系統通常可自商業供應商得到。在抗體同時包含 VH 及 VL 區之實施例中，VH 及 VL 區可以使用單一載體，例如在雙順反子表現單元中，或在不同啟動子控制下表現。在其他實施例中，VH 及 VL 區可以使用獨立載體表現。本文所描述之 VH 或 VL 區可以視情況在 N 末端包含甲硫胺酸。一般熟習此項技術者已知產生及篩選融合瘤細胞株之方法，包括適合動物之選擇及免疫接種、用於產生融合瘤之適當細胞的分離及融合、用於分泌所需抗體之融合瘤的篩選及抗體之表徵。非限制性實例亦描述於本文的實例 6 中。在一些實施例中，融合瘤細胞株產生(例如分泌)本發明之抗τ抗體(例如抗τ抗體 17G2.A1、19F7.C9 或 24D2.B2)。

【0404】 在一些實施例中，該抗體係嵌合抗體。用於製備嵌合抗體之方法係此項技術中已知的。舉例而言，可以製備嵌合抗體，其中來自一種物種，諸如小鼠之抗原結合部分(重鏈可變區及輕鏈可變區)與來自另一物種，諸如人類之效

應子區(恆定結構域)融合。作為另一實例，可以製備「類別轉換」嵌合抗體，其中抗體之效應子區經不同免疫球蛋白類別或亞類之效應子區替代。

【0405】 在一些實施例中，該抗體係人類化抗體。一般而言，使非人類抗體人類化以便降低其免疫原性。人類化抗體典型地包含一或多個非人類可變區(例如 CDR)(例如來源於小鼠可變區序列)或其部分，且可能包含一些非人類構架區或其部分，且進一步包含一或多個來源於人類抗體序列之恆定區。用於使非人類抗體人類化的方法係此項技術中已知的。可以使用轉殖基因小鼠，或其他生物體，諸如其他哺乳動物表現人類化或人類抗體。使抗體人類化之其他方法包括例如可變區表面重塑、CDR 移植、移植特異性決定殘基(specificity-determining residue，SDR)、引導選擇及構架改組。

【0406】 作為人類化之替代選擇，可以產生完全人類抗體。作為非限制性實例，可以產生在免疫接種後能夠在無內源免疫球蛋白產生的情況下產生完全人類抗體譜系的轉殖基因動物(例如，小鼠)。舉例而言，已描述嵌合及生殖系突變小鼠中純合性缺失抗體重鏈接合區(JH)基因會導致內源抗體產生的完全抑制。在此類生殖系突變小鼠中轉移人類生殖系免疫球蛋白基因陣列將在抗原激發後產生人類抗體。作為另一實例，可以藉由基於融合瘤之方法，諸如藉由使用原代人類 B 細胞產生產人類單株抗體之細胞株來產生人類抗體。

【0407】 亦可使用噬菌體展示或酵母展示技術產生人類抗體。在噬菌體展示中，在噬菌體展示載體中擴增並表現可變重鏈及可變輕鏈基因之譜系。在一些實施例中，該抗體文庫係自人類來源擴增之天然譜系。在一些實施例中，抗體文庫係藉由選殖重鏈及輕鏈序列並重組產生一大組具有不同抗原特異性之抗體而製備的合成文庫。噬菌體典型地展示抗體片段(例如 Fab 片段或 scFv 片段)，接著針對與所關注抗原之結合進行篩選。

【0408】 在一些實施例中，產生抗體片段(諸如 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、scFv、V_H、

V_{HH} 或雙功能抗體)。已開發出用於產生抗體片段的各種技術。傳統上，該等片段係經由蛋白水解消化完整抗體得到。然而，現可以使用重組宿主細胞直接產生該等片段。舉例而言，可以自抗體噬菌體文庫分離抗體片段。或者，可以自大腸桿菌細胞直接回收Fab'-SH片段並將其以化學方式偶合以形成$F(ab')_2$片段。根據另一方法，可以自重組宿主細胞培養物直接分離 $F(ab')_2$ 片段。熟習此項技術者將易於瞭解用於產生抗體片段之其他技術。

【0409】 在一些實施例中，將該抗體或抗體片段與另一分子，例如聚乙二醇(聚乙二醇化)或血清白蛋白偶聯以延長在活體內之半衰期。

多特異性抗體

【0410】 在一些實施例中，提供包含如本文所描述之抗 τ 抗體(或其抗原結合部分)的多特異性抗體，例如雙特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體(例如雙特異性抗體)具有對 τ 蛋白具結合特異性之可變區及對至少一種其他抗原具有結合特異性之另一可變區。在一些實施例中，多特異性抗體(例如雙特異性抗體)結合至 τ 蛋白的兩個不同抗原決定基。

【0411】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括：

(a) 含特異性結合至 τ 蛋白(例如人類 τ 蛋白)之第一可變區的第一抗原結合部分，其中該第一抗原結合部分包括(i)含第一 Fc 多肽之第一重鏈及(ii)第一輕鏈；以及

(b) 含特異性結合至該 τ 蛋白(例如人類 τ 蛋白)之第二可變區的第二抗原結合部分，其中該第二抗原結合部分包括(i)含第二 Fc 多肽之第二重鏈及(ii)第二輕鏈，其中該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體。在一些實施例中，該第一 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽。

【0412】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包括：

(a) 含特異性結合至 τ 蛋白(例如人類 τ 蛋白)之第一可變區的第一抗原結合部分，其中該第一抗原結合部分包括(i)含第一 Fc 多肽之第一重鏈及(ii)第一輕鏈；以及

(b) 含特異性結合至該τ蛋白(例如人類τ蛋白)之第二可變區的第二抗原結合部分，其中該第二抗原結合部分包括(i)含第二 Fc 多肽之第二重鏈及(ii)第二輕鏈，其中該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體且其中該第一 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽。

【0413】 在一些實施例中，該第一與第二可變區識別 τ 蛋白中之相同抗原決定基。在一些實施例中，該第一與第二可變區識別τ蛋白中之不同抗原決定基。

【0414】 用於製備多特異性抗體之方法包括但不限於，在宿主細胞中重組共表現兩對重鏈及輕鏈、「孔中節(knobs-into-holes)」工程改造、「雙功能抗體」技術、分子內三聚化，及抗體片段與另一抗體之 N 末端或 C 末端融合，例如串聯可變結構域。

核酸、載體及宿主細胞

【0415】 在一些實施例中，本文所描述之抗 τ 抗體係使用重組方法製備。因此，在一些態樣中，本發明提供經分離之核酸，其包含編碼如本文所描述之抗τ抗體中之任一種的核酸序列(例如本文描述之 CDR、重鏈可變區及輕鏈可變區中之任一個或多個)；包含此類核酸之載體；及引入該等核酸之宿主細胞，該等核酸用於複製抗體編碼核酸及/或表現該等抗體。

【0416】 在一些實施例中，聚核苷酸(例如經分離之聚核苷酸)包含編碼如本文所描述之抗體或其抗原結合部分(例如，如以上題為「抗 τ 抗體序列」之部分中所描述)的核苷酸序列。在一些實施例中，該聚核苷酸包含編碼序列表中所揭示之一或多個胺基酸序列(例如 CDR、重鏈、輕鏈及/或構架區)的核苷酸序列。在一些實施例中，該聚核苷酸包含編碼與序列表中所揭示之序列(例如CDR、重鏈、輕鏈及/或構架區序列)具有至少 85%序列一致性(例如至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的核苷酸序列。在一些實施例中，

本文所描述之聚核苷酸可操作地連接至異源核酸，例如異源啟動子。

【0417】 含有編碼本發明之抗體或其片段之聚核苷酸的適合載體包括選殖載體及表現載體。儘管所選選殖載體可根據打算使用之宿主細胞而變化，但有用的選殖載體一般能夠自複製，可以具有特定限制性核酸內切酶之單一靶，及/或可以攜帶能用於選擇含載體之純系的標記物基因。實例包括質體及細菌病毒，例如 pUC18、pUC19、Bluescript (例如 pBS SK+)及其衍生物、mpl8、mpl9、pBR322、pMB9、ColE1、pCR1、RP4、噬菌體 DNA，及穿梭載體，諸如 pSA3 及 pAT28。該等及許多其他選殖載體可購自商業供應商，諸如 BioRad、Strategene 及 Invitrogen。

【0418】 表現載體一般係含有本發明之核酸的可複製之聚核苷酸構築體。表現載體可以在宿主細胞中作為游離基因或作為染色體 DNA 之整體部分複製。適合表現載體包括但不限於，質體、病毒載體，包括腺病毒、腺相關病毒、反轉錄病毒，及任何其他載體。

【0419】 適於選殖或表現本文所描述之聚核苷酸或載體的宿主細胞包括原核或真核細胞。在一些實施例中，宿主細胞係原核細胞。在一些實施例中，宿主細胞係真核細胞，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴細胞。在一些實施例中，宿主細胞係人類細胞，例如人胚腎(HEK)細胞。

【0420】 在另一態樣中，提供製備如本文所描述之抗 τ 抗體之方法。在一些實施例中，該方法包括在適於表現該抗體之條件下培養如本文所描述之宿主細胞(例如表現如本文所描述之聚核苷酸或載體之宿主細胞)。在一些實施例中，隨後自宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收抗體。

IV. 用於血腦屏障(BBB)受體結合之 FC 多肽修飾

【0421】 在一些態樣中，本文提供能夠跨血腦屏障(BBB)轉運之抗 τ 抗體。此類抗體包含結合至 BBB 受體的經修飾 Fc 多肽。BBB 受體係在 BBB 內皮以及其

他細胞及組織類型上表現。在一些實施例中，BBB 受體係轉鐵蛋白受體(TfR)。

【0422】 在各種 Fc 修飾中指明之胺基酸殘基，包括引入結合至 BBB 受體(例如 TfR)之經修飾 Fc 多肽中的胺基酸殘基，在本文中係使用 EU 索引編號進行編號。任何 Fc 多肽，例如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 多肽均可在如本文所描述之一或多個位置中具有修飾，例如胺基酸取代。

【0423】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含第一 Fc 多肽及視情況第二 Fc 多肽，其各自可以獨立地經修飾。在一些實施例中，對第一及/或第二 Fc 多肽進行之修飾(例如促進 TfR 結合之修飾)使腦中抗體(或其抗原結合部分)之吸收增加，即相較於未進行該等修飾之吸收增加至少約 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、11 倍、12 倍、13 倍、14 倍、15 倍、16 倍、17 倍、18 倍、19 倍、20 倍或更多倍。

【0424】 本發明之抗 τ 抗體中存在的經修飾(例如增強異二聚化及/或 BBB 受體結合)Fc 多肽可以與天然 Fc 區序列或其片段，例如長度為至少 50 個胺基酸或至少 100 個胺基酸或更長之片段具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，天然 Fc 胺基酸序列係 SEQ ID NO:181 之 Fc 區序列。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:181 之胺基酸 1-110，或與 SEQ ID NO:181 之胺基酸 111-217，或其片段，例如長度為至少 50 個胺基酸或至少 100 個胺基酸或更長之片段具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。

【0425】 在一些實施例中，經修飾(例如增強異二聚化及/或 BBB 受體結合)Fc 多肽包含至少 50 個胺基酸，或至少 60、65、70、75、80、85、90 或 95 個或更多個，或至少 100 個或更多個胺基酸對應於天然 Fc 區胺基酸序列。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含至少 25 個連續胺基酸，例如至少 30、35、40 或 45

個連續胺基酸，或 50 個連續胺基酸，或至少 60、65、70、75、80、85、90 或 95 個或更多個連續胺基酸，或 100 個或更多個連續胺基酸對應於天然 Fc 區胺基酸序列，諸如 SEQ ID NO:181。

【0426】 在一些實施例中，針對 BBB 受體結合活性修飾的結構域係人類 Ig CH3 結構域，諸如 IgG1 CH3 結構域。該 CH3 結構域可以屬於任何 IgG 亞型，亦即，來自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。在 IgG1 抗體之情況下，CH3 結構域係指如根據 EU 編號方案編號，由自約 341 位至約 447 位之胺基酸構成的區段。

【0427】 在一些實施例中，針對 BBB 受體結合活性修飾的結構域係人類 Ig CH2 結構域，諸如 IgG CH2 結構域。該 CH2 結構域可以屬於任何 IgG 亞型，亦即，來自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。在 IgG1 抗體之情況下，CH2 結構域係指如根據 EU 編號方案編號，由自約 231 位至約 340 位之胺基酸構成的區段。

【0428】 在一些實施例中，本發明之抗 τ 抗體中存在的經修飾(例如 BBB 受體結合)Fc 多肽在根據 EU 編號方案，包含 266、267、268、269、270、271、295、297、298 及 299 之胺基酸位置處包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中包含至少四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個取代。

【0429】 在一些實施例中，本發明之抗 τ 抗體中存在的經修飾(例如 BBB 受體結合)Fc 多肽在根據 EU 編號方案，包含 274、276、283、285、286、287、288、289 及 290 之胺基酸位置處包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中包含至少四個、五個、六個、七個、八個或九個取代。

【0430】 在一些實施例中，本發明之抗 τ 抗體中存在的經修飾(例如 BBB 受體結合)Fc 多肽在根據 EU 編號方案，包含 268、269、270、271、272、292、293、294、296 及 300 之胺基酸位置處包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中包含至少四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個取代。

【0431】 在一些實施例中，本發明之抗 τ 抗體中存在的經修飾(例如 BBB 受體

結合)Fc 多肽在根據 EU 編號方案，包含 272、274、276、322、324、326、329、330 及 331 之胺基酸位置處包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中包含至少四個、五個、六個、七個、八個或九個取代。

【0432】 在一些實施例中，本發明之抗 τ 抗體中存在的經修飾(例如 BBB 受體結合)Fc 多肽在根據 EU 編號方案，包含 345、346、347、349、437、438、439 及 440 之胺基酸位置處包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中包含至少四個、五個、六個或七個取代。

【0433】 在一些實施例中，本發明之抗 τ 抗體中存在的經修飾(例如 BBB 受體結合)Fc 多肽在根據 EU 編號方案，包含 384、386、387、388、389、390、413、416 及 421 之胺基酸位置處包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中包含至少四個、五個、六個、七個、八個或九個取代。

FcRn 結合位點

【0434】 在某些態樣中，本發明之抗 τ 抗體中存在的不特異性結合至 BBB 受體的經修飾(例如 BBB 受體結合)Fc 多肽，或 Fc 多肽亦可包含 FcRn 結合位點。在一些實施例中，該 FcRn 結合位點係在 Fc 多肽或其片段內。

【0435】 在一些實施例中，FcRn 結合位點包含天然 FcRn 結合位點。在一些實施例中，相對於天然 FcRn 結合位點之胺基酸序列，該 FcRn 結合位點不包含胺基酸變化。在一些實施例中，天然 FcRn 結合位點係 IgG 結合位點，例如人類 IgG 結合位點。在一些實施例中，FcRn 結合位點包含改變 FcRn 結合之修飾。

【0436】 在一些實施例中，FcRn 結合位點具有一或多個突變，例如經取代之胺基酸殘基，其中該(該等)突變增加血清半衰期或基本上不縮短血清半衰期(亦即，當在相同條件下檢定時，相較於在突變位置處具有野生型殘基之對應經修飾 Fc 多肽，血清半衰期縮短不超過 25%)。在一些實施例中，根據 EU 編號方案，FcRn 結合位點在位置 251-256、428 及 433-436 處具有一或多個胺基酸殘基經取

代。

【0437】 在一些實施例中，相對於天然人類 IgG 序列，在 FcRn 結合位點處或附近之一或多個殘基經突變，以延長經修飾多肽之血清半衰期。在一些實施例中，根據 EU 編號方案，在位置 244-257、279-284、307-317、383-390 及 428-435 中之一或多個位置處引入突變，例如取代。在一些實施例中，根據 EU 編號方案，在位置 251、252、254、255、256、307、308、309、311、312、314、385、386、387、389、428、433、434 或 436 處引入一或多個突變。在一些實施例中，在 252 位、254 位及 256 位中之一個、兩個或三個位置處引入突變。在一些實施例中，突變係 M252Y、S254T 及 T256E。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽進一步包含突變 M252Y、S254T 及 T256E。在一些實施例中，突變係 M428L 及/或 N434S。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽進一步包含突變 N434S 且包含或不含突變 M428L。在一些實施例中，根據 EU 編號，經修飾 Fc 多肽在 T307 位、E380 位及 N434 位中之一個、兩個或全部三個位置處包含突變。在一些實施例中，突變係 T307Q 及 N434A。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含突變 T307A、E380A 及 N434A。在一些實施例中，根據 EU 編號方案，經修飾 Fc 多肽在 T250 位及 M428 位包含突變。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含突變 T250Q 及/或 M428L。在一些實施例中，根據 EU 編號方案，經修飾 Fc 多肽在 M428 位及 N434 位包含突變。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含突變 M428L 及 N434S。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 N434S 或 N434A 突變。

V. 轉鐵蛋白受體結合 Fc 多肽

【0438】 本節描述結合至轉鐵蛋白受體(TfR)且能夠跨血腦屏障(BBB)轉運的根據本發明之經修飾 Fc 多肽之產生。

在 CH3 結構域中包含突變的 TfR 結合 Fc 多肽

【0439】 在一些實施例中，特異性結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽在 CH3 結構

域中包含取代。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含針對 TfR 結合活性進行修飾的人類 Ig CH3 結構域，諸如 IgG CH3 結構域。該 CH3 結構域可以屬於任何 IgG 亞型，亦即，來自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。在 IgG 抗體之情況下，CH3 結構域係指如根據 EU 編號方案編號，由自約 341 位至約 447 位之胺基酸構成的區段。

【0440】 在一些實施例中，特異性結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽結合至 TfR 之頂端結構域且可以結合至 TfR，而不阻斷或以其他方式抑制轉鐵蛋白與 TfR 之結合。在一些實施例中，轉鐵蛋白與 TfR 之結合大體上不受抑制。在一些實施例中，對於轉鐵蛋白與 TfR 之結合的抑制作用低於約 50% (例如低於約 45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%或 5%)。在一些實施例中，對於轉鐵蛋白與 TfR 之結合的抑制作用低於約 20% (例如低於約 19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或 1%)。

【0441】 在一些實施例中，根據 EU 編號方案，特異性結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽在位置 384、386、387、388、389、390、413、416 及 421 處包含至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個或九個取代。可以在該等位置處引入之示例性取代顯示於表 13 及 14 中。在一些實施例中，388 位及/或 421 位之胺基酸係芳族胺基酸，例如 Trp、Phe 或 Tyr。在一些實施例中，388 位之胺基酸係 Trp。在一些實施例中，在 421 位之芳族胺基酸係 Trp 或 Phe。

【0442】 在一些實施例中，至少一個如下位置經取代：在 384 位之 Leu、Tyr、Met 或 Val；在 386 位之 Leu、Thr、His 或 Pro；在 387 位之 Val、Pro 或酸性胺基酸；在 388 位之芳族胺基酸，例如 Trp；在 389 位之 Val、Ser 或 Ala；在 413 位之酸性胺基酸、Ala、Ser、Leu、Thr 或 Pro；在 416 位之 Thr 或酸性胺基酸；或在 421 位之 Trp、Tyr、His 或 Phe。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽可以在該組之一或多個位置處包含特定胺基酸之保守取代，例如在同一帶電分組、疏水

性分組、側鏈環結構分組(例如芳族胺基酸)或大小分組，及/或極性或非極性分組中之胺基酸。因此，例如，Ile 可以存在於 384 位、386 位及/或 413 位。在一些實施例中，在 387 位、413 位及 416 位中一個、兩個或所有位置處的酸性胺基酸係 Glu。在其他實施例中，在 387 位、413 位及 416 位中一個、兩個或所有位置處的酸性胺基酸係 Asp。在一些實施例中，在位置 384、386、387、388、389、413、416 及 421 中之兩個、三個、四個、五個、六個、七個或全部八個位置具有如本段中所說明之胺基酸取代。

【0443】 在一些實施例中，如前兩段中所描述進行修飾的 Fc 多肽在 390 位包含天然 Asn。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽在 390 位包含 Gly、His、Gln、Leu、Lys、Val、Phe、Ser、Ala 或 Asp。在一些實施例中，根據 EU 編號方案，經修飾 Fc 多肽在包含 380、391、392 及 415 之位置處包含一個、兩個、三個或四個取代。在一些實施例中，Trp、Tyr、Leu 或 Gln 可以存在於 380 位。在一些實施例中，Ser、Thr、Gln 或 Phe 可以存在於 391 位。在一些實施例中，Gln、Phe 或 His 可以存在於 392 位。在一些實施例中，Glu 可以存在於 415 位。

【0444】 在某些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含選自以下之兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或十一個位置：在 380 位之 Trp、Leu 或 Glu；在 384 位之 Tyr 或 Phe；在 386 位之 Thr；在 387 位之 Glu；在 388 位之 Trp；在 389 位之 Ser、Ala、Val 或 Asn；在 390 位之 Ser 或 Asn；在 413 位之 Thr 或 Ser；在 415 位之 Glu 或 Ser；在 416 位之 Glu；及/或在 421 位之 Phe。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含如下全部十一個位置：在 380 位之 Trp、Leu 或 Glu；在 384 位之 Tyr 或 Phe；在 386 位之 Thr；在 387 位之 Glu；在 388 位之 Trp；在 389 位之 Ser、Ala、Val 或 Asn；在 390 位之 Ser 或 Asn；在 413 位之 Thr 或 Ser；在 415 位之 Glu 或 Ser；在 416 位之 Glu；及/或在 421 位之 Phe。

【0445】 在某些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 384 位之 Leu 或 Met；在 386

位之 Leu、His 或 Pro；在 387 位之 Val；在 388 位之 Trp；在 389 位之 Val 或 Ala；在 413 位之 Pro；在 416 位之 Thr；及/或在 421 位之 Trp。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 391 位之 Ser、Thr、Gln 或 Phe。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 380 位之 Trp、Tyr、Leu 或 Gln 及/或在 392 位之 Gln、Phe 或 His。在一些實施例中，Trp 存在於 380 位及/或 Gln 存在於 392 位。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽在 380 位不具有 Trp。

【0446】 在其他實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 384 位之 Tyr；在 386 位之 Thr；在 387 位之 Glu 或 Val；在 388 位之 Trp；在 389 位之 Ser；在 413 位之 Ser 或 Thr；在 416 位之 Glu；及/或在 421 位之 Phe。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽在 390 位包含天然 Asn。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 380 位之 Trp、Tyr、Leu 或 Gln；及/或在 415 位之 Glu。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽進一步包含在 380 位之 Trp；及/或在 415 位之 Glu。

【0447】 在其他實施例中，根據 EU 編號方案，經修飾 Fc 多肽進一步在包含 414、424 及 426 之位置處包含一個、兩個或三個取代。在一些實施例中，414 位係 Lys、Arg、Gly 或 Pro；424 位係 Ser、Thr、Glu 或 Lys；及/或 426 位係 Ser、Trp 或 Gly。

【0448】 在一些實施例中，根據 EU 編號方案，經修飾 Fc 多肽包含以下取代中之一或多個：在 380 位之 Trp；在 386 位之 Thr；在 388 位之 Trp；在 389 位之 Val；在 413 位之 Thr 或 Ser；在 415 位之 Glu；及/或在 421 位之 Phe。

【0449】 一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:184-278 (例如 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475)中任一個之胺基酸 111-217 具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:184-278 (例如 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475)中之任一個具有至少 70%一致

性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 SEQ ID NO:184-278 (例如 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475)中任一個之 EU 索引位置 384-390 及/或 413-421 處之胺基酸。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 SEQ ID NO:184-278 (例如 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475)中任一個之 EU 索引位置 380-390 及/或 413-421 處之胺基酸。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 SEQ ID NO:184-278 (例如 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475)中任一個之 EU 索引位置 380-392 及/或 413-426 處之胺基酸。

【0450】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:184-278 (例如 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475)中之任一個具有至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性，且進一步包含根據 EU 索引編號的如下位置中之至少五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個、十五個或十六個：在 380 位之 Trp、Tyr、Leu、Gln 或 Glu；在 384 位之 Leu、Tyr、Met 或 Val；在 386 位之 Leu、Thr、His 或 Pro；在 387 位之 Val、Pro 或酸性胺基酸；在 388 位之芳族胺基酸，例如 Trp；在 389 位之 Val、Ser 或 Ala；在 390 位之 Ser 或 Asn；在 391 位之 Ser、Thr、Gln 或 Phe；在 392 位之 Gln、Phe 或 His；在 413 位之酸性胺基酸、Ala、Ser、Leu、Thr 或 Pro；在 414 位之 Lys、Arg、Gly 或 Pro；在 415 位之 Glu 或 Ser；在 416 位之 Thr 或酸性胺基酸；在 421 位之 Trp、Tyr、His 或 Phe；在 424 位之 Ser、Thr、Glu 或 Lys；及在 426 位之 Ser、Trp 或 Gly。

【0451】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475 中任一個之胺基酸序列。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475 中任一個之胺基酸序列，但其中一個、兩個或三個胺基酸經取代。

【0452】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含另外的突變，諸如以下第 VI 部分中所描述之突變，包括但不限於節(knob)突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366W)、孔突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366S、L368A 及 Y407V)、調節效應子功能之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 L234A、L235A 及/或 P329G (例如 L234A 及 L235A))，及/或增加血清穩定性之突變(例如，(i)參照 EU 編號進行編號的 M252Y、S254T 及 T256E，或(ii)參照 EU 編號進行編號的 N434S 及存在或不存在 M428L)。舉例說明，SEQ ID NO:271-278、342-413 及 476-585 提供在 CH3 結構域(例如 CH3C.35.20.1、CH3C.35.23.2、CH3C.35.23.3、CH3C.35.23.4、CH3C.35.21.17.2、CH3C.35.23、CH3C.35.21、CH3C.35.20.1.1、CH3C.23.2.1 及 CH3C.35.23.1.1)中具有包含該等另外的突變中之一或多個之突變的經修飾 Fc 多肽之非限制性實例。

【0453】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含節突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366W)且與 SEQ ID NO:271、342、354、366、378、390、402、480、492 及 504 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:271、342、354、366、378、390、402、480、492 及 504 中任一個之序列。

【0454】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含節突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366W)及調節效應子功能之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 L234A、L235A 及/或 P329G (例如 L234A 及 L235A))，且與 SEQ ID NO:272、343、344、355、356、367、368、379、380、391、392、403、404、476、481、482、493、494、505 及 506 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:272、343、344、355、356、367、368、379、380、391、392、403、404、476、481、482、493、494、505 及 506 中任一個之序列。

【0455】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含節突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366W)及增加血清穩定性之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 M252Y、S254T 及 T256E)且與 SEQ ID NO:273、345、357、369、381、393、405、483、495 及 507 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:273、345、357、369、381、393、405、483、495 及 507 中任一個之序列。

【0456】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含節突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366W)及增加血清穩定性之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 N434S 及存在或不存在 M428L)且與 SEQ ID NO:517、524、531、538、545、552、559、566、573 及 580 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:517、524、531、538、545、552、559、566、573 及 580 中任一個之序列。

【0457】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含節突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366W)、調節效應子功能之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 L234A、L235A 及/或 P329G (例如 L234A 及 L235A))及增加血清穩定性之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 M252Y、S254T 及 T256E)，且與 SEQ ID NO:274、346、347、358、359、370、371、382、383、394、395、406 及 407、477、484、485、496、497、508 及 509 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:274、346、347、358、359、370、371、382、383、394、395、406 及 407、477、484、485、496、497、508 及 509 中任一個之序列。

【0458】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含節突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366W)、調節效應子功能之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 L234A、L235A 及/或 P329G (例如 L234A 及 L235A))及增加血清穩定性之突變(例如，參

照 EU 編號進行編號的 N434S 及存在或不存在 M428L)，且與 SEQ ID NO:518、519、525、526、532、533、539、540、546、547、553、554、560、561、567、568、574、575、581 及 582 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:518、519、525、526、532、533、539、540、546、547、553、554、560、561、567、568、574、575、581 及 582 中任一個之序列。

【0459】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366S、L368A 及 Y407V)且與 SEQ ID NO:275、348、360、372、384、396、408、486、498 及 510 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:275、348、360、372、384、396、408、486、498 及 510 中任一個之序列。

【0460】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366S、L368A 及 Y407V)及調節效應子功能之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 L234A、L235A 及/或 P329G (例如 L234A 及 L235A))，且與 SEQ ID NO:276、349、350、361、362、373、374、385、386、397、398、409、410、478、487、488、499、500、511 及 512 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:276、349、350、361、362、373、374、385、386、397、398、409、410、478、487、488、499、500、511 及 512 中任一個之序列。

【0461】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366S、L368A 及 Y407V)及增加血清穩定性之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 M252Y、S254T 及 T256E)且與 SEQ ID NO:277、351、363、375、387、399、411、489、501 及 513 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID

NO:277、351、363、375、387、399、411、489、501 及 513 中任一個之序列。

【0462】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366S、L368A 及 Y407V)及增加血清穩定性之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 N434S 及存在或不存在 M428L)且與 SEQ ID NO:520、527、534、541、548、555、562、569、576 及 583 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:520、527、534、541、548、555、562、569、576 及 583 中任一個之序列。

【0463】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366S、L368A 及 Y407V)、調節效應子功能之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 L234A、L235A 及/或 P329G (例如 L234A 及 L235A))及增加血清穩定性之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 M252Y、S254T 及 T256E)，且與 SEQ ID NO:278、352、353、364、365、376、377、388、389、400、401、412、413、479、490、491、502、503、514 及 515 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:278、352、353、364、365、376、377、388、389、400、401、412、413、479、490、491、502、503、514 及 515 中任一個之序列。

【0464】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 T366S、L368A 及 Y407V)、調節效應子功能之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 L234A、L235A 及/或 P329G (例如 L234A 及 L235A))及增加血清穩定性之突變(例如，參照 EU 編號進行編號的 N434S 及存在或不存在 M428L)，且與 SEQ ID NO:521、522、528、529、535、536、542、543、549、550、556、557、563、564、570、571、577、578、584 及 585 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:521、522、528、529、535、536、542、543、549、550、556、

557、563、564、570、571、577、578、584及585中任一個之序列。

【0465】 在一些實施例中，根據EU編號方案，特異性結合至TfR之經修飾Fc多肽在位置345、346、347、349、437、438、439及440處包含至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個取代。示例性經修飾Fc多肽提供於SEQ ID NO:289-293中。在一些實施例中，經修飾Fc多肽包含在437位之Gly；在438位之Phe；及/或在440位之Asp。在一些實施例中，Glu係存在於440位。在某些實施例中，經修飾Fc多肽包含在如下位置處之至少一個取代：在345位之Phe或Ile；在346位之Asp、Glu、Gly、Ala,或Lys；在347位之Tyr、Met、Leu、Ile或Asp；在349位之Thr或Ala；在437位之Gly；在438位之Phe；在439位之His、Tyr、Ser或Phe；或在440位之Asp。在一些實施例中，在位置345、346、347、349、437、438、439及440中之兩個、三個、四個、五個、六個、七個或全部八個位置具有如本段中所說明之取代。在一些實施例中，經修飾Fc多肽可以在該組之一或多個位置處包含特定胺基酸之保守取代，例如在同一帶電分組、疏水性分組、側鏈環結構分組(例如芳族胺基酸)或大小分組，及/或極性或非極性分組中之胺基酸。

【0466】 一些實施例中，經修飾Fc多肽與SEQ ID NO:289-293中任一個之胺基酸111-217具有至少70%一致性、至少75%一致性、至少80%一致性、至少85%一致性、至少90%一致性或至少95%一致性。一些實施例中，經修飾Fc多肽與SEQ ID NO:289-293具有至少70%一致性、至少75%一致性、至少80%一致性、至少85%一致性、至少90%一致性或至少95%一致性。在一些實施例中，經修飾Fc多肽包含SEQ ID NO:289-293中任一個之胺基酸序列。在一些實施例中，經修飾Fc多肽包含SEQ ID NO:289-293中任一個之胺基酸序列，但其中一個、兩個或三個胺基酸經取代。

在CH2結構域中包含突變的TfR結合Fc多肽

【0467】 在一些實施例中，特異性結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽在 CH2 結構域中包含取代。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含針對 TfR 結合活性進行修飾的人類 Ig CH2 結構域，諸如 IgG CH2 結構域。該 CH2 結構域可以屬於任何 IgG 亞型，亦即，來自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。在 IgG 抗體之情況下，CH2 結構域係指如根據 EU 編號方案編號，由自約 231 位至約 340 位之胺基酸構成的區段。

【0468】 在一些實施例中，根據 EU 編號方案，特異性結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽在位置 274、276、283、285、286、287、288 及 290 處包含至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個或九個取代。示例性經修飾 Fc 多肽提供於 SEQ ID NO:294-298 中。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 287 位之 Glu；及/或在 288 位之 Trp。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在如下位置處之至少一個取代：在 274 位之 Glu、Gly、Gln、Ser、Ala、Asn、Tyr 或 Trp；在 276 位之 Ile、Val、Asp、Glu、Thr、Ala 或 Tyr；在 283 位之 Asp、Pro、Met、Leu、Ala、Asn 或 Phe；在 285 位之 Arg、Ser、Ala 或 Gly；在 286 位之 Tyr、Trp、Arg 或 Val；在 287 位之 Glu；在 288 位之 Trp 或 Tyr；在 289 位之 Gln、Tyr、His、Ile、Phe、Val 或 Asp；或在 290 位之 Leu、Trp、Arg、Asn、Tyr 或 Val。在一些實施例中，在位置 274、276、283、285、286、287、288 及 290 中之兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個或全部九個位置具有如本段中所說明之取代。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽可以在該組之一或多個位置處包含特定胺基酸之保守取代，例如在同一帶電分組、疏水性分組、側鏈環結構分組(例如芳族胺基酸)或大小分組，及/或極性或非極性分組中之胺基酸。

【0469】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 274 位之 Glu、Gly、Gln、Ser、Ala、Asn、或 Tyr；在 276 位之 Ile、Val、Asp、Glu、Thr、Ala 或 Tyr；在 283 位之 Asp、Pro、Met、Leu、Ala 或 Asn；在 285 位之 Arg、Ser 或 Ala；在 286

位之 Tyr、Trp、Arg 或 Val；在 287 位之 Glu；在 288 位之 Trp；在 289 位之 Gln、Tyr、His、Ile、Phe 或 Val；及/或在 290 位之 Leu、Trp、Arg、Asn 或 Tyr。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 285 位之 Arg；在 286 位之 Tyr 或 Trp；在 287 位之 Glu；在 288 位之 Trp；及/或在 290 位之 Arg 或 Trp。

【0470】 一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:294-298 中任一個之胺基酸 1-110 具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:294-298 具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:294-298 中任一個之胺基酸序列。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:294-298 中任一個之胺基酸序列，但其中一個、兩個或三個胺基酸經取代。

【0471】 在一些實施例中，根據 EU 編號方案，特異性結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽在位置 266、267、268、269、270、271、295、297、298 及 299 處包含至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個取代。示例性經修飾 Fc 多肽提供於 SEQ ID NO:299-303 中。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 270 位之 Pro、在 295 位之 Glu 及/或在 297 位之 Tyr。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在如下位置處之至少一個取代：在 266 位之 Pro、Phe、Ala、Met 或 Asp；在 267 位之 Gln、Pro、Arg、Lys、Ala、Ile、Leu、Glu、Asp 或 Tyr；在 268 位之 Thr、Ser、Gly、Met、Val、Phe、Trp 或 Leu；在 269 位之 Pro、Val、Ala、Thr 或 Asp；在 270 位之 Pro、Val 或 Phe；在 271 位之 Trp、Gln、Thr 或 Glu；在 295 位之 Glu、Val、Thr、Leu 或 Trp；在 297 位之 Tyr、His、Val 或 Asp；在 298 位之 Thr、His、Gln、Arg、Asn 或 Val；或在 299 位之 Tyr、Asn、Asp、Ser 或 Pro。在一些實施例中，在位置 266、267、268、269、270、271、295、297、

298及299中之兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或全部十個位置具有如本段中所說明之取代。在一些實施例中，經修飾Fc多肽可以在該組之一或多個位置處包含特定胺基酸之保守取代，例如在同一帶電分組、疏水性分組、側鏈環結構分組(例如芳族胺基酸)或大小分組，及/或極性或非極性分組中之胺基酸。

【0472】 在一些實施例中，經修飾Fc多肽包含在266位之Pro、Phe或Ala；在267位之Gln、Pro、Arg、Lys、Ala或Ile；在268位之Thr、Ser、Gly、Met、Val、Phe或Trp；在269位之Pro、Val或Ala；在270位之Pro；在271位之Trp或Gln；在295位之Glu；在297位之Tyr；在298位之Thr、His或Gln；及/或在299位之Tyr、Asn、Asp或Ser。

【0473】 在一些實施例中，經修飾Fc多肽包含在266位之Met；在267位之Leu或Glu；在268位之Trp；在269位之Pro；在270位之Val；在271位之Thr；在295位之Val或Thr；在197位之His；在198位之His、Arg或Asn；及/或在299位之Pro。

【0474】 在一些實施例中，經修飾Fc多肽包含在266位之Asp；在267位之Asp；在268位之Leu；在269位之Thr；在270位之Phe；在271位之Gln；在295位之Val或Leu；在297位之Val；在298位之Thr；及/或在299位之Pro。

【0475】 一些實施例中，經修飾Fc多肽與SEQ ID NO:299-303中任一個之胺基酸1-110具有至少70%一致性、至少75%一致性、至少80%一致性、至少85%一致性、至少90%一致性或至少95%一致性。一些實施例中，經修飾Fc多肽與SEQ ID NO:299-303具有至少70%一致性、至少75%一致性、至少80%一致性、至少85%一致性、至少90%一致性或至少95%一致性。在一些實施例中，經修飾Fc多肽包含SEQ ID NO:299-303中任一個之胺基酸序列。在一些實施例中，經修飾Fc多肽包含SEQ ID NO:299-303中任一個之胺基酸序列，但其中一個、

兩個或三個胺基酸經取代。

【0476】 在一些實施例中，根據 EU 編號方案，特異性結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽在位置 268、269、270、271、272、292、293、294 及 300 處包含至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個取代。示例性經修飾 Fc 多肽提供於 SEQ ID NO:304-308 中。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在如下位置處之至少一個取代：在 268 位之 Val 或 Asp；在 269 位之 Pro、Met 或 Asp；在 270 位之 Pro 或 Trp；在 271 位之 Arg、Trp、Glu 或 Thr；在 272 位之 Met、Tyr 或 Trp；在 292 位之 Leu 或 Trp；在 293 位之 Thr、Val、Ile 或 Lys；在 294 位之 Ser、Lys、Ala 或 Leu；在 296 位之 His、Leu 或 Pro；或在 300 位之 Val 或 Trp。在一些實施例中，在位置 268、269、270、271、272、292、293、294 及 300 中之兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或全部十個位置具有如本段中所說明之取代。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽可以在該組之一或多個位置處包含特定胺基酸之保守取代，例如在同一帶電分組、疏水性分組、側鏈環結構分組(例如芳族胺基酸)或大小分組，及/或極性或非極性分組中之胺基酸。

【0477】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 268 位之 Val；在 269 位之 Pro；在 270 位之 Pro；在 271 位之 Arg 或 Trp；在 272 位之 Met；在 292 位之 Leu；在 293 位之 Thr；在 294 位之 Ser；在 296 位之 His；及/或在 300 位之 Val。

【0478】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 268 位之 Asp；在 269 位之 Met 或 Asp；在 270 位之 Trp；在 271 位之 Glu 或 Thr；在 272 位之 Tyr 或 Trp；在 292 位之 Trp；在 293 位之 Val、Ile 或 Lys；在 294 位之 Lys、Ala 或 Leu；在 296 位之 Leu 或 Pro；及/或在 300 位之 Trp。

【0479】 一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:304-308 中任一個之胺基酸 1-110 具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%

一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:304-308 具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:304-308 中任一個之胺基酸序列。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:304-308 中任一個之胺基酸序列，但其中一個、兩個或三個胺基酸經取代。

【0480】 在一些實施例中，根據 EU 編號方案，特異性結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽在位置 272、274、276、322、324、326、329、330 及 331 處包含至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個取代。示例性經修飾 Fc 多肽提供於 SEQ ID NO:309-313 中。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽在 330 位包含 Trp。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在如下位置處之至少一個取代：在 272 位之 Trp、Val、Ile 或 Ala；在 274 位之 Trp 或 Gly；在 276 位之 Tyr、Arg 或 Glu；在 322 位之 Ser、Arg 或 Gln；在 324 位之 Val、Ser 或 Phe；在 326 位之 Ile、Ser 或 Trp；在 329 位之 Trp、Thr、Ser、Arg 或 Asp；在 330 位之 Trp；或在 331 位之 Ser、Lys、Arg 或 Val。在一些實施例中，在位置 272、274、276、322、324、326、329、330 及 331 中之兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個或全部九個位置具有如本段中所說明之取代。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽可以在該組之一或多個位置處包含特定胺基酸之保守取代，例如在同一帶電分組、疏水性分組、側鏈環結構分組(例如芳族胺基酸)或大小分組，及/或極性或非極性分組中之胺基酸。

【0481】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含選自以下之兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個或九個位置：272 位係 Trp、Val、Ile 或 Ala；274 位係 Trp 或 Gly；276 位係 Tyr、Arg 或 Glu；322 位係 Ser、Arg 或 Gln；324 位係 Val、Ser 或 Phe；326 位係 Ile、Ser 或 Trp；329 位係 Trp、Thr、Ser、Arg 或 Asp；330

位係 Trp；及 331 位係 Ser、Lys、Arg 或 Val。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含在 272 位之 Val 或 Ile；在 274 位之 Gly；在 276 位之 Arg；在 322 位之 Arg；在 324 位之 Ser；在 326 位之 Ser；在 329 位之 Thr、Ser 或 Arg；在 330 位之 Trp；及/或在 331 位之 Lys 或 Arg。

【0482】 一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:309-313 中任一個之胺基酸 1-110 具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:309-313 具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:309-313 中任一個之胺基酸序列。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:309-313 中任一個之胺基酸序列，但其中一個、兩個或三個胺基酸經取代。

VI. 另外的 Fc 多肽突變

【0483】 在一些態樣中，本發明之抗 τ 抗體包含兩個 Fc 多肽，其各自可以獨立地包含所選修飾或者可以為野生型 Fc 多肽，例如人類 IgG1 Fc 多肽。在一些實施例中，一個或兩個 Fc 多肽含有一或多個使得能夠結合至血腦屏障(BBB)受體，例如轉鐵蛋白受體(TfR)的修飾。可以引入一個或兩個 Fc 多肽中的其他突變之非限制性實例包括例如，用以增加血清穩定性、調節效應子功能、影響糖基化、降低在人體中之免疫原性及/或提供 Fc 多肽之節及孔異二聚化的突變。

【0484】 在一些實施例中，一或多個 Fc 多肽(例如第一及視情況第二 Fc 多肽)與相應的野生型 Fc 多肽(例如人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 多肽)具有至少約 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%胺基酸序列一致性。

【0485】 在一些實施例中，抗τ抗體中存在之 Fc 多肽包括節及孔突變以促進異二聚體形成且阻礙同二聚體形成。一般而言，該等修飾在第一多肽之界面處引入突起(「節」)且在第二多肽界面中引入相應空腔(「孔」)，由此該突起可以安置於空腔中以促進異二聚體形成且由此阻礙同二聚體形成。突起係藉由用較大側鏈(例如酪胺酸或色胺酸)替代來自第一多肽之界面的小胺基酸側鏈來構築。藉由用較小胺基酸側鏈(例如丙胺酸或蘇胺酸)替代較大胺基酸側鏈，在第二多肽之界面中產生與該等突起相同或類似大小的補償性空腔。在一些實施例中，此類另外的突變係在 Fc 多肽中對該多肽與 BBB 受體，例如 TfR 之結合無不利影響的位置處。

【0486】 在節及孔二聚化方法的一個說明性實施例中，抗τ抗體中存在之 Fc 多肽之一的 366 位(根據 EU 編號方案編號)包含色胺酸替代天然蘇胺酸。該二聚體中之另一 Fc 多肽在 407 位(根據 EU 編號方案編號)具有纈胺酸替代天然酪胺酸。該另一 Fc 多肽可以進一步包含取代，其中 366 位(根據 EU 編號方案編號)之蘇胺酸經絲胺酸取代且在 368 位(根據 EU 編號方案編號)之天然白胺酸經丙胺酸取代。因此，本發明之抗τ抗體的 Fc 多肽之一具有 T366W 節突變且另一 Fc 多肽具有 Y407V 突變，該突變典型地伴隨 T366S 及 L368A 孔突變。

【0487】 在一些實施例中，可以引入增加血清半衰期之修飾。舉例而言，在一些實施例中，如根據 EU 編號方案所編號，本發明之抗τ抗體中存在的一個或兩個 Fc 多肽可以包含在 252 位之酪胺酸、在 254 位之蘇胺酸及在 256 位之麩胺酸。因此，一個或兩個 Fc 多肽可以具有 M252Y、S254T 及 T256E 突變。或者，根據 EU 編號，一個或兩個 Fc 多肽可以具有 M428L 及 N434S 取代。或者，一個或兩個 Fc 多肽可以具有 N434S 或 N434A 取代。

Fc 效應子功能

【0488】 在一些實施例中，一個或兩個 Fc 多肽可以包含減弱效應子功能，亦

即在結合至介導效應子功能之效應細胞上表現的 Fc 受體後誘導某些生物功能之能力減弱的修飾。抗體效應子功能之實例包括但不限於，C1q 結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)、Fc 受體結合、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞介導之吞噬作用(ADCP)、細胞表面受體(例如 B 細胞受體)下調及 B 細胞活化。效應子功能可以隨抗體類別而變化。舉例而言，天然人類 IgG1 及 IgG3 抗體在結合至免疫系統細胞上存在之適當 Fc 受體時能夠引起 ADCC 及 CDC 活性；且天然人類 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 在結合至免疫細胞上存在之適當 Fc 受體時能夠引起 ADCP 功能。

【0489】　在一些實施例中，一個或兩個 Fc 多肽亦可經工程改造成含有某些針對異二聚化之修飾，例如 CH3-CH3 界面內接觸殘基之靜電工程改造，其通常為帶電或疏水補丁(patch)修飾。

【0490】　在一些實施例中，一個或兩個 Fc 多肽可以包括調節效應子功能的另外的修飾。

【0491】　在一些實施例中，一個或兩個 Fc 多肽可以包括減弱或去除效應子功能的修飾。減弱效應子功能之示例性 Fc 多肽突變包括但不限於，在 CH2 結構域中，例如根據 EU 編號方案在 234 及 235 位處之取代。舉例而言，在一些實施例中，一個或兩個 Fc 多肽可以在 234 及 235 位處包含丙胺酸殘基。因此，一個或兩個 Fc 多肽可以具有 L234A 及 L235A (LALA)突變。

【0492】　調節效應子功能的另外的 Fc 多肽突變包括但不限於，根據 EU 編號方案在位置 238、265、269、270、297、327 及 329 處之一或多個取代。示例性取代包括以下：329 位可以具有脯胺酸經甘胺酸或精胺酸或足夠大以破壞 Fc/Fcγ 受體界面之胺基酸殘基取代的突變，該 Fc/Fcγ 受體界面係形成於 Fc 之脯胺酸 329 與 FcγRIII 之色胺酸殘基 Trp 87 及 Trp 110 之間。根據 EU 編號方案，另外的示例性取代包括 S228P、E233P、L235E、N297A、N297D 及 P331S。亦可能存在

多個取代，例如根據 EU 編號方案，人類 IgG1 Fc 區之 L234A 及 L235A；人類 IgG1 Fc 區之 L234A、L235A 及 P329G；人類 IgG4 Fc 區之 S228P 及 L235E；人類 IgG1 Fc 區之 L234A 及 G237A；人類 IgG1 Fc 區之 L234A、L235A 及 G237A；人類 IgG2 Fc 區之 V234A 及 G237A；人類 IgG4 Fc 區之 L235A、G237A 及 E318A；以及人類 IgG4 Fc 區之 S228P 及 L236E。在一些實施例中，一個或兩個 Fc 多肽可以具有一或多個調節 ADCC 之胺基酸取代，例如根據 EU 編號方案，在位置 298、333 及 334 處之取代。

包含另外的突變之示例性 Fc 多肽

【0493】 在非限制性實例中，本發明之融合蛋白中存在的一個或兩個 Fc 多肽可以包含另外的突變，包括節突變(例如，根據 EU 編號方案編號的 T366W)、孔突變(例如，根據 EU 編號方案編號的 T366S、L368A 及 Y407V)、調節效應子功能之突變(例如，根據 EU 編號方案編號的 L234A、L235A 及/或 P329G (例如 L234A 及 L235A))，及/或增加血清穩定性之突變(例如，(i)根據 EU 編號方案編號的 M252Y、S254T 及 T256E，或(ii)參照 EU 編號進行編號的 N434S 及存在或不存在 M428L)。

【0494】 在一些實施例中，Fc 多肽可以具有節突變(例如，根據 EU 編號方案編號的 T366W)且與 SEQ ID NO:181、184-270、289-313 及 469-475 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:181、184-270、289-313 及 469-475 中任一個之序列的 Fc 多肽可經修飾成具有節突變。

【0495】 在一些實施例中，Fc 多肽可以具有節突變(例如，根據 EU 編號方案編號的 T366W)、調節效應子功能之突變(例如，根據 EU 編號方案編號的 L234A、L235A 及/或 P329G (例如 L234A 及 L235A))且與 SEQ ID NO:181、184-270、289-313 及 469-475 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至

少 95%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:181、184-270、289-313 及 469-475 中任一個之序列的 Fc 多肽可經修飾成具有節突變及調節效應子功能之突變。

【0496】 在一些實施例中，Fc 多肽可以具有節突變(例如，根據 EU 編號方案編號的 T366W)、增加血清穩定性之突變(例如，(i)根據 EU 編號方案編號的 M252Y、S254T 及 T256E，或(ii)參照 EU 編號進行編號的 N434S 及存在或不存在 M428L)且與 SEQ ID NO:181、184-270、289-313 及 469-475 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:181、184-270、289-313 及 469-475 中任一個之序列的 Fc 多肽可經修飾成具有節突變及增加血清穩定性之突變。

【0497】 在一些實施例中，Fc 多肽可以具有節突變(例如，根據 EU 編號方案編號的 T366W)、調節效應子功能之突變(例如，根據 EU 編號方案編號的 L234A、L235A 及/或 P329G (例如 L234A 及 L235A))、增加血清穩定性之突變(例如，(i)根據 EU 編號方案編號的 M252Y、S254T 及 T256E，或(ii)參照 EU 編號進行編號的 N434S 及存在或不存在 M428L)且與 SEQ ID NO:181、184-270、289-313 及 469-475 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:181、184-270、289-313 及 469-475 中任一個之序列的 Fc 多肽可經修飾成具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變。

【0498】 在一些實施例中，Fc 多肽可以具有孔突變(例如，根據 EU 編號方案編號的 T366S、L368A 及 Y407V)且與 SEQ ID NO:181、184-270、289-313 及 469-475 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:181、184-270、289-313 及 469-475 中任一個之序列的 Fc 多肽可經修飾成具有孔突變。

【0499】 在一些實施例中，Fc多肽可以具有孔突變(例如，根據EU編號方案編號的T366S、L368A及Y407V)、調節效應子功能之突變(例如，根據EU編號方案編號的L234A、L235A及/或P329G (例如L234A及L235A))且與SEQ ID NO:181、184-270、289-313及469-475中任一個之序列具有至少85%一致性、至少90%一致性或至少95%一致性。在一些實施例中，具有SEQ ID NO:181、184-270、289-313及469-475中任一個之序列的Fc多肽可經修飾成具有孔突變及調節效應子功能之突變。

【0500】 在一些實施例中，Fc多肽可以具有孔突變(例如，根據EU編號方案編號的T366S、L368A及Y407V)、增加血清穩定性之突變(例如，(i)根據EU編號方案編號的M252Y、S254T及T256E，或(ii)參照EU編號進行編號的N434S及存在或不存在M428L)且與SEQ ID NO:181、184-270、289-313及469-475中任一個之序列具有至少85%一致性、至少90%一致性或至少95%一致性。在一些實施例中，具有SEQ ID NO:181、184-270、289-313及469-475中任一個之序列的Fc多肽可經修飾成具有孔突變及增加血清穩定性之突變。

【0501】 在一些實施例中，Fc多肽可以具有孔突變(例如，根據EU編號方案編號的T366S、L368A及Y407V)、調節效應子功能之突變(例如，根據EU編號方案編號的L234A、L235A及/或P329G (例如L234A及L235A))、增加血清穩定性之突變(例如，(i)根據EU編號方案編號的M252Y、S254T及T256E，或(ii)參照EU編號進行編號的N434S及存在或不存在M428L)且與SEQ ID NO:181、184-270、289-313及469-475中任一個之序列具有至少85%一致性、至少90%一致性或至少95%一致性。在一些實施例中，具有SEQ ID NO:181、184-270、289-313及469-475中任一個之序列的Fc多肽可經修飾成具有孔突變、、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變。

VII. 具有經修飾FC多肽之抗τ抗體

【0502】 在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有如關於 SEQ ID NO:271-274、476、477 及 559-561 中每一個所說明的節(根據 EU 編號之 T366W)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)及 LS (根據 EU 編號之 N434S 及存在或不存在 M428L)突變且與各別序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的第一 Fc 多肽，及具有 SEQ ID NO:279 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475 中任一個之序列且具有節突變(例如根據 EU 編號之 T366W 取代)的第一 Fc 多肽，及具有 SEQ ID NO:279 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:271 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:279 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:272 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:280 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:273 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:281 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:274 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:282 之序列的第二 Fc 多肽。

【0503】 在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有如關於 SEQ ID NO:275-278、478、479 及 562-564 中每一個所說明的孔(根據 EU 編號之 T366S、L368A 及 Y407V)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)及 LS (根據 EU 編號之 N434S 及存在或不存在 M428L)突變且與各別序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的第一 Fc 多肽，及具有 SEQ ID NO:283 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475 中任一個之序列且具有孔突變(例如根據 EU 編號之 T366S、L368A 及/

或 Y407V 取代)的第一 Fc 多肽，及具有 SEQ ID NO:283 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:275 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:283 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:276 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:284 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:277 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:285 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:278 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:286 之序列的第二 Fc 多肽。

【0504】 在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有如關於 SEQ ID NO:271-274、476、477 及 559-561 中每一個所說明的節(根據 EU 編號之 T366W)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)及 LS (根據 EU 編號之 N434S 及存在或不存在 M428L)突變且與各別序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的第一 Fc 多肽，及具有如關於 SEQ ID NO:275-278、478、479 及 562-564 中每一個所說明的孔(根據 EU 編號之 T366S、L368A 及 Y407V)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)及 LS (根據 EU 編號之 N434S 及存在或不存在 M428L)突變且與各別序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475 中任一個之序列且具有節突變(例如根據 EU 編號之 T366W)的第一 Fc 多肽，及具有 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475 中任一個之序列且具有孔突變(例如根據 EU 編號之 T366S、L368A 及/或 Y407V 取代)的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:271 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:275 之序列的第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID

NO:272之序列的第一Fc多肽及具有SEQ ID NO:276之序列的第二Fc多肽。在一些實施例中，本文所述之抗τ抗體包含具有SEQ ID NO:273之序列的第一Fc多肽及具有SEQ ID NO:277之序列的第二Fc多肽。在一些實施例中，本文所述之抗τ抗體包含具有SEQ ID NO:274之序列的第一Fc多肽及具有SEQ ID NO:278之序列的第二Fc多肽。

【0505】 在一些實施例中，本文所述之抗τ抗體包含具有如關於SEQ ID NO:283-286及626-628中每一個所說明的節(根據EU編號之T366W)、LALA (根據EU編號之L234A及L235A)、YTE (根據EU編號之M252Y、S254T及T256E)及LS (根據EU編號之N434S及存在或不存在M428L)突變且與各別序列具有至少85%一致性、至少90%一致性或至少95%一致性的第一Fc多肽，及具有如關於SEQ ID NO:279-282及629-631中每一個所說明的孔(根據EU編號之T366S、L368A及Y407V)、LALA (根據EU編號之L234A及L235A)及YTE (根據EU編號之M252Y、S254T及T256E)突變且與各別序列具有至少85%一致性、至少90%一致性或至少95%一致性的第二Fc多肽。在一些實施例中，本文所述之抗τ抗體包含具有SEQ ID NO:283之序列的第一Fc多肽及具有SEQ ID NO:279之序列的第二Fc多肽。在一些實施例中，本文所述之抗τ抗體包含具有SEQ ID NO:284之序列的第一Fc多肽及具有SEQ ID NO:280之序列的第二Fc多肽。在一些實施例中，本文所述之抗τ抗體包含具有SEQ ID NO:285之序列的第一Fc多肽及具有SEQ ID NO:281之序列的第二Fc多肽。在一些實施例中，本文所述之抗τ抗體包含具有SEQ ID NO:286之序列的第一Fc多肽及具有SEQ ID NO:282之序列的第二Fc多肽。

【0506】 在上述實施例中之任一個中，抗τ抗體可以包括分別含SEQ ID NO:22、23、24、26、27及28之胺基酸序列的重鏈CDR1-3及輕鏈CDR1-3。

【0507】 在一些實施例中，抗τ抗體包含具有輕鏈CDR1-3 (SEQ ID NO:26-28)

且與 SEQ ID NO:315 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的輕鏈；具有重鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:22-24)及如關於 SEQ ID NO:317 之序列所說明的節(根據 EU 編號之 T366W)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、P329G 及/或 YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)突變的第一重鏈；以及具有重鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:22-24)及如關於 SEQ ID NO:316 之序列所說明的孔(根據 EU 編號之 T366S、L368A 及 Y407V)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、P329G 及/或 YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)突變的第二重鏈。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:315 之序列的輕鏈、具有 SEQ ID NO:317 之序列的第一重鏈及具有 SEQ ID NO:316 之序列的第二重鏈。

【0508】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含具有輕鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:26-28)且與 SEQ ID NO:315 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的輕鏈；具有重鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:22-24)及如關於 SEQ ID NO:317-322 中任一個之每一序列所說明的節(根據 EU 編號之 T366W)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、P329G 及/或 YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)突變且與各別序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的第一重鏈；以及具有重鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:22-24)及如關於 SEQ ID NO:316 及 329-333 中任一個之每一序列所說明的孔(根據 EU 編號之 T366S、L368A 及 Y407V)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、P329G 及/或 YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)突變且與各別序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的的第二重鏈。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:315 之序列的輕鏈、具有 SEQ ID NO:317-322 中任一個之序列的第一重鏈及具有 SEQ ID NO:316 及 329-333 中任一個之序列的第二重鏈。

【0509】 在一些實施例中，抗τ抗體包含具有輕鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:26-28)且與 SEQ ID NO:315 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的輕鏈；具有重鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:22-24)及如關於 SEQ ID NO:323-328 中任一個之每一序列所說明的孔(根據 EU 編號之 T366S、L368A 及 Y407V)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、P329G 及/或 YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)突變且與各別序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的第一重鏈；以及具有重鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:22-24)及如關於 SEQ ID NO:334-339 中任一個之每一序列所說明的節(根據 EU 編號之 T366W)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、P329G 及/或 YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)突變且與各別序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的的第二重鏈。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:315 之序列的輕鏈、具有 SEQ ID NO:323-328 中任一個之序列的第一重鏈及具有 SEQ ID NO:334-339 中任一個之序列的第二重鏈。

【0510】 在一些實施例中，抗τ抗體包含具有輕鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:26-28)且與 SEQ ID NO:315 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的輕鏈；具有重鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:22-24)及如關於 SEQ ID NO:317-322 中任一個之每一序列所說明的節(根據 EU 編號之 T366W)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、P329G 及/或 YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)突變且與各別序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的第一重鏈；以及具有重鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:22-24)及如關於 SEQ ID NO:323-328 中任一個之每一序列所說明的孔(根據 EU 編號之 T366S、L368A 及 Y407V)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、P329G 及/或 YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)突變且與各別序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的的第二重鏈。在一些實施例中，抗τ抗體包含具

有 SEQ ID NO:315 之序列的輕鏈、具有 SEQ ID NO:317-322 中任一個之序列的第一重鏈及具有 SEQ ID NO:323-328 中任一個之序列的第二重鏈。

【0511】 在一些實施例中，抗 τ 抗體包含具有輕鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:26-28)且與 SEQ ID NO:315 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的輕鏈；具有重鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:22-24)及如關於 SEQ ID NO:334-339 中任一個之每一序列所說明的節(根據 EU 編號之 T366W)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、P329G 及/或 YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)突變且與各別序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的第一重鏈；以及具有重鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:22-24)及如關於 SEQ ID NO:316 及 329-333 中任一個之每一序列所說明的孔(根據 EU 編號之 T366S、L368A 及 Y407V)、LALA (根據 EU 編號之 L234A 及 L235A)、P329G 及/或 YTE (根據 EU 編號之 M252Y、S254T 及 T256E)突變且與各別序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的的第二重鏈。在一些實施例中，抗 τ 抗體包含具有 SEQ ID NO:315 之序列的輕鏈、具有 SEQ ID NO:334-339 中任一個之序列的第一重鏈及具有 SEQ ID NO:316 及 329-333 中任一個之序列的第二重鏈。

【0512】 在其他實施例中，抗 τ 抗體包含具有輕鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:26-28)且與 SEQ ID NO:315 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的輕鏈；及具有重鏈 CDR1-3 (SEQ ID NO:22-24)且與 SEQ ID NO:414-419 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的重鏈。在一些實施例中，該重鏈包含經修飾 Fc 多肽，該 Fc 多肽具有節突變(例如，根據 EU 編號的 T366W)、孔突變(例如，根據 EU 編號的 T366S、L368A 及 Y407V)、調節效應子功能之突變(例如，根據 EU 編號的 L234A、L235A 及/或 P329G (例如 L234A 及 L235A))及/或增加血清穩定性之突變(例如，(i)根據 EU 編號的

M252Y、S254T 及 T256E，或(ii)根據 EU 編號的 N434S 及存在或不存在 M428L)。

【0513】 在特定實施例中，具有 SEQ ID NO:414-419 中任一個之序列的重鏈可經修飾成含有根據 EU 編號的節突變 T366W、調節效應子功能之突變 L234A、L235A 及/或 P329G (例如 L234A 及 L235A)，及/或增加血清穩定性之突變(i)M252Y、S254T 及 T256E，或(ii)N434S 及存在或不存在 M428L。

【0514】 在特定實施例中，具有 SEQ ID NO:414-419 中任一個之序列的重鏈可經修飾成含有根據 EU 編號的孔突變 T366S、L368A 及 Y407V、調節效應子功能之突變 L234A、L235A 及/或 P329G (例如 L234A 及 L235A)，及/或增加血清穩定性之突變(i)M252Y、S254T 及 T256E，或(ii)N434S 及存在或不存在 M428L。

【0515】 在上述實施例中之任一個中，該抗 τ 抗體可以包括：

(a) 含與 SEQ ID NO:22、150-154 及 420-437 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈 CDR1；

(b) 含與 SEQ ID NO:23 及 438-443 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈 CDR2；

(c) 含與 SEQ ID NO:24 及 155 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

(d) 含與 SEQ ID NO:26、156-158 及 444-459 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；

(e) 含與 SEQ ID NO:27 具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至

少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；及

(f) 含與 SEQ ID NO:28、159-162 及 460-462 中之任一個具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

VIII. 使用抗 τ 抗體之治療方法

【0516】 在另一態樣中，提供使用如本文所描述之抗 τ 抗體之方法。在一些實施例中，使用以上第 III 部分中所述之抗 τ 抗體實踐本文所述之方法。

【0517】 在一些實施例中，提供用於防止或減少致病性 τ 蛋白種子形成和/或擴散的方法。在一些實施例中，該方法包括抑制、防止或減少受試者中，例如受試者之腦中致病性 τ 蛋白種子形成及/或擴散。在一些實施例中，該方法包括向該受試者投予如本文所描述之抗 τ 抗體或其抗原結合部分、包含如本文所描述之抗 τ 抗體的醫藥組成物，或包含如本文所描述之抗 τ 抗體的多特異性(例如雙特異性)抗體。在一些實施例中，該受試者係患有 τ 蛋白病之個體。

【0518】 在一些實施例中，提供防止、減少或抑制 τ 蛋白低聚合的方法。在一些實施例中，該方法包括防止、減少或抑制受試者中，例如受試者之腦中的 τ 蛋白低聚合。在一些實施例中，該方法包括向該受試者投予如本文所描述之抗 τ 抗體或其抗原結合部分、包含如本文所描述之抗 τ 抗體的醫藥組成物，或包含如本文所描述之抗 τ 抗體的多特異性(例如雙特異性)抗體。在一些實施例中，該受試者係患有 τ 蛋白病之個體。

【0519】 在一些實施例中，提供防止、減少或抑制 τ 蛋白聚集的方法。在一些實施例中，該方法包括防止、減少或抑制受試者中，例如受試者之腦中的 τ 蛋白聚集。在一些實施例中，該方法包括向該受試者投予如本文所描述之抗 τ 抗體或其抗原結合部分、包含如本文所描述之抗 τ 抗體的醫藥組成物，或包含如

本文所描述之抗τ抗體的多特異性(例如雙特異性)抗體。在一些實施例中，該受試者係患有τ蛋白病之個體。

【0520】 在一些實施例中，提供治療 τ 蛋白病之方法。在一些實施例中，該方法包括向患有τ蛋白病之受試者投予如本文所描述之抗τ抗體或其抗原結合部分、包含如本文所描述之抗τ抗體的醫藥組成物，或包含如本文所描述之抗τ抗體的多特異性(例如雙特異性)抗體。

【0521】 在一些實施例中，提供治療神經退化性疾病之方法。在一些實施例中，該神經退化性疾病係τ蛋白病。在一些實施例中，τ蛋白病係選自由以下組成之群的神經退化性τ蛋白病：阿茲海默氏病、原發性年齡相關τ蛋白病、進行性核上麻痹(PSP)、額顳葉性癡呆、與17位染色體相關的額顳葉性癡呆伴發帕金森氏症、嗜銀顆粒性癡呆、關島型肌萎縮側索硬化症/帕金森氏症-癡呆複合征、皮質基底核退化症、慢性創傷性腦病、克-雅二氏病、拳擊員癡呆、瀰漫型神經原纖維纏結伴鈣化、唐氏症候群、家族性英國型癡呆、家族性丹麥型癡呆、傑茨曼-斯脫司勒-史茵克氏病、球狀膠質τ蛋白病、瓜德羅普島型帕金森氏病伴發癡呆、瓜德羅普島型 PSP、哈勒沃登-施帕茨氏病、包涵體肌炎、多系統萎縮、強直性肌營養不良、神經原纖維纏結主導型癡呆、C型尼曼-皮克氏病、蒼白球-橋腦-黑質退化、帕金森氏病、皮克氏病、腦炎後帕金森氏病、朊病毒蛋白型腦部澱粉樣血管病、進行性皮質下膠質細胞增生症、亞急性硬化性全腦炎、亨廷頓氏病及僅有神經原纖維纏結之癡呆。在一些實施例中，該神經退化性τ蛋白病係阿茲海默氏病。在一些實施例中，該神經退化性τ蛋白病係額顳葉性癡呆。在一些實施例中，該神經退化性τ蛋白病係進行性核上麻痹。

【0522】 在一些實施例中，使用本文所描述之抗τ抗體(或抗原結合片段、多特異性抗體或醫藥組成物)治療阿茲海默氏病。在一些實施例中，使用抗 τ 抗體治療前驅阿茲海默氏病。在一些實施例中，使用抗τ抗體治療輕度阿茲海默氏病

(該病之早期形式)。在一些實施例中，使用抗τ抗體治療中度阿茲海默氏病(該病之中期形式)。在一些實施例中，使用抗τ抗體治療重度阿茲海默氏病(該病之晚期形式)。在一些實施例中，使用抗 τ 抗體治療早期發作性阿茲海默氏病。在一些實施例中，使用抗τ抗體治療晚期發作性阿茲海默氏病。

【0523】 在一些實施例中，待治療之受試者係人類，例如成年人類或兒童。

【0524】 在一些實施例中，該方法亦包括向該受試者投予一或多種其他治療劑。在一些實施例中，該方法包括向該受試者投予結合至澱粉樣 β 肽或防止澱粉樣 β 肽聚集之藥劑，例如抗體。在一些實施例中，該方法包括向該受試者投予抗澱粉樣 β(Aβ)抗體，包括但不限於杜卡努單抗(aducanumab)、巴匹珠單抗(bapineuzumab)、蘇蘭珠單抗(solanezumab)及甘特魯單抗(gantenerumab)。在一些實施例中，該方法包括向該受試者投予 β 位澱粉樣前驅蛋白裂解酶 1 (BACE1)抑制劑，包括但不限於維羅斯他(verubecestat)。在一些實施例中，該方法包括向該受試者投予 α-共核蛋白(α-synuclein)抗體。在一些實施例中，該方法包括向該受試者投予神經保護劑。在一些實施例中，該神經保護劑係抗膽鹼劑、多巴胺劑、麩胺酸能劑、組蛋白去乙醯化酶(HDAC)抑制劑、大麻鹼、半胱天冬酶抑制劑、褪黑激素、抗炎劑、激素(例如雌激素或孕酮)或維生素。在一些實施例中，該方法包括向該受試者投予用於治療 τ 蛋白病之認知或行為症狀的藥劑(例如抗抑鬱劑、多巴胺促效劑或抗精神病劑)。

【0525】 在一些實施例中，向受試者投予治療有效量或劑量之抗 τ 抗體。可以使用的日劑量範圍係約 0.01 mg/kg 至約 500 mg/kg，或約 0.1 mg/kg 至約 200 mg/kg，或約 1 mg/kg 至約 100 mg/kg，或約 10 mg/kg 至約 50 mg/kg。然而，劑量可能根據若干因素而變化，包括所選投藥途徑、該組成物之調配物、患者反應、病況之嚴重程度、受試者之體重及處方醫師之判斷。根據個別患者之要求，該劑量可以隨時間增加或減少。在某些情況下，患者最初給予較低劑量，接著

將劑量增加至患者耐受之有效劑量。有效劑量之確定係在熟習此項技術者之能力範圍內。

【0526】 本文所描述之抗τ抗體(或抗原結合片段、多特異性抗體或醫藥組成物)之投予途徑可以為經口、腹膜內、經皮、皮下、靜脈內、肌肉內、鞘內、吸入、表面、病灶內、直腸、支氣管內、鼻、經黏膜、腸、眼或耳遞送，或此項技術中已知之任何其他方法。在一些實施例中，該抗體係經口、靜脈內或腹膜內投予。

【0527】 共投予劑(例如抗τ抗體及另一治療劑)可以一起或分開、同時或在不同時間投予。當投予時，視需要，治療劑可以每日獨立地投予一次、兩次、三次、四次，或以更高或更低頻率投予。在一些實施例中，投予的治療劑係每日投予一次。在一些實施例中，投予的治療劑係在一或多個相同時間投予，例如以混合物投予。在一些實施例中，一或多種治療劑係以持續釋放調配物形式投予。

【0528】 在一些實施例中，抗 τ 抗體及另一治療劑係同時投予。在一些實施例中，抗τ抗體及另一治療劑係依序投予。舉例而言，在一些實施例中，先投予抗τ抗體例如約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 天或更長時間，隨後投予另一治療劑。在一些實施例中，先投予該另一治療劑例如約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100 天或更長時間，隨後投予抗τ抗體。

【0529】 在一些實施例中，向受試者投予抗τ抗體(及視情況另一治療劑)一段較長時間，例如至少 30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350 天或更長時間。

IX. 醫藥組成物及套組

【0530】 在另一態樣中，提供包含特異性結合至人類 τ 蛋白之抗體的醫藥組

成物及套組。在一些實施例中，該等醫藥組成物及套組係用於防止或減少例如受試者之腦中致病性 τ 蛋白種子形成及/或擴散。在一些實施例中，該等醫藥組成物及套組係用於治療 τ 蛋白病。

醫藥組成物

【0531】 在一些實施例中，提供包含抗 τ 抗體之醫藥組成物。在一些實施例中，該抗 τ 抗體係如以上第 III 部分中所描述之抗體(或抗原結合片段或多特異性抗體)。

【0532】 在一些實施例中，醫藥組成物包含如本文所描述之抗 τ 抗體且進一步包含一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。醫藥學上可接受之載劑包括在生理上相容且較佳不干擾或以其他方式抑制活性劑之活性的任何溶劑、分散介質或包衣劑。此項技術中熟知各種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0533】 在一些實施例中，該載劑適於靜脈內、肌肉內、經口、腹膜內、鞘內、經皮、表面或皮下投予。醫藥學上可接受之載劑可以含有一或多種用於例如使組成物穩定，或者增加或減少活性劑之吸收的生理可接受之化合物。生理上可接受之化合物可以包括例如碳水化合物，諸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或麩胱甘肽；螯合劑；低分子量蛋白質；減少活性劑之清除或水解的組成物；或者賦形劑，或其他穩定劑及/或緩衝劑。此項技術中熟知其他醫藥學上可接受之載劑及其調配物。

【0534】 本文所描述之醫藥組成物可以熟習此項技術者已知之方式，例如藉助於習知混合、溶解、製粒、製糖衣丸、乳化、囊封、包封或凍乾方法製造。以下方法及賦形劑僅為示例性的且決不作為限制。

【0535】 對於經口投予，抗 τ 抗體可以藉由與此項技術中熟知的醫藥學上可接受之載劑組合來調配。該等載劑能夠將該等化合物調配為錠劑、丸劑、糖衣丸、膠囊、乳液、親脂性及親水性懸浮液、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液

及類似物，以供待治療之患者口服。可以藉由將化合物與固體賦形劑混合，視情況研磨所得混合物，並且必要時，在添加適合的佐劑後處理顆粒混合物，以獲得錠劑或糖衣丸核心，來得到口服醫藥製劑。適合的賦形劑包括例如填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃芪膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉，及/或聚乙烯吡咯啶酮(PVP)。必要時，可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂，或者海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

【0536】 抗 τ 抗體可以調配用於藉由注射，例如藉由快速注射或連續輸注非經腸投予。對於注射，可以藉由在水性或非水性溶劑，諸如植物油或其他類似油、合成脂肪酸甘油酯、高級脂肪酸或丙二醇酯中溶解、懸浮或乳化該一或多種化合物；且必要時，添加習知添加劑，諸如增溶劑、等滲劑、懸浮劑、乳化劑、穩定劑及防腐劑將其調配成製劑。在一些實施例中，可以在水溶液中，較佳在生理上相容之緩衝液，諸如漢氏溶液(Hanks's solution)、林格氏溶液或生理食鹽水緩衝液中調配化合物。注射用調配物可以單位劑型提供於例如加有防腐劑的安瓿或多劑量容器中。該等組成物可呈諸如於油性或水性媒劑中的懸浮液、溶液或乳液的形式，且其可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。

【0537】 在一些實施例中，抗 τ 抗體係製備成於含有活性劑之固體疏水性聚合物的半滲透基質中的持續釋放、控制釋放、延長釋放、定時釋放或延遲釋放調配物形式遞送。已經確定且熟習此項技術者熟知各種類型的持續釋放材料。當前的延長釋放調配物包括膜包覆之錠劑、多顆粒或丸粒系統、使用親水性或親脂性材料之基質技術及含有成孔賦形劑的基於蠟之錠劑。取決於設計，持續釋放遞送系統可以在數小時或數天時間內，例如經 4、6、8、10、12、16、20、24 小時或更長時間釋放化合物。通常，持續釋放調配物可以使用天然存在或合成聚合物，例如聚合乙烯吡咯啶酮，諸如聚乙烯吡咯啶酮(PVP)；羧基乙烯基親

水性聚合物；疏水性及/或親水性水膠體，諸如甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素；及羧基聚甲烯製備。

【0538】 典型地，用於活體內投予之醫藥組成物係無菌的。滅菌可以根據此項技術中已知之方法，例如熱滅菌、蒸汽滅菌、無菌過濾或照射實現。

【0539】 本發明之醫藥組成物的劑量及所需藥物濃度可以取決於預期的特定用途而變化。適當投予劑量或途徑之確定係在熟習此項技術者之技能範圍內。適合劑量於以上第 VIII 部分中亦有描述。

套組

【0540】 在一些實施例中，提供包含如本文所描述(例如，如以上第 III 部分中所描述)之抗τ抗體(或抗原結合部分或多特異性抗體)的套組。在一些實施例中，該等套組係用於防止或減少例如受試者之腦中致病性τ蛋白種子形成及/或擴散。在一些實施例中，該等醫藥組成物及套組係用於治療τ蛋白病，例如神經退化性τ蛋白病。

【0541】 在一些實施例中，該套組另外包含一或多種另外的治療劑。舉例而言，在一些實施例中，該套組包含如本文所描述之抗τ抗體且進一步包含一或多種用於治療τ蛋白病之另外的治療劑。在一些實施例中，該治療劑係用於治療τ蛋白病之認知或行為症狀的藥劑(例如抗抑鬱劑、多巴胺促效劑或抗精神病劑)。在一些實施例中，該治療劑係神經保護劑(例如抗膽鹼劑、多巴胺劑、麩胺酸能劑、組蛋白去乙醯化酶(HDAC)抑制劑、大麻鹼、半胱天冬酶抑制劑、褪黑激素、抗炎劑、激素(例如雌激素或孕酮)或維生素)。在一些實施例中，該治療劑係結合至澱粉樣β肽或防止澱粉樣β肽聚集之藥劑，例如抗體。

【0542】 在一些實施例中，該套組另外包含說明材料，其含有關於實踐本文所描述之方法的指導(亦即，方案)(例如有關使用該套組治療τ蛋白病的說明書)。儘管該等說明材料典型地包含書面或印刷材料，但其不限於此。能夠儲存此類

說明書並將其傳達給終端使用者之任何媒體均涵蓋在本發明中。此類媒體包括但不限於，電子存儲媒體(例如磁盤、磁帶、盒式磁盤、晶片)、光學媒體(例如CD-ROM)及類似物。此類媒體可以包括提供此類說明材料之網際網路站點的位址。

X. 實例

【0543】 本發明將藉助於具體實例更詳細地描述。提供以下實例僅用於說明目的，且不意欲以任何方式限制本發明。

實例 1. 抗 τ 抗體之發現及篩選

【0544】 本實例描述特異性結合至多種 τ 蛋白剪接同功型且特異性結合至磷酸化人類 τ 蛋白及未磷酸化之人類 τ 蛋白的抗體之設計、產生及表徵。該等抗體亦在人類 τ 蛋白與食蟹獼猴 τ 蛋白，且在一些情況下與小鼠 τ 蛋白之間展現交叉物種反應性。

【0545】 有關抗 τ 抗體發現及篩選程序的示意性表示顯示於圖 1 中。如下文所詳述，用重組 τ 蛋白(r-Tau)及/或過度磷酸化 τ 蛋白(p-Tau)對小鼠免疫接種，收集脾細胞及淋巴細胞並提取 RNA 以產生 cDNA。隨後，藉由擴增 V 基因並在噬菌粒載體中組裝為 Fab 片段與噬菌體衣殼蛋白 pIII 的融合物形式以產生噬菌體文庫，並針對 r-Tau 進行淘選。接著產生針對 r-Tau 及 p-Tau 的重組 Fab 片段。使用 ELISA 選擇抗 τ 抗體以篩選出結合至所有人類 τ 蛋白剪接同功型 0N3R、1N3R、2N3R、0N4R、1N4R 及 2N4R 並展現與食蟹獼猴(cyno) τ 蛋白之結合的抗體。對由 ELISA 篩選得到的陽性匹配進行測序並使用該等序列產生嵌合 IgG。測試嵌合抗體純系之結合親和力及結合特徵並對高親和力抗體進行抗原決定基定位。

抗原產生

重組 τ 蛋白

【0546】 在大腸桿菌 BL21(DE3)細胞中產生全長(441 個胺基酸長度)重組 τ 蛋白(r-Tau)。表現具有 His6-Smt3 標籤之 r-Tau(圖 2A)，該標籤用於親和純化且隨後使用類泛素特異性蛋白酶 1 (Ulp1)裂解並移除。圖 2B 顯示初始及裂解產物之 SDS-PAGE 凝膠。圖 2C 顯示最終純化之 r-Tau 抗原的 SDS-PAGE 凝膠。

活體外 r-Tau 磷酸化

【0547】 藉由在室溫下，將重組 τ 蛋白(r-Tau)與 1:1 量的 PKA 及 GSK3β 於 50 mM MES (pH 6.8)、100 mM NaCl、0.5 mM EGTA、5 mM $MgCl_2$ 及 1 mM ATP 中培育 24 小時，在活體外使 r-Tau 磷酸化。接著純化磷酸化之 r-Tau 以移除激酶及內毒素。如圖 2D 中所示，確定 r-Tau 之磷酸化。

小鼠免疫接種

【0548】 用重組 τ 蛋白(r-Tau)、重組過度磷酸化 τ 蛋白(p-Tau)，或交替注射任一抗原對 NZBW 小鼠進行免疫接種。免疫接種係經由跗關節或足墊，藉由每週注射含 5-10 μg 抗原之 Ribi 或弗氏佐劑，直至到超過 10^5 之稀釋度時針對 r-Tau 或 p-Tau 之血清抗體在 ELISA 中反應，典型地持續約六至八週進行。在無佐劑存在下，經由腹膜內注射對小鼠最後一次加強免疫且在加強免疫後 3 天將其處死。收集脾以及腿及腹股溝淋巴結，藉由使其通過細胞篩網製成單細胞懸浮液，且接著在液氮中速凍脾細胞及淋巴細胞。

脾細胞及淋巴細胞中 RNA 之純化及 cDNA 之產生

【0549】 在冰上解凍來自冷凍脾細胞或淋巴細胞之細胞沈澱物並將其再懸浮於 1 mL TRIzol™中。在室溫下培育該溶液 5 分鐘，接著添加 0.2 mL 氯仿並劇烈振盪管 15 秒。在 4°C下，以 20 × g 離心各管 15 分鐘以分離各相。小心地移除無色水相，留下白色中間相及粉色氯仿相。藉由添加 0.6 mL 異丙醇，倒轉混合且接著在 4°C下以 20 × g 離心 15 分鐘來使 RNA 沈澱。丟棄上清液，且用 75%乙醇洗滌沈澱物並將其溶解於 DEPC 處理的水中。使用 SuperScript™ III 逆轉錄酶(自

Thermo Fisher 獲得)，使用製造商推薦的有關用低聚 dT 起始之方案由總 RNA 產生 cDNA。

免疫噬菌體展示文庫之產生

【0550】 使用各別小鼠生殖系基因特異性引子進行 PCR 反應以擴增 V 基因之重鏈或輕鏈可變區。利用瓊脂糖凝膠純化 PCR 產物。藉由使用 VH 產物及人類 CH1 區之 DNA 以及終端引子進行接合 PCR 反應，產生 VH-CH1 片段。藉由使用 VL 產物及人類 κ 區之 DNA 以及終端引子進行接合 PCR 反應，產生 VL-CL 片段。利用瓊脂糖凝膠純化各別片段。進行最終 PCR 反應以接合 VH-CH1 及 VL-CL 片段，且藉由瓊脂糖凝膠再次純化由此得到的編碼 Fab 之 DNA，接著用 *Sfi*I 限制性酶消化。將消化的 Fab 片段連接至經 *Sfi*I 消化的噬菌粒載體中，在 16°C 下保持隔夜，且藉由乙醇沈澱純化連接產物。使用 BTX® ECM® 630 電穿孔系統及製造商建議之參數對電感受態 TG1 大腸桿菌細胞(自 Lucigen®獲得)進行電穿孔。對於每一文庫，與 0.5 μg 連接產物/反應進行四至六次電穿孔反應。在每一電穿孔反應之後，立即用 2 mL 回收培養基(自 Lucigen®獲得)洗滌比色管並在振盪下，在 37°C下保持 1 小時來回收 TG1 細胞。添加含有 100 μg/mL 羧苄西林(carbenicillin)(2YTC)的選擇性培養基 2YT，並使 TG1 細胞生長至 OD_{600} 為約 0.5。以約 MOI 10 添加 M13K07 輔助噬菌體並在不振盪情況下，在 37°C下感染 30 分鐘，隨後在振盪下感染 30 分鐘，且接著添加 50 μg/mL 卡那黴素。振盪下，在 30°C下使細胞生長隔夜。藉由在 4°C溫度下以 8,000 rpm 離心來收集培養物並丟棄沈澱物。將 PEG/NaCl(自 Teknova 獲得)以 4% PEG 之最終濃度添加至上清液中。在冰上使噬菌體沈澱 1 小時，接著以 8,000 rpm 離心以使其沈澱。移除上清液，並將噬菌體溶解於 40 mL PBS 中。以最大速度離心溶液 10 分鐘以移除任何不溶性物質，接著藉由添加 PEG/NaCl 並在冰上培育，再次自上清液沈澱出噬菌體。再次藉由離心使噬菌體沈澱並將其懸浮於 8 mL 含 15%甘油之 PBS 中，接著

等分試樣並冷凍。

噬菌體淘選

【0551】 將噬菌體等分試樣(0.5 mL)解凍並與 0.5 mL 含 10% BSA 之 PBS 混合以阻斷。將噬菌體添加至一份 200 μL M280-抗生蛋白鏈菌素(M280SA)珠粒中並在室溫下，在輕柔旋轉下培育 1 小時。同時，將生物素化 r-Tau (r-Tau-生物素，100 pmol)添加至另一份 200 μL M280SA 珠粒中並在室溫下，在輕柔旋轉下培育 30 分鐘，接著用含 1% BSA 之 PBS (PBSA)洗滌珠粒三次，在每次洗滌之間使用磁鐵分開珠粒。接著使用磁鐵將噬菌體溶液與陰性 M280SA 珠粒分離，並將其添加至載有 r-Tau 的珠粒中。在輕柔旋轉下培育 1 小時後，用含有 0.1% BSA 和 0.05% Tween® 20 的 PBS 洗滌珠粒四次，每次洗滌持續 5 分鐘。使用 0.1 M 甘胺酸(pH 2.7)經 30 分鐘自珠粒溶離經結合噬菌體；接著用 1 M Tris (pH 7.5)中和溶離之噬菌體溶液。使用溶離之噬菌體感染 10 mL 生長至對數中期(OD_{600} 為約 0.5)之 TG1 大腸桿菌，在 37°C且不振盪情況下保持 30 分鐘，隨後在振盪下保持 30 分鐘。添加選擇性培養基(2YTC)(40 mL 體積)，並在振盪下，使培養物在 37°C 下生長 1-2 小時。此時，培養物之 OD_{600} 為 0.5 或更低，且用 MOI 為約 10 之 M13K07 輔助噬菌體感染。感染後，添加 50 μg/mL 卡那黴素且在振盪下，使培養物在 30°C 下生長隔夜。對於第二輪淘選，用 PEG/NaCl 使噬菌體沈澱一次且濃縮 20 倍，接著遵循與上述相同之方案，不過進行更嚴格的洗滌(6x PBST 洗滌 2 次，歷時 10 分鐘)。在第二輪淘選後，將經感染之 TG1 細胞鋪至 2YTCG 板(自 Teknova 獲得)上以揀選單一集落進行篩選。

經由周質表現產生 Fab

【0552】 揀選來自第二輪淘選輸出之單一集落並將其置放於含有 0.5 mL 2YTC 培養基的 96 孔深孔板中。密封該等板且振盪下，使其在 37°C生長隔夜。為誘導周質 Fab 表現，將 50 μL 隔夜培養物轉移至每孔含有 950 μL 含自誘導補

充物(自 EMD Millipore 獲得)之 2YTC 培養基的新 96 孔深孔板中。密封該等板且使其在 37°C生長隔夜。以 4,000 rpm 離心該等板 10 分鐘以使細菌沈澱且丟棄培養基。將沈澱物懸浮於 0.1 mL PPB 緩衝液(自 Teknova 獲得)且在 10°C下以 1,000 rpm 振盪一小時，之後向各孔中添加 0.3 mL 水。再振盪 30 分鐘後，以最大速度離心該等板 10 分鐘。由此得到的上清液含有可溶性粗 Fab 供篩選。

篩選結合至 r-Tau 及 p-Tau 之 Fab

【0553】 在 4°C下，用每孔 25 μL 之 0.5 μg/mL r-Tau 或 p-Tau 塗佈半量 ELISA 板(Costar™)隔夜。使用 BioTek®洗板器，用 PBST 洗滌該等板三次。接著在室溫下，用每孔 100 μL PBSA 阻斷該等板一小時。在用 PBST 洗滌三次，添加周質表現之 Fab(每孔 25 μL)並培育該等板一小時。隨後，用 PBST 洗滌該等板三次，並添加每孔 25 μL 含有 HRP 偶聯之兔抗人類 κ(自 Bethyl Laboratories 獲得)之 1:5,000 稀釋液的 PBSA。在室溫下培育該等板 30 分鐘，接著用 PBST 洗滌三次。藉由添加每孔 25 μL TMB 受質(自 Thermo Fisher 獲得)使該等板顯色並用 2N H_2SO_4 淬滅。在 BioTek®酶標儀上，在 A_{450} 下定量信號。針對 r-Tau 及 p-Tau 之信號比背景高 5 倍的孔視為陽性，且再排列來自初級培養物之純系以確定結合(藉由重複 ELISA)並對可變區測序。

篩選具有同功型及物種特異性之 Fab

【0554】 基本上如以上所描述進行 ELISA，不過使用 1 μg/mL 各重組 τ 蛋白物種且使用含 Fab 上清液之 1:1 稀釋液(在含 0.1% BSA、0.05% Tween®之 PBS 中稀釋)進行塗佈。ELISA 之結果顯示於下表 1 中，該等結果顯示 Fab 結合至食蟹獼猴 τ 蛋白及小鼠 τ 蛋白，且亦結合至磷酸化全長人類 τ 蛋白及人類 τ 蛋白同功型。

表 1. 具有人類 τ 蛋白同功型及物種特異性之 Fab 篩選

0N3R	0N4R	1N3R	1N4R	2N3R	2N4R

	A_{450}	平均值	A_{450}	平均值	A_{450}	平均值	A_{450}	平均值	A_{450}	平均值	A_{450}	平均值
1A1	1.658	1.539	2.390	2.368	2.571	2.586	2.468	2.390	2.590	2.520	2.583	2.502
	1.420		2.347		2.600		2.312		2.450		2.421	
1C7	2.472	2.403	2.660	2.658	2.704	2.696	2.731	2.688	2.775	2.747	2.735	2.734
	2.334		2.657		2.688		2.645		2.719		2.734	
1A5	1.266	1.191	2.461	2.482	2.622	2.582	2.302	2.328	2.580	2.541	2.570	2.570
	1.115		2.504		2.541		2.353		2.503		2.569	
1D10	0.331	0.323	1.211	1.186	1.505	1.486	0.967	0.939	1.467	1.462	1.541	1.472
	0.316		1.162		1.467		0.911		1.457		1.403	
1G7	0.746	0.725	2.123	1.877	2.220	2.159	1.840	1.799	2.056	2.002	2.126	2.044
	0.705		1.632		2.098		1.757		1.948		1.962	

	1-421 (2N4R)		50-441 (2N4R)		p-Tau (2N4R)		食蟹獼猴 τ 蛋白		小鼠τ蛋白	
	A_{450}	平均值	A_{450}	平均值	A_{450}	平均值	A_{450}	平均值	A_{450}	平均值
1A1	1.485	1.524	1.683	1.796	2.120	2.094	1.729	1.807	1.832	1.953
	1.563		1.910		2.067		1.886		2.074	
1C7	2.033	2.121	2.041	2.303	2.142	2.238	2.246	2.311	0.060	0.060
	2.210		2.565		2.334		2.376		0.060	
1A5	1.491	1.638	1.898	2.083	1.953	2.080	1.766	1.898	1.961	2.069
	1.786		2.267		2.207		2.030		2.176	
1D10	0.738	0.806	1.053	1.128	1.111	1.191	0.862	0.867	1.022	1.099
	0.875		1.204		1.270		0.872		1.175	
1G7	1.121	1.227	1.594	1.679	1.411	1.610	1.412	1.526	1.415	1.508
	1.332		1.764		1.809		1.641		1.601	

抗體產生

【0555】 藉由 HEK293 細胞短暫轉染，表現呈小鼠-人類嵌合抗體形式的抗 τ 抗體。利用蛋白質 A 親和層析法純化 IgG。

【0556】 圖 3 至圖 7 描繪針對人類輕鏈(免疫球蛋白 κ 可變區 4 (IGKV4)或免疫球蛋白 κ 可變區 2 (IGKV2))及重鏈(免疫球蛋白重鏈可變區 3 (IGHV3)或免疫球蛋白重鏈可變區 1(IGHV1))序列比對的抗體純系 1C7、1A1、1A5、1D10 及 1G7 之序列比對。對於比對，CDR 定義係以其序列高變性定義。

嵌合 IgG ELISA

【0557】 用 1 μg/ml 重組 τ 蛋白、p-Tau 或 τ 蛋白同功型塗佈 Nunc® MaxiSorp® 微量滴定盤。使用 BioTek®洗板器，用 PBST 洗滌該等板三次，且在室溫下，用每孔 200 μL PBSA 阻斷 1 小時。在室溫下，在各孔中培育各嵌合 IgG 抗體之連

續 4 倍稀釋液 1 小時。隨後，用 PBST 洗滌該等板三次，並添加每孔 60 μL 含有 HRP 偶聯之山羊抗人類 IgG Fc 二次抗體之 1:1,000 稀釋液的 PBSA。在室溫下培育該等板 30 分鐘，接著用 PBST 洗滌三次。藉由添加每孔 60 μL TMB 受質(自 Thermo Fisher 獲得)使該等板顯色並用 650 nm ELISA 停止溶液淬滅。使用 BioTek®酶標儀在 A_{650} 下定量信號並用 PRISM 軟體繪製結合曲線。

【0558】 圖 8 描繪 ELISA 之結果，其中測試四種嵌合 IgG 純系(純系 1A5、1C7、1G7 及 1D10)與全長人類 τ 蛋白(τ441 (2N4R))、過度磷酸化 τ441 (p-Tau)及人類 τ 蛋白之其他五種剪接同功型(τ352 (0N3R)、τ381 (1N3R)、τ410 (2N3R)、τ383 (0N4R)及 τ412 (1N4R))的結合。如圖 8 中所示，所有純系均結合至未磷酸化之全長 τ 蛋白及 p-Tau。此外，所有純系結合至其餘剪接同功型 0N3R、1N3R、2N3R、0N4R 及 1N4R。

【0559】 另外，在 ELISA 檢定中測試嵌合 IgG 純系 1A5、1C7、1G7 及 1D10 與小鼠 τ 蛋白(SEQ ID NO:6)及食蟹獼猴 τ 蛋白(SEQ ID NO:7)之交叉物種反應性。與相同，全部四個純系均展現的與食蟹獼猴 τ 蛋白之結合類似於與人類全長 τ 蛋白之結合。1A5、1G7 及 1D10 純系亦展現與小鼠 τ 蛋白之結合。亦測試該四個嵌合 IgG 純系與 C 末端截短之人類 τ 蛋白(Tau(1-421)；SEQ ID NO:4)及 N 末端截短之人類 τ 蛋白(Tau(50-441)；SEQ ID NO:5)的結合。發現所有測試純系均結合至在 SEQ ID NO:1 之胺基酸殘基 50-421 內的 τ 蛋白。

所選抗體之抗原決定基分組

【0560】 使用 FortéBio® Octet® RED384 儀器，使用 FortéBio®抗生蛋白鏈菌素生物感測器進行抗原決定基分組檢定。在動力學緩衝液(自 FortéBio®獲得)中將生物素化重組 τ 蛋白稀釋至 2 μg/mL 濃度並將其捕捉於個別生物感測器上，保持 1 分鐘。接著在動力學緩衝液中保持 1 分鐘以確定基線。將經裝載之生物感測器浸入 10 μg/mL 第一嵌合 IgG 抗體中直至信號飽和，隨後將其浸入 1 μg/mL 第二

抗體中。第二抗體之結合針對在無第一抗體存在下之總結合正規化。

【0561】 分組檢定之結果概述於下表 2 中，結果顯示純系 1A5、1G7 及 1D10 分組在一起，而純系 1C7 屬於單獨組。

表 2. 嵌合 IgG 純系之抗原決定基分組

	1C7	1A5	1G7	1D10
1C7	0.03	0.88	0.84	0.82
1A5	0.70	-0.13	-0.10	-0.35
1G7	0.85	-0.04	-0.03	-0.12
1D10	0.88	-0.07	0.12	-0.05
Ab107	1.00	1.00	1.00	1.00

所選抗 τ 抗體之 Biacore 評估

【0562】 使用 Biacore™ T200 儀器，藉由表面電漿子共振測定嵌合 IgG 抗體 1C7、1A1、1A5、1D10 及 1G7 對重組 τ 蛋白之親和力。Biacore™ S 系列 CM5 感測器晶片用單株小鼠抗人類 IgG(Fc)抗體(來自 GE Healthcare 之人類抗體捕捉套組)固定。將 1 μg/mL 抗體捕捉於各流槽上，保持 1 分鐘，並以 30 μL/min 流速注入重組 τ 蛋白之連續 3 倍稀釋液。藉由 3 分鐘締合及 10 分鐘解離分析各樣品。在每次注射後，使用 3M $MgCl_2$ 使晶片再生。藉由用以類似密度捕捉不相關 IgG 之流槽減去 RU 來校正結合反應。使用同時擬合 k_{on} 及 k_{off} 之 1:1 朗謬爾模型(Languir model)進行動力學分析。

【0563】 如圖 9A 至 9E 中所示，純系 1C7、1A1、1A5、1D10 及 1G7 皆展現較快締合速率及極慢的解離速率，與對重組 τ 蛋白之親和力較強相符。

【0564】 下表 3 顯示出純系 1C7、1A5、1G7、1A1 及 1D10 之結合特性，包括如藉由 Biacore 所量測的其對重組人類 τ 蛋白的亞奈莫耳濃度親和力、其對食蟹獼猴及小鼠 τ 蛋白之結合特異性以及各抗體所識別的一或多個抗原決定基。

表 3. 抗體純系之結合特性

純系	結合至食蟹獼猴 τ 蛋白(是/否)	結合至小鼠 τ 蛋白(是/否)	對 r-Tau 之親和力(nM)	抗體識別之抗原決定基

純系	結合至食蟹獼猴τ蛋白(是/否)	結合至小鼠τ蛋白(是/否)	對 r-Tau 之親和力(nM)	抗體識別之抗原決定基
1C7	是	否	0.20	111-125
1A5	是	是	0.20	256-270 及 346-360
1G7	是	是	0.10	256-270 及 346-360
1A1	是	是	0.02	256-270 及 346-360
1D10	是	是	0.20	256-270 及 346-360

使用肽微陣列進行之抗原決定基定位

【0565】 將全長人類τ蛋白(由微管相關蛋白τ蛋白同功型2基因(*MAPT*)編碼，胺基酸序列NCBI參考序列編號NP_005901.2，SEQ ID NO:1，變異體名稱「2N4R」)分成15個胺基酸之肽，偏移5個胺基酸(10個胺基酸重疊)。合成肽並一式三份將其共價連接至二氧化矽載片(自JPT Technologies, Berlin, Germany獲得)且斑點大小為0.5 mm。在補充有0.05% Tween® 20的含3%牛血清白蛋白之Tris緩衝生理食鹽水(10 mM Tris，pH 7.5，150 mM NaCl)(3% BSA-TBST)中將嵌合IgG抗體稀釋至5 μg/mL濃度。如PepStar™使用者手冊(JPT Technologies)中所描述，在室溫下使稀釋之抗體結合至印在載片上之肽，保持2小時。在充分洗滌(用TBST洗滌5次，每次5分鐘)後，將載片與二次抗體山羊抗人類IgG(Alexa Fluor® 568偶聯物，1 μg/mL於3% BSA-TBST中)一起在室溫下培育1小時。在充分洗滌(用TBST洗滌5次，每次5分鐘，接著用超純水洗滌5次，每次5分鐘)後，使載片乾燥隔夜並使用 Opera Phenix™系統在 568 nm 通道中獲取圖像。使用自 JPT Technologies獲得的Galviewer軟體以及ImageJ軟體，且對照人類IgG用作標誌，比對圖像與肽陣列定義文件。

【0566】 抗原決定基定位結果顯示於下圖10及表12中。圖10A描繪純系1C7結合至對應於SEQ ID NO:1之殘基111-125的肽，表明殘基111-125足以使抗體結合至τ蛋白。圖10B顯示1A1結合至對應於SEQ ID NO:1之殘基251-265及殘基256-270的肽，且最強結合出現在殘基256-270內，表明殘基251-265或殘

基 256-270 足以使抗體結合至 τ 蛋白。圖 10C 亦顯示 1A1 結合至對應於 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 的肽，表明殘基 346-360 足以使抗體結合至 τ 蛋白。純系 1A5、1G7 及 1D10 顯示於純系 1A1 一致的肽結合譜。

抗原決定基確證及磷酸化研究

【0567】 合成對應於微陣列上之初始結合位點的肽且其包括關於磷酸絲胺酸抗原決定基之所有列舉。合成具有生物素化 N 末端及 C 末端醯胺之肽。純化肽且藉由質譜法確證。接著將自每孔 250 ng 各肽半數連續稀釋之肽結合至塗有抗生蛋白鏈菌素之板。測試於 5% BSA TBST 中之 1 μg/mL 抗體結合，隨後洗滌並用山羊抗人類 HRP 進行偵測(如以上在「嵌合 IgG ELISA」部分中所描述)。

【0568】 圖 11 顯示有關純系 1A1、1A5、1D10 及 1G7 之抗原決定基確證及磷酸化研究之結果。對於抗原決定基 251-270，量測抗體與未磷酸化 PDLKNVKSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO:36)肽、在 Ser258 或 Ser262 處磷酸化之 PDLKNVKSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO:36)肽，或在 Ser258 及 Ser262 處磷酸化之 PDLKNVKSKIGSTENLKHQP (SEQ ID NO:36)肽的結合。參看圖 11，上圖。1A1、1A5、1D10 及 1G7 抗體均展現出於未磷酸化肽之較強結合，證實該等抗體識別 251-270 抗原決定基。另外，1A1、1A5、1D10 及 1G7 抗體均展現與至少一種單磷酸化肽之較強結合。1A1 亦展現與在 Ser258 及 Ser262 處磷酸化之肽的較強結合。

【0569】 對於抗原決定基 346-360，量測抗體與未磷酸化 FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID NO:38)肽、在 Ser352 或 Ser356 處磷酸化之 FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID NO:38)肽，或在 Ser352 及 Ser356 處磷酸化之 FKDRVQSKIGSLDNI (SEQ ID NO:38)肽的結合。參看圖 11，下圖。1A1、1A5、1D10 及 1G7 抗體均展現出於未磷酸化肽之較強結合，證實該等抗體識別 346-360 抗原決定基。另外，1A1 抗體展現於各單磷酸化肽之較強結合，而 1G7 抗體展

現於一種單磷酸化肽(pSer352)之較強結合。

實例 2. 抗 τ 抗體之功能表征

【0570】 本實例說明如本文所描述之抗 τ 抗體能夠結合至對照及阿茲海默氏病腦溶解產物樣品中之可溶性 τ 蛋白，且該等抗體藉由人腦溶解產物抑制 τ 蛋白種子形成。

人腦溶解產物結合

【0571】 對照及阿茲海默氏病腦樣品係自 Banner Health®獲得。將樣品切片且在 2 mL 管及組織破碎儀(在 25/s 下 3 分鐘×2)中，使用 3 mm 珠粒將一個約 30 mg 的切片於五體積(w/v)冷 PBS(含蛋白酶及磷酸酶抑制劑)中均質化。接著，在 4°C 下以 3,000 × g 離心所得溶解產物 10 分鐘並收集作為可溶性部分之上清液。根據製造商之方案進行 Pierce™ BCA 蛋白質檢定及人 τ 蛋白 ELISA(自 Life Technologies 獲得)以分別測定總蛋白質及總 τ 蛋白含量。

【0572】 如以上實例 1 中所描述，使用嵌合 IgG 抗體 1C7 及 1A1 進行 ELISA，不過在 4°C下用 50 μL 含有 100 ng/mL 總 τ 蛋白之可溶性腦溶解產物於 PBS(含蛋白酶及磷酸酶抑制劑)中之稀釋液塗佈隔夜。如下表 4 中所示，抗體純系 1C7 及 1A1 能夠在測試的兩種抗體濃度(0.5 及 5 nM)下結合自對照及阿茲海默氏病腦組織獲得的溶解產物樣品中之可溶性 τ 蛋白。使用抗 RSV 抗體作為陰性對照。

表 4. 結合至對照及阿茲海默氏病樣品中之可溶性 τ 蛋白

	nM	對照			AD		
對照	0.5	0.147	0.106	0.108	0.108	0.117	0.115
	5	0.151	0.107	0.110	0.108	0.107	0.117
1C7	0.5	2.724	2.565	2.614	2.602	2.450	2.568
	5	2.708	2.682	2.696	2.696	2.579	2.728
1A1	0.5	2.208	1.687	1.772	1.769	1.695	1.738
	5	2.734	2.576	2.567	2.513	2.535	2.697

τ 蛋白種子形成檢定

【0573】 如下所描述，分析嵌合 IgG 抗體 1A1 及 1C7 藉由人腦溶解產物抑制

τ蛋白種子形成之能力。有關實驗設計之簡要綜述顯示於圖 12A 中。

【0574】 將 FRET 感測器細胞(Tau RD P301S FRET 生物感測器，目錄號：CRL-3275™，自 ATCC®獲得)以於每孔 100 μL 補充有 10% HI-FBS (目錄號：10082-147)、1× MEM 非必需胺基酸溶液(目錄號：11-140-050)、1 mM 丙酮酸鈉(目錄號：11-360-070)及 1×青黴素-鏈黴素-麩醯胺酸(目錄號：10-378-016)之 DMEM (高葡萄糖 DMEM (目錄號：11-965-092) (全部自 Thermo Fisher Scientific™獲得)中每孔 30,000 個之密度塗鋪於塗有聚 D-離胺酸(PDL)之 96 孔板(Corning® BioCoat™ 聚 D-離胺酸多孔板，目錄號：356640，自 Thermo Fisher Scientific™獲得)上，並在 37°C及 5% CO_2 濃度下培養。塗鋪細胞之後 4-5 小時，使用 Lipofectamine® 2000 共轉染含有人類 τ 蛋白之蛋白質種子及抗 τ 抗體。在每個孔中，在 25 μl Opti-MEM™ (目錄號：31-985-088，自 Thermo Fisher Scientific™獲得)中稀釋含 1 μg 總蛋白質(約 0.2 ng τ 蛋白)的來自阿茲海默氏病(AD)患者腦組織或年齡相配之健康對照腦組織(自 Banner Health®獲得且使用與以上關於 ELISA 所描述相同的方案製備)的可溶於 PBS 之部分，以及抗 τ 抗體或對照抗 RSV 抗體(2 μg)，並在 37°C下培育 20 分鐘。接著，將含 0.5 μl Lipofecatmine® 2000(目錄號：11-668-019，自 Thermo Fisher Scientific™獲得)的 25 μL Opti-MEM™添加至蛋白質-抗體混合物中且再在室溫下培育 10 分鐘。隨後，用轉染混合物(每孔 50 μL 含蛋白質種子(1 μg 總蛋白質)之 Opti-MEM™、抗體(2 μg)及 Lipofectamine® 2000 (0.5 μl))完全更換 FRET 感測器細胞之 DMEM，並將 FRET 感測器細胞在 37°C及 5% CO_2 濃度下保持 24 小時。接著，在室溫下，將在存在或不存在抗體下經蛋白質種子轉染之 FRET 感測器細胞固定於含 4% PFA (目錄號：15714-S，Electron Microscopy Sciences)及 4%蔗糖(目錄號：S5-3，自 Thermo Fisher Scientific™獲得)之 1× PBS (目錄號：P0191, Teknova)中，保持 15 分鐘，隨後用 1× PBS 洗滌 4 次。

【0575】 對於 FRET 定量，使用 Opera Phenix High™內含物篩選系統(Content

Screening System)(自 PerkinElmer®獲得)獲取固定之 FRET 感測器細胞(典型地為每孔約 10,000 個細胞)的圖像，並使用 Harmony®軟體(自 PerkinElmer®獲得)對圖像定量。為獲取 FRET 圖像，使用內置式 CFP/YFP FRET 獲取方案(在 425 nm 下激發，在 435-480 nm 下供體發射，且在 500-550 nm 下受體發射)及處於非共聚焦模式的水浸 20×物鏡(NA=1.0)。FRET 強度定義為每個像素中受體螢光度與供體螢光度之比率(FRET=受體/供體)。接著計算每個細胞之平均 FRET 強度且生成在各條件(例如在無抗體下經 AD 患者腦組織溶解產物轉染之細胞)下顯示平均 FRET 強度分佈(每個細胞)之直方圖。確定 FRET 陽性細胞之臨限值設定為無抗體下經健康對照腦組織溶解產物轉染之 FRET 感測器細胞的最高平均 FRET 值周圍(典型的平均 FRET 強度大於 2.5 或 2.6)。對 FRET 陽性細胞之 FRET 信號積分(iFRET：積分 FRET)並藉由每孔所有細胞之積分 FRET 強度正規化。

【0576】 如圖 12B 中所示，預培育抗 τ 抗體純系 1A1 及 1C7 與腦溶解產物使 τ 蛋白種子形成及聚集受到抑制。

藥物動力學研究

【0577】 對野生型 6-8 週齡雄性 C57Bl6 小鼠(n=3 隻/組)靜脈內給與 10 mg/kg 抗體(1A1 或 1C7)。在給藥後 30 分鐘、1 天、4 天及 7 天經頜下抽血獲取活體血液。將血液收集於 EDTA 血漿管中並以 14,000 rpm 離心 5 分鐘。接著分離血漿以進行後續藥物動力學分析。

【0578】 使用普通人類 IgG 檢定(MSD 人類 IgG 套組#K150JLD-4)，遵循製造商之方案定量抗體濃度。簡言之，用 MSD 阻斷劑 A 阻斷該等板 30 分鐘並使用 Hamilton Nimbus 液體處理器，一式兩份將經稀釋之血漿樣品(1:2500)添加至經阻斷之板中。亦分析同一板上之給藥溶液以確定正確劑量。使用四參數邏輯斯蒂回歸(four-parameter logistic regression)擬合標準曲線 0.78 – 200 ng/mL IgG。如圖 13 及下表 5 中所示，1A1 及 1C7 在預期之 IgG 範圍內展現活體內藥物動力學特

性且不顯示任何脫靶清除作用。

表 5

抗體	劑量(mg/kg)	小鼠	CL (mL/天/kg)	$t_{1/2}$ (天)
抗 RSV	10	野生型	7.62	8.06
抗 τ^{1A1}	10	野生型	3.13	16.7
抗 τ^{1C7}	10	野生型	4.59	9.33

【0579】 另外，亦遵循與上述相同之實驗方案，不過在 1 小時、1 天、4 天及 7 天時取得活體血液來量測另外的抗 τ 純系之血漿藥物動力學特性(表 6 以及圖 26A 及 26B)。

表 6

抗體	同型	劑量 (mg/kg)	時間點(小時)	n/組	年齡	性別
抗 RSV	hIgG1 LALAPG	10	1h、1d、4d、7d	3	14 w	F
具有 SEQ ID NO:604 之輕鏈及 SEQ ID NO:602 之重鏈的純系	hIgG1	10	1h、1d、4d、7d	3	14 w	F
具有 SEQ ID NO:616 之輕鏈及 SEQ ID NO:602 之重鏈的純系	hIgG1	10	1h、1d、4d、7d	3	14 w	F
具有 SEQ ID NO:463 之輕鏈及 SEQ ID NO:602 之重鏈的純系	hIgG1	10	1h、1d、4d、7d	3	14 w	F
具有 SEQ ID NO:463 之輕鏈及 SEQ ID NO:603 之重鏈的純系	hIgG1	10	1h、1d、4d、7d	3	14 w	F
ch17G2.A1	hIgG1	10	1h、1d、4d、7d	3	14 w	F

實例 3. 嵌合 IgG 抗體 1C7 之精確抗原決定基定位

【0580】 本實例描述抗體 1C7 之精確抗原決定基定位，由此揭露殘基 L114 及 E115 為抗原決定基中之關鍵殘基。

精確抗原決定基定位

【0581】 將全長野生型 τ 蛋白及具有單丙胺酸突變之變異體以基因方式與 C 末端截短之噬菌體衣殼蛋白 P3 融合且展示於噬菌體粒子上。為進行噬菌體 ELISA，在 4°C下將 60 μL 含 1 μg/mL 抗 τ 抗體之 PBS 塗佈於 maxi-sorp 96 孔板

上隔夜。次日，用 PBST 洗滌該板且在室溫下用 ELISA 緩衝液(含 0.5% BSA 之 PBS)阻斷 1 小時。在 ELISA 緩衝液中稀釋新鮮製備的噬菌體粒子且在室溫下將其於板上培育 1 小時。洗滌該板且接著添加 HRP 偶聯之抗 M13 單株偶聯物(GE 27942101)，在室溫下再保持一小時。充分洗滌後，用每孔 60 μL TMB 單組分受質使板顯色且當顏色完全顯現(典型地 1-5 分鐘)時，用每孔 60 μL 之 650 nm 停止溶液停止顯色。以結合信號與來自全長 τ 蛋白之信號的比率計算與各截短之 τ 蛋白形式之結合的百分比。

【0582】 精確抗原決定基定位之結果顯示於圖 14A 及 14B 中。全長野生型 τ 蛋白(SEQ ID NO:1)在 L114 及 E115 處之丙胺酸突變消除了抗體 1C7 與各別突變 τ 蛋白之結合(圖 14A 中之框圖)。如由 myc 標籤結合所指示，L114A 及 E115A 突變不影響蛋白質表現。

實例 4. 嵌合 IgG 純系 1C7 及 1A1 於小鼠中之活體內劑量研究

【0583】 本實例描述在小鼠中之抗體劑量研究。

小鼠免疫接種

【0584】 使用來自 PS19 系的過度表現人類 τ 蛋白之小鼠評價嵌合 IgG 純系 1C7 及 1A1 之靶接合。此轉殖基因模型帶有微管相關蛋白 τ 蛋白之 T34 同功型，該同功型具有一個 N 末端插入序列及全部由小鼠朊蛋白啟動子驅動的四個編碼人 P301S 突變之微管結合重複序列(1N4R)。自 Jackson Laboratory 獲得雌性或雄性半合小鼠(2-4 個月大)。對其靜脈內(35mg/kg)或腹膜內(50 mg/kg)注射對照 IgG、嵌合 IgG 純系 1C7 或嵌合 IgG 純系 1A1。經由頜下靜脈收集活體血液。注射後 2 或 7 天，用 Avertin 使小鼠深度麻醉並經由心臟內穿刺收集血液，並藉由以 13,000 RPM 離心 10 分鐘進行加工以分離出血漿。此外，經由大池收集腦脊髓液(CSF)並目測檢查潛在的血液污染情況。在穿心臟灌注冰冷的 PBS 後，取出腦組織並急速冷凍。

製備腦(例如海馬體)成分

【0585】 遵循先前公開之方法且略加修改，製備來自腦組織之可溶性蛋白質提取物。簡言之，對腦組織(或再分割之海馬體)稱重並使用 Qiagen 組織破碎儀，在 9 體積高鹽緩衝液(補充有蛋白酶及磷酸酶抑制劑的再組裝(RAB)緩衝液)中均質化。均質化之溶解產物以 100,000 × g 離心 30 分鐘並保存上清液作為「可溶性部分」。再在 RIPA 緩衝液中對沈澱物均質化以分析清潔劑可溶部分。使用 BCA 檢定(Pierce)量測總蛋白質含量。

結合至 τ 蛋白之抗體的 ELISA 量測

總 τ 蛋白

【0586】 遵照製造商之方案使用可商購的用於人類 τ 蛋白之 MSD 套組，或使用小鼠單株抗體 HT7 捕捉 τ 蛋白且以生物素化 BT2 抗體作為偵測抗體的內部開發之 ELISA 量測來自 PS19 小鼠腦、血漿及 CSF 之總人類 τ 蛋白。簡言之，將 2 μg/mL PBS 稀釋之 HT7 塗佈於 384 孔 ELISA 板上，在 4°C下保持隔夜。次日，用 TBS-T 洗滌板並將 2 μg/mL 腦溶解產物、經稀釋之血漿或經稀釋之 CSF 添加至板中且在 4°C下培育板隔夜。次日，洗滌板並添加 0.5 μg/mL 偵測抗體生物素化之 BT2，保持 15 分鐘。使用 1:10000- 1:20000 之抗生蛋白鏈菌素 HRP 進行偵測。

經結合 τ 蛋白

【0587】 使用改良的以上方案量測結合至治療性嵌合 IgG 純系 1C7 及 1A1 的 τ 蛋白。簡言之，如上文所述塗板並添加樣品。培育樣品後，洗滌板並以 1:5000 添加抗人類 HRP 以偵測抗體結合之 τ 蛋白。由結合至腦溶解產物、血漿或 CSF 中之 τ 蛋白的人類 IgG 之存在將可能發現陽性信號。

游離 τ 蛋白

【0588】 使用改良的上述總 τ 蛋白檢定量測游離 τ 蛋白。簡言之，如上文所述

塗板並添加樣品。對於量測游離τ蛋白，產生該治療性抗體之生物素化形式並用作偵測抗體。由於生物素化抗體之結合位點與治療性抗體相同，故僅游離τ蛋白會產生陽性信號，因為結合至治療性抗體之τ蛋白結合位點已被堵塞。使用抗生蛋白鏈菌素 HRP 作為二次抗體。生成每一抗體對之標準曲線以內插τ蛋白值。所有值均以 nM 為單位報導且腦τ蛋白針對總腦蛋白質正規化。

【0589】 圖 15A-15D 描繪有關嵌合 IgG 純系 1C7 及 1A1 在 PS19τ轉殖基因小鼠中之 7 天靶接合研究的結果。圖 15A 略述血漿研究。在注射後，在基線時以及給藥後 2 天(2d)、4 天(4d)及 7 天(7d)收集血漿樣品。圖 15B 示出，相較於陰性對照或基準抗τ純系(Ab306 或 Ab017)，嵌合 IgG 純系 1A1 及 1C7 均在血漿中具有預期之 PK。圖 15C 示出，血漿總τ蛋白含量在給藥後 2 天增加且在給藥後至少 7 天仍保持較高含量。圖 15D 示出，經結合τ蛋白含量在給藥後亦增加且此效應在 1C7 純系中仍持續。

【0590】 圖 16A-16G 描繪有關嵌合 IgG 純系 1C7 在 PS19τ轉殖基因小鼠中之 2 天靶接合研究的結果。圖 16A 略述血漿及腦研究。在基線時收集血漿樣品且在給藥後 2 天(2d)收集末梢 CSF。圖 16B-16D 示出，相較於陰性對照或基準抗τ抗體 Ab017，嵌合 IgG 純系 1C7 在血漿及腦中具有預期之 PK。圖 16E 及 16F 示出，在給藥後 2 天，嵌合 IgG 純系 1C7 及基準抗τ抗體 Ab017 使血漿總τ蛋白含量(圖 16E)及經結合τ蛋白含量(圖 16F)顯著增加。圖 16G 示出，如在給藥後 2 天，觀察到 CSF 中經結合τ蛋白增加所指示，嵌合 IgG 純系 1C7 亦結合至 CNS 中之τ蛋白。

AD 患者腦脊髓液(CSF)免疫沈澱

【0591】 患者 CSF 係購自 PrecisionMed。在 24°C下，在 2% BSA 中阻斷蛋白質 A 珠粒(SureBeads; Bio-Rad) 1 小時且接著在 TBST 中洗滌三次。在與抗體一起培育之前，將 Tween® 20 (0.02%)及不含 EDTA 之完全蛋白酶抑制劑(Roche)添加

至 CSF 中。將 CSF (50 μL)與 2 μg 抗體一起在 4°C下培育 1 小時。接著，將 CSF/抗體混合物添加至 100 μL 經阻斷/洗滌之珠粒中並在 4°C下培育 18 小時。收集未結合之部分並用 1 mL 洗滌緩衝液(50 mM Tris pH7、100 mM NaCl、0.5% TritonX-100)洗滌三次，隨後用 1 mL PBS 洗滌一次。接著，藉由與 45 μL 溶離緩衝液(Pierce)一起培育 10 分鐘來溶離經結合部分並藉由添加 5 μL Tris 緩衝液(pH 8.8)進行中和。

【0592】 如圖 17 中所示，利用 ELISA 量測未結合(▲)及經結合(●)τ蛋白且每個點表示唯一患者(n=3)且線指示該等值之平均值。虛線表示 ELISA 檢定之定量下限(LLOQ)。嵌合 IgG 純系 1C7 及基準抗τ抗體 Ab017 能夠自阿茲海默氏病(AD)患者 CSF 下拉τ蛋白，而抗τ 1A1 則不能，表明抗體 1A1 之抗原決定基不存在或不可接近 CSFτ蛋白。

實例 5. 鼠類抗τ抗體 1C7 之人類化鼠類抗體及親和力成熟抗體發現及篩選

【0593】 本實例說明鼠類抗τ抗體 1C7 之人類化及親和力成熟抗體的設計、產生及表徵。

材料及方法

【0594】 殘基編號係根據 Kabat (Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))。

高變區直接移植至受體人類共同構架上

【0595】 評估在鼠類抗τ抗體 1C7(mu1C7)人類化期間構築的呈 IgG 形式之變異體。將來自 mu1C7 之 VL 及 VH 區與人類 VL κ IV(VL_{KIV})及人類 VH 亞群 III (VH_{III})共同序列比對。來自 mu1C7 之高變區(HVR)經工程改造至 VL_{KIV} 及 VH_{III} 受體構架中以產生 CDR 移植變異體。將來自 mu1C7 VL 區之位置 24-34 (L1)、50-56 (L2)及 89-97 (L3)移植至 VL_{KIV} 中。將來自 mu1C7 VH 區之位置 26-35 (H1)、

50-65 (H2)及 93-102 (H3)移植至 VH_{III} 中(圖 3)。HVR 定義係根據其序列高變性(Wu 及 Kabat, *J. Exp. Med.* 132:211-250, 1970)、其結構位置(Chothia 及 Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917, 1987)及其參與抗原-抗體接觸(MacCallum 等人, *J. Mol. Biol.* 262: 732-745, 1996)來定義。為了評價可能很重要之構架 Vernier 位置，使選定之 Vernier 位置回復突變成鼠類序列。Vernier 位置包括 VH 中之 S49 及 S75。合成四種不同形式之 VH 序列(來自 Integrated DNA Technologies (IDT)之 gblocks)並將其選殖至哺乳動物表現載體中。產生四種不同的人類化移植變異體(v1、v2、v3 及 v4)並利用表面電漿子共振(SPR)分析進行評價。

親和力成熟

【0596】 本研究中所用的噬菌粒係由處於單個 Lac 啟動子控制下的 2 個開放閱讀框組成的單價 Fab-g3 展示載體。第一個開放閱讀框由 OmpA 信號序列與受體輕鏈之 VL 及 CL 結構域之融合物而組成，且第二個開放閱讀框由 PelB 信號序列與受體重鏈之 VH 及 CH1 結構域之融合物，後接 C 末端截短之噬菌體衣殼蛋白 P3 組成。產生 CDR 移植變異體(hu1C7.v2)作為 Fab 展示於噬菌體上。

【0597】 為了提高親和力，產生總計十三個在高變區中含有變化的噬菌體文庫(參見表 7)。使用 Kunkel 突變誘發技術在選定之隨機區域引入序列多樣性。對於 NNK 隨機化文庫，使用編碼 NNK 之寡核苷酸，一次一個使高變區中各位置完全隨機變為所有可能的 20 個胺基酸。彙集位於同一高變區中之位置的寡聚物並對於每一 CDR 環，產生一個文庫。對於軟性隨機化文庫，藉由使用具有含 70%在野生型序列中所見之鹼基及 10%在各位置處的其他三個鹼基中之每一個之混合物的寡聚核苷酸，以 50%突變率保持高變區中之位置。由此允許使靶區域中之多個殘基同時隨機突變。

表 7

文庫	隨機突變區域
1	L1.NNK

文庫	隨機突變區域
2	L2.NNK
3	L3.NNK
4	H1.NNK
5	H2.NNK
6	H3.NNK
7	L1.soft
8	L2.soft
9	L3.soft
10	H1.soft
11	H2.soft
12	H3.soft
13	L3.soft_H3.soft

產生噬菌體文庫

【0598】 在37°C下，使設計用於將多樣性引入各高變區中的寡核苷酸在含660 ng寡核苷酸、50 mM Tris pH 7.5、10 mM $MgCl_2$、1 mM ATP、20 mM DTT及5 U聚核苷酸激酶之20 μL反應物中獨立地磷酸化1小時。將2 μL磷酸化寡核苷酸反應物添加至含500 ng Kunkel模板之50 mM Tris pH 7.5、10 mM $MgCl_2$中，最終體積為25 μL。混合物在90°C下黏著1分鐘，在50°C下黏著3分鐘且接著在冰上冷卻。接著，在室溫下，藉由添加0.5 μL 10 mM ATP、0.5 μL 10 mM dNTP (dATP、dCTP、dGTP及dTTP各10 mM)、1 μL 100 mM DTT、1 μL 10X TM緩衝液(0.5 M Tris pH 7.5、0.1 M $MgCl_2$)、80 U T4連接酶及4 U T7聚合酶填充黏著之模板，保持2小時，總體積為30 μL。該等經填充且連接之產物接著分別轉型至XL1-blue細胞中。在37°C下，使該等文庫在10 mL SOC培養基中復原1小時。添加羧苄西林(50 μg/mL)及M13/KO7輔助噬菌體(MOI 10)。在37°C下再培育培養物30分鐘，將其轉移至500 mL含50 μg/mL羧苄西林及50 μg/mL卡那黴素之2YT中並在30°C下生長隔夜。

噬菌體選擇

【0599】 使用磺基-NHS-LC-生物素(Thermo Scientific)，經由游離胺使重組τ蛋白(r-Tau)生物素化。對於生物素化反應，在PBS中使用3倍莫耳過量之生物

素試劑。反應之後在 PBS 中進行充分透析。

【0600】 自細胞培養物上清液收集噬菌體並將其懸浮於含 1% BSA 之 PBS 中。將噬菌體文庫與生物素化 τ 蛋白一起在室溫下培育且接著將結合至生物素-r-Tau 之噬菌體捕捉於 Dynabeads M-280 抗生蛋白鏈菌素上，保持 5 分鐘。用含 0.05 % Tween 20 (PBST)之 PBS 充分洗滌珠粒並藉由將該等孔與 100 mM 甘胺酸(pH 2.7)一起培育 15 分鐘來溶離經結合噬菌體。用 1.5 M Tris pH 8.8 中和經溶離之噬菌體，使用 TG1 細胞和 M13/KO7 輔助噬菌體擴增，並使其在 37°C下於 2YT、50 μg/mL 羧苄西林及 50 μg/mL 卡那黴素中生長隔夜。將自抗原固定珠粒溶離之噬菌體的力價與自不含抗原之珠粒回收的噬菌體之力價相比較以評估富集情況。藉由降低結合期間生物素-r-Tau 之濃度(自 10 nM 至 0.1 nM)及增加與 1 μM 未標記 r-Tau 溶液之競爭時間(在室溫下自 0 至 2 小時)來增加選擇嚴格度。

變異體之 SPR 評估

【0601】 藉由 293 短暫轉染，表現呈 IgG 形式的鼠類抗 τ 抗體 1C7 之人類化變異體(hu1C7 變異體)。利用蛋白質 A 親和層析法純化 IgG。使用 Biacore™ T200 儀器，藉由表面電漿子共振測定各 hu1C7 IgG 變異體對 r-Tau 之親和力。Biacore™ S 系列 CM5 感測器晶片用單株小鼠抗人類 IgG(Fc)抗體(來自 GE Healthcare 之人類抗體捕捉套組)固定。以 30 μL/min 之流速注入各 hu1C7 變異體之連續 3 倍稀釋液。藉由 3 分鐘締合及 10 分鐘解離分析各樣品。在每次注射後，使用 3M $MgCl_2$ 使晶片再生。藉由用以類似密度捕捉不相關 IgG 之流槽減去 RU 來校正結合反應。使用同時擬合 k_{on} 及 k_{off} 之 1:1 朗謬爾模型進行動力學分析。

結果與討論

1C7 之人類化

【0602】 用於使鼠類抗 τ 抗體 1C7 人類化之人類受體構架係基於人類 VL κ IV 共同(VL_{KIV})序列及人類 VHIII 共同(VH_{III})序列。將鼠類抗 τ 抗體 1C7 之 VL 及

VH 區與人類 VL_{KIV} 及 VH_{III} 結構域相比對；鑑別高變區並將其移植至人類受體構架中以產生 hu1C7 變異體(圖 3)。嵌合鼠類抗 τ 抗體 1C7 以 0.8 nM 之單價親和力結合至 r-Tau。人類化 1C7 變異體顯示出與 r-Tau 的弱兩倍之結合且親和力為約 1.6 nM (表 8)。

表 8.人類化 1C7 純系之結合動力學的概述

	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
1C7.IgG	8.6E+05	7.3E-04	0.8
hu1C7.v1	7.2E+05	1.3E-03	1.8
hu1C7.v2 (S49A)	7.6E+05	1.1E-03	1.5
hu1C7.v3 (S75A)	7.3E+05	1.2E-03	1.7
hu1C7.v4 (S49A, S75A)	6.6E+05	1.1E-03	1.8

親和力成熟

【0603】 研究親和力成熟文庫旨在發現使用在重鏈中含 Vernier 位置(S49A)之 hu1C7.v2 構架的進一步改良。使用 Kunkle 突變誘發技術使各高變區隨機突變(總計 13 個文庫，有 6 個 NNK 文庫及 7 個軟性隨機突變文庫；表 7)。在溶液中利用生物素化 r-Tau 淘選親和力成熟文庫 4 輪。藉由降低生物素-r-Tau 之濃度(自 10 至 0.1 nM)及增加與 1 μM 未標記 r-Tau 之競爭時間(在室溫下自 0 至 2 小時)，逐漸增加選擇嚴格度。觀察 L1、L3、H1 及 H3 文庫之顯著富集情況。

【0604】 揀選來自最後一輪之純系進行 DNA 序列分析。鑑別各 CDR 中之序列變化(表 9A)。藉由 293 短暫轉染產生呈 IgG 形式的所選純系及另外的組合變異體。使用 Biacore™評價結合親和力。觀察到親和力改善之變異體的解離速率改善五倍至十倍。所有變異體均顯示與 r-Tau 的兩位數至三位數皮莫耳濃度親和力(表 10A)。

表 9A. 來自親和力成熟變異體之 CDR-H1、CDR-H3、CDR-L1 及 CDR-L3 的序列比對

H1 (SEQ ID NO:22)	G	F	T	F	S	S	Y	G	M	S							
H1_1 (SEQ ID NO:150)	G	F	K	F	S	R	V	G	V	S							

H1_2 (SEQ ID NO:151)	G	F	T	F	S	R	V	G	T	S							
H1_3 (SEQ ID NO:152)	G	F	R	F	S	R	V	G	M	S							
H1_4 (SEQ ID NO:153)	G	F	R	F	S	G	P	G	M	S							
H1_5 (SEQ ID NO:154)	V	I	K	W	R	I	Y	G	M	S							
H3 (SEQ ID NO:24)	A	R	L	P	Y												
H3_1 (SEQ ID NO:155)	A	K	L	P	F												
L1 (SEQ ID NO:26)	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T
L1_1 (SEQ ID NO:156)	K	S	S	H	S	L	Y	S	S	R	R	H	K	H	Y	L	A
L1_2 (SEQ ID NO:157)	K	S	S	Q	S	L	L	R	S	G	K	R	Q	N	Y	L	V
L1_3 (SEQ ID NO:158)	K	S	S	Q	S	L	H	R	S	G	T	Q	K	D	Y	L	V
L3 (SEQ ID NO:28)	Q	Q	Y	N	S	Y	P	L	T								
L3_1 (SEQ ID NO:159)	Q	K	Y	N	S	Y	P	L	T								
L3_2 (SEQ ID NO:160)	Q	K	Y	D	S	Y	P	L	T								
L3_3 (SEQ ID NO:161)	Q	H	Y	R	T	Y	P	L	T								
L3_4 (SEQ ID NO:162)	Q	H	Y	R	S	Y	P	M	T								

表 10A. 基於 hu1C7.v2 之親和力成熟純系之結合動力學的概述

	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
hu1C7.v2	7.6E+05	1.1E-03	1500
具有 H1_1 之純系	2.07E+06	2.52E-04	122
具有 H1_2 之純系	1.56E+06	1.44E-04	92
具有 H1_4 之純系	1.32E+06	2.30E-04	174
具有 H1_5 之純系	1.34E+06	2.44E-04	183
具有 H3_1 之純系	1.97E+06	4.78E-04	242
具有 L1_1 之純系	1.54E+06	2.97E-04	192
具有 L1_3 之純系	2.15E+06	2.86E-04	133
具有 L1_3 及 H1_4 之純系	2.28E+06	8.72E-05	38
具有 L1_3 及 H1_1 之純系	1.64E+06	1.13E-04	69
具有 L1_3 及 H3_1 之純系	2.36E+06	1.45E-04	62

【0605】 藉由使表 9A 中選定之 CDR-H1、CDR-L1 及 CDR-L3 序列以及 hu1C7.v2 之 CDR-H2 序列(SEQ ID NO:23)中某些胺基酸突變來進行另一輪親和力成熟。鑑別各 CDR 中之序列變化(表 9B)。使用 Biacore™評價結合親和力(表 10B)。

表 9B. 來自親和力成熟變異體之 CDR-H1、CDR-H2、CDR-L1 及 CDR-L3 的序列比對

H1_1 (SEQ ID NO:150)	G	F	K	F	S	R	V	G	V	S							
H1_1-1 (SEQ ID NO:420)	G	F	T	F	S	R	V	G	V	S							
H1_1-2 (SEQ ID NO:421)	G	F	K	F	S	S	V	G	V	S							
H1_1-3 (SEQ ID NO:422)	G	F	K	F	S	Q	V	G	V	S							
H1_1-4 (SEQ ID NO:423)	G	F	K	F	S	M	V	G	V	S							
H1_1-5 (SEQ ID NO:424)	G	F	K	F	S	R	Y	G	V	S							
H1_1-6 (SEQ ID NO:425)	G	F	K	F	S	R	V	G	M	S							
H1_2 (SEQ ID NO:151)	G	F	T	F	S	R	V	G	T	S							
H1_2-1 (SEQ ID NO:426)	G	F	T	F	S	S	V	G	T	S							
H1_2-2 (SEQ ID NO:427)	G	F	T	F	S	M	V	G	T	S							
H1_2-3 (SEQ ID NO:428)	G	F	T	F	S	Q	V	G	T	S							
H1_2-4 (SEQ ID NO:429)	G	F	T	F	S	L	V	G	T	S							
H1_2-5 (SEQ ID NO:430)	G	F	T	F	S	K	V	G	T	S							
H1_2-6 (SEQ ID NO:431)	G	F	T	F	S	R	Y	G	T	S							
H1_2-7 (SEQ ID NO:432)	G	F	T	F	S	R	V	G	M	S							
H1_4 (SEQ ID NO:153)	G	F	R	F	S	G	P	G	M	S							
H1_4-1 (SEQ ID NO:433)	G	F	T	F	S	G	P	G	M	S							
H1_4-2 (SEQ ID NO:434)	G	F	Q	F	S	G	P	G	M	S							
H1_4-3 (SEQ ID NO:435)	G	F	M	F	S	G	P	G	M	S							
H1_4-4 (SEQ ID NO:436)	G	F	R	F	S	S	P	G	M	S							
H1_4-5 (SEQ ID NO:437)	G	F	R	F	S	G	Y	G	M	S							
H1_HCv2 (SEQ ID NO:586)	G	F	T	F	S	Q	V	G	M	S							

H1_HCv5 (SEQ ID NO:587)	G	F	K	F	S	G	P	G	M	S						
H2 (SEQ ID NO:23)	S	I	S	G	D	G	G	S	Y	I	H	Y	A	D	S	V	K
H2_1 (SEQ ID NO:438)	S	I	S	G	E	G	G	S	Y	I	H	Y	A	D	S	V	K
H2_2 (SEQ ID NO:439)	S	I	S	G	T	G	G	S	Y	I	H	Y	A	D	S	V	K
H2_3 (SEQ ID NO:440)	S	I	S	G	S	G	G	S	Y	I	H	Y	A	D	S	V	K
H2_4 (SEQ ID NO:441)	S	I	S	G	D	A	G	S	Y	I	H	Y	A	D	S	V	K
H2_5 (SEQ ID NO:442)	S	I	S	G	D	G	G	S	Y	I	H	Y	A	S	S	V	K
H2_6 (SEQ ID NO:443)	S	I	S	G	D	G	G	S	Y	I	H	Y	A	D	A	V	K
L1 (SEQ ID NO:26)	K	S	S	Q	S	L	L	N	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T
L1_4 (SEQ ID NO:444)	K	S	S	Q	S	L	L	Y	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T
L1_5 (SEQ ID NO:445)	K	S	S	Q	S	L	L	S	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T
L1_6 (SEQ ID NO:446)	K	S	S	Q	S	L	L	Q	S	G	N	Q	K	N	Y	L	T
L1_7 (SEQ ID NO:447)	K	S	S	Q	S	L	L	N	A	G	N	Q	K	N	Y	L	T
L1_3 (SEQ ID NO:158)	K	S	S	Q	S	L	H	R	S	G	T	Q	K	D	Y	L	V
L1_3-1 (SEQ ID NO:448)	K	S	S	Q	S	L	V	R	S	G	T	Q	K	D	Y	L	V
L1_3-2 (SEQ ID NO:449)	K	S	S	Q	S	L	L	R	S	G	T	Q	K	D	Y	L	V
L1_3-3 (SEQ ID NO:450)	K	S	S	Q	S	L	H	Y	S	G	T	Q	K	D	Y	L	V
L1_3-4 (SEQ ID NO:451)	K	S	S	Q	S	L	H	N	S	G	T	Q	K	D	Y	L	V
L1_3-5 (SEQ ID NO:452)	K	S	S	Q	S	L	H	M	S	G	T	Q	K	D	Y	L	V
L1_3-6 (SEQ ID NO:453)	K	S	S	Q	S	L	H	Q	S	G	T	Q	K	D	Y	L	V
L1_3-7 (SEQ ID NO:454)	K	S	S	Q	S	L	H	K	S	G	T	Q	K	D	Y	L	V
L1_3-8 (SEQ ID NO:455)	K	S	S	Q	S	L	H	L	S	G	T	Q	K	D	Y	L	V
L1_3-9 (SEQ ID NO:456)	K	S	S	Q	S	L	H	R	S	G	N	Q	K	D	Y	L	V
L1_3-10 (SEQ ID NO:457)	K	S	S	Q	S	L	H	R	S	G	T	Q	K	N	Y	L	V
L1_3-11 (SEQ ID NO:458)	K	S	S	Q	S	L	H	R	S	G	T	Q	K	D	Y	L	A

L1_3-12 (SEQ ID NO:459)	K	S	S	Q	S	L	L	Y	S	G	N	Q	K	D	Y	L	V
L3 (SEQ ID NO:28)	Q	Q	Y	N	S	Y	P	L	T								
L3_5 (SEQ ID NO:460)	Q	Q	Y	Y	S	Y	P	L	T								
L3_6 (SEQ ID NO:461)	Q	Q	Y	S	S	Y	P	L	T								
L3_7 (SEQ ID NO:462)	Q	Q	Y	N	A	Y	P	L	T								

表 10B. 基於 hu1C7.v2 的其他親和力成熟純系之結合動力學的概述

	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
hu1C7.v2	5.85E+05	8.51E-04	1454
具有 H1_2 之純系	2.76E+05	1.32E-04	478
具有 H1_2-1 之純系	1.41E+05	1.83E-04	1298
具有 H1_2-2 之純系	1.28E+05	9.71E-05	759
具有 H1_2-3 之純系	1.97E+05	9.39E-05	477
具有 H1_2-4 之純系	1.07E+05	1.51E-04	1411
具有 H1_2-5 之純系	2.49E+05	1.44E-04	578
具有 H1_2-6 之純系	7.55E+05	2.62E-04	347
具有 H1_4 之純系	5.64E+05	1.88E-04	333
具有 H1_4-1 之純系	1.72E+05	1.44E-04	837
具有 H1_4-2 之純系	3.08E+05	1.28E-04	416
具有 H1_4-3 之純系	4.04E+05	2.03E-04	502
具有 H1_4-4 之純系	3.31E+05	1.26E-03	3807
具有 H1_4-5 之純系	2.76E+05	1.63E-04	591
具有 H2_1 之純系	4.46E+05	3.69E-03	8277
具有 H2_2 之純系	4.15E+05	3.78E-03	9109
具有 H2_3 之純系	4.22E+05	4.08E-03	9681
具有 H2_4 之純系	4.84E+05	3.09E-03	6397
具有 H2_5 之純系	4.65E+05	1.76E-03	3788
具有 H2_6 之純系	4.62E+05	1.75E-03	3795
具有 L1_4 之純系	1.15E+06	6.62E-04	577
具有 L1_5 之純系	6.36E+05	8.85E-04	1391
具有 L1_6 之純系	1.17E+06	7.80E-04	665
具有 L1_7 之純系	1.10E+06	7.19E-04	651
具有 L1_3 之純系	1.22E+06	1.33E-04	109
具有 L1_3-1 之純系	1.01E+06	2.13E-04	211
具有 L1_3-2 之純系	1.10E+06	1.43E-04	130
具有 L1_3-3 之純系	2.72E+06	2.14E-04	78
具有 L1_3-4 之純系	1.50E+06	3.10E-04	206

	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
具有 L1_3-5 之純系	1.05E+06	4.42E-04	419
具有 L1_3-6 之純系	1.09E+06	3.79E-04	349
具有 L1_3-7 之純系	1.12E+06	3.08E-04	275
具有 L1_3-8 之純系	7.67E+05	3.91E-04	510
具有 L1_3-9 之純系	1.13E+06	1.54E-04	136
具有 L1_3-10 之純系	9.37E+05	1.47E-04	157
具有 L1_3-11 之純系	9.65E+05	2.23E-04	231
具有 L3_5 之純系	8.48E+05	7.87E-04	928
具有 L3_6 之純系	8.26E+05	5.70E-04	690
具有 L3_7 之純系	6.85E+05	8.17E-04	1192
具有 L1_3、L3 及 H1_HCv2 之純系	9.82E+05	1.16E-04	119
具有 L1_3、L3-6 及 H1_HCv2 之純系	1.07E+05	1.80E-04	168
具有 L1_3-3、L3-6 及 H1_HCv2 之純系	1.02E+05	1.80E-04	177
具有 L1_3-3、L3-6 及 H1_HCv5 之純系	1.07E+05	1.64E-04	153

實例 6. 抗 τ 雜交瘤抗體之發現及篩選

【0606】 本實例說明特異性結合至多種 τ 蛋白剪接同功型且特異性結合至磷酸化人類τ蛋白及未磷酸化之人類τ蛋白的抗τ雜交瘤抗體之設計、產生及表徵。該等抗體亦在人類 τ 蛋白與食蟹獼猴 τ 蛋白之間展現交叉物種反應性。

【0607】 有關雜交瘤抗 τ 抗體發現及篩選程序的示意性表示顯示於圖 18 中。如下文所詳述，用重組磷酸化 τ 蛋白(p-Tau)對小鼠進行免疫接種，並收集脾細胞及淋巴細胞，且處理 B 細胞並用於產生雜交瘤文庫。隨後，在初次篩選中選出結合至 r-Tau 之抗 τ 抗體。來自初次篩選之陽性匹配進入二次篩選，在該篩選中，藉由 ELISA 篩選結合至 r-Tau、p-Tau 及 cyno-Tau 之抗體。藉由相同方法對五種不同 τ 蛋白同功型(τ352 (0N3R)、τ383 (0N4R)、τ381 (1N3R)、τ410 (2N3R)及 τ441 (2N4R))、N 末端截短之 τ 蛋白(τ(50-441))及 C 末端截短之 τ 蛋白(τ(1-421))上之匹配進行進一步表徵。測試抗體純系之結合親和力及結合特徵並對高親和力抗體

進行抗原決定基定位。

抗原產生

重組τ蛋白

【0608】 在大腸桿菌 BL21(DE3)細胞中產生全長(441 個胺基酸長度)重組 τ 蛋白(r-Tau)。最初產生的 r-Tau 具有 His6-Smt3 標籤，該標籤用於親和力純化且隨後經裂解並移除。

活體外 r-Tau 磷酸化

【0609】 藉由在室溫下，將重組 τ 蛋白(r-Tau)與 1:1 量的 PKA 及 GSK3β 於 50 mM MES (pH 6.8)、100 mM NaCl、0.5 mM EGTA、5 mM $MgCl_2$ 及 1 mM ATP 中培育 24 小時，在活體外使 r-Tau 磷酸化。接著純化磷酸化之 r-Tau 及 p-Tau 以移除激酶及內毒素。

小鼠免疫接種

【0610】 用重組過度磷酸化 τ 蛋白(p-Tau)對基因敲除小鼠進行免疫接種。免疫接種係經由跗關節或足墊，藉由每週注射含 5-10 μg 抗原之 Ribi 或弗氏佐劑，直至到超過 10^5 之稀釋度時針對 r-Tau 或 p-Tau 之血清抗體在 ELISA 中反應，典型地為約六至八週進行。在無佐劑存在下，經由腹膜內注射對小鼠最後一次加強免疫且在加強免疫後 3 天將其處死。收集脾以及腿及腹股溝淋巴結，藉由使其通過細胞篩網製成單細胞懸浮液，且接著使用脾細胞及淋巴細胞產生雜交瘤。

雜交瘤文庫之產生

【0611】 處理自淋巴結收集之 B 細胞並計數。將其與 P3X63Ag8 細胞 1:1 混合並使用 BTX Hybrimune 電融合裝置使其融合。將融合之雜交瘤塗鋪於每孔含 100 μL 次黃嘌呤-胺基喋呤-胸苷(HAT)選擇培養基之 50-96 孔板中。一週後，向板中饋入次黃嘌呤胸苷(HT)。兩週後，收集每孔 50 μL 上清液且針對抗原特異性

結合進行篩選。

篩選結合至 r-Tau、p-Tau 及 cyno-Tau 之抗體

【0612】 藉由在 4°C下用含 1 μg/mL r-Tau 之 PBS 塗佈 96 孔 ELISA Nunc 板隔夜來進行初次篩選。使用 Biotek 洗板器，用 PBST 洗滌該等板三次。將每孔 50 μL 雜交瘤上清液添加至該等板中並在室溫下培育 1 小時。用 PBST 洗滌板三次。將每孔 50 μL 以 1:2000 稀釋的二次偵測抗體山羊 X m HRP (Southern Biotech)添加至該板中並在室溫下培育 1 小時。在一小時結束時，用 PBST 洗滌板三次。用每孔 50 μL TMB 受質(Thermo Fisher)使板顯色並用每孔 50 μL 之 1N 硫酸淬滅。在 BioTek®酶標儀上，在 A450 下定量信號。OD 值為關於 r-Tau 之背景值之三倍的孔視為陽性且進行二次篩選。

【0613】 在初次篩選中呈陽性之孔進入二次篩選，在該篩選中，藉由 ELISA，使用上述有關 r-Tau、p-Tau 及 cyno-Tau 之方案，針對結合及交叉反應性進行篩選。利用相同方法對五種不同 τ 蛋白同功型進行進一步表徵。

【0614】 圖 19A-19C 描繪 ELISA 之結果，其中純系 17G2.A1、19F7.C9 及 24D2.B2 均結合至重組 τ441 (r-Tau)、過度磷酸化之 τ441 (p-Tau)、食蟹獼猴 τ441(cyno-Tau)、人類 τ 蛋白之剪接同功型(τ352 (0N3R)、τ383 (0N4R)、τ381 (1N3R)、τ410 (2N3R)及 τ441 (2N4R))、N 末端截短之 τ 蛋白(τ(50-441))及 C 末端截短之 τ 蛋白(τ(1-421))。純系 17G2.A1、19F7.C9 及 24D2.B2 亦皆結合於 τ 蛋白之中間區域(τ(50-421)；SEQ ID NO:1 之殘基 50-421)。

所選抗 τ 抗體之 Biacore 評估

【0615】 使用 Biacore™ T200 儀器，藉由表面電漿子共振測定各雜交瘤抗體對 r-Tau 之親和力。Biacore™ S 系列 CM5 感測器晶片用多株兔抗小鼠 IgG(Fc)抗體(來自 GE Healthcare 之小鼠抗體捕捉套組)固定。將 1 μg/mL 抗體捕捉於各流槽上，保持 1 分鐘，並以 30 μL/min 流速注入 r-Tau 之連續 3 倍稀釋液。藉由 3 分鐘締

合及 10 分鐘解離分析各樣品。每次注射後，使用 10 mM 鹽酸甘胺酸(pH 1.7)使晶片再生。藉由用以類似密度捕捉不相關 IgG 之流槽減去 RU 來校正結合反應。使用同時擬合 k_{on} 及 k_{off} 之 1:1 朗謬爾模型進行動力學分析。

【0616】 如圖 20A 至 20C 中所示，純系 17G2.A1、19F7.C9 及 24D2.B2 皆展現較快締合速率及較慢的解離速率，與對 r-Tau 之結合親和力較強相符。下表 11 進一步顯示純系 17G2.A1、19F7.C9 及 24D2.B2 之結合動力學，包括如藉由 Biacore™ 所量測的其一位數之奈莫耳濃度結合親和力，此與對 r-Tau 之親和力較強相符。

表 11. 純系 17G2.A1、19F7.C9 及 24D2.B2 之結合動力學

配體	*k_a (1/Ms)*	*k_d (1/s)*	*K_D (M)*
17G2.A1	*1.55E+05*	*3.83E-04*	*2.48E-09*
19F7.C9	*8.25E+05*	*2.40E-03*	*2.91E-09*
24D2.B2	*6.15E+04*	*1.44E-04*	*2.34E-09*

使用噬菌體展示進行抗原決定基定位

【0617】 將全長 τ 蛋白及截短之 τ 蛋白以基因方式融合至 C 末端截短之噬菌體衣殼蛋白 P3 並將其展示於噬菌體粒子上。為進行噬菌體 ELISA，在 4°C下將 60 μL 含 1 μg/mL 抗 τ 抗體之 PBS 塗佈於 maxi-sorp 96 孔板上隔夜。次日，用 PBST 洗滌該板且在室溫下用 ELISA 緩衝液(含 0.5% BSA 之 PBS)阻斷 1 小時。在 ELISA 緩衝液中稀釋新鮮製備的噬菌體粒子且在室溫下將其於板上培育 1 小時。洗滌該板且接著添加 HRP 偶聯之抗 M13 單株偶聯物(GE 27942101)，在室溫下再保持一小時。充分洗滌後，用每孔 60 μL TMB 單組分受質使板顯色且當顏色完全顯現(典型地 1-5 分鐘)時，用每孔 60 μL 之 650 nm 停止溶液停止顯色。以結合信號與來自全長 τ 蛋白之信號的比率計算與各截短之 τ 蛋白之結合的百分比。

使用肽微陣列進行之抗原決定基定位

【0618】 將全長人類 τ 蛋白(由微管相關蛋白 τ 蛋白同功型 2 基因(*MAPT*)編碼，

胺基酸序列 NCBI 參考序列編號 NP_005901.2，SEQ ID NO:1，變異體名稱「2N4R」)分成 15 個胺基酸之肽，偏移 5 個胺基酸(10 個胺基酸重疊)。合成肽並一式三份將其共價連接至二氧化矽載片(自 JPT Technologies, Berlin, Germany 獲得)且斑點大小為 0.5 mm。在補充有 0.05% Tween® 20 的含 3%牛血清白蛋白之 Tris 緩衝生理食鹽水(10 mM Tris，pH 7.5，150 mM NaCl)(3% BSA-TBST)中將抗體 muIgG 稀釋至 30 μg/mL 濃度。如 PepStar™使用者手冊(JPT Technologies)中所描述，在室溫下使稀釋之抗體結合至印在載片上之肽，保持 2 小時。在充分洗滌(用 TBST 洗滌 5 次，每次 5 分鐘)後，將載片與二次抗體(驢抗小鼠 IgG，Alexafluor 647 偶聯物，5 μg/mL 於 3% BSA-TBST 中)一起在室溫下培育 1 小時。在充分洗滌(用 TBST 洗滌 5 次，每次 5 分鐘；超純水洗滌 5 次，每次 5 分鐘)後，在氮氣流下乾燥載片並在 Opera Phenix 上於 647 nm 通道中獲取圖像。使用自 JPT Technologies 獲得的 Galviewer 軟體以及 ImageJ 軟體，且對照小鼠 IgG 用作標誌，比對圖像與肽陣列定義文件。

AD 患者腦脊髓液(CSF)免疫沈澱

【0619】 患者 CSF 係購自 PrecisionMed。在 24°C下，在 2% BSA 中阻斷蛋白質 A 珠粒(SureBeads; Bio-Rad) 1 小時且接著在 TBST 中洗滌三次。在與抗體一起培育之前，將 Tween® 20 (0.02%)及不含 EDTA 之完全蛋白酶抑制劑(Roche)添加至 CSF 中。將 CSF (50 μL)與 2 μg 抗體一起在 4°C下培育 1 小時。接著，將 CSF/抗體混合物添加至 100 μL 經阻斷/洗滌之珠粒中並在 4°C下培育 18 小時。收集未結合之部分並用 1 mL 洗滌緩衝液(50 mM Tris pH7、100 mM NaCl、0.5% TritonX-100)洗滌三次，隨後用 1 mL PBS 洗滌一次。接著，藉由與 45 μL 溶離緩衝液(Pierce)一起培育 10 分鐘來溶離經結合部分並藉由添加 5 μL Tris 緩衝液(pH 8.8)進行中和。

【0620】 如圖 21 中所示，基準抗 τ Ab017 及抗 τ 17G2.A1 均能夠結合大量來

自阿茲海默氏病(AD)患者之人類 CSF 中的 τ 蛋白。每個點表示唯一的 AD 患者樣品且每條線指示陰性對照、Ab017 及抗 τ 17G2.A1 各三個樣品之平均值。

實例 7. 17G2.A1 之抗原決定基定位確證

直接結合 ELISA

【0621】 合成呈 N 末端生物素化之肽形式的對應於 SEQ ID NO:1 之胺基酸 186-205 的肽(GEPPKSGDRSGYSSPGSPGT; SEQ ID NO:178)。用中性鏈親和素(neutravidin)(1 μg/ml)塗佈 ELISA 板(Corning 3690)並阻斷(3% BSA/TBST)。自 1 μg/mL 開始，以 0.5 log 稀釋度將該等肽稀釋於 3% BSA/TBST 中，並使其結合至中性鏈親和素塗佈之板。在所有步驟之間用 PBST 洗滌板 5 次。在 3% BSA/TBST 中將 17G2.A1 稀釋至 5 μg/mL 並在室溫下培育 1 小時，隨後將其與在 BSA/TBST 中以 1/5000 稀釋的抗小鼠 IgG-HRP (Novex)一起在室溫下培育 45 分鐘。用 50 μL 1-step TMB Ultra 使 ELISA 顯色。

競爭結合 ELISA

【0622】 用自 5 μg/mL 開始以 0.5 log 稀釋度稀釋的重組 τ 蛋白(r-Tau) (τ441；SEQ ID NO:1) (Ceptor 製造)塗佈 ELISA 板(Corning 3690)，並用 3% BSA/TBST 阻斷。用 3% BSA/TBST 將 17G2.A1 稀釋至 2.5 μg/mL 並將其與自 50 μg/mL 以每步驟 0.5 log 遞減至 0 μg/mL 之濃度的 17G2.A1 肽(如上文所述)一起在室溫下共培育 1 小時。接著在室溫下，將板與在 BSA/TBST 中 1/5000 稀釋的抗小鼠 IgG-HRP (Novex)一起培育 45 分鐘。在所有步驟之間用 PBST 洗滌板 5 次。用 50 μL 1-step TMB Ultra 使 ELISA 顯色。

【0623】 直接結合及競爭結合 ELISA 之結果顯示於圖 22A 及 22B 中。抗 τ 抗體 17G2.A1 展示特異性結合至在 SEQ ID NO:1 之胺基酸 186-205 內的抗原決定基。另外，當將 r-Tau 固定於板上時，抗原決定基肽 GEPPKSGDRSGYSSPGSPGT (SEQ ID NO:178)以劑量依賴性方式競爭結合 17G2.A1。

實例 8. 結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽

【0624】 本實例描述實現轉鐵蛋白受體(TfR)結合及跨血腦屏障(BBB)轉運的 Fc 多肽修飾。

【0625】 除非另外指示，否則本部分中之胺基酸殘基位置係基於有關人類 IgG1 野生型 Fc 區之 EU 索引編號進行編號。

在位置 384、386、387、388、389、390、413、416 及 421 處包含修飾的 Fc 多肽之產生及表徵(CH3C 純系)

【0626】 如下文所述，產生含有在包括胺基酸位置 384、386、387、388、389、390、413、416 及 421 之位置中引入修飾之 Fc 區的酵母文庫。結合至 TfR 之示例性純系顯示於表 13 及 14 中。

【0627】 在另外兩輪分選後，對單個純系測序並鑑別出四個獨特序列。該等序列在 388 位始終具有 Trp，且在 421 位皆藉由芳族殘基(亦即，Trp、Tyr 或 His)。在其他位置存在較大多樣性。

【0628】 在 CHO 或 293 細胞中將選自該文庫之四個純系表現為 Fc 與 Fab 片段之融合物形式，並藉由蛋白質 A 及尺寸排阻層析法純化，且接著利用 ELISA 針對在存在或不存在全鐵轉鐵蛋白(holo-Tf)下與人類 TfR 之結合進行篩選。該等純系均結合至人類 TfR 且添加過量(5 μM) holo-Tf 不影響該結合。亦測試純系與內源性表現人類 TfR 之 293F 細胞的結合。該等純系結合至 293F 細胞，但總體結合大體上不如高親和力陽性對照。

【0629】 接下來，使用純系 CH3C.3 作為測試純系，測試純系是否能內化於 TfR 表現細胞中。使黏附 HEK 293 細胞在 96 孔板中生長至約 80%匯合，移除培養基且添加 1 μM 濃度樣品：純系 CH3C.3、抗 TfR 基準陽性對照抗體(Ab204)、抗 BACE1 基準陰性對照抗體(Ab107)及人類 IgG 同型對照(自 Jackson Immunoresearch 獲得)。在 37°C及 8% CO_2 濃度下培育該等細胞 30 分鐘，接著洗

滌，用 0.1% Triton™ X-100 透性化，並用抗人類 IgG-Alexa Fluor® 488 二次抗體染色。再次洗滌後，在高內含物螢光顯微鏡(亦即，Opera Phenix™系統)下獲取細胞圖像，並定量每個細胞之斑點數。在 1 μM 下，純系 CH3C.3 顯示與陽性抗 TfR 對照類似的內化傾向，而陰性對照不顯示內化作用。

純系之進一步工程改造

【0630】 使用軟性隨機突變方法，產生另外的文庫以提高初始匹配針對人類 TfR 之親和力，其中基於初始四個匹配中的每一個產生 DNA 寡核苷酸以引入軟性突變誘發。鑑別出結合 TfR 之另外的純系並進行選擇。所選純虛分為兩個綜合序列組。第 1 組純系(亦即，純系 CH3C.18、CH3C.21、CH3C.25 及 CH3C.34)具有在 384 位半保守之 Leu、在 386 位之 Leu 或 His 以及在 387 位及 389 位分別保守及半保守之 Val，且在 413 位、416 位及 421 位分別具有半保守之 P-T-W 基元。第 2 組純系具有在 384 位之保守 Tyr、在位置 386-390 處之基元 TXWSX 並且在 413 位、416 位及 421 位分別具有保守基元 S/T-E-F。在另外的研究中，使用純系 CH3C.18 及 CH3C.35 作為各序列組之代表性成員。

抗原決定基定位

【0631】 為了確定工程改造之 Fc 區是否結合至 TfR 之頂端結構域，在噬菌體表面上表現 TfR 頂端結構域。為正確摺疊並展示頂端結構域，須截短一個環並且序列需要進行環狀變換。將純系 CH3C.18 及 CH3C.35 塗佈於 ELISA 板上並遵循噬菌體 ELISA 方案。簡言之，在用 1% PBSA 洗滌並阻斷後，添加噬菌體展示之稀釋液並在室溫下培育 1 小時。隨後洗滌板並添加抗 M13-HRP，且再次洗滌之後，用 TMB 受質使板顯色並用 2N H_2SO_4 淬滅。在本檢定中，純系 CH3C.18 及 CH3C.35 均結合至頂端結構域。

互補位定位

【0632】 為瞭解 Fc 結構域中對於 TfR 結合最重要之殘基，產生一系列突變體

純系 CH3C.18 及純系 CH3C.35 Fc 區，其中各突變體在 TfR 結合區中有一個位置回復突變成野生型。所得變異體重組表現為 Fab-Fc 融合物形式且測試其與人類或食蟹獼猴 TfR 之結合。對於純系 CH3C.35，位置 388 及 421 對於結合很重要；該等位置回復突變成野生型完全消除與人類 TfR 之結合。

成熟純系之結合表徵

【0633】 如上文所述，利用純化之 Fab-Fc 融合物及塗佈於板上的人類或食蟹獼猴 TfR 進行結合 ELISA。來自純系 CH3C.18 成熟文庫之變異體，即純系 CH3C.3.2-1、純系 CH3C.3.2-5 及純系 CH3C.3.2-19 以大致相等的 EC_{50} 值結合人類及食蟹獼猴 TfR，而親本純系 CH3C.18 及 CH3C.35 與人類 TfR 之結合比與食蟹獼猴 TfR 之結合強 10 倍。

【0634】 接下來，測試經修飾 Fc 多肽是否內化於人類及猴細胞中。使用上述方案，測試在人類 HEK 293 細胞及恆河猴 LLC-MK2 中之內化情況。類似地結合人類及食蟹獼猴 TfR 之變異體，即純系 CH3C.3.2-5 及 CH3C.3.2-19 相較於純系 CH3C.35 在 LLC-MK2 細胞中具有明顯改善之內化作用。

純系之進一步工程改造

【0635】 針對其他親和力成熟純系 CH3C.18 及 CH3C.35 之進一步工程改造涉及添加另外的突變至經由直接相互作用、第二殼相互作用或結構穩定化增強結合之位置。此目的係經由產生「NNK 步行(NNK walk)」或「NNK 補丁(NNK patch)」文庫並進行選擇來實現。NNK 步行文庫涉及使互補位附近之殘基逐一發生 NNK 突變。藉由觀察結合至 FcγRI (PDB ID: 4W4O)之 Fc 的結構，鑑別出初始修飾位置附近的 44 個殘基作為詢問之候選物。具體言之，將以下殘基作為 NNK 突變誘發之靶：K248、R255、Q342、R344、E345、Q347、T359、K360、N361、Q362、S364、K370、E380、E382、S383、G385、Y391、K392、T393、D399、S400、D401、S403、K409、L410、T411、V412、K414、S415、Q418、Q419、G420、

V422、F423、S424、S426、Q438、S440、S442、L443、S444、P445B、G446及K447。使用Kunkel突變誘發技術產生44個單點NNK文庫，且彙集產物並如以上關於其他酵母文庫所描述，經由電穿孔將其引入酵母中。

【0636】 組合該等微型文庫(其各自具有一個位置突變，產生20種變異體)產生一個小型文庫，該文庫係使用酵母表面展示引起較高親和力結合的任何位置進行選擇。如上文所述，使用TfR頂端結構域蛋白質進行選擇。在三輪分選之後，對來自富集酵母文庫之純系進行測序，並鑑別出若干「熱點」位置，其中某些點突變明顯改善與頂端結構域蛋白質之結合。對於純系CH3C.35，該等突變包括E380(突變成Trp、Tyr、Leu或Gln)及S415(突變成Glu)。純系CH3C.35單突變體及組合突變體之序列陳述於SEQ ID NO:207-218中。對於純系CH3C.18，該等突變包括E380(突變成Trp、Tyr或Leu)及K392(突變成Gln、Phe或His)。純系CH3C.18單突變體之序列陳述於SEQ ID NO:201-206中。

改善純系CH3C.35親和力之其他成熟文庫

【0637】 如關於先前之酵母文庫所描述，產生另一文庫，以鑑別NNK步行文庫中之突變組合，同時在其周圍添加若干另外的位置。在此文庫中，YxTEWSS(SEQ ID NO:635)及TxxExxxxF(SEQ ID NO:636)保持不變，且有六個位置完全隨機突變：E380、K392、K414、S415、S424及S426。包括位置E380及S415係因為其係NNK步行文庫中之「熱點」。包括位置K392、S424及S426係因為其構成可以定位結合區之核心的一部分，而選擇K414係因為其鄰近415位。

【0638】 如先前所描述，僅用食蟹獼猴TfR頂端結構域分選該文庫。五輪分選後，對富集之池進行測序，且所鑑別之獨特純系之經修飾區域的序列陳述於SEQ ID NO:222-239中。

【0639】 設計下一批文庫以進一步研究主要結合互補位中可接受之多樣性。用NNK密碼子使初始位置(384、386、387、388、389、390、413、416及421)

中之每一個加該兩個熱點(380 及 415)個別地隨機突變以在酵母上產生一系列單位置飽和突變誘發文庫。此外，使每個位置個別地回復突變成野生型殘基，並將該等個別純系展示於酵母上。注意到，位置 380、389、390 及 415 是在回復突變成野生型殘基後與 TfR 保持顯著結合的唯一位置(關於 413 回復突變成野生型觀察到有一些殘留但明顯減弱的結合)。

【0640】 針對人類 TfR 頂端結構域對單位置 NNK 文庫進行三輪分選以收集約前 5%之結合物，且接著對來自各文庫之至少 16 個純系進行測序。結果指示在純系 CH3C.35 之背景下各位置處可以接受而不會明顯減弱與人類 TfR 之結合的胺基酸。概述於下：

位置 380：Trp、Leu 或 Glu；

位置 384：Tyr 或 Phe；

位置 386：僅 Thr；

位置 387：僅 Glu；

位置 388：僅 Trp；

位置 389：Ser、Ala 或 Val (儘管野生型 Asn 殘基看來保持一定結合，但其未出現在後續文庫分選中)；

位置 390：Ser 或 Asn；

位置 413：Thr 或 Ser；

位置 415：Glu 或 Ser；

位置 416：僅 Glu；及

位置 421：僅 Phe。

【0641】 以上殘基當作為單一變化或組合變化取代至純系 CH3C.35 中時，表示保持與 TfR 頂端結構域之結合的互補位多樣性。在該等位置具有突變的純系包括表 14 中所示之該等純系，且該等純系之 CH3 結構域的序列陳述於 SEQ ID

NO:214-218、238、240-270 及 469-475 中。

實例 9. 可經修飾以實現 TfR 結合之另外的 Fc 位置

【0642】 產生結合至轉鐵蛋白受體(TfR)之另外的經修飾 Fc 多肽，該等多肽在 Fc 區中之替代位置，例如在以下位置具有修飾：

位置 274、276、283、285、286、287、288 及 290 (CH2A2 純系)；

位置 266、267、268、269、270、271、295、297、298 及 299 (CH2C 純系)；

位置 268、269、270、271、272、292、293、294 及 300 (CH2D 純系)；

位置 272、274、276、322、324、326、329、330 及 331 (CH2E3 純系)；或

位置 345、346、347、349、437、438、439 及 440 (CH3B 純系)。

【0643】 結合至 TfR 之示例性 CH3B 純系陳述於 SEQ ID NO:289-293 中。結合至 TfR 之示例性 CH2A2 純系陳述於 SEQ ID NO:394-398 中。結合至 TfR 之示例性 CH2C 純系陳述於 SEQ ID NO:299-303 中。結合至 TfR 之示例性 CH2D 純系陳述於 SEQ ID NO:304-308 中。結合至 TfR 之示例性 CH2E3 純系陳述於 SEQ ID NO:309-313 中。

實例 10. 包含經修飾 Fc 多肽之抗 τ 抗體的結合

產生抗 τ Fab 與 BBB 滲透性 Fc 多肽之融合物

【0644】 藉由將純系 1C7 之 Fd (VH+CH1 區)選殖至表現載體中來構築兩條重鏈中之第一條，該表現載體包含工程改造成結合至轉鐵蛋白受體且亦包含「節」突變(T366W)以防止同二聚化且促進與包含「孔」突變(T366W/L368A/Y407V)之 Fc 異二聚化的 Fc。Fc 亦包含 L234A、L235A 及 P329G 取代(根據 EU 編號方案)以改變效應子功能。該兩條重鏈中之第一條係設計成表現序列 SEQ ID NO:317。

【0645】 藉由將純系 1C7 之 Fd (VH+CH1 區)選殖至表現載體中來構築兩條重鏈中之第二條，該表現載體包括含「孔」突變(T366W/L368A/Y407V)但缺乏轉

鐵蛋白受體結合突變之 Fc。Fc 亦包含 L234A、L235A 及 P329G 取代(根據 EU 編號方案)以改變效應子功能。該兩條重鏈中之第二條係設計成表現序列 SEQ ID NO:316。

【0646】 使用含對應於序列 SEQ ID NO:315 之聚核苷酸的表現載體構築輕鏈。

【0647】 將 1:1:2 比率(第一條重鏈:第二條重鏈:輕鏈)的包含編碼前述序列 SEQ ID NO:315-317 之聚核苷酸的載體以共轉染至 ExpiCHO 或 Expi293 中。依序用蛋白質 A 層析法、製備型尺寸排阻層析法(SEC)及熟習此項技術者熟悉之方法純化所表現之抗體(在本文中稱為「1C7/3C.35.21」)。

τ 蛋白/轉鐵蛋白受體(TfR)結合

【0648】 使用 FortéBio® Octet® RED384 儀器及 FortéBio®抗生蛋白鏈菌素生物感測器(FortéBio, 18-5019)評價重組 τ 蛋白及 TfR 與 1C7/3C.35.21 之同時結合。在動力學緩衝液(自 FortéBio®獲得)中將生物素化重組 τ 蛋白稀釋至 10 μg/mL 濃度並將其捕捉於抗生蛋白鏈菌素生物感測器上，保持 70 秒。接著在動力學緩衝液中保持 1 分鐘以確定基線。隨後，將抗 τ 抗體 1C7/3C.35.21 (50 μg/mL)結合至固定之重組 τ 蛋白。接著，將經裝載之生物感測器浸入動力學緩衝液中以建立新基線。在存在或不存在預先結合之重組 τ 蛋白或 1C7/3C.35.21 下，在感測器上量測重組人類 TfR (50 ng/mL)之結合 1 分鐘。

抗 τ 抗體 1C7/3C.35.21 之 Biacore 評估

【0649】 使用 Biacore™ T200 儀器，藉由表面電漿子共振測定抗 τ 抗體 1C7/3C.35.21 對重組 τ 蛋白及 TfR 之親和力。使用與先前實例中所述類似的實驗方案。

τ 蛋白種子形成實驗

細胞培養及檢定

【0650】 將 FRET 感測器細胞(Tau RD P301S FRET 生物感測器，目錄號：CRL-3275，ATCC)以於每孔 100 μL 補充有 10% HI-FBS (Thermo Fisher Scientific；目錄號：10082-147)、1× MEM 非必需胺基酸溶液(Thermo Fisher Scientific；目錄號：11-140-050)、1 mM 丙酮酸鈉(Thermo Fisher Scientific；目錄號：11-360-070)及 1×青黴素-鏈黴素-麩醯胺酸(Thermo Fisher Scientific；目錄號：10-378-016)之 DMEM (高葡萄糖 DMEM (Thermo Fisher Scientific；目錄號：11-965-092)中每孔 30,000 個之密度塗鋪於塗有聚 D-離胺酸(PDL)之 96 孔板(Corning BioCoat 聚 D-離胺酸多孔板，目錄號：356640)上，並在 37°C及 5% CO_2 濃度下培養。

【0651】 塗鋪細胞後四至五小時，使用 Lipofectamine 2000 共轉染人類 AD 患者腦溶解產物及包括陰性對照、嵌合 IgG 純系 1C7 及抗 τ 抗體 1C7/3C.35.21 在內各種抗體之可溶部分。在 25 μL OPTI-MEM (Thermo Fisher Scientific，目錄號：31-985-088)中稀釋含有 1 μg 總蛋白質(約 0.2 ng τ 蛋白)的來自 AD 患者腦或年齡相配之健康對照腦的可溶於 PBS 之部分及該等抗體(2 μg)，並在 37°C下培育 20 分鐘。接著，將含 0.5 μl Lipofecatmine 2000(Thermo Fisher Scientific；目錄號：11-668-019)的 25 μL OPTI-MEM 添加至蛋白質-抗體混合物中且再在室溫下培育 10 分鐘。對於每個孔，用轉染混合物完全更換培養基，並將 FRET 感測器細胞在 37°C及 5% CO_2 下保持 24 小時。接著，在室溫下，將在存在或不存在抗體下經蛋白質種子轉染之 FRET 感測器細胞固定於含 4% PFA (Electron Microscopy Sciences；目錄號：15714-S)及 4%蔗糖(Thermo Fisher Scientific；目錄號：S5-3)之 1× PBS (Teknova，目錄號：P0191)中，保持 15 分鐘，隨後用 1× PBS 洗滌 4 次。接著，在室溫下，含 0.2% TritonX-100 之 1x PBS 中用 CellMask 深紅漿膜染色劑(Deep Red Plasma Membrane Stain)(Thermo Fisher Scientific，目錄號：C10046)對細胞染色，保持 10 分鐘，隨後立即獲取圖像，接著用 1× PBS 洗滌 2 次。

FRET 定量

【0652】 使用 Opera Phenix 高內含物篩選系統(PerkinElmer)獲取固定之 FRET 感測器細胞的圖像並使用 Harmony 軟體(PerkinElmer)對圖像定量。為獲取 FRET 圖像，使用內置式 CFP/YFP FRET 獲取方案(在 425 nm 下激發，在 435-480 nm 下供體發射，且在 500-550 nm 下受體發射)、Alexa647 獲取方案(在 640 nm 下激發，且在 650-760 nm 下發射)及處於非共聚焦模式的水浸 20×物鏡(NA=1.0)。FRET 強度定義為每個像素中受體螢光度與供體螢光度之比率(FRET=受體/供體)。細胞係藉由 Cell Mask 染色確定。接著計算每個細胞之平均 FRET 強度且生成在各條件(例如在無抗體下經 AD 患者腦轉染之細胞)下顯示平均 FRET 強度分佈(每個細胞)之直方圖。確定 FRET 陽性細胞之臨限值任意地設定為無抗體下經健康對照受試者腦轉染之 FRET 感測器細胞的最高平均 FRET 值周圍(典型的平均 FRET 強度大於 2.5 或-2.6)。對 FRET 陽性細胞之 FRET 信號積分(iFRET：積分 FRET)並藉由每孔所有細胞之積分 FRET 強度正規化。

結果

【0653】 圖 23A-23C 顯示結合至人類 τ 蛋白及人類 TfR 之抗 τ 抗體 1C7/3C.35.21 及嵌合 IgG 純系 1C7 的 SPR 分析。抗 τ 抗體 1C7/3C.35.21 結合至 τ 蛋白及 TfR 兩者。1C7/3C.35.21 對 τ 蛋白之結合親和力與嵌合 IgG 純系 1C7 對 τ 蛋白之親和力相當。圖 24 顯示，抗 τ 抗體 1C7/3C.35.21 能夠同時結合至 τ 蛋白及 TfR。生物素-τ 蛋白先結合至 Octet 抗生蛋白鏈菌素感測器，且接著將感測器尖端依序浸入 1C7/3C.35.21 及 TfR 溶液中。圖 24 中之代表性感測圖顯示，1C7/3C.35.21 結合至 τ 蛋白及 TfR(跡線 A)或單獨 τ 蛋白(跡線 B)。在無 1C7/3C.35.21 存在下未觀察到 τ 蛋白與 TfR 之間之相互作用(跡線 C)且 1C7/3C.35.21 及 TfR 均不非特異性結合至感測器尖端(跡線 D)。圖 25 顯示，抗 τ 抗體 1C7/3C.35.21 阻止 HEK293T 細胞中 τ 蛋白種子形成。AD 腦溶解產物在 τ 蛋白生物感測器 FRET 中接種而引起 τ 蛋白聚集且藉由添加嵌合 IgG 純系 1C7

(τ^{1C7})或 1C7/3C.35.21 ($\tau^{1C7/3C.35.21}$)阻斷此接種作用。

實例 11. 方法

產生噬菌體展示文庫

【0654】 合成編碼野生型人類 Fc 序列的 DNA 模板並將其併入噬菌粒載體中。噬菌粒載體含有 ompA 或 pelB 前導序列、Fc 插入序列與 c-myc 及 6×His 抗原決定基標籤之融合物，以及琥珀終止密碼子，後接 M13 衣殼蛋白 pIII。

【0655】 產生在所需修飾位置處含有「NNK」三密碼子之引子，其中 N 係任何 DNA 鹼基(亦即，A、C、G 或 T)且 K 係 G 或 T。或者，使用進行「軟」隨機突變之引子，其中在每一隨機突變位置使用對應於 70%野生型鹼基及 10%其他三個鹼基中之每一個的鹼基混合物。藉由以 PCR 擴增 Fc 區中對應於隨機突變區域之片段，且接著使用含 *Sfi*I 限制性位點之末端引子組裝，隨後用 *Sfi*I 消化並連接至噬菌粒載體中來產生文庫。或者，使用該等引子進行 Kunkel 突變誘發。將連接之產物或 Kunkel 產物轉型至電感受態 TG1 大腸桿菌細胞(自 Lucigen®獲得)中。在回收並生長隔夜後，用 M13K07 輔助噬菌體感染大腸桿菌細胞，之後用 5% PEG/NaCl 使文庫噬菌體沈澱，將其再懸浮於含 15%甘油之 PBS 中，並冷凍待用。典型文庫大小在約 10^9 至約 10^{11} 個轉型體範圍內。經由 pIII 融合之 Fc 與未連接至 pIII 之可溶性 Fc(該可溶性 Fc 係由於琥珀終止密碼子在 pIII 之前而產生)之間配對，將 Fc 二聚體展示於噬菌體上。

產生酵母展示文庫

【0656】 合成編碼野生型人類 Fc 序列的 DNA 模板並將其併入酵母展示載體中。對於 CH2 及 CH3 文庫，將 Fc 多肽展示於 Aga2p 細胞壁蛋白質上。兩種載體均含有具有 Kex2 裂解序列之前原前導肽，及 c-Myc 抗原決定基標籤與 Fc 末端之融合物。

【0657】 使用與關於噬菌體文庫所描述之方法類似的方法，不過用含該載體

同源末端之引子進行片段擴增來組裝酵母展示文庫。將線性化載體及組裝之文庫插入序列經電穿孔放入新鮮製備之電感受態酵母(亦即，EBY100 菌株)中。電穿孔方法係熟習此項技術者所知的。在選擇性 SD-CAA 培養基中回收之後，使酵母生長至匯合並分離兩次，接著藉由轉移至 SG-CAA 培養基中誘導蛋白質表現。典型文庫大小在約 10^7 至約 10^9 個轉型體範圍內。藉由相鄰展示之 Fc 單體配對來形成 Fc 二聚體。

噬菌體選擇之通用方法

【0658】 噬菌體方法改編自 Phage Display: A Laboratory Manual (Barbas, 2001)。另外的方案詳情可自該參考文獻獲得。

板分選法

【0659】 將人類 TfR 靶塗佈於 MaxiSorp®微量滴定板上(典型地 1-10 μg/mL 於 PBS 中，200 μL)，在 4°C下保持隔夜。所有結合均在室溫下進行，除非另外說明。將噬菌體文庫添加至各孔中並培育隔夜進行結合。用含 0.05% Tween® 20 之 PBS(PBST)充分洗滌微量滴定孔並藉由將該等孔與酸(典型地為 50 mM HCl 及 500 mM KCl，或 100 mM 甘胺酸，pH 2.7)一起培育 30 分鐘來溶離經結合噬菌體。用 1 M Tris (pH 8)中和經溶離之噬菌體，並使用 TG1 細胞和 M13/KO7 輔助噬菌體擴增，並使其在 37°C下於含 50 μg/mL 羧苄西林及 50 μg/mL 卡那黴素之 2YT 中生長隔夜。將自含靶孔溶離之噬菌體的力價與自不含靶孔回收之噬菌體的力價相比較來評估富集情況。隨後藉由縮短結合期間之培育時間以及增加洗滌時間及洗滌次數來增加選擇嚴格度。

珠粒分選法

【0660】 使用 NHS-PEG4-生物素(自 Pierce™獲得)，經由游離胺使抗原生物素化。對於生物素化反應，在 PBS 中使用 3 倍至 5 倍莫耳過量之生物素試劑。用 Tris 淬滅反應，隨後在 PBS 中充分透析。將生物素化抗原固定於塗有抗生蛋白

鏈菌素之磁珠(亦即，自 Thermo Fisher 獲得的 M280-抗生蛋白鏈菌素珠粒)上。將噬菌體展示文庫與塗有抗原之珠粒一起在室溫下培育 1 小時。接著移除未結合之噬菌體並用 PBST 洗滌珠粒。藉由與含 500 mM KCl (或 0.1 M 甘胺酸，pH 2.7)之 50 mM HCl 一起培育 30 分鐘溶離經結合噬菌體，且接著如上文關於板分選所描述進行中和及繁殖。

【0661】 在三輪至五輪淘選後，藉由在噬菌體上表現 Fc 或在大腸桿菌周質中可溶性表現 Fc 來篩選單一純系。該等表現方法係熟習此項技術者所知的。使個別噬菌體上清液或周質提取物暴露於塗有抗原或陰性對照的經阻斷 ELISA 板上且隨後，對於周質提取物使用 HRP 偶聯之山羊抗 Fc(自 Jackson Immunoresearch 獲得)或對於噬菌體使用抗 M13(GE Healthcare)進行偵測，接著用 TMB 試劑(自 Thermo Fisher 獲得)顯色。將 OD_{450} 值為背景值約 5 倍的孔視為陽性純系並測序，之後，將一些純系表現為可溶性 Fc 片段或 Fc 片段與 Fab 片段之融合物形式。

酵母選擇之通用方法

珠粒分選(磁性輔助之細胞分選(magnetic-assisted cell sorting，MACS)方法

【0662】 以與 Ackerman 等人, 2009 *Biotechnol. Prog.* 25(3), 774 中所描述類似之方法進行 MACS 及 FACS 選擇。用生物素化抗原標記抗生蛋白鏈菌素磁珠(例如來自 Thermo Fisher 之 M-280 抗生蛋白鏈菌素珠粒)並將其與酵母(典型地 5-10× 文庫多樣性)一起培育。移除未結合之酵母，洗滌珠粒，並使經結合酵母在選擇性培養基中生長並誘導用於後續數輪選擇。

螢光活化細胞分選(FACS)方法

【0663】 用抗 c-Myc 抗體標記酵母以監測表現及生物素化抗原(濃度隨分選次數而變化)。在一些實驗中，為增強相互作用之親合力，將抗原與抗生蛋白鏈菌素-Alexa Fluor® 647 預混合。在其他實驗中，在與抗生蛋白鏈菌素-Alexa Fluor® 647 結合並洗滌後，偵測生物素化抗原。使用 FACS Aria III 細胞分選儀分選經

結合之單一酵母。使分選之酵母在選擇性培養基中生長，接著誘導用於後續數輪選擇。

【0664】 在獲得富集之酵母群後，將酵母塗鋪於 SD-CAA 瓊脂板上並使單一集落生長並誘導表現，接著如上文所描述進行標記以確定其結合至靶的傾向。隨後對結合抗原之陽性單一純系進行測序，之後，一些純系表現為可溶性 Fc 片段或 Fc 片段與 Fab 片段之融合物形式。

通用篩選方法

藉由 ELISA 篩選

【0665】 自淘選輸出物選擇純系且使其在 96 孔深孔板各孔中生長。該等純系使用自動誘導培養基(自 EMD Millipore 獲得)誘導周質表現，或用輔助噬菌體感染以將個別 Fc 變異體噬菌體展示於噬菌體上。使培養物生長隔夜且離心以使大腸桿菌沈澱。對於噬菌體 ELISA，直接使用含噬菌體之上清液。對於周質表現，將沈澱物再懸浮於 20%蔗糖中，隨後用水以 4:1 稀釋，並在 4°C下振盪 1 小時。對板離心以使固體沈澱且上清液用於 ELISA 中。

【0666】 用典型地 0.5 mg/mL 抗原塗佈 ELISA 板隔夜，接著用 1% BSA 阻斷，隨後添加噬菌體或周質提取物。在培育 1 小時並洗掉經結合蛋白質之後，添加 HRP 偶聯之二次抗體(亦即，抗 Fc 或抗 M13，分別針對可溶性 Fc 或噬菌體展示之 Fc)並培育 30 分鐘。再次洗滌板，且接著用 TMB 試劑顯色並用 2N 硫酸淬滅。使用酶標儀(BioTek®)定量在 450 nm 下之吸光度並在適用時，使用 Prism 軟體繪製結合曲線。將測試純系之吸光度信號與陰性對照(不含 Fc 之噬菌體或周質提取物)相比較。在一些檢定中，在結合步驟期間添加典型地大量莫耳過量(大於 10 倍過量)的可溶性轉鐵蛋白或其他競爭劑。

藉由流式細胞測量術篩選

【0667】 將 Fc 變異體多肽(在噬菌體上、周質提取物中或以與 Fab 片段之融合

物形式可溶地表現)添加至 96 孔 V 形底培養板(每孔約 100,000 個細胞於 PBS+1%BSA (PBSA)中)中，並在 4°C下培育 1 小時。隨後對板離心並移除培養基，且接著用 PBSA 洗滌細胞一次。將細胞再懸浮於含二次抗體(典型地山羊抗人類 IgG-Alexa Fluor® 647(自 Thermo Fisher 獲得))之 PBSA 中。30 分鐘後，對板離心並移除培養基，用 PBSA 洗滌細胞 1-2 次，且接著在流式細胞儀(亦即，FACSCanto™ II 流式細胞儀)上讀取板。使用 FlowJo 軟體計算各條件下之中值螢光度值並用 Prism 軟體繪製結合曲線。

【0668】 若出現矛盾，表(例如表 14)中描述的各純系之胺基酸取代指示在該純系之登記位置處之胺基酸取代，而非序列表中陳述之序列中所見的胺基酸。

【0669】 應瞭解，本文所述之實例及實施例僅出於說明的目的，並且熟習此項技術者將提出根據該等實例及實施例的各種修改或改變，且該等修改及改變均包括在本申請案精神及範圍以及隨附申請專利範圍之範疇內。

表 12. 純系 1C7、1A1、1A5、1D10 及 1G7 之抗原決定基定位

名稱	SEQ ID NO:	ID	1C7 結合	1A1 結合	1A5 結合	1D10 結合	1G7 結合	17G2.A1 結合
肽_012	57	SEEPGSETSDAKSTP	否	否	否	否	否	否
肽_011	58	PTEDGSEEPGSETSD	否	否	否	否	否	否
肽_010	59	SPLQTPTEDGSEEPG	否	否	否	否	否	否
肽_009	60	AGLKESPLQTPTEDG	否	否	否	否	否	否
肽_008	61	EGDTDAGLKESPLQT	否	否	否	否	否	否
肽_007	62	MHQDQEGDTDAGLKE	否	否	否	否	否	否
肽_006	63	QGGYTMHQDQEGDTD	否	否	否	否	否	否
肽_005	64	GDRKDQGGYTMHQDQ	否	否	否	否	否	否
肽_004	65	GTYGLGDRKDQGGYT	否	否	否	否	否	否
肽_003	66	MEDHAGTYGLGDRKD	否	否	否	否	否	否
肽_002	67	QEFEVMEDHAGTYGL	否	否	否	否	否	否
肽_001	68	MAEPRQEFEVMEDHA	否	否	否	否	否	否
肽_024	69	DEAAGHVTQARMVSK	否	否	否	否	否	否
肽_023	70	**TPSLEDEAAGHVTQA**	**是**	否	否	否	否	否
肽_022	71	AGIGDTPSLEDEAAG	否	否	否	否	否	否
肽_021	72	TTAEEAGIGDTPSLE	否	否	否	否	否	否

名稱	SEQ ID NO:	ID	1C7 結合	1A1 結合	1A5 結合	1D10 結合	1G7 結合	17G2.A1 結合
肽_020	73	EIPEGTTAEEAGIGD	否	否	否	否	否	否
肽_019	74	AQPHTEIPEGTTAEE	否	否	否	否	否	否
肽_018	75	GKQAAAQPHTEIPEG	否	否	否	否	否	否
肽_017	76	DEGAPGKQAAAQPHT	否	否	否	否	否	否
肽_016	77	TAPLVDEGAPGKQAA	否	否	否	否	否	否
肽_015	78	TAEDVTAPLVDEGAP	否	否	否	否	否	否
肽_014	79	AKSTPTAEDVTAPLV	否	否	否	否	否	否
肽_013	80	SETSDAKSTPTAEDV	否	否	否	否	否	否
肽_036	81	PPAPKTPPSSGEPPK	否	否	否	否	否	否
肽_035	82	IPAKTPPAPKTPPSS	否	否	否	否	否	否
肽_034	83	ANATRIPAKTPPAPK	否	否	否	否	否	否
肽_033	84	GQKGQANATRIPAKT	否	否	否	否	否	否
肽_032	85	GAAPPGQKGQANATR	否	否	否	否	否	否
肽_031	86	IATPRGAAPPGQKGQ	否	否	否	否	否	否
肽_030	87	DGKTKIATPRGAAPP	否	否	否	否	否	否
肽_029	88	KAKGADGKTKIATPR	否	否	否	否	否	否
肽_028	89	GSDDKKAKGADGKTK	否	否	否	否	否	否
肽_027	90	SKDGTGSDDKKAKGA	否	否	否	否	否	否
肽_026	91	RMVSKSKDGTGSDDK	否	否	否	否	否	否
肽_025	92	HVTQARMVSKSKDGT	否	否	否	否	否	否
處理對照	93	GGSGGGSDYKDDDDK	否	否	否	否	否	否
肽_047	94	TPPKSPSSAKSRLQT	否	否	否	否	否	否
肽_046	95	VAVVRTPPKSPSSAK	否	否	否	否	否	否
肽_045	96	REPKKVAVVRTPPKS	否	否	否	否	否	否
肽_044	97	PTPPTREPKKVAVVR	否	否	否	否	否	否
肽_043	98	RTPSLPTPPTREPKK	否	否	否	否	否	否
肽_042	99	PGSRSRTPSLPTPPT	否	否	否	否	否	否
肽_041	100	GSPGTPGSRSRTPSL	否	否	否	否	否	否
肽_040	101	GYSSPGSPGTPGSRS	否	否	否	否	否	否
肽_039	102	**SGDRSGYSSPGSPGT**	否	否	否	否	否	**是**
肽_038	103	**GEPPKSGDRSGYSSP**	否	否	否	否	否	**是**
肽_037	104	TPPSSGEPPKSGDRS	否	否	否	否	否	否
肽_059	105	CGSKDNIKHVPGGGS	否	否	否	否	否	否
肽_058	106	NVQSKCGSKDNIKHV	否	否	否	否	否	否
肽_057	107	KLDLSNVQSKCGSKD	否	否	否	否	否	否

名稱	SEQ ID NO:	ID	1C7 結合	1A1 結合	1A5 結合	1D10 結合	1G7 結合	17G2.A1 結合
肽_056	108	QIINKKLDLSNVQSK	否	否	否	否	否	否
肽_055	109	GGGKVQIINKKLDLS	否	否	否	否	否	否
肽_054	110	LKHQPGGGKVQIINK	否	否	否	否	否	否
肽_053	111	GSTENLKHQPGGGKV	否	否	否	否	否	否
肽_052	112	**VKSKIGSTENLKHQP**	否	**是**	**是**	**是**	**是**	否
肽_051	113	**PDLKNVKSKIGSTEN**	否	**是**	**是**	**是**	**是**	否
肽_050	114	APVPMPDLKNVKSKI	否	否	否	否	否	否
肽_049	115	SRLQTAPVPMPDLKN	否	否	否	否	否	否
肽_048	116	PSSAKSRLQTAPVPM	否	否	否	否	否	否
空白對照		AA	否	否	否	否	否	否
肽_070	117	**FKDRVQSKIGSLDNI**	否	**是**	**是**	**是**	**是**	否
肽_069	118	SEKLDFKDRVQSKIG	否	否	否	否	否	否
肽_068	119	QVEVKSEKLDFKDRV	否	否	否	否	否	否
肽_067	120	KPGGGQVEVKSEKLD	否	否	否	否	否	否
肽_066	121	GNIHHKPGGGQVEVK	否	否	否	否	否	否
肽_065	122	KCGSLGNIHHKPGGG	否	否	否	否	否	否
肽_064	123	SKVTSKCGSLGNIHH	否	否	否	否	否	否
肽_063	124	KPVDLSKVTSKCGSL	否	否	否	否	否	否
肽_062	125	VQIVYKPVDLSKVTS	否	否	否	否	否	否
肽_061	126	PGGGSVQIVYKPVDL	否	否	否	否	否	否
肽_060	127	NIKHVPGGGSVQIVY	否	否	否	否	否	否
肽_082	128	RHLSNVSSTGSIDMV	否	否	否	否	否	否
肽_081	129	GDTSPRHLSNVSSTG	否	否	否	否	否	否
肽_080	130	SPVVSGDTSPRHLSN	否	否	否	否	否	否
肽_079	131	EIVYKSPVVSGDTSP	否	否	否	否	否	否
肽_078	132	TDHGAEIVYKSPVVS	否	否	否	否	否	否
肽_077	133	NAKAKTDHGAEIVYK	否	否	否	否	否	否
肽_076	134	LTFRENAKAKTDHGA	否	否	否	否	否	否
肽_075	135	IETHKLTFRENAKAK	否	否	否	否	否	否
肽_074	136	GGNKKIETHKLTFRE	否	否	否	否	否	否
肽_073	137	THVPGGGNKKIETHK	否	否	否	否	否	否
肽_072	138	SLDNITHVPGGGNKK	否	否	否	否	否	否
肽_071	139	QSKIGSLDNITHVPG	否	否	否	否	否	否
肽_087	140	TLADEVSASLAKQGL	否	否	否	否	否	否
肽_086	141	ATLADEVSASLAKQG	否	否	否	否	否	否

名稱	SEQ ID NO:	ID	1C7 結合	1A1 結合	1A5 結合	1D10 結合	1G7 結合	17G2.A1 結合
肽_085	142	DSPQLATLADEVSAS	否	否	否	否	否	否
肽_084	143	SIDMVDSPQLATLAD	否	否	否	否	否	否
肽_083	144	VSSTGSIDMVDSPQL	否	否	否	否	否	否

表 13. CH3 結構域修飾

純系名稱	分組	384	385	386	387	388	389	390	391	...	413	414	415	416	417	418	419	420	421
野生型	n/a	N	G	Q	P	E	N	N	Y	...	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N
1		L	G	L	V	W	V	G	Y	...	A	K	S	T	W	Q	Q	G	W
2		Y	G	T	V	W	S	H	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	Y
3		Y	G	T	E	W	S	Q	Y	...	E	K	S	D	W	Q	Q	G	H
4		V	G	T	P	W	A	L	Y	...	L	K	S	E	W	Q	Q	G	W
17	2	Y	G	T	V	W	S	K	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	F
18	1	L	G	H	V	W	A	V	Y	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
21	1	L	G	L	V	W	V	G	Y	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
25	1	M	G	H	V	W	V	G	Y	...	D	K	S	T	W	Q	Q	G	W
34	1	L	G	L	V	W	V	F	S	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
35	2	Y	G	T	E	W	S	S	Y	...	T	K	S	E	W	Q	Q	G	F
44	2	Y	G	T	E	W	S	N	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	F
51	1/2	L	G	H	V	W	V	G	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	W
3.1-3	1	L	G	H	V	W	V	A	T	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
3.1-9	1	L	G	P	V	W	V	H	T	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
3.2-5	1	L	G	H	V	W	V	D	Q	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
3.2-19	1	L	G	H	V	W	V	N	Q	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
3.2-1	1	L	G	H	V	W	V	N	F	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W

表 14. 另外的 CH3 結構域修飾

純系名稱	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392		411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423
野生型	A	V	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K		T	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N	V	F
35.20.1	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	S	S	.	.		.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.20.2	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	S	.	.		.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.20.3	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	S	.	.		.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.20.4	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.		.	.	S	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.20.5	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	A	S	.	.		.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.20.6	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	V	S	.	.		.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.a.1	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	S	S	.	.		.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	S	.	.		.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.

純系名稱	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392		411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423
野生型	A	V	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K		T	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N	V	F
a.2																													
35.21.a.3	·	·	W	·	·	·	Y	·	T	E	W	V	S	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.21.a.4	·	·	W	·	·	·	Y	·	T	E	W	S	S	·	·		·	·	S	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.21.a.5	·	·	W	·	·	·	F	·	T	E	W	A	S	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.21.a.6	·	·	W	·	·	·	F	·	T	E	W	V	S	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.23.1	·	·	·	·	·	·	F	·	T	E	W	S	·	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.23.2	·	·	·	·	·	·	Y	·	T	E	W	A	·	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.23.3	·	·	·	·	·	·	Y	·	T	E	W	V	·	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.23.4	·	·	·	·	·	·	Y	·	T	E	W	S	·	·	·		·	·	S	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.23.5	·	·	·	·	·	·	F	·	T	E	W	A	·	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.23.6	·	·	·	·	·	·	F	·	T	E	W	V	·	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.24.1	·	·	W	·	·	·	F	·	T	E	W	S	·	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.24.2	·	·	W	·	·	·	Y	·	T	E	W	A	·	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.24.3	·	·	W	·	·	·	Y	·	T	E	W	V	·	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.24.4	·	·	W	·	·	·	Y	·	T	E	W	S	·	·	·		·	·	S	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.24.5	·	·	W	·	·	·	F	·	T	E	W	A	·	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.24.6	·	·	W	·	·	·	F	·	T	E	W	V	·	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.21.17.1	·	·	L	·	·	·	F	·	T	E	W	S	S	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.21.17.2	·	·	L	·	·	·	Y	·	T	E	W	A	S	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.21.17.3	·	·	L	·	·	·	Y	·	T	E	W	V	S	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.21.17.4	·	·	L	·	·	·	Y	·	T	E	W	S	S	·	·		·	·	S	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.21.17.5	·	·	L	·	·	·	F	·	T	E	W	A	S	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.21.17.6	·	·	L	·	·	·	F	·	T	E	W	V	S	·	·		·	·	T	·	E	E	·	·	·	·	F	·	·
35.20	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.		.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.

純系名稱	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423
野生型	A	V	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	T	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N	V	F
35.21	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.22	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	T	.	.	E	.	.	.	.	F	.	.
35.23	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.24	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.21.17	.	.	L	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
35.N390	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	T	.	.	E	.	.	.	.	F	.	.
35.20.1.1							F		T	E	W	S	S					S		E	E					F		
35.23.2.1							Y		T	E	W	A						S			E					F		
35.23.1.1							F		T	E	W	S						S		E	E					F		
35.S413							Y		T	E	W	S	S					S			E					F		
35.23.3.1							Y		T	E	W	V						S		E	E					F		
35.N390.1							Y		T	E	W	S						S			E					F		
35.23.6.1							F		T	E	W	V						S		E	E					F		

【發明摘要】

201843175

【中文發明名稱】抗τ抗體及其使用方法

【英文發明名稱】ANTI-TAU ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

在一個態樣中，提供特異性結合至人類τ蛋白之抗體。在一些實施例中，抗τ抗體識別在全長人類τ蛋白之殘基 111-125 內的抗原決定基、在全長人類τ蛋白之殘基 251-270 及/或殘基 346-360 內的抗原決定基或在全長人類 τ 蛋白之殘基 186-205 內的抗原決定基。在一些實施例中，抗τ抗體特異性結合至磷酸化人類τ蛋白、未磷酸化之人類τ蛋白及/或人類τ蛋白之多種剪接同功型。本文所揭示之抗τ抗體亦可包括一種或兩種經修飾 Fc 多肽。

【英文】

In one aspect, antibodies that specifically bind to a human Tau protein are provided. In some embodiments, an anti-Tau antibody recognizes an epitope within residues 111-125 of full-length human Tau, an epitope within residues 251-270 and/or residues 346-360 of full-length human Tau, or an epitope within residues 186-205 of full-length human Tau. In some embodiments, an anti-Tau antibody specifically binds to phosphorylated human Tau, unphosphorylated human Tau, and/or multiple splice isoforms of human Tau. An anti-Tau antibody disclosed herein may also include one or two modified Fc polypeptides.

【指定代表圖】圖 8

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種特異性結合至人類τ蛋白且識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 111-125 內的抗原決定基的經分離之抗體或其抗原結合部分。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項之經分離之抗體，其包含一或多個選自由以下組成之群的互補決定區(CDR)：

(a) 與 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:26 及 42 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:26 及 42 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:27、43 及 50 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:27、43 及 50 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:28、44、46 及 51 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:28、44、46 及 51 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【第 3 項】如申請專利範圍第 2 項之經分離之抗體，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:26 及 42 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27、43 及 50 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28、44、46 及 51 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 4 項】如申請專利範圍第 3 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3。

【第 5 項】如申請專利範圍第 3 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:26 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 6 項】如申請專利範圍第 3 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:26 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 7 項】如申請專利範圍第 3 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:44 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 8 項】如申請專利範圍第 3 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、

含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:44 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 9 項】如申請專利範圍第 3 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:46 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 10 項】　如申請專利範圍第 3 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:46 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 11 項】　如申請專利範圍第 1 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:21 及 40 中之任一個具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區。

【第 12 項】　如申請專利範圍第 1 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:25、41 及 45 中之任一個具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 13 項】　如申請專利範圍第 1 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:21 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:25 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 14 項】　如申請專利範圍第 1 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:40 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:41 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 15 項】　如申請專利範圍第 1 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:40 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:45 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 16 項】　如申請專利範圍第 1 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:21 及 40 中之任一個具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區。

【第 17 項】　如申請專利範圍第 1 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:25、41 及 45 中之任一個具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 18 項】　如申請專利範圍第 1 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:21 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:25 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 19 項】　如申請專利範圍第 1 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:40 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:41 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 20 項】　如申請專利範圍第 1 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:40 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:45 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 21 項】　如申請專利範圍第 1 項之經分離之抗體，其包含一或多個選自由以下組成之群的互補決定區(CDR)：

(a) 與 SEQ ID NO:22、150-154、420-437、586、587、617 及 620 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:22、150-154、420-437、586、587、617 及 620 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:23、438-443、588 及 621 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:23、438-443、588 及 621 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:24、155 及 622 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:24、155 及 622 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:26、156-158、444-459 及 618 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:26、156-158、444-459 及 618 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:27 及 623 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:27 及 623 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:28、159-162、460-462、619 及 624 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:28、159-162、460-462、619 及 624 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【第 22 項】 如申請專利範圍第 21 項之經分離之抗體，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:22、150-154、420-437、586、587、617 及 620 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23、438-443、588 及 621 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24、155 及 622 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:26、156-158、444-459 及 618 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 及 623 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28、159-162、460-462、619 及 624 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 23 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:22、150-154、420-437、586、587、617 及 620 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23、438-443、588 及 621 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:24、155 及 622 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR3。

【第 24 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:26、156-158、444-459 及 618 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:27 及 623 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:28、159-162、460-462、619 及 624 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 25 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 26 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:459 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2

及含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 27 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:151 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:26 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 28 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:151 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:156 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 29 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:151 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 30 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 31 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:150 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158

之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 32 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:153 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 33 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 34 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 35 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:150 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 36 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:151 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈

CDR2、含 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 37 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:153 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 38 項】　如申請專利範圍第 22 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:23 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:155 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 39 項】　如申請專利範圍第 1 項及第 4 項至第 6 項中任一項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:145-148 中之任一個具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區。

【第 40 項】　如申請專利範圍第 1 項及第 4 項至第 6 項及第 39 項中任一項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:149 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 41 項】　如申請專利範圍第 1 項及第 4 項至第 6 項中任一項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:145 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:149 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 42 項】　如申請專利範圍第 1 項及第 4 項至第 6 項中任一項之經分離之抗

體，其包括含與 SEQ ID NO:146 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:149 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 43 項】　如申請專利範圍第 1 項及第 4 項至第 6 項中任一項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:147 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:149 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 44 項】　如申請專利範圍第 1 項及第 4 項至第 6 項中任一項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:148 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:149 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 45 項】　如申請專利範圍第 1 項或第 25 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:146 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:463 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 46 項】　如申請專利範圍第 1 項或第 26 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:146 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:464 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 47 項】　如申請專利範圍第 1 項之經分離之抗體，其包含一或多個選自由以下組成之群的互補決定區(CDR)：

(a) 與 SEQ ID NO:151、153、426-430、432-437、586 及 587 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:151、153、426-430、432-437、586 及 587 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:23 及 588 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致

性或相對於 SEQ ID NO:23 及 588 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:158 及 448-458 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:158 及 448-458 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:28 及 461 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:28 及 461 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【第 48 項】　如申請專利範圍第 47 項之經分離之抗體，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:151、153、426-430、432-437、586 及 587 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 及 588 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 及 448-458 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28 及 461 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 49 項】　如申請專利範圍第 48 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:151、153、426-430、432-437、586 及 587 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 及 588 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3。

【第 50 項】　如申請專利範圍第 48 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:158 及 448-458 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:28 及 461 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 51 項】　如申請專利範圍第 48 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:151、153、426-430、432-437、586 及 587 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:23 及 588 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 及 448-458 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28 及 461 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 52 項】　一種特異性結合至人類 τ 蛋白且識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 及/或殘基 346-360 內的抗原決定基的經分離之抗體或其抗原結合部分。

【第 53 項】　如申請專利範圍第 52 項之經分離之抗體，其中該抗體或其抗原結合部分識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 內的抗原決定基且識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 346-360 內的抗原決定基。

【第 54 項】　如申請專利範圍第 52 項或第 53 項之經分離之抗體，其中該抗體或其抗原結合部分識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 256-270 內的抗原決定基。

【第 55 項】　如申請專利範圍第 52 項或第 53 項之經分離之抗體，其中該抗體或其抗原結合部分識別包含在 SEQ ID NO:1 之殘基 251-270 及/或殘基

346-360 內之序列 SKIGS 的抗原決定基。

【第 56 項】　如申請專利範圍第 52 項之經分離之抗體，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 與 SEQ ID NO:9、17 及 47 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:9、17 及 47 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:11、18、30、33 及 48 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:11、18、30、33 及 48 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:15、20 及 49 中任一個之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:15、20 及 49 中任一個之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【第 57 項】　如申請專利範圍第 52 項之經分離之抗體，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:9、17 及 47 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:11、18、30、33 及 48 中任一個之胺基酸序列的重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:15、20 及 49 中任一個之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 58 項】　如申請專利範圍第 57 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:11 之胺基酸序列之重鏈 CDR3。

【第 59 項】　如申請專利範圍第 57 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 60 項】　如申請專利範圍第 57 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:11 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 61 項】　如申請專利範圍第 57 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列之重鏈 CDR3。

【第 62 項】　如申請專利範圍第 57 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 63 項】　如申請專利範圍第 57 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 64 項】　如申請專利範圍第 57 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:30 之胺基酸序列之重鏈 CDR3。

【第 65 項】　如申請專利範圍第 57 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:30 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 66 項】　如申請專利範圍第 57 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之重鏈 CDR3。

【第 67 項】　如申請專利範圍第 57 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 68 項】　如申請專利範圍第 52 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID

NO:8、16、29 及 32 中之任一個具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區。

【第 69 項】　如申請專利範圍第 52 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:12、19、31 及 34 中之任一個具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 70 項】　如申請專利範圍第 52 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:8、16、29 及 32 中之任一個具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:12、19、31 及 34 中之任一個具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 71 項】　如申請專利範圍第 52 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:8 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:12 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 72 項】　如申請專利範圍第 52 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:16 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:19 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 73 項】　如申請專利範圍第 52 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:29 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:31 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 74 項】　如申請專利範圍第 52 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:32 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:34 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 75 項】　一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其特異性結合至人類 τ 蛋白且識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 186-205 內的抗原決定基。

【第 76 項】　如申請專利範圍第 75 項之經分離之抗體，其中該抗體或其抗原

結合部分識別在 SEQ ID NO:1 之殘基 186-200 或殘基 191-205 內的抗原決定基。

【第 77 項】　如申請專利範圍第 75 項或第 76 項之經分離之抗體，其包含一或多個選自由以下組成之群的互補決定區(CDR)：

(a) 與 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR1；

(b) 與 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR2；

(c) 與 SEQ ID NO:170 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:170 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的重鏈 CDR3；

(d) 與 SEQ ID NO:172 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:172 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR1；

(e) 與 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR2；以及

(f) 與 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列具有至少 90%序列一致性或相對於 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列具有至多兩個胺基酸取代的輕鏈 CDR3。

【第 78 項】　如申請專利範圍第 77 項之經分離之抗體，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:170 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:172 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 79 項】　如申請專利範圍第 78 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:170 之胺基酸序列之重鏈 CDR3。

【第 80 項】　如申請專利範圍第 78 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:172 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(c) 含 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 81 項】　如申請專利範圍第 78 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:168 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:169 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、含 SEQ ID NO:170 之胺基酸序列的重鏈 CDR3、含 SEQ ID NO:172 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、含 SEQ ID NO:173 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2 及含 SEQ ID NO:174 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

【第 82 項】　如申請專利範圍第 75 項或第 76 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:167 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區。

【第 83 項】　如申請專利範圍第 75 項或第 76 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:171 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 84 項】　如申請專利範圍第 75 項或第 76 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:167 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:171 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 85 項】　一種特異性結合至人類 τ 蛋白且識別與由抗體純系 19F7.C9 或 24D2.B2 所識別的抗原決定基相同或大體上相同之抗原決定基的經分離之抗體或其抗原結合部分。

【第 86 項】　如申請專利範圍第 85 項之經分離之抗體，其中該由抗體純系

19F7.C9 或 24D2.B2 所識別的抗原決定基包含一或多個在 SEQ ID NO:1 之殘基 50-421 內的殘基。

【第 87 項】　如申請專利範圍第 85 項或第 86 項之經分離之抗體，其中該由抗體純系 19F7.C9 或 24D2.B2 所識別的抗原決定基係在 SEQ ID NO:1 之殘基 50-421 內。

【第 88 項】　如申請專利範圍第 1 項至第 87 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含第一 Fc 多肽且視情況包含第二 Fc 多肽。

【第 89 項】　如申請專利範圍第 88 項之經分離之抗體，其中該抗體包含該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽。

【第 90 項】　如申請專利範圍第 88 項或第 89 項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽。

【第 91 項】　如申請專利範圍第 1 項至第 87 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包括：

(a) 含特異性結合至該人類 τ 蛋白之第一可變區的第一抗原結合部分，其中該第一抗原結合部分包括(i)含第一 Fc 多肽之第一重鏈及(ii)第一輕鏈；以及

(b) 含特異性結合至該人類 τ 蛋白之第二可變區的第二抗原結合部分，其中該第二抗原結合部分包括(i)含第二 Fc 多肽之第二重鏈及(ii)第二輕鏈，其中該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體。

【第 92 項】　如申請專利範圍第 91 項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽。

【第 93 項】　如申請專利範圍第 91 項之經分離之抗體，其中該第一可變區與該第二可變區識別該人類 τ 蛋白中之相同抗原決定基。

【第 94 項】　如申請專利範圍第 91 項之經分離之抗體，其中該第一可變區與

該第二可變區識別該人類τ蛋白中之不同抗原決定基。

【第 95 項】　如申請專利範圍第 90 項至第 94 項中任一項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽與該第二 Fc 多肽各自含有促進異二聚化之修飾。

【第 96 項】　如申請專利範圍第 95 項之經分離之抗體，其中根據 EU 編號，該等 Fc 多肽之一具有 T366W 取代且該另一 Fc 多肽具有 T366S、L368A 及 Y407V 取代。

【第 97 項】　如申請專利範圍第 90 項至第 96 項中任一項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含天然 FcRn 結合位點。【第 98 項】　如申請專利範圍第 90 項至第 96 項中任一項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含改變 FcRn 結合之修飾。

【第 99 項】　如申請專利範圍第 90 項至第 98 項中任一項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽不具有效應子功能。

【第 100 項】　如申請專利範圍第 90 項至第 98 項中任一項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含減弱效應子功能之修飾。

【第 101 項】　如申請專利範圍第 100 項之經分離之抗體，其中該減弱效應子功能之修飾包含根據 EU 編號在 234 位處之 Ala 及在 235 位處之 Ala 取代。

【第 102 項】　如申請專利範圍第 90 項至第 101 項中任一項之經分離之抗體，其中相對於天然 Fc 序列，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含延長血清半衰期之胺基酸變化。

【第 103 項】　如申請專利範圍第 102 項之經分離之抗體，其中該等胺基酸變化包含根據 EU 編號在 252 位處之 Tyr、在 254 位處之 Thr 及在 256 位處之 Glu 取代。

【第 104 項】　如申請專利範圍第 102 項之經分離之抗體，其中該等胺基酸變化包含根據 EU 編號在 428 位處之 Leu 及在 434 位處之 Ser 取代。

【第 105 項】 如申請專利範圍第 102 項之經分離之抗體，其中該等胺基酸變化包含根據 EU 編號在 434 位處之 Ser 或 Ala 取代。

【第 106 項】 如申請專利範圍第 90 項至第 103 項中任一項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽特異性結合至轉鐵蛋白受體。

【第 107 項】 如申請專利範圍第 106 項之經分離之抗體，其中根據 EU 編號，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽在選自由 384、386、387、388、389、390、413、416 及 421 組成之群之位置處包含至少兩個取代。

【第 108 項】 如申請專利範圍第 107 項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽在該等位置中之至少三個、四個、五個、六個、七個、八個或九個處包含取代。

【第 109 項】 如申請專利範圍第 107 項或第 108 項之經分離之抗體，其中根據 EU 編號，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽還在包含 380、391、392 及 415 之位置處包含一個、兩個、三個或四個取代。

【第 110 項】 如申請專利範圍第 107 項至第 109 項中任一項之經分離之抗體，其中根據 EU 編號，該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽還在包含 414、424 及 426 之位置處包含一個、兩個或三個取代。

【第 111 項】 如申請專利範圍第 107 項至第 110 項中任一項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽在 388 位包含 Trp。

【第 112 項】 如申請專利範圍第 107 項至第 111 項中任一項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽在 421 位包含芳族胺基酸。

【第 113 項】 如申請專利範圍第 112 項之經分離之抗體，其中在 421 位之該芳族胺基酸係 Trp 或 Phe。

【第 114 項】 如申請專利範圍第 107 項至第 113 項中任一項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含至少一個選自以下之位置：380

位係 Trp、Leu 或 Glu；384 位係 Tyr 或 Phe；386 位係 Thr；387 位係 Glu；388 位係 Trp；389 位係 Ser、Ala、Val 或 Asn；390 位係 Ser 或 Asn；413 位係 Thr 或 Ser；415 位係 Glu 或 Ser；416 位係 Glu；及 421 位係 Phe。

【第 115 項】 如申請專利範圍第 114 項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含 2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11 個選自以下之位置：380 位係 Trp、Leu 或 Glu；384 位係 Tyr 或 Phe；386 位係 Thr；387 位係 Glu；388 位係 Trp；389 位係 Ser、Ala、Val 或 Asn；390 位係 Ser 或 Asn；413 位係 Thr 或 Ser；415 位係 Glu 或 Ser；416 位係 Glu；及 421 位係 Phe。

【第 116 項】 如申請專利範圍第 115 項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含如下 11 個位置：380 位係 Trp、Leu 或 Glu；384 位係 Tyr 或 Phe；386 位係 Thr；387 位係 Glu；388 位係 Trp；389 位係 Ser、Ala、Val 或 Asn；390 位係 Ser 或 Asn；413 位係 Thr 或 Ser；415 位係 Glu 或 Ser；416 位係 Glu；及 421 位係 Phe。

【第 117 項】 如申請專利範圍第 115 項或第 116 項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽具有與 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475 中任一個之胺基酸 111-217 具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的 CH3 結構域。

【第 118 項】 如申請專利範圍第 117 項之經分離之抗體，其中在對應於 SEQ ID NO:214-218、238、240-270 及 469-475 中任一個之 EU 索引位置 380、384、386、387、388、389、390、391、392、413、414、415、416、421、424 及 426 的位置中之至少 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 或 16 個處的殘基未缺失或取代。

【第 119 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 90 項中任一項之經分離之抗體，其

中該抗體包含具有 SEQ ID NO:283-286 及 626-628 中任一個之序列的第一 Fc 多肽。

【第 120 項】 如申請專利範圍第 119 項之經分離之抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO:279-282 及 629-631 中任一個之序列的第二 Fc 多肽。

【第 121 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 90 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO:271 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:279 之序列的第二 Fc 多肽。

【第 122 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 90 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO:272 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:280 之序列的第二 Fc 多肽。

【第 123 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 90 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO:273 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:281 之序列的第二 Fc 多肽。

【第 124 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 90 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO:274 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:282 之序列的第二 Fc 多肽。

【第 125 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 90 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO:275 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:283 之序列的第二 Fc 多肽。

【第 126 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 90 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO:276 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:284 之序列的第二 Fc 多肽。

【第 127 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 90 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO:277 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID

NO:285 之序列的第二 Fc 多肽。

【第 128 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 90 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO:278 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:286 之序列的第二 Fc 多肽。

【第 129 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 90 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO:271 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:275 之序列的第二 Fc 多肽。

【第 130 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 90 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO:272 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:276 之序列的第二 Fc 多肽。

【第 131 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 90 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO:273 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:277 之序列的第二 Fc 多肽。

【第 132 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 90 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO:274 之序列的第一 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:278 之序列的第二 Fc 多肽。

【第 133 項】 如申請專利範圍第 106 項至第 132 項中任一項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽結合至該轉鐵蛋白受體之頂端結構域。

【第 134 項】 如申請專利範圍第 133 項之經分離之抗體，其中該抗體或其抗原結合部分與該轉鐵蛋白受體之結合大體上不抑制轉鐵蛋白與該轉鐵蛋白受體之結合。

【第 135 項】 如申請專利範圍第 88 項至第 134 項中任一項之經分離之抗體，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽相較於相應野生型 Fc 多肽具有至少

75%，或至少 80%、90%、92%或 95%之胺基酸序列一致性。

【第 136 項】 如申請專利範圍第 135 項之經分離之抗體，其中該相應野生型 Fc 多肽係人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 多肽。

【第 137 項】 如申請專利範圍第 106 項至第 136 項中任一項之經分離之抗體，其中腦中該抗體或其抗原結合部分之吸收比在該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽中無引起轉鐵蛋白受體結合之修飾的該抗體或其抗原結合部分之吸收高至少十倍。

【第 138 項】 如申請專利範圍第 88 項至第 128 項及第 133 項至第 137 項中任一項之經分離之抗體，其中該等 Fc 多肽之一未經修飾以結合至血腦屏障受體且該另一 Fc 多肽經修飾以特異性結合至轉鐵蛋白受體。

【第 139 項】 一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 140 項】 如申請專利範圍第 139 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 141 項】 如申請專利範圍第 139 項或第 140 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:602 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:604 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 142 項】 如申請專利範圍第 141 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:602 之胺基酸序列的重鏈可變區及含 SEQ ID NO:604 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 143 項】 一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 144 項】 如申請專利範圍第 143 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:586 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 145 項】 如申請專利範圍第 144 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID

NO:602具有至少90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與SEQ ID NO:616具有至少90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第146項】 如申請專利範圍第145項之經分離之抗體，其包括含SEQ ID NO:602之胺基酸序列的重鏈可變區及含SEQ ID NO:616之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第147項】 一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含一或多個選自由以下組成之群的CDR：

(a) 含SEQ ID NO:586之胺基酸序列之重鏈CDR1；

(b) 含SEQ ID NO:588之胺基酸序列之重鏈CDR2；

(c) 含SEQ ID NO:24之胺基酸序列之重鏈CDR3；

(d) 含SEQ ID NO:450之胺基酸序列之輕鏈CDR1；

(e) 含SEQ ID NO:27之胺基酸序列之輕鏈CDR2；以及

(f) 含SEQ ID NO:461之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

【第148項】 如申請專利範圍第147項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含SEQ ID NO:586之胺基酸序列之重鏈CDR1；

(b) 含SEQ ID NO:588之胺基酸序列之重鏈CDR2；

(c) 含SEQ ID NO:24之胺基酸序列之重鏈CDR3；

(d) 含SEQ ID NO:450之胺基酸序列之輕鏈CDR1；

(e) 含SEQ ID NO:27之胺基酸序列之輕鏈CDR2；以及

(f) 含SEQ ID NO:461之胺基酸序列之輕鏈CDR3。

【第149項】 如申請專利範圍第147項之經分離之抗體，其包括含與SEQ ID NO:602具有至少90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與SEQ ID NO:463具有至少90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第150項】 如申請專利範圍第149項之經分離之抗體，其包括含SEQ ID

NO:602 之胺基酸序列的重鏈可變區及含 SEQ ID NO:463 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 151 項】 一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 152 項】 如申請專利範圍第 151 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 153 項】 如申請專利範圍第 151 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:603 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:604 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 154 項】 如申請專利範圍第 153 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:603 之胺基酸序列的重鏈可變區及含 SEQ ID NO:604 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 155 項】 一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含一或多個選自由以

下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 156 項】 如申請專利範圍第 155 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 157 項】 如申請專利範圍第 155 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:603 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:616 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 158 項】 如申請專利範圍第 157 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:603 之胺基酸序列的重鏈可變區及含 SEQ ID NO:616 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 159 項】 一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其包含一或多個選自由以下組成之群的 CDR：

(a) 含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 160 項】 如申請專利範圍第 159 項之經分離之抗體，其包含：

(a) 含 SEQ ID NO:587 之胺基酸序列之重鏈 CDR1；

(b) 含 SEQ ID NO:588 之胺基酸序列之重鏈 CDR2；

(c) 含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之重鏈 CDR3；

(d) 含 SEQ ID NO:450 之胺基酸序列之輕鏈 CDR1；

(e) 含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之輕鏈 CDR2；以及

(f) 含 SEQ ID NO:461 之胺基酸序列之輕鏈 CDR3。

【第 161 項】 如申請專利範圍第 159 項之經分離之抗體，其包括含與 SEQ ID NO:603 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的重鏈可變區及含與 SEQ ID NO:463 具有至少 90%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 162 項】 如申請專利範圍第 161 項之經分離之抗體，其包括含 SEQ ID NO:603 之胺基酸序列的重鏈可變區及含 SEQ ID NO:463 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【第 163 項】 如申請專利範圍第 139 項至第 162 項中任一項之經分離之抗體，其中該經分離之抗體包括含具有 SEQ ID NO:342-353 及 516-522 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【第 164 項】 如申請專利範圍第 139 項至第 162 項中任一項之經分離之抗體，其中該經分離之抗體包括含具有 SEQ ID NO:354-365 及 523-529 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【第 165 項】 如申請專利範圍第 139 項至第 162 項中任一項之經分離之抗體，

其中該經分離之抗體包括含具有 SEQ ID NO:366-377 及 530-536 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【第 166 項】 如申請專利範圍第 139 項至第 162 項中任一項之經分離之抗體，其中該經分離之抗體包括含具有 SEQ ID NO:378-389 及 537-543 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【第 167 項】 如申請專利範圍第 139 項至第 162 項中任一項之經分離之抗體，其中該經分離之抗體包括含具有 SEQ ID NO:390-401 及 544-550 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【第 168 項】 如申請專利範圍第 139 項至第 162 項中任一項之經分離之抗體，其中該經分離之抗體包括含具有 SEQ ID NO:402-413 及 551-557 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【第 169 項】 如申請專利範圍第 139 項至第 162 項中任一項之經分離之抗體，其中該經分離之抗體包括含具有 SEQ ID NO:271-278、476-479 及 558-564 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【第 170 項】 如申請專利範圍第 139 項至第 162 項中任一項之經分離之抗體，其中該經分離之抗體包括含具有 SEQ ID NO:480-491 及 565-571 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【第 171 項】 如申請專利範圍第 139 項至第 162 項中任一項之經分離之抗體，其中該經分離之抗體包括含具有 SEQ ID NO:492-503 及 572-578 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【第 172 項】 如申請專利範圍第 139 項至第 162 項中任一項之經分離之抗體，其中該經分離之抗體包括含具有 SEQ ID NO:504-515 及 579-585 中任一個之序列的經修飾 Fc 多肽。

【第 173 項】 如申請專利範圍第 163 項至第 172 項中任一項之經分離之抗體，

其中該經修飾 Fc 多肽與該經分離之抗體的重鏈可變區融合。

【第 174 項】 如申請專利範圍第 163 項至第 172 項中任一項之經分離之抗體，其中該經修飾 Fc 多肽結合至該轉鐵蛋白受體之頂端結構域。

【第 175 項】 如申請專利範圍第 174 項之經分離之抗體，其中該抗體或其抗原結合部分與該轉鐵蛋白受體之結合大體上不抑制轉鐵蛋白與該轉鐵蛋白受體之結合。

【第 176 項】 如申請專利範圍第 163 項至第 175 項中任一項之經分離之抗體，其中該經修飾 Fc 多肽相較於該相應野生型 Fc 多肽具有至少 75%，或至少 80%、90%、92%或 95%之胺基酸序列一致性。

【第 177 項】 如申請專利範圍第 176 項之經分離之抗體，其中該相應野生型 Fc 多肽係人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 多肽。

【第 178 項】 如申請專利範圍第 163 項至第 177 項中任一項之經分離之抗體，其中腦中該抗體或其抗原結合部分之吸收比無引起轉鐵蛋白受體結合之該經修飾 Fc 多肽的該抗體或其抗原結合部分之吸收高至少十倍。

【第 179 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 178 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體或其抗原結合部分以小於約 50 nM 之結合親和力特異性結合至該人類 τ 蛋白。

【第 180 項】 如申請專利範圍第 179 項之經分離之抗體，其中該抗體或其抗原結合部分以約 1 pM 至約 50 nM 之結合親和力特異性結合至該人類 τ 蛋白。

【第 181 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 180 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體或其抗原結合部分特異性結合至磷酸化人類 τ 蛋白及/或未磷酸化之人類 τ 蛋白。

【第 182 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 181 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體或其抗原結合部分特異性結合至磷酸化人類 τ 蛋白及未磷酸化之人

類τ蛋白兩者。

【第 183 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 182 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體或其抗原結合部分特異性結合至兩種或兩種以上選自由以下組成之群的該人類τ蛋白之同功型：2N4R、2N3R、1N4R、1N3R、0N4R 及 0N3R。

【第 184 項】 如申請專利範圍第 183 項之經分離之抗體，其中該抗體或其抗原結合部分特異性結合至該人類τ蛋白之所有同功型。

【第 185 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 184 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體或其抗原結合部分與食蟹獼猴τ蛋白及/或小鼠τ蛋白展現交叉反應性。

【第 186 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 185 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體係單株抗體。

【第 187 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 185 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體係嵌合抗體。

【第 188 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 185 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體係人類化抗體。

【第 189 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 185 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗體係完全人類抗體。

【第 190 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 189 項中任一項之經分離之抗體，其中該抗原結合部分係 Fab、$F(ab')_2$、scFv 或二價 scFv。

【第 191 項】 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 190 項中任一項之經分離之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【第 192 項】 一種雙特異性抗體，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 190 項中任一項之抗體。

【第 193 項】 一種經分離之聚核苷酸，其包含編碼如申請專利範圍第 1 項至第

190 項中任一項之經分離之抗體的核苷酸序列。

【第 194 項】 一種載體，其包含如申請專利範圍第 193 項之聚核苷酸。

【第 195 項】 一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第 193 項之聚核苷酸或如申請專利範圍第 194 項之載體。

【第 196 項】 一種與如申請專利範圍第 1 項至第 190 項中任一項之經分離之抗體競爭結合至人類 τ 蛋白的抗體。

【第 197 項】 一種產生抗體純系 17G2.A1、19F7.C9 或 24D2.B2 之融合瘤細胞株。

【第 198 項】 一種由如申請專利範圍第 197 項之融合瘤細胞株產生的抗體。

【第 199 項】 一種防止或減少受試者腦中致病性 τ 蛋白種子形成及/或擴散的方法，該方法包括向該受試者投予如申請專利範圍第 1 項至第 190 項中任一項之經分離之抗體、如申請專利範圍第 191 項之醫藥組成物或如申請專利範圍第 192 項之雙特異性抗體。

【第 200 項】 如申請專利範圍第 199 項之方法，其中該受試者患有神經退化性 τ 蛋白病。

【第 201 項】 一種用於治療神經退化性疾病的方法，該方法包括向患有神經退化性疾病之受試者投予如申請專利範圍第 1 項至第 190 項中任一項之經分離之抗體、如申請專利範圍第 191 項之醫藥組成物或如申請專利範圍第 192 項之雙特異性抗體。

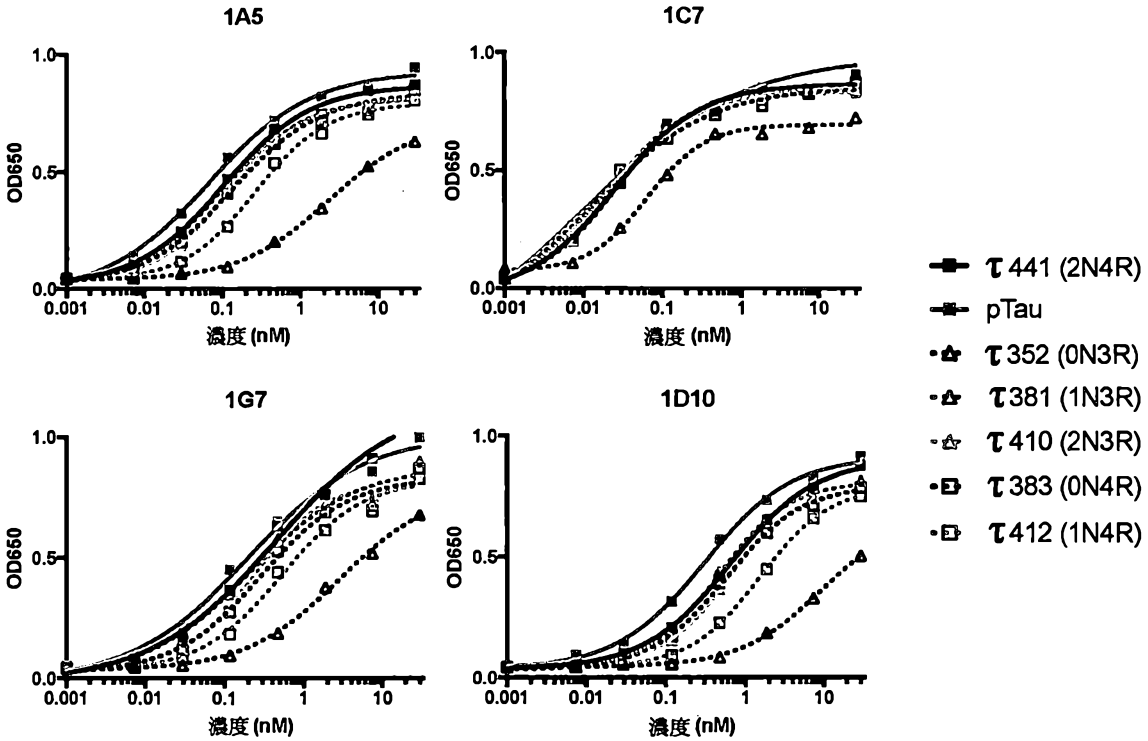
【第 202 項】 如申請專利範圍第 201 項之方法，其中該神經退化性疾病係 τ 蛋白病。

【第 203 項】 如申請專利範圍第 202 項之方法，其中該 τ 蛋白病係神經退化性 τ 蛋白病。

【第 204 項】 如申請專利範圍第 201 項至第 203 項中任一項之方法，其中該神

經退化性τ蛋白病係選自由以下組成之群：阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、原發性年齡相關τ蛋白病、進行性核上麻痹(PSP)、額顳葉性癡呆、與17位染色體相關的額顳葉性癡呆伴發帕金森氏症、嗜銀顆粒性癡呆、關島型肌萎縮側索硬化症/帕金森氏症-癡呆複合征、皮質基底核退化症、慢性創傷性腦病、克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、拳擊員癡呆、瀰漫型神經原纖維纏結伴鈣化、唐氏症候群(Down's syndrome)、家族性英國型癡呆(familial British dementia)、家族性丹麥型癡呆(familial Danish dementia)、傑茨曼-斯脫司勒-史茵克氏病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、球狀膠質τ蛋白病、瓜德羅普島型帕金森氏病伴發癡呆(Guadeloupean parkinsonism with dementia)、瓜德羅普島型 PSP、哈勒沃登-施帕茨氏病(Hallevorden-Spatz disease)、包涵體肌炎、多系統萎縮、強直性肌營養不良、神經原纖維纏結主導型癡呆、C型尼曼-皮克氏病(Niemann-Pick disease type C)、蒼白球-橋腦-黑質退化、帕金森氏病(Parkinson's disease)、皮克氏病(Pick's disease)、腦炎後帕金森氏病、朊病毒蛋白型腦部澱粉樣血管病、進行性皮質下膠質細胞增生症、亞急性硬化性全腦炎、亨廷頓氏病(Huntington's disease)及僅有神經原纖維纏結之癡呆。

【第205項】 如申請專利範圍第204項之方法，其中該神經退化性τ蛋白病係阿茲海默氏病。


1A5
1C7
1G7
1D10
OD650
濃度 (nM)
0.001
0.01
0.1
1
10
0.0
0.5
1.0
τ441 (2N4R)
pTau
τ352 (0N3R)
τ381 (1N3R)
τ410 (2N3R)
τ383 (0N4R)
τ412 (1N4R)

【圖 8】

1C7 – 殘基 111-125

hTau 2N4R 序列

MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD
AGLKESPLQT PTEDGSEEPG SETSDAKSTP TAEDVTAPLV
DEGAPGKQAA AQPHTEIPEG TTAEEAGIGD **TPSLEDEAAG**
HVTQARMVSK SKDGTGSDDK KAKGADGKTK IATPRGAAPP
GQKGQANATR IPAKTPPAPK TPPSSGEPPK SGDRSGYSSP
GSPGTPGSRS RTPSLPTPPT REPKKVAVVR TPPKSPSSAK
SRLQTAPVPM PDLKNVKSKI GSTENLKHQP GGGKVQIINK
KLDLSNVQSK CGSKDNIKHV PGGGSVQIVY KPVDLSKVTS
KCGSLGNIHH KPGGGQVEVK SEKLDFKDRV QSKIGSLDNI
THVPGGGNKK IETHKLTFRE NAKAKTDHGA EIVYKSPVVS
GDTSPRHLSN VSSTGSIDMV DSPQLATLAD EVSASLAKQG
L

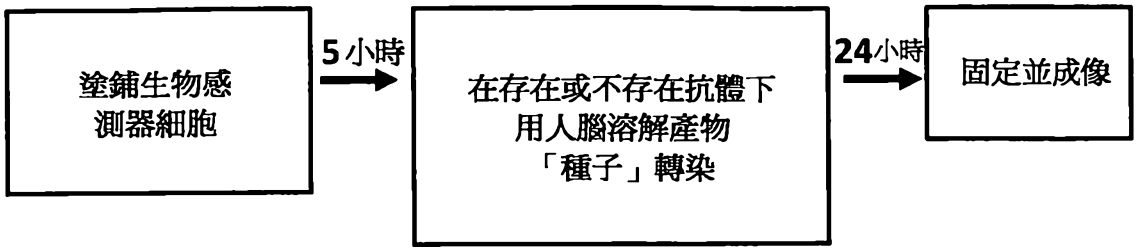
【圖 10A】

1A1 – 殘基 251-270 (最強 256-270) 及殘基 346-360

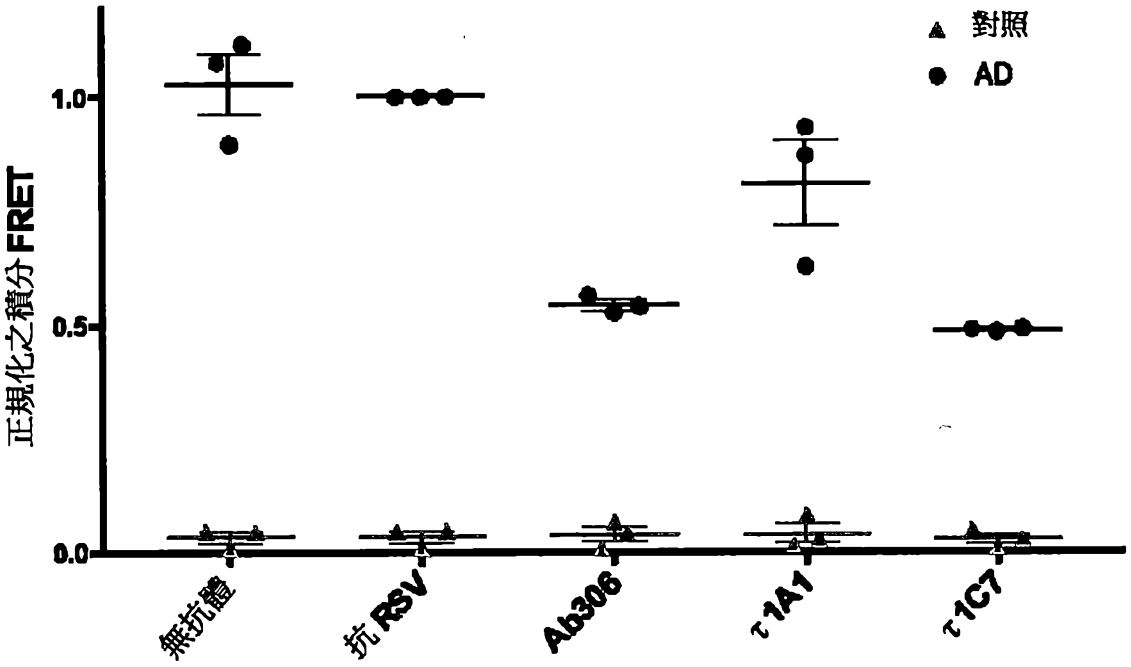
hTau 2N4R 序列

MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD
AGLKESPLQT PTEDGSEEPG SETSDAKSTP TAEDVTAPLV
DEGAPGKQAA AQPHTEIPEG TTAEEAGIGD TPSLEDEAAG
HVTQARMVSK SKDGTGSDDK KAKGADGKTK IATPRGAAPP
GQKGQANATR IPAKTPPAPK TPPSSGEPPK SGDRSGYSSP
GSPGTPGSRS RTPSLPTPPT REPKKVAVVR TPPKSPSSAK
SRLQTAPVPM **PDLKNVKSKI** **GSTENLKHQP** GGGKVQIINK
KLDLSNVQSK CGSKDNIKHV PGGGSVQIVY KPVDLSKVTS
KCGSLGNIHH KPGGGQVEVK SEKLD**FKDRV** **QSKIGSLDNI**
THVPGGGNKK IETHKLTFRE NAKAKTDHGA EIVYKSPVVS
GDTSPRHLSN VSSTGSIDMV DSPQLATLAD EVSASLAKQG
L

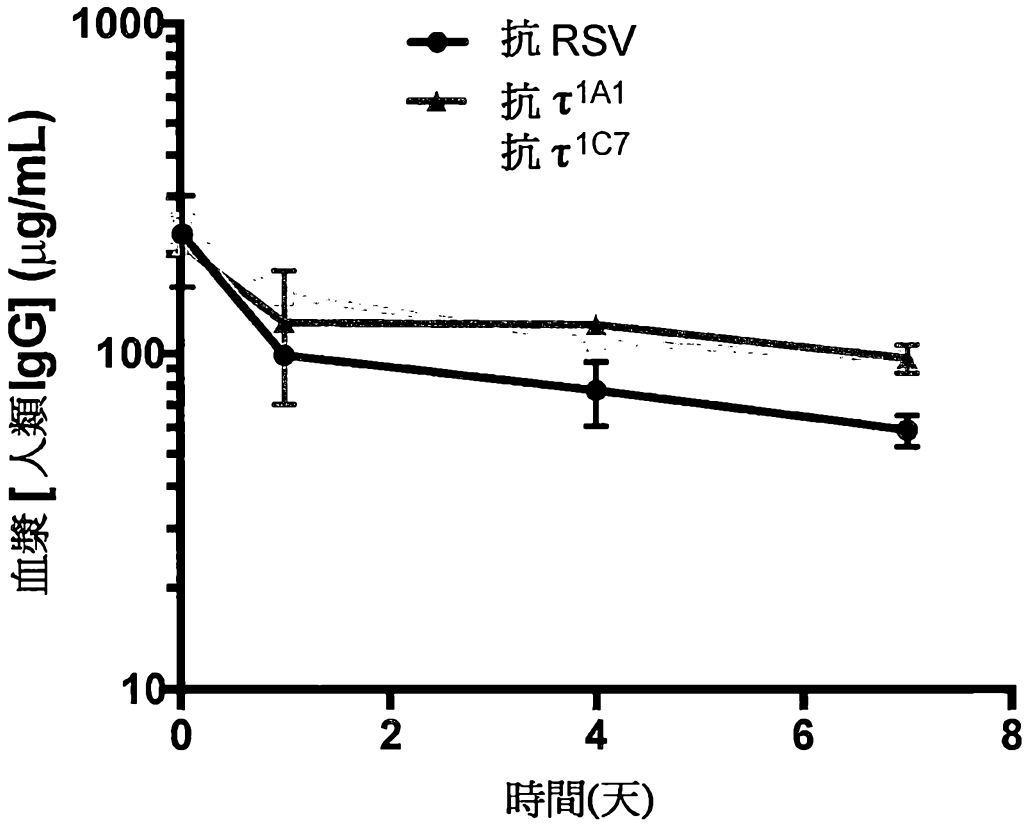
【圖 10B】


塗鋪生物感
測器細胞
5小時
在存在或不存在抗體下
用人腦溶解產物
「種子」轉染
24小時
固定並成像

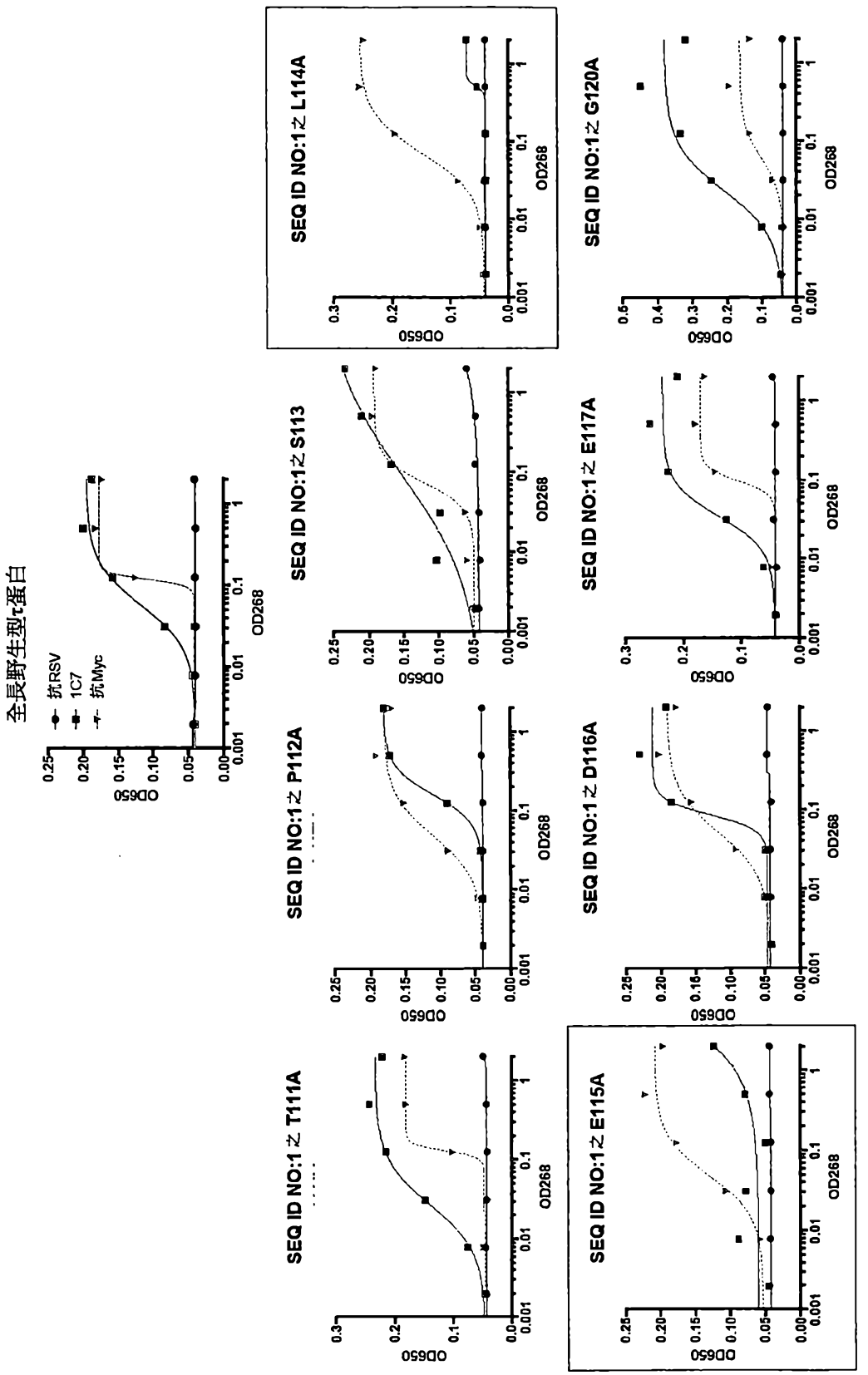
【圖 12A】


對照
AD
正規化之積分FRET
1.0
0.5
0.0
無抗體
抗RSV
Ab306
τ1A1
τ1C7

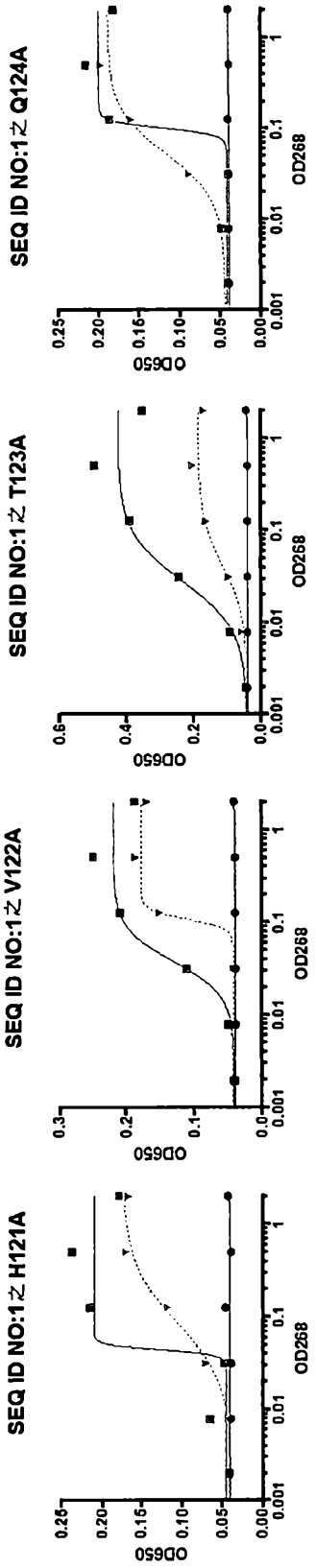
【圖 12B】



【圖 13】


全長野生型c蛋白
抗RSV
1C7
抗Myc
OD650
OD268
SEQ ID NO:1之 T111A
SEQ ID NO:1之 P112A
SEQ ID NO:1之 S113
SEQ ID NO:1之 L114A
SEQ ID NO:1之 E115A
SEQ ID NO:1之 D116A
SEQ ID NO:1之 E117A
SEQ ID NO:1之 G120A

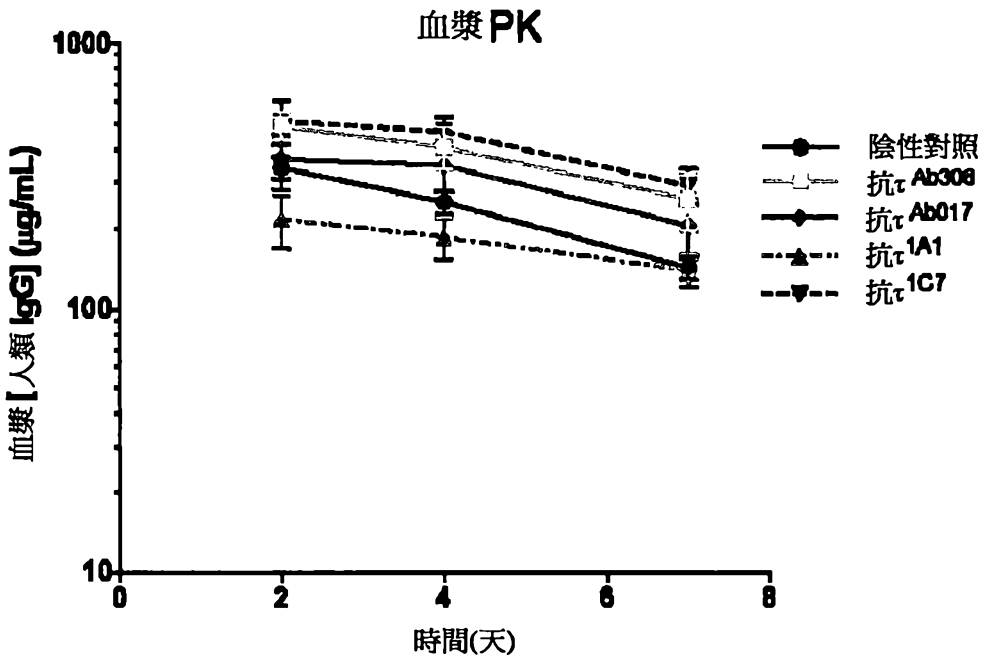
【圖 14A】


SEQ ID NO:1之 H121A
SEQ ID NO:1之 V122A
SEQ ID NO:1之 T123A
SEQ ID NO:1之 Q124A
OD650
OD268

【圖 14B】

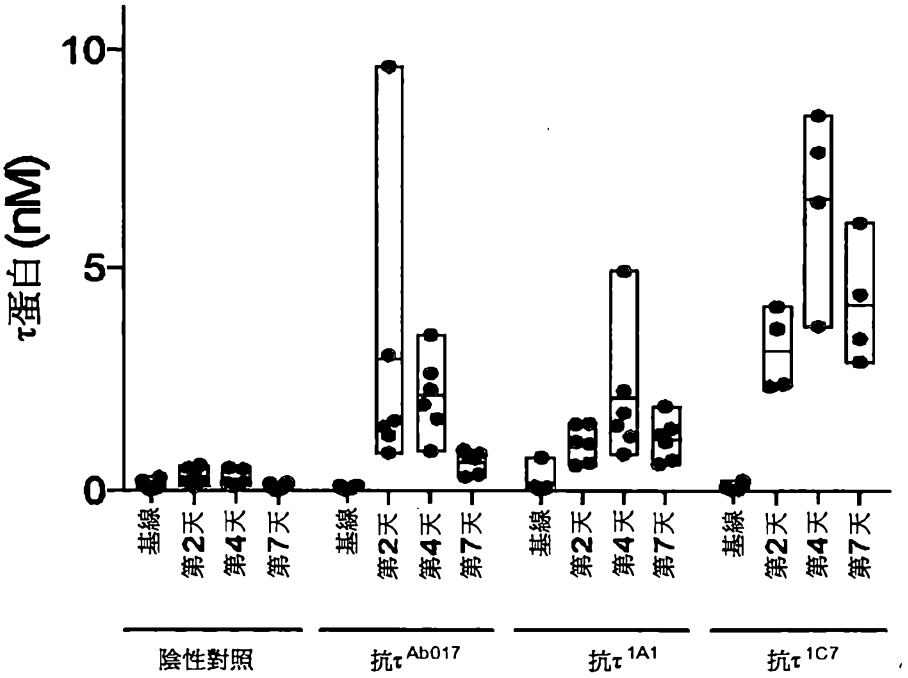
抗體	同型	劑量 (mg/kg)	年齡	血漿時間點	n/ 組
陰性對照	hIgG1	35	3.5m	0, 2d, 4d, 7d	6
抗τ^{Ab306}	hIgG1	35	3.5m	0, 2d, 4d, 7d	5
抗τ^{Ab017}	hIgG1	35	3.5m	0, 2d, 4d, 7d	6
抗τ^{1A1}	hIgG1	35	3.5m	0, 2d, 4d, 7d	6
抗τ^{1C7}	hIgG1	35	3.5m	0, 2d, 4d, 7d	4

【圖 15A】



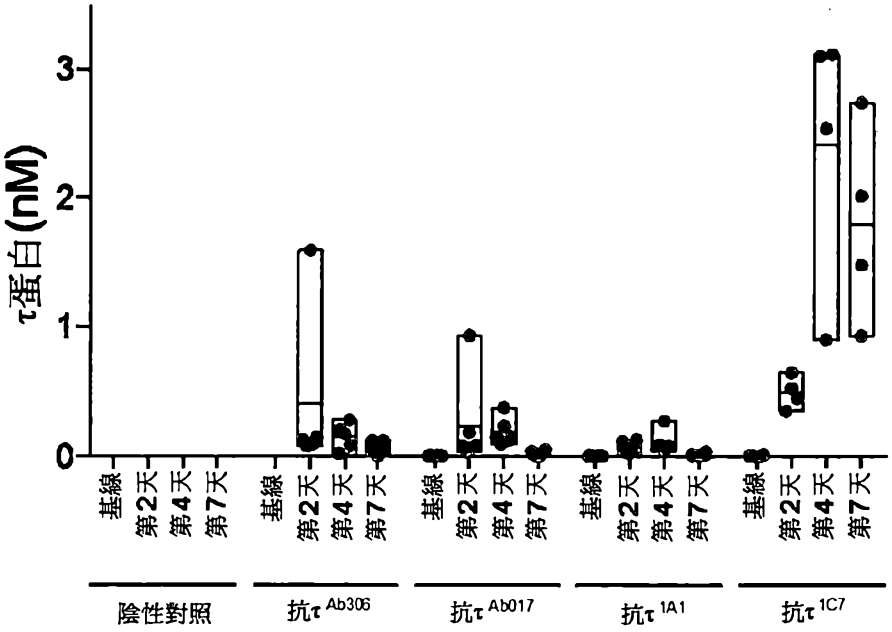
【圖 15B】

血漿總τ蛋白含量



【圖 15C】

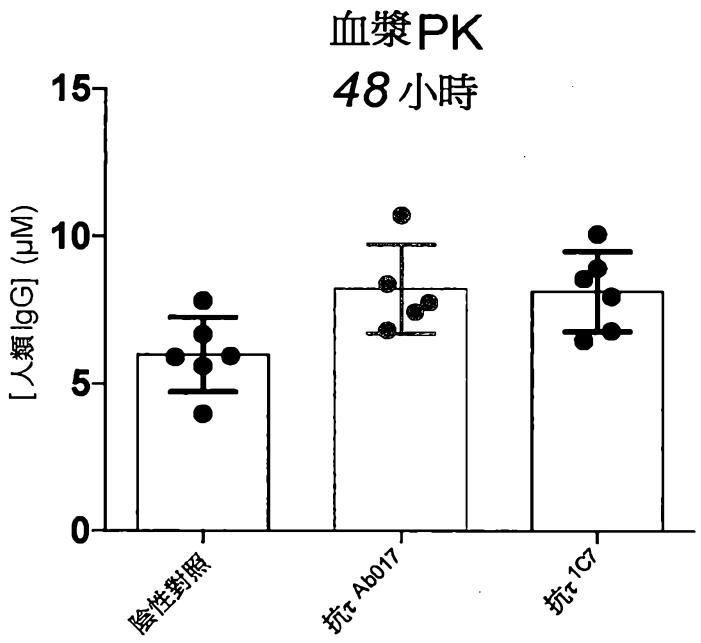
血漿經結合τ蛋白含量



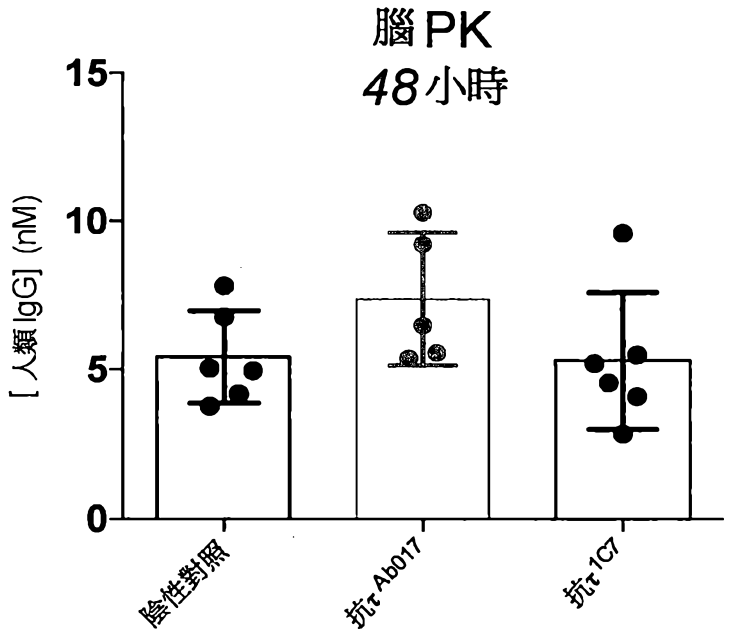
【圖 15D】

抗體	同型	劑量 (mg/kg)	年齡	血漿時間點	n/組
陰性對照	hIgG1	50	3.5m	0, 2d	6
抗τ Ab017	hIgG1	50	3.5m	0, 2d	5
抗τ 1C7	hIgG1	50	3.5m	0, 2d	6

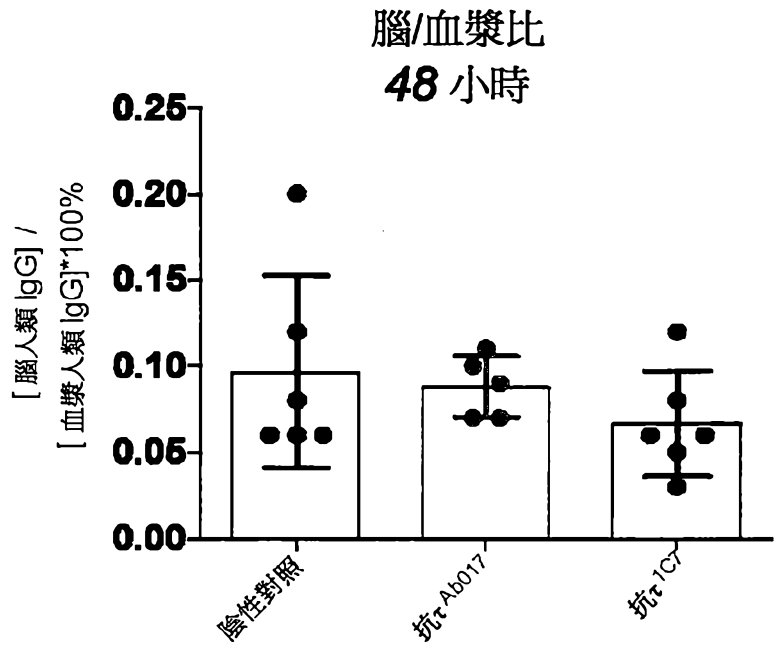
【圖 16A】



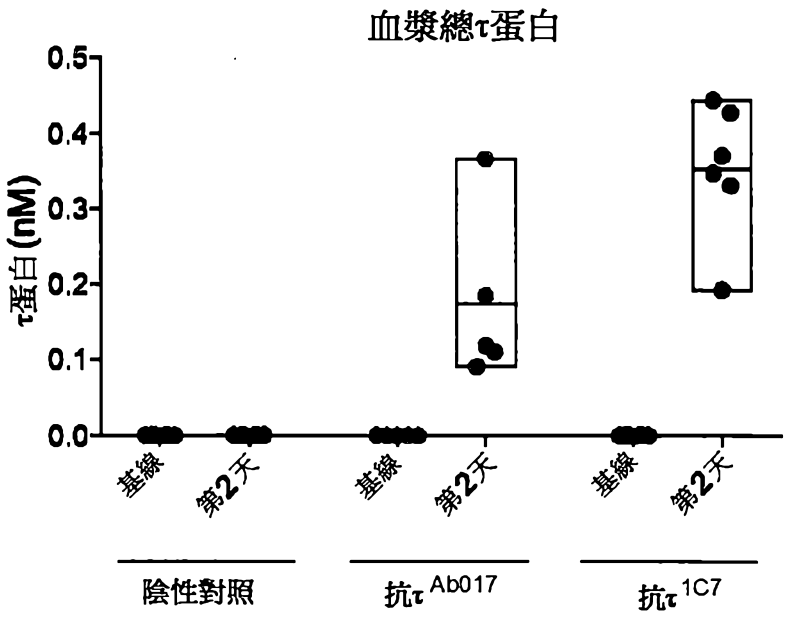
【圖 16B】


腦 PK
48 小時
[人類 IgG] (nM)
15
10
5
0
陰性對照
抗τ Ab017
抗τ 1C7

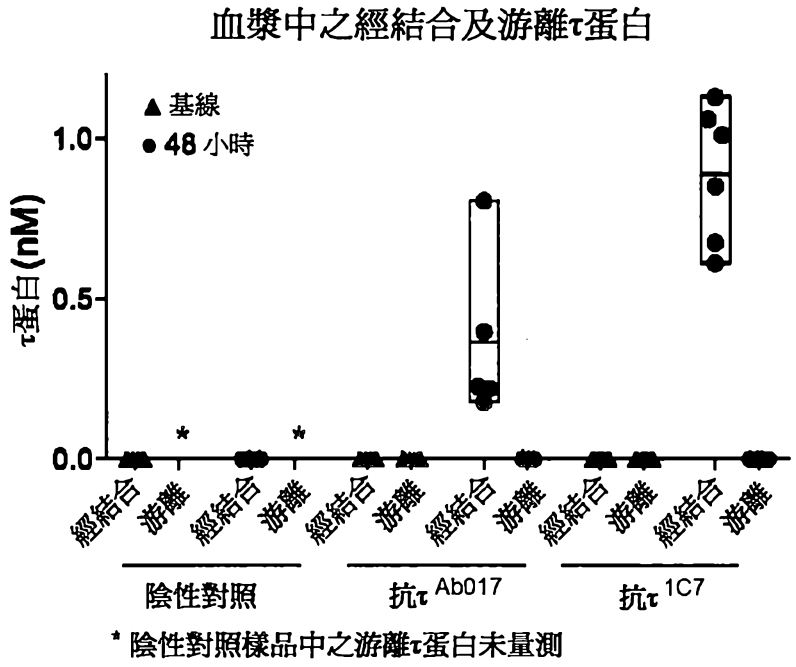
【圖 16C】


腦/血漿比
48 小時
[腦人類 IgG] /
[血漿人類 IgG]*100%
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
陰性對照
抗τ Ab017
抗τ 1C7

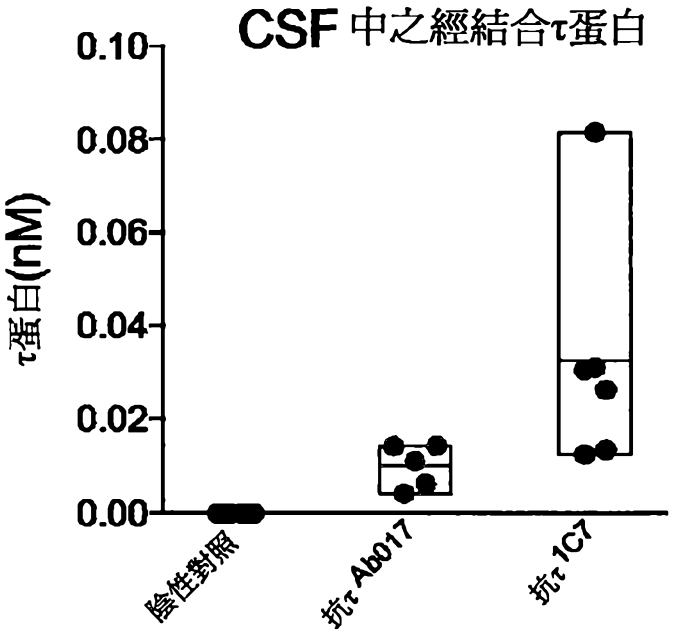
【圖 16D】


血漿總τ蛋白
τ蛋白(nM)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
基線
第2天
基線
第2天
基線
第2天
陰性對照
抗τ Ab017
抗τ 1C7

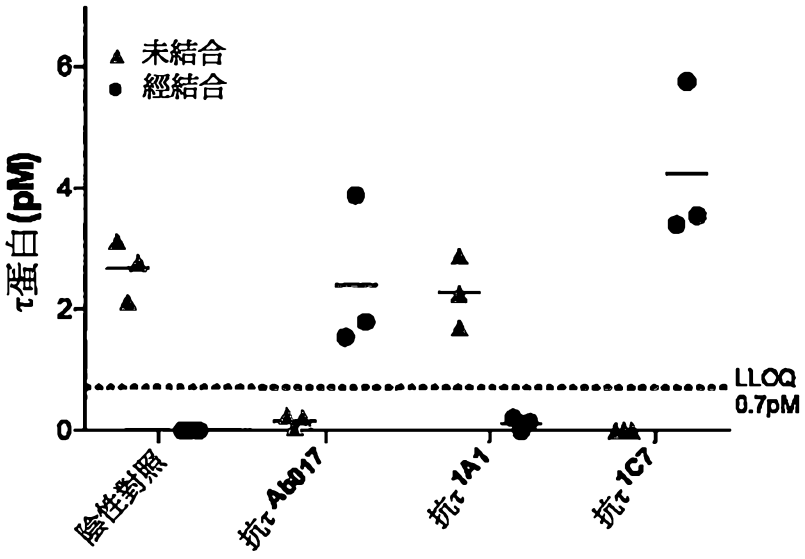
【圖 16E】


血漿中之經結合及游離τ蛋白
▲ 基線
● 48 小時
τ蛋白(nM)
1.0
0.5
0.0
*
*
經結合
游離
經結合
游離
經結合
游離
經結合
游離
經結合
游離
經結合
游離
陰性對照
抗τ Ab017
抗τ 1C7
* 陰性對照樣品中之游離τ蛋白未量測

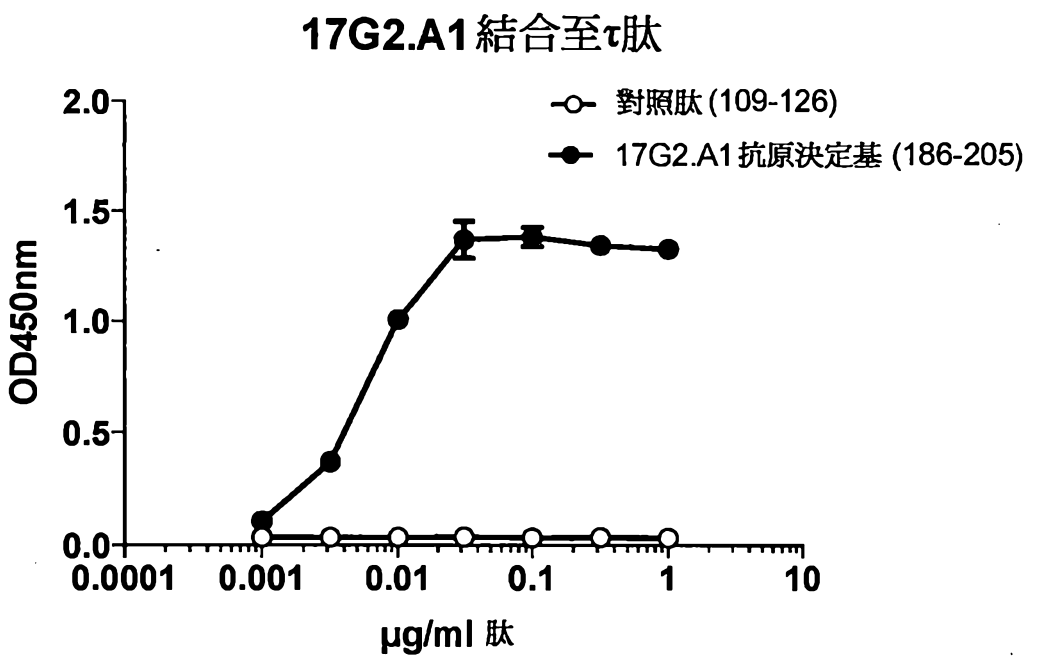
【圖 16F】


CSF 中之經結合τ蛋白
τ蛋白(nM)
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
陰性對照
抗τ Ab017
抗τ 1C7

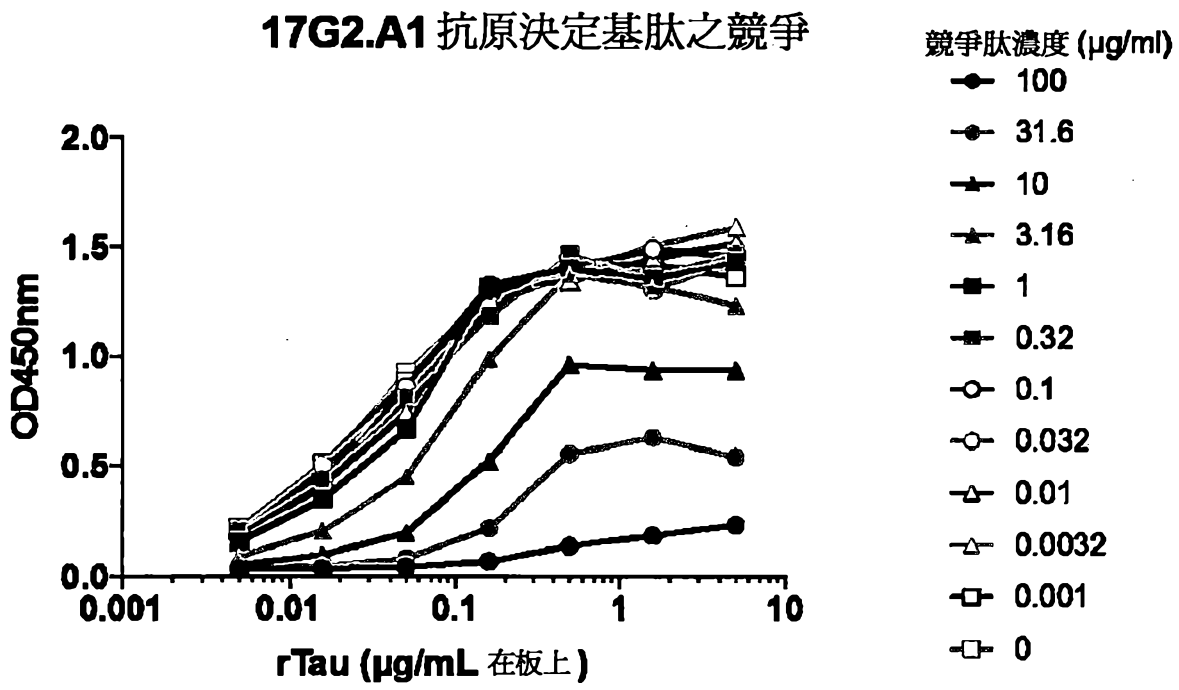
【圖 16G】


來自AD患者CSF之τ蛋白的免疫沈澱
未結合
經結合
τ蛋白 (pM)
6
4
2
0
LLOQ
0.7pM
陰性對照
抗τ Ab017
抗τ 1A1
抗τ 1C7

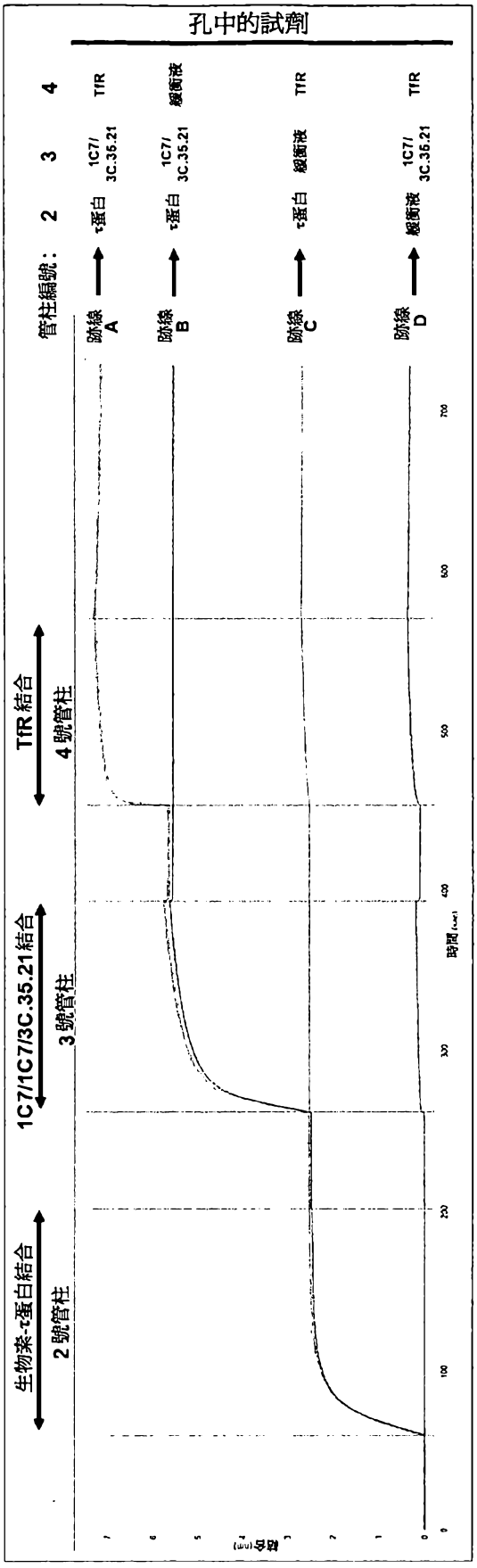
【圖 17】


17G2.A1結合至τ肽
對照肽(109-126)
17G2.A1抗原決定基 (186-205)
OD450nm
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
μg/ml 肽

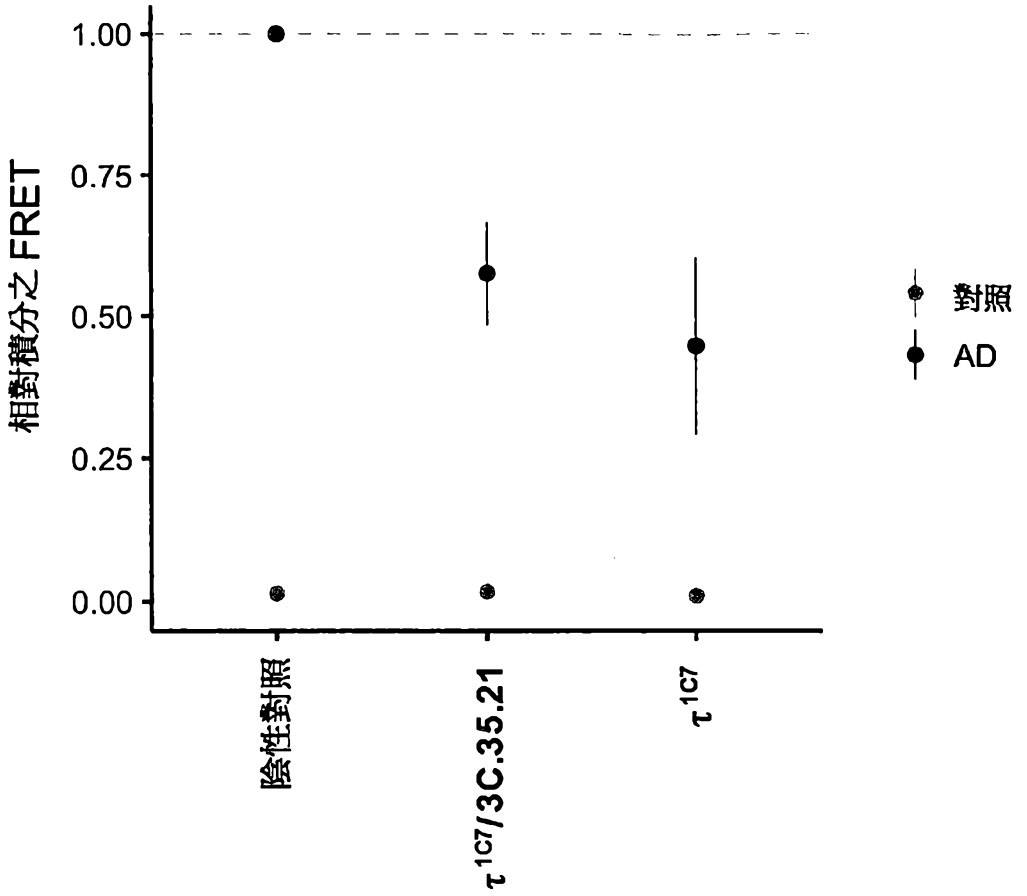
【圖 22A】


17G2.A1 抗原決定基肽之競爭
競爭肽濃度 (μg/ml)
100
31.6
10
3.16
1
0.32
0.1
0.032
0.01
0.0032
0.001
0
OD450nm
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.001
0.01
0.1
1
10
rTau (μg/mL 在板上)

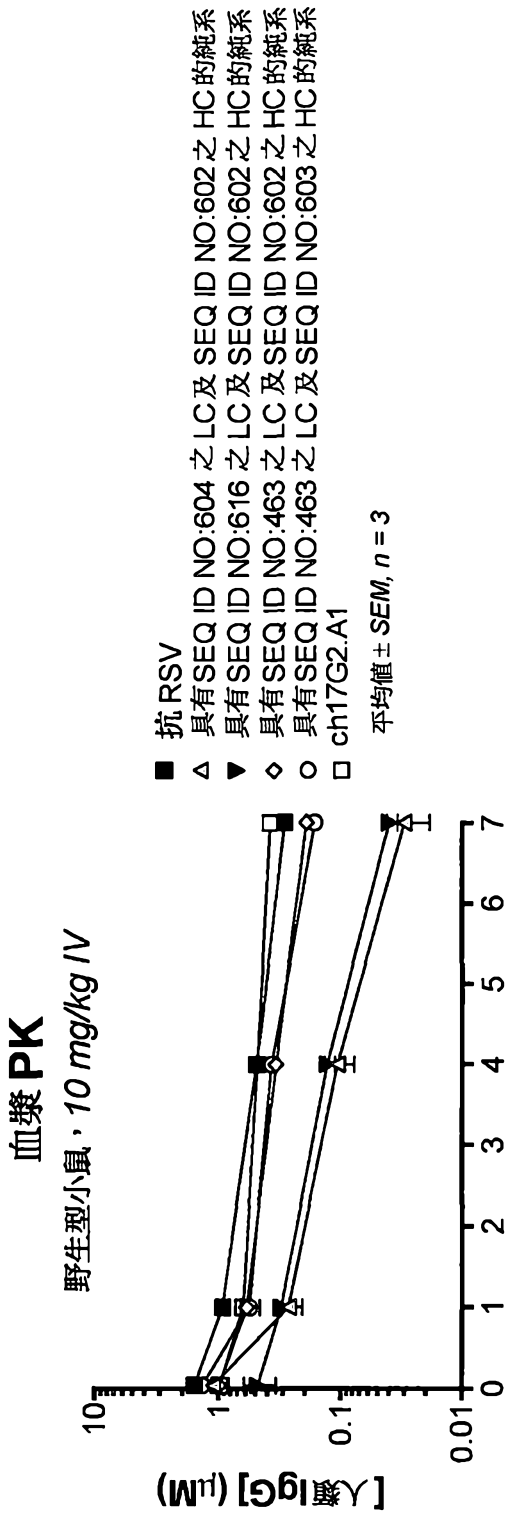
【圖 22B】


孔中的試劑
管柱編號：
2
3
4
跡線 A
跡線 B
跡線 C
跡線 D
τ-蛋白
1C7/ 3C.35.21
緩衝液
TfR
生物素-τ蛋白結合
2 號管柱
1C7/1C7/3C.35.21 結合
3 號管柱
TfR 結合
4 號管柱
時間 (sec)

【圖 24】



【圖 25】


血漿 PK
野生型小鼠，10 mg/kg IV
[人源IgG] (μM)
10
1
0.1
0.01
0
1
2
3
4
5
6
7
時間(天)
■ 抗 RSV
△ 具有SEQ ID NO:604 之 LC 及 SEQ ID NO:602 之 HC 的純系
▼ 具有SEQ ID NO:616 之 LC 及 SEQ ID NO:602 之 HC 的純系
◇ 具有SEQ ID NO:463 之 LC 及SEQ ID NO:602 之 HC 的純系
○ 具有SEQ ID NO:463 之 LC 及SEQ ID NO:603 之 HC 的純系
□ ch17G2.A1
平均值 ± SEM, n = 3

【圖 26A】