

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-514140

(P2016-514140A)

(43) 公表日 平成28年5月19日(2016.5.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 16/18 (2006.01)	C07K 16/18 ZNA	4B024
C12N 15/09 (2006.01)	C12N 15/00 A	4B064
C12P 21/08 (2006.01)	C12P 21/08	4B065
C07K 16/46 (2006.01)	C07K 16/46	4C085
C12N 1/15 (2006.01)	C12N 1/15	4H045
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-501537 (P2016-501537)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月12日 (2014. 3. 12)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月10日 (2015. 11. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/024440
 (87) 国際公開番号 W02014/150877
 (87) 国際公開日 平成26年9月25日 (2014. 9. 25)
 (31) 優先権主張番号 61/800, 949
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗タウ抗体及び使用方法

(57) 【要約】

本願発明は、ヒトタウタンパク質のリン酸化エピトープに、高特異性及び/又は高親和性で結合する抗体のような、抗タウ抗体、及び、当該抗体を使用する方法に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

HVR - L 1、HVR - L 2 及び HVR - L 3 からなる群から選択される少なくとも 1 つの配列を含む、タウタンパク質のリン酸化エトープに結合する単離された抗体であって、

(a) HVR - L 1 が、アミノ酸配列 X_1 S S Q X_2 L X_3 X_4 X_5 X_6 G X_7 T Y X_8 H (配列番号 89) を含み、 $X_1 = R$ 又は T ; $X_2 = S$ 、 R 又は V ; $X_3 = V$ 、 I 又は R ; $X_4 = H$ 又は R ; $X_5 = S$ 、 R 、 G 又は K ; $X_6 = H$ 、 N 、 R 、 K 又は G ; $X_7 = K$ 又は R ; 及び $X_8 = L$ 又は V であり ;

(b) HVR - L 2 が、アミノ酸配列 K V X_9 X_{10} R F X_{11} (配列番号 90) を含み、 $X_9 = S$ 、 K 又は R ; $X_{10} = N$ 、 K 又は H ; 及び $X_{11} = S$ 、 F 、 G 、 K 、 R 、 Y 又は L であり ; かつ

(c) HVR - L 3 が、アミノ酸配列 S Q T X_{12} X_{13} F P X_{14} T (配列番号 91) を含み、 $X_{12} = A$ 又は R ; $X_{13} = H$ 、 R 、 Q 又は Y ; $X_{14} = Y$ 又は R であり ;

HVR - L 1 のアミノ酸配列が R S S Q S L V H S H G K T Y L H (配列番号 15) 又は R S S Q R L V H S H G K T Y L H (配列番号 92) である HVR - L 1 ; HVR - L 2 のアミノ酸配列が K V S N R F S (配列番号 16) である HVR - L 2 ; 及び HVR - L 3 のアミノ酸配列が S Q T A H F P Y T (配列番号 30) である HVR - L 3 を含まない、抗体。

【請求項 2】

リン酸化エトープが、ヒトタウ (配列番号 59) 409 位のセリン ; ヒトタウ (配列番号 59) 404 位のセリン ; 及びヒトタウ (配列番号 59) 404 位及び 409 位のセリンからなる群から選択されるリン酸化アミノ酸残基を含む、請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

アミノ酸配列 G Y T F T D Y Y M N (配列番号 33) を含む HVR - H 1 ; アミノ酸配列 D I N P N R G G T T Y N Q K F K G (配列番号 34) を含む HVR - H 2 ; 及びアミノ酸配列 Y Y A V G Y (配列番号 35) を含む HVR - H 3 からなる群から選択される少なくとも 1 つの配列を含む、請求項 1 又は 2 に記載の抗体。

【請求項 4】

HVR - L 1、HVR - L 2、及び HVR - L 3 からなる群から選択される少なくとも 1 つの配列を含む、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載の抗体であって、

(a) HVR - L 1 が、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み ;

(b) HVR - L 2 が、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ

(c) HVR - L 3 が、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、抗体。

【請求項 5】

HVR - L 1、HVR - L 2、及び HVR - L 3 を含む、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載の抗体であって、

(a) HVR - L 1 が、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、配列番号 14 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み ;

(b) HVR - L 2 が、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、かつ

10

20

30

40

50

(c) HVR-L3が、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、抗体。

【請求項6】

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b) 配列番号16のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c) 配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む、請求項5に記載の抗体。

【請求項7】

(a) 配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b) 配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c) 配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む、請求項5に記載の抗体。

10

【請求項8】

(a) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c) 配列番号29のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む、請求項5に記載の抗体。

【請求項9】

(a) 配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c) 配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む、請求項5に記載の抗体。

【請求項10】

(a) 配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b) 配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c) 配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む、請求項5に記載の抗体。

20

【請求項11】

配列番号36、配列番号37、配列番号44、配列番号54、及び配列番号55からなる群から選択される軽鎖可変ドメイン(VL)配列、又は、配列番号36、配列番号37、配列番号44、配列番号54、及び配列番号55からなる群から選択されるアミノ酸配列に少なくとも95%の配列同一性を有するVLを更に含む、請求項5に記載の抗体。

【請求項12】

配列番号58の重鎖可変ドメイン(VH)配列、又は、配列番号58のアミノ酸配列に少なくとも95%の配列同一性を有するVH配列を含む、請求項1～11の何れか一項に記載の抗体。

30

【請求項13】

モノクローナル抗体である、請求項1～12の何れか一項に記載の抗体。

【請求項14】

ヒト、ヒト化、又はキメラ抗体である、請求項1～13の何れか一項に記載の抗体。

【請求項15】

ヒト又はヒト化抗体である、請求項14に記載の抗体。

【請求項16】

完全長IgG1抗体である、請求項1～15の何れか一項に記載の抗体。

【請求項17】

完全長IgG4抗体である、請求項1～15の何れか一項に記載の抗体。

40

【請求項18】

完全長IgG1 N297G抗体である、請求項1～15の何れか一項に記載の抗体。

【請求項19】

ヒトタウタンパク質上のリン酸化エピトープに結合する抗体断片である、請求項1～15の何れか一項に記載の抗体。

【請求項20】

タウタンパク質がヒトタウタンパク質である、請求項1～19の何れか一項に記載の抗体。

【請求項21】

50

リン酸化されていないタウタンパク質の同じエピトープに結合しない、請求項 1 ~ 2 0 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 2 2】

リン酸化されていないタウタンパク質の同じエピトープに、実質的に低下した親和性で結合する、請求項 1 ~ 2 0 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 2 3】

タウタンパク質が配列番号 5 9 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 2 2 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 2 4】

ヒトタウタンパク質上のエピトープが、アミノ酸残基 4 0 4 ~ 4 1 1 を含む、請求項 2 0 ~ 2 3 の何れか一項に記載の抗体。

10

【請求項 2 5】

リン酸化エピトープに約 1 n M と 4 5 n M の間の K d で結合する、請求項 1 ~ 2 4 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 2 6】

リン酸化エピトープに 1 n M の K d で結合する、請求項 1 ~ 2 5 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 2 7】

$5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ の解離速度定数を有する、請求項 1 ~ 2 6 の何れか一項に記載の抗体。

20

【請求項 2 8】

$3 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 又は $7 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ の結合速度定数を有する、請求項 1 ~ 2 7 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 2 9】

タウタンパク質が、対らせん状細線維 (P H F) に存在するような、凝集した微小管関連タウタンパク質、及び / 又は過リン酸化タウタンパク質である、請求項 1 ~ 2 8 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 3 0】

請求項 1 ~ 2 9 の何れか一項に記載の抗体をコードする、単離された核酸。

【請求項 3 1】

請求項 3 0 に記載の核酸を含む宿主細胞。

30

【請求項 3 2】

抗体が製造されるように、請求項 3 1 に記載の宿主細胞を培養することを含む、抗体を製造する方法。

【請求項 3 3】

請求項 1 ~ 2 9 の何れか一項に記載の抗体、及び細胞傷害性薬剤を含む、免疫複合体。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 2 9 の何れか一項に記載の抗体、及び薬学的に許容され得る担体を含む、薬学的製剤。

【請求項 3 5】

医薬としての使用のための、請求項 1 ~ 2 9 の何れか一項に記載の抗体。

40

【請求項 3 6】

個体におけるタウタンパク質関連疾患又は障害の処置における使用のための、請求項 1 ~ 2 9 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 3 7】

個体におけるタウオパシーの処置における使用のための、請求項 1 ~ 2 9 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 3 8】

個体におけるアルツハイマー病 (A D) の処置における使用のための、請求項 1 ~ 2 9 の何れか一項に記載の抗体。

50

【請求項 39】

個体における前頭側頭型認知症（FTD）の処置における使用のための、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 40】

個体における認識機能の障害又は喪失の処置における使用のための、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 41】

個体の脳におけるタウタンパク質の総レベルを低下させることにおける使用のための、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 42】

個体の脳におけるリン酸化又は過リン酸化タウタンパク質の総レベルを低下させることにおける使用のための、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 43】

個体における、タウタンパク質関連疾患又は障害、タウオパシー、AD、FTD、及び、認識機能の障害又は喪失から選択される、個体における疾患又は障害を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体の使用。

【請求項 44】

個体の脳におけるタウタンパク質の総レベルを低下させるための、又は、個体の脳におけるリン酸化又は過リン酸化タウタンパク質レベルを低下させるための、医薬の製造における、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体の使用。

【請求項 45】

タウタンパク質関連疾患又は障害、タウオパシー、AD、FTD、及び、認識機能の障害又は喪失から選択される、疾患又は障害を有する個体を処置する方法であって、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体の有効量を個体に投与することを含む、方法。

【請求項 46】

疾患又は障害がADである、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

個体の脳における総タウタンパク質、リン酸化タウタンパク質、又は過リン酸化タウタンパク質のレベルを低下させる方法であって、個体の脳における、総タウタンパク質、リン酸化タウタンパク質、又は過リン酸化タウタンパク質のレベルを低下させるために、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体の有効量を個体に投与することを含む、方法。

【請求項 48】

個体がヒトである、請求項 35 ~ 47 の何れか一項に記載の抗体、使用、又は方法。

【請求項 49】

神経原線維タンゲル、ニューロピルスレッド、及び変性神経突起の検出における使用のための、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 50】

タウタンパク質関連疾患又は障害、タウオパシー、AD、又はFTDの検出における使用のための、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 51】

ADの検出における使用のための、請求項 50 に記載の抗体。

【請求項 52】

個体の脳におけるタウタンパク質の総レベルの調節における使用のための、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 53】

個体の脳におけるリン酸化又は過リン酸化タウタンパク質の総レベルの調節における使用のための、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体。

【請求項 54】

個体の脳におけるタウタンパク質の総レベルを調節するための、又は、個体の脳におけるリン酸化又は過リン酸化タウタンパク質レベルを調節するための、医薬の製造における

10

20

30

40

50

、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体の使用。

【請求項 55】

個体の脳における総タウタンパク質、リン酸化タウタンパク質、又は過リン酸化タウタンパク質のレベルを調節する方法であって、個体の脳における、タウタンパク質、リン酸化タウタンパク質、又は過リン酸化タウタンパク質のレベルを調節するために、請求項 1 ~ 29 の何れか一項に記載の抗体の有効量を個体に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、タウタンパク質のリン酸化エピトープに高特異性及び / 又は高親和性で結合する、リン酸化抗タウ抗体 (anti-Tau antibodies)、及び当該抗体を使用する方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

神経原線維タンゲル (Neurofibrillary tangles) 及び神経網系屑構造 (ニューロピルスレッド、neuropil threads) (NT) は、アルツハイマー病 (AD) の主要な神経病理学的特徴である。NT は、リン酸化を含む翻訳後修飾を経た微小管関連タウタンパク質から成り、過リン酸化タウ配座異性体の凝集によって発達する。AD は、この病理を多くの神経変性タウオパシー (tauopathies)、特に、特定の型の頭側頭認知症 (FTD) と共通で有する。タウタンパク質は、AD における認識力の減退に重要な役割を果たすと考えられ、神経変性タウオパシーに関連している。

20

【0003】

タウタンパク質を標的とする治療手法は乏しく、タウのリン酸化を病理学的レベルまで増加させると考えられるキナーゼの阻害剤、及び、過リン酸化タウタンパク質の細胞質での凝集をブロックする化合物を主に含むものである。これらの手法は、特異性と有効性の様々な弱点を有する。リン酸化病理学的タウ配座異性体に結合するマウス抗体は、例えば、WO 2012/045882 に既に報告されている。しかし、例えば、アミロイドとして AD に典型的な、過リン酸化タンパク質タウの神経内凝集により引き起こされる、AD のアミロイド病理のような神経変性疾患の原因となることが知られる又は推測される、病理学的タンパク質配座異性体に反作用する、追加の受動的及び / 又は能動的な免疫療法が、未だ必要である。

30

【発明の概要】

【0004】

本発明は、タウタンパク質のリン酸化エピトープに高い特異性及び / 又は高い親和性で結合する、リン酸化抗タウ抗体 (anti-Tau antibodies)、及び当該抗体を使用する方法に関する。

【0005】

ある実施態様において、本発明は、タウタンパク質のリン酸化されたエピトープに結合する、HVR-L1、HVR-L2 及び HVR-L3 からなる群から選択される少なくとも 1 つの配列を含む単離された抗体に関するものであり、(a) HVR-L1 は、アミノ酸配列 X_1 S S Q X_2 L X_3 X_4 X_5 X_6 G X_7 T Y X_8 H (配列番号 89) を含み、ここで、 X_1 = R 又は T ; X_2 = S、R 又は V ; X_3 = V、I 又は R ; X_4 = H 又は R ; X_5 = S、R、G 又は K ; X_6 = H、N、R、K 又は G ; X_7 = K 又は R ; 及び X_8 = L 又は V であり ; (b) HVR-L2 は、アミノ酸配列 K V X_9 X_{10} R F X_{11} (配列番号 90) を含み、ここで、 X_9 = S、K 又は R ; X_{10} = N、K 又は H ; 及び X_{11} = S、F、G、K、R、Y 又は L であり ; ; そして、(c) HVR-L3 は、アミノ酸配列 S Q T X_{12} X_{13} F P X_{14} T (配列番号 91) を含み、ここで、 X_{12} = A 又は R ; X_{13} = H、R、Q 又は Y ; X_{14} = Y 又は R であり ; その抗体は、HVR-L1 のアミノ酸配列が R S S Q S L V H S H G K T Y L H (配列番号 15)、又は R S S Q R L V H S H G K T Y L H (配列番号 92) ; HVR-L2 のアミノ酸配列が K V S N R F S (配列番

40

50

号16) ; HVR - L3のアミノ酸配列がSQT AHFPYT (配列番号30)であるHVR - L1、HVR - L2及びHVR - L3を含まない。

【0006】

特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、ヒトタウ (配列番号59) の409位のセリン ; ヒトタウ (配列番号59) の404位のセリン ; 及びヒトタウ (配列番号59) の404位及び409位のセリン、から選択されるリン酸化アミノ酸残基を含むタウタンパク質のリン酸化エピトープに結合する。

【0007】

いくつかの実施態様において、本願発明に係る抗体は、HVR - H1、HVR - H2及びHVR - H3からなる群から選択される少なくとも1つの配列を含み、HVR - H1はアミノ酸配列GYTF TDY YMN (配列番号33) ; HVR - H2はアミノ酸配列DINPNRGGTTYNQKFKG (配列番号34) ; 及びHVR - H3はアミノ酸配列YAVGY (配列番号35) を含む。

10

【0008】

特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、HVR - L1、HVR - L2及びHVR - L3からなる群から選択される少なくとも1つの配列を含み、ここで、(a) HVR - L1は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み ; (b) HVR - L2は、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、そして、(c) HVR - L3は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

20

【0009】

特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、HVR - L1、HVR - L2及びHVR - L3を含み、ここで、(a) HVR - L1は、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み ; (b) HVR - L2は、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、そして、(c) HVR - L3は、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

30

【0010】

ある実施態様において、本願発明に係る抗体は、(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR - L1 ; (b) 配列番号16のアミノ酸配列を含むHVR - L2 ; 及び(c) 配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR - L3を含む。

【0011】

ある実施態様において、本願発明に係る抗体は、(a) 配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR - L1 ; (b) 配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR - L2 ; 及び(c) 配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR - L3を含む。

40

【0012】

ある実施態様において、本願発明に係る抗体は、(a) 配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR - L1 ; (b) 配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR - L2 ; 及び(c) 配列番号29のアミノ酸配列を含むHVR - L3を含む。

【0013】

ある実施態様において、本願発明に係る抗体は、(a) 配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR - L1 ; (b) 配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR - L2 ; 及び(c)

50

配列番号 31 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 を含む。

【0014】

ある実施態様において、本願発明に係る抗体は、(a) 配列番号 9 のアミノ酸配列を含む HVR - L1 ; (b) 配列番号 17 のアミノ酸配列を含む HVR - L2 ; 及び (c) 配列番号 31 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 を含む。

【0015】

特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 44、配列番号 54、及び配列番号 55 からなる群から選択される軽鎖可変ドメイン (VL) 配列、又は配列番号 36、配列番号 37、配列番号 44、配列番号 54、及び配列番号 55 からなる群から選択されるアミノ酸配列に、少なくとも 90%、少なくとも 95%、又は少なくとも 98% の配列同一性を有する VL を含む。

10

【0016】

特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、配列番号 58 の重鎖可変ドメイン (VH) 配列、又は配列番号 58 のアミノ酸配列に、少なくとも 90%、少なくとも 95%、又は少なくとも 98% の配列同一性を有する VH を含む。

【0017】

いくつかの実施態様において、本願発明に係る抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施態様において、本願発明に係る抗体は、ヒト、ヒト化、又はキメラ抗体である。特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、ヒト、又はヒト化抗体である。

【0018】

特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、完全長 IgG1 抗体である。別の特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、完全長 IgG4 抗体である。別の特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、完全長 IgG1 N29G 抗体である。また別の特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、ヒトタウタンパク質のリン酸化エピトープに結合する抗体断片である。

20

【0019】

特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、ヒトタウタンパク質 (例えば、配列番号 59 のタウタンパク質) である、タウタンパク質に結合する。

【0020】

いくつかの実施態様において、本願発明に係る抗体は、タウタンパク質のリン酸化エピトープに結合するが、タウタンパク質の、リン酸化されていない同じエピトープには結合しない。いくつかの実施態様において、本願発明に係る抗体は、タウタンパク質のリン酸化エピトープに結合するが、タウタンパク質の、リン酸化されていない同じエピトープには、実質的に低下したアフィニティで結合する。特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、配列番号 59 のアミノ酸配列を含むタウタンパク質のリン酸化エピトープに結合する。特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、アミノ酸残基 404 ~ 411 を含むヒトタウタンパク質 (配列番号 59) のリン酸化エピトープに結合する。

30

【0021】

特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、約 1 nM から 45 nM の間の K_d で、タウタンパク質のリン酸化エピトープに結合する。ある実施態様において、本願発明に係る抗体は、1 nM の K_d で、タウタンパク質のリン酸化エピトープに結合する。特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、 $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ の K_d で、タウタンパク質のリン酸化エピトープに結合する。特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、 $3 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、又は $7 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ の結合速度定数で、タウタンパク質のリン酸化エピトープに結合する。

40

【0022】

いくつかの実施態様において、本願発明に係る抗体は、対らせん状細線維 (PHF) に存在するような、凝集した微小管関連タウタンパク質、及び/又は、過リン酸化タウタンパク質に結合する。

【0023】

50

別の実施態様において、本願発明は、本明細書に記載される任意の抗体をコードする、単離された核酸に関する。

【0024】

また別の実施態様において、本願発明は、本明細書に記載の任意の抗体をコードする単離された核酸を含む宿主細胞に関する。特定の実施態様において、本願発明は、そのような宿主細胞の培養を含む、抗体を製造する方法に関連し、それにより抗体が製造される。

【0025】

また別の実施態様において、本願発明は、本明細書に記載の任意の抗体、及び細胞傷害性薬剤を含む、免疫複合体に関する。

【0026】

更なる実施態様において、本願発明は、本明細書に記載の任意の抗体、及び薬学的に許容され得る担体を含む、薬学的製剤に関する。

【0027】

いくつかの実施態様において、本願発明は、医薬としての使用のための、本明細書に記載の抗体（本明細書に記載の任意の抗体）に関する。いくつかの実施態様において、本願発明に係る抗体は、個体におけるタウタンパク質関連疾患又は障害の処置における使用のための抗体である。特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、個体におけるタウオパシーの処置における使用のための抗体である。いくつかの実施態様において、本願発明に係る抗体は、個体におけるアルツハイマー病（AD）の処置における使用のための抗体である。いくつかの実施態様において、本願発明に係る抗体は、個体における前頭側頭型認知症（FTD）の処置における使用のための抗体である。いくつかの実施態様において、本願発明に係る抗体は、個体における認識機能の障害又は喪失の処置における使用のための抗体である。特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、個体の脳におけるタウタンパク質の総レベルを低下させること又は調節することにおける使用のための抗体である。特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、個体の脳におけるリン酸化又は過リン酸化タウタンパク質の総レベルを低下させること又は調節することにおける使用のための抗体である。

【0028】

特定の実施態様において、本願発明に係る抗体は、個体におけるタウタンパク質関連疾患又は障害、タウオパシー、AD、FTD、及び、認識機能の障害又は喪失から選択される、個体における疾患又は障害を処置するための医薬の製造における使用のための抗体である。いくつかの実施態様において、本願発明に係る抗体は、個体の脳におけるタウタンパク質の総レベルを低下させるため又は調節するための医薬の製造における使用のための抗体である。いくつかの実施態様において、本願発明に係る抗体は、個体の脳におけるリン酸化又は過リン酸化タウタンパク質レベルを低下させるため又は調節するための医薬の製造における使用のための抗体である。

【0029】

特定の実施態様において、本願発明は、タウタンパク質関連疾患又は障害、タウオパシー、AD、FTD、及び、認識機能の障害又は喪失から選択される、疾患又は障害を有する個体を処置するための方法に関し、当該方法は、本願明細書に記載の抗体（本願明細書に記載の任意の抗体）の有効量を個体に投与することを含む。ある実施態様において、本願に係る方法に従って処置される疾患又は障害は、ADである。

【0030】

特定の実施態様において、本願発明は、個体の脳における、総タウタンパク質、リン酸化タンパク質、又は過リン酸化タウタンパク質のレベルを低下させる方法に関し、当該方法は、本願明細書に記載の抗体（本願明細書に記載の任意の抗体）の有効量を、個体の脳における、総タウタンパク質、リン酸化タンパク質、又は過リン酸化タウタンパク質のレベルを低下させるために、個体に投与することを含む。いくつかの実施態様において、本願発明は、個体の脳における、総タウタンパク質、リン酸化タンパク質、又は過リン酸化タウタンパク質のレベルを調節する方法に関し、当該方法は、本願明細書に記載の抗体（

10

20

30

40

50

本願明細書に記載の任意の抗体)の有効量を、個体の脳における、総タウタンパク質、リン酸化タンパク質、又は過リン酸化タウタンパク質のレベルを調節するために、個体に投与することを含む。

【0031】

特定の実施態様において、本明細書に記載の方法に従って処置される個体は、ヒトである。特定の実施態様において、抗体は、ヒトに投与されるための抗体である。特定の実施態様において、本明細書に記載の使用は、ヒトを処置するための使用である。

【0032】

別の実施態様において、本発明は、神経原線維タンゲル、ニューロピルスレッド、及び/又は変性神経突起の検出における使用のための抗体に関する。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の抗体(本明細書に記載の任意の抗体)は、タウタンパク質関連疾患又は障害、タウオパシー、AD、又はFTDの検出における使用のための抗体である。特定の実施態様において、本明細書に記載の抗体(本明細書に記載の任意の抗体)は、ADの検出における使用のための抗体である。

10

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1A】図1(A~C)は、5202.4抗体、及び5202.4のpタウ親和性成熟変異体、すなわちTAM1からTAM23、のCDRを含む、軽鎖可変領域のアミノ酸配列のアライメント(alignment)を示す。抗体5202.4は、2013年3月15日出願のPCT/US13/32341に記載の、hACI-36-2B6-Ab1抗体と同じ重鎖及び軽鎖可変領域を有する。残基の番号付けは、カバットシステムに従う。CDRのアミノ酸配列は、「カバット-CDR L1」、「カバット-CDR L2」、及び「カバット-CDR L3」と示される。抗pタウ親和性成熟変異体の、5202.4の配列から変化したCDR残基は、ハイライトされている(黒のボックス内の残基を参照)。

20

【図1B】図1(A~C)は、5202.4抗体、及び5202.4のpタウ親和性成熟変異体、すなわちTAM1からTAM23、のCDRを含む、軽鎖可変領域のアミノ酸配列のアライメント(alignment)を示す。抗体5202.4は、2013年3月15日出願のPCT/US13/32341に記載の、hACI-36-2B6-Ab1抗体と同じ重鎖及び軽鎖可変領域を有する。残基の番号付けは、カバットシステムに従う。CDRのアミノ酸配列は、「カバット-CDR L1」、「カバット-CDR L2」、及び「カバット-CDR L3」と示される。抗pタウ親和性成熟変異体の、5202.4の配列から変化したCDR残基は、ハイライトされている(黒のボックス内の残基を参照)。

30

【図1C】図1(A~C)は、5202.4抗体、及び5202.4のpタウ親和性成熟変異体、すなわちTAM1からTAM23、のCDRを含む、軽鎖可変領域のアミノ酸配列のアライメント(alignment)を示す。抗体5202.4は、2013年3月15日出願のPCT/US13/32341に記載の、hACI-36-2B6-Ab1抗体と同じ重鎖及び軽鎖可変領域を有する。残基の番号付けは、カバットシステムに従う。CDRのアミノ酸配列は、「カバット-CDR L1」、「カバット-CDR L2」、及び「カバット-CDR L3」と示される。抗pタウ親和性成熟変異体の、5202.4の配列から変化したCDR残基は、ハイライトされている(黒のボックス内の残基を参照)。

40

【図2A-B】ELISAにより測定された、タウ、リン酸化タウ、及びpS129アルファシヌクレインに対するIgG抗体の結合。図2は、IgG1 5202.4、TAM1、TAM2、TAM9、TAM19、TAM20、及びコントロール(5B6抗gD)抗体の、非リン酸化完全長タウ、PKAリン酸化完全長タウ、過リン酸化完全長タウ、一リン酸化(pS129)アルファシヌクレイン、又はコートなし/BSAコントロールに対する結合を示す。

【図2C-F】ELISAにより測定された、タウ、リン酸化タウ、及びpS129アル

50

ファシヌクレインに対する I g G 抗体の結合。図 2 は、I g G 1 5 2 0 2 . 4、T A M 1、T A M 2、T A M 9、T A M 1 9、T A M 2 0、及びコントロール (5 B 6 抗 g D) 抗体の、非リン酸化完全長タウ、P K A リン酸化完全長タウ、過リン酸化完全長タウ、一リン酸化 (p S 1 2 9) アルファシヌクレイン、又はコートなし / B S A コントロールに対する結合を示す。

【図 3】E L I S A により測定された、固定化 I g G 抗体の、p S 4 0 4 及び / 又は p S 4 0 9 を含むタウ由来ビオチン化ペプチドに対する結合。図 3 は、固定化 I g G 1 5 2 0 2 . 4、T A M 1、T A M 2、T A M 9、T A M 1 9、T A M 2 0、及びコントロール (5 B 6 抗 g D、及び非 I g G) 抗体の、セリン 4 0 4 及びセリン 4 0 9 の両方でリン酸化されたペプチド (p S 4 0 4、p S 4 0 9)、セリン 4 0 4 でリン酸化されたペプチド (p S 4 0 4)、セリン 4 0 9 でリン酸化されたペプチド (p S 4 0 9)、非リン酸化ペプチド、又はペプチドなしコントロールを含む、タウ由来ビオチン化ペプチドに対する結合を示す。図 3 及び 5 に示される、1 0 n M のビオチン化ペプチドが使用された。

【図 4 A - B】E L I S A により測定された、I g G 抗体の、固定化された p S 4 0 4 及び / 又は p S 4 0 9 を含むタウ由来ビオチン化ペプチドに対する結合。図 4 は、固定化 I g G 1 5 2 0 2 . 4、T A M 1、T A M 2、T A M 9、T A M 1 9、T A M 2 0、及びコントロール (5 B 6 抗 g D、及び非 I g G) 抗体の、セリン 4 0 4 及びセリン 4 0 9 の両方でリン酸化されたペプチド (p S 4 0 4、p S 4 0 9)、セリン 4 0 4 でリン酸化されたペプチド (p S 4 0 4)、セリン 4 0 9 でリン酸化されたペプチド (p S 4 0 9)、非リン酸化ペプチド、ペプチドなしコントロール、又はバックグランドコントロールを含む、タウ由来ビオチン化ペプチドに対する結合を示す。2 0 n M のビオチン化ペプチド、及び I g G の異なる 5 つの濃度 (すなわち、0 . 0 1 n M、0 . 1 n M、1 n M、1 0 n M、及び 1 0 0 n M I g G) が、各結合実験に使用された。

【図 4 C - D】E L I S A により測定された、I g G 抗体の、固定化された p S 4 0 4 及び / 又は p S 4 0 9 を含むタウ由来ビオチン化ペプチドに対する結合。図 4 は、固定化 I g G 1 5 2 0 2 . 4、T A M 1、T A M 2、T A M 9、T A M 1 9、T A M 2 0、及びコントロール (5 B 6 抗 g D、及び非 I g G) 抗体の、セリン 4 0 4 及びセリン 4 0 9 の両方でリン酸化されたペプチド (p S 4 0 4、p S 4 0 9)、セリン 4 0 4 でリン酸化されたペプチド (p S 4 0 4)、セリン 4 0 9 でリン酸化されたペプチド (p S 4 0 9)、非リン酸化ペプチド、ペプチドなしコントロール、又はバックグランドコントロールを含む、タウ由来ビオチン化ペプチドに対する結合を示す。2 0 n M のビオチン化ペプチド、及び I g G の異なる 5 つの濃度 (すなわち、0 . 0 1 n M、0 . 1 n M、1 n M、1 0 n M、及び 1 0 0 n M I g G) が、各結合実験に使用された。

【図 4 E】E L I S A により測定された、I g G 抗体の、固定化された p S 4 0 4 及び / 又は p S 4 0 9 を含むタウ由来ビオチン化ペプチドに対する結合。図 4 は、固定化 I g G 1 5 2 0 2 . 4、T A M 1、T A M 2、T A M 9、T A M 1 9、T A M 2 0、及びコントロール (5 B 6 抗 g D、及び非 I g G) 抗体の、セリン 4 0 4 及びセリン 4 0 9 の両方でリン酸化されたペプチド (p S 4 0 4、p S 4 0 9)、セリン 4 0 4 でリン酸化されたペプチド (p S 4 0 4)、セリン 4 0 9 でリン酸化されたペプチド (p S 4 0 9)、非リン酸化ペプチド、ペプチドなしコントロール、又はバックグランドコントロールを含む、タウ由来ビオチン化ペプチドに対する結合を示す。2 0 n M のビオチン化ペプチド、及び I g G の異なる 5 つの濃度 (すなわち、0 . 0 1 n M、0 . 1 n M、1 n M、1 0 n M、及び 1 0 0 n M I g G) が、各結合実験に使用された。

【発明を実施するための形態】

【0 0 3 4】

I . 定義

本明細書に記載の目的のための「アクセプターヒトフレームワーク」とは、下記に定義されるように、ヒト免疫グロブリンフレームワーク又はヒトコンセンサスフレームワークに由来する軽鎖可変ドメイン (V L) フレームワーク、又は重鎖可変ドメイン (V H) フレームワークのアミノ酸配列を含むフレームワークである。ヒト免疫グロブリンフレーム

10

20

30

40

50

ワーク、又はヒトコンセンサスフレームワーク「に由来する」アクセプターヒトフレームワークは、その同一のアミノ酸配列を含んでもよく、又はアミノ酸配列の変化を含み得る。いくつかの実施態様において、アミノ酸変化の数は、10以下、9以下、8以下、7以下、6以下、5以下、4以下、3以下、又は2以下である。いくつかの実施態様において、VLアクセプターヒトフレームワークは、VLヒト免疫グロブリンフレームワーク配列又はヒトコンセンサスフレームワーク配列に、配列が同一である。

【0035】

「親和性」とは、分子（例えば、抗体）の単一結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有結合相互作用の総和の強度を指す。本明細書で使用する場合、別途指示がない限り、「結合親和性」は、結合対（例えば、抗体と抗原）メンバー間の1:1の相互作用を反映している固有の結合親和性を指す。そのパートナーYに対する分子Xの親和性は、通常、解離定数（Kd）で表すことができる。親和性は、本明細書に記載したものを含む、当該技術分野で周知の一般的な方法によって測定することができる。結合親和性を測定するための具体的な実例であって例示的な実施態様は、以下で説明される。

10

【0036】

「親和性成熟」抗体とは、その改変を有していない親抗体と比較して、抗原に対する抗体の親和性に改良をもたらす、その一又は複数の超可変領域（HVR）において一又は複数の改変を持つ抗体を指す。

【0037】

用語「抗タウ抗体」及び「タウに結合する抗体」は、十分な親和性でタウに結合することができ、それによりタウを標的とする診断及び/又は治療薬剤として有用である抗体を指す。ある実施態様において、抗タウ抗体の、無関係な、非タウタンパク質への結合の程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定される場合、抗体のタウへの結合の約10%未満である。特定の実施態様において、タウに結合する抗体は、1 μ M、100 nM、10 nM、1 nM、0.1 nM、0.01 nM、又は0.001 nM（例えば、 10^{-8} M、又はそれ未満、例えば、 10^{-8} Mから 10^{-13} M、例えば、 10^{-9} Mから 10^{-13} M）の解離定数（Kd）を有する。特定の実施態様において、抗タウ抗体は、異なる種由来のタウ間で保存されているタウのエピトープに結合する。用語「抗タウ抗体（anti-Tau antibody(ies)）」は、抗pタウ抗体を包含する。

20

【0038】

用語「抗タウp抗体」及び「pタウに結合する抗体」は、十分な親和性でタウのリン酸化エピトープに結合することができ、それによりpタウを標的とする診断及び/又は治療薬剤として有用である抗体を指す。ある実施態様において、抗pタウ抗体の、非pタウタンパク質への結合の程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定される場合、抗体のpタウへの結合の約10%未満である。特定の実施態様において、pタウに結合する抗体は、1 μ M、100 nM、10 nM、1 nM、0.1 nM、0.01 nM、又は0.001 nM（例えば、 10^{-8} M、又はそれ未満、例えば、 10^{-8} Mから 10^{-13} M、例えば、 10^{-9} Mから 10^{-13} M）の解離定数（Kd）を有する。特定の実施態様において、抗pタウ抗体は、異なる種由来のタウ間で保存されているタウのリン酸化エピトープに結合する。特定の実施態様において、抗pタウ抗体は、タウのリン酸化形態、又はリン酸化されたアミノ酸残基を含むタウのエピトープに選択的に結合する。別の実施態様において、抗pタウ抗体は、非リン酸化タウ又はリン酸化されていないタウのエピトープに対し、結合しないか、又は、リン酸化タウ、タウのリン酸化形態、又はリン酸化されたアミノ酸残基を含むタウのエピトープに対するのと比較して実質的に低下した親和性で結合する。いくつかの実施態様において、リン酸化タウ又はタウのエピトープは、ヒトタウアミノ酸配列のアミノ酸404位、409位、又は404位及び409位におけるリン酸化セリンを含む。

30

40

【0039】

用語「抗体」は最も広義に用いられ、様々な抗体構造を包含し、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）、及び、所望の抗原結合活

50

性を示す限り、抗体断片を含むが、これらに限定されない。

【0040】

「抗体断片」は、インタクトな抗体が結合する抗原を結合するインタクトな抗体の一部を含むインタクトな抗体以外の分子を指す。抗体断片の例としては、限定されないが、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SHは、F(ab')₂、ダイアボディ、直鎖状抗体、単鎖抗体分子（例えば、scFv）、及び抗体断片から形成された多重特異性抗体を含む。

【0041】

参照抗体と「同一のエピトープに結合する抗体」とは、競合アッセイにおいて参照抗体の抗原に対する結合を50%以上ブロックする抗体を指し、逆に、競合アッセイにおいてその抗体の抗原に対する結合を50%以上ブロックするその参照抗体を指す。典型的な競合アッセイが、本明細書において提供される。

10

【0042】

用語「調節抗体(modulating antibody)」は、様々な実施態様で本明細書に記載される抗体又はその機能的断片を指し、当該抗体は、動物、特に、可溶性タウタンパク質及び/又は可溶性リン酸化タウタンパク質のレベルが増加している、哺乳動物又はヒトの、脳、特に大脳皮質及び/又は海馬において、可溶性及び/又は不溶性タウタンパク質、特に可溶性リン酸化タウタンパク質の、機能的属性、生物活性、又は、レベルを、上方制御（例えば、活性化又は刺激）、下方制御（例えば、阻害又は抑制）、又は変化させてもよい。調節抗体又はその機能的断片は、タウタンパク質、又はタウタンパク質をコードするポリペプチドを調節するために、直接的又は間接的に機能してもよい。特定の実施態様において、調節抗体又はその機能的断片は、動物、特に、可溶性タウタンパク質及び/又は可溶性リン酸化タウタンパク質のレベルが増加している、哺乳動物又はヒトの、脳、特に大脳皮質及び/又は海馬において、可溶性及び/又は不溶性タウタンパク質、特に可溶性リン酸化タウタンパク質の、レベルを低下させる。

20

【0043】

本明細書で使用されるフレーズ「実質的に低下した(された)」又は「実質的に異なる」は、当業者が、2つの値の間の差異が、前記値(例えば、Kd値)で示される生物学的特性に関して、統計学的有意であると考えられる程の、2つの数値(通常、一方が分子に関連し、もう一方が参照/比較分子に関連する)の間の十分に高い相異性を意味する。前記2つの値の間の差異は、参照/比較分子の機能に対し、例えば約10%よりも高い、約20%よりも高い、約30%よりも高い、約40%よりも高い、及び/又は約50%よりも高い。

30

【0044】

一般的に、「結合親和性」は、分子(例えば、抗体)の単一結合部位とその結合パートナー(例えば、抗原)との間の非共有結合性相互作用の総和の強度を指す。本明細書において、別途指示がない限り、「結合親和性」は、結合対(例えば、抗体と抗原)のメンバー間の1:1の相互作用を反映している固有の結合親和性を指す。そのパートナーYに対する分子Xの親和性は、一般的に解離定数(Kd)で表すことができる。親和性は、本明細書に記載したものを含む、当技術分野で周知の一般的な方法によって測定することができる。低親和性抗体は通常、抗原にゆっくり結合して素早く解離する傾向があるのに対し、高親和性抗体は通常、抗原により速く結合し、より長く結合を維持する傾向がある。結合親和性の種々の測定方法は当該技術分野において周知であり、それらの何れも本発明の目的のために用いることができる。特定の具体的な実施態様が、以下に記載される。ある実施態様において、本発明に係る「Kd」又は「Kd値」は、以下のアッセイに記載されるように、目的の抗体のFab型とその抗原を用い、放射標識抗原結合アッセイ(RIA)によって測定される。一実施例において、非標識抗原の力価測定系の存在下で、最小濃度の(¹²⁵I)-標識抗原にてFabを均衡化し、抗Fab抗体コートプレートと結合した抗原を捕獲することによって、抗原に対するFabの溶液結合親和性を測定し得る(Chen, et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999))。アッセイ条件を確立するために、マイ

40

50

クロタイタープレート(Dynex)を、 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ の捕捉抗Fab抗体(Cappel Labs)を含む 50mM 炭酸ナトリウム($\text{pH} 9.6$)で一晩コートし、その後、室温(およそ 23°C)で、 2% (w/v)のウシ血清アルブミンを含むPBSにより $2 \sim 5$ 時間ブロックする。非吸着プレート(Nunc #269620)において、 100pM 又は 26pM の $[^{125}\text{I}]$ 抗原を段階希釈した所望のFabと混合する(例えば、Presta et al., (1997) Cancer Res. 57: 4593-4599に記載の、抗VEGF抗体、Fab12の評価に従う)。目的のFabを一晩インキュベートする;しかし、平衡状態に達したことを確認するまで、より長く(例えば、 65 時間)インキュベーションを続けてもよい。その後、混合物を、室温でのインキュベーションのため(例えば 1 時間)に、捕獲プレートに移す。次いで、溶液を取り除き、プレートを 0.1% のTween-20を含むPBSにて 8 回洗浄する。プレートが乾燥したら、 $150 \mu\text{l}$ /ウエルの閃光物質(MicroScint-20; Packard)を加え、プレートをTopcountガンマカウンター(Packard)で 10 分間計測する。最大結合の 20% か又はそれ以下濃度のFabを選択してそれぞれ競合結合測定に用いる。別の実施態様によれば、 K_d 又は K_d 値は、製造業者の指示書に従って、又は、 25°C で、 -10 反応単位(RU)の固定した抗原CM5チップを用い、ピアコア(BIAcore)(商標)-2000又はピアコア(商標)-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)を用いて表面プラズモン共鳴アッセイを使用して測定され得る。簡潔に言うと、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサーチップ(CM5, BIAcore, Inc.)を、供給業者の指示書に従ってN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(EDC)及びN-ヒドロキシスクシニミド(NHS)で活性化する。抗原を 10mM 酢酸ナトリウム($\text{pH} 4.8$)で $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($-0.2 \mu\text{M}$)に希釈し、結合したタンパク質の反応単位(RU)がおよそ 10 になるように $5 \mu\text{l}$ /分の流速で注入する。抗原の注入後、未反応基をブロックするために 1M のエタノールアミンを注入した。反応速度論的な測定のために、Fabの 2 倍段階希釈(0.78nM から 500nM)を、 25°C で、およそ $25 \mu\text{l}$ /分の流速で 0.05% TWEEN-20を含むPBS(PBST)に注入する。会合センサーグラム及び解離センサーグラムを同時にフィットさせることにより、単純1対1ラングミュア結合モデル(ピアコア評価ソフトウェアバージョン3.2)を用いて、会合速度(k_{on})と解離速度(k_{off})を算出し得る。平衡解離定数(K_d)は、 k_{off}/k_{on} 比として算出し得る。例えば、Chen, Y., et al., (1999) J. Mol Biol 293:865-881を参照のこと。上記の表面プラズモン共鳴アッセイによる会合速度が $10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ を上回る場合、会合速度は、分光計、例えば流動停止を備えた分光光度計(Aviv Instruments)又は攪拌キュベットを備えた 8000 シリーズSLM-Aminco分光光度計(ThermoSpectronic)で測定される漸増濃度の抗原の存在下で、 25°C 、PBS($\text{pH} 7.2$)中の 20nM 抗抗原抗体(Fab型)の蛍光放出強度(励起= 295nm ; 吸収= 340nm 、 16nm バンドパス)の増加又は低下を測定する蛍光消光技術を用いて測定することができる。

10

20

30

40

50

【0045】

本発明に係る「会合速度」又は「結合の速度」又は「結合速度」又は「 k_{on} 」は、 25°C で、 -10 反応単位(RU)で、固定した抗原CM5チップと共に -10 反応単位(RU)のピアコア(商標)-2000又はピアコア(商標)-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)を用いた上記と同様の表面プラズモン共鳴法によって、決定し得る。簡潔に言うと、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサーチップ(CM5, BIAcore Inc.)を、供給業者の指示書に従ってN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(EDC)及びN-ヒドロキシスクシニミド(NHS)で活性化する。抗原を 10mM 酢酸ナトリウム($\text{pH} 4.8$)で $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($-0.2 \mu\text{M}$)に希釈し、結合したタンパク質の反応単位(RU)がおよそ 10 になるように $5 \mu\text{l}$ /分の流速で注入する。抗原の注入後、未反応基をブロックするために 1M のエタノールアミンを注入した。反応速度論的な測定のために、Fabの 2 倍段階希釈(0.78nM から 500nM)を、 25°C で、およそ $25 \mu\text{l}$ /分の流速で 0.05% TWEEN-20を含むPBS(PBST)に注入する。会合センサーグラム及び解離センサーグラムを同時にフィ

ットさせることにより、単純1対1ラングミュア結合モデル(ピアコア評価ソフトウェアバージョン3.2)を用いて、会合速度(k_{on})と解離速度(k_{off})を算出し得る。平衡解離定数(K_d)は、 k_{off}/k_{on} 比として算出された。例えば、Chen, Y., et al., (1999) J. Mol Biol 293:865-881を参照のこと。しかしながら、表面プラズモン共鳴アッセイによる会合速度が $10^6 M^{-1} s^{-1}$ を上回る場合、会合速度は、分光計、例えば流動停止を備えた分光光度計(Aviv Instruments)又は攪拌キュベットを備えた8000シリーズSLM-Aminco分光光度計(ThermoSpectronic)で測定される漸増濃度の抗原の存在下で、25℃、PBS(pH7.2)中の20nM抗抗原抗体(Fab型)の蛍光放出強度(励起=295nm;吸収=340nm、16nmバンドパス)の増加又は低下を測定する蛍光消光技術を用いて測定することができる。

10

【0046】

用語「キメラ」抗体は、重鎖及び/又は軽鎖の一部が特定の起源又は種から由来し、残りの重鎖及び/又は軽鎖は異なる起源又は種から由来する抗体を指す。

【0047】

抗体の「クラス」は、その重鎖が保有する定常ドメイン又は定常領域のタイプを指す。抗体の5つの主要なクラスがあり：IgA、IgD、IgE、IgG及びIgM、及びこれらのいくつかは、更にサブクラス(アイソタイプ)、例えば、IgG₁、IgG₂に、IgG₃、IgG₄、IGA₁、及びIgA₂に分類されてもよい。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、 γ 、 δ 、 ϵ 、及び μ と呼ばれる。

20

【0048】

本明細書において、用語「細胞傷害性薬物」は、細胞の機能を阻害又は阻止し、及び/又は細胞死又は細胞破壊を引き起こす物質を指す。細胞傷害性薬物は、放射性同位体(例えば、At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²及びLuの放射性同位体);化学療法剤又は薬物(例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカルカロイド(ピンクリスチン、ピンラスチン、エトポシド)、ドキシソルピシン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、ダウノルピシン又は他の挿入剤);増殖阻害剤;例えば核酸分解酵素等の酵素及びその断片;抗生物質;小分子毒素等の毒素、又は細菌、真菌、植物又は動物由来の酵素活性毒素(それらの断片及び/又はその変異体を含む);及び以下に開示される様々な抗腫瘍剤又は抗がん剤を含むが、これらに限定されない。

30

【0049】

「エフェクター機能」とは、抗体のアイソタイプにより変わる、抗体のFc領域に起因する生物活性を指す。抗体のエフェクター機能の例は以下のものを含む：C1q結合及び補体依存性細胞傷害(CDC);Fc受容体結合;抗体依存性細胞媒介性細胞障害(ADCC);貪食;細胞表面受容体(例えば、B細胞受容体)の下方制御;及びB細胞の活性化。

【0050】

薬剤、例えば、薬学的製剤の「有効量」とは、所望の治療的又予防的結果を達成するために必要な用量及び期間での有効な量を指す。

40

【0051】

本明細書において、用語「Fc領域」は、定常領域の少なくとも一部を含む、免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。その用語は、天然配列Fc領域と変異体Fc領域を含む。ある実施態様において、ヒトIgG重鎖Fc領域はCys226又はPro230から重鎖のカルボキシル末端まで伸長する。しかし、Fc領域のC末端リジン(Lys447)は存在していても、又は存在していなくてもよい。本明細書において、別途指示がない限り、Fc領域又は定常領域内のアミノ酸残基の番号付けは、Kabatt et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991に記載される、EUインデックスとも呼ばれるEU番号付けシステムに従う。

50

【 0 0 5 2 】

「フレームワーク」又は「FR」は、超可変領域（HVR）残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのFRは、通常、4つのFRのドメイン：FR1、FR2、FR3、及びFR4からなる。従って、HVR及びFR配列は、通常、VH（又はVL）の以下の配列に現れる：FR1 - H1（L1） - FR2 - H2（L2） - FR3 - H3（L3） - FR4。

【 0 0 5 3 】

用語「完全長抗体」、「インタクトな抗体」及び「全抗体（whole antibody）」は、本明細書中で区別なく用いられ、天然型抗体構造と実質的に類似の構造を有するか、又は本明細書で定義されるFc領域を含む重鎖を有する抗体を指す。

10

【 0 0 5 4 】

用語「宿主細胞」、「宿主細胞株」、及び「宿主細胞培養物」は区別なく用いられ、外因性の核酸が導入された細胞を指し、そのような細胞の子孫を含む。宿主細胞は、「形質転換体」及び「形質転換された細胞」を含み、一次形質転換細胞、及び継代の数に関係なくそれに由来する子孫が含まれる。子孫は親細胞と含有する核酸が完全に同一でなくてもよく、変異を含んでもよい。最初に形質転換された細胞でスクリーニング又は選択されたものと同じ機能又は生物活性を有する変異子孫が本明細書において含まれる。

【 0 0 5 5 】

「ヒト抗体」は、ヒト又はヒト細胞により産生されるか、又はヒト抗体のレパートリーや他のヒト抗体をコードする配列を利用した非ヒト起源に由来する、抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有するものである。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を特に除外する。

20

【 0 0 5 6 】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」とは、ヒト免疫グロブリンVL又はVHフレームワーク配列の選択において最も一般的に生じるアミノ酸残基を表すフレームワークである。通常、ヒト免疫グロブリンVL又はVH配列の選択は、可変ドメイン配列のサブグループからのものである。通常、配列のサブグループは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3に記載のサブグループである。ある実施態様において、VLについて、サブグループは上記Kabat et al.に記載のサブグループC₁である。ある実施態様において、VHについて、サブグループは上記Kabat et al.に記載のサブグループI₁である。

30

【 0 0 5 7 】

「ヒト化」抗体は、非ヒトHVR由来のアミノ酸残基、及びヒトFR由来アミノ酸残基を含むキメラ抗体を指す。特定の実施態様において、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの全てを実質的に含み、HVR（例えば、CDR）の全て又は実質的に全てが、非ヒト抗体のHVRに対応し、FRの全て又は実質的に全てが、ヒト抗体のFRに対応する。ヒト化抗体は、任意で、ヒト抗体由来の抗体定常領域の少なくとも一部を含んでもよい。抗体、例えば、非ヒト抗体の「ヒト化型」は、ヒト化を遂げた抗体を指す。

40

【 0 0 5 8 】

本明細書において、用語「超可変領域」又は「HVR」は、配列が超可変である（「相補性決定領域」又は「CDR」）及び/又は構造的に定義されたループ（「超可変ループ」）を形成する、及び/又は抗原接触残基（antigen-contacting residues）（「抗原接触部位」）を含む、抗体可変ドメインの各領域を指す。通常、抗体は、6つのHVR：VH（H1、H2、H3）に3つ、及びVL（L1、L2、L3）に3つ、を含む。本明細書において、例示的なHVRは、以下を含む。

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

50

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

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

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

10

【0059】

ある実施態様において、HVR 残基は、表 2B に示す残基 (すなわち、配列番号 33、配列番号 34、及び / 又は配列番号 35) を含む、又は、本明細書の別の箇所に記載される。

【0060】

別途指示がない限り、可変ドメイン内の HVR 残基及び他の残基 (例えば、FR 残基) は、上記 Kabat et al. に従い、本明細書において番号付けされる。

【0061】

「免疫複合体」は、1 以上の異種分子にコンジュゲートされた抗体であり、異種分子は細胞傷害性薬剤を含むがこれに限定されない。

20

【0062】

「個体」又は「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物は、家畜動物 (例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、ウマ)、霊長類 (例えば、ヒト、サルなどの非ヒト霊長類)、ウサギ、げっ歯類 (例えば、マウス及びラット) を含むが、これらに限定されない。特定の実施態様において、個体又は対象はヒトである。

【0063】

「単離された」抗体は、その自然環境の成分から分離されたものである。いくつかの実施態様において、抗体は、例えば、電気泳動 (例えば、SDS-PAGE、等電点電気泳動 (IEF)、キャピラリー電気泳動) 又はクロマトグラフィー (例えば、イオン交換又は逆相 HPLC) により決定されるように、95% より高い又は 99% より高い純度に精製される。抗体純度の評価法の総説としては、例えば Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007) を参照のこと。

30

【0064】

「単離された」核酸は、その自然環境の成分から分離された核酸分子を指す。単離された核酸は、核酸分子を通常含む細胞に含まれる核酸分子を含むが、しかし、その核酸分子は、染色体外又はその自然の染色体上の位置とは異なる染色体位置に存在している。

【0065】

「タウ抗体をコードする単離された核酸」は、抗体の重鎖及び軽鎖 (又はその断片) をコードする 1 以上の核酸分子を指し、単一のベクター又は複数の独立したベクター内の核酸分子、及び宿主細胞内の 1 以上の場所に存在する核酸分子を含む。

40

【0066】

本明細書において、用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、例えば、一般的に少量で存在する、天然に生じる変異を含む又はモノクローナル抗体製剤の製造時に発生する可能性のある、変異体抗体を除き、集団を構成する個々の抗体は同一であり、及び / 又は同じエピトープに結合する。異なる決定基 (エピトープ) に対する異なる抗体を通常含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対するものである。従って、修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするものとして解

50

積されるべきではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、限定されないが、ハイブリドーマ法、組換えDNA法、ファージディスプレイ法、及びヒト免疫グロブリン遺伝子座の全部又は一部を含むトランスジェニック動物を利用する方法を含む様々な技術によって作製され、モノクローナル抗体を作製するためのそのような方法及び他の例示的な方法は、本明細書に記載される。

【0067】

「ネイキッド抗体 (naked antibody)」とは、異種の部分 (例えば、細胞傷害性部分) 又は放射性標識にコンジュゲートしていない抗体を指す。ネイキッド抗体は薬学的製剤中に存在してもよい。

【0068】

「天然型抗体」は、天然に生じる、様々な構造をとる免疫グロブリン分子を指す。例えば、天然型IgG抗体は、ジスルフィド結合している二つの同一の軽鎖と二つの同一の重鎖からなる約150000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各重鎖は、N末端からC末端に、可変重鎖ドメイン又は重鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域 (VH) を有し、三つの定常ドメイン (CH1、CH2及びCH3) が続く。同様に、各軽鎖は、N末端からC末端に、可変軽鎖ドメイン又は軽鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域 (VL) を有し、定常軽鎖 (CL) ドメインが続く。抗体の軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ () とラムダ () と呼ばれる、二つのタイプの何れかに割り当てることができる。

【0069】

用語「添付文書」は、治療製品の商品包装に通例含まれる説明書を指すのに使用され、このような治療製品の使用に関する指示、使用法、用量、投与、併用療法、禁忌及び/又は注意事項についての情報を含む。

【0070】

参照ポリペプチド配列に関する「パーセント (%) アミノ酸配列同一性」は、配列を整列させ、最大のパーセント配列同一性を得るために、必要ならばギャップを導入した後、如何なる保存的置換も配列同一性の一部と考慮せず、参照ポリペプチドのアミノ酸残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセンテージとして定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のためのアラインメントは、当該技術分野における種々の方法、例えばBLAST、BLAST-2、ALIGN、又はMegaalign (DNASTAR) ソフトウェアのような公に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用することにより、達成可能である。当業者であれば、比較される配列の完全長に対して最大のアラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列をアラインするための適切なパラメータを決定することができる。しかし、本明細書における目的のためには、%アミノ酸配列同一性の値は、配列比較コンピュータプログラムALIGN-2を使用することによって生成される。ALIGN-2配列比較コンピュータプログラムはGenentech, Inc.によって作製され、ソースコードは米国著作権庁、ワシントンD.C., 20559に使用者用書類とともに提出され、米国著作権登録番号TXU510087の下で登録されている。ALIGN-2もまた、Genentech, Inc.、サウスサンフランシスコ、カリフォルニアから公的に入手可能であり、又はそのソースコードからコンパイルすることができる。ALIGN-2プログラムは、デジタルUNIXのV4.0Dを含む、UNIXオペレーティングシステム上での使用のためにコンパイルされるべきである。全ての配列比較パラメータは、ALIGN-2プログラムによって設定され変動しない。

【0071】

アミノ酸配列比較にALIGN-2が用いられる状況では、与えられたアミノ酸配列Aの、与えられたアミノ酸配列Bとの、又はそれに対する、%アミノ酸配列同一性 (与えられたアミノ酸配列Bと、又はそれに対して、所定の%アミノ酸配列同一性を持つ又は含む与えられたアミノ酸配列Aと言うこともできる) は次のように計算される：

分率 X / Y の 100 倍

ここで、Xは配列アラインメントプログラムALIGN-2により、AとBのそのプロ

10

20

30

40

50

グラムのアラインメントにおいて同一と一致したスコアのアミノ酸残基の数であり、YはBの全アミノ酸残基数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さとは異なる場合、AのBに対する%アミノ酸配列同一性は、BのAに対する%アミノ酸配列同一性とは異なることは理解されるであろう。別途指定のない限り、本明細書で使用される全ての%アミノ酸配列同一性値が、ALIGN-2コンピュータプログラムを使用し、直前の段落で説明したように、得られる。

【0072】

用語「薬学的製剤」は、その中に含有される活性成分の生物活性が有効になるような形態であって、製剤を投与する被検体にとって許容できない毒性である他の成分を含まない調製物を指す。

10

【0073】

「薬学的に許容され得る担体」は、被検体に非毒性である、有効成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容され得る担体は、バッファー、賦形剤、安定剤、又は保存剤を含むが、これらに限定されない。

【0074】

本明細書において、用語「pタウ」は、プロテインキナーゼによる共有結合したリン酸基の付加により、セリン、スレオニン、又はチロシン残基が、リン酸化されたタウを指す。いくつかの実施態様において、pタウは、セリン残基又はスレオニン残基においてリン酸化されている。いくつかの実施態様において、pタウは、409位及び/又は404位のセリンにおいてリン酸化されている。いくつかの実施態様において、pタウは、409

20

【0075】

別途指示がない限り、本明細書において、用語「タウ」は、霊長類（例えばヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）等の哺乳動物を含む任意の脊椎動物起源由来の、任意の天然型タウタンパク質を指す。その用語は、細胞内でのプロセッシングにより生じるタウの任意の形態だけでなく、「完全長」の、プロセッシングを受けていないタウを包含する。その用語はまた、天然に存在するタウの変異体、例えば、スプライス変異体又は対立遺伝子変異体を包含する。例示的なヒトタウのアミノ酸配列は、配列番号59で示される。

【0076】

本明細書において、「処置」（及び「処置する（treat）」又は「処置すること（treating）」などその文法上の変形）は、処置されている個体の自然経過を変えようと試みる臨床的介入を指し、予防のために、又は臨床病理の過程においての何れかで実行され得る。処置の望ましい効果は、疾患の発症又は再発を予防すること、症状の緩和、疾患の直接的又は間接的な任意の病理学的帰結の低減、疾患の進行の速度を遅らせること、疾患状態の改善又は緩和、及び寛解又は予後の改善を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、本発明の抗体は、疾患の発症を遅延させるか又は疾患の進行を遅くするために使用される。

30

【0077】

用語「可変領域」又は「可変ドメイン」は、抗体の抗原への結合に關与する抗体の重鎖又は軽鎖のドメインを指す。天然型抗体の重鎖及び軽鎖（それぞれ、VH及びVL）の可変ドメインは、各ドメインが4つの保存されたフレームワーク領域（FR）及び3つの超可変領域（HVR）を持つ、通常類似の構造を有する（例えば、Kindt et al. *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)を参照）。単一のVH又はVLドメインが、抗原結合特異性を付与するのに十分であってもよい。更に、特定の抗原に結合する抗体は、相補的なVL又はVHドメインのライブラリーをそれぞれスクリーニングするために、抗原に特異的に結合する抗体由来のVH又はVLドメインを用いて単離することができる。例えば、Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991)を参照のこと。

40

【0078】

50

本明細書において、用語「ベクター」は、それが結合されている別の核酸を伝播することができる核酸分子を指す。この用語は、自己複製核酸構造としてのベクター、並びにそれが導入された宿主細胞のゲノムに組み込まれたベクターを含む。ある種のベクターは、それらが動作可能なように結合されている核酸の発現を指示することができる。このようなベクターは、本明細書では「発現ベクター」と言う。

【0079】

本明細書において、用語「可溶性タウ」又は「可溶性タウタンパク質」は、十分に (completely) 溶解するのタウタンパク質/ペプチドモノマー、又はタウ様ペプチド/タンパク質、又は改変された又は短鎖化されたタウペプチド/タンパク質、又はタウペプチド/タンパク質モノマーの他の誘導体、及びタウタンパク質オリゴマーからなるタンパク質を指す。「可溶性タウ」は、特に神経原線維タングル (NFT) を除外する。

10

【0080】

本明細書において、用語「不溶性タウ」は、インビトロ、水性溶媒、及びインビボにおいて、哺乳動物又はヒトの体内、特に脳内において不溶性のオリゴマーの又はポリマーの構造を形成する、タウペプチド又はタンパク質、又はタウ様ペプチド/タンパク質、又は改変又は短鎖化されたタウペプチド/タンパク質、又はタウペプチド/タンパク質の他の誘導体の、集合的に凝集したモノマーを指し、特に、哺乳動物又はヒトの体内、特に脳内において不溶性である、タウ、又は改変又は短鎖化されたタウペプチド/タンパク質、又はその誘導体の集合的に凝集したモノマーを指す。「不溶性タウ」は、特に神経原線維タングル (NFT) を特に含む。

20

【0081】

本明細書において、用語「モノマータウ (monomeric Tau)」又は「タウモノマー (Tau monomer)」は、水性溶媒において凝集複合体を形成せずに十分に溶解するタウタンパク質を指す。

【0082】

本明細書において、用語「凝集したタウ」、「オリゴマータウ (oligomeric Tau)」、「タウオリゴマー」は、インビトロ、水性溶媒、及びインビボにおいて、哺乳動物又はヒトの体内、特に脳内において不溶性又は可溶性のオリゴマーの又はポリマーの構造を形成する、タウペプチド又はタンパク質、又はタウ様ペプチド/タンパク質、又は改変又は短鎖化されたタウペプチド/タンパク質、又はタウペプチド/タンパク質の他の誘導体の、集合的に凝集したモノマーを指し、特に、哺乳動物又はヒトの体内、特に脳内において不溶性又は可溶性である、タウ、又は改変又は短鎖化されたタウペプチド/タンパク質、又はその誘導体の集合的に凝集したモノマーを指す。

30

【0083】

「pタウPHF」、「PHF」、及び「対らせん状細線維」は本明細書において同義に使用され、電子顕微鏡で可視できる、160nm周期のらせんを形成する線維の対を指す。幅は、10及び22nmの間で異なる。PHFは、アルツハイマー病 (AD) 及びニューロピルスレッドの神経原線維タングルにおける、主要な構造である。PHFは、老人斑に関連する変性神経突起の全てではないが、その一部にみられることがある。PHFの主要な要素は、微小管関連タンパク質タウの過リン酸化形態である。PHFは、部分的に、ジスルフィド結合した、逆平行性過リン酸化タウタンパク質から構成されていてもよい。PHFタウは、そのC末端の20アミノ酸残基が切断されていてもよい。PHF形成のメカニズムは不明確であるが、タウの過リン酸化により微小管から解放され、PHFがニューロン内で形成され得るタウの可溶性プールを増加させる。

40

【0084】

II. 材料及び方法

ある実施態様において、本発明は、一部、抗タウ抗体の生成に基づいている。特定の実施態様において、pタウに結合する抗体が提供される。特定の実施態様において、pタウに高特異性及び/又は高親和性で結合する抗体が提供される。特定の実施態様において、例えば、高親和性及び/又は高特異性で、409位のセリンでリン酸化されたタウに結合

50

する抗体のような、409位のセリンでリン酸化されたタウに結合する抗体が提供される。本発明の抗体は、例えば、アルツハイマー病（AD）のようなタウオパシーの診断、又は処置のために有効である。

【0085】

A. 例示的な抗タウ抗体

ある実施態様において、本発明は、タウに結合する単離された抗体、又はその断片を提供する。特定の実施態様において、本発明は、タウにおけるリン酸化されたエピトープ（pタウ）に結合する、抗pタウ抗体を提供する。いくつかの実施態様において、本発明は、409位のリン酸化されたセリン（「pS409」）及び/又は404位のリン酸化されたセリン（「pS404」）に結合する抗pタウ抗体を提供する。ある実施態様において、本発明は、pS409に結合する抗pタウ抗体を提供する。特定の実施態様において、本発明は、配列番号59で示されるヒトタウタンパク質のアミノ酸残基404～411（任意で、409位のリン酸化セリン、すなわちpS409、を有する）を含むエピトープに結合する抗pタウ抗体を提供する。別の実施態様において、本発明は、配列番号59で示されるヒトタウタンパク質のアミノ酸残基405～411（任意で、pS409を有する）を含むエピトープに結合する抗pタウ抗体を提供する。別の実施態様において、本発明は、配列番号59で示されるヒトタウタンパク質のアミノ酸残基401～418（任意で、pS409を有する）を含むエピトープに結合する抗pタウ抗体を提供する。特定の実施態様において、本発明は、タウにおける病的にリン酸化されたエピトープ（例えば、ADのようなタウオパシーに関連するリン酸化エピトープ）に結合する抗タウ抗体を提供する。特定の実施態様において、本発明は、病的タウ配座異性体（例えば、ADのようなタウオパシーに関連するタウ配座異性体）に結合する抗タウ抗体を提供する。ある実施態様において、本発明は、過リン酸化タウ（例えば、ADのようなタウオパシーに関連する過リン酸化タウ）に結合する抗タウ抗体を提供する。特定の実施態様において、本発明は、凝集したタウ（例えば、ADのようなタウオパシーに関連する凝集したタウ）に結合する抗タウ抗体を提供する。ある実施態様において、本発明は、凝集したリン酸化タウ（例えば、ADのようなタウオパシーに関連するエピトープにおいてリン酸化された凝集したタウ）に結合する抗タウ抗体を提供する。いくつかの実施態様において、本発明は、可溶性タウ（例えば、可溶性pタウ）に結合する、抗タウ抗体を提供する。別の実施態様において、本発明は、不溶性タウ（例えば、不溶性pタウ）に結合する、抗タウ抗体を提供する。特定の実施態様において、本発明は、微小管関連タウ（例えば、ADのようなタウオパシーに関連する、微小管関連タウ）に結合する抗タウ抗体を提供する。ある実施態様において、本発明は、凝集した微小管関連タウ（例えば、ADのようなタウオパシーに関連する、凝集した微小管関連タウ）に結合する抗タウ抗体を提供する。ある実施態様において、本発明は、凝集した過リン酸化微小管関連タウ（例えば、ADのようなタウオパシーに関連する、凝集しかつ過リン酸化された、微小管関連タウ）に結合する抗タウ抗体を提供する。ある実施態様において、本発明は、対らせん状細線維（例えば、ADのようなタウオパシーに関連する対らせん状細線維）に存在するタウに結合する抗タウ抗体を提供する。特定の実施態様において、本発明は、神経原線維対タンゲル、ニューロピルスレッド、及び/又は変性神経突起に存在するタウ（例えば、pタウ又は過リン酸化タウ）に結合する抗タウ抗体を提供する。

【0086】

いくつかの実施態様において、本発明は、タウ（例えば、pタウ）を特異的に認識し、かつ、結合する抗タウ抗体、又はその断片を提供する。特定の実施態様において、本発明は、高特異性でpタウを認識する抗pタウ抗体を提供する。

【0087】

特定の実施態様において、本発明は、タウにおけるリン酸化エピトープ（例えば、ホスホセリン409、ホスホセリン404、又はホスホセリン409及びホスホセリン404）に結合するが、タウにおける対応する非リン酸化エピトープ及び/又は無関係のエピトープには結合しない、抗pタウ抗体を提供する。特定の実施態様において、本発明は、タ

ウにおけるリン酸化エピトープ（例えば、ホスホセリン409、ホスホセリン404、又はホスホセリン409及びホスホセリン404）に結合するが、リン酸化されていない、
 タウにおける同じエピトープには、低下した親和性で結合する、抗pタウ抗体を提供する。
 特定の実施態様において、本発明は、タウにおけるリン酸化エピトープ（例えば、ホス
 ホセリン409、ホスホセリン404、又はホスホセリン409及びホスホセリン404
 ）に対し、タウにおける対応する非リン酸化エピトープ及び/又は無関係のエピトープに
 対する親和性よりも、少なくとも3倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも
 15倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、又は少なくとも100倍高い親和性で結
 合する抗pタウ抗体を提供する。特定の実施態様において、本発明は、タウにおけるリン
 酸化エピトープ（例えば、ホスホセリン409、ホスホセリン404、又はホスホセリン
 409及びホスホセリン404）に対し、タウにおける対応する非リン酸化エピトープ及
 び/又は無関係のエピトープに対する親和性よりも、少なくとも10倍高い親和性で結合
 する抗pタウ抗体を提供する。

10

【0088】

特定の実施態様において、タウ（例えば、pタウ）に対し高親和性を有する抗タウ（抗
 pタウ）抗体を提供する。

【0089】

特定の実施態様において、本発明は、タウにおけるリン酸化エピトープ（例えば、ホス
 ホセリン409及び/又はホスホセリン404）に、70nMより低い、60nMより低
 い、50nMより低い、45nMより低い、40nMより低い、35nMより低い、30
 nMより低い、25nMより低い、20nMより低い、15nMより低い、10nMより
 低い、9nMより低い、8nMより低い、7nMより低い、6nMより低い、5nMより
 低い、4nMより低い、3nMより低い、2nMより低い、1nMより低い、0.9nM
 より低い、0.8nMより低い、0.7nMより低い、0.6nMより低い、0.5nM
 より低い、0.4nMより低い、0.3nMより低い、0.2nMより低い、又は0.1
 nMより低い（又はこれら値の何れかに等しい）解離定数（Kd）で結合する、抗pタウ
 抗体を提供する。

20

【0090】

いくつかの実施態様において、本発明は、 $1.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $2 \times$
 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $2.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$
 s^{-1} より高い、 $3.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $4 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高
 い、 $4.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 5×10
 $^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $5.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $6 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
 1 より高い、 $6.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $7 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、
 $7.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $8 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 8.5×10
 $^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $9 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $10 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
 より高い、 $12.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $15 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い
 、 $20 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $25 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 30×10
 $^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $35 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $40 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$
 1 より高い、 $45 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $50 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、
 又は $75 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ より高い、又は $100 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ （又はこれら
 の値の何れかに等しい）結合速度定数で、pタウに結合する抗pタウ抗体を提供する。

30

40

【0091】

いくつかの実施態様において、本発明は、 $10 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ より低い、 9×10^{-3}
 s^{-1} より低い、 $8 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ より低い、 $7 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ より低い、 6×10^{-3}
 s^{-1} より低い、 $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ より低い、 $4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ より低い、 3
 $\times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ より低い、 $2 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ より低い、 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ より低い
 、又は $0.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ より低い（又はこれらの値の何れかに等しい）解離速度定
 数で、pタウに結合する抗pタウ抗体を提供する。また別の実施態様において、本発明は
 、 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $2 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $3 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ より

50

高い、 $4 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $6 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $7 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $8 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $9 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ より高い、 $10 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ より高い、又は $12 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ より高い（又はこれらの値の何れかに等しい）解離速度定数で、 p タウに結合する抗 p タウ抗体を提供する。

【0092】

いくつかの実施態様において、本発明は、タウ、病的タウ配座異性体（例えば、病的 p タウ）、過リン酸化タウ、凝集したタウ（例えば、凝集した p タウ）、可溶性タウ（例えば、可溶性 p タウ）、不溶性タウ（不溶性 p タウ）、微小管関連タウ（例えば、微小管関連 p タウ）、凝集した過リン酸化微小管関連タウ、対らせん状細線維に存在するタウ、又は、神経原線維対タンゲル、ニューロピルスレッド、及び / 又は変性神経突起に存在するタウ、における病的リン酸化エピトープに対し、高特異性及び / 又は高親和性を有する抗タウ抗体を提供する。いくつかの実施態様において、本発明は、タウ、病的タウ配座異性体（例えば、病的 p タウ）、過リン酸化タウ、凝集したタウ（例えば、凝集した p タウ）、可溶性タウ（例えば、可溶性 p タウ）、不溶性タウ（不溶性 p タウ）、微小管関連タウ（例えば、微小管関連 p タウ）、凝集した過リン酸化微小管関連タウ、対らせん状細線維に存在するタウ、又は、神経原線維対タンゲル、ニューロピルスレッド、及び / 又は変性神経突起に存在するタウ、における病的リン酸化エピトープに対し、上記任意の値に等しい K_d （結合速度定数）又は解離速度定数で結合する抗タウ抗体を提供する。いくつかの実施態様において、抗タウ抗体は、タウのリン酸化エピトープに結合するが、タウにおける対応する非リン酸化エピトープ及び / 又は無関係のエピトープに結合しない（又は、5、10、50 又は 100 倍低い親和性で結合する）。

10

20

【0093】

いくつかの実施態様において、本発明は、ヒトタウタンパク質の、アミノ酸残基 404 ~ 411、405 ~ 411、又は 401 ~ 418 を含み、かつ $\text{pS}409$ 及び / 又は $\text{pS}404$ を含むエピトープに対し高特異性及び / 又は高親和性を有する抗 p タウ抗体を提供する。いくつかの実施態様において、ヒトタウタンパク質の、アミノ酸残基 404 ~ 411、405 ~ 411、又は 401 ~ 418 を含み、かつ $\text{pS}409$ を含むエピトープに対し、上記任意の値に等しい K_d （結合速度定数）又は解離速度定数で結合する抗 p タウ抗体を提供する。いくつかの実施態様において、抗 p タウ抗体は、タウにおけるアミノ酸残基 404 ~ 411、405 ~ 411、又は 401 ~ 418 を含み、かつ $\text{pS}409$ を含むエピトープに結合するが、タウにおける対応する非リン酸化エピトープ及び / 又は無関係のエピトープに結合しない（又は、5、10、50 又は 100 倍低い親和性で結合する）。

30

【0094】

特定の実施態様において、本発明は、例えばヒトタウ（例えば、ヒト p タウ）のような、哺乳動物タウ（例えば、哺乳動物 p タウ）に結合する抗タウ抗体を提供する。

【0095】

特定の実施態様において、本発明は、モノクローナル抗体である、抗タウ（例えば、抗 p タウ）抗体、又はその断片を提供する。特定の実施態様において、本発明は、キメラ抗体である抗タウ（例えば、抗 p タウ）抗体、又はその断片を提供する。ある実施態様において、本発明は、ヒト化抗体である抗タウ（例えば、抗 p タウ）抗体、又はその断片を提供する。ある実施態様において、本発明は、ヒト抗体である抗タウ（例えば、抗 p タウ）抗体、又はその断片を提供する。

40

【0096】

特定の実施態様において、本発明は、(a) 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む $\text{HVR} - \text{H}1$; (b) 配列番号 34 のアミノ酸配列を含む $\text{HVR} - \text{H}2$; (c) 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む $\text{HVR} - \text{H}3$; (d) 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 10、配列番号 11、配列番号 12、配列番号 13、又は配列番号 14 のアミノ酸配列を含む H

50

V R - L 1 ; (e) 配列番号 1 6、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、又は配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び (f) 配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 3 1、又は配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される、少なくとも 2、3、4、5、6、又は 6 の H V R を含む抗タウ抗体を提供する。

【 0 0 9 7 】

ある実施態様において、本発明は、(a) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ; (b) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ; 及び (c) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 から選択される、少なくとも 1、少なくとも 2、又は 3 つの V H H V R 全てを含む抗体を提供する。別の実施態様において、抗体は、配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 を含む。別の実施態様において、抗体は、配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 3 1 又は配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む。更なる実施態様において、抗体は、配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 3 1、及びは配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3、及び配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 を含む。更なる実施態様において、抗体は、(a) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ; (b) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ; 及び (c) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 を含む。

10

20

【 0 0 9 8 】

別の実施態様において、本発明は、(a) 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 1 0、配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 1 3、又は、配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ; (b) 配列番号 1 6、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、又は配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び (c) 配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 3 1、又は配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される、少なくとも 1、少なくとも 2、又は 3 つの V L H V R 全てを含む抗体を提供する。ある実施態様において、抗体は、(a) 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 1 0、配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 1 3、又は配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ; (b) 配列番号 1 6、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、又は配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び (c) 配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 3 1、又は配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む。

30

【 0 0 9 9 】

別の実施態様において、本発明の抗体は、(a) (i) 配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 ; (i i) 配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 ; 及び (i i i) 配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 から選択される、少なくとも 1、少なくとも 2、又は 3 つの V H H V R 全てを含む V H ドメイン、及び、(b) (i) 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 9、配列番号 1 0、配列番号 1 1、配列番号 1 2、配列番号 1 3、又は配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む H V R - L 1 ; (i i) 配列番号 1 6、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、又は配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む H V R - L 2 ; 及び (c) 配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 3 1、又は配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 から選択される、少なくとも 1、少なくとも 2、又は 3 つの V L H V R 全てを含む V L ドメイン、を含む。

40

50

【0100】

別の実施態様において、本発明は、(a) 配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H1；(b) 配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(c) 配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(d) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、又は配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(e) 配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、又は配列番号26のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(f) 配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、又は配列番号32のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗体を提供する。

10

【0101】

特定の実施態様において、配列番号15のHVR-L1、配列番号16のHVR-L2、及び配列番号30のHVR-L3を含む抗タウ抗体の1以上のアミノ酸が、以下のHVRの位置(カバットにより定義される)において置換される：

HVR-L1 (配列番号15)：カバット位置24、27A、27C、27D、27E、28、30及び33、

HVR-L2 (配列番号16)：カバット位置52、53、及び56、

HVR-L3 (配列番号30)：カバット位置92、93、及び96。

【0102】

特定の実施態様において、本明細書に記載されるように、置換は保存的置換である。特定の実施態様において、以下の、任意の1以上の置換は、示されるカバット位置において任意の組み合わせで生じてよい：

HVR-L1 (配列番号15)：R24T；S27^aR又はV；V27^cR又はI；H27^dR；S27^eR、G又はK；H28R、K、N、又はG；K30R；又はL33V

HVR-L2 (配列番号16)：S52K又はR；N53K又はH；又はS56F、G、K、R、Y、又はL

HVR-L3 (配列番号30)：A92R、H93R、Q又はY；又はY96R。

【0103】

上記置換の全ての生じ得る組み合わせは、以下のコンセンサス配列に包含される：

アミノ酸配列X₁SSQX₂LX₃X₄X₅X₆GX₇TYX₈H(配列番号89)を含むHVR-L1であって、X₁=R又はT；X₂=S、R又はV；X₃=V、I又はR；X₄=H又はR；X₅=S、R、G又はK；X₆=H、N、R、K又はG；X₇=K又はR；及びX₈=L又はVであるHVR-L1；

アミノ酸配列KVX₉X₁₀RFX₁₁(配列番号90)を含むHVR-L2であって、X₉=S、K又はR；X₁₀=N、K又はH；及びX₁₁=S、F、G、K、R、Y又はLであるHVR-L2、

アミノ酸配列SQTX₁₂X₁₃FPX₁₄T(配列番号91)を含むHVR-L3であって、X₁₂=A又はR；X₁₃=H、R、Q又はY；X₁₄=Y又はRであるHVR-L2であるHVR-L3。

40

【0104】

特定の実施態様において、上記のコンセンサス配列を有する抗体は、以下の3つのHVR-L1、HVR-L2、及びHVR-L3全てを含むのではない：RSSQSLVHSHGKTYLH(配列番号15)又はRSSQRLVHSHGKTYLH(配列番号92)からなるHVR-L1；KVSNRFS(配列番号16)からなるHVR-L2；及びSQTAFPHYT(配列番号30)からなるHVR-L3。

【0105】

特定の実施態様において、本願発明は、(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b) 配列番号16のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c) 配列番号2

50

7のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗体を提供する。ある実施態様において、本願発明は、(a)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗体を提供する。ある実施態様において、本願発明は、(a)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b)配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c)配列番号29のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗体を提供する。ある実施態様において、本願発明は、(a)配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗体を提供する。ある実施態様において、本願発明は、(a)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(b)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(c)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗体を提供する。

10

【0106】

特定の実施態様において、本発明は、(a)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H1；(b)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(c)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(d)配列番号1のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(e)配列番号16のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(f)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗体を提供する。別の特定の実施態様において、本発明は、(a)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H1；(b)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(c)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(d)配列番号2のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(e)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(f)配列番号27のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗体を提供する。別の特定の実施態様において、本発明は、(a)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H1；(b)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(c)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(d)配列番号8のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(e)配列番号21のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(f)配列番号29のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗体を提供する。また別の特定の実施態様において、本発明は、(a)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H1；(b)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(c)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(d)配列番号14のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(e)配列番号25のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(f)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗体を提供する。また別の特定の実施態様において、本発明は、(a)配列番号33のアミノ酸配列を含むHVR-H1；(b)配列番号34のアミノ酸配列を含むHVR-H2；(c)配列番号35のアミノ酸配列を含むHVR-H3；(d)配列番号9のアミノ酸配列を含むHVR-L1；(e)配列番号17のアミノ酸配列を含むHVR-L2；及び(f)配列番号31のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む抗体を提供する。

20

30

【0107】

上記の任意の実施態様において、抗タウ抗体は、ヒト化抗体であり得る。ある実施態様において、抗タウ抗体は、上記任意の実施態様のように、HVRを含み、そして、更に、ヒト免疫グロブリンフレームワーク又はヒトコンセンサスフレームワーク等の、供与側のヒトフレームワークを含む。別の実施態様において、抗タウ抗体は、上記任意の実施態様のように、HVRを含み、そして、更に、配列番号58の配列を含むVHを含む。別の実施態様において、抗タウ抗体は、上記任意の実施態様のように、HVRを含み、そして、更に、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、又は配列番号57の配列を含むVLを含む。

40

【0108】

50

別の実施態様において、抗タウ抗体は、配列番号 58 のアミノ酸配列に対して、少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の配列同一性を有する重鎖可変ドメイン (VH) 配列を含む。特定の実施態様において、少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は 99% の同一性を有する VH 配列は、参照配列に対して置換 (例えば保存的置換)、挿入、又は欠失を含むが、その配列を含む抗タウ抗体は、タウに結合する能力を保持する。特定の実施態様において、配列番号 58 において、合計 1 から 10 のアミノ酸が、置換、挿入及び / 又は欠失している。特定の実施態様において、置換、挿入、又は欠失は、HVR 外の (すなわち FR 内の) 領域で生じる。任意で、抗タウ抗体は、その配列の翻訳後修飾を含む、配列番号 58 における VH 配列を含む。特定の実施態様において、VH は、以下から選択される 1、2、又は 3 の HVR を含む: (a) 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む HVR - H1; (b) 配列番号 34 のアミノ酸配列を含む HVR - H2; 及び (c) 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む HVR - H3。

10

20

30

40

50

【0109】

別の実施態様において、抗タウ抗体は、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 56、又は配列番号 57 のアミノ酸配列に対し、少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、又は 100% の配列同一性を有する軽鎖可変ドメイン (VL) HVR を含むように提供される。特定の実施態様において、少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、又は 99% の同一性を有する VH 配列は、参照配列に対して置換 (例えば保存的置換)、挿入、又は欠失を含むが、その配列を含む抗タウ抗体は、タウに結合する能力を保持する。特定の実施態様において、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 42、配列番号 43、配列番号 44、配列番号 45、配列番号 46、配列番号 47、配列番号 48、配列番号 49、配列番号 50、配列番号 51、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 56、又は配列番号 57 において、合計 1 から 10 のアミノ酸が、置換、挿入及び / 又は欠失している。特定の実施態様において、置換、挿入、又は欠失は、HVR 外の (すなわち FR 内の) 領域で生じる。任意で、抗タウ抗体は、その配列の翻訳後修飾を含む、配列番号 36 における VL 配列を含む。ある実施態様において、抗タウ抗体は、その配列の翻訳後修飾を含む、配列番号 37 における VL 配列を含む。別の実施態様において、抗タウ抗体は、その配列の翻訳後修飾を含む、配列番号 44 における VL 配列を含む。また別の実施態様において、抗タウ抗体は、その配列の翻訳後修飾を含む、配列番号 54 における VL 配列を含む。また別の実施態様において、抗タウ抗体は、その配列の翻訳後修飾を含む、配列番号 55 における VL 配列を含む。特定の実施態様において、VL は、(a) 配列番号 1、配列番号 2、配列番号 8、配列番号 9、又は配列番号 14 のアミノ酸配列を含む HVR - L1; (b) 配列番号 16、配列番号 17、配列番号 21、又は配列番号 25 のアミノ酸配列を含む HVR - L2; 及び (c) 配列番号 27、配列番号 29、又は配列番号 31 のアミノ酸配列を含む HVR - L3 から選択される、1、2、又は 3 の HVR を含む。

【0110】

別の実施態様において、抗タウ抗体が提供され、その抗体は、上記実施態様の何れかにおける VH、及び上記実施態様の何れかにおける VL を含む。ある実施態様において、抗体は、その配列の翻訳後修飾を含む、配列番号 58 及び配列番号 36 における VH 及び VL 配列をそれぞれ含む。ある実施態様において、抗体は、その配列の翻訳後修飾を含む、配列番号 58 及び配列番号 37 における VH 及び VL 配列をそれぞれ含む。ある実施態様において、抗体は、その配列の翻訳後修飾を含む、配列番号 58 及び配列番号 44 における VH 及び VL 配列をそれぞれ含む。ある実施態様において、抗体は、その配列の翻訳後修

飾を含む、配列番号 5 8 及び配列番号 5 4 における V H 及び V L 配列をそれぞれ含む。ある実施態様において、抗体は、その配列の翻訳後修飾を含む、配列番号 5 8 及び配列番号 5 5 における V H 及び V L 配列をそれぞれ含む。

【 0 1 1 1 】

更なる実施態様において、本発明は、本明細書における抗タウ抗体と同一エピトープに結合する抗体を提供する。例えば、抗体は、配列番号 5 8 の V H 配列、及び配列番号 3 6、配列番号 3 7、配列番号 4 4、配列番号 5 4、及び配列番号 5 5 からなる群から選択される V L 配列を含む抗体と同じエピトープに結合するように提供される。特定の実施態様において、抗体は、配列番号 5 9 の、アミノ酸 4 0 1 ~ 4 1 8 からなる、又はアミノ酸 4 0 4 ~ 4 1 1 からなる、又はアミノ酸 4 0 5 ~ 4 1 1 からなるタウの断片内のリン酸化エ

10

【 0 1 1 2 】

更なる実施態様において、任意の上記実施態様によれば、抗タウ抗体は、キメラ、ヒト化、ヒト抗体を含む、モノクローナル抗体である。ある実施態様において、抗タウ抗体は、抗体フラグメント、例えば、F v、F a b、F a b'、s c F v、ダイアボディ、又は F (a b')₂ 断片である。別の実施態様において、抗体は、完全長抗体、例えば、インタクトな I g G 1、I g G 1 N 2 9 7 G、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 抗体、又は本明細書で定義された、他の抗体クラス、又はアイソタイプである。

【 0 1 1 3 】

更なる実施態様において、任意の上記実施態様によれば、抗タウ抗体は、下記セクション 1 ~ 7 に記載のように、任意の特徴を、単一で又は組み合わせで含んでもよい。

20

【 0 1 1 4 】

1 . 抗体親和性

特定の実施態様において、本明細書において提供される抗体は、 $1 \mu\text{M}$ 、 100 nM 、 10 nM 、 1 nM 、 0.1 nM 、 0.01 nM 、又は 0.001 nM (例えば、 10^{-8} M 又はそれ未満、例えば、 10^{-8} M から 10^{-13} M 、例えば、 10^{-9} M から 10^{-13} M) の解離定数 (K d) を有する。

【 0 1 1 5 】

ある実施態様において、K d は放射標識抗原結合アッセイ (R I A) で測定される。ある実施態様において、R I A は目的の抗体の F a b 型及びその抗原を用いて実施される。例えば、非標識抗原の力価測定系の存在下で、最小濃度の (^{125}I) - 標識抗原にて F a b を均衡化して、抗 F a b 抗体コートプレートと結合した抗原を捕獲することによって抗原に対する F a b の溶液結合親和性を測定する (例えば、Chen, et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999) を参照)。アッセイ条件を確立するために、MICROTITER (登録商標) マルチウエルプレート (Thermo Scientific) を、 $5 \mu\text{g} / \text{ml}$ の捕捉抗 F a b 抗体 (Cappel Labs) を含む 50 mM 炭酸ナトリウム (p H 9 . 6) で一晩コートし、その後 2 % (w / v) のウシ血清アルブミンを含む P B S により室温 (おおよそ 23°C) で 2 ~ 5 時間ブロックする。非吸着プレート (Nunc #269620) において、 100 pM 又は 26 pM の [^{125}I] 抗原を段階希釈した目的の F a b と混合する (例えば、Presta et al., (1997) Cancer Res. 57: 4593-4599 の抗 V E G F 抗体、F a b - 1 2 の評価と一致する)。ついで目的の F a b を一晩インキュベートする ; しかし、インキュベーションは平衡状態に達したことを確認するまでに長時間 (例えばおおよそ 6 5 時間) かかってもよい。その後、混合物を、室温でのインキュベーションのため (例えば 1 時間) に、捕獲プレートに移す。そして、溶液を取り除き、プレートを 0 . 1 % のポリソルベート 2 0 (T W E E N - 2 0 (登録商標)) を含む P B S にて 8 回洗浄する。プレートが乾燥したら、 $150 \mu\text{l} / \text{well}$ の閃光物質 (M I C R O S C I N T - 2 0 (商標) ; Packard) を加え、プレートを T O P C O U N T (商標) ガンマ計測器 (Pac kard) にて 1 0 分間計測する。最大結合の 2 0 % か又はそれ以下濃度の F a b を選択してそれぞれ競合結合測定に用いる。

30

40

【 0 1 1 6 】

別の実施態様によれば、K d はピアコア (登録商標) 表面プラズモン共鳴アッセイを使

50

用して測定される。例えば、ピアコア（登録商標）- 2000、ピアコア（登録商標）- 3000（BIAcore, Inc., Piscataway, NJ）は約10反応単位（RU）で、固定化抗原CM5を用いて実施される。ある実施態様において、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサーチップ（CM5, BIAcore Inc.）を、供給業者の指示書に従ってN-エチル-N'-（3-ジメチルアミノプロピル）-カルボジイミド塩酸塩（EDC）及びN-ヒドロキスクシニミド（NHS）で活性化する。抗原を10mM酢酸ナトリウム（pH4.8）で5µg/ml（0.2µM）に希釈し、結合したタンパク質の反応単位（RU）がおよそ10になるように5µl/分の流速で注入する。抗原の注入後、未反応基をブロックするために1Mのエタノールアミンを注入した。動力学的な測定のために、Fabの2倍の段階希釈（0.78nMから500nM）を、25°Cで、およそ25µl/分の流速で0.05%ポリソルベート20（TWEEN-20（商標））界面活性剤（PBST）を含むPBSに注入する。会合センサーグラム及び解離センサーグラムを同時にフィットさせることによる単純1対1ラングミュア結合モデル（BIACORE（登録商標）評価ソフトウェアバージョン3.2）を用いて、会合速度（ k_{on} ）と解離速度（ k_{off} ）を算出する。平衡解離定数（ K_d ）を k_{off}/k_{on} 比として算出する。例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)を参照のこと。上記の表面プラズモン共鳴アッセイによる会合速度が $10^6 M^{-1} s^{-1}$ を上回る場合、会合速度は、分光計、例えば流動停止を備えた分光光度計（Aviv Instruments）又は攪拌キュベットを備えた8000シリーズSLM-Aminco（商標）分光光度計（ThermoSpectronic）で測定される漸増濃度の抗原の存在下で、25、PBS（pH7.2）中の20nM抗抗原抗体（Fab型）の蛍光放出強度（励起=295nm；吸収=340nm、16nmバンドパス）の増加又は低下を測定する蛍光消光技術を用いて測定することができる。

【0117】

2. 抗体断片

特定の実施態様において、本明細書で提供される抗体は、抗体断片である。抗体断片は、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv、及びscFv断片、及び下記の他の断片を含むが、これらに限定されない。特定の抗体断片の総説については、Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)を参照のこと。scFv断片の総説については、例えば、Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)を参照；また、WO 93/16185；及び米国特許第5,571,894号及び第5,587,458号も参照。サルベージ受容体結合エピソード残基を含み、かつインビボ半減期を増加させたFab及びF(ab')₂断片の議論については、米国特許第5,869,046号を参照のこと。

【0118】

ダイアボディは2価又は二重特異性であり得る2つの抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)；及び Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)を参照のこと。トリアボディ（triabodies）及びテトラボディ（tetrabodies）は、また、Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)に記載されている。

【0119】

単ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全て又は一部、又は軽鎖可変ドメインの全て又は一部を含む抗体断片である。特定の実施態様において、単ドメイン抗体は、ヒト単ドメイン抗体である（Domantis, Inc., Waltham, MA；例えば、米国特許第6,248,516 B1号を参照）。

【0120】

抗体断片は様々な技術で作製することができ、限定されないが、本明細書に記載するように、インタクトな抗体のタンパク質分解、並びに組換え宿主細胞（例えば、大腸菌やファージ）による生産を含む。

【0121】

3. キメラ及びヒト化抗体

10

20

30

40

50

特定の実施態様において、本明細書で提供される抗体は、キメラ抗体である。特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第4,816,567号;及びMorrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)に 記載される。一例において、キメラ抗体は、非ヒト可変領域(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、又はサル等の非ヒト霊長類由来の可変領域)及びヒト定常領域を含む。更なる例において、キメラ抗体は、クラス又はサブクラスが親抗体のものから変更された「クラススイッチ」抗体である。キメラ抗体は、その抗原結合断片を含む。

【0122】

特定の実施態様において、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。典型的には、非ヒト抗体は、ヒトに対する免疫原性を低下させるために、親の非ヒト抗体の特異性と親和性を保持したまま、ヒト化されている。通常、ヒト化抗体は、例えばCDR等のHVR(又はその一部)が非ヒト抗体に由来し、かつ、FR(又はその一部)がヒト抗体配列に由来する、1以上の可変領域を含む。ヒト化抗体はまた、任意で、ヒト定常領域の少なくとも一部をも含む。いくつかの実施態様において、ヒト化抗体におけるいくつかのFR残基は、例えば、抗体の特異性又は親和性を回復又は改善するために、非ヒト抗体(例えば、HVR残基が由来する抗体)における、対応する残基により置換されている。

10

【0123】

ヒト化抗体及びその製造は、例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)に記載され、更に、例えば、Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); 米国特許第5, 821,337号、第7,527,791号、第6,982,321号、及び第7,087,409号; Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (「特異性決定領域(SDR)グラフティング(grafting)について記載); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (「表面再構成(resurfacing)」を記載); Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) (「FRシャッフリング」を記載); 及びOsbourn et al., Methods 36:61-68 (2005)及びKlimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000)に記載されている。

20

【0124】

ヒト化に使用されてもよいヒトフレームワーク領域は、「ベストフィット(best-fit)」法(例えば、Sims et al. J. Immunol. 151:2296 (1993)参照)を使用して選択されるフレームワーク領域; 軽鎖又は重鎖可変領域の特定のサブグループのヒト抗体の定常配列に由来するフレームワーク領域(例えば、Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); 及びPresta et al. J. Immunol., 151:2623 (1993)参照); ヒト成熟(体細胞変異した)フレームワーク領域又はヒト生殖細胞系フレームワーク領域(例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)参照); 及びFRライブラリーのスクリーニングに由来するフレームワーク領域(例えば、Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) 及びRosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)参照)を含むが、これらに限定されない。

30

【0125】

4. ヒト抗体

特定の実施態様において、本明細書で提供される抗体は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当技術分野で公知の様々な技術を用いて作製することができる。ヒト抗体は一般的にvan Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001)及びLonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)に記載されている。

40

【0126】

ヒト抗体は、抗原チャレンジに应答して、インタクトなヒト抗体又はヒト可変領域を持つインタクトな抗体を産生するように改変されたトランスジェニック動物に、免疫原を投与することにより調製されてもよい。そのような動物は、一般的に、内因性の免疫グロブリン遺伝子座を置き換える、又は、染色体外に又は動物の染色体にランダムに組み込まれて存在する、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の全て又は一部を含む。このようなトランスジェニックマウスでは、内因性免疫グロブリン遺伝子座は、一般的に不活性化される。トラ

50

ンスジェニック動物からヒト抗体を得るための方法の総説については、Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)を参照のこと。また、例えば、XENOMOUSE (商標) 技術を記載する米国特許第6,075,181号及び第6,150,584号；HUMAB (登録商標) 技術を記載する米国特許第5,770,429号；K-M MOUSE (登録商標) 技術を記載する米国特許第7,041,870号、及びVELOCIMOUSE (登録商標) 技術を記載する米国特許出願2007/0061900も参照のこと。このような動物で作製されたインタクトな抗体由来のヒト可変領域は、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせられることにより、更に改変されてもよい。

【0127】

ヒト抗体は、ハイブリドーマをベースにした方法 (hybridoma-based methods) によっても作製することができる。ヒトモノクローナル抗体の産生のためのヒト骨髄腫及びマウス-ヒトヘテロ骨髄腫細胞株が記載されている (例えば、Kozbor *J. Immunol.*, 133: 300-311 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 及び Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991)を参照)。ヒトB細胞ハイブリドーマ技術を介して作製されたヒト抗体はまた、Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)に記載されている。更なる方法は、例えば、米国特許第7,189,826号(ハイブリドーマ細胞株からのモノクローナルヒトIgM抗体の産生を記載している)及びNi, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (ヒト-ヒトハイブリドーマを記載している)に記載されたものを含む。ヒトハイブリドーマ技術(トリオーマ技術)もまた、Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) 及びVollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)に記載される。

【0128】

ヒト抗体はまた、ヒト由来のファージディスプレイライブラリーから選択されたFvクローン可変ドメイン配列を単離することによって作製されてもよい。このような可変ドメイン配列は、次に所望のヒト定常ドメインと組み合わせられてもよい。抗体ライブラリーからヒト抗体を選択するための技術が、以下に説明される。

【0129】

5. ライブラリー由来抗体

本発明の抗体は、所望の1又は複数の活性を有する抗体について、コンビナトリアルライブラリーをスクリーニングすることによって単離することができる。例えば、様々な方法が、ファージディスプレイライブラリーを作製し、所望の結合特性を有する抗体をスクリーニングするために、当該技術分野で知られている。そのような方法は、例えば、Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)に概説され、更に、例えば、McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Felloose, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); 及び Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)に概説されている。

【0130】

特定のファージディスプレイ法において、VH及びVL遺伝子のレパートリーがポリメラーゼ連鎖反応(PCR)により個別にクローニングされ、ファージライブラリーにおいてランダムに再結合され、その後、Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)に記載されるように、抗原結合ファージがスクリーニングされ得る。ファージは、一般的に、単鎖Fv(scFv)断片又はFab断片として、抗体断片を提示する。免疫された起源からのライブラリーは、ハイブリドーマを構築する必要性を伴うことなく免疫原に対する高親和性抗体を提供する。一方、Griffiths et al., *EMBO J.*, 12: 725-734 (1993)に記載されるように、任意の免疫感作無しで、広範囲の非自己抗原及び自己抗原に対

する抗体の単一起源を提供するために、ナイーブなレパートリーが、(例えば、ヒトから)クローン化され得る。最後に、Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)に記載されるように、ナイーブライブラリーは、再構成されていないV - 遺伝子断片を幹細胞からクローニングすることによって、及び、超可変CDR3領域をコードし、かつ、インビトロで再構成を達成するように、ランダム配列を含むPCRプライマーを使用して、合成的に作製され得る。ヒト抗体のファージライブラリーを記載する特許文献は、例えば、米国特許第5,750,373号、及び米国特許出願公開第2005/0079574号、第2005/0119455号、第2005/0266000号、第2007/0117126号、第2007/0160598号、第2007/0237764号、第2007/0292936号、及び第2009/0002360号を含む。

【0131】

ヒト抗体ライブラリーから単離された抗体又は抗体断片は、本明細書でヒト抗体又はヒト抗体の断片とみなされる。

【0132】

6. 多重特異性抗体

特定の実施態様において、本明細書で提供される抗体は、多重特異性抗体、例えば二重特異性抗体である。多重特異性抗体は、少なくとも二つの異なる部位に対して結合特異性を有するモノクローナル抗体である。特定の実施態様において、結合特異性の1つはタウ(例えば、pタウ)に対してであり、他は、任意の他の抗原に対してである。特定の実施態様において、二重特異性抗体は、タウ(例えば、pタウ)の2つの異なるエピトープに結合してもよい。二重特異性抗体はまたタウを発現する細胞に対して細胞傷害性薬剤を局在化させるために用いられてもよい。二重特異性抗体は、完全長抗体又は抗体断片として調製することができる。

【0133】

多重特異性抗体を作製する技術は、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖 - 軽鎖ペアの、組換え体共発現を含むが、これに限定されない(Milstein and Cuello, *Nature* 305: 537 (1983))、WO 93/08829、及び Traunecker et al., *EMBO J.* 10: 3655 (1991)、及び“knob-in-hole” engineering (例えば、米国特許第5,731,168号を参照)を参照)。多重特異性抗体は、抗体Fcヘテロ二量体分子(WO 2009/089004A1)作製のための静電気操作効果の使用によって；2以上の抗体又は断片の架橋結合によって(例えば、米国特許第4,676,980号、及びBrennan et al., *Science*, 229: 81 (1985)を参照)；二重特異性抗体を作製するためのレクチンジッパーの使用によって(例えば、Kostelny et al., *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)を参照)；二重特異性抗体断片を作製するための「ダイアボディ」技術によって(例えば、Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)を参照)；及び単鎖Fv(sFv)ダイマーの使用によって(例えば、Gruber et al., *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)参照)；及び、例えば、Tutt et al. *J. Immunol.* 147: 60 (1991)に記載の三重特異性抗体の調製によって、作製されてもよい。

【0134】

「オクトパス抗体」を含む、3以上の機能性抗原結合部位を持つ改変抗体もまた本明細書に含まれる(例えば、米国特許出願公開第2006/0025576A1号を参照)。

【0135】

本明細書における抗体又は断片はまた、タウ(例えば、pタウ)及びその他の異なる抗原(例えば、米国特許出願公開第2008/0069820号を参照)に結合する抗原結合部位を含む、「2重作用(Dual Acting)FAb」又は「DAF」を含む。

【0136】

加えて、本発明の抗体は、様々な、利用するBBB受容体(すなわち、トランスフェリン受容体、インスリン受容体、低比重リポタンパク質受容体関連タンパク質8、グルコース輸送体1(Glut1)等)による、血液脳関門(BBB)を介した受容体介在輸送の長所を生かすために、改変されてもよい。例えば、本願発明に係る抗体は、タウ及びBBB受容体を標的とするために、多重特異的に作製され得る。多重特異性抗体の非限定的な

10

20

30

40

50

例は、抗体の1つのアームが本願発明の抗体断片であり、抗体のもう一方のアームがBBBを介した輸送を介在するBBB受容体を標的とする、二重特異性抗体を含む。例えば、BBB受容体は、トランスフェリン受容体(TfR)、インスリン受容体、インスリン様成長因子受容体(IGF受容体)、低比重リポタンパク質受容体関連タンパク質8(LRP8)、低比重リポタンパク質受容体関連タンパク質1(LRP1)、グルコース輸送体1(Glut1)、及びヘパリン結合上皮増殖因子様成長因子(HB-EGF)を含み得る。

【0137】

7. 抗体変異体

特定の実施態様において、本明細書で提供される抗体のアミノ酸配列変異体が企図される。例えば、抗体の結合親和性及び/又は他の生物学的特性を改善することが望まれ得る。抗体のアミノ酸配列変異体は、抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な改変を導入することにより、又はペプチド合成によって調製されてもよい。このような改変は、例えば、抗体のアミノ酸配列内における、残基の欠失、及び/又は挿入及び/又は置換を含む。欠失、挿入、及び置換の任意の組み合わせが、抗原結合等の所望の特性を有する最終コンストラクトを取得するために作成され得る。

10

【0138】

a) 置換、挿入、及び欠失変異体

特定の実施態様において、1以上のアミノ酸置換を有する抗体変異体が提供される。置換変異の対象となる部位は、HVRとFRを含む。保存的置換は、表1の「好ましい置換」の見出しの下に示されている。より実質的な変更が、表1Aの「例示的置換」の見出しの下に提供され、アミノ酸側鎖のクラスに関して以下に更に説明される。アミノ酸置換は、目的の抗体に導入してもよく、その産物は、例えば、抗原結合の保持/改善、免疫原性の低下、又はADCC又はCDCの改善等の所望の活性についてスクリーニングされた。

20

【0139】

表A

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

10

20

30

アミノ酸は共通の側鎖特性に基づいてグループに分けることができる：

- (1) 疎水性：ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性の親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；
- (4) 塩基性：His、Lys、Arg；
- (5) 鎖配向に影響する残基：Gly、Pro；
- (6) 芳香族：Trp、Tyr、Phe。

非保存的置換は、これらのクラスの1つのメンバーを他のクラスに交換することを必要とするであろう。

40

【0140】

ある型の置換型変異体は、親抗体（例えばヒト化、又はヒト抗体）の1以上の超可変領域残基の置換を含んでいる。通常、更なる研究のために選択され得られた変異体は、親抗体と比較して、特定の生物学的特性の改変（例えば、改善）（例えば、親和性の増加、免疫原性の低下）を有し、及び/又は親抗体の特定の生物学的特性を実質的に保持しているであろう。典型的な置換変異体は、親和性成熟抗体であり、例えば、本明細書に記載されるファージディスプレイベースの親和性成熟技術を用いて、簡便に生成され得る。簡潔に言うと、1以上のHVR残基が変異され、そして、変異体抗体がファージ上に提示され、特定の生物学的活性（例えば、結合活性）についてスクリーニングされる。

50

【0141】

変更（例えば、置換）は、例えば抗体の親和性を向上させるために、HVRで行われてもよい。そのような変更は、HVRの「ホットスポット」、すなわち、体細胞変異過程の間、高頻度で変異を受けるコドンによりコードされる残基（例えば、Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)を参照）、及び又は、結合親和性が試験される得られた変異体VH又はVLと共に抗原に接触する残基、において実施されてもよい。二次ライブラリーからの構築、及び、再選択による、親和性変異は、例えば、Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))に記載されている。親和性成熟のいくつかの実施態様において、任意の様々な方法によって、多様性が、成熟のために選択された可変の遺伝子に導入される（例えば、エラープローンPCR (error-prone PCR)、チェーンシャッフリング (chain shuffling)、又は部位特異的変異誘発 (oligonucleotide-directed mutagenesis)）。次いで、二次ライブラリーが作製される。続いて、ライブラリーは、所望の親和性を持つ抗体変異体を同定するためにスクリーニングされる。多様性を導入するもう1つの方法は、様々なHVR残基（例えば、一度に4から6残基）がランダム化されるHVR指向のアプローチを伴う。抗原結合に關与するHVR残基は、例えばアラニンスキャニング変異誘発、又はモデリングを用いて、特異的に同定されてもよい。CDR-H3及びCDR-L3がしばしば標的にされる。

10

【0142】

特定の実施態様において、抗体の抗原に対する結合力を実質的に低下させない範囲で、置換、挿入、又は欠失は、1以上のHVR内に生じてもよい。例えば、実質的に結合親和性を低下させない保存的改変（例えば本明細書で与えられる保存的置換）がHVR内で実施されてもよい。そのような変更は、例えば、HVR内の抗原接触残基の外側にあってもよい。上記変異体VH又はVL配列の特定の実施態様において、各HVRは不変であるか、又は1以下、2以下、又は3以下のアミノ酸置換が含まれているかの何れかである。

20

【0143】

変異誘発のために標的とすることができる抗体の残基又は領域を同定するための有用な方法は、Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085により説明されるように、「アラニンスキャニング変異誘発」と呼ばれる。この方法では、標的残基の残基又はグループ（例えば、arg、asp、his、lys及びglu等の荷電残基）が同定され、抗原と抗体との相互作用が影響を受けるかどうかを判断するために、中性又は負に荷電したアミノ酸（例えば、アラニン又はポリアラニン）に置換される。更なる置換が、最初の置換に対する機能的感受性を示すアミノ酸の位置に導入されてもよい。一方、又は更に、抗原抗体複合体の結晶構造が、抗体と抗原との接触点を同定する。そのような接触残基及び隣接残基が、置換の候補として標的にされるか又は排除されてもよい。変異体はそれらが所望の特性を含むかどうかを決定するためにスクリーニングされてもよい。

30

【0144】

アミノ酸配列挿入は、一残基から百以上の残基を含有するポリペプチド長にわたるアミノ及び/又はカルボキシル末端融合、並びに単一又は複数のアミノ酸残基の配列内挿入を含む。末端挿入の例としては、N末端メチオニン残基を有する抗体が含まれる。抗体分子の他の挿入変異体は、抗体のN末端又はC末端の、酵素への融合（例えばADEPTのための）、又は抗体の血清半減期を増加させるポリペプチドへの融合を含む。

40

【0145】

b) グリコシル化変異体

特定の実施態様において、本明細書で提供される抗体は抗体がグリコシル化される程度が増加又は低下するように改変される。抗体に対するグリコシル化部位の追加又は除去は、1以上のグリコシル化部位が作成又は除去されたアミノ酸配列を変更することにより、簡便に行われてもよい。

【0146】

抗体がFc領域を含む場合には、それに付着する炭水化物が変更されてもよい。哺乳動

50

物細胞によって生成された天然型抗体は、典型的には、Fc領域のCH2ドメインのAsn 297にN-結合により一般的に付着した、分岐した、二分岐オリゴ糖を含んでいる。例えば、Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997)を参照のこと。オリゴ糖は、様々な炭水化物、例えば、二分岐糖鎖構造の「幹」のGlcNAcに結合した、マンノース、N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)、ガラクトース、シアル酸、並びに、二分岐オリゴ糖構造の「柄(stem)」でGlcNAcに付着したフコースを含んでもよい。いくつかの実施態様において、本発明の抗体におけるオリゴ糖の改変は一定の改善された特性を有する抗体変異体を作製するために行われてもよい。

【0147】

ある実施態様において、抗体変異体は、Fc領域に(直接又は間接的に)付着したフコースを欠いた炭水化物構造を有して提供される。例えば、このような抗体のフコース量は、1%から80%、1%から65%、5%から65%、又は20%から40%であり得る。フコースの量は、例えば、WO 2008/077546に記載されているように、MALDI-TOF質量分析法によって測定されるAsn 297に付着しているすべての糖構造の合計(例えば、コンプレックス、ハイブリッド及び高マンノース構造)に対して、Asn 297の糖鎖中のフコースの平均量を計算することによって決定される。Asn 297は、Fc領域(Fc領域残基のEU番号付け)でおよそ297位に位置するアスパラギン残基を指すが、Asn 297は、297位の±3残基上流又は下流のアミノ酸に配置されてもよく、すなわち抗体の軽微な配列変異に起因して、294位と300位の間に配置されてもよい。このようなフコシル化変異体はADC機能改善させた可能性がある。例えば、米国特許出願公開第2003/0157108号(Presta, L.);米国特許出願公開第2004/0093621号(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)を参照のこと。「フコース非修飾」又は「フコース欠損」抗体変異体に関連する出版物の例としては、米国特許出願公開第2003/0157108号、WO 2000/61739、WO 2001/29246、米国特許出願公開第2003/0115614号、米国特許出願公開第2002/0164328号、米国特許出願公開第2004/0093621号、米国特許出願公開第2004/0132140号、米国特許出願公開第2004/0110704号、米国特許出願公開第2004/0110282号、米国特許出願公開第2004/0109865号、WO 2003/085119、WO 2003/084570、WO 2005/035586、WO 2005/035778、WO 2005/053742、WO 2002/031140、Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)が含まれる。フコース非修飾抗体を作成可能な細胞株の例は、タンパク質フコシル化が欠損しているLecl3 CHO細胞(Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986));米国特許出願公開第2003/0157108 A1号、Presta, L; and WO 2004/056312 A1, Adams et al., 特に Example 11)、及び、アルファ-1,6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子FUT8ノックアウトCHO細胞等のノックアウト細胞株(例えば、Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); 及び WO 2003/085107を参照)を含む。

【0148】

抗体変異体は、例えば、抗体のFc領域に結合した二分岐オリゴ糖がGlcNAcによって二分された、二分オリゴ糖とともに更に提供される。このような抗体変異体はフコシル化を低下させ、及び/又はADC機能を改善していてもよい。そのような抗体変異体の例は、例えば、WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.);米国特許第6,602,684号(Umana et al.);及び米国特許出願公開第2005/0123546号(Umana et al.)に記載されている。Fc領域に結合したオリゴ糖内に少なくとも1つのガラクトース残基を持つ抗体変異体も提供される。このような抗体変異体はCDC機能が改善されていてもよい。このような抗体変異体は、例えば、WO 1997/30087 (Patel et al.);WO 1998/58964 (Raju, S.);及びWO 1999/22764 (Raju, S.)に記載されている。

【0149】

c) Fc領域変異体

特定の実施態様において、1以上のアミノ酸の修飾は、本明細書において提供される抗体のFc領域に導入されてもよく、それにより、Fc領域変異体を作製される。Fc領域

変異体は、1以上のアミノ酸の位置におけるアミノ酸の修飾（例えば、置換）を含むヒトFc領域配列（例えば、IgG1、IgG2、IgG3又はIgG4 Fc領域）を含んでもよい。

【0150】

特定の実施態様において、本発明は、インビボにおける抗体の半減期が重要であるが、ある種のエフェクター機能（例えば補体及びADCC等）が不要又は有害である用途に望ましい候補となる、全てではないが、一部の、エフェクター機能を有する抗体変異体を企図する。インビボ及び/又はインビトロの細胞障害性アッセイは、CDC及び/又はADCC活性の低下/喪失を確認するために実施され得る。例えば、Fc受容体（FcR）結合アッセイは、抗体がFcR結合（従って、ADCC活性を欠いていると見込まれる）を欠いているが、FcRn結合能を維持していることを確認するために実施され得る。ADCCを仲介するための初代細胞であるNK細胞は、FcRIIIのみを発現するが、単球はFcRI、FcRII、及びFcRIIIを発現する。造血細胞におけるFcRの発現は、Ravetch及びKinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)の464頁の表3に要約されている。目的分子のADCC活性を評価するためのインビトロアッセイの非限定的な例は、米国特許第5,500,362号（例えば、Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)を参照）、及びHellstrom, I et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)を参照)に記載されている。

10

一方、非放射性アッセイ法が使用されてもよい（例えば、フローサイトメトリーのためのACTI（商標）非放射性細胞傷害性アッセイ(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA;及びCytoTox 96（登録商標）非放射性細胞傷害性アッセイ(Promega, Madison, WI)を参照）。このようなアッセイにおいて有用なエフェクター細胞は、末梢血液単核細胞(PBMC)及びナチュラルキラー(NK)細胞を含む。一方、又は更に、目的分子のADCC活性は、Clynesら、PNAS USA 95:652-656 (1998)に開示されるように、インビボで、例えば動物モデルにおいて評価することができる。C1q結合アッセイは、また、抗体がC1qに結合できないこと、従って、CDC活性を欠いていることを確認するために行ってもよい。例えば、WO 2006/029879及びWO 2005/100402に記載のC1q及びC3c結合ELISAを参照のこと。補体活性化を評価するために、CDCアッセイが実施されてもよい（例えば、Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., *Blood* 101:1045-1052 (2003); 及びCragg, M.S. and M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)を参照）。FcRn結合、及びインビボでのクリアランス/半減期の測定もまた、当該分野で周知の方法を用いて行うことができる（例えば、Petkova, S.B. et al., *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)を参照）。

20

30

【0151】

エフェクター機能が低下した抗体は、Fc領域の残基238、265、269、270、297、327、及び329の1以上での置換を有する抗体を含む（米国特許第6,737,056号）。そのようなFc変異体は、残基265及び297のアラニンへの置換を有する、いわゆる「DANA」Fc変異体を含む、アミノ酸265、269、270、297及び327位の2以上での置換を有するFc変異体を含む（米国特許第7,332,581号）。

40

【0152】

FcRへに対する改善した又は低下した結合を有する特定の抗体変異体が記載されている。（例えば、米国特許第6,737,056号；WO 2004/056312、及びShields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)を参照）。

【0153】

特定の実施態様において、抗体変異体は、例えば、Fc領域の298、333、及び/又は334位（残基のEU番号付け）での置換等の、ADCCを改善する1以上のアミノ酸置換を有するFc領域を含む。

【0154】

いくつかの実施態様において、例えば、米国特許第6,194,551号、WO 99/51642、及び I

50

dosogie et al. J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000)記載されるように、改変された(すなわち、改善された又は低下した) C 1 q 結合及び/又は補体依存性細胞傷害(CDC)をもたらす、Fc領域における改変がなされる。

【0155】

増加した半減期を持ち、胎仔への母性IgGの移送を担う、新生児Fc受容体(FcRn)への結合が改善された抗体(Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976)及びKim et al., J. Immunol. 24:249 (1994))が、米国特許出願公開第2005/0014934 A1号(Hinton et al.)に記載されている。それらの抗体は、Fc領域のFcRnに対する結合を改善する、1以上の置換を有するFc領域を含む。そのようなFc変異体は、例えば、Fc領域残基434の置換(米国特許第7,371,826号)等の、1以上のFc領域残基: 238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424又は434での置換を有する変異体を含む。

【0156】

Fc領域変異体の他の例に関しては、Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988);米国特許第5,648,260号;米国特許第5,624,821号;及びWO 94/29351も参照のこと。

【0157】

d) システイン操作抗体変異体

特定の実施態様において、例えば、抗体の1以上の残基がシステイン残基で置換されている「チオMAb(thioMAbs)」等の、システイン操作抗体を作製することが望ましいことがある。特定の実施態様において、置換された残基は、抗体のアクセス可能な部位で生じる。それらの残基をシステインで置換することにより、反応性チオール基は、それによって抗体のアクセス可能な部位に配置され、本明細書中で更に記載されるように、免疫複合体を作製するために、例えば薬物部分又はリンカー-薬剤部分等の他の部分に抗体をコンジュゲートするために使用されてもよい。特定の実施態様において、Fc領域の、軽鎖のV205(カバット番号付け);重鎖のA118(EU番号付け);及び重鎖のS400(EU番号付け)の1以上の残基がシステインで置換されていてもよい。システイン操作抗体は、例えば、米国特許第7,521,541号に記載のように作製され得る。

【0158】

e) 抗体誘導体

特定の実施態様において、本明細書で提供される抗体は、当技術分野で知られ、容易に入手可能な追加の非タンパク質部分を含むように更に改変されていてもよい。抗体の誘導体化に適した部分は、水溶性ポリマーを含むが、これに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例は、ポリエチレングリコール(PEG)、エチレングリコール/プロピレングリコールの共重合体、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ-1,3-ジオキソラン、ポリ-1,3,6-トリオキソラン、エチレン/無水マレイン酸共重合体、ポリアミノ酸(ホモ重合体又はランダム共重合体の何れか)、及びデキストラン又はポリ(n-ビニルピロリドン)ポリエチレングリコール、プロピレングリコールホモ重合体、プロピレンオキシド/エチレンオキシド共重合体、ポリオキシエチル化ポリオール(例えばグリセロール)、ポリビニルアルコール及びこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドはその水中での安定性のために製造上の利点を有してもよい。ポリマーは任意の分子量のものであってよく、そして分枝鎖又は未分枝鎖であってよい。抗体に結合するポリマーの数は多様であってよく、1より多いポリマーが結合している場合、それらは同じ又は異なる分子であり得る。通常、誘導体化に使用されるポリマーの数及び/又は種類は、限定されないが、改善される抗体の特定の特性又は機能、抗体誘導体が特定の条件下で治療に使用されるのか等を考慮した上で決定され得る。

【0159】

別の実施態様において、放射線への曝露によって選択的に加熱されてもよい、抗体及び非タンパク質部分とのコンジュゲートが提供される。ある実施態様において、非タンパク

10

20

30

40

50

質部分がカーボンナノチューブである (Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605 (2005))。放射線は任意の波長であってもよく、そして、限定されないが、細胞には害を与えないが、抗体 - 非タンパク質部分の近位の細胞が死滅する温度まで非タンパク質部分を加熱する波長を含む。

【0160】

B. 組換え方法及び組成物

本発明の方法を用いて同定される抗体は、例えば米国特許第4,816,567号に記載の組換え方法及び組成物を用いて製造することができる。ある実施態様において、本明細書に記載の抗タウ (例えば、抗pタウ) 抗体をコードする、単離された核酸が提供される。このような核酸は、抗体のVLを含むアミノ酸配列、及び/又は抗体のVHを含むアミノ酸配列 (例えば、抗体の軽鎖及び/又は重鎖) をコードしてもよい。更なる実施態様において、そのような核酸を含む1以上のベクター (例えば、発現ベクター) が提供される。更なる実施態様において、そのような核酸を含む宿主細胞が提供される。ある実施態様において、宿主細胞は以下を含む (例えば、以下で形質転換される) : (1) 抗体のVLを含むアミノ酸配列、及び抗体のVHを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクター、又は (2) 抗体のVLを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第1ベクター、及び抗体のVHを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第2ベクター。ある実施態様において、宿主細胞は、真核生物細胞、例えばチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、又はリンパ系細胞 (例えば、Y0、NS0、Sp20細胞) である。ある実施態様において、抗タウ抗体を作製する方法が提供され、当該方法は、前述のように、抗体の発現に適した条件下で抗体をコードする核酸を含む宿主細胞を培養すること、及び、任意選択的に、宿主細胞 (又は宿主細胞の培地) から抗体を回収すること、を含む。

10

20

【0161】

抗タウ抗体の組換え生産のために、例えば、前述のように、抗体をコードする核酸は、単離され、そして、宿主細胞内での更なるクローニング及び/又は発現のために1以上のベクターに挿入される。このような核酸は、一般的な手順を用いて (例えば、抗体の重鎖と軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合できるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって)、容易に単離、及び、シークエンシングされてもよい。

【0162】

抗体をコードするベクターのクローニング又は発現に適した宿主細胞は、本明細書に記載の原核生物細胞又は真核細胞を含む。例えば、特に、グリコシル化及びFcエフェクター機能が必要ない場合には、抗体は、細菌内で製造され得る。細菌における抗体断片及びポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第5,648,237号、第5,789,199号、及び第5,840,523号を参照のこと (大腸菌における抗体断片の発現を記載する、Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254も参照)。発現の後、抗体は可溶性画分において細菌の細胞ペーストから単離され得、更に精製されてもよい。

30

【0163】

原核生物に加えて、糸状菌又は酵母のような真核微生物は、抗体をコードするベクターのための、適切なクローニング宿主又は発現宿主であって、当該真核微生物は、グリコシル化経路が「ヒト化」され、部分的又は完全にヒトのグリコシル化パターンを有する抗体の産生をもたらす、菌類及び酵母株を含む。Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004)、及びLiら、Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)を参照のこと。

40

【0164】

グリコシル化抗体の発現に適した宿主細胞はまた、多細胞生物 (無脊椎動物及び脊椎動物) にも由来する。無脊椎動物細胞の例には、植物細胞及び昆虫細胞が含まれる。多数のパキウウイルス株が同定されてきており、これらは特にヨトウガ (*Spodoptera frugiperda*) 細胞のトランスフェクションのために、昆虫細胞と併せて使用されてもよい。

【0165】

植物細胞培養物を宿主として利用することもできる。例えば、米国特許第5,959,177号

50

、第6,040,498号、第6,420,548号、第7,125,978号及び第6,417,429号（トランスジェニック植物における抗体産生のためのPLANTIBODIES（商標）技術を記載）を参照のこと。

【0166】

脊椎動物細胞もまた宿主として使用されてもよい。例えば、懸濁液中で増殖するように適合されている哺乳動物細胞株は有用であり得る。有用な哺乳動物宿主細胞株の他の例は、SV40で形質転換されたサル腎臓CV1細胞株（COS-7）；ヒト胚性腎臓細胞株（例えばGraham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)に記載の293又は293細胞）；ベビーハムスター腎臓細胞（BHK）；マウスセルトリ細胞（例えばMather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)に記載のTM4細胞）；サル腎臓細胞（CV1）；アフリカミドリザル腎臓細胞（VERO-76）；ヒト子宮頸癌細胞（HELA）；イヌ腎臓細胞（MDC K）；バッファローラット肝細胞（BRL3A）；ヒト肺細胞（W138）；ヒト肝細胞（Hep G2）；マウス乳房腫瘍（MMT060562）；例えばMather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)に記載のTRI細胞；MRC5細胞；及びFS4細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞株は、DHFRCCHO細胞 (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980))；及びY0、NS0、及びSp2/0等の骨髄腫細胞株を含む、チャニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を含む。抗体産生に適した特定の哺乳動物宿主細胞株の概説については、例えば、Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)を参照のこと。

10

20

【0167】

C. アッセイ

本明細書において提供される抗tau（例えば、抗p-tau）抗体は、当該技術分野で周知の様々なアッセイにより、同定され、スクリーニングされ、又は、その物理的/化学的特性、及び/又は様々な生物活性により特徴づけられる。

【0168】

1. 結合アッセイとその他のアッセイ

ある実施態様において、本発明の抗体は、例えば、ELISA、ウエスタンブロット、ピアコア等の周知の方法によって、その抗原結合活性が試験される。

【0169】

別の実施態様において、競合アッセイは、本明細書に記載の1以上の抗体（例えば、p-tauに結合する、配列番号61の軽鎖及び配列番号63の重鎖を有する抗体、配列番号64の軽鎖及び配列番号87の重鎖を有する抗体、配列番号65の軽鎖及び配列番号87の重鎖を有する抗体、配列番号72の軽鎖及び配列番号87の重鎖を有する抗体、配列番号82の軽鎖及び配列番号87の重鎖を有する抗体、又は配列番号83の軽鎖及び配列番号87の重鎖を有する抗体）と競合する抗体を同定するために使用されてもよい。特定の実施態様において、競合抗体は、そのような抗体が結合するのと同じエピトープ（例えば、直鎖状又は立体構造状のエピトープ）に結合する。抗体が結合するエピトープをマッピングするための詳細な典型的な方法が、Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)に提供されている。

30

40

【0170】

例示的な競合アッセイにおいて、p-tauに結合する標識された第一の抗体（例えば、配列番号61の軽鎖及び配列番号63の重鎖を有する抗体、配列番号64の軽鎖及び配列番号87の重鎖を有する抗体、配列番号65の軽鎖及び配列番号87の重鎖を有する抗体、配列番号72の軽鎖及び配列番号87の重鎖を有する抗体、配列番号82の軽鎖及び配列番号87の重鎖を有する抗体、又は配列番号83の軽鎖及び配列番号87の重鎖を有する抗体）、及びp-tauに対する結合について第一の抗体との競合能が試験される非標識の第二の抗体を含む溶液中で、固定化p-tauがインキュベートされる。第二の抗体はハイブリドーマ上清中に存在してもよい。コントロールとして、固定化p-tauは、標識された第一の抗体を含むが非標識の第二の抗体は含まない溶液中で、インキュベートされる。第一の

50

抗体の p タウへの結合が可能な条件下でのインキュベーションの後、過剰な非結合抗体が除去され、そして、固定化 p タウに関連する標識の量が測定される。固定化 p タウに関連する標識の量が、コントロール試料と比較してテスト試料で実質的に低下していた場合、p タウへの結合について、第二の抗体が第一の抗体と競合していることを示す。Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)を参照のこと。

【 0 1 7 1 】

2 . 活性のアッセイ

ある実施態様において、アッセイは、生物活性を有するタウ（例えば、抗 p タウ）抗体を同定するために提供される。生物活性は、例えば、タウ（例えば、タウを含む脳における神経原線維タンゲル）に対する抗体の結合、及びタウタンパク質（脳、例えば、大脳皮質及び / 又は海馬における、例えば、総タウ、総可溶性タウ、可溶性リン酸化タウ、総不溶性タウ、不溶性リン酸化タウ、過リン酸化タウ、又は対らせん状細線維含有過リン酸化タウ）レベルの低下を含んでもよい。インビボ及び / 又はインビトロでこのような生物活性を有する抗体が提供される。

【 0 1 7 2 】

特定の実施態様において、本発明の抗体は、そのような生物活性について試験される。例えば、タウトランスジェニックマウス（例えば、P 3 0 1 L）のような、タウオパシーの動物モデルは、特にトランスジェニックマウスの脳における神経原線維タンゲルといった、脳の部位に対する、抗タウ抗体の結合を検出するために使用され得る。更に、タウトランスジェニックマウス（例えば、P 3 0 1 L）等のタウオパシーの動物モデルは、抗タウ抗体（例えば、抗 p タウ）で処置され得、そして、当該技術分野で周知の実験技法は、その処置が、マウスの脳において（例えば、大脳皮質及び / 又は海馬において）、タウタンパク質（例えば、総タウ、総可溶性タウ、可溶性リン酸化タウ、総不溶性タウ、不溶性リン酸化タウ、過リン酸化タウ、又は対らせん状細線維含有過リン酸化タウ）レベルを低下させたかどうかを評価するために使用され得る。

【 0 1 7 3 】

D . 免疫複合体

本発明は、化学療法剤又は薬物、成長阻害剤、毒素（例えば、タンパク質毒素、細菌、毒素、菌類、植物、又は動物由来の酵素的に活性な毒素、又はその断片）、又は放射性同位体等の 1 以上の細胞傷害性薬剤にコンジュゲートされた本明細書における抗タウ（例えば、抗 p タウ）抗体を含む、免疫複合体も提供する。

【 0 1 7 4 】

ある実施態様において、免疫複合体は、メイタンシノイド（米国特許第5,208,020号、第5,416,064号、及びEP 0 425 235 B1を参照）；モノメチルアウリスチン薬物部位 D E 及び D F（M M A E 及び M M A F）等のオーリスチン（米国特許第5,635,483号、及び第5,780,588号、及び第7,498,298号を参照）；ドラスタチン；カリケアマイシン又はその誘導体（米国特許第5,712,374号、第5,714,586号、第5,739,116号、第5,767,285号、第5,770,701号、第5,770,710号、第5,773,001号、及び第5,877,296号；Hinman et al., *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993);及びLode et al., *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998)を参照）；ダウノマイシン又はドキソルピシン（Kratz et al., *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006);Jeffrey et al., *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006);Torgov et al., *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005);Nagy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002); King et al., *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002);及び米国特許第6,630,579号を参照）；メトトレキサート；ビンデシン；ドセタキセル、パクリタキセル、ラロタキセル、テセタキセル、及びオルタタキセル等のタキサン；及びCC1065を含むが、これらに限定されない 1 以上の薬物に、抗体がコンジュゲートされた、抗体 - 薬物複合体（A D C）である。

【 0 1 7 5 】

別の実施態様において、免疫複合体は、ジフテリア A 鎖、ジフテリア毒素の非結合活性断片、(緑膿菌からの)外毒素 A 鎖、リシン A 鎖、アブリン A 鎖、モデクシン(modeccin) A 鎖、アルファ-サルシン、シナアブラギリ(*Aleurites fordii*)タンパク質、ジアンチン(*dianthin*)タンパク質、ヨウシュヤマゴボウ(*Phytolaca americana*)タンパク質(PAPI、PAPII、及びPAP-S)、ツルレイシ(*Momordica charantia*)阻害剤、クルシン(*curcun*)、クロチン(*crotin*)、サボンソウ(*Saponaaria officinalis*)阻害剤、ゲロニン(*gelonin*)、ミトゲリン(*mitogellin*)、レストリクトシン(*restrictocin*)、フェノマイシン(*phenomycin*)、エノマイシン(*enomycin*)及びトリコテセン(*tricothecene*)を含むが、これらに限定されない、酵素的に活性な毒素又はその断片にコンジュゲートされた、本明細書に記載の抗体を含む。

10

【0176】

別の実施態様において、免疫複合体は、放射性複合体を形成するために放射性原子にコンジュゲートされた、本明細書に記載される抗体を含む。様々な放射性同位体が放射性複合体の作製のために入手可能である。例としては、 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 、及びLuの放射性同位体を含まれる。検出のために放射性複合体を使用する場合、それはシンチグラフィ試験のための放射性原子、例えばTc99m又はI123、又は核磁気共鳴(NMR)画像化(磁気共鳴画像化MRIとしても知られている)のためのスピン標識、例えばヨウ素-123、再びヨウ素-131、インジウム-111、フッ素-19、炭素-13、窒素-15、酸素-17、ガドリニウム、マンガン又は鉄を含んでもよい。

20

【0177】

抗体と細胞障害性薬剤の複合体は、種々の二官能性タンパク質カップリング剤、例えばN-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオナート(SPDP)、スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシラート(SMCC)、イミノチオラン(IT)、イミドエステル類の二官能性誘導体(例えばジメチルアジピミダートHCL)、活性エステル類(例えば、スベリン酸ジスクシンイミジル)、アルデヒド類(例えば、グルタルアルデヒド)、ビスアジド化合物(例えば、ビス(p-アジドベンゾイル)ヘキサジアミン)、ビス-ジアゾニウム誘導体(例えば、ビス-(p-ジアゾニウムベンゾイル)エチレンジアミン)、ジイソシアネート(例えば、トリエン-2,6-ジイソシアネート)、及び二活性フッ素化合物(例えば、1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン)を使用して作製することができる。Vitetta et al., Science 238:1098 (1987)に記載されるように、例えば、リシンイムノトキシンを調製することができる。カーボン-14-標識1-イソチオシアナトベンジル-3-メチルジエチレントリアミン五酢酸(MX-DTPA)は、放射性ヌクレオチドの抗体へのコンジュゲートのためのキレート剤の例である。WO 94/11026を参照のこと。リンカーは、細胞中での細胞傷害性薬剤の放出を促進する「切断可能なリンカー」であり得る。例えば、酸不安定性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、光解離性リンカー、ジメチルリンカー又はジスルフィド含有リンカー(Chari et al., Cancer Res. 52:127-131 (1992); 米国特許第5,208,020号)が使用されてもよい。

30

【0178】

本明細書において、免疫複合体又はADCは、限定されないが、市販の(例えばPierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.Aからの)、BMPs、EMCS、GMBs、HBVs、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIA B、SMCC、SMPB、SMPH、スルホ-EMCS、スルホ-GMBs、スルホ-KMUS、スルホ-MBS、スルホ-SIA B、スルホ-SMPB、及びスルホ-SMPB及びSVSB(スクシンイミジル(4-ビニルスルホン)ベンゾエート)を含むクロスリンカー試薬を用いて調製されるコンジュゲートを特に企図する。

40

【0179】

E. 方法、並びに診断法及び検出のための組成物

特定の実施態様において、本明細書において提供される任意の抗タウ抗体は、生物学的試料におけるタウの存在を検出するために有効である。本明細書で使用する「検出」とい

50

用語は、定量的又は定性的検出を包含する。特定の実施態様において、生物学的試料は、脳脊髄液、脳の細胞又は組織（例えば、大脳皮質又は海馬）、又は血液等の、細胞又は組織を含む。ある実施態様において、生物学的試料は、脳脊髄液である。

【0180】

ある実施態様において、診断又は検出の方法における使用のための、抗タウ（例えば、抗pタウ）抗体が提供される。更なる実施態様において、生物学的試料におけるタウ（例えば、pタウ）の存在を検出する方法が提供される。特定の実施態様において、方法は、抗タウ抗体のタウへの結合が可能な条件下で、本明細書に記載の抗タウ抗体と生物学的試料とを接触させること、及び、抗タウ抗体とタウとの複合体が形成されたかどうかを検出すること、を含む。特定の実施態様において、方法は、抗pタウ抗体のpタウへの結合が可能な条件下で、本明細書に記載の抗pタウ抗体と生物学的試料とを接触させること、及び、抗pタウ抗体とpタウとの複合体が形成されたかどうかを検出すること、を含む。そのような方法は、インビトロ又はインビボ法であってもよい。更に、生物学的テスト試料において抗タウ抗体とタウとの間に形成された複合体は、生物学的コントロール試料（例えば、健康な1又は複数の対象からの生物学的試料）において形成された複合体と比較され得る。更に、生物学的テスト試料において抗タウ抗体とタウとの間に形成された複合体の量も、生物学的コントロール試料（例えば、健康な対象（複数を含む）又は被検体からの生物学的試料）において形成された複合体の量、又は健康な対象において形成されることが知られる複合体の平均量と比較され得る。

10

【0181】

ある実施態様において、抗タウ抗体は、例えば、タウが患者の選択のためのバイオマーカーである場合、抗タウ抗体による治療に適した対象を選択するために使用される。ある実施態様において、抗pタウ抗体は、例えば、pタウが患者の選択のためのバイオマーカーである場合、抗pタウ抗体による治療に適した対象を選択するために使用される。例えば、いくつかの実施態様において、抗タウ（例えば、抗pタウ）抗体は、対象がタウタンパク質疾患又は障害を有しているかどうか、又は、対象がタウタンパク質疾患又は障害の高いリスクを有する（又は、かかりやすい）かどうかを検出するために使用される。

20

【0182】

本発明の抗体を使用して診断されてもよい例示的な疾患又は障害は、タウタンパク質関連疾患又は障害、及び、神経原線維タングル又はニューロピルスレッドの形成により生じる又は関連する、疾患又は障害を含む。いくつかの実施態様において、本願発明の抗体を使用して診断されてもよい疾患又は障害は、論理的思考（reasoning）、状況判断（situational judgement）、記憶力、学習、及び/又は特定のナビゲーションを含む認識機能の障害又は喪失として現れる、タウタンパク質関連疾患又は障害を含む。特に、本発明の抗体を使用して診断されてもよい疾患又は障害は、神経変性タウオパシー等のタウオパシーを含む。本発明の抗体を使用して診断されてもよい、例示的な疾患又は障害は、アルツハイマー病、クロイツフェルト・ヤコブ病、拳闘家認知症、ダウン症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイドアングリオパチー、外傷性脳損傷、グアム島筋萎縮性側索硬化症/グアム島パーキンソン痴呆複合、神経原線維タングルの伴う非グアム型運動ニューロン疾患（Non-Guamanian motor neuron disease）、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症、第17染色体関連パーキンソン病を伴う前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17）、ハレルフォルデン-スパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病、タイプC（type C）、淡蒼球橋黒質変性症（Pallido-ponto-nigral degeneration）、ピック病、進行性皮質下膠質症（progressive subcortical gliosis）、進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy）、亜急性硬化性全脳炎（Subacute sclerosing panencephalitis）、神経原線維変化型（Tangle only dementia）、脳炎後パーキンソン病（Postencephalitic Parkinsonism）、及び筋強直性ジストロフィーを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、本発明の抗体を使用して診断されてもよい障害は、アルツハイマー病（AD

30

40

50

)である。

【0183】

特定の実施態様において、標識された抗タウ抗体が提供される。標識は、(例えば、蛍光標識、発色団標識、高電子密度標識、化学発光標識、放射性標識など)直接検出される標識又は部分、並びに、例えば、酵素反応又は分子間相互作用を介して間接的に検出される酵素又はリガンドのような部分が含まれるが、これらに限定されない。このような標識の例には、ラジオアイソトープ³²P、¹⁴C、¹²⁵I、³H、及び¹³¹I、フルオロフォア、例えば希土類キレート又はフルオレセイン及びその誘導体、ローダミン及びその誘導体、ダンシル、ウンベリフェロン、ルシフェラーゼ、例えばホタルルシフェラーゼ及び細菌ルシフェラーゼ(米国特許第4,737,456号)、ルシェフェリン、2,3-ジヒドロフトアルジネジオン、西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)、アルカリフォスファターゼ、ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リゾチーム、糖オキシダーゼ、例えばグルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ、及びグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、ヘテロサイクリックオキシダーゼ、例えばウリカーゼ及びキサンチンオキシダーゼ、色素前駆体、例えばHRP、ラクトペルオキシダーゼ、又はマイクロペルオキシダーゼ、ピオチン/アビジン、スピンラベル、バクテリオファージラベル、安定な遊離ラジカル等を酸化する過酸化水素を利用する酵素とカップリングさせたもの等が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0184】

F. 薬学的製剤

本明細書における抗タウ(例えば、抗pタウ)抗体の薬学的製剤は、所望の精度を有する抗体と1以上の任意選択的な薬学的に許容され得る担体とを混合することにより、凍結乾燥又は水溶液の形態に調製される(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))。薬学的に許容され得る担体は、使用される用量及び濃度でレシピエントに毒性でなく、リン酸塩、クエン酸塩及び他の有機酸のようなバッファー；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤(例えば、オクタデシルジメチオルベンジルアンモニウムクロライド；ヘキサメトニウムクロライド；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル又はベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えば、メチル又はプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及びm-クレゾール)；低分子量(約10残基未満)ポリペプチド；タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン又はリジン；モノサッカライド、ジサッカライド、及びグルコース、マンノース又はデキストリンを含む他の炭水化物；キレート剤、例えば、EDTA；糖、例えば、スクロース、マンニトール、トレハロース又はソルビトール；塩形成対イオン、例えば、ナトリウム、金属錯体(例えば、Zn-タンパク質錯体)；及び/又はポリエチレングリコール(PEG)等の非イオン性界面活性剤を含むが、これらに限定されない。本明細書における例示的な薬学的に許容され得る担体は、介在性薬物分散剤、例えば、水溶性の中性活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質(sHASEGP)、例えば、rHuPH20(HYLENEX(登録商標)、Baxter International, Inc.)等のヒト可溶性PH-20ヒアルロニダーゼ糖タンパク質を更に含む。特定の例示的なsHASEGP及び使用法は、rHuPH20を含み、米国特許出願公開第2005/0260186号及び第2006/104968号に開示されている。ある実施態様において、sHASEGPは、コンドロイチナーゼ等の、1以上の追加のグリコサミノグリカナセーゼと組み合わせることができる。

30

40

【0185】

例示的な凍結乾燥抗体製剤は、米国特許第6,267,958号に記載されている。水性の抗体製剤は、米国特許出願公開第6171586号及びWO 2006/044908に記載されているものを含み、後者の製剤はヒスチジン-酢酸バッファーを含む。

【0186】

本明細書において提供される製剤は、また、処置される特定の症状のために必要な、1

50

以上の成分、好ましくは、互いに悪影響を与えない相補的活性を有する成分を含んでもよい。このような活性成分は、意図した目的のために有効な量、組み合わせで、適切に存在する。

【0187】

本発明に係る組成物は、例えば、タウオパシー及び/又はアミロイドーシス、アルツハイマー病に關与するアミロイドベータタンパク質等のアミロイド又はアミロイド様プロテインに關連する疾患又は障害のグループの医薬において使用される周知の化合物等の、生物学的に活性な基質又は化合物を含む他の組成物との組み合わせで投与されてもよい。

【0188】

通常、他の生物学的に活性な化合物は、神経伝達エンハンサー (neuron-transmission enhancers)、精神治療薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、カルシウムチャンネルブロッカー、生体アミン、ベンゾジアゼピン精神安定剤、アセチルコリン合成、促進剤の貯蔵又は放出、アセチルコリンシナプス後受容体アゴニスト、モノアミノオキシダーゼA又はB阻害剤、N-メチル-D-アスパルタートグルタマート受容体アンタゴニスト、非ステロイド系抗炎症薬、抗酸化剤、セロトニン作動性受容体アンタゴニストを含んでもよい。特に、生物学的に活性な薬剤又は化合物は、抗酸化ストレス化合物、抗アポトーシス化合物、金属キレート剤、ピレンゼピン及び代謝産物等のDNA修復阻害剤、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸(3APS)、1,3-プロパンジスルホナート(1,3PDS)、セクレターゼ活性化剤、ベータ及び7-セクレターゼ阻害剤、タウタンパク質、神経伝達物質、ベータシートブレーカー(beta-sheet breakers)、抗炎症性分子、「非定型抗精神病薬」、例えば、クロザピン、ジブラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール、又はオランザピン、又はコリンエステラーゼ阻害剤(ChEIs)、例えば、タクリン、リバステイグミン、ドネペジル、及び/又はガラントミン、及び他の薬物、及び栄養補助剤、例えば、ビタミンB12、システイン、アセチルコリン前駆体、レシチン、コリン、イチョウ(Ginkgo biloba)、アシエチル-L-カルニチン、イデベノン、プロペントフィリン、又はキサンチン誘導体等の、並びに、抗体を含む本発明に係る結合ペプチド、特に、モノクローナル抗体、及びその活性断片、及び、任意選択的に、薬学的に許容され得る担体、及び/又は希釈剤、及び/又は賦形剤、及び疾患の処置のための指示書からなる群から選択される化合物の少なくとも1つを含んでもよい。

【0189】

更なる実施態様において、本発明に係る組成物は、ナイアシン、メマンチン、並びに、抗体、特にモノクローナル抗体、及びその活性断片、及び、任意選択的に、薬学的に許容され得る担体、及び/又は希釈剤、及び/又は賦形剤を含む、本発明に係るキメラ抗体又はヒト化抗体を含んでもよい。

【0190】

本発明のまた別の実施態様において、組成物は、障害(著しい矛盾、脱線、脱線思考が現れる)を通じた、幻覚、妄想を含む精神病的陽性及び陰性症状、及び、異様な又は混乱した行動、及び無快感症、平坦化された感情、無関心、及び社会的離脱の処置のために、例えば、クロザピン、ジブラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール、又はオランザピン等の「非定型抗精神病薬」、並びに、本発明に係るキメラ抗体又はヒト化抗体、又はその活性断片、及び、薬学的に許容され得る担体及び/又は希釈剤及び/又は賦形剤を含むように提供される。

【0191】

本発明に係るキメラ抗体又はヒト化抗体に加えて組成物において好適に使用され得る他の化合物は、例えば、治療薬の標的(36~39頁)、アルカンサルホン酸及びアルカノール硫酸(39~51頁)、コリンエステラーゼ阻害剤(51~56頁)、NMDA受容体アンタゴニスト(56~58頁)、エストロゲン(58~59頁)、非ステロイド系抗炎症薬(60~61頁)、抗酸化剤(61~62頁)、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(peroxisome proliferators-activated receptors)(PPAR)アンタゴニスト(63~67頁)、コレステロール低下剤(68~75頁)、アミロイド阻害剤(75~7

10

20

30

40

50

7頁)、アミロイド形成阻害剤(77~78頁)、金属キレート剤(78~79頁)、抗精神病薬及び抗鬱薬(80~82頁)、栄養補助剤(83~89頁)、及び脳における生物学的活性基質の能力を増加させる化合物(89~93頁を参照)、及びプロドラッグ(93及び94頁)、を含むWO 2004/058258(特に、16及び17頁を参照)に記載されているものであり、本出版物、特に、上記の頁に記載される組成物は、引用により本明細書に組み込まれる。

【0192】

活性成分は、例えば、コアセルベーション技術又は界面重合法によって、例えばそれぞれヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセル及びポリ(メチルメタクリレート(methylmethacrylate))マイクロカプセル)、コロイド薬物送達系(例えばリポソーム、アルブミンマイクロスフィア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル)又はマクロ・エマルジョンなどの調製されたマイクロカプセルに封入されてもよい。このような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に開示される。

10

【0193】

徐放性調製物が調製されてもよい。徐放性製剤の好適な例は、抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスを含み、そのマトリクスが成形品、例えばフィルム又はマイクロカプセルの形態である。

【0194】

インビボ投与に使用される製剤は、一般的に無菌である。無菌性は、例えば、滅菌濾過膜を通して濾過することにより、達成することができる。

20

【0195】

G. 治療的方法及び組成物

本明細書において提供される任意の抗タウ(例えば、抗pタウ)抗体は、治療方法において使用されてもよい。

【0196】

ある実施態様において、医薬として使用するための抗タウ抗体が提供される。更なる実施態様において、タウタンパク質関連疾患又は障害の処置における使用のための抗タウ抗体が提供される。いくつかの実施態様において、神経原線維タンブル又はニューロピルスレッドの形成により生じる、又はこれらに関連する、疾患又は障害の処置における使用のための、抗タウ抗体が提供される。特定の実施態様において、神経変性タウオパシー等のタウオパシーの処置における使用のための抗タウ抗体が提供される。抗タウ抗体を使用して処置され得る、例示的なタウタンパク質関連疾患又は障害は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、拳闘家認知症、ダウン症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイドアンギオパチー、外傷性脳損傷、グアム島筋萎縮性側索硬化症/グアム島パーキンソン痴呆複合、神経原線維タンブルを伴う非グアム型運動ニューロン疾患(Non-Guamanian motor neuron disease)、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症、第17染色体関連パーキンソン病を伴う前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17)、ハレルフォルデン-スパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病、タイプC(type C)、淡蒼球黒質変性症(Pallido-ponto-nigral degeneration)、ピック病、進行性皮質下膠質症(progressive subcortical gliosis)、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy)、亜急性硬化性全脳炎(Subacute sclerosing panencephalitis)、神経原線維変化型(Tangle only dementia)、脳炎後パーキンソン病(Postencephalitic Parkinsonism)、及び筋強直性ジストロフィーを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、アルツハイマー病(AD)の処置における使用のための抗タウ抗体が提供される。更に、抗タウ抗体を使用して処置され得る、タウタンパク質関連疾患又は障害は、例えば、論理的思考、状況判断、記憶力、学習、及び/又は特定のナビゲーション等の認識機能の障害又は喪失として現れる疾患又は障害を含む。ある

30

40

50

実施態様において、処置の方法に使用される抗タウ抗体が提供される。特定の実施態様において、本発明は、個体に抗タウ（例えば、抗pタウ）抗体の有効量を投与することを含む、上記任意のタウ関連疾患又は障害を有する個体を処置する方法における使用のための、抗タウ抗体を提供する。ある実施態様において、方法は、例えば以下に記載される、少なくとも1つの追加の治療剤の有効量を個体に投与することを更に含む。

【0197】

更なる実施態様において、本発明は、個体におけるタウタンパク質（例えば、総タウ、総可溶性タウ、可溶性リン酸化タウ、総不溶性タウ、不溶性リン酸化タウ、過リン酸化タウ、又は、対らせん状細線維含有過リン酸化タウ）レベルを低下させることにおける使用のための、抗タウ抗体を提供する。例えば、そのような低下は脳（例えば、大脳皮質及び/又は海馬）において生じる。ある実施態様において、本発明は、リン酸化タウレベルを低下させることにおける使用のための抗タウ抗体を提供する。ある実施態様において、本発明は、不溶性タウ（例えば、不溶性リン酸化タウ）レベルを低下させることにおける使用のための抗タウ抗体を提供する。ある実施態様において、本発明は、過リン酸化タウレベルを低下させることにおける使用のための抗タウ抗体を提供する。ある実施態様において、本発明は、脳における（例えば、大脳皮質及び/又は海馬における）、対らせん状細線維（例えば、過リン酸化含有対らせん状細線維）を低下させることにおける使用のための抗タウ抗体を提供する。特定の実施態様において、本発明は、タウタンパク質レベルを低下させるために、抗タウタンパク質の有効量を個体に投与することを含む、個体の脳において（例えば、大脳皮質及び/又は海馬において）、タウタンパク質（例えば、総タウ、総可溶性タウ、可溶性リン酸化タウ、総不溶性タウ、不溶性リン酸化タウ、過リン酸化タウ、又は、対らせん状細線維含有過リン酸化タウ）レベルを低下させる方法における使用のための、抗タウ（例えば、抗pタウ）抗体を提供する。上記任意の実施態様に係る「個体」は、哺乳動物であり、好ましくはヒトである。

10

20

【0198】

いくつかの実施態様において、本発明は、例えば、個体の脳における（例えば、大脳皮質及び/又は海馬における）タウタンパク質（例えば、総タウ、総可溶性タウ、可溶性リン酸化タウ、総不溶性タウ、不溶性リン酸化タウ、過リン酸化タウ、又は、対らせん状細線維含有過リン酸化タウ）レベルの調節における使用のための、抗タウ抗体を提供する。

【0199】

更なる実施態様において、本発明は、医薬の製造又は調製における抗タウ抗体の使用を提供する。ある実施態様において、医薬はタウタンパク質関連疾患又は障害の処置のためのものである。タウタンパク質関連疾患又は障害は、神経原線維タンゲル又はニューロピルスレッドの形成により生じる、又はこれらに関連する、疾患又は障害であり得る。特定の実施態様において、医薬は、神経変性タウオパシー等のタウオパシーの処置のための医薬である。特定の実施態様において、医薬は：アルツハイマー病（AD）、クロイツフェルト・ヤコブ病、拳闘家認知症、ダウン症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイドアンギオパチー、外傷性脳損傷、グアム島筋萎縮性側索硬化症/グアム島パーキンソン痴呆複合、神経原線維タンゲルを伴う非グアム型運動ニューロン疾患（Non-Guamanian motor neuron disease）、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症、第17染色体関連パーキンソン病を伴う前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17）、ハレルフォルデン - スパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病、タイプC（type C）、淡蒼球黒質変性症（Pallido-ponto-nigral degeneration）、ピック病、進行性皮質下膠質症（progressive subcortical gliosis）、進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy）、亜急性硬化性全脳炎（Subacute sclerosing panencephalitis）、神経原線維変化型（Tangle only dementia）、脳炎後パーキンソン病（Postencephalitic Parkinsonism）、及び筋強直性ジストロフィーからなる群から選択される疾患又は障害の処置のためのものである。ある実施態様において、医薬はADの処置のためのものである。特定の実施態様において、医

30

40

50

薬は、タウタンパク質関連疾患又は障害は、例えば、論理的思考、状況判断、記憶力、学習、又は特定のナビゲーション等の認識機能の障害又は喪失として現れる疾患又は障害の処置のためのものである。更なる実施態様において、医薬は、上記列挙された疾患（例えば、AD等のタウオパシー）の1つの処置の方法における使用のためのものであって、当該方法は、医薬の有効量を、そのような疾患を有する個体に投与することを含む。ある実施態様において、方法は、例えば以下に記載される、少なくとも1つの追加の治療剤の有効量を個体に投与することを更に含む。

【0200】

更なる実施態様において、医薬は、タウタンパク質（例えば、総タウ、総可溶性タウ、可溶性リン酸化タウ、総不溶性タウ、不溶性リン酸化タウ、過リン酸化タウ、又は、対らせん状細線維含有過リン酸化タウ）レベルを低下させるためのものである。例えば、そのような、タウタンパク質の低下は、脳（例えば、大脳皮質及び/又は海馬）において、又は個体の脳脊髄液において、観察され得る。ある実施態様において、医薬は、リン酸化タウレベルを低下させるためのものである。ある実施態様において、医薬は、不溶性タウ（例えば、不溶性リン酸化タウ）レベルを低下させるためのものである。ある実施態様において、医薬は、過リン酸化タウレベルを低下させるためのものである。ある実施態様において、医薬は、対らせん状細線維（例えば、過リン酸化含有対らせん状細線維）のレベルを低下させるためのものである。更なる実施態様において、医薬は、タウタンパク質レベルを低下させるために、抗タウタンパク質の有効量を個体に投与することを含む、個体における、タウタンパク質（例えば、総タウ、総可溶性タウ、可溶性リン酸化タウ、総不溶性タウ、不溶性リン酸化タウ、過リン酸化タウ、又は、対らせん状細線維含有過リン酸化タウ）レベルを低下させる方法における使用のためのものである。上記任意の実施態様に係る「個体」は、哺乳動物であり、好ましくはヒトである。

【0201】

更なる実施態様において、本発明は、タウタンパク質関連疾患又は障害を処置するための方法を提供する。本明細書において提供される方法に従って処置され得るタウタンパク質関連疾患又は障害は、神経原線維タンブル又はニューロピルスレッドの形成により生じる、又はこれらに関連する、疾患又は障害を含む。特定の実施態様において、本発明は、神経変性タウオパシー等のタウオパシーの処置のための方法を提供する。特定の実施態様において、本発明は、アルツハイマー病、クロイツフェルト・ヤコブ病、拳闘家認知症、ダウン症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイドアンギオパチー、外傷性脳損傷、グアム島筋萎縮性側索硬化症/グアム島パーキンソン痴呆複合、神経原線維タンブルを伴う非グアム型運動ニューロン疾患（Non-Guamanian motor neuron disease）、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症、第17染色体関連パーキンソン病を伴う前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17）、ハレルフォルデン - スパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病、タイプC（type C）、淡蒼球橋黒質変性症（Pallido-ponto-nigral degeneration）、ピック病、進行性皮質下膠質症（progressive subcortical gliosis）、進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy）、亜急性硬化性全脳炎（Subacute sclerosing panencephalitis）、神経原線維変化型（Tangle only dementia）、脳炎後パーキンソン病（Postencephalitic Parkinsonism）、及び筋強直性ジストロフィーからなる群から選択される疾患又は障害を処置するための方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、アルツハイマー病（AD）を処置するための方法を提供する。特定の実施態様において、本発明は、タウタンパク質関連疾患又は障害は、例えば、論理的思考、状況判断、記憶力、学習、又は特定のナビゲーション等の認識機能の障害又は喪失として現れる疾患又は障害の処置のための方法を提供する。ある実施態様において、方法は、上記任意の疾患又は障害を有する個体に対し、抗タウ（例えば、抗pタウ）抗体の有効量を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、例えば以下に記載される、少なくとも1つの追加の治療剤の有効量を個体に投与することを更に含む。ある実施態様において、方法は、

上記1つの疾患を有する個体に対し、抗タウ（例えば、抗pタウ）抗体の有効量を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、以下に記載される、少なくとも1つの追加の治療剤の有効量を個体に投与することを更に含む。上記任意の実施態様に係る「個体」は、哺乳動物であり、好ましくはヒトである。

【0202】

更なる実施態様において、本発明は、個体におけるタウタンパク質（例えば、総タウ、総可溶性タウ、可溶性リン酸化タウ、総不溶性タウ、不溶性リン酸化タウ、過リン酸化タウ、又は、対らせん状細線維含有過リン酸化タウ）レベルを低下させるための方法を提供する。例えば、そのような、タウタンパク質レベルの低下は、脳（例えば、大脳皮質及び/又は海馬）、又は個体の脳脊髄液において、観察され得る。ある実施態様において、本発明は、リン酸化タウレベルを低下させるための方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、不溶性タウ（例えば、不溶性リン酸化タウ）レベルを低下させるための方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、過リン酸化タウレベルを低下させるための方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、対らせん状細線維（例えば、過リン酸化含有対らせん状細線維）のレベルを低下させるため方法を提供する。ある実施態様において、方法は、タウタンパク質レベルを低下させるために、抗タウ（例えば、抗pタウ）抗体の有効量を個体に投与することを含む。特定の実施態様において、「個体」はヒトである。

10

【0203】

いくつかの実施態様において、発明は、タウタンパク質関連疾患又は障害の1以上の症状を緩和するための方法；又は、タウタンパク質関連疾患又は障害（例えば、AD等の本明細書に記載の任意の疾患又は障害）の1以上の症状を改善するための、抗タウ抗体、又は抗タウ抗体を含む医薬を提供する。いくつかの実施態様において、発明は、タウタンパク質関連疾患又は障害の1以上の症状の数、又は1以上の症状の重症度を低下させるための方法；又は、タウタンパク質関連疾患又は障害（例えば、AD等の本明細書に記載の任意の疾患又は障害）の症状の数、又は1以上の症状の重症度を低下させるための、抗タウ抗体、又は抗タウ抗体を含む医薬を提供する。特定の実施態様において、タウタンパク質関連疾患又は障害の症状は、認識における障害である。特定の実施態様において、タウタンパク質関連疾患又は障害の症状は、学習、及び/又記憶における障害である。特定の実施態様において、タウタンパク質関連疾患又は障害の症状は、長期記憶の喪失である。特定の実施態様において、タウタンパク質関連疾患又は障害の症状は、認知症である。いくつかの実施態様において、タウタンパク質関連疾患又は障害の症状は、精神錯乱（confusion）、短気（irritability）、攻撃性（aggression）、気分のむら（mood swings）、又は言語障害である。いくつかの実施態様において、タウタンパク質関連疾患又は障害の症状は、論理的思考、状況判断、記憶力、及び/又は学習等の1以上の認識機能の障害又は喪失である。本明細書において提供される方法は、個体（例えば、タウ関連疾患又は障害の1以上を呈する）に対する、抗タウ抗体のある量（例えば、治療上有効量）の投与を含む。

20

30

【0204】

特定の実施態様において、発明は、認識記憶力を保持又は改善するため、又はタウタンパク質関連疾患又は障害に関連する記憶喪失を遅らせるための方法；又は、認識記憶力を保持又は改善するため、又はタウタンパク質関連疾患又は障害（例えば、AD等の、本明細書に記載の任意の疾患又は障害）に関連する記憶喪失を遅らせるための、抗タウ抗体、又は抗タウ抗体を含む医薬を提供する。本明細書において提供される方法は、個体（例えば、タウ関連疾患又は障害の1以上の症状を呈する個体）に対する、抗タウ抗体のある量（例えば、治療上有効量）の投与を含む。

40

【0205】

いくつかの実施態様において、発明は、タウタンパク質関連疾患又は障害の進行速度を遅らせるための方法；又は、タウタンパク質関連疾患又は障害（例えば、AD等の本明細書に記載の任意の疾患又は障害）の進行速度を遅らせるための、抗タウ抗体、又は抗タウ

50

抗体を含む医薬を提供する。本明細書において提供される方法は、個体（例えば、タウ関連疾患又は障害の1以上の症状を呈する個体）に対する、抗タウ抗体のある量（例えば、治療上有効量）の投与を含む。

【0206】

いくつかの実施態様において、発明は、タウタンパク質関連疾患又は障害の進行を予防するための方法；又は、タウタンパク質関連疾患又は障害（例えば、AD等の本明細書に記載の任意の疾患又は障害）の進行を予防するための、抗タウ抗体、又は抗タウ抗体を含む医薬を提供する。本明細書において提供される方法は、個体（例えば、タウ関連疾患又は障害のリスクがある個体）に対する、抗タウ抗体のある量（例えば、治療上有効量）の投与を含む。

10

【0207】

いくつかの実施態様において、発明は、タウタンパク質関連疾患又は障害の進行を遅延させるための方法；又は、タウタンパク質関連疾患又は障害（例えば、AD等の本明細書に記載の任意の疾患又は障害）の進行を遅延させるための、抗タウ抗体、又は抗タウ抗体を含む医薬を提供する。本明細書において提供される方法は、個体（例えば、タウ関連疾患又は障害の1以上の症状を呈する個体）に対する、抗タウ抗体のある量（例えば、治療上有効量）の投与を含む。

【0208】

更なる実施態様において、本発明は、例えば、上記任意の治療方法における使用のための、本明細書において提供される任意の抗タウ（例えば、抗pタウ）抗体を含む薬学的製剤を提供する。ある実施態様において、薬学的製剤は、本明細書において提供される任意の抗タウ（例えば抗pタウ）抗体、及び薬学的に許容され得る担体を含む。別の実施態様において、薬学的製剤は、本明細書において提供される任意の抗タウ（例えば抗pタウ）抗体、及び、例えば以下に記載の少なくとも1つの追加の治療剤を含む。

20

【0209】

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

【0210】

例えば、本発明に係る組成物は、例えば、タウオパシー及び/又はアミロイドーシス、アルツハイマー病に關与するアミロイドベータタンパク質等のアミロイド又はアミロイド様プロテインに關連する疾患又は障害のグループの医薬において使用される周知の化合物等の、生物学的に活性な基質又は化合物を含む他の組成物との組み合わせで投与されてもよい。

30

【0211】

通常、他の生物学的に活性な化合物は、神経伝達エンハンサー（neuron-transmission enhancers）、精神治療薬、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、カルシウムチャネルブロッカー、生体アミン、ベンゾジアゼピン精神安定剤、アセチルコリン合成、促進剤の貯蔵又は放出、アセチルコリンシナプス後受容体アゴニスト、モノアミノオキシダーゼA又はB阻害剤、N-メチル-D-アスパルタートグルタマート受容体アンタゴニスト、非ステロイド系抗炎症薬、抗酸化剤、セロトニン作動性受容体アンタゴニストを含んでもよい。特に、生物学的に活性な薬剤又は化合物は、抗酸化ストレス化合物、抗アポトーシス化合物、金属キレート剤、ピレンゼピン及び代謝産物等のDNA修復阻害剤、3-アミノ-1-プロパンスルホン酸（3APS）、1,3-プロパンジスルホナート（1,3PDS）、セクレターゼ活性化剤、ベータ及び7-セクレターゼ阻害剤、タウタンパク質、神経伝達物質、ベータシートブレーカー（beta-sheet breakers）、抗炎症性分子、「非定型抗精神病薬」、例えば、クロザピン、ジプラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール、又はオランザピン、又はコリンエステラーゼ阻害剤（ChEIs）、例えば、タクリン、リバスティグミン、ドネペジル、及び/又はガラントミン、及び他の薬物、及び栄養補助剤、例えば、ビタミンB12、システイン、アセチルコリン前駆体、レシチン、コリン、イチョウ（Ginkgo biloba）、アシエチル-L-カルニチン、イデベノン、プロペントフィ

40

50

リン、又はキサンチン誘導体等の、並びに、抗体を含む本発明に係る結合ペプチド、特に、モノクローナル抗体、及びその活性断片、及び、任意選択的に、薬学的に許容され得る担体、及び/又は希釈剤、及び/又は賦形剤、及び疾患の処置のための指示書からなる群から選択される化合物の少なくとも1つを含んでもよい。

【0212】

更なる実施態様において、本発明に係る組成物は、ナイアシン、メマンチン、並びに、抗体、特にモノクローナル抗体、及びその活性断片、及び、任意選択的に、薬学的に許容され得る担体、及び/又は希釈剤、及び/又は賦形剤を含む、本発明に係るキメラ抗体又はヒト化抗体を含んでもよい。

【0213】

本発明のまた別の実施態様において、組成物は、障害(著しい矛盾、脱線、脱線思考が現れる)を通じた、幻覚、妄想を含む精神病的陽性及び陰性症状、及び、異様な又は混乱した行動、及び無快感症、平坦化された感情、無関心、及び社会的離脱の処置のために、例えば、クロザピン、ジプラシドン、リスペリドン、アリピプラゾール、又はオランザピン等の「非定型抗精神病薬」、並びに、本発明に係るキメラ抗体又はヒト化抗体、又はその活性断片、及び、薬学的に許容され得る担体及び/又は希釈剤及び/又は賦形剤を含むように提供される。

【0214】

本発明に係るキメラ抗体又はヒト化抗体に加えて組成物において好適に使用され得る他の化合物は、例えば、治療薬の標的(36~39頁)、アルカンスルホン酸及びアルカノール硫酸(39~51頁)、コリンエステラーゼ阻害剤(51~56頁)、NMDA受容体アンタゴニスト(56~58頁)、エストロゲン(58~59頁)、非ステロイド系抗炎症薬(60~61頁)、抗酸化剤(61~62頁)、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(peroxisome proliferators-activated receptors)(PPAR)アンタゴニスト(63~67頁)、コレステロール低下剤(68~75頁)、アミロイド阻害剤(75~77頁)、アミロイド形成阻害剤(77~78頁)、金属キレート剤(78~79頁)、抗精神病薬及び抗鬱薬(80~82頁)、栄養補助剤(83~89頁)、及び脳における生物学的活性基質の能力を増加させる化合物(89~93頁を参照)、及びプロドラッグ(93及び94頁)、を含むWO 2004/058258(特に、16及び17頁を参照)に記載されているものであり、本出版物、特に、上記の頁に記載される組成物は、引用により本明細書に組み込まれる。

【0215】

上記記載の併用療法は、組み合わせ投与(2以上の治療剤が同じ又は別々の製剤に含まれる)、及び、追加の1又は複数の治療剤の投与と同時に及び/又はそれに続いて、本発明の抗体の投与が生じ得る、別々の投与を包含する。ある実施態様において、抗タウ抗体の投与、及び追加の治療剤の投与は、互いに、約1か月以内、約1、2、又は3週以内、又は約1、2、3、4、5、又は6日以内に生じ得る。

【0216】

本発明の抗体(及び任意の追加の治療剤)は、非経口、肺内、及び鼻腔内を含む任意の好適な手段により投与され得、そして、局所処置に所望であれば、病巣内投与により投与され得る。非経口注入は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与を含む。投薬は、その投与が短期間か又は長期であるかどうかにより部分的に依存し、任意の適切な経路、例えば、静脈内又は皮下注射などの注射により行われ得る。限定されないが、様々な時間点にわたる、単一又は複数回投与、ポース投与、パルス注入を含む様々な投薬スケジュールが本明細書において企図される。

【0217】

本発明の抗体は、適切な医療行為にあった方法で製剤化され、投薬され、投与される。この観点において考慮すべき要因には、処置される特定の障害、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤送達部位、投与方法、投与日程、及び医療従事者に知られる他の要因が含まれる。抗体は、必要ではないが任意で、問題となる障害

10

20

30

40

50

の予防又は処置のために、現在使用中の1以上の薬剤とともに処方される。そのような他の薬剤の有効量は製剤中に存在する抗体の量、障害又は処置の種類及び上記した他の要因に依存する。これらは通常本明細書に記載されるのと同じ用量及び投与経路において、又は、本明細書に記載された用量の約1%から99%で、又は経験的に/臨床的に妥当であると決定された任意の用量及び任意の経路により使用される。

【0218】

疾患の予防又は処置のための、本願発明の抗体の用量（単独で又は1以上の他の追加の治療剤との組み合わせで使用される場合）は、上記で定義されるように、処置される疾患の型、抗体の型、疾患の重症度及び経過、抗体が予防又は処置目的で投与されるかどうか、以前の治療、患者の病歴及び抗体に対する応答、及び主治医の裁量に依存する。抗体は、患者に対して、単回、又は一連の処置にわたって適切に投与される。例えば、1以上の投与による場合、又は継続的注入による場合の何れであっても、疾患の型及び重症度に応じ、約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ から $15\text{mg}/\text{kg}$ （例えば、 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ - $10\text{mg}/\text{kg}$ ）の抗体が、患者に対する投与用量の当初の候補となり得る。ある典型的な用量が、上記要因に応じ、約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ から $100\text{mg}/\text{kg}$ 、又はそれ以上の範囲であってもよい。数日間以上に渡る反復投与の場合には、状態に応じて、処置は通常疾患症状の望まれる抑制が生じるまで持続するであろう。抗体のある例示的な用量は、約 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ から約 $10\text{mg}/\text{kg}$ の範囲であろう。従って、約 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $2.0\text{mg}/\text{kg}$ 、 $4.0\text{mg}/\text{kg}$ 、又は $10\text{mg}/\text{kg}$ （又は、これらの任意の組み合わせ）の1以上の用量が、患者に投与されてもよい。このような用量は断続的に、例えば毎週又は3週毎（例えば、患者が約2から約20、又は例えば抗体の約6用量を受けるとして）投与されてもよい。1以上のより低い用量投与の前に、初期負荷用量が投与されてもよい。しかしながら、他の用量レジメンも有効かもしれない。この治療法の進行は従来手法及びアッセイにより容易にモニタリングされる。

【0219】

上記任意の製剤又は治療方法は、本発明の免疫複合体を代わりに使用して、又は抗タウ抗体に追加で使用して、実施されてもよい。

【0220】

H. 製品

本発明の別の実施態様において、上記障害の処置、予防、及び/又は診断に有用な材料を含む製品が提供される。製品は、容器と容器上ないしは容器に付随するラベル又はパッケージ挿入物を含む。好適な容器は、例としてボトル、バイアル、シリンジ、IV輸液バッグ等を含む。容器はガラス又はプラスチック等の様々な物質から形成されうる。容器は、健康状態の処置、予防、及び/又は診断に有効である、それ自体が、又はその他の組成物と併用される組成物を収容し、無菌のアクセスポートを有していてもよい（例えば、容器は皮下注射針で穿刺可能なストッパーを有する静脈溶液バッグ又はバイアルであってもよい）。組成物中の少なくとも1つの活性薬剤が本発明の抗体である。ラベル又はパッケージ挿入物は、組成物が特定の症状の処置のために使用されることを示している。更に、製品は、(a)本発明の抗体を含む組成物を含む、第1容器；及び(b)更なる細胞傷害性薬剤又は治療剤を含む組成物を含む、第2容器を含んでもよい。本発明の本実施態様における製品は、組成物が特定の疾患を処置することに使用され得ることを示すパッケージ挿入物を更に含んでもよい。一方、又は、加えて、製品は、注射用静菌水(BWFI)、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液、及びデキストロース溶液のような、薬学的に許容され得るバッファーを含む、第2（又は第3の）の容器を更に含んでもよい。製品は、他のバッファー、希釈剤、フィルター、針、及びシリンジを含む、商業的及び使用者の観点から望ましい他の材料を更に含むことができる。

【0221】

上記任意の製品は、抗タウ（例えば、抗pタウ）抗体の代わりに、又は、抗タウ抗体に追加して、本発明の免疫複合体を含んでもよい。

【実施例】

【0222】

以下は本発明の方法及び組成物の例である。上記の一般的な説明を前提として、他の様々な実施態様が実施され得る。

【0223】

抗pタウに対するヒト化抗体は、以下に記載のように親和性成熟され、分析された。

【0224】

5202.4 親和性成熟

ヒト化5202.4は、ファージミドベクターを使用し、繊維状ファージM13上にFab形態で提示された(表1は5202.4のアミノ酸配列を示す; 5202.4の変領域は、2013年3月15日出願のPCT/US13/32341に記載されるhACI-36-2B6-Ab1抗体と同一である)。4つのライブラリーが、停止鑄型(変異形成のためのCDRが削除されたベクター、かつ、非成熟配列の発現を低下させるために挿入された停止コドン)に基づいて構築された。オリゴヌクレオチドの縮合によるクンケル(Kunkel)変異は、4つの各ライブラリーにおけるCDRを変異させるために使用された。重鎖及び軽鎖は、別々に変異形成され; 従って、各ライブラリーは、親重鎖及び変異した軽鎖、又はその逆、の何れかを含む。2つのライブラリーにおいて、重鎖又は軽鎖の何れかが、NNKウォーク(NNK walk)として知られるスキームを用いて変異され、一度に1つのCDR残基(CDR毎)が、コドンNNKの縮合により変異される。NNKは20種の天然のアミノ酸全て及び停止コドンをコードしている。3つの全てのCDRは同時に変異された。他の2つのライブラリーにおいて、3つの重鎖又は軽鎖CDRは、「ソフト」な変異形成により、同時に変異された。この場合、オリゴヌクレオチド合成の間、変異のために選択された領域における各ヌクレオチドは、90%親ヌクレオチド及び各非親ヌクレオチドの3.3%を含む混合物で置換された。コドン位置2及び3は、残基CDR-L1 L27a、CDR-L1 L33、及びCDR-H1 M34(カバット番号付け)について、親のままに維持された。変異DNAは、XL1 Blue E. coliに形質転換され、M13ベースのヘルパーファージでレスキューされたライブラリーに導入された。形質転換対の数は、各ライブラリーについて $2 \times 10^8 - 1 \times 10^9$ の間であると推測された。

【0225】

各ライブラリーは、ビオチニル-18-アミノ-4,7,10,13,16-ペンタオキサオクタデカノイル-Gly-Asp-Thr-Ser[PO3H2]-Pro-Trp-His-Leu-Ser[PO3H2]-Asn-Val-Ser-Ser-Thr-Gly-Ser-Ile-Asp-NH₂(配列番号93)のペプチドを使用したビオチン化ペプチドを用いて、3~4回の選抜に供された。ファージ/ペプチド複合体は、ニュートラビジン(neutravidin)をコートしたマイクロプレートに捕捉され、繰り返し洗浄され、そして、100mM塩酸で溶出された。溶出されたファージは、XL1 Blue E. coliにおいて増幅され、ヘルパーファージでレスキューされ、PEG/NaClを用いた沈殿法で精製された。使用したビオチン化ペプチドの濃度は、250nM(1回目)、100nM(2回目)、40nM(3回目)、及び4nM又は10nMの何れか(4回目)であった。4回目の選抜のいくつかにおいては、捕捉の30分前に、親IgG(1μM)がファージ/ペプチド混合物に添加された。

【0226】

個々のクローンは、制限的希釈により単離され、プラスミドDNAからシーケンスされた。3回目の選抜に続いて、及び、第2実験においては4回目の選抜に続いて、コンセンサス配列が、変異軽鎖と共に、プールに観察された。最も頻繁に観察される変異は、H27^dR、S27^eR、S27^eK、H28R、H28N、H28K、K30R、S52R、S52K、S56F、S56L、Q90S、A92R、H93R、H93Q、Y96R(全ての番号付けは、カバットシステムに従う)を含んでいた。23アミノ酸配列、すなわち、TAM1、TAM2、TAM3、TAM4、TAM5、TAM6、TAM7、TAM8、TAM9、TAM10、TAM11、TAM12、TAM13、TAM14、TAM15、TAM16、TAM17、TAM18、TAM19、TAM20、TAM21、TAM22、TAM23(集合的に、「TAMタンパク質」)が得られた。合計22の

固有なアミノ酸配列が、更なる分析のために選抜され、そして、293S細胞の一時的トランスフェクションにより、組換えFab断片として、及びIgGとして、発現された。

【0227】

図1は、5202.4と比較したTAMタンパク質のCDRにおけるアミノ酸変化を示す；表2Aは、TAMタンパク質及び5202.4の軽鎖CDRのアミノ酸配列を示す；表2Bは、TAMタンパク質及び5202.4の重鎖CDRのアミノ酸配列を示す；表3は、TAMタンパク質におけるアミノ酸変異が生じるカバット位置及び変異型を示す；表4は、TAMタンパク質の可変軽鎖アミノ酸配列及び可変重鎖アミノ酸配列を示す；表5は、TAMタンパク質の完全長軽鎖アミノ酸配列を示す；表7は、TAMタンパク質の完全長重鎖アミノ酸配列(IgG1)を示す。表6は、TAM抗体のIgG4アイソタイプの完全長重鎖アミノ酸配列を示す。表8は、TAM抗体のIgG1 N297Gアイソタイプの完全長重鎖アミノ酸配列を示す。

10

【0228】

抗体選抜及び特性評価

ピアコア機器は、表面プラズモン共鳴アッセイを使用したFab及びIgGの特性評価のために使用された。その実験のために、プロテインキナーゼA(PKA)でリン酸化されたタウタンパク質は、ピアコアアミンカップリングキット及び固定化バッファー酢酸ナトリウム(pH5)を使用して、CM5又はSeries S CM5 センサーチップに直接固定化された。フローセル1は、参照セルとしての使用のため、未処理のままにされ、当該セルからのデータは、分析前に、全てのセンサーグラムから差し引かれた。各結合/解離サイクルに続いて、10mMグリシン(pH1.7)の再生バッファーが、0.5~1分間注入された。抗体結合は、30µl/分の流速で評価された。BIA評価ソフトウェア及び1:1結合モデルを使用し、非線形回帰によって速度定数が決定された。

20

【0229】

22TAMクローンのスクリーニングは、ピアコアT100機器において、Series S CM5チップ、0以外の4つの各Fabの濃度(2.4、12、60及び300nM)を使用して、実施された。結果は、表9に示される用に、KDにより順序付けられた。そのKD順に基づき、TAM1、TAM2、TAM9、TAM19及びTAM20が、更なる特性評価のために選抜された。1つの反復濃度を含む、0以外の7つの濃度を使用して、2つの実験が実施された(表10)。実験1は、ピアコアT100機器、Series S CM5センサーチップ、及び30秒の再生期間により実施された。実験2は、ピアコア3000機器、CM5センサーチップ、及び1分の再生期間により実施された。表10は、5202.4の選抜された親和性成熟変異体(Fab形態)のPKAリン酸化タウタンパク質に対する結合反応速度を示す。リガンドの密度：おおよその403RU PKAリン酸化タウタンパク質は、実験1において固定化され、かつ、おおよその356RUは、実験2において固定化された。

30

【0230】

クローンは、CM5センサーチップ及びピアコア2000機器を使用して、IgG(IgG1)形態で分析された。再生時間は1分であった。1つの反復濃度を含む0以外の6つの濃度が試験され；少なくとも6つのうち5つの注入から得られたデータが最終分析に含まれた。IgGの二価性のために、準最適1:1フィッティングが本態様において予測されてもよく、かつ、結果は、固定化された抗原の密度に依存してもよい。2つの密度が、隣接したフローセルを使用して同時に評価され、その結果が表11に示される(表11は、PKAリン酸化タウタンパク質に対する、選抜された5202.4の親和性変異体(IgG形態)の結合反応速度を示す)。リガンドの密度：おおよその153RU PKAリン酸化タウタンパク質は、フローセル4に固定化され(リガンド密度1)、かつ、おおよその824RUは、フローセル3に固定化された(リガンド密度2)。これらのデータは、抗体のリガンドへの結合に対する親和性コンポーネントが存在すること、及び、抗体の両アームが抗体のリガンドへの結合に寄与している可能性を示す。

40

【0231】

50

上位5つのクローンの特異性がELISAによって評価された。0.1又は1 µg / の ml 非リン酸化完全長タウ、PKAリン酸化完全長タウ、過リン酸化完全長タウ、又は一リン酸化アルファシヌクレインでコートされたマイクロプレートは、PBS / 0.5% BSA / 0.1% Tween 20 (BBT) により、常温で、数時間ブロッキングされ、そして、BBT中で2時間、上記濃度の抗タウ IgG に曝露された。本実験に使用された完全長タウ (441aa) のアミノ酸配列は、表12に示される (配列番号59)。PKAリン酸化タウは、完全長タウを、セリン409をリン酸化するプロテインキナーゼAとインビトロでインキュベーションすることにより得られた。過リン酸化タウは、完全長タウを、PKA、GSK3、CDK5、及びカゼインキナーゼ1デルタを含むキナーゼのカクテルとインキュベーションすることにより得られた。結合 IgG は、ペルオキシダーゼ結合抗ヒトFcで検出され、3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン (TMB) ベースの検出システムを用いて可視化された。同量の1Mリン酸を添加した後、SpectraMax M2プレートリーダー (Molecular Devices) を用いて450nmでの吸光度が測定された。TAM1、TAM2、TAM9、TAM19、及びTAM20 IgG は、PKAリン酸化タウでコートされたプレートに結合したが、非リン酸化タウタンパク質又は一リン酸化アルファシヌクレインでコートされたプレートにはほとんど結合しなかった。

10

20

40

50

【0232】

上位5つのクローンのホスホセリン404及びホスホセリン409に対する特異性も、ELISAで評価された。ある実験において (図3)、Nunc maxisorp マイクロプレートは、コーティングバッファー (炭酸ナトリウム、pH 9.6) 中で、常温で70分間、5 µg / ml IgG でコートされた。非特異的結合部位は、最低2時間BBTでブロックされ、プレートは洗浄され、10nMビオチン化ペプチド (BBT中) が添加された。1.5時間後、65分間のペルオキシダーゼ結合ストレプトアビジンとのインキュベーション及び上記TMBによる検出によって、ペプチドが検出された。図3は、2回反復のウエルの、平均及び範囲を示す; y軸は、450nmでの吸光度を示す。本実験で合成及び使用されたペプチド (完全長タウのアミノ酸401~418位に対応) は、以下のアミノ酸配列を有する (表B)。

表B.

ペプチド	ペプチド配列 X=ホスホセリン
pS404 pS409	ビオチン-リンカー-GDTPRHLXNVSSSTGSID (配列番号94)
非リン酸化	ビオチン-リンカー-GDTPRHLXNVSSSTGSID (配列番号95)
pS404	ビオチン-リンカー-GDTPRHLXNVSSSTGSID (配列番号96)
pS409	ビオチン-リンカー-GDTPRHLXNVSSSTGSID (配列番号97)

30

40

【0233】

別の実験において (図4)、Nunc maxisorp マイクロプレートは、コーティングバッファー中で、4で、5 µg / ml ニュートラビジンでコートされ、非特異的結合部位は、最低2時間のBBTとのインキュベーションによりブロックされた。ビオチン化ペプチド (20nM) は、1.5時間結合に供され、プレートは洗浄され、上記濃度で1時間IgGに曝露された。図3に示され、上述される実験と同じペプチドが、本実験で使用された (表Bを参照)。結合したIgGは、ペルオキシダーゼ結合抗ヒト抗体及び上記TMBによる検出によって、検出された。様々なIgG濃度が使用された (0.01nM、0.1

nM、1 nM、10 nM、及び100 nM)。図4は、2回反復のウエルの、平均及び範囲を示す；y軸は、450 nmでの吸光度を示す。「バックグランド」は、ニュートラビジンでコートされていないウエルから得られたシグナルを示し；「ペプチドなし」は、ニュートラビジンでコートされているが、ペプチドに曝露されていない、ウエルから得られたシグナルを示す。

【0234】

結論

データは、タウのリン酸化エピトープを特異的に認識し、かつ、タウリン酸化エピトープに特異的に結合する親和性成熟抗体が作製されたことを示す。作製された抗体のいくつかは、pタウに対する、高特異性及び/又は高親和性を示す。

10

【0235】

TAM1、TAM2、及びTAM9は、ELISA及びピアコアで示されるように、タウのホスホセリン409を選択的に検出する。概して、全てのデータは、非リン酸化完全長タウと比較したリン酸化完全長タウに照らし、これらの抗体（すなわち、TAM1、TAM2、及びTAM9）のホスホセリン409に対する選択性を示す。

【0236】

表1. 5202.4 (hIgG1) のアミノ酸配列

アミノ酸配列：	5202.4. (hIgG1 抗体)	
軽鎖可変領域	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQTAHFYPTFGGGTKVEIK (配列番号60)	20
軽鎖	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQTAHFYPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNRFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (配列番号61)	
重鎖可変領域	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYYAVGYWGQTTVTVSS (配列番号62)	30
重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号63)	40

【0237】

表 2 A. TAMタンパク質及び5202.4の軽鎖可変領域のCDRのアミノ酸配列

抗体	CDR L1 (HVR-L1)	CDR L2 (HVR-L2)	CDR L3 (HVR-L3)
5202.4	RSSQSLVHSHGKTYLH (配列番号 15)	KVSNRFS (配列番号 16)	SQTAHFPPYT (配列番号 30)
TAM_1	RSSQSLVHRNGKTYLH (配列番号 1)	KVSNRFS (配列番号 16)	SQTARFPYT (配列番号 27)
TAM_2	RSSQSLVHSRGGKTYLH (配列番号 2)	KVSNRFF (配列番号 17)	SQTARFPYT (配列番号 27)
TAM_3	RSSQSLVHSGKTYLH (配列番号 3)	KVKNRFS (配列番号 18)	SQTAHFPRPT (配列番号 28)
TAM_4	RSSQSLVRSRGGKTYLH (配列番号 4)	KVSNRFS (配列番号 16)	SQTAQFPYT (配列番号 29)
TAM_5	RSSQSLVHKHGKTYLH (配列番号 5)	KVRNRFS (配列番号 19)	SQTAHFPPYT (配列番号 30)
TAM_6	RSSQSLVHSGGKTYLH (配列番号 6)	KVSNRFG (配列番号 20)	SQTRHFPYT (配列番号 31)
TAM_7	RSSQRLIHRNGKTYLH (配列番号 7)	KVSNRFF (配列番号 17)	SQTAHFPPYT (配列番号 30)
TAM_8	RSSQSLVRSRGGKTYLH (配列番号 8)	KVSNRFF (配列番号 17)	SQTAYFPYT (配列番号 32)
TAM_9	RSSQSLVRSRGGKTYLH (配列番号 8)	KVSNRFK (配列番号 21)	SQTAQFPYT (配列番号 29)
TAM_10	RSSQSLVRSRGGKTYLH (配列番号 4)	KVSNRFS (配列番号 16)	SQTAHFPPYT (配列番号 30)
TAM_11	RSSQSLVHSHGRTYLH (配列番号 9)	KVSNRFR (配列番号 22)	SQTAYFPYT (配列番号 32)
TAM_12	TSSQVLVHSHGKTYLH (配列番号 10)	KVSNRFR (配列番号 22)	SQTARFPYT (配列番号 27)
TAM_13	RSSQSLVHRHGKTYLH (配列番号 11)	KVSNRFS (配列番号 16)	SQTAHFPRPT (配列番号 28)
TAM_14	RSSQSLVHRRGKTYVH	KVSNRFS	SQTAHFPPYT

10

20

30

40

抗体	CDR L1 (HVR-L1)	CDR L2 (HVR-L2)	CDR L3 (HVR-L3)	
	(配列番号 12)	(配列番号 16)	(配列番号 30)	
TAM_15	RSSQSLVRSHGKTYLH (配列番号 8)	KVSKRFY (配列番号 23)	SQTAHFPLYT (配列番号 30)	
TAM_16	RSSQSLVHRHGKTYLH (配列番号 11)	KVSNRFS (配列番号 16)	SQTAHFPLYT (配列番号 30)	10
TAM_17	RSSQSLVHGHGKTYLH (配列番号 13)	KVRNRFS (配列番号 24)	SQTAHFPLYT (配列番号 30)	
TAM_18	RSSQSLVHGHGKTYLH (配列番号 13)	KVSNRFS (配列番号 16)	SQTARFPYT (配列番号 27)	
TAM_19	RSSQSLRHSHGKTYLH (配列番号 14)	KVSHRFS (配列番号 25)	SQTRHFPYT (配列番号 31)	
TAM_20	RSSQSLVHSHGRTYLH (配列番号 9)	KVSNRFF (配列番号 17)	SQTRHFPYT (配列番号 31)	20
TAM_21	RSSQSLVRSHGKTYLH (配列番号 8)	KVSNRFL (配列番号 26)	SQTAHFPLYT (配列番号 30)	
TAM_22	RSSQSLVHSHGRTYLH (配列番号 9)	KVSNRFF (配列番号 17)	SQTRHFPYT (配列番号 31)	
TAM_23	RSSQSLVRSHGKTYLH (配列番号 8)	KVSNRFF (配列番号 17)	SQTAHFPRY (配列番号 28)	30

【 0 2 3 8 】

表 2 B. TAMタンパク質及び 5 2 0 2. 4 の重鎖可変領域の CDR のアミノ酸配列 (全ての TAM 及び 5 2 0 2. 4 において同じ)

CDR H1 (HVR-H1)	CDR H2 (HVR-H2)	CDR H3 (HVR-H3)	
GYTFTDYMN (配列番号 33)	DINPNRGGTTYNQKFKG (配列番号 34)	YYAVGY (配列番号 35)	40

【 0 2 3 9 】

表3. 5202.4に対応するTAMタンパク質の軽鎖CDRの配列におけるアミノ酸変異

カバット位置	5202.4	変異
24	R	T
27A	S	RV
27C	V	RI
27D	H	R
27E	S	RGK
28	H	RKNG
30	K	R
33	L	V
52	S	KR
53	N	KH
56	S	FGKRYL
92	A	R
93	H	RQY
96	Y	R

10

20

30

【 0 2 4 0 】

表4. TAMタンパク質の可変軽鎖及び可変重鎖領域のアミノ酸配列

抗体名	可変軽鎖	可変重鎖	
TAM_1	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLV HRNGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCSQTARFPYTFGGGTKVEIK (配列番号 36)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCASYYAVGYW GGGTTVTVSS (配列番号 58)	10
TAM_2	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLV HSRGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF FGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCSQTARFPYTFGGGTKVEIK (配列番号 37)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCASYYAVGYW GGGTTVTVSS (配列番号 58)	
TAM_3	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLV HSKGGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCSQTAHFPRTFGGGTKVEIK (配列番号 38)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCASYYAVGYW GGGTTVTVSS (配列番号 58)	20
TAM_4	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLV RSRGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCSQTAQFPYTFGGGTKVEIK (配列番号 39)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCASYYAVGYW GGGTTVTVSS (配列番号 58)	30
TAM_5	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLV HKHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVRNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIK (配列番号 40)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCASYYAVGYW GGGTTVTVSS (配列番号 58)	
TAM_6	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLV HSGGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF GGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCSQTRHFPYTFGGGTKVEIK (配列番号 41)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCASYYAVGYW GGGTTVTVSS (配列番号 58)	40

TAM_7	DIVMTQTPLSLPVTGPGEASISCRSSQRLI HRNGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF FGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIK (配列番号 42)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GQGTTVTVSS (配列番号 58)	
TAM_8	DIVMTQTPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLV RSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF FGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIK (配列番号 43)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GQGTTVTVSS (配列番号 58)	10
TAM_9	DIVMTQTPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLV RSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF KGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIK (配列番号 44)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GQGTTVTVSS (配列番号 58)	20
TAM_10	DIVMTQTPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLV RSRGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIK (配列番号 45)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GQGTTVTVSS (配列番号 58)	
TAM_11	DIVMTQTPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLV HSHGRTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF RGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIK (配列番号 46)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GQGTTVTVSS (配列番号 58)	30
TAM_12	DIVMTQTPLSLPVTGPGEASISCTSSQVLV HSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF RGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIK (配列番号 47)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GQGTTVTVSS (配列番号 58)	40
TAM_13	DIVMTQTPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLV HRHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIK (配列番号 48)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GQGTTVTVSS (配列番号 58)	

TAM_14	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLV HRRGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNR SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIK (配列番号 49)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GGTTTVTVSS (配列番号 58)	
TAM_15	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLV RSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKSKRF YGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIK (配列番号 50)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GGTTTVTVSS (配列番号 58)	10
TAM_16	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLV HRHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNR SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIK (配列番号 51)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GGTTTVTVSS (配列番号 58)	20
TAM_17	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLV HGHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVRNR SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIK (配列番号 52)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GGTTTVTVSS (配列番号 58)	
TAM_18	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLV HGHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNR SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTRHFPYTFGGGTKVEIK (配列番号 53)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GGTTTVTVSS (配列番号 58)	30
TAM_19	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLR HSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVS SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTRHFPYTFGGGTKVEIK (配列番号 54)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GGTTTVTVSS (配列番号 58)	40
TAM_20	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLV HSHGRTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNR FGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADVGV YFCSQTRHFPYTFGGGTKVEIK (配列番号 55)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGTTYNQKFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYW GGTTTVTVSS (配列番号 58)	

TAM_21	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLV RSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVS NRF LGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIK (配列番号 56)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDY YMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTY NQFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASY YAVGYW GQGTTVTVSS (配列番号 58)
TAM_22	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLV HSHGRTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVS NRF FGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCSQTRHFPYTFGGGTKVEIK (配列番号 55)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDY YMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTY NQFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASY YAVGYW GQGTTVTVSS (配列番号 58)
TAM_23	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLV RSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVS NRF FGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YFCSQTAHFPRTFGGGTKVEIK (配列番号 57)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDY YMN WVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTY NQFKGRVTI TVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASY YAVGYW GQGTTVTVSS (配列番号 58)

10

20

【 0 2 4 1 】

表5. TAMタンパク質の軽鎖の全長アミノ酸配列

抗体名	軽鎖の配列
TAM_1	DIVMTQTPLSLPVTGEPASISCRSSQSLVHRNGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQTARFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLISKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 64)
TAM_2	DIVMTQTPLSLPVTGEPASISCRSSQSLVHSRGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFFGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQTARFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLISKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 65)
TAM_3	DIVMTQTPLSLPVTGEPASISCRSSQSLVHSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVKNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQTAHFPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLISKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 66)
TAM_4	DIVMTQTPLSLPVTGEPASISCRSSQSLVRSRGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQTAQFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLISKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 67)
TAM_5	DIVMTQTPLSLPVTGEPASISCRSSQSLVHSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVRNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLISKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 68)
TAM_6	DIVMTQTPLSLPVTGEPASISCRSSQSLVHSGGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFFGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQTRHFPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLISKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 69)
TAM_7	DIVMTQTPLSLPVTGEPASISCRSSQRLIHRNGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFFGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQTAHFPPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLISKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 70)

10

20

30

40

TAM_8	<p>DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVRSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFFGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTAYFPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(配列番号 71)</p>	
TAM_9	<p>DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVRSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFKGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTAQFPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(配列番号 72)</p>	10
TAM_10	<p>DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVRSRGGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTAHFPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(配列番号 73)</p>	
TAM_11	<p>DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSHGRTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFRGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTAYFPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(配列番号 74)</p>	20
TAM_12	<p>DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCTSSQVLVHSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFRGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTARFPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(配列番号 75)</p>	30
TAM_13	<p>DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHRHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTAHFPRTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(配列番号 76)</p>	
TAM_14	<p>DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHRRGKTYVHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTAHFPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(配列番号 77)</p>	40
TAM_15	<p>DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVRSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSKRFGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTAHFPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC</p> <p>(配列番号 78)</p>	

TAM_16	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHRHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTAHFYPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 79)	
TAM_17	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHGHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVRNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTAHFYPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 80)	10
TAM_18	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHGHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTAHFYPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 81)	
TAM_19	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLRHSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTRHFYPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 82)	20
TAM_20	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSHGRTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFFGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTRHFYPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 83)	30
TAM_21	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVRSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFLGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTAHFYPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 84)	
TAM_22	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSHGRTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFFGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTRHFYPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 83)	40
TAM_23	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVRSHGKTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFFGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYFCSQTAHFPRTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 85)	

表6. TAMの重鎖 (I g G 4) の全長アミノ酸配列

抗体名	重鎖の配列	
TAM_1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLGK (配列番号 86)	10
TAM_2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLGK (配列番号 86)	20
TAM_3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLGK (配列番号 86)	30
TAM_4	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLGK (配列番号 86)	40
TAM_5	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLGK (配列番号 86)	40

TAM_6	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNWFSCVMHEA LHNHYTQKLSLSLGLK</p> <p>(配列番号 86)</p>	
TAM_7	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNWFSCVMHEA LHNHYTQKLSLSLGLK</p> <p>(配列番号 86)</p>	10
TAM_8	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNWFSCVMHEA LHNHYTQKLSLSLGLK</p> <p>(配列番号 86)</p>	20
TAM_9	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNWFSCVMHEA LHNHYTQKLSLSLGLK</p> <p>(配列番号 86)</p>	30
TAM_10	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNWFSCVMHEA LHNHYTQKLSLSLGLK</p> <p>(配列番号 86)</p>	40

TAM_11	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEHA LHNHYTQKSLSLGLG</p> <p>(配列番号 86)</p>	
TAM_12	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEHA LHNHYTQKSLSLGLGK</p> <p>(配列番号 86)</p>	10
TAM_13	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEHA LHNHYTQKSLSLGLGK</p> <p>(配列番号 86)</p>	20
TAM_14	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEHA LHNHYTQKSLSLGLGK</p> <p>(配列番号 86)</p>	30
TAM_15	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEHA LHNHYTQKSLSLGLGK</p> <p>(配列番号 86)</p>	40

TAM_16	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVPFSCSVMHEA LHNHYTQKLSLSLGLK</p> <p>(配列番号 86)</p>	10
TAM_17	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVPFSCSVMHEA LHNHYTQKLSLSLGLK</p> <p>(配列番号 86)</p>	20
TAM_18	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVPFSCSVMHEA LHNHYTQKLSLSLGLK</p> <p>(配列番号 86)</p>	30
TAM_19	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVPFSCSVMHEA LHNHYTQKLSLSLGLK</p> <p>(配列番号 86)</p>	40
TAM_20	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVPFSCSVMHEA LHNHYTQKLSLSLGLK</p> <p>(配列番号 86)</p>	

TAM_21	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLGK</p> <p>(配列番号 86)</p>	
TAM_22	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLGK</p> <p>(配列番号 86)</p>	10
TAM_23	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLGK</p> <p>(配列番号 86)</p>	20

表7. TAMタンパク質の重鎖 (I g G 1) の全長アミノ酸配列

抗体名	重鎖の配列
TAM_1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 87)
TAM_2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 87)
TAM_3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 87)
TAM_4	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 87)

10

20

30

40

TAM_5	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	
TAM_6	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	10
TAM_7	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	20
TAM_8	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	30
TAM_9	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	40

TAM_10	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	
TAM_11	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	10
TAM_12	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	20
TAM_13	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	30
TAM_14	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	40

TAM_15	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	
TAM_16	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	10
TAM_17	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	20
TAM_18	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	30
TAM_19	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	40

TAM_20	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	
TAM_21	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	10
TAM_22	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	20
TAM_23	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 87)</p>	30

【 0 2 4 4 】

表8. TAMの重鎖 (I g G 1 N 2 9 7 G) の全長アミノ酸配列

抗体名	重鎖の配列	
TAM_1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYFTDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 88)	10
TAM_2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYFTDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 88)	20
TAM_3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYFTDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 88)	30
TAM_4	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYFTDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 88)	40
TAM_5	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYFTDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 88)	40

TAM_6	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	
TAM_7	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	10
TAM_8	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	20
TAM_9	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	30
TAM_10	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	40

TAM_11	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	
TAM_12	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	10
TAM_13	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	20
TAM_14	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	30
TAM_15	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQKFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	40

TAM_16	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	
TAM_17	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	10
TAM_18	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	20
TAM_19	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	30
TAM_20	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	40

TAM_21	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	
TAM_22	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	10
TAM_23	<p>EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGDINPNRGGTTYNQFKGRVTIT VDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYAVGYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> <p>(配列番号 88)</p>	20

【 0 2 4 5 】

表9. ビアコアスクリーニング:KDで順序づけたF a b
 リガンド:アミンカップリングを使用して直接固定化された、PKA-リン酸化タウタンパク質。

検体:組換えF a b

	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
TAM1	5.3×10^5	1.5×10^{-3}	2.9
TAM19	5.7×10^5	2.6×10^{-3}	4.5
TAM22	7.3×10^5	3.5×10^{-3}	4.8
TAM20	6.8×10^5	3.6×10^{-3}	5.2
TAM9	3.3×10^5	1.9×10^{-3}	5.7
TAM2	3.5×10^5	2.4×10^{-3}	6.7
TAM3	3.0×10^5	2.1×10^{-3}	7
TAM21	2.7×10^5	2.4×10^{-3}	9
TAM6	2.8×10^5	2.7×10^{-3}	10
TAM15	2.0×10^5	2.2×10^{-3}	11
TAM11	2.2×10^5	2.5×10^{-3}	11
TAM4	2.4×10^5	2.8×10^{-3}	12
TAM13	1.9×10^5	2.3×10^{-3}	12
TAM17	2.2×10^5	2.9×10^{-3}	13
TAM10	6.6×10^5	10.3×10^{-3}	16
TAM12	1.6×10^5	2.6×10^{-3}	16
TAM16	1.5×10^5	2.4×10^{-3}	17
TAM14	1.2×10^5	2.0×10^{-3}	17
TAM5	1.9×10^5	3.3×10^{-3}	17
TAM23	16.5×10^5	33.4×10^{-3}	20
TAM18	1.3×10^5	2.9×10^{-3}	23
TAM7	5.4×10^5	13.9×10^{-3}	26
5202.4	1.4×10^5	9.0×10^{-3}	62
TAM8	0.3×10^5	7.2×10^{-3}	275

10

20

30

40

【 0 2 4 6 】

表 10. ビアコアにおける、選抜された 5202.4 (Fab 形態) 親和性変異体の PKA-リン酸化タウタンパク質に対する結合反応速度：一価の相互作用

Fab	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)		k_d (s^{-1})		Rmax (RU)		K_D (nM)	
	Expt1	Expt2	Expt1	Expt2	Expt1	Expt2	Expt1	Expt2
5202.4	2×10^5	1×10^5	10×10^{-3}	10×10^{-3}	113	77	50	74
TAM1	7×10^5	10×10^5	1×10^{-3}	2×10^{-3}	130	91	2	2
TAM2	4×10^5	6×10^5	2×10^{-3}	3×10^{-3}	113	75	5	5
TAM9	5×10^5	5×10^5	2×10^{-3}	3×10^{-3}	119	85	4	5
TAM19	7×10^5	9×10^5	2×10^{-3}	3×10^{-3}	121	87	4	4
TAM20	9×10^5	10×10^5	4×10^{-3}	5×10^{-3}	118	85	4	5
TAM1 (repeat)	6×10^5	10×10^5	1×10^{-3}	2×10^{-3}	128	94	2	2

10

20

【 0 2 4 7 】

表 11. 選抜された 5202.4 (IgG 形態) 親和性変異体の PKA-リン酸化タウタンパク質に対する結合反応速度

IgG	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)		k_d (s^{-1})		Rmax (RU)		K_D (nM)	
	リガンド 密度 1	リガンド 密度 2	リガンド 密度 1	リガンド 密度 2	リガンド 密度 1	リガンド 密度 2	リガンド 密度 1	リガンド 密度 2
5202.4	6×10^5	4×10^5	7×10^{-4}	2×10^{-4}	28	265	1.2	0.6
TAM1	56×10^5	17×10^5	11×10^{-4}	4×10^{-4}	52	367	0.2	0.2
TAM2	35×10^5	11×10^5	11×10^{-4}	3×10^{-4}	44	364	0.3	0.2
TAM9	28×10^5	14×10^5	20×10^{-4}	6×10^{-4}	50	304	0.7	0.4
TAM19	35×10^5	14×10^5	8×10^{-4}	5×10^{-4}	65	363	0.2	0.4*
TAM20	16×10^5	16×10^5	12×10^{-4}	3×10^{-4}	80	368	0.8	0.2

30

40

試験された濃度：25 nM、6.25 nM、1.56 nM、1.56 nM、0.4 nM、0.1 nM。クオリティーコントロール：25 nMのデータは、会合が陰性のフェーズ

50

及び/又は Rmax の約 10% よりも高い非特異的結合が認められた場合に除外される。1つの曲線 (TAM20、1.25 nM) が、解離フェーズにおける正の曲線のため、除外される。アスタリスク (*) は、約 21% Rmax の Chi² を示す。準最適な 1:1 フィッティングが、固定化抗原に対する二価 IgG 結合のために生じ得ることを留意のこと。

【0248】

表12. 別名タウ40とも呼ばれる、ヒトタウ (441 aa) の最長のアイソフォーム

別名タウ40とも呼ばれる、ヒトタウ (441 aa) の最長のアイソフォーム 微小管関連タンパク質タウアイソフォーム 2 [Homo sapiens] NCBI 参照配列:NP_005901.2	MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGDTD	10	
	AGLKESPLQT PTEDGSEEPG		
	SETSDAKSTP TAEDVTAPLV DEGAPGKQAA AQPHTEIPEG		
	TTAEEAGIGD TPSLEDEAAG		
	HVTQARMVSK SKDGTGSDDK KAKGADGKTK IATPRGAAPP		
	GQKGGANATR IPAKTPPAPK		
	TPPSSGEPK SGRSGYSSP GSPGTPGSRS RTPSLPTPT		
	REPKKVAVVR TPPKSPSSAK		20
	SRLQTAPVPM PDLKNVSKI GSTENLKHQP GGGKVQIINK		
	KLDLSNVQSK CGSKDNIKHV		
	PGGGSVQIVY KVDLSKVTS KCGSLGNIHH KPGGGQVEVK		
	SEKLDKDRV QSKIGSLDNI		
	THVPGGGNKK IETHKLTFRE NAKAKTDHGA EIVYKSPVVS		30
	GDTSPRHLSN VSSTGSIDMV		
DSPQLATLAD EVSASLAKQG L			
(配列番号 59)			

前述の発明は、明確な理解のために、例示及び実施例によってある程度詳細に説明されたが、これらの説明や例は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書に引用されるすべての特許及び科学文献の開示は、その内容全体が出典明示により援用される。

【 図 1 A 】

クローン	カハット番号付	カハット - CDR L1
5202.4	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_1	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_2	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_3	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_4	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_5	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_6	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_7	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_8	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_9	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_10	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_11	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_12	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_13	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_14	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_15	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_16	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_17	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_18	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_19	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_20	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_21	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_22	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY
TAM_23	DI	VMTQTPLSLPVTSGSSQSLVHSHGKTYLHWY

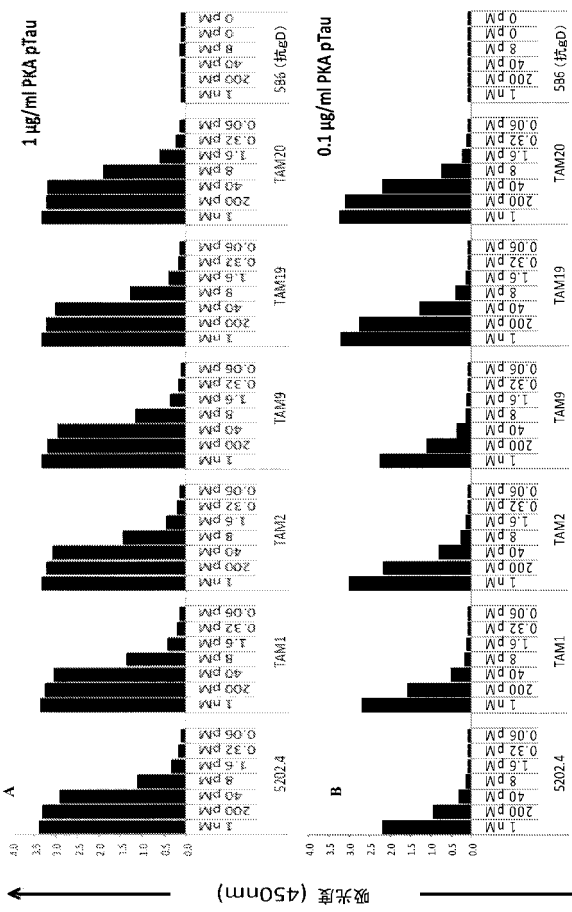
【 図 1 B 】

クローン	カハット番号付	カハット - CDR L2
5202.4	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_1	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_2	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_3	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_4	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_5	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_6	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_7	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_8	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_9	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_10	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_11	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_12	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_13	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_14	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_15	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_16	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_17	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_18	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_19	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_20	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_21	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_22	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT
TAM_23	L	QKPKPGQSSPQLLIYYKVVSSNNRFFSSGSGT

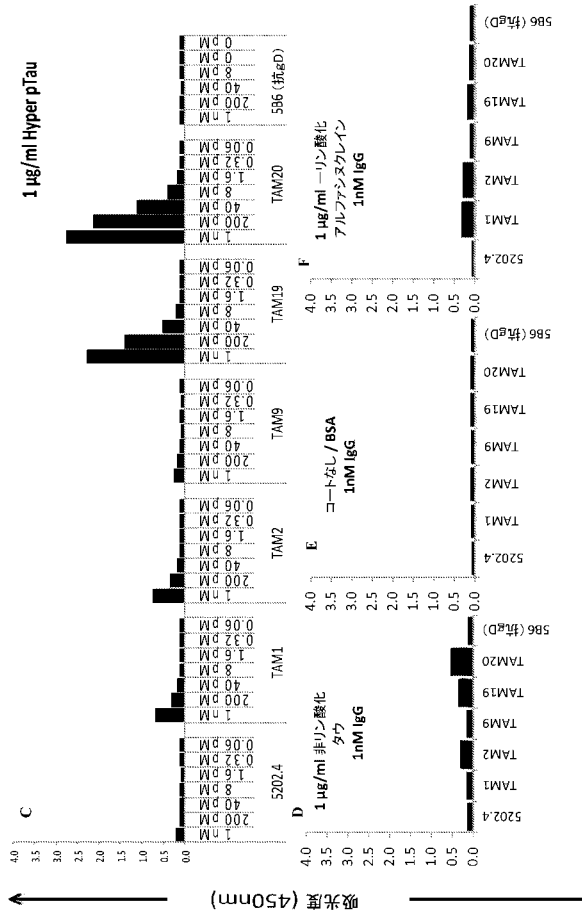
【 図 1 C 】

クローン	カハット番号付	カハット - CDR L3
5202.4	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_1	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_2	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_3	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_4	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_5	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_6	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_7	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_8	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_9	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_10	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_11	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_12	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_13	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_14	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_15	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_16	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_17	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_18	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_19	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_20	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_21	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_22	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK
TAM_23	D	FTLKRISRVLEAEDVGVYFCSSQTAHFPPYTFGGGTTKVEIK

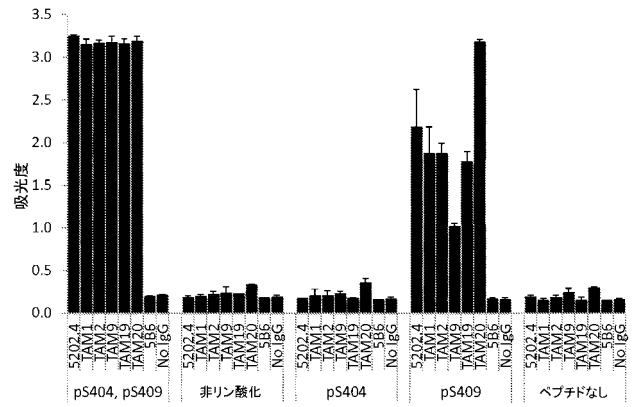
【 図 2 A - B 】



【図 2 C - F】

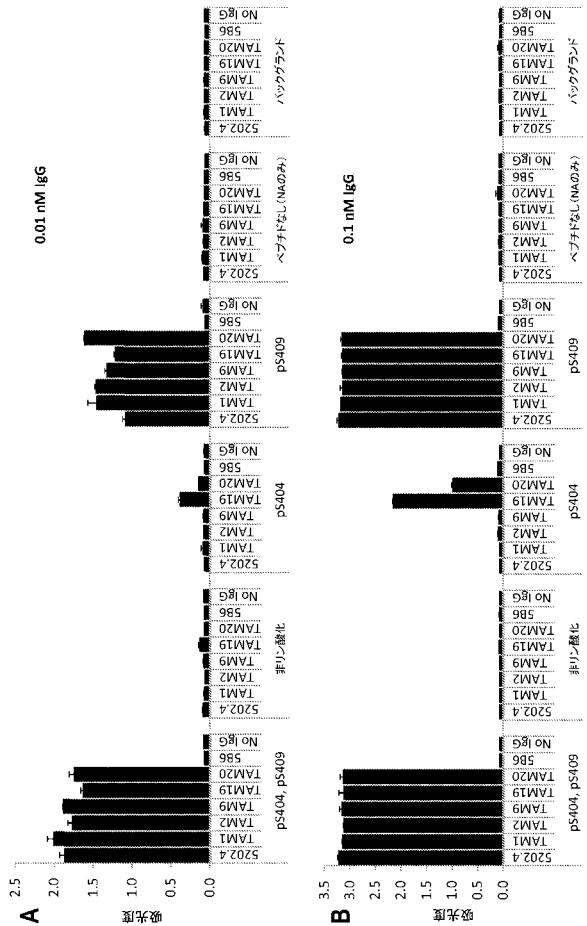


【図 3】

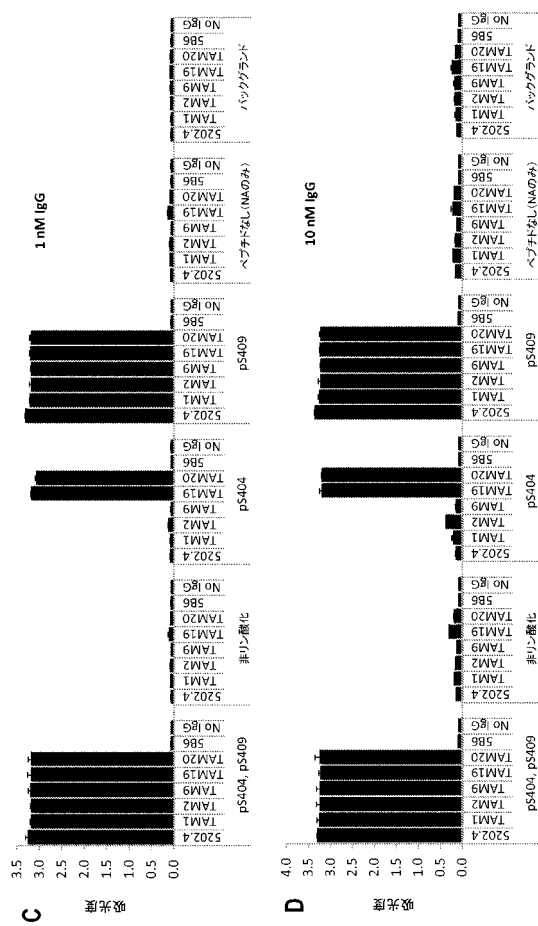


ペプチド	ペプチド配列 X = ホスホセリン	配列番号
pS404, pS409	ビオチン-リンカー-GDTXPRHLXNVSSGSGID	配列番号94
非リン酸化	ビオチン-リンカー-GDTSRHLXNVSSGSGID	配列番号95
pS404	ビオチン-リンカー-GDTXPRHLXNVSSGSGID	配列番号96
pS409	ビオチン-リンカー-GDTSRHLXNVSSGSGID	配列番号97

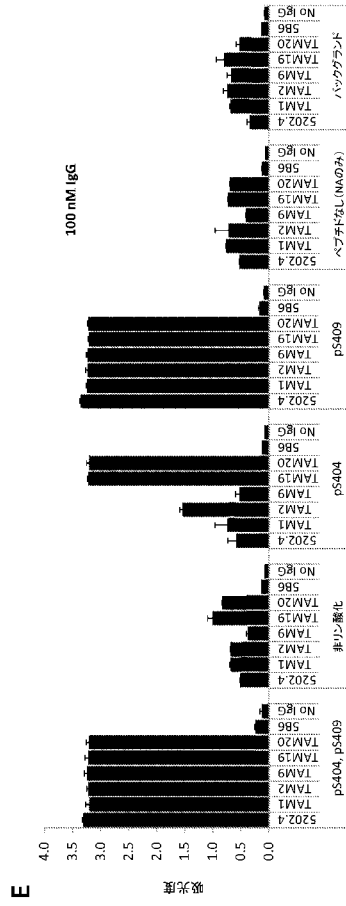
【図 4 A - B】



【図 4 C - D】



【 図 4 E 】



【 配列表 】

201651414000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/024440

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/18 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2012/045882 A2 (AC IMMUNE SA [CH]; LEUVEN K U RES & DEV [BE]; PFEIFER ANDREA [CH]; MUH) 12 April 2012 (2012-04-12) cited in the application examples 1-8 tables 4, 7	1-55
Y,P	WO 2013/151762 A1 (AC IMMUNE SA [CH]; UNIV LEUVEN KATH [BE]; GENENTECH INC [US]) 10 October 2013 (2013-10-10) examples 1-4 page 76 - page 77	1-55
Y	WO 2010/115843 A2 (AC IMMUNE SA [CH]; LEUVEN K U RES & DEV [BE]; PFEIFER ANDREA [CH]; MUH) 14 October 2010 (2010-10-14) example 6; table 1	1-55
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
2 September 2014		06/10/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Domingues, Helena

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/024440

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>THOMAS VANHELMONT ET AL: "Serine-409 phosphorylation and oxidative damage define aggregation of human protein tau in yeast", FEMS YEAST RESEARCH, vol. 10, no. 8, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 992-1005, XP055022356, ISSN: 1567-1356, DOI: 10.1111/j.1567-1364.2010.00662.x the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-55
Y	<p>YANG W-P ET AL: "CDR WALKING MUTAGENESIS FOR THE AFFINITY MATURATION OF A POTENT HUMAN ANTI-HIV-1 ANTIBODY INTO THE PICOMOLAR RANGE", JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, ACADEMIC PRESS, UNITED KINGDOM, vol. 254, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 392-403, XP000199739, ISSN: 0022-2836, DOI: 10.1006/JMBI.1995.0626 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-55

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/024440

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
- a. (means)
- on paper
- in electronic form
- b. (time)
- in the international application as filed
- together with the international application in electronic form
- subsequently to this Authority for the purpose of search
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/024440

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012045882 A2	12-04-2012	AU 2011311516 A1	18-04-2013
		CA 2812865 A1	12-04-2012
		CN 103502272 A	08-01-2014
		CO 6710903 A2	15-07-2013
		CR 20130160 A	03-09-2013
		EP 2625198 A2	14-08-2013
		JP 2014502141 A	30-01-2014
		KR 20130115279 A	21-10-2013
		PE 02182014 A1	01-03-2014
		SG 189136 A1	31-05-2013
		TW 201216985 A	01-05-2012
		US 2012276009 A1	01-11-2012
		WO 2012045882 A2	12-04-2012
		WO 2013151762 A1	10-10-2013
WO 2013151762 A1	10-10-2013		
WO 2010115843 A2	14-10-2010	AU 2010233856 A1	27-10-2011
		CA 2757345 A1	14-10-2010
		CN 102946899 A	27-02-2013
		CO 6390113 A2	29-02-2012
		CR 20110509 A	09-02-2012
		EP 2413957 A2	08-02-2012
		JP 2012522754 A	27-09-2012
		KR 20120034609 A	12-04-2012
		MA 34120 B1	03-04-2013
		NZ 595856 A	30-05-2014
		RU 2011144307 A	10-05-2013
		SG 175037 A1	28-11-2011
		US 2012183599 A1	19-07-2012
		WO 2010115843 A2	14-10-2010

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D

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

(72) 発明者 アヤロン, ガイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
ウェイ 1

(72) 発明者 ディ カラ, ダニエル マリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
ウェイ 1

(72) 発明者 ホッツェル, イシドロ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
ウェイ 1

(72) 発明者 ファイファー, アンドレア
スイス国 ツェーハー - 1 0 1 5 ローザンヌ, イーピーエフエル イノベーション パーク,
ビルディング ビー

(72) 発明者 ムース, アンドレアス
スイス国 ツェーハー - 1 0 1 5 ローザンヌ, イーピーエフエル イノベーション パーク,
ビルディング ビー

(72) 発明者 ビルグレン, マリア
スイス国 ツェーハー - 1 0 1 5 ローザンヌ, イーピーエフエル イノベーション パーク,
ビルディング ビー

(72) 発明者 アドルフソン, オスカル
スイス国 ツェーハー - 1 0 1 5 ローザンヌ, イーピーエフエル イノベーション パーク,
ビルディング ビー

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA53 CA04 CA20 DA02 DA06 EA04 GA11 HA20
4B064 AG27 CA02 CA10 CA19 CC24 DA01 DA13
4B065 AA01X AA26X AA57X AA72X AA88X AA90X AA90Y AB01 BA01 CA25
CA44 CA46
4C085 AA14 AA15 AA16 BB36 EE01 GG01
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA21 EA50 FA74