



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년04월18일
(11) 등록번호 10-2523019
(24) 등록일자 2023년04월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7034600
- (22) 출원일자(국제) 2019년05월29일
심사청구일자 2022년05월27일
- (85) 번역문제출일자 2020년12월01일
- (65) 공개번호 10-2021-0041535
- (43) 공개일자 2021년04월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/034259
- (87) 국제공개번호 WO 2019/231957
국제공개일자 2019년12월05일
- (30) 우선권주장
62/678,080 2018년05월30일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
PLOS ONE 9(3):e90857(2014.03.)*
US20120288896 A1
J Neuroimmunol, 1;88(1-2):85-90(1998)
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
내셔널 헬스 리서치 인스티튜트
대만 35053 마오리 카운티 주난 타운 케안 로드
넘버 35
- (72) 발명자
시 팽-시운
대만, 마오리 카운티 35053, 주난 타운, 넘버 35
케안 로드
수 츠-안
대만, 마오리 카운티 35053, 주난 타운, 넘버 35
케안 로드
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 20 항

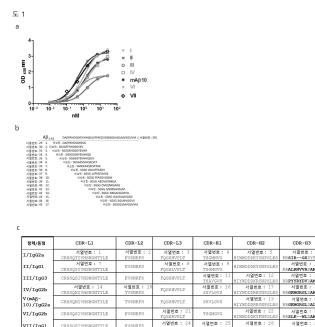
심사관 : 정지혜

(54) 발명의 명칭 항-A베타 항체 및 이의 용도

(57) 요약

서열번호 1, 서열번호 7, 또는 서열번호 14의 서열을 갖는 경쇄 CDR1 (L-CDR1); 서열번호 2 또는 서열번호 15의 서열을 갖는 경쇄 CDR2 (L-CDR2); 서열번호 3, 서열번호 8, 서열번호 21, 또는 서열번호 24의 서열을 갖는 경쇄 CDR3 (L-CDR3); 서열번호 4, 서열번호 9, 서열번호 11, 서열번호 16, 또는 서열번호 25의 서열을 갖는 중쇄 CDR1 (H-CDR1); 서열번호 5, 서열번호 12, 서열번호 17, 서열번호 19, 서열번호 22, 또는 서열번호 26의 서열을 갖는 중쇄 CDR2 (H-CDR2); 및 서열번호 6, 서열번호 10, 서열번호 13, 서열번호 18, 서열번호 20, 서열번호 23, 또는 서열번호 27의 서열을 갖는 중쇄 CDR3 (H-CDR3)를 포함하는 단리된 항체로서, 여기서 항체는 Aβ₁₋₄₂ 또는 이의 N-말단 변형 형태에 특이적으로 결합한다.

대표도



(52) CPC특허분류

G01N 33/58 (2020.05)
G01N 33/6896 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
G01N 2333/4709 (2013.01)

(72) 발명자

셴 산타이

대만, 먀오리 카운티 35163, 토크우펜 시티, 넘버 31
후아싱 스트리트

시 추안

미국, 인디애나 46033, 카멜, 16032 콜레튼 코트

명세서

청구범위

청구항 1

경쇄 CDR1 (L-CDR1); 경쇄 CDR2 (L-CDR2); 경쇄 CDR3 (L-CDR3); 중쇄 CDR1 (H-CDR1); 중쇄 CDR2 (H-CDR2); 및 중쇄 CDR3 (H-CDR3)를 포함하는 단리된 항체(isolated antibody)로서, 상기 항체가 $A\beta_{1-42}$ 또는 $A\beta_{1-42}$ 의 N-말단 변형 형태(N-terminal modified form)에 특이적으로 결합하고,

상기 항체가 서열번호 14의 L-CDR1, 서열번호 15의 L-CDR2, 서열번호 3의 L-CDR3, 및 서열번호 16의 H-CDR1을 포함하고, 다음 세트 중 어느 하나의 H-CDR2 및 H-CDR3을 포함하는, 단리된 항체:

- i) 서열번호 17의 H-CDR2 및 서열번호 18의 H-CDR3;
- ii) 서열번호 17의 H-CDR2 및 서열번호 20의 H-CDR3;
- iii) 서열번호 19의 H-CDR2 및 서열번호 18의 H-CDR3; 및
- iv) 서열번호 19의 H-CDR2 및 서열번호 20의 H-CDR3.

청구항 2

제1항에 있어서, H-CDR1이 서열번호 16의 서열을 갖고, H-CDR2가 서열번호 19의 서열을 갖고, H-CDR3가 서열번호 20의 서열을 갖고, L-CDR1이 서열번호 14의 서열을 갖고, L-CDR2가 서열번호 15의 서열을 갖고, L-CDR3가 서열번호 3의 서열을 갖는, 단리된 항체.

청구항 3

제2항에 있어서, N-말단 변형 $A\beta_{1-42}$ 가 피로-글루타메이트(pyro-glutamate) $A\beta$ (pE- $A\beta_{3-42}$)인, 단리된 항체.

청구항 4

제1항에 있어서, N-말단 변형 $A\beta_{1-42}$ 가 피로-글루타메이트(pyro-glutamate) $A\beta$ (pE- $A\beta_{3-42}$)인, 단리된 항체.

청구항 5

제1항에 있어서, H-CDR1이 서열번호 16의 서열을 갖고, H-CDR2가 서열번호 17의 서열을 갖고, H-CDR3이 서열번호 20의 서열을 갖고, L-CDR1이 서열번호 14의 서열을 갖고, L-CDR2가 서열번호 15의 서열을 갖고, L-CDR3이 서열번호 3의 서열을 갖는, 단리된 항체.

청구항 6

제1항에 있어서, H-CDR1이 서열번호 16의 서열을 갖고, H-CDR2가 서열번호 19의 서열을 갖고, H-CDR3이 서열번호 18의 서열을 갖고, L-CDR1이 서열번호 14의 서열을 갖고, L-CDR2가 서열번호 15의 서열을 갖고, L-CDR3이 서열번호 3의 서열을 갖는, 단리된 항체.

청구항 7

제1항에 있어서, H-CDR1이 서열번호 16의 서열을 갖고, H-CDR2가 서열번호 17의 서열을 갖고, H-CDR3가 서열번호 18의 서열을 갖고, L-CDR1이 서열번호 14의 서열을 갖고, L-CDR2가 서열번호 15의 서열을 갖고, L-CDR3가 서열번호 3의 서열을 갖는, 단리된 항체.

청구항 8

제1항에 있어서, 단리된 항체가 Fc 영역을 포함하는 항체, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, 단일-사슬 항체, scFV 다량체(multimer), 단클론(monoclonal) 항체, 일가(monovalent) 항체, 다중특이적(multispecific) 항체, 인간화 항체, 또는 키메라(chimeric) 항체인, 단리된 항체.

청구항 9

제1항에 있어서, 항체가 검출가능한 표지 또는 방사성(radioactive) 표지로 표지되는, 단리된 항체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체 및 약제학적으로 허용되는 담체(carrier)를 포함하는, 알츠하이머 질환(Alzheimer's Disease)을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 항체가 서열번호 16의 서열을 갖는 H-CDR1, 서열번호 19의 서열을 갖는 H-CDR2, 서열번호 20의 서열을 갖는 H-CDR3, 서열번호 14의 서열을 갖는 L-CDR1, 서열번호 15의 서열을 갖는 L-CDR2, 및 서열번호 3의 서열을 갖는 L-CDR3을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 12

대상체에서 알츠하이머 질환(AD)의 진단을 위한 정보를 제공하기 위한 방법으로서, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체가 투여된 대상체로부터 취득된 단리된 말초 혈액 샘플에서 A β 단백질의 말초 혈액 수준을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서 A β 단백질의 말초 혈액 수준이 뇌 A β 단백질의 수준과 양의 상관관계가 있는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 항체가 서열번호 16의 서열을 갖는 H-CDR1, 서열번호 19의 서열을 갖는 H-CDR2, 서열번호 20의 서열을 갖는 H-CDR3, 서열번호 14의 서열을 갖는 L-CDR1, 서열번호 15의 서열을 갖는 L-CDR2, 및 서열번호 3의 서열을 갖는 L-CDR3을 포함하는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체로 치료할 대상체를 식별하는 데 정보를 제공하기 위한 방법으로서, 상기 항체가 투여된 개체로부터 단리된 샘플에서 A β 단백질의 말초 혈액 수준을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서 A β 단백질의 말초 혈액 수준이 뇌 A β 단백질의 수준과 양의 상관관계가 있는, 방법.

청구항 15

대상체에서 뇌 A β 단백질을 검출하는 시험관 내 방법으로서, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체가 투여된 대상체로부터 단리된 샘플에서 A β 단백질의 말초 혈액 수준을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서 A β 단백질의 말초 혈액 수준이 뇌 A β 단백질의 수준과 양의 상관관계가 있는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 항체가 서열번호 16의 서열을 갖는 H-CDR1, 서열번호 19의 서열을 갖는 H-CDR2, 서열번호 20의 서열을 갖는 H-CDR3, 서열번호 14의 서열을 갖는 L-CDR1, 서열번호 15의 서열을 갖는 L-CDR2, 및 서열번호 3의 서열을 갖는 L-CDR3을 포함하는, 시험관 내 방법.

청구항 17

검출가능한 표지로 표지된 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체를 포함하는, 대상체에서 A β 플라크(plaque)를 표지하기 위한 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 표지가 방사성(radioactive)이고 검출이 양전자 방출 단층 촬영(positron emission tomography)에 의해 수행되는, 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체를 포함하는, 알츠하이머 질환을 진단하기 위한 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체를 포함하는, 대상체에서 뇌 A β 단백질의 검출을 위한 조성물로서, 상기 뇌 A β 단백질의 검출이 상기 항체가 투여된 대상체에서 A β 단백질의 말초 혈액 수준을 측정함으로써 달성될 수 있고, 여기서 A β 단백질의 말초 혈액 수준이 뇌 A β 단백질의 수준과 양의 상관관계가 있는, 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 2018년 5월 30일에 출원된, 미국 가출원 번호 제62/678,080호의 우선권을 주장하며, 이의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0002] 알츠하이머 질환(Alzheimer's Disease; AD)은 임상적으로 점진적인 기억 상실 및 인지 기능 장애를 특징으로 한다. 주로 A β 로 구성된 세포 외 노인 아밀로이드 플라크(senile amyloid plaque)가 이의 병리학적 특징 중 일부이다. 예를 들어, 문헌 [Wang et al., Nat Rev Neurol. 2017, 13(10):612-623] 참조. AD 사례의 대부분은 산발적이고 AD의 병인론(etiology)은 이의 질환 기원의 다양성으로 인해 대개 불분명하게 남아있다. 일시적인 증상 완화를 표적화하는 현재의 치료는 질환을 치료하지는 않는다.

[0003] AD에서, 뇌 내 A β 침착물(deposits)은 신경교(glial) 활성화의 전-염증성 모드(pro-inflammatory mode)를 일으키고 A β 의 통제되지 않은 축적은 결과적인 신경 염증을 악화시키고 Tau의 과인산화를 촉진하여, 신경세포 손실을 초래한다. 현재까지, 이 치명적인 질환을 위한 치료법이 없다. 많은 질환-변형 접근법 중에서, A β 에 대한 항체를 사용하는 수동 면역 요법(passive immunotherapy)은 AD의 발병을 예방하거나 지연하기 위한 유망한 접근법이다. 예를 들어, 문헌 [Barrera-Ocampo A and Lopera F. Colomb Med (Cali). 2016 Dec 30;47(4):203-212; US 2009/0142270A1; 및 US 2015/0315267A1] 참조. 이러한 효과는 A β 에 대한 소교(microglial) 식세포 작용(phagocytosis)을 촉진함으로써 A β 축적을 완화시키는 항체의 효과에 기인한 것으로 고려된다. 그러나, 면역 요법의 많은 임상 시험이 대개 개선된 A β 제거(clearance)의 부족 및/또는 심각한 부작용의 발생으로 인해 치료적 이점을 입증하는데 실패하였다.

[0004] 상기에 언급한 바와 같이, 소교 세포(microglia)는 AD의 발병에서 중요한 역할을 하고 있는 것으로 생각되며, 여기서 소교 세포는 활성화되고 형태학적 변화 및 다양한 효과기의 생산을 특징으로 하고; 이의 일부 조합은 뇌 기능에 이롭거나 유해할 수 있다. 감소된 소교 세포-매개 신경 염증 및 향상된 A β 제거의 유리한 조합이 AD 요법에서 중요할 수 있다는 의견 일치(consensus)가 증가하고 있다. 항염증 특징을 소유하면서, 소교 식세포 활성화 및 신경 기능성을 촉진하는 임의의 수단은, 질환을 치료하는데 이로워야만 한다. AD의 예방 및 치료를 위한 많은 전략은 아밀로이드 축적을 예방하거나 이의 제거를 향상시키는 것을 목표로 한다. 실제로, A β 단클론(monoclonal) 항체 3D6의 체계적인 전달은 유전자 삽입 마우스 모델(transgenic mouse model)에서 치료학적 효능을 갖는 것으로 나타났다. 예를 들어, 문헌 [Bacsikai BJ et al., J Neurosci. 2002 Sep 15;22(18):7873-8] 참조. 이러한 항체의 인간화 버전인, 바피뉴주맙(bapineuzumab)은, 임상 시험에서 아밀로이드 PET 영상화에 의해 뇌에서 보다 낮은 A β 부하(burden)를 나타냈지만, 임상 시험은 유의한 임상적 이점이 없고 심각한 부작용의 발생으로 인해 실패하였다. 추가로, AD의 임상 징후(manifestation)가 검출가능하게 되기 여러 해 전에 뇌에서 미묘하지만 유의한 신경 염증이 나타날 수 있다. 만성적이고 자가-추진적인(self-propelling) 신경 염증은 그때까지 뇌 기능을 심각하게 손상시켜, AD 치료를 더 어렵게 만든다. 따라서, 다기능성 효과를 갖는 질환의 초기 단계에서의 중재(intervention)가 유망한 치료적 패러다임(paradigm)으로 떠오르고 있다. 그러나, 전임상 단계에서의 AD의 조기 진단 및 AD를 위한 효과적인 치료는 이용가능하지 않다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] AD 요법에서 충족되지 않은 요구를 충족시키기 위해, AD와 유사한 병리를 약화시키기 위한 다각적인 기능성 (multifaceted functionality)을 갖는, 예를 들어, 생체 내에서 및 시험관 내에서 A β 제거를 향상시키고, 동물에서 신경 기능을 촉진하는 신규 항체가 필요하다.

과제의 해결 수단

- [0006] 요약
- [0007] 하나의 실시양태에서, 단리된 항체가 본원에 기재된다. 항체는 서열번호 1, 서열번호 7, 또는 서열번호 14의 서열을 갖는 경쇄 CDR1 (L-CDR1); 서열번호 2 또는 서열번호 15의 서열을 갖는 경쇄 CDR2 (L-CDR2); 서열번호 3, 서열번호 8, 서열번호 21, 또는 서열번호 24의 서열을 갖는 경쇄 CDR3 (L-CDR3); 서열번호 4, 서열번호 9, 서열번호 11, 서열번호 16, 또는 서열번호 25의 서열을 갖는 중쇄 CDR1 (H-CDR1); 서열번호 5, 서열번호 12, 서열번호 17, 서열번호 19, 서열번호 22, 또는 서열번호 26의 서열을 갖는 중쇄 CDR2 (H-CDR2); 및 서열번호 6, 서열번호 10, 서열번호 13, 서열번호 18, 서열번호 20, 서열번호 23, 또는 서열번호 27의 서열을 갖는 중쇄 CDR3 (H-CDR3)를 포함하고, 여기서 항체는 A β ₁₋₄₂ 또는 이의 N-말단 변형 형태(N-terminal modified form)에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, N-말단 변형 A β ₁₋₄₂는 피로-글루타메이트(pyro-glutamate) A β (pE-A β ₃₋₄₂)이다. 항체는 Fc 영역, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, 단일-사슬 항체, scFV 다량체(multimer), 단클론(monoclonal) 항체, 일가(monovalent) 항체, 다중특이적(multispecific) 항체, 인간화 항체, 또는 키메라(chimeric) 항체를 포함할 수 있다.
- [0008] 일부 실시양태에서, H-CDR1이 서열번호 16의 서열을 갖고, H-CDR2가 서열번호 19의 서열을 갖고, H-CDR3가 서열번호 20의 서열을 갖고, L-CDR1이 서열번호 14의 서열을 갖고, L-CDR2가 서열번호 15의 서열을 갖고, L-CDR3가 서열번호 3의 서열을 갖는다.
- [0009] 일부 실시양태에서, H-CDR1이 서열번호 4의 서열을 갖고, H-CDR2가 서열번호 5의 서열을 갖고, H-CDR3가 서열번호 6의 서열을 갖고, L-CDR1이 서열번호 1의 서열을 갖고, L-CDR2가 서열번호 2의 서열을 갖고, L-CDR3가 서열번호 3의 서열을 갖는다.
- [0010] 일부 실시양태에서, H-CDR1이 서열번호 9의 서열을 갖고, H-CDR2가 서열번호 5의 서열을 갖고, H-CDR3가 서열번호 10의 서열을 갖고, L-CDR1이 서열번호 7의 서열을 갖고, L-CDR2가 서열번호 2의 서열을 갖고, L-CDR3가 서열번호 8의 서열을 갖는다.
- [0011] 일부 실시양태에서, H-CDR1이 서열번호 11의 서열을 갖고, H-CDR2가 서열번호 12의 서열을 갖고, H-CDR3가 서열번호 13의 서열을 갖고, L-CDR1이 서열번호 7의 서열을 갖고, L-CDR2가 서열번호 2의 서열을 갖고, L-CDR3가 서열번호 3의 서열을 갖는다.
- [0012] 일부 실시양태에서, H-CDR1이 서열번호 16의 서열을 갖고, H-CDR2가 서열번호 17의 서열을 갖고, H-CDR3가 서열번호 18의 서열을 갖고, L-CDR1이 서열번호 14의 서열을 갖고, L-CDR2가 서열번호 15의 서열을 갖고, L-CDR3가 서열번호 3의 서열을 갖는다.
- [0013] 일부 실시양태에서, H-CDR1이 서열번호 9의 서열을 갖고, H-CDR2가 서열번호 22의 서열을 갖고, H-CDR3가 서열번호 23의 서열을 갖고, L-CDR1이 서열번호 7의 서열을 갖고, L-CDR2가 서열번호 2의 서열을 갖고, L-CDR3가 서열번호 21의 서열을 갖는다.
- [0014] 일부 실시양태에서, H-CDR1이 서열번호 25의 서열을 갖고, H-CDR2가 서열번호 26의 서열을 갖고, H-CDR3가 서열번호 27의 서열을 갖고, L-CDR1이 서열번호 7의 서열을 갖고, L-CDR2가 서열번호 2의 서열을 갖고, L-CDR3가 서열번호 24의 서열을 갖는다.
- [0015] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 항체 및 약제학적으로 허용되는 담체(carrier)를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.
- [0016] 여전히 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 항체 또는 이의 구성성분(component)을 암호화하는 핵산 작제물(nucleic acid construct)이 본원에 기재된다.

- [0017] 하나의 실시양태에서, 핵산 작제물을 포함하는 재조합 세포가 본원에 기재된다.
- [0018] 다른 실시양태에서, 대상체에서 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease)을 치료하는 방법으로서, 알츠하이머 질환을 앓고 있는 대상체를 확인(identifying)하는 단계 및 본원에 기재된 임의의 항체의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 고려된다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 확인하는 단계가 본원에 기재된 임의의 항체를 대상체에게 투여하는 단계, 및 대상체에서 A β 단백질의 말초 혈액 수준(peripheral blood level)을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서 말초 혈액 수준은 뇌(cerebral) A β 단백질의 수준과 양의 상관 관계를 갖는다.
- [0020] 여전히 다른 실시양태에서, 대상체에서 뇌 A β 단백질을 검출하는 방법으로서, 본원에 기재된 임의의 항체를 대상체에게 투여하는 단계, 및 대상체에서 A β 단백질의 말초 혈액 수준을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서 말초 혈액 수준은 뇌 A β 단백질의 수준과 양의 상관 관계를 갖는 것인, 방법이 본원에 기재된다.
- [0021] 하나의 실시양태에서, 대상체에서 A β 플라크(plaque)를 표지(labeling)하는 방법으로서, 본원에 기재된 임의의 항체를 검출가능한 표지로 표지하는 단계, 대상체에게 표지된 항체를 투여하는 단계, 및 대상체에서 표지의 위치를 검출하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 표지는 방사성(radioactive)이고 검출은 양전자 방출 단층 촬영(positron emission tomography)에 의해 수행된다.
- [0022] 하나 이상의 실시양태의 세부사항은 첨부된 도면 및 하기 상세한 설명에서 설명된다. 실시양태의 다른 특징, 목적, 및 이점은 상세한 설명 및 도면으로부터, 및 청구 범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0023] 도 1은 마우스 단클론 하이브리도마(monoclonal hybridoma)로부터 A β 에 대한 항체의 특징을 나타낸다. A β 에 특이적인 항체를 분비하는 하이브리도마의 7개의 상이한 클론이 생성되었다. ELISA를 수행하여 항체의 A β 결합 친화도를 평가하였다(a). 이러한 항체는 A β_{N3-10} 에서 유사한 결합 에피토프(epitope)를 공유하였고, CDR-H3에서 7개의 고유 서열 조합을 갖는 모든 쥐과(murine) IgG 동형(isotype)을 함유하였다(c).
 - 도 2는 키메라 항체의 특징을 나타낸다. 마우스 항체의 IgG 가변 도메인은 인간 IgG1 골격(back bone)으로 작제되어 키메라 항체를 생성하였다. 키메라 항체의 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명(surface plasmon resonance; SPR)에 의해 평가하였다(a). 소교 A β 섭취(uptake)를 평가하였고 키메라 버전의 리드 항체(lead antibody)인 chA β 10은, A β 섭취에서 가장 높은 점수를 나타냈다(b).
 - 도 3은 리드 항체: hzA-10의 인간화 버전의 특징을 나타낸다. 리드 항체의 용해도는 FPLC에 의해 검사하였다(a). 결합 친화도는 ELISA (b) 및 SPR (c)에 의해 평가하였다.
 - 도 4는 리드 항체가 또한 pE-A β_{3-42} 를 인식했다는 것을 나타낸다. 분자 동역학 모델링(molecular dynamic modeling)은 pE-A β_{3-42} 에 대한 결합을 예측하였고 (a), 이는 SPR (b) 및 ELISA (c)에 의해 확인되었다.
 - 도 5는 [124 I]mA β -10이 뇌 A β 를 검출하였다는 것을 나타낸다. 양전자 방출 단층 촬영/컴퓨터 단층촬영 분석(Positron Emission Tomography/Computed Tomography analysis)은 mA β -10이 혈액 뇌 장벽(blood brain barrier)을 통과하였고 뇌에서 A β 침착에 대한 진단 프로브(diagnostic probe)가 될 수 있음을 나타냈다.
 - 도 6은 혈액 순환(circulation)에서 항체-유도된 A β 를 모니터링(monitoring) 함으로써 리드 항체가 뇌 내 A β 수준을 예측하기 위해 사용될 수 있다는 것을 나타낸다. 리드 항체의 복강 내 주입은 뇌 A β 의 혈액으로의 강력한 유출(efflux)을 일으켰다. 혈청에서 증가된 A β 수준은 A β 플라크의 존재가 있거나 없는 APP/PS1 마우스의 뇌 A β 수준과 양의 상관 관계가 있었다.
 - 도 7은 mA β -10이 주입된 마우스로부터의 해마에서 유전자 발현의 NextGen RNA 서열분석을 요약한다. 놀랍게도, 항체 치료는 AD에 대한 이로운 많은 유전자를 유발한 반면, 신경 염증의 징후는 발견되지 않았다.
 - 도 8은 아두카누맙(Aducanumab)과 리드 항체 사이의 비교를 나타낸다. CDR 서열 동일성 (a), ELISA에 의한 A β 에 대한 결합 친화도 (b), A β 플라크의 검출 (c), 및 소교 A β 식세포 작용 (d)을 비교하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 다양한 A β 종(species) 및 N-말단 변형 피로-글루타메이트 A β 를 인식하는 신규한 항체가 본원에 기재된다.

- [0025] 항체는 각각 서열번호 1, 서열번호 7, 또는 서열번호 14의 서열을 갖는 경쇄 CDR1 (L-CDR1); 서열번호 2 또는 서열번호 15의 서열을 갖는 경쇄 CDR2 (L-CDR2); 서열번호 3, 서열번호 8, 서열번호 21, 또는 서열번호 24의 서열을 갖는 경쇄 CDR3 (L-CDR3); 서열번호 4, 서열번호 9, 서열번호 11, 서열번호 16, 또는 서열번호 25의 서열을 갖는 중쇄 CDR1 (H-CDR1); 서열번호 5, 서열번호 12, 서열번호 17, 서열번호 19, 서열번호 22, 또는 서열번호 26의 서열을 갖는 중쇄 CDR2 (H-CDR2); 및 서열번호 6, 서열번호 10, 서열번호 13, 서열번호 18, 서열번호 20, 서열번호 23, 또는 서열번호 27의 서열을 갖는 중쇄 CDR3 (H-CDR3)를 포함한다. 항체는 각각 $A\beta_{1-42}$ 또는 이의 N-말단 변형 형태(N-terminal modified form)에 특이적으로 결합한다.
- [0026] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "항체"는 항원-결합 활성을 갖는 다양한 항체 구조를 포함하며, 단클론 항체, 다클론 항체, 전장(full-length) 항체 또는 이의 단편, Fc 영역, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편을 함유하는 항체, 단쇄 항체, scFV 다량체, 일가 항체, 다가 항체, 인간화 항체, 및 키메라 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0027] 본원에 개시된 항체 CDR 서열을 기반으로 하여, 숙련된 당업자(practitioner)는 다양한 형태의 항- $A\beta$ 항체를 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들어, 재조합 방법(recombinant method)을 사용하여 생산할 수 있을 것이다.
- [0028] 하기에 기재된 데이터는 이러한 항체가 AD를 치료하기 위해 및 뇌 $A\beta$ 수준의 조기 검출을 위해 사용될 수 있음을 시사한다. N-말단 변형 피로-글루타메이트 $A\beta$ (pE- $A\beta$ 3-42)는 고도로 응집하는 경향이 있고 $A\beta$ 플라크 형성에 중요할 수 있다. 이러한 항체의 결합 에피토프는 다양한 형태의 $A\beta$ 중 및 pE- $A\beta$ 3-42를 특이적으로 인식하는 $A\beta$ 펩타이드의 N-말단으로 맵핑(mapping)된다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 이러한 항체는 $A\beta$ 제거에 더욱 효과적일 수 있다.
- [0029] 예를 들어, 데이터는 적어도 하나의 항체가 APP/PS1 마우스에서 AD-유사 병리를 약화시키는데 다각적인 기능을 갖고 있고, 혈액-뇌 장벽 가로질러 뇌의 $A\beta$ 플라크에 관여하면서, 과활성화된 소교 세포를 건강하고 기능적인 형태를 갖는 분기된(ramified) 소교 세포로 변형시킨다는 것을 입증하였다. 데이터는 추가로 항체를 사용한 치료가 소교 $A\beta$ 식세포 작용을 향상시킬 수 있으며 신경 기능을 개선시켰다는 것을 나타냈다.
- [0030] 추가로, 상기 항체 중 하나의 복강 내 주입이 뇌 $A\beta$ 의 혈액 순환으로의 강력한 유출을 유발하였고, 이에 의해 혈액 내 증가된 $A\beta$ 수준이 $A\beta$ 플라크-로딩된(loaded) 또는 $A\beta$ 플라크를 보유하지 않은 APP/PS1 마우스의 뇌 내 $A\beta$ 수준과 양의 상관관계를 갖는 것이 밝혀졌다. 다른 말로, 말초 혈액 $A\beta$ 의 상승된 수준은 상승된 뇌 $A\beta$ 수준을 나타냈다. 따라서, 항체에 의해 유도된 말초 혈액 내(예를 들면, 혈청 또는 혈장 샘플 내) $A\beta$ 수준을 측정하는 것은 AD의 모든 질환 단계에서 뇌 $A\beta$ 수준을 예측하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 혁신적인 접근법은 AD의 위험이 있는 환자를 위한 전임상적 진단으로서의 역할을 할 수 있고 중재 하의 AD 환자에서 $A\beta$ 병리의 상태를 모니터링하는데 도움이 될 수 있다. 기계론적인 연구로부터의 발견은 추가로 신경교 회생(rejuvenation) 및 증가된 별 아교 세포성 트랜스티레틴(astrocytic transthyretin)이, 적어도 부분적으로, 치료 및 조기 진단 둘 모두의 이중 효능에 기여한다는 것을 밝혔다. 하기 설명된 연구는 신규한 항체가 AD를 위한 치료진단(theranostic) 잠재성을 갖는다는 것을 시사한다.
- [0031] 대상체에서 AD를 진단하거나 AD 질환 단계를 결정하기 위해, 대상체에게 본원에 기재된 하나 이상의 항체를 투여한 후, 말초 혈액 $A\beta$ 수준을 결정할 수 있다. 결정된 수준은 대조군 수준(예를 들어, AD 또는 $A\beta$ 플라크가 없는 대상체에서 발견된 수준) 또는 더 이른 시점에 대상체에서 결정된 수준과 비교할 수 있다. 비교에 근거하여, 대상체가 AD를 갖는지의 여부 또는 AD의 중증도를 평가할 수 있다. 대상체에서 AD 치료의 효능을 모니터링하기 위해, 치료 시작 전에 및 치료 동안 하나 이상의 시점에, 본원에 기재된 방법을 사용하여, 대상체에서 말초 혈액 $A\beta$ 수준을 측정할 수 있다. 감소하는 말초 혈액 $A\beta$ 수준은 치료가 효과적임을 나타낸다.
- [0032] 본원에 기재된 임의의 항- $A\beta$ 항체는 다양한 투여 경로, 예를 들어, 정맥 내(intravenous), 관절 내(intraarticular), 결막(conjunctival), 두개 내(intracranial), 복강 내(intraperitoneal), 흉막 내(intrapleural), 근육 내(intramuscular), 척수강 내(intrathecal), 또는 피하(subcutaneous) 투여 경로에 적합한 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 수용액 또는 동결건조된 제형일 수 있다. 이는 약제학적으로 허용가능한 담체, 예를 들어, 완충제, 부형제, 안정화제, 또는 보존제를 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 항- $A\beta$ 항체와 함께 작동하는 다른 활성 성분, 예를 들어, 다른 치료제(therapeutic agent) 또는 보조제(adjutant)를 포함할 수 있다.
- [0033] 추가의 정교한 설명 없이, 당해 분야 기술자는 상기 상세한 설명을 기반으로 하여, 본 발명을 최대한 활용할 수 있다고 고려한다. 하기 구체적인 실시예는 단순히 예시적인 것으로 해석되어야 하며, 어떠한 방식으로든 본 개시

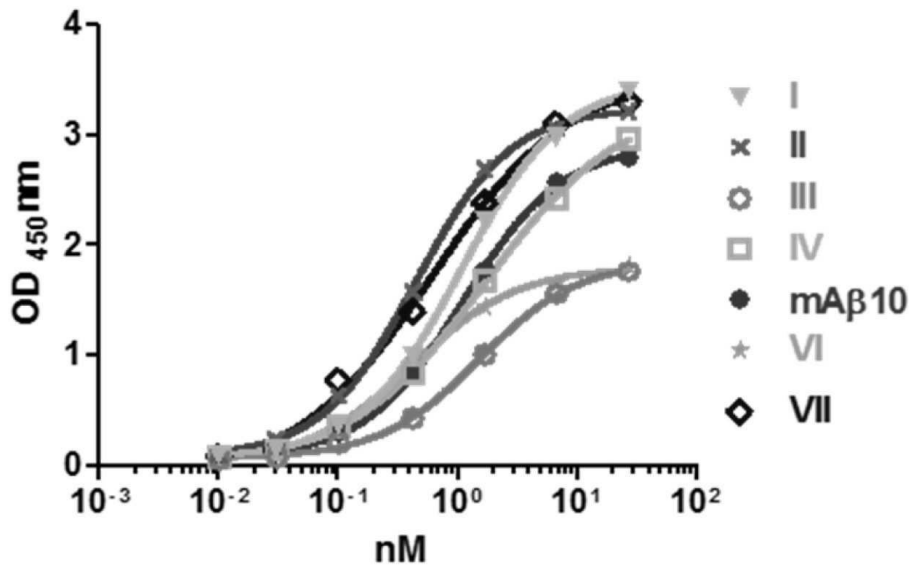
내용의 나머지를 제한하지 않는다. 본원에 인용된 모든 참고 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

- [0034] 실시예 1: 하이브리도마로부터 A β 에 대해 특이적인 항체의 7개의 클론의 생산.
- [0035] 하이브리도마를 생성하기 위해, 올리고머 A β (oA β)를 마우스 면역화를 위해 사용하였다. 합성 A β_{1-42} 를 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올 (HFIP)에 용해시킨 후 증발시켰다. 건조 막(dry membrane)을 1X PBS에 재용해시킨 후 원심분리하여 섬유(fibrillary) 및 응집된 A β 를 제거하였다. 제조된 oA β 올리고머를 상업적으로 이용가능한 A β 항체인 6E10을 사용하여 웨스턴 블롯으로 특성화하였다. 결과는 제조된 oA β 올리고머가 단량체, 이량체, 및 37 내지 250 kDa 범위의 분자량을 갖는 oA β 중 구조의 다양한 순서를 포함하는, A β 중의 혼합물을 구성하였다는 것을 나타냈다. 제조된 oA β 올리고머는 단클론 하이브리도마 생산을 위해 LTK Biolaboratories에 의해 면역화를 수행하기까지 -80°C에 저장하였다. 항체를 ELISA(도 1a) 및 면역조직화학(immunohistochemistry)(데이터 나타내지 않음)에 의해 A β 결합 친화도에 대해 분석하였다. 항체의 에피토프 맵핑(mapping)을 수행하였다. 도 1b 참조. A β 에 특이적인 항체를 분비하는 7개의 상이한 클론의 하이브리도마가 생성되었다. 결과는 이러한 항체가 모두 A β_{N3-10} 에서 유사한 결합 에피토프를 갖는 IgG 동형이었다는 것을 나타냈다. 하이브리도마 서열분석을 수행하여 각 단클론 항체의 전체 CDR 서열을 결정하였다. 동형 및 CDR 서열은 도 1c에 나타낸다.
- [0036] 실시예 2: 키메라 항체의 생성
- [0037] 마우스 IgG 가변 도메인을 인간 IgG1 골격에 삽입하여 키메라 항체를 생성하였다. Biacore에 의해 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 수행하여 7개의 키메라 항체의 A β 결합 친화도를 평가하였다. 도 2a 참조. 시험관 내 항체-항상된 소교 A β 접착을 수행하였다. 데이터는 모든 항체가 소교 A β 접착을 향상시킨 반면, 리드 항체가 검정 상에서 가장 높은 점수를 갖는 것으로 보임을 나타낸다. 도 2b 참조.
- [0038] 실시예 3: mA β -10의 인간화
- [0039] 리드 항체의 인간화된 버전(hzA-10)은 인간 IgG1 프레임워크(framework)를 사용하여 키메라 항체로부터 작제되었다. 빠른 단백질 지질 크로마토그래피(Fast protein liquid chromatography; FPCL)를 단백질 용해도의 분석을 위해 사용하였고(도 3a) A β 결합의 특징은 APP/PS1 마우스 뇌 절편(section) 상의 면역형광 조직화학(데이터 나타내지 않음), ELISA(도 3b), 및 SPR(도 3c)에 의해 검사하였다. 데이터는 hzA β -10이 우수한 A β 결합 친화도 및 매우 높은 단백질 용해도의 탁월한 특징을 나타내어, 세포주 개발에 적합함을 나타냈다.
- [0040] 실시예 4: 신규한 A β 항체는 또한 pE-A β 3-42를 인식한다
- [0041] N-말단 변형 피로-글루타메이트 A β (pE-A β_{3-42})는 고도로 응집하는 경향이 있고 A β 플라크 형성에 중요할 수 있다. 분자 동역학 모델링에서 예측된 바와 같이 이러한 항체의 결합 에피토프는 다양한 형태의 A β 중 및 pE-A β_{3-42} 를 특이적으로 인식하는 A β 펩타이드의 N-말단으로 맵핑(mapping)된다. 도 4a 참조. Biacore로부터의 데이터(도 4b) 및 ELISA(도 4c)는 리드 항체가 A β_{1-42} 및 pE-A β_{3-42} 를 표적화하였음을 확인하였으며, 이는 A β 제거에 더 효과적인 것임을 시사한다.
- [0042] 실시예 5: [124 I]mA β -10이 뇌 A β 를 검출하였다
- [0043] APP/PS1 유전자 삽입 마우스는 동형-표지된 항체([124 I]mA β -10)를 i.p.를 통해 제공받았고 PET/CT 분석되었다. 도 5에 나타낸 바와 같이, 결과는 mA β -10이 혈액-뇌 장벽을 통과하여 A β 플라크에 관여할 수 있음을 나타냈고, 이는 mA β -10이 뇌에서 A β 침전에 대한 진단 프로브로 개발될 수 있음을 시사한다.
- [0044] 실시예 6: 혈청 중 항체-유도된 A β 의 측정에 의한 조기 AD 진단
- [0045] 뇌 A β 의 혈액으로의 강력한 수송은 mA β -10 치료의 2개의 용량에 의해 유발되었고 상승하는 혈청 A β 수준은 A β 플라크를 보유한 및 A β 플라크를 보유하지 않은 APP/PS1 마우스에서 상응하는 A β 수준과 고도로 상관관계가 있었다. 도 6 참조. 혈액 샘플의 검사를 통해, 이러한 신규 항체를 사용하는 것이 질환의 다양한 단계에서 뇌 A β 의 양을 나타낼 수 있었고 혈청 A β 를 평가함으로써 A β 플라크 형성의 출현을 예측할 수 있었다. 추가로, 순환하는 항체가 감소함에 따라 혈청 A β 가 감소하였고, 이는 말초 A β 의 제거에서의 항체의 관여를 시사한다. 도 6 참조. 이러한 혁신적인 접근법은 AD의 위험이 있는 환자를 위한 또는 전임상 단계에서 조기 진단의 개발을 구현할 수 있으며 중재 하의 AD 환자에서 A β 병리의 상태를 모니터링하는 데 도움이 될 수 있다.

- [0046] 실시예 7: 전사체(transcriptome) 분석
- [0047] 해마의 NextGen 서열분석 RNA-seq 분석, 즉 전사체 분석을 수행하여 $mA\beta$ -10 주입 후 유전자 발현 프로파일을 검사하였다. 결과는 총 47,717개의 유전자가 증가된 또는 감소된 발현 수준을 나타냈음을 나타냈다. 도 7에 도시된 바와 같이, 유의한 상향조절(upregulation)을 갖는 많은 유전자가 AD에 이로운 것으로 보였지만, 독성 및 스트레스와 관련된 유전자는 하향조절되었다.
- [0048] 실시예 8: $hzA\beta$ -10을 사용한 치료는 APP/PS1 마우스에서 소교 세포를 회생시켰다.
- [0049] 공초점 영상화(confocal imaging)는 명백한 식세포 활성이 없는 좌절된(frustrated) 소교 세포의 존재가 노화된 APP/PS1 마우스에서 관찰된 반면, (17일의 기간 동안에서) 4개의 용량 동안 i.p. 주입을 통한 30 mg/kg 용량의 $hzA\beta$ -10을 사용한 치료가 기능적/분기된 소교 세포와 유사한 형태의 극적인 변화와 함께 Iba1 면역반응성을 상승시켰음을 나타냈다(데이터는 나타내지 않음). 이러한 결과는 $hzA\beta$ -10의 치료가 생체 내에서 소교 세포를 회생시켰고 $A\beta$ 플라크의 제거를 촉진하였음을 나타냈다.
- [0050] 실시예 9: $mA\beta$ -10을 사용한 치료는 APP/PS1 마우스에서 아교 세포성 TTR을 증가시켰고, 신경 기능을 개선시켰고, 아밀로이드 플라크를 감소시켰다
- [0051] 공초점 영상은 연령-매칭된 APP/PS1 마우스에서 2개의 용량 동안의 ip 주입을 통한 30 mg/kg의 $mA\beta$ -10을 사용한 치료가 아교 세포성 트랜스티레틴(TTR)의 수준을 증가시킨 반면, TTR의 낮은 풍부도(abundance)가 아교 세포에서 관찰되었음을 나타냈다(데이터는 나타내지 않음). 공동 국재화(co-localization) 데이터는 또한 아교 세포 엔드-피트(end-feet) 내 TTR의 국재화를 확인하였다(데이터는 나타내지 않음). 결과는 아교 세포 내 항체-유도된-TTR이 $mA\beta$ -10에 의해 유발된 $A\beta$ 유출에 관여할 수 있다는 것을 시사하였다. 놀랍게도, $mA\beta$ -10은 또한 APP/PS1의 해마에서 MAP2 및 PSD95의 면역반응성을 증가시켰고, 이는 $mA\beta$ -10이 신경 기능을 향상시켰다는 것을 시사한다(데이터는 나타내지 않음). 추가로, 1주 1회 39 주 동안의 $mA\beta$ -10을 사용한 치료가 APP/PS1 마우스에서 아밀로이드 플라크의 감소를 초래하였다(데이터는 나타내지 않음).
- [0052] 실시예 10: 아두카누맙과 리드 항체 사이의 비교
- [0053] 아두카누맙(Biogen에 의한 BIIB037)은 현재 AD 요법을 위한 III상 임상 시험 중에 있다. $hzA\beta$ -10의 CDR 서열 및 아두카누맙의 CDR 서열은 매우 낮은 동일성(identity)을 공유하였다. 도 8a 참조. 아두카누맙(Creative Biolabs으로부터 구입함)과 비교하여, 마우스 또는 인간 버전의 리드 항체는 올리고머 $A\beta$ ($oA\beta$) 및 응집된 $A\beta$ 에 대해 보다 강력한 친화도를 가졌다. 도 8b 참조. 응집된 $A\beta$ 에 대한 아두카누맙의 결합 선호도와 대조적으로, 리드 항체는 $A\beta$ 두 형태 모두에 대해 유사한 결합 친화도를 나타냈다. 도 8b 참조. 형광 조직화학 후 공초점 영상화를 사용하여 14 개월 연령의 APP/PS1 마우스의 뇌에서 $A\beta$ 플라크를 검출하였다. 도 8c 참조. 연속 절편을 두개의 항체 사이 비교를 위해 사용하였다(0.2 또는 1 mg/ml에서). 결과는 뇌 $A\beta$ 플라크를 검출하는데 있어서 $hzA\beta$ -10이 아두카누맙보다 더 민감하였다는 것을 나타냈다. 소교 $A\beta$ 식세포 작용을 24시간 동안의 가용성 또는 응집된 $A\beta$ -FITC의 치료 후 유세포 분석법(flow cytometry)에 의해 평가하였다. 결과는 $hzA\beta$ -10이 소교 $A\beta$ 식세포 작용을 향상시키는데 있어서 아두카누맙보다 더 잘 수행하였음을 나타냈다. 도 8d 참조.
- [0054] 기타 실시양태
- [0055] 본 명세서에 개시된 모든 특징은 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 명세서에 개시된 각각의 특징은 동일하거나, 동등하거나, 또는 유사한 목적을 제공하는 대안적인 특징에 의해 대체될 수 있다. 따라서, 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 개시된 각각의 특징은 일반적인 일련의 동등하거나 유사한 특징의 예시일 뿐이다.
- [0056] 상기 상세한 설명으로부터, 당해 분야 기술자는 본 발명의 본질적인 특징을 쉽게 확인할 수 있으며, 이의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않고, 다양한 용도 및 조건에 적응하기 위해 본 발명에 다양한 변경 및 변형을 가할 수 있다. 따라서, 기타 실시양태도 다음의 청구 범위 내에 있다.

도면

도면1a



도면1b

$A\beta_{1-42}$ DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA (서열번호: 28)

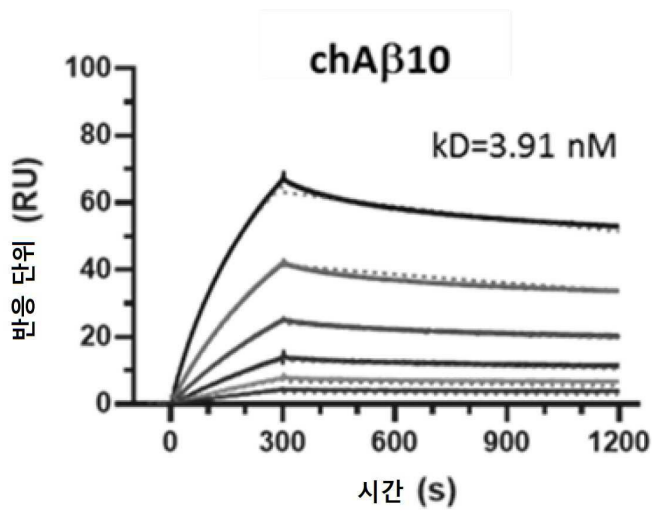
- 서열번호: 29 1. 비오틴 - DAEFRHDSGYGSG
- 서열번호: 30 2. 비오틴 - SGSGEFRHDSGYEV
- 서열번호: 31 3. 비오틴 - SGSGRHDSGYEVHH
- 서열번호: 32 4. 비오틴 - SGSGDSGYEVHHQK
- 서열번호: 33 5. 비오틴 - SGSGGYEVHHQKLV
- 서열번호: 34 6. 비오틴 - SGSGEVHHQKLVFF
- 서열번호: 35 7. 비오틴 - SGSGHHQKLVFFAE
- 서열번호: 36 8. 비오틴 - SGSG QKLVFFAEDV
- 서열번호: 37 9. 비오틴 - SGSG LVFFAEDVGS
- 서열번호: 38 10. 비오틴 - SGSG FFAEDVGSNK
- 서열번호: 39 11. 비오틴 - SGSG AEDVGSNKGAI
- 서열번호: 40 12. 비오틴 - SGSG DVGSNKGAIIG
- 서열번호: 41 13. 비오틴 - SGSG GSNKGAIIGLM
- 서열번호: 42 14. 비오틴 - SGSG NKGAIIGLMVG
- 서열번호: 43 15. 비오틴 - SGSG GAIIGLMVGGV
- 서열번호: 44 16. 비오틴 - SGSG IIGLMVGGVV
- 서열번호: 45 17. 비오틴 - SGSGGLMVGGVVIA

도면1c

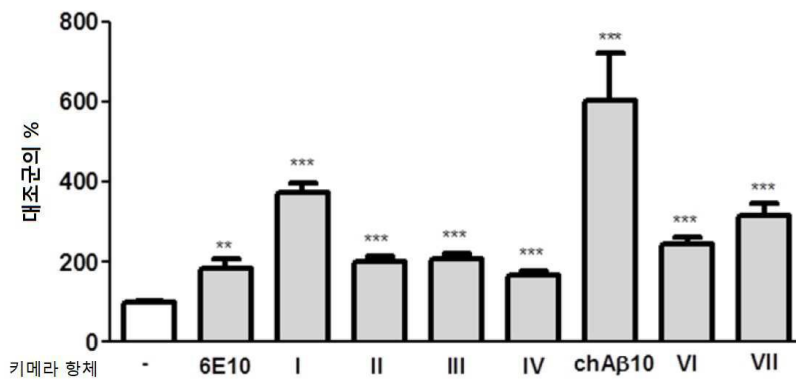
형체/동형	CDR-I1	CDR-I2	CDR-L3	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3
I/IgG2a	서열번호 : 1 CRSSQTIVHSNGNTYLE	서열번호 : 2 KYSNRFS	서열번호 : 3 FQSSHVPLT	서열번호 : 4 TSGMNVG	서열번호 : 5 HIWDDDDKYYNFSLSKS	서열번호 : 6 RRSIR--GSDYFDY
	서열번호 : 7 CRSSQSIVHSNGNTYLE	KYSNRFS	서열번호 : 8 FQSSLVPLT	서열번호 : 9 TSGMGVG	HIWDDDDKYYNFSLSKS	서열번호 : 10 RRALRNIVADAMDY
III/IgG3	CRSSQSIVHSNGNTYLE	KYSNRFS	FQSSHVPLT	서열번호 : 11 TSAVGVG	서열번호 : 12 HIWDDDDKRYNFSLSKS	서열번호 : 13 RRPYRYDYDAMDY
IV/IgG2b	서열번호 : 14 CRSSQNIVHSNGNTYLE	서열번호 : 15 TVSNRFS	FQSSHVPLT	서열번호 : 16 SSVLGVG	서열번호 : 17 HIWDDDDRRYNFSLSKS	서열번호 : 18 RRGKMGRLDAMDY
V (mAb-10)/IgG2a	CRSSQNIVHSNGNTYLE	TVSNRFS	FQSSHVPLT	SSVLGVG	서열번호 : 19 HIWDDDDRRYNFSLSKS	서열번호 : 20 RRGKMGRLDLDLF
VI/IgG2b	CRSSQSIVHSNGNTYLE	KYSNRFS	서열번호 : 21 FQSSRVPLT	TSGMGVG	서열번호 : 22 HIWDDDDKRYNFSLSKS	서열번호 : 23 RRSLK--WLDAMDY
VII/IgG1	CRSSQSIVHSNGNTYLE	KYSNRFS	서열번호 : 24 FQSSRVPLT	서열번호 : 25 TSGMGVG	서열번호 : 26 HIWDDDDKRYNFSLSKS	서열번호 : 27 RRRNW-VITDAMEY

도면2a

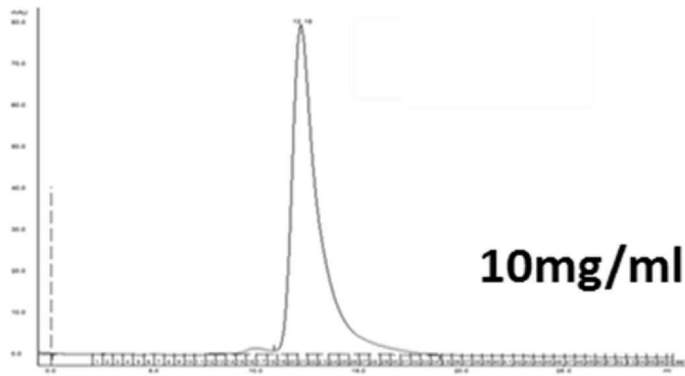
	ka(1/Ms)	Kd (1/s)	KD (nM)
I	1.7E+04	3.0E-04	17.25
II	6.3E+04	6.8E-04	10.87
III	9.8E+04	2.5E-04	2.56
IV	1.3E+05	4.9E-04	3.84
chAβ10	5.3E+04	2.1E-04	3.91
VI	5.4E+04	1.4E-04	2.63
VII	1.5E+05	8.4E-05	0.55



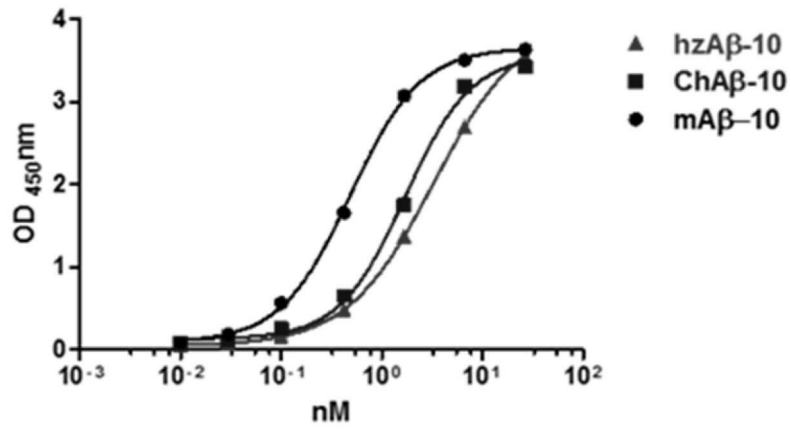
도면2b



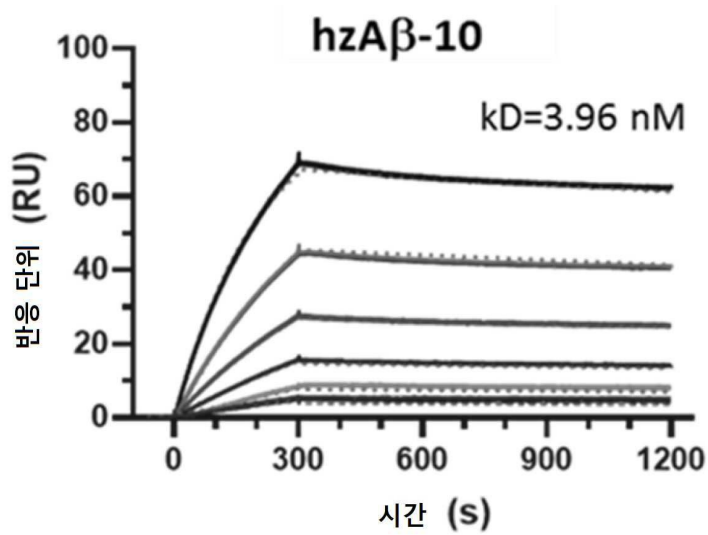
도면3a



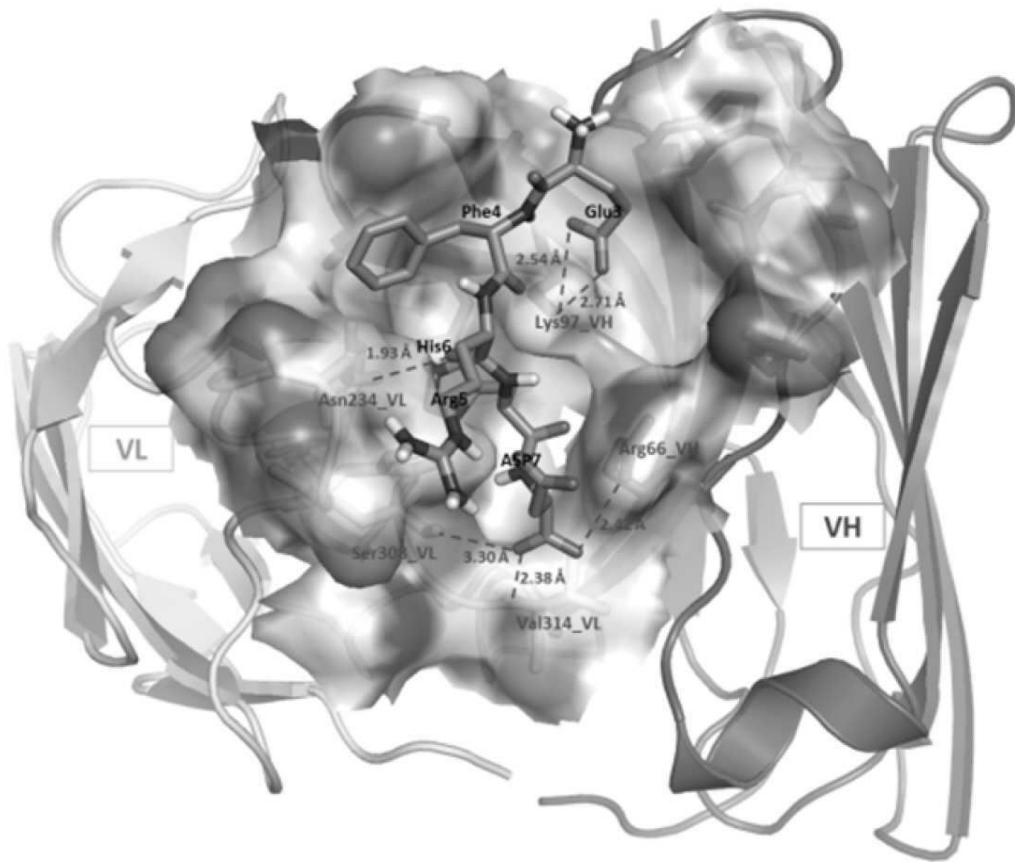
도면3b



도면3c



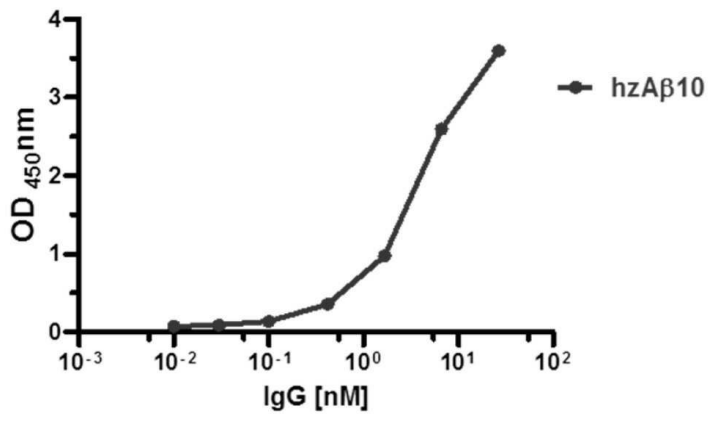
도면4a



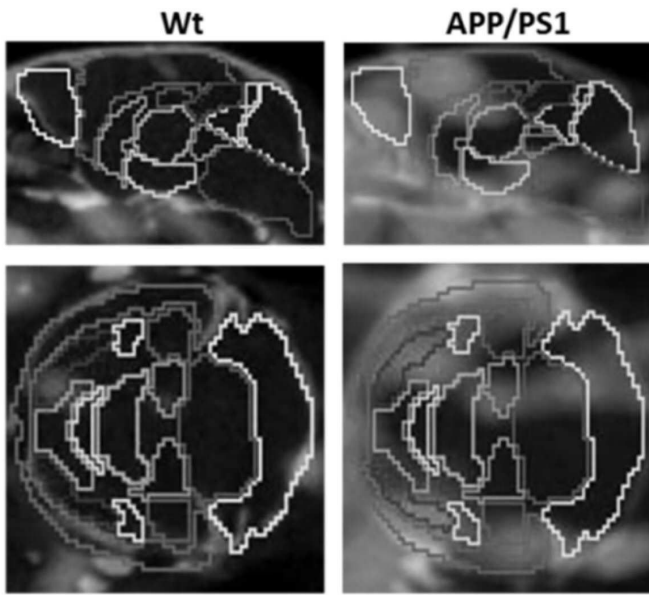
도면4b

		Ka	kd	KD (nM)
pE-Aβ ₃₋₄₂	mAβ-10	3.7E+04	5.2E-04	14.22
	chAβ-10	2.5E+04	8.3E-04	32.59
	hzAβ-10	1.7E+04	7.6E-04	44.70
Aβ ₁₋₄₂	mAβ-10	8.7E+04	1.1E-04	1.29
	chAβ-10	5.3E+04	2.1E-04	3.91
	hzAβ-10	4.0E+04	1.6E-04	3.96

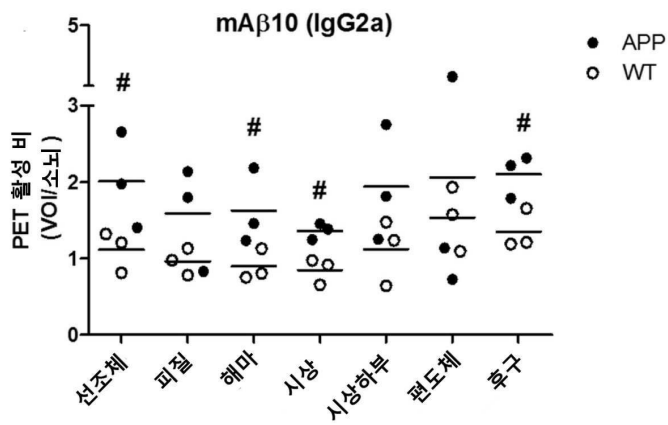
도면4c



도면5

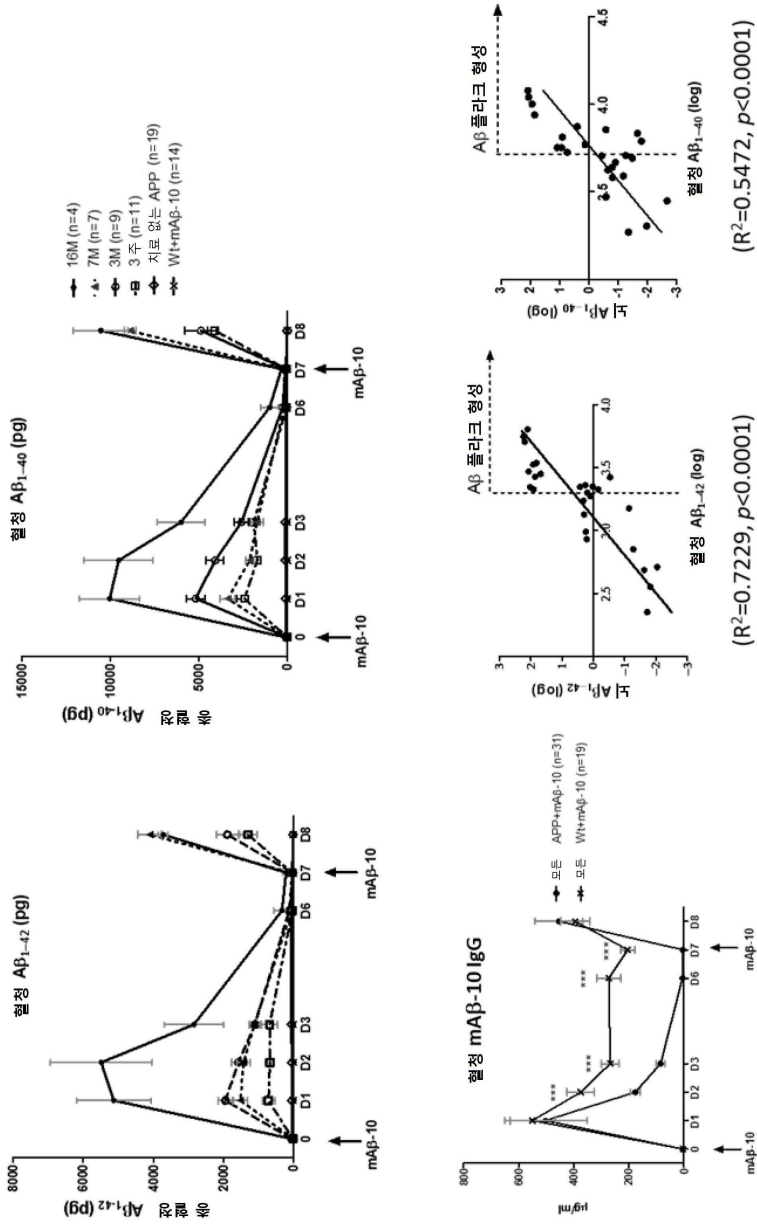


[¹²⁴I]mAβ-10의 ip 주입 96 시간 후



$p < 0.05$, Adj. 전체 뇌의 경우 $p < 0.001$

도면6



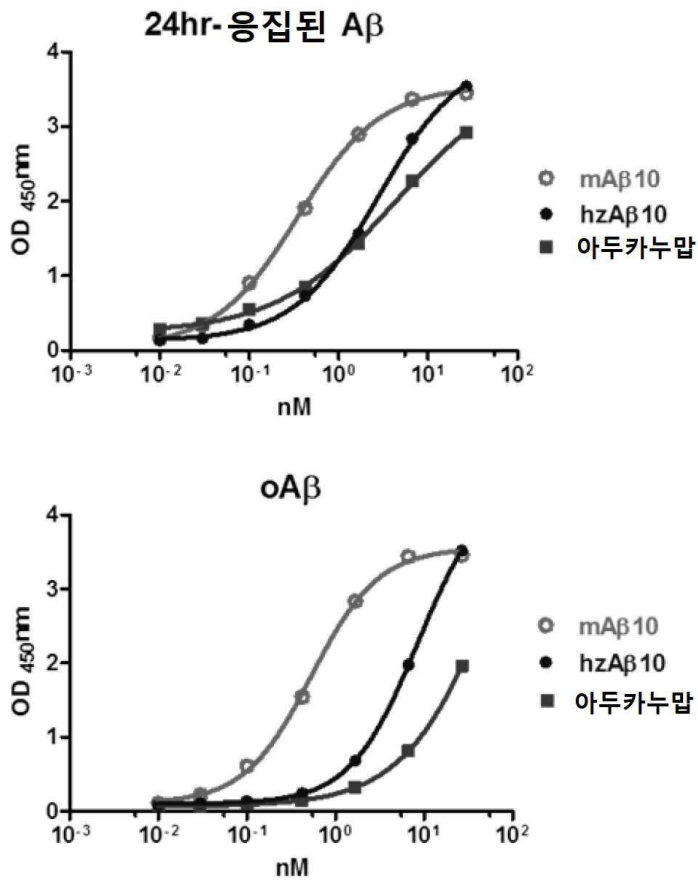
도면7

유전자 발현 (FPKM 비): mAβ-10 vs 대조군	
기능	Aβ-분해 효소
	Aβ 유출을 위한 결합 단백질
	물 채널(channel)
	항-노화 단백질
	Wnt 신호전달 활성인자
	성장 인자
감수	단백질 매개 Aβ 독성
	스트레스 단백질
	인지 결함을 유도하는 단백질
	식세포 작용을 억제하는 수용체

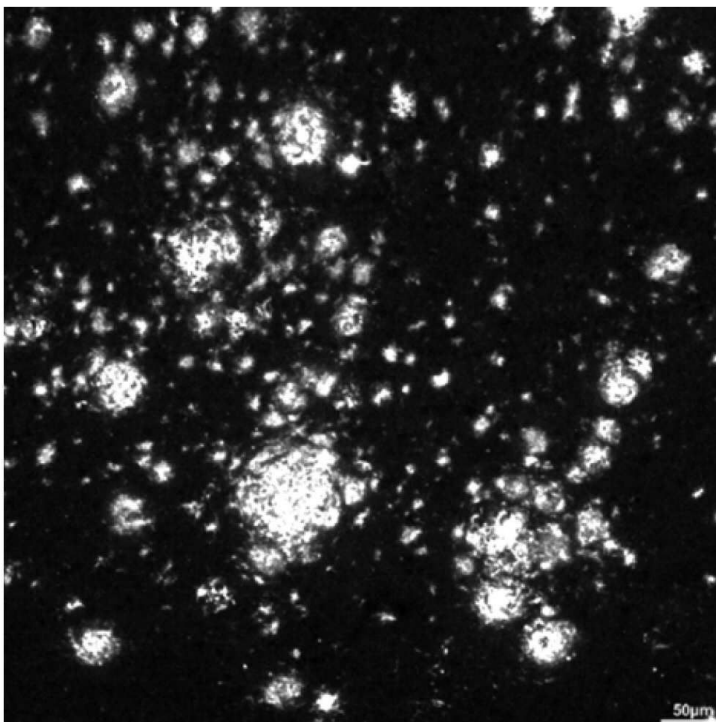
도면8a

CDR-H (평균 %)	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L (평균 %)	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3
27.4	28.6	25.0	28.6	34.8	31.3	28.6	44.4

도면8b

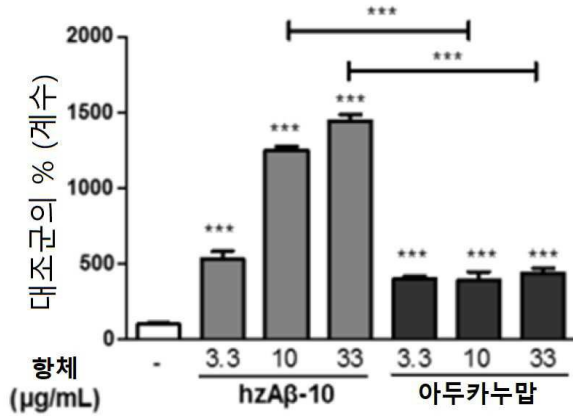


도면8c

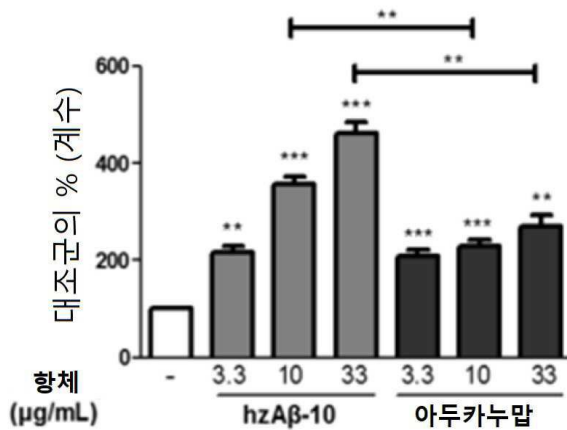


도면8d

가용성 Aβ₁₋₄₂-FITC



응집된 Aβ₁₋₄₂-FITC



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> National Health Research Institutes

<120> ANTI-Abeta ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> IPA201487-US

<150> US 62/678,080

<151> 2018-05-30

<160> 45

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L1

<400> 1

Cys Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu

1 5 10 15

Glu

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L2

<400> 2

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L3

<400> 3

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H1

<400> 4

Thr Ser Gly Met Asn Val Gly

1 5

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H2

<400>

> 5

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mAb I CDR-H3

<400> 6

Arg Arg Ser Ile Arg Gly Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L1

<400> 7

Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu

1 5 10 15

Glu

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L3

<400> 8

Phe Gln Gly Ser Leu Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H1

<400> 9

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 10

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mAb II CDR-H3

<400> 10

Arg Arg Ala Leu Arg Asn Val Val Ala Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H1

<400> 11

Thr Ser Ala Val Gly Val Ser

1 5

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H2

<400> 12

His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 13

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mAb III CDR-H3

<400> 13

Arg Arg Pro Tyr Tyr Arg Tyr Asp Val Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L1

<400> 14

Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu

1 5 10 15

Glu

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L2

<400> 15

Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H1

<400> 16

Ser Ser Val Leu Gly Val Ser

1 5

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H2

<400> 17

His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Arg Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mAb IV CDR-H3

<400> 18

Arg Arg Gly Lys Met Gly Arg Gly Leu Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H2

<400> 19

His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Arg Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser

1 5 10 15

<210> 20

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mAb V CDR-H3

<400> 20

Arg Arg Gly Lys Met Gly Arg Gly Leu Asp Ala Leu Asp Phe

1 5 10

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L3

<400> 21

Phe Gln Gly Ser Arg Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 22

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H2

<400> 22

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Phe Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mAb VI CDR-H3

<400> 23

Arg Arg Ser Leu Lys Trp Leu Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L3

<400> 24

Phe Gln Ser Ser Arg Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H1

<400> 25

Thr Ser Gly Met Gly Val Ser

1 5

<210> 26

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H2

<400> 26

His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 27

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mAb VII CDR-H3

<400> 27

Arg Arg Arg Asn Trp Val Ile Thr Asp Ala Met Glu Tyr

1 5 10

<210> 28

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Abeta 1-42

<400> 28

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys

1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile

20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala

35 40

<210> 29

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> BIOTIN
 <400> 29

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Gly Ser Gly
 1 5 10

<210> 30

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> BIOTIN

<400> 30

Ser Gly Ser Gly Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val

1 5 10

<210> 31

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> BIOTIN

<400> 31

Ser Gly Ser Gly Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His

1 5 10

<210> 32

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> BIOTIN

<400> 32

Ser Gly Ser Gly Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys

1 5 10

<210> 33

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> BIOTIN

<400> 33

Ser Gly Ser Gly Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val

1 5 10

<210> 34

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> BIOTIN

<400> 34

Ser Gly Ser Gly Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe

1 5 10

<210> 35

<211> 14

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> BIOTIN
 <400> 35
 Ser Gly Ser Gly His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu

1 5 10
 <210> 36
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> BIOTIN
 <400> 36
 Ser Gly Ser Gly Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val

1 5 10
 <210> 37
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> BIOTIN
 <400> 37
 Ser Gly Ser Gly Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser

1 5 10
 <210> 38
 <211> 14

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> BIOTIN
 <400> 38
 Ser Gly Ser Gly Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys
 1 5 10
 <210> 39
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> BIOTIN
 <400> 39
 Ser Gly Ser Gly Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala
 1 5 10
 <210> 40
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> BIOTIN
 <400> 40
 Ser Gly Ser Gly Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly
 1 5 10 15
 <210> 41
 <211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> BIOTIN
 <400> 41
 Ser Gly Ser Gly Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met
 1 5 10 15

<210> 42
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> BIOTIN
 <400> 42
 Ser Gly Ser Gly Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly
 1 5 10 15

<210> 43
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> BIOTIN
 <400> 43
 Ser Gly Ser Gly Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val
 1 5 10 15

<210> 44
 <211> 14
 <212> PRT

```

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223>
> BIOTIN
<400> 44
Ser Gly Ser Gly Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
1           5           10
<210> 45
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> BIOTIN
<400> 45
Ser Gly Ser Gly Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
1           5           10

```