

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-547993

(P2022-547993A)

(43)公表日 令和4年11月16日(2022.11.16)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13		4 B 0 6 4
C 0 7 K	16/18 (2006.01)	C 0 7 K	16/18	Z N A	4 B 0 6 5
C 1 2 N	15/63 (2006.01)	C 1 2 N	15/63	Z	4 C 0 8 5
C 1 2 N	1/15 (2006.01)	C 1 2 N	1/15		4 H 0 4 5
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全104頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-515903(P2022-515903)	(71)出願人	519353651		
(86)(22)出願日	令和2年9月10日(2020.9.10)		エイシー イミュン ソシエテ アノニム		
(85)翻訳文提出日	令和4年5月10日(2022.5.10)		スイス ツェーハー 1 0 1 5 ローザン		
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/075420		ヌ イーピーエフエル イノベーション		
(87)国際公開番号	WO2021/048324		パーク ビルディング ビー		
(87)国際公開日	令和3年3月18日(2021.3.18)	(74)代理人	100145403		
(31)優先権主張番号	19196512.8		弁理士 山尾 憲人		
(32)優先日	令和1年9月10日(2019.9.10)	(74)代理人	100122301		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 富田 憲史		
(31)優先権主張番号	20184340.6	(74)代理人	100157956		
(32)優先日	令和2年7月6日(2020.7.6)		弁理士 稲井 史生		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100170520		
			弁理士 笹倉 真奈美		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100221545		
	最終頁に続く		弁理士 白江 雄介		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 診断のための新規分子

(57)【要約】

本発明は、新規のアミロイドベータ（Aベータ）結合分子、特にアミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントならびに／あるいはその使用に関する。提供される分子はまた、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気に対する素因を決定し、疾患または病気の残存病変をモニターし、またはこのような疾患または病気に罹っている患者の一定の薬剤による治療に対する反応性を予測するために使用することができる。よって、本発明は、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用することができる新規分子に関する。サンドイッチイムノアッセイは、捕捉および検出アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントに基づきうるものであって、前記捕捉もしくは検出抗体またはその抗原結合フラグメントのうちの1つまたはいずれかが、可溶性アミロイド前駆タンパク質（A P P）に対して交差反応性を示さないものである。もう一方のアミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、可溶性A P Pに対するアッセイの特異性を損なうことなく、可溶性アミロイド前駆タンパク質（A P P）に対して交差反応性を示す。

【選択図】なし

【請求項 1】

l) 配列番号 141 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 142 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 133 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 137 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 ;

50

m) 配列番号 151 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 152 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 153 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 155 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 156 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 157 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 ;

n) 配列番号 161 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 162 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 163 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 165 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 166 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 167 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 ;

o) 配列番号 171 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 172 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 173 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 175 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 156 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 157 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 ;

p) 配列番号 181 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 182 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 183 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 95 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 96 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 187 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 ; あるいは

q) 配列番号 181 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 182 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 183 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 195 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 196 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 197 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3

を含む、アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 2】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、

a) 配列番号 10 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) あるいは配列番号 10 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ;

b) 配列番号 30 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) あるいは配列番号 30 のアミノ酸配列に対して少なくとも 91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ;

c) 配列番号 40 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) あるいは配列番号 40 のアミノ酸配列に対して少なくとも 93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ;

d) 配列番号 60 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) あるいは配列番号 60 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98 % または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ;

e) 配列番号 70 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) あるいは配列番号 70 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98 % または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ;

f) 配列番号 80 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) あるいは配列番号 80 のアミノ酸配列に対して少なくとも 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ;

g) 配列番号 90 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) あるいは配列番号 90 のアミノ酸配列 90 に対して少なくとも 97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ;

h) 配列番号 100 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) あるいは配列番号 100 のアミノ酸配列に対して少なくとも 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ;

i) 配列番号 110 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) あるいは配列番号 110 のアミノ酸配列に対して少なくとも 97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ;

j) 配列番号 120 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) あるいは配列番号 120 のアミノ酸配列に対して少なくとも 95 %、96 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一

10

20

30

40

50

性を有する重鎖可変領域（VH）；

k) 配列番号130の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号130のアミノ酸配列に対して少なくとも94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；

l) 配列番号140の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号140のアミノ酸配列に対して少なくとも96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；

m) 配列番号150の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号150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%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；

n) 配列番号160の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号160のアミノ酸配列に対して少なくとも97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；

o) 配列番号170の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号170のアミノ酸配列に対して少なくとも92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；あるいは

p) 配列番号180の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号180のアミノ酸配列に対して少なくとも94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）

を含む、請求項1に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項3】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、

a) 配列番号10の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号10のアミノ酸配列に対して少なくとも96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号14の配列を含む軽鎖可変領域（VL）；

b) 配列番号30の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号30のアミノ酸配列に対して少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号34の配列を含む軽鎖可変領域（VL）あるいは配列番号34のアミノ酸配列に対して少なくとも96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域（VL）；

c) 配列番号40の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号40のアミノ酸配列に対して少なくとも93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号44の配列を含む軽鎖可変領域（VL）あるいは配列番号44のアミノ酸配列に対して少なくとも97%、98%、または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域（VL）；

d) 配列番号60の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号60のアミノ酸配列に対して少なくとも98%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号64の配列を含む軽鎖可変領域（VL）あるいは配列番号64のアミノ酸配列に対して少なくとも98%または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域（VL）；

e) 配列番号70の配列を含む重鎖可変領域（VH）または配列番号70のアミノ酸配列に対して少なくとも98%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号74の配列を含む軽鎖可変領域（VL）または配列番号74のアミノ酸配列に対して少なくとも99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域（VL）；あるいは配列番号80の配列を含む重鎖可変領域（VH）または配列番号80のアミノ酸配列に対して少なくとも99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号84の配列を含む軽鎖可変領域（VL）；

f) 配列番号90の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号90のアミノ酸配列に対して少なくとも97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域

10

20

30

40

50

域（VH）；ならびに配列番号94の配列を含む軽鎖可変領域（VL）あるいは配列番号94のアミノ酸配列に対して少なくとも98%または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域（VL）；

g）配列番号100の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号100のアミノ酸配列に対して少なくとも99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号104の配列を含む軽鎖可変領域（VL）；

h）配列番号110の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号110のアミノ酸配列に対して少なくとも97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号114の配列を含む軽鎖可変領域（VL）あるいは配列番号114のアミノ酸配列に対して少なくとも98%または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域（VL）；

10

i）配列番号120の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号120のアミノ酸配列に対して少なくとも95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号124の配列を含む軽鎖可変領域（VL）あるいは配列番号124のアミノ酸配列に対して少なくとも99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域（VL）；

j）配列番号130の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号130のアミノ酸配列に対して少なくとも94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号134の配列を含む軽鎖可変領域（VL）；

20

k）配列番号140の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号140のアミノ酸配列に対して少なくとも96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号144の配列を含む軽鎖可変領域（VL）；

l）配列番号150の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号150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%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号154の配列を含む軽鎖可変領域（VL）あるいは配列番号154のアミノ酸配列に対して少なくとも98%または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域（VL）；

m）配列番号160の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号160のアミノ酸配列に対して少なくとも97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号164の配列を含む軽鎖可変領域（VL）あるいは配列番号164のアミノ酸配列に対して少なくとも99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域（VL）；

30

n）配列番号170の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号170のアミノ酸配列に対して少なくとも92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号174の配列を含む軽鎖可変領域（VL）；

o）配列番号180の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号180のアミノ酸配列に対して少なくとも94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号184の配列を含む軽鎖可変領域（VL）；あるいは

40

p）配列番号180の配列を含む重鎖可変領域（VH）あるいは配列番号180のアミノ酸配列に対して少なくとも94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号194の配列を含む軽鎖可変領域（VL）

を含む、請求項1または2に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項4】

前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、

a）配列番号10の配列を含む重鎖可変領域（VH）および配列番号14の配列を含む

50

軽鎖可変領域（V L）；

b）配列番号 3 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 3 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；

c）配列番号 4 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 4 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；

d）配列番号 6 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 6 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；

e）配列番号 7 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 7 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；

f）配列番号 8 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 8 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）； 10

g）配列番号 9 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 9 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；

h）配列番号 1 0 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 1 0 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；

i）配列番号 1 1 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 1 1 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；

j）配列番号 1 2 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 1 2 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；

k）配列番号 1 3 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 1 3 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）； 20

l）配列番号 1 4 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 1 4 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；

m）配列番号 1 5 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 1 5 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；

n）配列番号 1 6 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 1 6 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；

o）配列番号 1 7 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 1 7 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；

p）配列番号 1 8 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 1 8 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；あるいは 30

q）配列番号 1 8 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 1 9 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）

を含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 5】

前記抗体が、

a）配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む重鎖（H C）および配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖（L C）；

b）配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む重鎖（H C）および配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖（L C）； 40

c）配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む重鎖（H C）および配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む軽鎖（L C）；

d）配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む重鎖（H C）および配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖（L C）；

e）配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む重鎖（H C）および配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖（L C）；

f）配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む重鎖（H C）および配列番号 4 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖（L C）；

g）配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む重鎖（H C）および配列番号 5 1 のアミノ酸配 50

列を含む軽鎖（ＬＣ）；

h) 配列番号５６のアミノ酸配列を含む重鎖（ＨＣ）および配列番号５７のアミノ酸配列を含む軽鎖（ＬＣ）；あるいは

i) 配列番号５８のアミノ酸配列を含む重鎖（ＨＣ）および配列番号５９のアミノ酸配列を含む軽鎖（ＬＣ）

を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項６】

アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合し、または前記アミロイドベータペプチドまたは種を捕捉する、請求項１～５のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項７】

配列番号１のアミノ酸残基１～５（配列番号７）、１～８（配列番号２）、１７～２３（配列番号９）、２２～３５（配列番号２９）または２６～３４（配列番号８）内のエピートープ、あるいは非ヒトアミロイドベータにおける同等のエピートープに結合する、請求項１～６のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項８】

マウス、キメラ、ヒト化またはヒト抗体、あるいはその抗原結合フラグメントである、請求項１～７のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項９】

I g M、I g G １、I g G ２、I g G ２ a、I g G ２ b、I g G ３またはI g G ４抗体、あるいはこれらの抗原結合フラグメントである、請求項１～８のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項１０】

別の分子、特に検出可能な標識にコンジュゲートされている、請求項１～９のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項１１】

対象におけるアミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用するための、請求項１～１０のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項１２】

生物学的試料中のアミロイドベータの検出に使用するための、請求項１～１１のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項１３】

前記生物学的試料が、体液試料または緩衝液である、請求項１２に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項１４】

前記体液試料が、唾液、尿、鼻分泌物、血液（全血、血漿および血清、好ましくは血漿を含む）、脳および／またはＣＳＦ試料、脳および／またはＩＳＦ試料、より具体的には、血液、脳、ＣＳＦおよび／またはＩＳＦ試料である、体液試料中のアミロイドベータの検出に使用するための、請求項１～１３のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項１５】

前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、アルツハイマー病（ＡＤ）、軽度認知障害（ＭＣＩ）、ダウン症候群（ＤＳ）、ダウン症候群関連アルツハイマー病、心アミロイドーシス、脳アミロイド血管症（ＣＡＡ）、多発性硬化症、パーキンソン病、パーキンソン病認知症（ＰＤＤ）、レビー小体病、ＡＬＳ（筋萎縮性側索硬化症）、成

10

20

30

40

50

人発症型糖尿病、封入体筋炎（IBM）、眼アミロイドーシス、緑内障、黄斑変性症、格子状ジストロフィー、視神経炎、筋強直性ジストロフィー、および肝障害もしくは肝不全からなる群から選択される、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用するための、請求項１～１４のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項１６】

前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、アルツハイマー病（AD）、ダウン症候群（DS）、ダウン症候群関連のアルツハイマー病、脳アミロイド血管症（CAA）、筋強直性ジストロフィー、またはレビー小体病である、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用するための、請求項１～１５のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

10

【請求項１７】

前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、アルツハイマー病（AD）である、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用するための、請求項１～１６のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項１８】

前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、ダウン症候群（DS）である、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用するための、請求項１～１６のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

20

【請求項１９】

前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、ダウン症候群関連アルツハイマー病である、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用するための、請求項１～１６のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項２０】

対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するための方法であって、前記試料を、請求項１～１９のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントと接触させ、次いで前記抗体またはその抗原結合フラグメントの結合を検出して、前記試料中のアミロイドベータを検出することを含む、方法。

30

【請求項２１】

対象から取得された試料中のアミロイドベータを定量化するための方法であって、前記試料を、請求項１～１９のいずれか１項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントと接触させ、次いで前記抗体またはその抗原結合フラグメントのアミロイドベータへの結合レベルに基づいて試料中のアミロイドベータを定量化することを含む、方法。

【請求項２２】

請求項２０または２１に記載の方法を実施することを含む、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を診断するための方法であって、健常な対象に基づく対照レベルと比較して前記試料中のアミロイドベータの高いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を示す、方法。

40

【請求項２３】

請求項２０または２１に記載の方法を実施することを含む、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を診断するための方法であって、疾患のある対照レベルと比較して前記試料中のアミロイドベータの同一または高いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を示す、方法。

【請求項２４】

アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を分類するための方法であって、

50

- a. 請求項 2 2 および／または 2 3 に記載の方法を実施し、
- b. アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を分類することを含む、方法。

【請求項 2 5】

対象からの試料を用いて、2 つまたはそれ以上の時点においてアミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気をモニターするための方法であって、前記試料を、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントと接触させることを含み、

a. 1 つまたはそれ以上の前の試料と比較して後の試料におけるアミロイドベータの高いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の進行の指標であり、

b. 1 つまたはそれ以上の前の試料と比較して後の試料におけるアミロイドベータの低いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の退縮を示し、ならびに／あるいは

c. 1 つまたはそれ以上の前の試料と比較して後の試料におけるアミロイドベータのレベルに有意な変化がないことが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の進行がないことを示す、方法。

【請求項 2 6】

アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療のための治療法を選択するための方法であって、前記治療法による治療の前後に採取された試料を、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントと接触させることを含み、

a. 治療前に採取された前記試料と比較して治療後に採取された前記試料中のアミロイドベータの低いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療の成功を示し、それにより前記治療法が治療のために選択され、

b. 治療前に採取された前記試料と比較して治療後に採取された前記試料中のアミロイドベータのレベルの有意な変化がないことが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療の成功を示し、それにより前記治療法が治療のために選択され、

c. 治療前に採取された前記試料と比較して、治療中に採取された試料間のアミロイドベータのレベルの増加率の低下が、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療の成功を示し、それにより前記治療法が治療のために選択され、

d. 治療前に採取された前記試料と比較して治療後に採取された前記試料中のアミロイドベータの高いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療の失敗を示し、それにより前記治療法が治療のために選択されず、あるいは

e. 治療前に採取された前記試料と比較して、治療中に採取された試料間のアミロイドベータのレベルの増加率が低下しないことが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療の失敗を示し、それにより前記治療法が治療のために選択されない、方法。

【請求項 2 7】

アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の候補治療法を評価するための方法であって、1 人またはそれ以上の対象の治療後、1 人またはそれ以上の治療された対象からの試料を、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメントと接触させることを含み、前記治療法で治療されていない対象からの対応する試料のレベルと比較して、前記試料中のアミロイドベータの低いレベルが、アミロイドに関連する疾患、障害および／または病気の治療の成功を示す、方法。

【請求項 2 8】

候補治療法の有効性を一定期間モニターするために、治療群とプラセボ群との間の一致した試料において複数の時点で行われる、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

1 人またはそれ以上の治療された対象および前記治療法で治療されていない対象からの

10

20

30

40

50

試料を、前記治療法またはプラセボそれぞれの治療前に、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメントと接触させて、アミロイドベータの基礎レベルを決定することを含む、請求項 27 または 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気が、アルツハイマー病（AD）、軽度認知障害（MCI）、ダウン症候群（DS）、ダウン症候群関連アルツハイマー病、心アミロイドーシス、脳アミロイド血管症（CAA）、多発性硬化症、パーキンソン病、パーキンソン病認知症（PDD）、レビー小体病、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、成人発症型糖尿病、封入体筋炎（IBM）、眼アミロイドーシス、緑内障、黄斑変性症、格子状ジストロフィー、視神経炎、筋強直性ジストロフィー、および肝障害もしくは肝不全からなる群から選択される、請求項 20～29 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 31】

前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、アルツハイマー病（AD）、ダウン症候群（DS）、ダウン症候群関連アルツハイマー病、脳アミロイド血管症（CAA）、筋強直性ジストロフィー、またはレビー小体病である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、アルツハイマー病（AD）である、請求項 30 または 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、ダウン症候群（DS）である、請求項 30 または 31 に記載の方法。

20

【請求項 34】

請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む、診断用組成物。

【請求項 35】

請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする核酸。

【請求項 36】

配列番号 18、配列番号 19、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、配列番号 55、配列番号 68、配列番号 69、配列番号 78、配列番号 79、配列番号 88、配列番号 89、配列番号 98、配列番号 99、配列番号 108、配列番号 109、配列番号 118、配列番号 119、配列番号 128、配列番号 129、配列番号 138、配列番号 139、配列番号 148、配列番号 149、配列番号 158、配列番号 159、配列番号 168、配列番号 169、配列番号 178、配列番号 179、配列番号 188、配列番号 189、または配列番号 199 で提供されるヌクレオチド配列を含む核酸。

30

【請求項 37】

請求項 35 または 36 に記載の核酸を含む、組換えベクター。

【請求項 38】

請求項 35 または 36 に記載の核酸および／または請求項 37 に記載の組換えベクターを含む、宿主細胞。

40

【請求項 39】

請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載のアミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントを発現する、単離された宿主細胞。

【請求項 40】

アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを生成するための方法であって、

a. アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを生成するのに適した条件下で請求項 38 または 39 に記載の宿主細胞を培養し、次いで

b. アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを回収する

50

工程を含む、方法。

【請求項 4 1】

請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントおよび容器を含む、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気を診断するためのキット、あるいは請求項 20～33 のいずれか 1 項に記載の方法で使用するためのキット。

【請求項 4 2】

特に分析ツールまたは参照分子としての研究使用のための、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 4 3】

インビトロまたはインビボにおけるプラークを含むアミロイドベータ凝集体の検出に使用するための、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 4 4】

脳組織における組織化学的検出に用いられる、請求項 4 3 に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 4 5】

請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の少なくとも 2 つのアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む、診断用組成物。

【請求項 4 6】

2 つのアミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントが、アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合し、または前記アミロイドベータペプチドまたは種を捕捉し、前記 2 つのアミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントの少なくとも 1 つが、可溶性 A P P アルファに対して交差反応性を示さない、請求項 4 5 に記載の診断用組成物。

【請求項 4 7】

2 つのアミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントを含む診断用組成物であって、請求項 1～19 に記載の第 1 のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、請求項 1～19 に記載の抗体ではない第 2 のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む、診断用組成物。

【請求項 4 8】

請求項 4 6 または 4 7 に記載の少なくとも 2 つのアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む診断用組成物であって、前記アミロイドベータ結合抗体または抗原の少なくとも 1 つまたは 2 つが、

a) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 ;

b) 配列番号 31 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 37 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 ; ならびに／あるいは

c) 配列番号 151 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 152 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 153 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 155 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 156 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 157 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3

から選択される、診断用組成物。

【請求項 49】

請求項 46 または 47 に記載の少なくとも 2 つのアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む診断用組成物であって、前記アミロイドベータ結合抗体または抗原の少なくとも 1 つまたは 2 つが、

a) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 ; ならびに

b) 配列番号 31 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 37 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3

から選択される、診断用組成物。

【請求項 50】

少なくとも 2 つのアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを含む免疫アッセイで使用するための、

a) 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 ;

b) 配列番号 31 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 37 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 ; ならびに／あるいは

c) 配列番号 151 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 152 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 153 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 155 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 156 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 157 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3

から選択されるアミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメント。

【請求項 51】

対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するための方法であって、アミロイドベータを、第 1 のアミロイドベータ結合抗体またはそのフラグメントで捕捉する工程、次いで前記試料中の捕捉されたアミロイドベータを、第 2 のアミロイドベータ結合抗体またはそのフラグメントで検出する工程を含み、

a) 各アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントが、請求項 1 ～ 19 に記載の抗体または抗原結合フラグメントから選択されるか、あるいは

b) 1 つが、請求項 1 ～ 19 に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントであり、もう 1 つが、請求項 1 ～ 19 に記載の抗体とは異なるアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントである、方法。

【請求項 52】

対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するための方法であって、アミロイドベータを、第 1 のアミロイドベータ結合抗体またはそのフラグメントで捕捉する工程、次いで前記試料中の捕捉されたアミロイドベータを、第 2 のアミロイドベータ結合抗体またはそのフラグメントで検出する工程を含み、前記第 1 および第 2 のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントが、請求項 1 ～ 19 から選択され、ならびに前記第 1 および第 2 の抗体またはその抗原結合フラグメントのうちの少なくとも 1 つが、可溶性 A P P アルファに対して交差反応性を示さない、方法。

【請求項 53】

対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するための方法であって、アミロイドベータを、第 1 のアミロイドベータ結合抗体またはそのフラグメントで捕捉する工程

10

20

30

40

50

、次いで前記試料中の捕捉されたアミロイドベータを、第2のアミロイドベータ結合抗体またはそのフラグメントで検出する工程を含み、

各アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントが、独立して、

a) 配列番号11のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号12のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号13のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号15のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号17のアミノ酸配列を含むVL-CDR3；

b) 配列番号31のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号32のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号33のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号35のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号36のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号37のアミノ酸配列を含むVL-CDR3；ならびに／あるいは

c) 配列番号151のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号152のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号153のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号155のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号156のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号157のアミノ酸配列を含むVL-CDR3

から選択される、方法。

【請求項54】

対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するための方法であって、アミロイドベータを、第1のアミロイドベータ結合抗体またはそのフラグメントで捕捉する工程、次いで前記試料中の捕捉されたアミロイドベータを、第2のアミロイドベータ結合抗体またはそのフラグメントで検出する工程を含み、

各アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントが、独立して、

a) 配列番号11のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号12のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号13のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号15のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号17のアミノ酸配列を含むVL-CDR3；ならびに

b) 配列番号31のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号32のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号33のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号35のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号36のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号37のアミノ酸配列を含むVL-CDR3

から選択される、方法。

【請求項55】

a. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合する第1のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、および

b. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合する第2のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント

を含む、診断用組成物であって、

前記第1および第2の抗体の少なくとも1つまたは両方が、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性を示さず、特に可溶性APPアルファに対して交差反応性を示さない、診断用組成物。

【請求項56】

可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性を示さず、特に可溶性APPアルファに対して交差反応性を示さない前記第1および第2の抗体またはその抗原結合フラグメントの少なくとも1つが、請求項1～19のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項55に記載の診断用組成物。

【請求項57】

可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性を示さず、特に可溶性APPアルファに対して交差反応性を示さない前記第1および第2の抗体またはその抗原

10

20

30

40

50

結合フラグメントが、

i . 配列番号 3 0 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) および配列番号 3 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) ; あるいは

i i . 配列番号 1 5 0 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) および配列番号 1 5 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L)

を含む、請求項 5 6 に記載の診断用組成物。

【請求項 5 8】

前記第 1 および第 2 の抗体またはその抗原結合フラグメントのうちの 1 つが、可溶性アミロイド前駆タンパク質 (A P P) に対して交差反応性 (低くてもよく、または高くてもよい) を示す、請求項 5 5 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の診断用組成物。

10

【請求項 5 9】

可溶性アミロイド前駆タンパク質 (A P P) に対して交差反応性 (低くてもよく、または高くてもよい) を示す前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 5 8 に記載の診断用組成物。

【請求項 6 0】

可溶性アミロイド前駆タンパク質 (A P P) に対して交差反応性 (低くてもよく、または高くてもよい) を示す前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、配列番号 1 0 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) および配列番号 1 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、請求項 5 9 に記載の診断用組成物。

20

【請求項 6 1】

対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するための方法であって、

a . アミロイドベータを、アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合するアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを用いて捕捉し、次いで

b . 捕捉されたアミロイドベータを、アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合し、可溶性アミロイド前駆タンパク質 (A P P) に対して交差反応性がないか、低いか、または高いこと、特に可溶性 A P P アルファに対して交差反応性がないか、低いか、または高いことを示すアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントで検出すること

30

を含み、
捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントのうちの少なくとも 1 つまたは両方が、可溶性アミロイド前駆タンパク質 (A P P) に対して交差反応性を示さず、特に可溶性 A P P アルファに対して交差反応性を示さない、方法。

【請求項 6 2】

可溶性アミロイド前駆タンパク質 (A P P) に対して交差反応性を示さず、特に可溶性 A P P アルファに対して交差反応性を示さない前記捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントのうちの少なくとも 1 つが、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

40

前記捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントのうちの 1 つが、可溶性アミロイド前駆タンパク質 (A P P) に対して交差反応性 (低くてもよく、または高くてもよい) を示す、請求項 6 1 または 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

可溶性アミロイド前駆タンパク質 (A P P) に対して交差反応性 (低くてもよく、または高くてもよい) を示す前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するためのキットであって、

50

a. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合する捕捉アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント；ならびに

b. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合する検出アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント

を含み、前記捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントのうちの少なくとも1つが、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性を示さず、特に可溶性APPアルファに対して交差反応性を示さない、キット。

【請求項66】

可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性を示さず、特に可溶性APPアルファに対して交差反応性を示さない前記捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントのうちの少なくとも1つが、請求項1～19のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項65に記載のキット。

【請求項67】

前記捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントのうちの1つが、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性（低くてもよく、または高くてもよい）を示す、請求項65または66に記載のキット。

【請求項68】

可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性（低くてもよく、または高くてもよい）を示す前記抗体またはその抗原結合フラグメントが、請求項1～19のいずれか1項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項67に記載のキット。

【請求項69】

前記試料が、体液試料であって、好ましくは、前記体液試料が、唾液、尿、鼻分泌物、血液（全血、血漿および血清、好ましくは血漿を含む）、脳および／またはCSF試料、脳および／またはISF試料、より具体的には、血液、脳、CSFおよび／またはISF試料である、請求項20～33、51～54または61～64のいずれか1項に記載の方法、あるいは請求項65～68のいずれか1項に記載のキット。

【請求項70】

試料、特に体液試料をさらに含み、好ましくは、前記体液試料が、唾液、尿、鼻分泌物、血液（全血、血漿および血清、好ましくは血漿を含む）、脳および／またはCSF試料、脳および／またはISF試料、より具体的には、血液、脳、CSFおよび／またはISF試料である、請求項45～49または55～60のいずれか1項に記載の診断用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規アミロイドベータ（Aベータ、Aベータ、Aβ）結合分子、特にアミロイドベータ抗体もしくはその抗原結合フラグメントおよび／またはその使用に関する。提供される分子はまた、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気に対する素因を決定し、疾患または病気の残存病変をモニターし、またはこのような疾患または病気に罹っている患者の一定の薬剤による治療に対する反応性を予測するために使用することができる。よって、本発明は、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用することができる新規分子に関する。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病（AD）は、世界中において推定1,500万人で85歳以上の人口の40%が罹患している、高齢者の認知症の最も一般的な原因である。この病気は、患者が総合的に能力を失いつつ、記憶、発話、運動の進行性の喪失を特徴とし、最終的には死

10

20

30

40

50

に至る。ADは、この病気を患っている人だけでなく、その家族、友人、介護者にも大きな打撃を与える。

【0003】

今日、治療法は、ADの症状とその様々な段階を制御することに注目している。現在利用可能なAD治療の選択肢は、AD症状が一定期間悪化することを遅らせるのに役立つ。しかしながら、これらの医療が病気の根本的な進行に何らかの影響を与えるという証拠はない。現在利用可能なADの治療法はなく、それゆえ早期のAD治療が必要である。現在利用可能な疾患修飾治療の選択肢がないため、早期診断のための優れたバイオマーカーの必要性がこれまでになく不可欠である。ADの単一の最も顕著で初期の生化学的特徴は、脳内の細胞外アミロイドベータ ($A\beta$) プラークの形成であり (Calderon-Garciduenas & #38; Duyckaerts, 2017)、主に42アミノ酸型の $A\beta$ を含む。 $A\beta$ プラークは、39~43アミノ酸長の $A\beta$ ペプチド (アミロイド前駆タンパク質 (APP) の切断から生じる) によって形成され、これは、その天然の非病理学的形態においてランダムコイル立体構造になっている。病的状態への移行中に、それは主に β シートの二次構造に変化し、自発的に凝集して不溶性の沈着物になる。ADの発症における $A\beta$ の正確な役割はまだ議論されているとしても、可溶性 $A\beta$ オリゴマーがシナプスの構造と機能を損ない、最小のシナプス毒性種が二量体または小さな可溶性多量体であるが、 $A\beta$ 単量体もプラークコアも神経の生存能力またはシナプス可塑性をあまり変化させないことが広く受け入れられている (Shankar et al., 2008)。

10

【0004】

21トリソミーとしても知られるダウン症候群 (DS) は、知的障害の最も一般的な原因の1つであり、800人に1人の新生児に影響を及ぼす。この状態は、最も一般的には21番染色体の三重化に関する (Belichenko, 2016)。DSに罹っている対象は、特徴的な顔の特徴、免疫系および内分泌系の欠陥、および認知発達の遅延を有する。DSに罹っている成人対象の重要な特徴は、認知症の診断を示唆する特定の認知領域の低下によって特徴付けられる、アルツハイマー病 (AD) と同様の臨床症状を発症するリスクの増加である。実際、40歳を超えるDSの全ての対象は、老人斑の形成と神経原線維変化の形で、ADと同様の神経病理学的変化を示す (Head, 2012)。AD様の認知機能低下の神経病理学は、 β -アミロイド ($A\beta$) ペプチド沈着とそれに続くプラーク形成、神経原線維変化、血管損傷、神経炎症、そして最終的には神経細胞死に関連することが広く認められている。 $A\beta$ の前駆体タンパク質をコードするアミロイドタンパク質前駆体 (APP) の遺伝子は、21番染色体上にある。DS対象では、21番染色体の全体または少なくとも一部が3重に存在する。その結果、これはAPPをコードする遺伝子の3つのコピーとなり、過剰量の $A\beta$ の生成をもたらす。 $A\beta$ タンパク質産生の増加は、DS対象およびADを発症する一般集団におけるAD様症状と相関することが示されている (Head, 2012)。これらの発見は、AD対象を説明するために用いられるアミロイドカスケード仮説と同様に、野生型APPの生涯にわたる過剰発現がDS対象の認知機能低下を引き起こすことを決定的に示している。ダウン症候群に関連するアルツハイマー病は、脳の病変が十分に進行すると、認知機能低下や機能障害などの臨床的症状の出現を引き起こしうるアルツハイマー病の脳の神経病理学的特徴 (特に、脳の老人斑や神経原線維変化の蓄積を含む) の存在によって特徴付けられる。

20

30

40

【0005】

アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気は、アルツハイマー病 (AD) などの神経障害である。本発明によるアミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の他の例には、軽度認知障害 (MCI)、ダウン症候群 (DS)、ダウン症候群関連アルツハイマー病、心アミロイドーシス、脳アミロイド血管症 (CAA)、多発性硬化症、パーキンソン病 (PD)、パーキンソン病認知症 (PDD)、レビー小体病、ALS (筋萎縮性側索硬化症)、成人発症型糖尿病、封入体筋炎 (IBM)、眼アミロイドーシス、緑内障、黄斑変性症、格子状ジストロフィー、視神経炎、筋強直性ジストロフィーおよび肝障害もしくは肝不全が含まれる。これらの病気の多くは、認知記憶能力の喪失によって特徴付

50

けられるか、または関連する。よって、本発明による認知記憶能力の喪失によって特徴付けられるか、または関連する病気には、AD、軽度認知障害（MCI）、ダウン症候群（DS）、ダウン症候群関連アルツハイマー病、心アミロイドーシス、脳アミロイド血管症（CAA）、多発性硬化症、パーキンソン病、パーキンソン病認知症（PDD）、レビー小体病、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、筋強直性ジストロフィー、肝障害もしくは肝不全、および封入体筋炎（IBM）が含まれる。

【0006】

現在、対象におけるアミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の進行または退縮を具体的に診断し、層別化し、またはモニターするために使用することができる患者試料（例えば、血液、脳脊髄液、尿など）の臨床的に検証されたバイオマーカーは存在しない。ADバイオマーカー研究の大部分は、AD患者に由来の脳脊髄液中のタウおよびAβタンパク質の量的変化とこれらのタンパク質レベルの改变に焦点を当てており、Aβレベルがより早い変化を示す（Buchhave et al., 2012）。ADバイオマーカーおよび診断分野では、特定のバイオマーカーの使用および特定の診断技術プラットフォームに合わせて設計し、最適化することができるAβ抗体が大いに必要とされている。

【発明の概要】

【0007】

Aβが病変に関連し、および／またはAβレベルが疾患の進行のマーカーとして利用可能な体組織で変化するADおよび他の病気の早期診断は、早期介入にとって不可欠である。ADにおける生化学的変化の進行は遅く、病気の最初の臨床的兆候が見えるまでに比較的長い時間が経過する。ADの信頼できる診断が下されるまでにはさらに長い時間が経過し、他の形態の認知症と区別可能となる（Knopman et al., 2001）。信頼できる診断による臨床症状が可能となる20年またはそれ以上前に神経変性が開始し、軽度認知障害（MCI）の症状が認められ、ADの前駆段階を示唆しうる（Britt et al., 2011）。MCIは、前駆AD段階の特徴であるが、時間の経過とともに認知状態が変動する非常に変動性の高い自然経過を示すため、AD臨床診断に向けた進行の信頼性の低い予測因子となってしまう（Gauthier et al., 2006）。疾患の進行の代理として機能する利用可能な組織のバイオマーカーの変化は、ADの前臨床前駆段階の初期に生じると考えられる（Robb et al., 2017）。ここでは、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の早期診断および／または治療のためのAβバイオマーカーアッセイで使用するために生成された抗体について説明する。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】ACI-24-41F12-Ab3（マウスIgG2aアイソタイプ）は、66 pMのKdでAβ1-42に結合する。BSAタンパク質への結合は観察されなかった。データをO.D.として表し、1回の2点測定の前平均±SDとして示す。

【図2】抗体ACI-31-25B1-Ab2（マウスIgG2aアイソタイプ）は、41 pMのKdでAβ1-42に結合する。BSAタンパク質への結合は観察されなかった。データをO.D.として表す。

【図3】抗体ACI-31-30C11-Ab1（マウスIgG2aアイソタイプ）は、196 pMのKdでAβ1-42に結合する。BSAタンパク質への結合は観察されなかった。データをO.D.として表す。

【図4】抗体ACI-31-25B1-Ab2（マウスIgG2aアイソタイプ）は、312 pMのKdで可溶性Aβ1-42を捕捉する。データをO.D.として表す。

【図5】抗体ACI-8041-1F11B5-Ab1（マウスIgG2aアイソタイプ）は、343 pMのKdで可溶性Aβ1-42を捕捉する。データをO.D.として表す。

【図6】抗体ACI-8041-9D7E1-Ab1（マウスIgG2aアイソタイプ）は、1.1 nMのKdで可溶性Aβ1-42を捕捉する。データをO.D.として表す。

10

20

30

40

50

【図 7】抗体 A C I - 8 0 4 1 - 1 0 H 3 B 1 1 - A b 1 (マウス I g G 2 a アイソタイプ) は、2.6 nM の K d で可溶性 A ベータ 1 - 4 2 を捕捉する。データを O. D. とし
て表す。

【図 8】A) 各抗体 A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3 (マウス I g G 2 a アイソタイプ) および A C I - 3 1 - 2 5 B 1 - A b 2 (マウス I g G 2 a / ラムダアイソタイプ) の s A P P アルファへの結合を比較した間接 E L I S A であった、A ベータ 1 - 4 2 結合に
正規化した。スクランブルされた A ベータ 1 - 4 2 を対照として使用し、結合を示さな
かった。抗体 A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3 は、s A P P アルファへの結合を示すが、
抗体 A C I - 3 1 - 2 5 B 1 - A b 2 では結合は観察されない。B) 抗体 A C I - 2 4 -
4 1 F 1 2 - A b 3 (検出) および A C I - 3 1 - 2 5 B 1 - A b 2 (捕捉) のサンドイ
ッチペアリングは、スクランブルされた A ベータ 1 - 4 2 または s A P P アルファよりも
、A ベータ 1 - 4 2 の選択性について 9.7 nM の K d で可溶性 A ベータ 1 - 4 2 を検出
する。データを O. D. とし、または A ベータ 1 - 4 2 結合 % として表す。

10

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明の目的は、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気に関連する使用、
例えば、診断で用いることができる結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗
原結合フラグメントを提供することである。本発明の結合分子、特に、アミロイドベータ
抗体またはその抗原結合フラグメントは、溶液中、特に体液または緩衝液中のいずれかの
アミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合し、または捕捉しうる。驚くべきこと
に、本発明のアミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントは、アミロイドベ
ータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、ならびに／あるいは可溶性アミロイド
前駆タンパク質 (A P P) に対する交差反応性がなく、特に α -セクレターゼ (本明細書
では「可溶性 A P P アルファ」または「s A P P アルファ」と称される) による切断から
生じる可溶性 A P P に対して交差反応性を示さず、溶液中のいずれかのアミロイドベータ
ペプチドまたは種にさらに選択的に結合し、または捕捉しうるが見出された。選択的
な結合または選択的な捕捉による対象は、結合分子が、溶液 (例えば、体液など) 中に存
在する他の種 (立体構造状態に関係なくアミロイドベータを除く) に有意に結合しないこ
とを意味する。このことは、インビトロとインビボの両方の状況で適用可能でありうる。
選択性は、本明細書に記載される様々な診断用途における効果的な能力のために重要であ
る。よって、好ましい実施態様において、本発明の結合分子は、血漿中に見られる他のタ
ンパク質種 (アポリポタンパク質、免疫グロブリン、アルブミン、フィブリノーゲンなど
を含む) に有意に結合しない。すなわち、本発明の結合分子は、血漿試料中で結合され、
または捕捉される場合、立体構造状態に関係なく、アミロイドベータに特異的である。本
発明の結合分子、特にアミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントの無関係の
非アミロイドベータ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 (R I
A) によって測定されると、前記抗体のアミロイドベータへの結合の約 10 % 未満であり
うる。s A P P アルファへの「交差反応性なし」に言及する場合、これは、前記結合分子
の s A P P アルファへの結合が感知できるほど存在しないことを意味するものとされる。
これは、例えば、s A P P アルファへの結合を A ベータ 1 - 4 2 への結合と比較すること
によって測定されうる。A ベータ 1 - 4 2 結合に対して正規化すると、s A P P アルファ
への結合レベルは、A ベータ 1 - 4 2 への結合の 10 % 未満、好ましくは 5 % 未満、また
はより好ましくは 3 % 未満でありうる。このような比較は、E L I S A、例えば、間接 E
L I S A によって行うことができる。適切なアッセイが図 8 A を参照して実施例 3 に記載
されている。これらの抗体は、特に、サンドイッチイムノアッセイ形式における捕捉およ
び／または検出抗体として、本発明において特に有用である。用語「補足」および「検出
」は、技術用語である。捕捉抗体は、抗原、典型的には、固体表面 (捕捉抗体が結合して
いる) に結合しそれを捕捉する。検出抗体はまた、抗原、典型的には、捕捉抗体と検出抗
体が同時に結合するため、重複しないエピトープに結合する。検出抗体は、アッセイのた
めのシグナルを生成する。検出は、直接 (例えば、酵素または蛍光標識などの直接標識さ

20

30

40

50

れた抗体を介して) または間接 (例えば、順番に標識されている二次抗体を使用して) であってもよい。捕捉または検出抗体のうちの1つが s A P P アルファに対して交差反応性を有さない抗体である場合、サンドイッチイムノアッセイは、他の抗体が s A P P アルファと反応したとしても、s A P P アルファに対して全体として特異的であり、シグナルを与えないことが知見されている。s A P P アルファに対して交差反応性を有さない特異的な抗体を表 1 に示す (最後の列、「-」は結合していないことを示す)。本発明のある態様において、s A P P アルファに対して交差反応性を有さない抗体は、捕捉抗体および検出抗体の両方として用いられる。このようなアッセイは、s A P P アルファを検出せずに A ベータの高感度検出 (すなわち、優れた特異性もまた) を提供する。

【0010】

よって、本発明のいくつかの結合分子は、s A P P アルファとの低い交差反応性を示しうる。それらは、交差反応性を示さない本発明の結合分子と組み合わせて有用に用いられる。この場合もまた、低い交差反応性は、例えば、s A P P アルファへの結合を A ベータ 1-42 への結合と比較することによって測定されてもよい。A ベータ 1-42 結合に対して正規化されると、s A P P アルファへの結合レベルは、A ベータ 1-42 への結合の 10~60% (例えば、約 50% など) でありうる。このような比較は、E L I S A、例えば、間接 E L I S A によって行われてもよい。適切なアッセイは、図 8 A を参照して実施例 3 に記載されている。本発明の試験された抗体についての結果を表 1 に示す。s A P P アルファに対する交差反応性のレベルが低い結合分子は、s A P P アルファに対して交差反応性を有しない結合分子と組み合わせて用いられる場合に特に有利でありうる。よって、s A P P アルファに対して交差反応性のレベルが低い結合分子と s A P P アルファに対して交差反応性を有しない結合分子との組み合わせは、サンドイッチイムノアッセイを実施するための本発明に従って利用されてもよい。特に、s A P P アルファに対して交差反応性のレベルが低い結合分子は、捕捉または検出抗体として用いられるとよく、s A P P アルファに対して交差反応性を有しない結合分子は、検出または捕捉抗体として用いられるとよい。このタイプの本発明の適切なアッセイは、図 8 B を参照して実施例 3 に記載されている。よって、例えば、抗体 A C I-31-25 B 1-A b 2 が捕捉抗体として用いられ、A C I-24-41 F 12-A b 2 が検出抗体として用いられるとよい。

【0011】

本発明のいくつかの結合分子は、s A P P アルファとの高い交差反応性を示しうる。この場合もまた、このことは、例えば、s A P P アルファへの結合を A ベータ 1-42 への結合と比較することによって測定されてもよい。A ベータ 1-42 結合に対して正規化されると、s A P P アルファへの結合レベルは、A ベータ 1-42 への結合の 60% 以上、例えば、70~90%、例えば、約 80% でありうる。このような比較は、E L I S A、例えば、間接 E L I S A によって行われてもよい。適切なアッセイは、図 8 A を参照して実施例 3 に記載されている。本発明の試験された抗体についての結果を表 1 に示す。s A P P アルファに対して交差反応性のレベルが高い結合分子は、s A P P アルファに対して交差反応性を有しない結合分子と組み合わせて用いられるとよい。よって、s A P P アルファに対して交差反応性のレベルが高い結合分子と s A P P アルファに対して交差反応性を有さない結合分子との組み合わせは、サンドイッチイムノアッセイを実施するための本発明に従って利用されてもよく、A ベータに対して高感度を与え、可溶性 A P P アルファを検出しない (すなわち高い特異性)。このようなアッセイにおいて、選択性は、s A P P アルファと交差反応しない本発明の結合分子によって提供される。特に、s A P P アルファに対して交差反応性のレベルが高い結合分子は、捕捉または検出抗体として用いられるとよく、s A P P アルファに対して交差反応性を有しない結合分子は、検出または捕捉抗体として用いられるとよい。s A P P アルファに対して交差反応性が高い本発明の抗体には、A C I-8037-103 H 5-A b 2 および A C I-8037-109 F 4-A b 1 が含まれる。ある実施態様において、結合分子、特に抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む C D R 1-V H ; 配列番号 12 のアミノ酸

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 73 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 75 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む。よって、本発明はまた、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 73 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 75 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ;

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配

10

20

30

40

50

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号151のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号152のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号153のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号153のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号155のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号156のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号157のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号151のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号152のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号153のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号153のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号155のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号156のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号157のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号161のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号162のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号163のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号165のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号166のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号167のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。

号 1 6 6 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 1 6 2 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【 0 0 2 4 】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 1 7 5 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 1 7 2 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 1 7 5 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【 0 0 2 5 】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 8 1 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 1 8 7 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 8 1 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 1 8 7 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【 0 0 2 6 】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 8 1 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 1 9 5 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 1 9 6 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 1 9 7 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 8 1 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 1 8 2 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 1 8 3 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 1 9 5 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 1 9 6 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 1 9 7 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【 0 0 2 7 】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 0 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) および配列番号 1 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 0 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) および配列番号 1 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【 0 0 2 8 】

【 0 0 2 9 】

10

【 0 0 3 0 】

【 0 0 3 1 】

20

【 0 0 3 2 】

【 0 0 3 3 】

30

【 0 0 3 4 】

40

【 0 0 3 5 】

【 0 0 3 6 】

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配

列番号 180 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) および配列番号 194 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 180 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) および配列番号 194 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0044】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 10 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 10 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) ; および配列番号 14 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 10 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 10 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (VH) ; および配列番号 14 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0045】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 30 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 30 のアミノ酸配列に対して少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) ; および配列番号 34 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) または配列番号 34 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (VL) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 30 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 30 のアミノ酸配列に対して少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) ; および配列番号 34 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) または配列番号 34 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (VL) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0046】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 40 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または少なくとも配列番号 40 のアミノ酸配列に対して 93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) ; および配列番号 44 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) または配列番号 44 のアミノ酸配列に対して少なくとも 97%、98% または 99% の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (VL) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 40 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 40 のアミノ酸配列に対して少なくとも 93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) ; および配列番号 44 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) または配列番号 44 のアミノ酸配列に対して少なくとも 97%、98% または 99% の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (VL) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0047】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 60 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 60 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) ; および配列番号 64 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) または配列番号 64 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98% または 99% の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (VL) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 60 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 60 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変

領域（V H）；および配列番号 6 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 6 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特にアミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0048】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 7 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 7 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 7 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 7 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 7 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 7 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 7 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 7 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

10

【0049】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 8 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 8 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 8 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 8 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 8 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 8 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

20

【0050】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 9 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 9 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 7 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 9 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 9 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 9 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 9 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 7 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 9 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 9 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

30

【0051】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 0 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 1 0 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 0 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 1 0 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

40

【0052】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 1 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 7 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H

50

）；および配列番号 1 1 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 1 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 7 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 1 1 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0053】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 2 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 1 2 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 1 2 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 2 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 1 2 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 1 2 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0054】

ある実施形態において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 3 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 1 3 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 3 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 1 3 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 1 3 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0055】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 4 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 1 4 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 1 4 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 4 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 1 4 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 1 4 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0056】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 5 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および配列番号 1 5 4 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 5 0 の配列を含む重鎖可変領域（V H）または配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域（V H）；および

配列番号 154 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) または配列番号 154 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98 % または 99 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0057】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 160 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 160 のアミノ酸配列に対して少なくとも 97 %、98 % または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 164 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) または配列番号 164 のアミノ酸配列に対して少なくとも 99 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (V L) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 160 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 160 のアミノ酸配列に対して少なくとも 97 %、98 % または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 164 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) または配列番号 164 のアミノ酸配列に対して少なくとも 99 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

10

【0058】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 170 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 170 のアミノ酸配列に対して少なくとも 92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 174 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 170 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 170 のアミノ酸配列に対して少なくとも 92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 % または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 174 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

20

【0059】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 180 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 180 のアミノ酸配列に対して少なくとも 94 %、95 %、96 %、97 %、98 % または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 184 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 180 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 180 のアミノ酸配列に対して少なくとも 94 %、95 %、96 %、97 %、98 % または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 184 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

30

【0060】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 180 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 180 のアミノ酸配列に対して少なくとも 94 %、95 %、96 %、97 %、98 % または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 194 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 180 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 180 のアミノ酸配列に対して少なくとも 94 %、95 %、96 %、97 %、98 % または 99 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 194 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

40

【0061】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 10 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 10 のアミノ酸配列に対し

50

て少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 10 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 10 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む、アミロイドベータ結合分子、特にアミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0062】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 30 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 30 のアミノ酸配列に対して少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 30 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 30 のアミノ酸配列に対して少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

10

【0063】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 40 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 40 のアミノ酸配列に対して少なくとも 93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 40 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 40 のアミノ酸配列に対して少なくとも 93%、94%、95%、96%、97%、98%、または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

20

【0064】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 60 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 60 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 60 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 60 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

30

【0065】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 70 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 70 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 70 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 70 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0066】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 80 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 80 のアミノ酸配列に対して少なくとも 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 80 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 80 のアミノ酸配列に対して少なくとも 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

40

【0067】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 90 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 90 のアミノ酸配列に対し

50

て少なくとも９７％、９８％または９９％の配列同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。よって、本発明はまた、配列番号９０の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）または配列番号９０のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％、９８％または９９％の配列同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【００６８】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号１００の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）または配列番号１００のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。よって、本発明はまた、配列番号１００の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）または配列番号１００のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

10

【００６９】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号１１０の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）または配列番号１１０のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。よって、本発明はまた、配列番号１１０の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）または配列番号１１０のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％、９８％または９９％の配列同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

20

【００７０】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号１２０の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）または配列番号１２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の配列同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。よって、本発明はまた、配列番号１２０の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）または配列番号１２０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の配列同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

30

【００７１】

ある実施形態において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号１３０の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）または配列番号１３０のアミノ酸配列に対して少なくとも９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の配列同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。よって、本発明はまた、配列番号１３０の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）または配列番号１３０のアミノ酸配列に対して少なくとも９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％の配列同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【００７２】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号１４０の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）または配列番号１４０のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％、９７％、９８％または９９％の配列同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。よって、本発明はまた、配列番号１４０の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）または配列番号１４０のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％、９７％、９８％または９９％の配列同一性を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む、アミロイドベータ結合分子、特にアミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

40

【００７３】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号１５０の配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）または配列番号１５０のアミノ酸配列に

50

対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 150 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 150 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% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0074】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 160 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 160 のアミノ酸配列に対して少なくとも 97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 160 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 160 のアミノ酸配列に対して少なくとも 97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

10

【0075】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 170 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 170 のアミノ酸配列に対して少なくとも 92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 170 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 170 のアミノ酸配列に対して少なくとも 92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

20

【0076】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 180 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 180 のアミノ酸配列に対して少なくとも 94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 180 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 180 のアミノ酸配列に対して少なくとも 94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

30

【0077】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 14 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 14 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0078】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 34 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) または配列番号 34 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (VL) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 34 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) または配列番号 34 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (VL) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

40

【0079】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 44 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) または配列番号 44 のアミノ酸配列に対して少なくとも 97%、98% または 99% の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (VL) を

50

含む。よって、本発明はまた、配列番号 44 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 44 のアミノ酸配列に対して少なくとも 97 %、98 %または 99 %の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0080】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 64 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 64 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98 %または 99 %の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 64 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 64 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98 %または 99 %の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

10

【0081】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 74 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 74 のアミノ酸配列に対して少なくとも 99 %の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 74 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 74 のアミノ酸配列に対して少なくとも 99 %の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

20

【0082】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 84 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 84 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0083】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 94 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 94 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98 %または 99 %の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 94 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 94 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98 %または 99 %の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

30

【0084】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 104 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 104 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0085】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 114 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 114 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98 %または 99 %の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本発明はまた、配列番号 114 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 114 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98 %または 99 %の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

40

【0086】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 124 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）または配列番号 124 のアミノ酸配列に対して少なくとも 99 %の配列同一性を有する軽鎖可変領域（V L）を含む。よって、本

50

発明はまた、配列番号 1 2 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) または配列番号 1 2 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0087】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 3 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 3 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0088】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 4 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 4 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0089】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 5 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) または配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (V L) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 5 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) または配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0090】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 6 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) または配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (V L) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 6 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) または配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0091】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 7 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 7 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0092】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 8 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 8 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0093】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 9 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 9 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0094】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; および配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 を含む。よって、本発明はまた、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 1 2 のア

10

20

30

40

50

ミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号13のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含むアミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0095】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号31のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号32のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号33のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号31のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号32のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号33のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

10

【0096】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号41のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号42のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号43のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号41のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号42のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号43のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0097】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号61のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号62のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号63のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号61のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号62のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号63のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

20

【0098】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号11のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号12のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号73のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号11のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号12のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号73のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

30

【0099】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号61のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号62のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号83のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号61のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号62のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号83のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

40

【0100】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号91のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号92のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号93のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号91のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号92のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号93のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結

50

合フラグメントを提供する。

【0101】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号101のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号102のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号103のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号101のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号102のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号103のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0102】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号111のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号112のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号113のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号111のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号112のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号113のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0103】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号121のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号122のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号123のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号121のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号122のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号123のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0104】

ある実施態様において、結合分子、特に抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号131のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号132のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号133のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号131のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号132のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号133のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0105】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号141のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号142のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号133のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号141のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号142のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号133のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0106】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号151のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号152のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号153のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号151のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号152のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；および配列番号153のアミノ酸配列を含むVH-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0107】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 65 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V

L-CDR2；および配列番号17のアミノ酸配列を含むV L-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号65のアミノ酸配列を含むV L-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むV L-CDR2；および配列番号17のアミノ酸配列を含むV L-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0114】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号75のアミノ酸配列を含むV L-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むV L-CDR2；および配列番号17のアミノ酸配列を含むV L-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号75のアミノ酸配列を含むV L-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むV L-CDR2；および配列番号17のアミノ酸配列を含むV L-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

10

【0115】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号85のアミノ酸配列を含むV L-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むV L-CDR2；および配列番号87のアミノ酸配列を含むV L-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号85のアミノ酸配列を含むV L-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むV L-CDR2；および配列番号87のアミノ酸配列を含むV L-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

20

【0116】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号95のアミノ酸配列を含むV L-CDR1；配列番号96のアミノ酸配列を含むV L-CDR2；および配列番号97のアミノ酸配列を含むV L-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号95のアミノ酸配列を含むV L-CDR1；配列番号96のアミノ酸配列を含むV L-CDR2；および配列番号97のアミノ酸配列を含むV L-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0117】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号105のアミノ酸配列を含むV L-CDR1；配列番号106のアミノ酸配列を含むV L-CDR2；および配列番号107のアミノ酸配列を含むV L-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号105のアミノ酸配列を含むV L-CDR1；配列番号106のアミノ酸配列を含むV L-CDR2；および配列番号107のアミノ酸配列を含むV L-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

30

【0118】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号115のアミノ酸配列を含むV L-CDR1；配列番号116のアミノ酸配列を含むV L-CDR2；および配列番号117のアミノ酸配列を含むV L-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号115のアミノ酸配列を含むV L-CDR1；配列番号116のアミノ酸配列を含むV L-CDR2；および配列番号117のアミノ酸配列を含むV L-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

40

【0119】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号125のアミノ酸配列を含むV L-CDR1；配列番号126のアミノ酸配列を含むV L-CDR2；および配列番号127のアミノ酸配列を含むV L-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号125のアミノ酸配列を含むV L-CDR1；配列番号

50

126のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号127のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0120】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号135のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号137のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号135のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号137のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

10

【0121】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号15のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号137のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号15のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号137のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

20

【0122】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号155のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号156のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号157のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号155のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号156のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号157のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

30

【0123】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号175のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号156のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号157のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号175のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号156のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号157のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

40

【0124】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号95のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号96のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号187のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号95のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号96のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号187のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを提供する。

【0125】

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号195のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号196のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号197のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。よって、本発明はまた、配列番号195のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号196のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号197のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む、アミロイドベータ結合分子、特に、アミロイドベータ抗体また

50

10

20

30

40

50

50

ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 20 のアミノ配列を含む重鎖（HC）を含み、配列番号 21 のアミノ配列を含む軽鎖（LC）を含む。ある実施態様において、結合分子、特に、抗体、またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 22 のアミノ配列を含む重鎖（HC）を含み、配列番号 23 のアミノ配列を含む軽鎖（LC）を含む。ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 24 のアミノ配列を含む重鎖（HC）を含み、配列番号 25 のアミノ配列を含む軽鎖（LC）を含む。ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 27 のアミノ配列を含む重鎖（HC）を含み、配列番号 28 のアミノ配列を含む軽鎖（LC）を含む。ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 38 のアミノ配列を含む重鎖（HC）を含み、配列番号 39 のアミノ配列を含む軽鎖（LC）を含む。ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 48 のアミノ配列を含む重鎖（HC）を含み、配列番号 49 のアミノ配列を含む軽鎖（LC）を含む。ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 50 のアミノ配列を含む重鎖（HC）を含み、配列番号 51 のアミノ配列を含む軽鎖（LC）を含む。ある実施態様において、結合分子、特に、抗体ま

たはその抗原結合フラグメントは、配列番号 56 のアミノ配列を含む重鎖（H C）を含み、配列番号 57 のアミノ配列を含む軽鎖（L C）を含む。ある実施態様において、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号 58 のアミノ配列を含む重鎖（H C）を含み、配列番号 59 のアミノ配列を含む軽鎖（L C）を含む。

【0129】

結合分子、抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書に含まれ、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 で提供される C D R 配列と比較されると C D R 配列におけるアミノ酸変化をさらに、または加えて含んでもよい。結合分子、抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書に含まれ、配列番号 31 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 37 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 で提供される C D R 配列と比較されると C D R 配列におけるアミノ酸変化をさらに、または加えて含んでもよい。結合分子、抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書に含まれ、配列番号 41 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 42 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 43 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 45 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 46 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 47 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 で提供される C D R 配列と比較されると C D R 配列におけるアミノ酸変化をさらに、または加えて含んでもよい。結合分子、抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書に含まれ、配列番号 61 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 63 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 65 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 で提供される C D R 配列と比較されると C D R 配列におけるアミノ酸変化をさらに、または加えて含んでもよい。結合分子、抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書に含まれ、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 73 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 75 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 で提供される C D R 配列と比較されると C D R 配列におけるアミノ酸変化をさらに、または加えて含んでもよい。結合分子、抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書に含まれ、配列番号 61 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 62 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 83 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 85 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 87 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 で提供される C D R 配列と比較されると C D R 配列におけるアミノ酸変化をさらに、または加えて含んでもよい。結合分子、抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書に含まれ、配列番号 91 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 92 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 93 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 95 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 96 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 97 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 で提供される C D R 配列と比較されると C D R 配列におけるアミノ酸変化をさらに、または加えて含んでもよい。結合分子、抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書に含まれ、配列番号 101 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 102 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 103 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 105 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 106 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 107 のアミノ酸配列

10

20

30

40

50

50

81のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号182のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号183のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号195のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号196のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号197のアミノ酸配列を含むVL-CDR3で提供されるCDR配列と比較されるとCDR配列におけるアミノ酸変化をさらに、または加えて含んでもよい。特に、結合分子、抗体またはその抗原結合フラグメントに含まれるCDR配列は、本明細書で提供されるCDR配列に関して1、2、または3個のアミノ酸変化を含みうる。「アミノ酸変化」は、アミノ酸の変異、欠失、または付加に関連しうる。それはまた、アミノ酸の化学的变化、例えば、非天然アミノ酸の形成などに関連しうる。

【0130】

結合分子、特に、本明細書で提供される抗体またはその抗原結合フラグメントのアミノ酸配列の変異体が意図されている。例えば、抗体の結合親和性および／または他の生物学的特性を改善することが望まれうる。抗体のアミノ酸配列の変異体は、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って、またはペプチド合成によって調製することができる。このような改変には、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、および／または前記残基への挿入、および／または前記残基の置換が含まれる。欠失、挿入、および置換のいずれかの組み合わせは、最終構築物が所望される特徴、例えば抗原結合を有する限り、最終構築物に到達するために行うことができる。

【0131】

特定の実施態様において、1つまたはそれ以上のアミノ酸置換を有する抗体変異体が提供される。置換変異誘発の対象となる部位には、CDRおよびフレームワーク領域（FR）が含まれる。保存的な置換は、表Aの「好ましい置換」という見出しで示される。より実質的な変更は、「例示的な置換」という見出しで表Aに供され、アミノ酸側鎖クラスに関して以下でさらに説明される。アミノ酸置換が目的の抗体に導入され、生成物は、所望の活性、例えば、保持された／改善された抗原結合または改善された選択性などについてスクリーニングされる。

表A

10

20

30

40

50

【表 1】

元の残基	例示的な置換	好ましい置換
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; ノロイシン	Leu
Leu (L)	ノロイシン; 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; ノロイシン	Leu

10

20

【0132】

アミノ酸は、一般的な側鎖の特性に従ってグループ化されうる。

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

30

【0133】

非保存的な置換では、これらのクラスの1つのメンバーを別のクラスに交換する必要がある。

【0134】

置換変異体の1つのタイプは、親抗体の1つまたはそれ以上の超可変領域残基を置換することに関連する（例えば、ヒト化またはヒト抗体）。一般に、さらなる研究のために選択される生じる変異体は、親抗体と比較して特定の生物学的特性（例えば、親和性の増加、免疫原性の低下）における改変（例えば、改善）を示し、および／または親抗体の実質的に維持された特定の生物学的特性を示す。例示的な置換変異体は、例えば、ファージディスプレイに基づく親和性成熟技術を用いて利便的に作成されうる親和性成熟抗体である。簡単に説明すると、1つまたはそれ以上のCDR残基が変異を有し、変異抗体がファージ上に示され、特定の生物学的活性（結合親和性など）についてスクリーニングされる。

40

【0135】

変更（例えば、置換）がCDRにおいてなされて、例えば、抗体親和性が改善されうる。このような変更は、CDR「ホットスポット」、すなわち、体細胞成熟プロセス中に高頻度で変異を受けるコドンによってコードされる残基（例えば、Chowdhury, Method

50

s Mol. Biol. 207:179-196 (2008)を参照のこと) および／または SDR (a-CDR)で行われ、得られたバリエーションVHまたはVLが結合親和性について試験される。二次ライブラリーを構築し、再選択することによる親和性成熟は、例えば、Hoogenboom et al., in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).)に記載されている。親和性成熟のある実施態様において、多様性は、様々な方法（例えば、エラープロードPCR、鎖シャッフリング、またはオリゴヌクレオチド特異的変異誘発）のいずれかによって成熟のために選択される可変遺伝子に導入される。次に、二次ライブラリーが作成される。続いて、前記ライブラリーがスクリーニングされて、所望される親和性を有する抗体変異体が同定される。多様性を導入するための別の方法は、いくつかのCDR残基（例えば、一度に4～6残基）がランダム化されるCDRに対する(CDR-directed)方法に関する。抗原結合に関連するCDR残基は、例えば、アラニンスキャニング突然変異誘発またはモデリングを用いて特異的に同定される。CDRH3およびCDRL3は特に標的となることが多い。

10

【0136】

特定の実施態様において、置換、挿入、または欠失は、このような変更が抗原に結合する抗体の能力を実質的に低下させない限り、1つまたはそれ以上のCDR内で起こりうる。例えば、結合親和性を実質的に低下させない保存的変更（例えば、本明細書で提供される保存的置換）は、CDRにおいてなされる。このような変更は、CDRの「ホットスポット」またはSDR外であってもよい。上記で提供されるバリエーションVHおよびVL配列の特定の実施態様において、各CDRは、変更されていないか、または1つ、2つ、または3つ以下のアミノ酸置換を含む。

20

【0137】

突然変異誘発の標的となりうる抗体の残基また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に記載されているように「アラニンスキャニング突然変異誘発」と呼ばれる。この方法では、標的残基の残基または基（例えば、Arg、Asp、His、Lys、およびGluなどの荷電残基）が同定され、中性または負に荷電したアミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）に置き換えられて抗体と抗原との相互作用が影響を受けるかどうか決定される。さらなる置換は、最初の置換に対して機能的に感受性を示すアミノ酸位置に導入される。あるいは、またはさらに、抗原-抗体複合体の結晶構造は、抗体と抗原との間の接触点を特定するために用いられる。このような接触残基および隣接する残基は、置換の候補として標的化され、または除去される。バリエーションは、所望される特性を有するかどうかを決定するためにスクリーニングされる。

30

【0138】

アミノ酸配列の挿入には、1個の残基から100個またはそれ以上の残基を含むポリペプチドまでの長さのアミノ末端および／またはカルボキシル末端の融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入が含まれる。末端挿入の例には、N末端メチオニル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には、抗体のN末端またはC末端に対する酵素または他の標識（例えば、HRPまたはAP）または抗体の血清半減期を増加させるポリペプチドの融合が含まれる。

40

【0139】

本発明の範囲内において、アミロイドベータは、Aベータ1-43（配列番号3）、Aベータ1-42（配列番号1）、Aベータ1-41（配列番号4）、Aベータ1-40（配列番号5）またはAベータ1-39（配列番号6）、あるいはこれらのフラグメントの配列を有する。

【0140】

用語「アミロイドベータペプチドまたは種」は、ベータおよびガンマセクレターゼ活性によるアミロイド前駆タンパク質（APP）の切断によって生成されるアミロイドベータを意味する。よって、「アミロイドベータペプチドまたは種」は、アミロイド形成経路に

50

よって生成されるアミロイドベータを意味する。ただし、この用語は、合成により生成されたペプチドも含むものとされる。これらのペプチドは、同一のアミノ酸配列を有するが、インビボで生じるプロセスによって生成されていない。ペプチド合成の方法は、当該技術分野で周知であり、市販されている。アミロイドベータペプチドまたは種は、主にアミロイドベータ1-42（Aベータ1-42）または1-43（Aベータ1-43）およびこれらの（より短い）フラグメントを含みうる。アミロイドベータペプチドまたは種は、翻訳後修飾（PTM）を含んでいてもよく、以下に限定されないが、リン酸化（例えば、アミロイドベータのアミノ酸残基8におけるセリンのリン酸化（pS8-Aベータ）など）、グリコシル化、オリゴマー化、および／またはタンパク質切断を含みうる。合成方法は、いくつかのPTMを付加するために使用することができる。これは、例えば、インビトロ環境下で用いられるキナーゼなどの天然成分に関連しうる。アミロイドベータペプチドまたは種には、下記のアミロイドベータペプチド（を含むが下記に限定されない）：Aベータ1-38、Aベータ1-39、Aベータ1-40、pS8-Aベータ1-40、Aベータ1-42、pS8-Aベータ1-42およびAベータ1-43、ならびにこれらの（より短い）フラグメントが含まれる。Aベータペプチドフラグメントには、結合分子によって認識されるエピトープが含まれる。アミロイドベータペプチドまたは種は、異なる立体構造状態、例えば、モノマー、オリゴマー、または繊維状構造などを用いていてもよい。

10

【0141】

内在性膜タンパク質であるアミロイド前駆タンパク質（APP）は、タンパク質分解プロセスを受けて複数のペプチドフラグメントを生成し、その一部が放出され、体液（本明細書では「生体液」と呼ばれうる）の試料中に存在する。生体液中で見出される最も顕著なAPPペプチドフラグメントには、アミロイド形成経路のベータおよびガンマセクレターゼ活性によって放出されるAベータファミリーのペプチド（Aベータ1-43、Aベータ1-42、Aベータ1-41、Aベータ1-40、およびAベータ1-39）が含まれる。体液中で見出されるAPPの別の切断産物は、非アミロイド形成経路のアルファセクレターゼによって放出される可溶性APPアルファ（sAPPアルファ）である。組み合わせて使用される場合、例えば、サンドイッチアッセイにおいて二次Aベータ抗体と対にされた場合、sAPPアルファに対して交差反応性を有さない本発明の結合分子は、有利なことに、sAPPアルファを検出しない。

20

30

【0142】

よって、本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、可溶性APPアルファに対して交差反応性を有さず、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種を選択的に結合し、または捕捉することができる。本発明のいくつかの結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、可溶性APPアルファに対して反応性が低く、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合し、または捕捉することができる。本発明のいくつかの結合分子は、sAPPアルファに対して高い交差反応性を示しうる。可溶性APPアルファに対して交差反応性を示さず、交差反応性が低く、または交差反応性が高い結合分子は、サンドイッチ免疫測定法で使用するために、sAPPアルファに対して交差反応性がないことを示すために本発明の結合分子の1つを使用するという条件で組み合わせられてもよい。この場合、前記アッセイは、Aベータに対して全体的な対の特異的なシグナルを示し、sAPPアルファに対してシグナルを示さない。好ましくは、溶液は、本明細書に記載される体液または緩衝液である。より好ましくは、溶液は、体液である。体液試料は、唾液、尿、鼻分泌物、血液、脳および／またはCSF、脳および／またはISF、より具体的には、血液、脳および／またはCSF、あるいは脳および／またはISFとして定義される。血液試料は、例えば、全血、血清または血漿試料であってもよいが、好ましくは、血漿試料である。

40

【0143】

50

本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号1のアミノ酸配列内のエピトープに結合する。配列番号1は、ヒトAベータ1-42のアミノ酸配列である。同等の結合領域は、非ヒトAベータに存在することが理解される。よって、例えば、マウスAベータ1-42アミノ酸配列は、ヒト配列と93%（39/42残基）同一である。本発明は、非ヒトAベータ、特に、マウスAベータにおいて配列番号1を参照して上記で特定されたものと同様の領域／ペプチドに結合する結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントを包含する。Aベータ1-42アミノ酸配列は、マウスとラット間で同一である。特定の実施態様において、本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、配列番号1のアミノ酸残基1～8（配列番号2）内のエピトープに結合する。特定の実施態様において、本発明の結合分子、特に、抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号1のアミノ酸残基1～8（配列番号2）、1～5（配列番号7）、17～23（配列番号9）、22～35（配列番号29）または26～34（配列番号8）内のエピトープに結合する。ある実施態様において、Aベータ1-42のアミノ酸1および2は、特に、本明細書に記載される抗体ACI-24-41F12-Ab2および（例えば、一般的なCDRおよび／またはVH／VL配列による）その関連する抗体（配列番号10～25および関連する実施態様を参照のこと）のための抗体結合にとって必須である。理論に拘束されることを望まないが、この抗体は、可溶性APPアルファでは利用できないエピトープに結合すると考えられる。可溶性APPアルファには、Aベータ1-42のアミノ酸1～5および1～8が含まれているが、この抗体はsAPPアルファに対して高い親和性で結合しない。

10

20

30

40

50

【0144】

特定の実施態様において、本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書で提供されるように、特に、Aベータ1-42への結合に関して、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.01 \text{ nM}$ 、または $\leq 0.001 \text{ nM}$ （例えば、 10^{-8} M またはそれ以下、例えば、 $10^{-8} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ 、例えば、 $10^{-9} \text{ M} \sim 10^{-13} \text{ M}$ ）の解離定数（KD）を有する。ある実施態様において、ヒトアミロイドベータに結合する結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントが提供され、ここで、前記結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、100 nM未満、10 nM未満、1 nM未満、200 pM未満、または100 pM未満のKDでAベータに結合する。本発明の範囲内において、KDは、本明細書で提供される実施例3に記載されるようなELISAを用いて決定されることが好ましい。

【0145】

本明細書で用いられる用語「結合分子」、「アミロイドベータ抗体」、「抗アミロイドベータ抗体」、「Aベータ抗体」または単に「抗体」は、結合分子、より具体的には、結合分子、抗体またはその抗原結合フラグメントが、アミロイドベータを標的とする診断薬および／または治療薬として有用であるように十分な親和性をもってAβモノマーおよび／または可溶性Aβオリゴマーに結合することができる抗体を意味する。1の実施形態において、本発明の結合分子、特に、アミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントの、無関係の非アミロイドベータタンパク質に対する結合の程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定されると、抗体のアミロイドベータに対する結合の約10%未満である。

【0146】

一般に、用語「抗体」は、本明細書で最も広い意味で用いられ、以下に限定されないが、それらが所望される抗原結合活性を示す限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性、ニパラトピック（biparatopic）抗体）、完全ヒト抗体および抗体フラグメントを含む様々な抗体構造を包含する。本発明内の抗体はまた、キメラ抗体、組換え抗体、組換え抗体の抗原結合フラグメント、ヒト化抗体、あるいはファージの表面上に提示され、またはキメラ抗原受容体（CAR）T細胞上の表面に提示される抗体でありうる。

【0147】

抗体の「抗原結合フラグメント」は、インタクトな抗体の一部を含み、インタクトな抗体が結合する抗原に結合するインタクトな抗体以外の分子を意味する。抗体フラグメントの例には、以下に限定されないが、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；ダイアボディ；線状抗体；単鎖抗体分子（例えば、scFv）；および抗体フラグメントから形成される多特異性抗体が含まれる。

【0148】

本明細書で用いられる用語「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意味し、すなわち、前記集団を含む各抗体は、少量で存在し得る可能性のある天然に存在する突然変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は、非常に特異的であり、単一の抗原部位に対するものである。改変された「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集団の中にあるという抗体の特徴を示し、特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈されるべきではない。本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、Kohler, Nature 256 (1975), 495に記載されるハイブリドーマ法によって調製されてもよい。

【0149】

よって、本発明の文脈において、用語「抗体」は、完全な免疫グロブリン分子、ならびにこのような免疫グロブリン分子の一部（すなわち、「その抗原結合フラグメント」）に関する。さらに、前記用語は、上記のように、改変され、および／または変化された抗体分子に関する。前記用語はまた、組換えで、または合成で調製され／合成された抗体に関する。前記用語はまた、インタクトな抗体、ならびにその抗体フラグメント、例えば、分離された軽鎖および重鎖、Fab、Fv、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂などにも関する。抗体という用語はまた、以下に限定されないが、完全ヒト抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、CDRグラフト化抗体、および抗体構築物、例えば、単鎖Fv(scFv)または抗体融合タンパク質などを含む。

【0150】

本明細書で用いられる用語「CDR」は、当技術分野において周知である「相補性決定領域」に関する。CDRは、前記分子の特異性を決定し、特定のリガンドと接触する免疫グロブリンの一部である。CDRは、前記分子の最も変化しやすい部分であり、これらの分子に多様性を付与する。各Vドメインには、3つのCDR領域CDR1、CDR2、およびCDR3が存在する。VH-CDRまたはCDR-Hは、可変重鎖のCDR領域を示し、VL-CDRまたはCDR-Lは、可変軽鎖のCDR領域に関連する。VHは、可変重鎖を意味し、VLは、可変軽鎖を意味する。Ig由来領域のCDR領域は、Kabat & Sequences of Proteins of Immunological Interest³⁴, 5th edit. NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services (1991); Chothia J., Mol. Biol. 196 (1987), 901-917、またはChothia, Nature 342 (1989), 877-883に記載されるように決定されてもよい。本明細書で供されるCDR配列は、Kabatに従って定義される。しかしながら、本発明は、いずれの有用な同定／番号付け方法に従ってCDR配列が定義される結合分子を包含することを意図していることが当業者によって理解されるであろう。例えば、Chothia (Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins. Chothia C, Lesk AM. J Mol Biol. 1987 Aug 20; 196(4):901-17)、IMGT (IMGT, the international ImmunoGeneTics database. Giudicelli V, Chaume D, Bodmer J, Muller W, Busin C, Marsh S, Bontrop R, Marc L, Malik A, Lefranc MP. Nucleic Acids Res. 1997 Jan 1; 25(1):206-11 and Unique database numbering system for immunogenetic analysis. Lefranc MP. Immunol Today. 1997 Nov; 18(11):509)、MacCallum (MacCallum RM, Martin AC, Thornton JM, J Mol Biol. 1996 Oct 11; 262(5):732-45)、およびMartin (Abhinandan KR, Martin ACR. Analysis and improvements to Kabat and structurally correct numbering of antibody variable domains. Mol Immunol. (2008) 45:3832-9. 10.1016/j.molimm.2008.05.022)による番号付け方法がCD

10

20

30

40

50

Rを定義するために用いられてもよい。

【0151】

「Fc」領域は、抗体のCH2およびCH3ドメインを含む2つの重鎖フラグメントを含む。2つの重鎖フラグメントは、2つまたはそれ以上のジスルフィド結合によって、およびCH3ドメインの疎水性相互作用によって結合されている。

【0152】

「Fv領域」は、重鎖および軽鎖の両方からの可変領域を含むが、定常領域を欠く。

【0153】

タンパク質の規定された領域内の「エпитープに結合する抗体」は、タンパク質に結合するためにその領域内に1つまたはそれ以上のアミノ酸の存在が必要とされる抗体である。

10

【0154】

特定の実施態様において、1つまたはそれ以上のアミノ酸の改変が、本明細書で供される抗体のFc領域に導入され、それによりFc領域変異体が生成されうる。Fc領域変異体は、1つまたはそれ以上のアミノ酸位置にアミノ酸改変（例えば、置換）を含むマウスFc領域配列、抗体アイソタイプまたはクラス（例えば、IgG1、IgG2a、IgG2bまたはIgG2c）を含みうる。Fc領域変異体は、1つまたはそれ以上のアミノ酸位置にアミノ酸改変（例えば、置換）を含むヒトFc領域配列（抗体アイソタイプまたはクラス、例えば、ヒトIgM、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4 Fc領域）を含みうる。抗体アイソタイプまたはクラスは、その重鎖に含まれる定常ドメイン、領域、または配列のタイプを意味する。抗体には、IgA、IgD、IgE、IgG、IgMの5つの主要なクラスがあり、これらのいくつかは、さらにサブクラスまたはアイソタイプ、例えば、IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG2a（マウスのみ）、IgG2b（マウスのみ）、IgG2c（マウスのみ）、IgG3、およびIgG4に分類することができる。異なるクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれα、δ、ε、γ、およびμと呼ばれる。抗体の軽鎖定常ドメイン、領域、または配列は、2つの主要なクラス；カッパ（κ）またはラムダ（λ）いずれかである。軽鎖クラスが特定されていない場合、より一般的なκ軽鎖であると考えられる。ある実施態様において、本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントは、マウスIgG2aまたはキメラ（マウス／ヒト）IgG1アイソタイプを含む。

20

30

【0155】

ある実施態様において、本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントは、組換えにより生成されてもよい。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、結合分子、特に、本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする。本明細書で用いられる用語「核酸」は、核酸分子を意味する。ある実施態様において、宿主細胞または無細胞発現系が提供され、前記宿主細胞または無細胞発現系は、本発明の結合分子、特に、抗体または抗原結合フラグメントをコードする（単離された）核酸を含む。ある実施態様において、宿主細胞は、本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする（単離された）核酸を含むベクターでトランスフェクトされる。ある実施態様において、宿主細胞は、本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖（HC）および軽鎖（LC）をコードする（単離された）核酸を含むベクターでトランスフェクトされる。ある実施態様において、宿主細胞は、a）本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントの重鎖（HC）をコードする（単離された）核酸を含む第1のベクター、およびb）本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントの軽鎖（LC）をコードする（単離された）核酸を含む第2のベクターでトランスフェクトされる。ある実施態様において、宿主細胞は、以下に限定されないが、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞でありうる。適切な宿主細胞は、原核生物、酵母、または高等真核生物細胞、特に、哺乳動物細胞でありうる。有用な哺乳動物宿主細胞株の例は、SV40によって形質転換されたサル腎臓CV1株（COS-7，ATCC CRL 1651）；ヒト胚性腎臓株（浮遊培養での増殖のた

40

50

めにサブクローン化された293または293細胞, Graham et al., J. Gen. Virol. 36:59 (1977)) ; ベビーハムスター腎臓細胞 (BHK, ATCC CCL10) ; チャイニーズハムスター卵巣細胞 / -DHFR (CHO, Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)) ; マウスセルトリ細胞 (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)) ; マウス骨髄腫細胞 SP2 / 0 - AG14 (ATCC CRL1581 ; ATCC CRL8287) または NS0 (HPA 培養採取番号 85110503) ; サル腎臓細胞 (CV1 ATCC CCL70) ; アフリカングリーンモンキー腎臓細胞 (VERO-76, ATCC CRL-1587) ; ヒト子宮頸癌細胞 (HELA, ATCC CCL2) ; イヌ腎臓細胞 (MDCK, ATCC CCL34) ; パッファローラット肝細胞 (BRL3A, ATCC CRL1442) ; ヒト肺細胞 (W138, ATCC CCL75) ; ヒト肝細胞 (Hep G2, HB8065) ; マウス乳腺腫瘍 (MMT060562, ATCC CCL51) ; TRI細胞 (Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)) ; MRC5細胞 ; FS4細胞 ; ヒト肝細胞癌 (Hep G2) 、および DSM の PERC-6 細胞株である。これらの宿主細胞のそれぞれでの使用に適する発現ベクターもまた、一般に当該技術分野で公知である。用途「宿主細胞」は、一般に、培養された細胞株を意味する。よって、本発明による抗原結合ポリペプチドをコードする発現ベクターが導入されたヒト全体は、「宿主細胞」の定義から明示的に除外される。無細胞発現系は、細胞溶解物または抽出物、例えば、CHO細胞溶解物などの使用に基づいていてもよい (Stech, M., Nikolaeva, O., Thoring, L. et al. Cell-free synthesis of functional antibodies using a coupled in vitro transcription-translation system based on CHO cell lysates. Sci Rep 7, 12030 (2017)) 。

10

20

【0156】

ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、本明細書で提供される本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする。ある実施態様において、宿主細胞が提供され、前記宿主細胞は、本明細書で提供される本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする(単離された) 核酸を含む。ある実施態様において、本明細書で提供される本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする(単離された) 核酸を生成するための方法であって、宿主細胞または無細胞発現系を、前記結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントを生成するために適する条件下で培養することを含む方法が供される。ある実施態様において、本明細書で提供される本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする(単離された) 核酸を生成するための方法であって、a) 宿主細胞または無細胞発現系を、前記結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントを生成するために適する条件下で培養し、次いでb) 前記結合分子、特に、その抗体または抗原結合フラグメントを回収することを含む方法が供される。前記結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントの回収は、当業者によって理解されるであろういずれかの適切な方法によって行われてもよい。回収は、所望される純度レベルまでの精製を含みうる。回収は、培養物からの抗体の単離を含みうる。回収には、例えば、クロマトグラフィーの使用が含まれうる。このような生成方法は、大規模で行われてもよく、それにより、本発明の結合分子の大規模な生成が可能となりうる。本発明の方法に従って生成された結合分子も提供され、この結合分子は、単離された結合分子と見なされうる。

30

40

【0157】

本明細書で用いられるように、用語「単離された」は、分子、例えば、核酸または抗体が、その自然環境から分離され、および／または回収されたことを意味する。本発明において、前記分子は、好ましくは、化学的に合成されるか、またはそれが天然に由来する細胞とは異なる細胞系で合成され、それゆえ、その天然に関連する成分から「単離」される。前記分子は、例えば、精製によってその自然環境から単離されるか、または技術的な方法(遺伝子合成、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、ベクター精製およびタンパク質(抗

50

体) 精製を含むが、これらに限定されない) によって生成されてもよい。このような分子は、特に、DNA、RNA、またはcDNA配列などの核酸、またはペプチド、抗体もしくはタンパク質でありうる。

【0158】

本発明は、上記の定義による単離された抗体または単離された核酸に限定されず、その起源に関係なく、抗体または核酸それ自体に関連する。

【0159】

同一のことが、本発明によって提供されるペプチド、核酸、DNA、RNA、および／またはcDNA配列に適用され、これらは、上記で定義されるような単離された形態、またはいずれか他の形態で包含される。SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)、カラムクロマトグラフィー、濾過、等電点分画電気泳動、透析、再結晶、限外濾過、塩析、溶媒沈殿、溶媒抽出、蒸留、および免疫沈降を含む(がこれらに限定されない) 当該技術分野における公知の異なる技術は、本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントもしくは誘導体を、細胞の内側または細胞の外側(例えば、培地) から精製し、単離し、または分離するために用いることができる。

【0160】

ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体をコードする配列番号18またはその抗原結合フラグメントを含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号19を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号52を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号53を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号54を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号55を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号68を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号69を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号78を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号79を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号88を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号89を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号98を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号99を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号108を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号109を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号118を含む。ある実施態様において、(単離された) 核酸が提供され、前記(単離された) 核酸は、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードす

10

20

30

40

50

る配列番号 119 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 128 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 129 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 138 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 139 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 148 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 149 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 158 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 159 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 168 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 169 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 178 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 179 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 188 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 189 を含む。ある実施態様において、（単離された）核酸が提供され、前記（単離された）核酸は、A ベータ抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする配列番号 199 を含む。

10

20

30

【0161】

ある実施態様において、本発明の（および本明細書で提供される）結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む診断用組成物が提供される。例えば、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、必要に応じて、許容される担体または媒体、例えば、滅菌水または生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁液、界面活性剤、安定剤、香味料、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、および結合剤などと組み合わせられてもよく、診断用製剤に製剤化されてもよい。本発明の好ましい診断用組成物は、試験試料としての体液の使用と適合性がある。よって、診断用組成物は、体液試料のさらなる処理を必要とせずに、体液試料の直接使用を可能にする。細胞および／または組織の用途の場合、診断用組成物は、このような試料の使用を容易にするために、ある実施態様で同一にまたは異なって製剤化されてもよい。

40

【0162】

ある実施態様において、本発明の少なくとも 2 つのアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む診断用組成物が提供される。

【0163】

ある実施態様において、

a. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合する第 1 のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、および

50

b. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合する第2のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを含む診断用組成物が提供され、前記第1および第2の抗体の少なくとも1つまたは両方は、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性を示さず、特に、可溶性APPアルファに対して交差反応性を示さない。

【0164】

1つまたは両方の抗体は、本発明の抗体でありうる。いずれの抗体も捕捉抗体として使用されうる。よって、それは、固相支持体への結合または接着のために提供されうる。他の抗体は、検出抗体として使用されうる。よって、適切な標識と抱合されうる。抱合された抗体は本明細書に記載されており、その説明は必要な変更を加えて適用される。

10

【0165】

ある実施態様において、前記第1および第2の抗体の両方は、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性を示さず、特に、可溶性APPアルファに対して交差反応性を示さない。他の実施形態において、前記第1および第2の抗体またはその抗原結合フラグメントの1つは、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性を示す。交差反応性は、低い場合も高い場合もある。他の抗体またはその抗原結合フラグメントは、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性を示さない。ある実施態様において、少なくとも2つのアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む診断用組成物が提供され、前記アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

20

a) 配列番号11のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号12のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号13のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号15のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号17のアミノ酸配列を含むVL-CDR3；

b) 配列番号31のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号32のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号33のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号35のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号36のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号37のアミノ酸配列を含むVL-CDR3；ならびに／あるいは

c) 配列番号151のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号152のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号153のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号155のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号156のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号157のアミノ酸配列を含むVL-CDR3から選択される。

30

【0166】

特定の実施態様において、上記のa)およびb)または上記のa)およびc)を含む診断用組成物が提供される。

【0167】

より好ましい実施形態において、少なくとも2つのアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む診断組成物が提供され、前記アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

40

a) 配列番号11のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号12のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号13のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号15のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号17のアミノ酸配列を含むVL-CDR3；ならびに

b) 配列番号31のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号32のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号33のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号35のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号36のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号37のアミノ酸配列を含むVL-CDR3

から選択される。

50

【0168】

ある実施態様において、少なくとも2つのアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む診断組成物が提供され、前記アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

- a) 配列番号10の配列を含む重鎖可変領域(VH)および配列番号14の配列を含む軽鎖可変領域(VL)；
 - b) 配列番号30の配列を含む重鎖可変領域(VH)および配列番号34の配列を含む軽鎖可変領域(VL)；ならびに／あるいは
 - c) 配列番号150の配列を含む重鎖可変領域(VH)および配列番号154の配列を含む軽鎖可変領域(VL)
- から選択される。

10

【0169】

特定の実施態様において、上記のa)およびb)または上記のa)およびc)を含む診断用組成物が提供される。

【0170】

より好ましい実施形態において、少なくとも2つのアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む診断組成物が提供され、前記アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

- a) 配列番号10の配列を含む重鎖可変領域(VH)および配列番号14の配列を含む軽鎖可変領域(VL)；ならびに
 - b) 配列番号30の配列を含む重鎖可変領域(VH)および配列番号34の配列を含む軽鎖可変領域(VL)
- から選択される。

20

【0171】

ある実施態様において、少なくとも2つのアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む診断組成物が提供され、前記アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

- a) 配列番号10の配列を含む重鎖可変領域(VH)または配列番号10のアミノ酸配列に対して少なくとも96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域(VH)；および配列番号14の配列を含む軽鎖可変領域(VL)；
 - b) 配列番号30の配列を含む重鎖可変領域(VH)または配列番号30のアミノ酸配列に対して少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域(VH)；および配列番号34の配列を含む軽鎖可変領域(VL)または配列番号34のアミノ酸配列に対して少なくとも96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域(VL)；ならびに／あるいは
 - c) 配列番号150の配列を含む重鎖可変領域(VH)または配列番号150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%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域(VH)；配列番号154の配列を含む軽鎖可変領域(VL)または配列番号154のアミノ酸配列に対して少なくとも98%または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域(VL)
- から選択される。

30

40

【0172】

特定の実施態様において、上記のa)およびb)または上記のa)およびc)を含む診断用組成物が提供される。

【0173】

ある実施態様において、少なくとも2つのアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む診断組成物が提供され、前記アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

- a) 配列番号10の配列を含む重鎖可変領域(VH)または配列番号10のアミノ酸配

50

列に対して少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) ; および配列番号 14 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) ; ならびに

b) 配列番号 30 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 30 のアミノ酸配列に対して少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) ; ならびに配列番号 34 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) または配列番号 34 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (VL)

から選択される。

【0174】

ある実施態様において、本発明の少なくとも 1 つのアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、特に、可溶性アミロイド前駆タンパク質 (APP) に対して交差反応性を示さない抗体またはその抗原結合フラグメントを、当該技術分野で公知の少なくとも 1 つのアミロイドベータ抗体ならびに許容される担体および / または賦形剤と組み合わせて含む、診断組成物が提供される。ある実施態様において、当該技術分野で公知のアミロイドベータ抗体は、市販の A ベータ結合抗体である。ある実施態様において、抗体は、NAB228 (Invitrogen)、6E10 (Covance)、2C8 (Invitrogen)、4G8 (Chemicon)、W0-2 (Merck) および DE2 (Chemicon) から選択される。このような抗体は、捕捉抗体として使用されてもよく、本発明の抗体は、検出抗体として使用されてもよい (またはその逆であってもよい)。

【0175】

ある実施態様において、本明細書に記載の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントおよび抱合された分子を含む、抱合された結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントが提供される。本発明の抱合体は、免疫コンジュゲートと呼ばれうる。いずれかの適切な抱合された分子が本発明により用いられてもよい。適切な例には、以下に限定されないが、酵素 (例えば、アルカリホスファターゼまたは西洋ワサビペルオキシダーゼ)、アビジン、ストレプトアビジン、ビオチン、プロテイン A / G、磁気ビーズ、フルオロフォア、放射性同位体 (すなわち、放射性抱合体)、核酸分子、検出可能な標識、治療薬、毒素および血液脳関門浸透部分が含まれる。抱合方法は、当該技術分野で周知であり、いくつかの技術が抗体を標識または他の分子に抱合するために市販されている。抱合は、典型的に、本発明の結合分子内に含まれるアミノ酸残基 (リジン、ヒスチジン、またはシステインなど) を介して行われる。それらは、NHS (スクシンイミジル) エステル法、イソチオシアネート法、カルボジイミド法、および過ヨウ素酸塩法などの方法により行われる。抱合は、例えば、融合タンパク質の作成によって行われうる。これは、結合分子が別のタンパク質分子と抱合される場合に適している。よって、本発明の結合分子と標識または他の分子との融合の発現を可能にする適切な遺伝子構築物が形成されてもよい。抱合は、抗体と抱合された分子 (例えば、検出可能な標識など) の適切な空間的分離を確実にするために、適切なリンカー部分を介して行うことができる。しかしながら、リンカーは、全ての場合に必要とされなくてもよい。

【0176】

ある実施態様において、本明細書に記載の単離された結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および / または賦形剤を含む診断用組成物が提供される。

【0177】

本発明の結合分子、特に、アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントは、多くの用途を有する。それらは、特に分析ツールまたは参照分子として研究用途に使用されうる。それらは、インビトロまたはインビボでプラークを含むアミロイドベータ凝集体の検出に使用されうる。結合分子は、アミロイドベータ凝集体を染色するために使用されうる。例えば、結合分子は、死後の脳組織における組織化学的検出に使用されうる。結合分子は、典型的には標識されており、本明細書に記載されるように、直接または間接

に標識されてもよい。このような使用は、いずれかの適切な動物、特に、哺乳動物に関して行われうる。好ましい対象は、ヒトおよびマウスである。

【0178】

ある実施態様において、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気、例えば、アルツハイマー病（AD）、軽度認知障害（MCI）、ダウン症候群（DS）、ダウン症候群関連アルツハイマー病、心アミロイドーシス、脳アミロイド血管症（CAA）、多発性硬化症、パーキンソン病、パーキンソン病認知症（PDD）、レビー小体病、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、成人発症型糖尿病、封入体筋炎（IBM）、眼アミロイドーシス、緑内障、黄斑変性症、格子状ジストロフィー、視神経炎、筋強直性ジストロフィー、および肝障害もしくは肝不全を診断するための方法が提供される。前記方法は、本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメント、または本発明の診断用組成物を対象に投与することを含む。より具体的には、ある実施態様において、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気を診断する方法が提供され、前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気は、アルツハイマー病（AD）、ダウン症候群（DS）、ダウン症候群関連アルツハイマー病、脳アミロイド血管症（CAA）、筋強直性ジストロフィー、およびレビー小体病からなる群から選択される。対象は、典型的には、哺乳類動物対象、好ましくは、ヒトである。インビボの方法については、結合分子は、典型的に、視覚化のために適切な標識で標識されている。

10

【0179】

特定の実施態様において、本発明の本明細書で提供される結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、生物学的試料中のAベータの存在を検出するために有用である。特定の実施態様において、本発明の本明細書で提供される結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、体液試料中のAベータの存在を検出するために有用である。用語「体液試料」は、濃縮、遠心分離、および緩衝液や防腐剤などのさらなる物質の添加などのさらなる処理によって体液から得られた試料を含む。特定の実施態様において、本明細書で提供される本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、生物学的試料中の病理学的Aベータの存在を検出するために有用である。本明細書で用いられる用語「検出」は、定量的および／または定性的検出を包含する。生物学的試料は、典型的に、哺乳動物、特にヒトから取得される。生物学的試料は、典型的に、本明細書に記載の方法のいずれかに従って、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が疑われるか、またはスクリーニングされている対象からの臨床試料である。試料の取得は、本発明の方法の必須の工程を構成するわけではなく、それゆえ、すでに単離された試料から開始されてもよい。試料の取得は、目的の試料によって決定されたいずれかの適切な技術により行われうる。特定の実施態様において、生物学的試料は、対象からの細胞、組織、および／または体液（鼻分泌物、尿、血液など）を含む。適切な生物学的試料の例には、脳脊髄液（CSF）、間質液（ISF）、脳の細胞または組織（例えば、大脳皮質または海馬）が含まれる。適切な体液の例には、脳脊髄液（CSF）、間質液（ISF）、血液（全血および血清や血漿などの誘導物を含む）、尿および鼻分泌物が含まれる。ある実施態様において、生物学的試料は、脳脊髄液（CSF）または血液である。ある実施態様において、生物学的試料は、血漿である。

20

30

40

【0180】

特定の実施態様において、生物学的試料中のAベータを検出するための方法が提供され、前記方法は、前記生物学的試料を、本明細書に提供される本発明の結合分子、特に、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントと、前記結合分子、特に、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントのAベータへの結合を可能する条件下で接触させ、次いで、前記結合分子、特に、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントとAベータとの間に複合体が形成されるかどうかを検出することを含む。複合体の形成が検出される場合、試料がAベータを含むことが決定されうる。複合体の形成がないか、または複合体の形成が所定の閾値以下である場合、試料がAベータを含まないことが決定されうる。このような方法は、インビトロまたはインビボの方法であってもよい。さらに、試験生物学的試料中

50

の結合分子、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントとAベータとの間に形成される複合体は、対照生物学的試料（例えば、健常な対象からの生物学的試料）中で形成される複合体と比較することができる。試験生物学的試料中の結合分子、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントとAベータとの間で形成される複合体の量もまた定量化し、対照生物学的試料（例えば、健常な対象からの生物学的試料）中で形成される複合体の量または健全な対象で形成されることが公知である複合体の平均量と比較することができる。

【0181】

特定の実施態様において、本発明の本明細書で提供される結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、生物学的試料中のAベータの存在を検出するために有用である。特定の実施態様において、本発明の本明細書で提供される結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、（以下に限定されないが、ELISA、MSD（Meso Scale Discovery Inc., 米国）、Luminex（Luminex Corp., 米国）、AlphaLISA（PerkinElmer, Inc., 米国）、Gyrolab（Gyros Protein Technologies AB, スウェーデン）、Simoa（Quanterix Corp., 米国）、Gyros（登録商標）（Given et al., 2012）、Singulex Erenna（EMD Millipore, Corp., 米国）、iR-SENSE/Immuno-Infraredアッセイ（Nabers et al., 2016）、MITOMI（Piraino et al., 2016）、液体クロマトグラフィー質量分析と組み合わせた免疫沈降（IP LC-MS/MS; Shimadzu, ドイツ）、表面プラズモン共鳴（SPR; Cytiva Europe, スイス）、原子力顕微鏡（AFM）（Kioo and Park, 2020）、あるいは標的の免疫捕捉および／または検出のために抗体に基づく他のアッセイ技術またはキットを含む）イムノアッセイのためのアッセイ試薬、陽性対照、バイオマーカー検出試薬、および／またはキャリブレーターとして有用である。よって、結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、結合分子、AベータまたはAベータフラグメント、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを検証／スクリーニングするためのアッセイにおいて用いられうる。本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、それらが試料中の全てのAベータ種に選択的な方法で選択的に結合するため、検出ツールおよび／または陽性対照として用いられうる。1の実施態様において、少なくとも2つのアミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントは、上記に記載されるイムノアッセイのためのアッセイ試薬、陽性対照、バイオマーカー検出試薬、および／またはキャリブレーターとして用いられうる。1の実施態様において、少なくとも2つのアミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントは、イムノアッセイ、好ましくは、サンドイッチアッセイ（ELISA）において用いられて、抗体のサンドイッチペアリング（sandwich pairing）を生じうるものであって、好ましくは、前記抗体は、ACI-24-41F12-A b 3、ACI-31-25B1-A b 2、およびACI-8041-5A2D4-A b 1、さらにより好ましくは、前記抗体は、ACI-24-41F12-A b 3およびACI-31-25B1-A b 2である。1の実施態様において、少なくとも2つのアミロイドベータ抗体またはその抗原結合フラグメントは、サンドイッチアッセイ（ELISA）において用いられて、抗体のサンドイッチペアリングを生じうるものであって、1つの抗体またはその抗原結合フラグメントは、標的（Aベータを含むがこれに限定されない）を捕捉するために用いられ、好ましくは、ACI-31-25B1-A b 2であり、別の抗体またはその抗原結合フラグメントは、捕捉された標的を検出するために用いられ、好ましくは、検出可能な標識に抱合されているACI-24-41F12-A b 3、より好ましくは、ACI-24-41F12-A b 3である。

【0182】

本発明は、対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するための方法であって、

a. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれ

かのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合するアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを用いて、アミロイドベータを捕捉し、次いで

b. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合するアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを用いて、前記捕捉されたアミロイドベータを検出することを含み、

前記捕捉 (a) および検出 (b) 抗体またはその抗原結合フラグメントの少なくとも1つまたは両方が、可溶性アミロイド前駆タンパク質 (APP) に対して交差反応性を示さず、特に、可溶性 APP アルファに対して交差反応性を示さない、方法に関する。捕捉抗体および検出抗体の一方または両方は、本発明の抗体でありうる。捕捉抗体は、固体支持体への結合または接着のために提供されうる。検出抗体は、適切な標識と結合することができる。抱合された抗体は、本明細書に記載されており、その記載は必要な変更を加えて適用される。

10

【0183】

ある実施態様において、捕捉抗体および検出抗体の両方は、可溶性アミロイド前駆タンパク質 (APP) に対して交差反応性を示さず、特に、可溶性 APP アルファに対して交差反応性を示さない。他の実施態様において、捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントの1つは、可溶性アミロイド前駆タンパク質 (APP) に対して交差反応性を示す。交差反応性は、低くてもよく、高くてもよい。もう一方の抗体またはその抗原結合フラグメントは、可溶性アミロイド前駆タンパク質 (APP) に対して交差反応性を示さない。

20

【0184】

ある実施態様において、捕捉抗体または抗原結合フラグメントは、ウェルの表面上 (例えば、マルチウェルプレート内) などの固体支持体上に固定化されている。ある実施態様において、検出抗体または抗原結合フラグメントは、検出可能な標識で標識されている。

【0185】

ある実施態様において、捕捉または検出 (好ましくは、検出) アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号11のアミノ酸配列を含むVH-CDR1; 配列番号12のアミノ酸配列を含むVH-CDR2; 配列番号13のアミノ酸配列を含むVH-CDR3; 配列番号15のアミノ酸配列を含むVL-CDR1; 配列番号16のアミノ酸配列を含むVL-CDR2; および配列番号17のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。ある実施態様において、捕捉または検出 (好ましくは、検出) アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号10の配列を含む重鎖可変領域 (VH) および配列番号14の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む。ある実施態様において、捕捉または検出 (好ましくは、検出) アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号10の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号10のアミノ酸配列に対して少なくとも96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH); および配列番号14の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む。

30

【0186】

ある実施態様において、捕捉または検出 (好ましくは、捕捉) アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは:

a. 配列番号31のアミノ酸配列を含むVH-CDR1; 配列番号32のアミノ酸配列を含むVH-CDR2; 配列番号33のアミノ酸配列を含むVH-CDR3; 配列番号35のアミノ酸配列を含むVL-CDR1; 配列番号36のアミノ酸配列を含むVL-CDR2; および配列番号37のアミノ酸配列を含むVL-CDR3; あるいは

b. 配列番号151のアミノ酸配列を含むVH-CDR1; 配列番号152のアミノ酸配列を含むVH-CDR2; 配列番号153のアミノ酸配列を含むVH-CDR3; 配列番号155のアミノ酸配列を含むVL-CDR1; 配列番号156のアミノ酸配列を含むVL-CDR2; および配列番号157のアミノ酸配列を含むVL-CDR3

40

50

を含む。

【0187】

好ましい捕捉アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、上記のa)を含む。

【0188】

ある実施態様において、捕捉または検出（好ましくは、捕捉）アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

a) 配列番号30の配列を含む重鎖可変領域（VH）および配列番号34の配列を含む軽鎖可変領域（VL）；あるいは

b) 配列番号150の配列を含む重鎖可変領域（VH）および配列番号154の配列を含む軽鎖可変領域（VL）

を含む。

【0189】

ある実施態様において、捕捉または検出（好ましくは、捕捉）アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

a) 配列番号30の配列を含む重鎖可変領域（VH）または配列番号30のアミノ酸配列に対して少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；配列番号34の配列を含む軽鎖可変領域（VL）または配列番号34のアミノ酸配列に対して少なくとも96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域（VL）；ならびに／あるいは

b) 配列番号150の配列を含む重鎖可変領域（VH）または配列番号150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%、または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；配列番号154の配列を含む軽鎖可変領域（VL）または配列番号154のアミノ酸配列に対して少なくとも98%または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域（VL）

を含む。

【0190】

本発明はまた、対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するための方法であって：

a. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合し、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対する交差反応性を示さず、特に、可溶性APPアルファに対して交差反応性が高くないアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを用いて、アミロイドベータを捕捉し、次いで

b. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合し、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して（低い、または高い）交差反応性を示し、特に、可溶性APPアルファに対する交差反応性がないアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを用いて、捕捉されたアミロイドベータを検出すること

を含む方法に関する。

【0191】

ある実施態様において、捕捉抗体または抗原結合フラグメントは、ウェルの表面上（例えば、マルチウェルプレート内）などの固体支持体上に固定化されている。ある実施態様において、捕捉および／または検出抗体または抗原結合フラグメントは、Aベータに対して高い親和性を有する。ある実施態様において、検出抗体または抗原結合フラグメントは、検出可能な標識で標識されている。ある実施態様において、捕捉アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

a. 配列番号31のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号32のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号33のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号3

10

20

30

40

50

5 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 ; あるいは

b . 配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 1 5 5 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む。

【 0 1 9 2 】

好ましい捕捉アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、上記の a) を含む。

【 0 1 9 3 】

ある実施態様において、捕捉アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは :

a) 配列番号 3 0 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) および配列番号 3 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) ; あるいは

b) 配列番号 1 5 0 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) および配列番号 1 5 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。

【 0 1 9 4 】

ある実施態様において、捕捉アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは :

a) 配列番号 3 0 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 3 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 3 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) または配列番号 3 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (V L) ; ならびに / あるいは

配列番号 1 5 0 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 1 5 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 0 % 、 9 1 % 、 9 2 % 、 9 3 % 、 9 4 % 、 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ; 配列番号 1 5 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) または配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (V L) を含む。ある実施態様において、検出アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 1 5 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む。ある実施態様において、検出アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号 1 0 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) および配列番号 1 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。ある実施態様において、検出アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号 1 0 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 1 0 のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % または 9 9 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 1 4 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。

【 0 1 9 5 】

ある実施態様において、本発明は、対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するための方法であって、第 1 のアミロイドベータ結合抗体またはそのフラグメントでアミロイドベータを捕捉する工程、次いで第 2 のアミロイドベータ結合抗体またはそのフラグメントで試料中の捕捉されたアミロイドベータを検出する工程を含む方法であって、各アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントは、 A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3 、 A C I - 3 1 - 2 5 B 1 - A b 2 、 および A C I - 8 0 4 1 - 5 A 2 D 4

10

20

30

40

50

ー A b 1 から独立して選択され、好ましくは、抗体は、A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3 および A C I - 3 1 - 2 5 B 1 - A b 2 であり、より好ましくは、検出可能な標識に抱合された A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3 である方法を含む。本発明の別の実施形態において、アミロイドベータを捕捉する工程は、A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3、A C I - 3 1 - 2 5 B 1 - A b 2、および A C I - 8 0 4 1 - 5 A 2 D 4 - A b 1 から選択される第 1 のアミロイドベータ結合抗体またはそのフラグメントを用いて行われ、好ましくは、抗体は、A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3 および A C I - 3 1 - 2 5 B 1 - A b 2 であり、より好ましくは、A C I - 3 1 - 2 5 B 1 - A b 2 である。本発明の別の実施形態において、捕捉されたアミロイドベータを検出する工程は、検出可能な標識に抱合され、A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3、A C I - 3 1 - 2 5 B 1 - A b 2、および A C I - 8 0 4 1 - 5 A 2 D 4 - A b 1 から選択される第 2 のアミロイドベータ結合抗体またはそのフラグメントを用いて行われ、好ましくは、抗体は、A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3 および A C I - 3 1 - 2 5 B 1 - A b 2、より好ましくは、A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3 である。試料中の捕捉されたアミロイドベータを検出する工程は、第 2 のアミロイドベータ結合抗体またはそのフラグメントを用いて行われ、各アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントは、当該技術分野で公知の検出可能な標識に抱合されている。

10

【0196】

よって、本発明は、対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するための方法であって、前記試料を、本発明の結合分子、特に、抗体または抗原結合フラグメントと接触させ、次いで前記抗体またはその抗原結合フラグメントの結合を検出して、試料中のアミロイドベータを検出することを含む方法を提供する。同様に、本発明は、対象から取得された試料中のアミロイドベータを定量化するための方法であって、前記試料を、本発明の結合分子、特に、抗体または抗原結合フラグメントと接触させ、次いで前記結合分子のアミロイドベータへの結合に基づいて定量化を行うことを含む方法を提供する。この方法は、試料中のアミロイドベータレベルを対照試料中のアミロイドベータレベルと比較することを含む。対照試料のレベルは、試験試料のレベルを決定できる公知のレベルを示す。よって、対照試料は、必ずしも定量化の方法を行うと同時に試験されるわけではない。しかしながら、ある実施態様において、対照のレベルは、試験試料と並行して決定される。例えば、定量 E L I S A、E L I S A、M S D (M e s o S c a l e D i s c o v e r y I n c., 米国)、L u m i n e x (L u m i n e x C o r p., 米国)、A l p h a l i s a (P e r k i n E l m e r, I n c., 米国)、G y r o l a b (G y r o s P r o t e i n T e c h n o l o g i e s A B, スウェーデン)、S i m o a (Q u a n t e r i x C o r p., 米国)、G y r o s (登録商標) (G i v e n e t a l., 2012)、S i n g u l e x E r e n n a (E M D M i l l i p o r e, C o r p., 米国)、i R - S E N S E / I m m u n o - I n f r a R e d アッセイ (N a b e r s e t a l., 2016)、M I T O M I (P i r a i n o e t a l., 2016)、液体クロマトグラフィー質量分析と組み合わせた免疫沈降 (I P L C - M S / M S ; S h i m a d z u, ドイツ)、表面プラズモン共鳴 (S P R ; C y t i v a E u r o p e, スイス)、原子力顕微鏡 (A F M) (K i i o a n d P a r k, 2020) が行われてもよい。標準曲線は、A ベータの希釈系列 (段階希釈) に基づく定量化を可能にするために作成されうる。本発明の診断用組成物は、このような方法で用いられうる。適切な捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントを組み込んだ本明細書に記載のサンドイッチイムノアッセイは、対象から取得された試料中のアミロイドベータを定量化するための方法で使用されうる。

20

30

40

【0197】

本発明はまた、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を診断するための方法であって、本発明の結合分子、特に、抗体または抗原結合フラグメントと接触させ、次いで試料中のアミロイドベータレベルを対照試料中の前記レベルと比較することを含む方法を提供する。健常な対象に基づく対照レベルと比較して、試料中のアミロイドベータの高いレベルは、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を示

50

す。さらに、または代替的に、罹患した対照（すなわち、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気に罹っている対象からの1つまたはそれ以上の試料）と比較して、試料中のアミロイドベータの同等または高いレベルは、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を示す。本発明の診断用組成物は、このような方法で用いられてもよい。適切な捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントを組み込んだ本明細書に記載のサンドイッチイムノアッセイは、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を診断するための方法で用いられうる。

【0198】

本発明の結合分子はまた、例えば、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の相対的な段階を示すための分類方法においても有用である。それゆえ、本発明はまた、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を分類するための方法であって、対象からの試料を、本発明の結合分子、特に、抗体または抗原結合フラグメントと接触させ、次いで前記試料中のアミロイドベータレベルを対照試料中の前記レベルと比較して、前記疾患を分類することを含む方法を提供する。異なる疾患クラスを示す対照の範囲が、前記試料を分類するために用いられてもよい。健常な対象に基づく対照レベルと比較して、試料中のアミロイドベータの高いレベルは、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を示す。疾患の特定の段階における罹患した対照と比較して、試料中のアミロイドベータの同等または高いレベルは、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の前記段階を示す。このような方法は、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気に罹っていることが知られている対象に対して、および／またはアミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気に罹っていることがまだ知られていない対象に対して行われうる。本発明の診断用組成物は、このような方法で用いられうる。適切な捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントを組み込んだ本明細書に記載のサンドイッチイムノアッセイは、本発明の分類方法において用いられうる。

【0199】

本発明はまた、対象からの試料を用いて2つまたはそれ以上の時点でのアミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気をモニターするための方法であって、前記試料を、本発明の結合分子、特に、抗体または抗原結合フラグメントと接触させ、次いで前記試料中のアミロイドベータレベルを比較することを含み、1つまたはそれ以上の前の試料と比較して後の試料中のアミロイドベータの高いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の進行を示す方法を提供する。同様に、対象からの試料を用いて2つまたはそれ以上の時点でのアミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気をモニターするための方法であって、前記試料を、本発明の結合分子、特に、抗体または抗原結合フラグメントと接触させ、次いで前記試料中のアミロイドベータレベルを比較することを含み、1つまたはそれ以上の前の試料と比較して後の試料中のアミロイドベータの低いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の退縮を示す方法を提供する。これらの方法はまた、1つまたはそれ以上の前の試料と比較して後の試料のアミロイドベータのレベルに有意に変化がない場合、疾患の進行がないことをモニターすることを可能にする。このような方法は、典型的には、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気に罹っていることが知られている対象に対して行われうる。本発明の診断用組成物は、このような方法で用いられてもよい。適切な捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントを組み込んだ本明細書に記載のサンドイッチイムノアッセイは、本発明のモニターするための方法で用いられうる。

【0200】

モニターするための方法は、特定の治療法が成功したかどうかを決定するために有用である。よって、本発明はまた、対象からの試料を用いて2つまたはそれ以上の時点でのアミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気をモニターするための方法であって、前記試料を、本発明の結合分子、特に、抗体または抗原結合フラグメントと接触させることを含み、1つまたはそれ以上の前の試料と比較して後の試料中のアミロイドベ

タの低いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療の成功を示す方法を提供する。治療法は、抗体または小分子治療薬などのいずれかの適切な候補治療薬でありうる。これらの方法はまた、1つまたはそれ以上の前の試料と比較して後の試料のアミロイドベータのレベルに有意に変化がない場合に、疾患の進行がないことをモニターすることを可能にする。これは、状況によっては治療の成功と見なされる場合もある。実際、治療前の増加率と比較して、試料間のAベータレベルの増加率の低下もまた、治療の成功を示すと見なされうる。このような方法は、典型的には、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気に罹っていることが知られている対象に対して行われうる。治療の失敗は、治療前の増加率と比較して、治療が試料間のAベータレベルの増加率の低下をもたらさない場合に決定されうる。本発明の診断用組成物は、このよう

10

【0201】

本発明の結合分子はまた、治療法の選択を助けるために用いられうる。よって、本発明は、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療のための治療法を選択するための方法であって、治療の前後に採取された試料を、本発明の結合分子、特に、抗体または抗原と接触させることを含み、治療前に採取された試料と比較して治療後に採取された試料中のアミロイドベータの低いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療の成功を示し、それにより前記治療法が、治療のために

20

【0202】

本発明の方法はまた、特定の治療法が成功するかどうか、または臨床試験などのより大規模な対照試験の文脈においてそうでないかどうかを決定するために有用である。よって、これらの方法は、典型的には、前記治療方法で治療を受けていない対象群と比較される対象の治療群に適用される。このような状況において、前記治療法で治療されていない対

30

40

50

たはそれ以上、10人またはそれ以上、10人またはそれ以上、50人またはそれ以上の対象を含みうる。治療法は、いずれかの適切な候補治療薬、例えば、生物学的製剤、特に、抗体、ワクチンまたは小分子治療薬などでありうる。前記方法は、所定期間における候補治療法の有効性をモニターするために、治療群とプラセボ群との間の一致した試料において複数の時点で行われうる。典型的には、最初の治療前の試料も採取される。よって、前記方法は、1つまたはそれ以上の治療された対象および治療法で治療されていない対象からの試料を、本発明の結合分子、特に、抗体または抗原結合フラグメントと治療前に接触させて、アミロイドベータの基礎レベルを決定することを含みうる。「治療前」は、対象群による前記治療法またはプラセボの投与前を意味する。よって、本発明の結合分子はまた、臨床試験の文脈における候補治療法の評価を支援するために用いられうる。治療の成功をもたらす候補治療法が選択され、最終的には、販売が承認されうる。本発明の診断用組成物は、このような方法で用いられうる。適切な捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントを組み込んだ本明細書に記載のサンドイッチイムノアッセイは、（臨床試験に適用されるように）本発明の治療法の選択方法で用いられうる。

10

20

30

40

50

【0203】

関連する全ての方法によれば、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気は、アルツハイマー病（AD）、軽度認知障害（MCI）、ダウン症候群（DS）、ダウン症候群関連アルツハイマー病、心アミロイドーシス、脳アミロイド血管症（CAA）、多発性硬化症、パーキンソン病、パーキンソン病認知症（PDD）、レビー小体病、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、成人発症型糖尿病、封入体筋炎（IBM）、眼アミロイドーシス、緑内障、黄斑変性症、格子状ジストロフィー、視神経炎、筋強直性ジストロフィー、および肝障害もしくは肝不全からなる群から選択されうる。特定の実施態様において、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気は、アルツハイマー病（AD）、ダウン症候群（DS）、ダウン症候群関連アルツハイマー病、脳アミロイド血管症（CAA）、筋強直性ジストロフィー、またはレビー小体病である。

【0204】

様々な方法で用いられる適切な試料は、典型的には、本明細書で記載される生物学的試料、特に、体液である。適切なイムノアッセイ方法は、当業者に公知であり、以下に限定されないが、ELISA、MSD（Meso Scale Discovery Inc.，米国）、Luminex（Luminex Corp.，米国）、Alphalisa（PerkinElmer, Inc.，米国）、Gyrolab（米国）、Gyros Protein Technologies AB, スウェーデン）、Simoa（Quanterix Corp.，米国）、Gyros（登録商標）（Given et al., 2012）、Singulex Erenna（EMD Millipore, Corp.，米国）、iR-SENSE／Immuno-InfraRedアッセイ（Nabers et al., 2016）、MITOMI（Piraino et al., 2016）、液体クロマトグラフィー質量分析と組み合わせた免疫沈降（IP LC-MS／MS；Shimadzu, ドイツ）、表面プラズモン共鳴（SPR；Cytiva Europe, スイス）、原子力顕微鏡（AFM）（Kioo and Park., 2020）を含む。

【0205】

ある実施態様において、本発明の結合分子、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントは、このような結合分子、Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを含む診断キットの一部である。このようなキットは、本明細書で提供される方法および／またはアッセイを実施するために必要な全ての構成要素、例えば、緩衝液、検出可能な色素、実験装置、反応容器、説明書などを含みうる。結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、本明細書で記載される標識または他の分子と抱合されていてもよい。それらは、対応する各アッセイ技術の必要に応じて、フルオロフォアや蛍光色素などの色素またはタグで標識され、または発現させるか、あるいは酵素または固体支持体（アッセイチップなど）に結合させることができる。さらなる実施形態において、本発明の結合分子、特に、抗体またはその抗原結合フラグメントは、放射性同位体（すなわち、放射性コンジュ

ゲート）、核酸分子、検出可能な標識、治療薬、毒素、または血液脳関門浸透部分、形成する免疫抱合体に抱合されていてもよい。キットは、本発明の方法のいずれかを行うために用いられてもよく、それゆえこれらの方法を行うために必要な試薬を含むいずれかの適切な構成要素を含むことができる。本発明はさらに、本発明のAベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを含むキットに関する。キットは、典型的には、適切な容器内に本発明のAベータ抗体またはその抗原結合フラグメントを含む。Aベータ抗体またはその抗原結合フラグメントは、適用が準備されている診断用組成物の形態で提供されてもよく、または生理食塩水などの生成物の再構成に適した薬剤とともにキットで提供されてもよい。キットは、使用のための説明書とともに提供されてもよい。よって、本発明の方法の記載は、必要な変更を加えて適用される。本発明のサンドイッチイムノアッセイを実施するためのキットも提供される。それらは、適切な捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントを含む。よって、本発明は、対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するためのキットであって、

10

a. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合する捕捉アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント；および

b. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合する検出アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント

20

を含み、

捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントの少なくとも1つが、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性を示さず、特に、可溶性APPアルファに対して交差反応性を示さないキットに関する。

【0206】

1つまたは両方の抗体は、本発明の抗体でありうる。

【0207】

ある実施態様において、捕捉抗体または抗原結合フラグメントは、（例えば、マルチウェルプレート内の）ウェルの表面上などの固体支持体上に固定化されるか、あるいは固体支持体および／または固体支持体上に捕捉抗体または抗原結合フラグメントを固定化するための方法とともに提供される。ある実施態様において、検出抗体または抗原結合フラグメントは、直接または間接的に、検出可能な標識で標識されるか、または標識または抗体を標識に結合させるための手段とともに提供される。

30

【0208】

ある実施態様において、捕捉抗体および検出抗体の両方は、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性を示さず、特に、可溶性APPアルファに対して交差反応性を示さない。他の実施態様において、捕捉および検出抗体またはその抗原結合フラグメントの1つは、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性を示す。交差反応性は低くてもよく、あるいは高くてもよい。もう一方の抗体またはその抗原結合フラグメント（捕捉抗体または検出抗体のいずれか）は、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性を示さない。

40

【0209】

ある実施態様において、捕捉または検出（好ましくは、検出）アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号11のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号12のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号13のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号15のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号17のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。ある実施態様において、捕捉または検出（好ましくは、検出）アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号10の配列を含む重鎖可変領域（VH）および配列番号14の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。ある実施態様において、捕捉または検出（好ましくは、検出）アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フ

50

ラグメントは、配列番号 10 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 10 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) ; および配列番号 14 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む。

【0210】

ある実施態様において、捕捉または検出（好ましくは、捕捉）アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

a. 配列番号 31 のアミノ酸配列を含む VH-CDR1 ; 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む VH-CDR2 ; 配列番号 33 のアミノ酸配列を含む VH-CDR3 ; 配列番号 35 のアミノ酸配列を含む VL-CDR1 ; 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む VL-CDR2 ; および配列番号 37 のアミノ酸配列を含む VL-CDR3 ; あるいは

b. 配列番号 151 のアミノ酸配列を含む VH-CDR1 ; 配列番号 152 のアミノ酸配列を含む VH-CDR2 ; 配列番号 153 のアミノ酸配列を含む VH-CDR3 ; 配列番号 155 のアミノ酸配列を含む VL-CDR1 ; 配列番号 156 のアミノ酸配列を含む VL-CDR2 ; および配列番号 157 のアミノ酸配列を含む VL-CDR3 を含む。

【0211】

好ましい捕捉アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、上記の a) を含む。

【0212】

ある実施態様において、捕捉または検出（好ましくは、捕捉）アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

a) 配列番号 30 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) および配列番号 34 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) ; または

b) 配列番号 150 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) および配列番号 154 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む。

【0213】

ある実施態様において、捕捉または検出（好ましくは、捕捉）アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

a) 配列番号 30 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 30 のアミノ酸配列に対して少なくとも 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) ; および配列番号 34 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) または配列番号 34 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (VL) ; ならびに / あるいは

b) 配列番号 150 の配列を含む重鎖可変領域 (VH) または配列番号 150 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% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (VH) ; および配列番号 154 の配列を含む軽鎖可変領域 (VL) または配列番号 154 のアミノ酸配列に対して少なくとも 98% または 99% の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (VL) を含む。

【0214】

本発明はまた、対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するためのキットであって：

a. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合し、可溶性アミロイド前駆タンパク質 (APP) に対して交差反応性を示さず、特に、可溶性 APP アルファに対して交差反応性が高い、捕捉アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント ; ならびに

b. アミロイドベータペプチドまたは種の立体構造状態とは無関係に、溶液中のいずれかのアミロイドベータペプチドまたは種に選択的に結合し、可溶性アミロイド前駆タンパク質（APP）に対して交差反応性（低いか、または高い）を示し、特に、可溶性APPアルファに対して交差反応性を示さない、検出アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、キットに関する。

【0215】

ある実施態様において、捕捉抗体または抗原結合フラグメントは、（例えば、マルチウェルプレート内の）ウェルの表面上などの固体支持体上に固定化されるか、あるいは固体支持体および／または固体支持体上に捕捉抗体または抗原結合フラグメントを固定化するための方法とともに提供される。ある実施態様において、検出抗体または抗原結合フラグメントは、Aベータに対して高い親和性を有する。ある実施態様において、検出抗体または抗原結合フラグメントは、検出可能な標識で標識されるか、または直接または間接的に抗体を標識に抱合するための標識および方法とともに提供される。ある実施態様において、捕捉アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

a. 配列番号31のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号32のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号33のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号35のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号36のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号37のアミノ酸配列を含むVL-CDR3；あるいは

b. 配列番号151のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号152のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号153のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号155のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号156のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号157のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含む。

【0216】

好ましい捕捉アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、上記のa)を含む。

【0217】

ある実施態様において、捕捉アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

a) 配列番号30の配列を含む重鎖可変領域（VH）および配列番号34の配列を含む軽鎖可変領域（VL）；または

b) 配列番号150の配列を含む重鎖可変領域（VH）および配列番号154の配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。

【0218】

ある実施態様において、捕捉アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは：

a) 配列番号30の配列を含む重鎖可変領域（VH）または配列番号30のアミノ酸配列に対して少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；および配列番号34の配列を含む軽鎖可変領域（VL）または配列番号34のアミノ酸配列に対して少なくとも96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域（VL）；ならびに／あるいは

b) 配列番号150の配列を含む重鎖可変領域（VH）または配列番号150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%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域（VH）；および配列番号154の配列を含む軽鎖可変領域（VL）または配列番号154のアミノ酸配列に対して少なくとも98%または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域（VL）を含む。

【0219】

ある実施態様において、検出アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む。ある実施態様において、検出アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号 10 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) および配列番号 14 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。ある実施態様において、検出アミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントは、配列番号 10 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 10 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 14 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。

10

【0220】

本発明は、以下の番号が付けられた項でさらに定義されてもよい。

【0221】

1. 配列番号 11 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 1 ; 配列番号 12 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 2 ; 配列番号 13 のアミノ酸配列を含む V H - C D R 3 ; 配列番号 15 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 1 ; 配列番号 16 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 2 ; および配列番号 17 のアミノ酸配列を含む V L - C D R 3 を含む、抗体またはその抗原結合フラグメントであって、前記抗体または抗原結合フラグメントが、アミロイドベータに結合する、抗体またはその抗原結合フラグメント。

20

【0222】

2. 前記抗体または抗原結合フラグメントが、ヒトアミロイドベータ配列番号 1 のアミノ酸残基 1 ~ 8 (配列番号 2) に結合する、項 1 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0223】

3. 前記抗体が、配列番号 10 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 10 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) を含む、項 1 ~ 2 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0224】

4. 前記抗体が、配列番号 10 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) または配列番号 10 のアミノ酸配列に対して少なくとも 96%、97%、98% または 99% の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 14 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、前記項のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

30

【0225】

5. 前記抗体が、配列番号 10 の配列を含む重鎖可変領域 (V H) および配列番号 14 の配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、前記項のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0226】

6. 前記抗体が、配列番号 20 のアミノ配列を含む重鎖 (H C) 、配列番号 21 のアミノ配列を含む軽鎖 (L C) を含む、前記項のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

40

【0227】

7. 前記抗体が、配列番号 22 のアミノ配列を含む重鎖 (H C) および配列番号 23 のアミノ配列を含む軽鎖 (L C) を含む、前記項のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0228】

8. 前記抗体が、配列番号 24 のアミノ配列を含む重鎖 (H C) 、配列番号 25 のアミノ配列を含む軽鎖 (L C) を含む、前記項のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

50

【0229】

9. 対象におけるアミロイドベータに関連する疾患または病気の診断に使用するための、前記項のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0230】

10. 試料中のアミロイドベータの検出に使用するための、前記項のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0231】

11. 前記試料が、唾液、尿、血液、脳および／またはCSF試料、より具体的には、血液および／またはCSF試料である、試料中のアミロイドベータの検出に使用するための、前記項のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

10

【0232】

12. 前記アミロイドベータに関連する疾患または病気が、アルツハイマー病（AD）、軽度認知障害（MCI）、ダウン症候群（DS）、ダウン症候群関連アルツハイマー病、心アミロイドーシス、脳アミロイド血管症（CAA）、多発性硬化症、パーキンソン病、レビー小体病、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、成人発症型糖尿病、封入体筋炎（IBM）、眼アミロイドーシス、緑内障、黄斑変性症、格子状ジストロフィーおよび視神経炎からなる群から選択される、アミロイドベータに関連する疾患または病気の診断に使用するための、前記項のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0233】

13. 前記アミロイドベータに関連する疾患または病気が、アルツハイマー病（AD）、ダウン症候群、ダウン症候群関連アルツハイマー病、脳アミロイド血管症（CAA）、筋強直性ジストロフィー、レビー小体病である、アミロイドベータに関連する疾患または病気の診断に使用するための、前記項のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

20

【0234】

14. 前記アミロイドベータに関連する疾患または病気が、アルツハイマー病（AD）である、アミロイドベータに関連する疾患または病気の診断に使用するための、前記項のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0235】

15. 前記アミロイドベータに関連する疾患または病気が、ダウン症候群である、アミロイドベータに関連する疾患または病気の診断に使用するための、項1～13のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合フラグメント。

30

【0236】

16. 前記項のいずれかに記載の単離された抗体またはその抗原結合フラグメント、ならびに許容される担体および／または賦形剤を含む、診断用組成物。

【0237】

17. 項1～15のいずれかに記載の抗体をコードする、単離された核酸。

【0238】

18. 配列番号18または配列番号19で提供されるヌクレオチド配列を含む、核酸。

【0239】

19. 項17または18に記載の核酸を含む、組換えベクター。

40

【0240】

20. 項17または18に記載の核酸および／または項19に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【0241】

21. 項1～15のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメントを発現する、単離された宿主細胞。

【0242】

22. 単離された結合分子、特に、抗体を生成するための方法であって、a) 項20または21に記載の宿主細胞を、抗体またはその抗原結合フラグメントを生成するために適し

50

た条件下で培養し、次いでb) 前記抗体またはその抗原結合フラグメントを単離する工程を含む、方法。

【0243】

本発明は、以下の番号が付けられた項でさらに定義されてもよい。

1.

a) 配列番号11のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号12のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号13のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号15のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号16のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号17のアミノ酸配列を含むVL-CDR3；

b) 配列番号31のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号32のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号33のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号35のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号36のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号37のアミノ酸配列を含むVL-CDR3；あるいは

c) 配列番号41のアミノ酸配列を含むVH-CDR1；配列番号42のアミノ酸配列を含むVH-CDR2；配列番号43のアミノ酸配列を含むVH-CDR3；配列番号45のアミノ酸配列を含むVL-CDR1；配列番号46のアミノ酸配列を含むVL-CDR2；および配列番号47のアミノ酸配列を含むVL-CDR3を含むアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0244】

2. 前記抗体またはその抗原結合フラグメントが：

a) 配列番号10の配列を含む重鎖可変領域(VH)または配列番号10のアミノ酸配列に対して少なくとも96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域(VH)；

b) 配列番号30の配列を含む重鎖可変領域(VH)または配列番号30のアミノ酸配列に対して少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域(VH)；あるいは

c) 配列番号40の配列を含む重鎖可変領域(VH)または配列番号40のアミノ酸配列に対して少なくとも93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域(VH)

を含む、項1に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0245】

3. 前記抗体またはその抗原結合フラグメントが：

a) 配列番号10の配列を含む重鎖可変領域(VH)または配列番号10のアミノ酸配列に対して少なくとも96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域(VH)；および配列番号14の配列を含む軽鎖可変領域(VL)；

b) 配列番号30の配列を含む重鎖可変領域(VH)または配列番号30のアミノ酸配列に対して少なくとも91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域(VH)；および配列番号34の配列を含む軽鎖可変領域(VL)または配列番号34のアミノ酸配列に対して少なくとも96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域(VL)；あるいは

c) 配列番号40の配列を含む重鎖可変領域(VH)または配列番号40のアミノ酸配列に対して少なくとも93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の配列同一性を有する重鎖可変領域(VH)；および配列番号44の配列を含む軽鎖可変領域(VL)または配列番号44のアミノ酸配列に対して少なくとも97%、98%または99%の配列同一性を有する軽鎖可変領域(VL)

を含む、前記項のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0246】

4. 前記抗体またはその抗原結合フラグメントが：

a) 配列番号10の配列を含む重鎖可変領域(VH)および配列番号14の配列を含む

軽鎖可変領域（V L）；

b）配列番号 30 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 34 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）；または

c）配列番号 40 の配列を含む重鎖可変領域（V H）および配列番号 44 の配列を含む軽鎖可変領域（V L）

を含む、前記項のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0247】

5．前記抗体が：

a）配列番号 20 のアミノ配列を含む重鎖（H C）および配列番号 21 のアミノ配列を含む軽鎖（L C）；

b）配列番号 22 のアミノ配列を含む重鎖（H C）および配列番号 23 のアミノ配列を含む軽鎖（L C）；

c）配列番号 24 のアミノ配列を含む重鎖（H C）および配列番号 25 のアミノ配列を含む軽鎖（L C）；

d）配列番号 27 のアミノ配列を含む重鎖（H C）および配列番号 28 のアミノ配列を含む軽鎖（L C）；

e）配列番号 38 のアミノ配列を含む重鎖（H C）および配列番号 39 のアミノ配列を含む軽鎖（L C）；

f）配列番号 48 のアミノ配列を含む重鎖（H C）および配列番号 49 のアミノ配列を含む軽鎖（L C）；または

g）配列番号 50 のアミノ配列を含む重鎖（H C）および配列番号 51 のアミノ配列を含む軽鎖（L C）

を含む、前記項のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0248】

6．配列番号 1 のアミノ酸残基 1～5（配列番号 7）、1～8（配列番号 2）、22～35（配列番号 29）または 26～34（配列番号 8）内のエピトープ、または非ヒトアミロイドベータにおける同等のエピトープに結合する、前記項いずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0249】

7．マウス、キメラ、ヒト化またはヒト抗体、またはその抗原結合フラグメントである、前記項のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0250】

8．Ig M、Ig G 1、Ig G 2、Ig G 2 a、Ig G 2 b、Ig G 3 または Ig G 4 抗体、またはその抗原結合フラグメントである、前記項のいずれか 1 つに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0251】

9．別の分子、特に、検出可能な標識に抱合されている、前記項のいずれか 1 つに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0252】

10．対象におけるアミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用するための、前記項のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0253】

11．生物学的試料中のアミロイドベータの検出に使用するための、前記項のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0254】

12．前記生物学的試料が、体液試料または緩衝液である、項 11 に記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

10

20

30

40

50

【0255】

13. 前記体液試料が、唾液、尿、鼻分泌物、血液（全血、血漿および血清、好ましくは、血漿を含む）、脳および／またはCSF試料、脳および／またはISF試料、より具体的には、血液、脳、CSFおよび／またはISF試料である、項1～12のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0256】

14. 前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、アルツハイマー病（AD）、軽度認知障害（MCI）、ダウン症候群（DS）、ダウン症候群関連アルツハイマー病、心アミロイドーシス、脳アミロイド血管症（CAA）、多発性硬化症、パーキンソン病、パーキンソン病認知症（PDD）、レビー小体病、ALS（筋萎縮性側索硬化症）、成人発症型糖尿病、封入体筋炎（IBM）、眼アミロイドーシス、緑内障、黄斑変性症、格子状ジストロフィー、視神経炎、筋強直性ジストロフィー、および肝障害もしくは肝不全からなる群から選択される、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用するための、前記項のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

10

【0257】

15. 前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、アルツハイマー病（AD）、ダウン症候群（DS）、ダウン症候群関連アルツハイマー病、脳アミロイド血管症（CAA）、筋強直性ジストロフィー、またはレビー小体病である、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用するための、前記項のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

20

【0258】

16. 前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、アルツハイマー病（AD）である、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用するための、前記項のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0259】

17. 前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、ダウン症候群（DS）である、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用するための、項1～15のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

30

【0260】

18. 前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、ダウン症候群関連アルツハイマー病である、アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気の診断に使用するための、項1～15のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0261】

19. 対象から取得された試料中のアミロイドベータを検出するための方法であって、前記試料を、前記項のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントと接触させ、次いで前記抗体またはその抗原結合フラグメントの結合を検出して、前記試料中のアミロイドベータを検出することを含む、方法。

40

【0262】

20. 対象から取得された試料中のアミロイドベータを定量化するための方法であって、前記試料を、項1～18のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントと接触させ、次いで前記抗体またはその抗原結合フラグメントのアミロイドベータへの結合レベルに基づいて試料中のアミロイドベータを定量化することを含む、方法。

【0263】

21. アミロイドベータに関連する障害、および／または病気を診断するための方法であって、項19または項20に記載の方法を行うことを含み、健常な対象に基づく対照レベ

50

ルと比較して試料中のアミロイドベータの高いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を示す、方法。

【0264】

22. アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を診断するための方法であって、項19または項20に記載の方法を実施することを含み、疾患のある対照レベルと比較して試料中のアミロイドベータの同一または高いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を示す、方法。

【0265】

23. アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を分類するための方法であって：

- a. 項21および／または項22に記載の方法を実施し、
- b. アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を分類することを含む、方法。

【0266】

24. 対象からの試料を用いて、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気を2つまたはそれ以上の時点でモニターするための方法であって、前記試料を、項1～18のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントと接触させることを含み；

a. 1つまたはそれ以上の前の試料と比較して後の試料のアミロイドベータの高いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の進行を示し；

b. 1つまたはそれ以上の前の試料と比較して後の試料のアミロイドベータの低いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の退縮を示し；ならびに／あるいは

c. 1つまたはそれ以上の前の試料と比較して後の試料のアミロイドベータのレベルに有意な変化がないことが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の進行がないことを示す、方法。

【0267】

25. アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療のための治療法を選択するための方法であって、前記治療法による治療の前後に採取された試料を、項1～18のいずれかに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントと接触させることを含み；

a. 治療前に採取された試料と比較して治療後に採取された試料中のアミロイドベータの低いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療が成功したことを示し、それにより前記治療法が治療のために選択され；

b. 治療前に採取された試料と比較して治療後に採取された試料中のアミロイドベータのレベルに有意な変化がないことが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療が成功したことを示し、それにより前記治療法が治療のために選択され；

c. 治療前に採取された試料と比較して治療中に採取された試料間のアミロイドベータのレベルの増加率の低下が、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療の成功を示し、それにより前記治療法が治療のために選択され；

d. 治療前に採取された試料と比較して治療後に採取された試料中のアミロイドベータの高いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療が失敗したことを示し、それにより前記治療法が治療のために選択されず、あるいは

e. 治療前に採取された試料と比較して治療中に採取された試料間でアミロイドベータのレベルの増加率が低下しないことが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療が失敗したことを示し、それにより前記治療法が治療のために選択されない、方法。

【0268】

26. アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気のための候補の治療法を評価するための方法であって、1人またはそれ以上の対象の治療後、治療された1人ま

10

20

30

40

50

たはそれ以上の対象からの試料を、項 1～18 のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメントと接触させることを含み、前記治療法で治療を受けていない対象からの対応する試料中のレベルと比較して前記試料中のアミロイドベータの低いレベルが、アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気の治療の成功を示す方法。

【0269】

27. 所定期間における候補治療法の有効性をモニターするために、治療群とプラセボ群との間の一致した試料において複数の時点で行われる、項 26 に記載の方法。

【0270】

28. 1 人またはそれ以上の治療された対象および治療法で治療されていない対象からの試料を、前記治療法またはプラセボそれぞれによる治療前に、項 1～18 のいずれかに記載の抗体または抗原結合フラグメントと接触させて、アミロイドベータの基礎レベルを決定することを含む、項 26 または項 27 に記載の方法。

【0271】

29. 前記アミロイドベータに関連する疾患、障害および／または病気が、アルツハイマー病 (AD)、軽度認知障害 (MCI)、ダウン症候群 (DS)、ダウン症候群関連アルツハイマー病、心アミロイドーシス、脳アミロイド血管症 (CAA)、多発性硬化症、パーキンソン病、パーキンソン病認知症 (PDD)、レビー小体病、ALS (筋萎縮性側索硬化症)、成人発症型糖尿病、封入体筋炎 (IBM)、眼アミロイドーシス、緑内障、黄斑変性症、格子状ジストロフィー、視神経炎、筋強直性ジストロフィー、および肝障害もしくは肝不全からなる群から選択される、項 19～28 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0272】

30. 前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、アルツハイマー病 (AD)、ダウン症候群 (DS)、ダウン症候群関連アルツハイマー病、脳アミロイド血管症 (CAA)、筋強直性ジストロフィー、またはレビー小体病である、項 29 に記載の方法。

【0273】

31. 前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、アルツハイマー病 (AD) である、項 29 または 30 に記載の方法。

【0274】

32. 前記アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気が、ダウン症候群 (DS) である、項 29 または 30 に記載の方法。

【0275】

33. 項 1～18 のいずれか 1 つに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント、および許容される担体および／または賦形剤を含む、診断用組成物。

【0276】

34. 項 1～18 のいずれか 1 つに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントをコードする、核酸。

【0277】

35. 配列番号 18、配列番号 19、配列番号 52、配列番号 53、配列番号 54、または配列番号 55 で提供されるヌクレオチド配列を含む、核酸。

【0278】

36. 項 34 または 35 に記載の核酸を含む、組換えベクター。

【0279】

37. 項 34 または 35 に記載の核酸および／または項 36 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【0280】

38. 項 1～18 のいずれか 1 つに記載のアミロイドベータ結合抗体または抗原結合フラグメントを発現する、単離された宿主細胞。

【0281】

39. アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを生成するための方法

10

20

30

40

50

であって：

a．項 37 または項 38 に記載の宿主細胞を、アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを生成するために適した条件下で培養し、次いで

b．前記アミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを回収することを含む、方法。

【0282】

40．アミロイドベータに関連する疾患、障害または病気を診断するためのキット、または項 19～32 のいずれか 1 つに記載の方法で使用するためのキットであって、項 1～18 のいずれか 1 つに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、キット。

10

【0283】

41．研究使用のため、特に、分析ツールまたは参照分子としての、項 1～18 のいずれか 1 つに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0284】

42．インビトロまたはインビボでのプラークを含むアミロイドベータ凝集体の検出に使用するための、項 1～18 のいずれか 1 つに記載のアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

【0285】

43．脳組織における組織化学的検出に用いられる、項 42 に記載の使用のためのアミロイドベータ結合抗体またはその抗原結合フラグメント。

20

【0286】

図と表の簡単な説明

図 1．ACI-24-41F12-Ab3（マウス IgG2a アイソタイプ）は、66 pM の Kd で A ベータ 1-42 に結合する。BSA タンパク質への結合は観察されなかった。データを O.D. として表し、1 回の 2 点測定の前平均 ± SD として示す。

図 2．抗体 ACI-31-25B1-Ab2（マウス IgG2a アイソタイプ）は、41 pM の Kd で A ベータ 1-42 に結合する。BSA タンパク質への結合は観察されなかった。データを O.D. として表す。

図 3．抗体 ACI-31-30C11-Ab1（マウス IgG2a アイソタイプ）は、196 pM の Kd で A ベータ 1-42 に結合する。BSA タンパク質への結合は観察されなかった。データを O.D. として表す。

30

図 4．抗体 ACI-31-25B1-Ab2（マウス IgG2a アイソタイプ）は、312 pM の Kd で可溶性 A ベータ 1-42 を捕捉する。データを O.D. として表す。

図 5．抗体 ACI-8041-1F11B5-Ab1（マウス IgG2a アイソタイプ）は、343 pM の Kd で可溶性 A ベータ 1-42 を捕捉する。データを O.D. として表す。

図 6．抗体 ACI-8041-9D7E1-Ab1（マウス IgG2a アイソタイプ）は、1.1 nM の Kd で可溶性 A ベータ 1-42 を捕捉する。データを O.D. として表す。

図 7．抗体 ACI-8041-10H3B11-Ab1（マウス IgG2a アイソタイプ）は、2.6 nM の Kd で可溶性 A ベータ 1-42 を捕捉する。データを O.D. として表す。

40

図 8．A) 各抗体 ACI-24-41F12-Ab3（マウス IgG2a アイソタイプ）および ACI-31-25B1-Ab2（マウス IgG2a / ラムダ アイソタイプ）の sAPP アルファへの結合を比較した間接 ELISA であった、A ベータ 1-42 結合に正規化した。スクランブルされた A ベータ 1-42 を対照として使用し、結合を示さなかった。抗体 ACI-24-41F12-Ab3 は、sAPP アルファへの結合を示すが、抗体 ACI-31-25B1-Ab2 では結合は観察されない。B) 抗体 ACI-24-41F12-Ab3（検出）および ACI-31-25B1-Ab2（捕捉）のサンドイッチペアリングは、スクランブルされた A ベータ 1-42 または sAPP アルファよりも

50

、A ベータ 1 - 4 2 の選択性について 9 . 7 n M の K d で可溶性 A ベータ 1 - 4 2 を検出する。データを O . D . として、または A ベータ 1 - 4 2 結合の % として表す。

【 0 2 8 7 】

表 1 . A ベータ 1 - 4 2 結合領域とエピトープ、および s A P P アルファとの相互作用

。

表 2 . 重鎖および軽鎖可変ドメイン (V H および V L) のヌクレオチド配列。

表 3 . 重鎖および軽鎖可変ドメイン (V H および V L) のアミノ酸配列。

表 4 . 重鎖 (H C) および軽鎖 (L C) の可変および定常領域のアミノ酸配列。

表 5 . 重鎖 (H C) および軽鎖 (L C) 定常領域のアミノ酸配列。

【 0 2 8 8 】

本発明は、以下の非限定的な例を参照してさらに説明される。

【実施例】

【 0 2 8 9 】

方法

実施例 1 . 抗体の生成

1 . 1 . A ベータリボソームワクチン組成物の調製

リボソームに基づく抗原構築物を、W O 2 0 1 2 / 0 5 5 9 3 3 で公開されているプロトコルに従って調製した。抗原としてテトラパルミトイル化ヒト A ベータ 1 - 1 5 ペプチドを含むリボソームワクチンを、抗体 A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 2 (マウス I g G 2 b) および A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3 (マウス I g G 2 a アイソタイプおよびキメラマウス / ヒト I g G 1 アイソタイプ) を生成するために用い、抗原としてテトラパルミトイル化ヒト A ベータ 2 2 - 3 5 ペプチドを、A C I - 3 1 - 2 5 B 1 - A b 2 (マウス I g G 2 b / ラムダ、マウス I g G 2 a / ラムダおよびキメラマウス / ヒト I g G 1 アイソタイプ) および A C I - 3 1 - 3 0 C 1 1 - A b 1 (マウス I g G 2 b) を生成するために用い、抗原としてテトラパルミトイル化ヒト A ベータ 1 - 2 3 ペプチドを、A C I - 8 0 3 7 - 1 0 3 H 5 - A b 2 (マウス I g G 2 a) および A C I - 8 0 3 7 - 1 0 9 F 4 - A b 1 (マウス I g G 2 a) を生成するために用い、抗原としてテトラパルミトイル化ヒト A ベータ 5 - 2 3 ペプチドを、A C I - 8 0 3 9 - 3 0 6 H 5 - A b 1 (マウス I g G 2 a)、A C I - 8 0 3 9 - 3 0 7 F 7 - A b 2 (マウス I g G 2 a)、および A C I - 8 0 3 9 - 3 0 9 D 9 - A b 2 (マウス I g G 2 a) を生成するために用い、抗原としてテトラパルミトイル化ヒト A ベータ 1 0 - 2 9 ペプチドを、A C I - 8 0 4 1 - 1 F 1 1 B 5 - A b 1 (マウス I g G 2 a)、A C I - 8 0 4 1 - 2 B 9 H 5 - A b 1 (マウス I g G 2 a)、A C I - 8 0 4 1 - 3 G 1 1 B 3 - A b 1 (マウス I g G 2 a)、A C I - 8 0 4 1 - 4 G 6 D 2 - A b 1 (マウス I g G 2 a)、A C I - 8 0 4 1 - 5 A 2 D 4 - A b 1 (マウス I g G 2 a)、A C I - 8 0 4 1 - 5 A 6 H 9 - A b 1 (マウス I g G 2 a)、A C I - 8 0 4 1 - 6 C 3 C 4 - A b 1 (マウス I g G 2 a)、A C I - 8 0 4 1 - 9 D 7 E 1 - A b 1 (マウス I g G 2 a)、および A C I - 8 0 4 1 - 1 0 H 3 B 1 1 - A b 1 (マウス I g G 2 a) を生成するために用いた。マウス (C 5 7 B L / 6、9 週齢、雌) に、各免疫化の間に 2 週間の間隔 (0、1 4、および 2 8 日目) で 3 回皮下注射 (s c) によりワクチンを注射した。血液試料を採取し、血漿を、最初の免疫の 7 日前と各免疫の 7 日後 (7、2 1、3 5 日目) に調製した。最後の採血後、マウスをワクチン反応に基づいて選択し、研究開始 6 5 日後に、脾細胞をマウス骨髓腫細胞との融合のために使用した。標的に結合するハイブリドーマを選択し、サブクローン化してモノクローナル抗体を得て、続いて標的結合特性についてランク付けして、配列決定および組換え抗体生成のためのハイブリドーマクローンを選択した。以下のデータは、A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 2 (ハイブリドーマ由来のマウス I g G 2 b / カッパ抗体)、および A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 2 と同一の可変重鎖 (V H) および軽鎖 (V L) 配列、および結合特性 (データは示されていない) を有する組換えマウス I g G 2 a / カッパ抗体 (以下、A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3 (I g G 2 a アイソタイプ) と称する) および組換えキメラマウス / ヒト I g G 1 アイソタイプ (以下、A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2

10

20

30

40

50

ー A b 3 (h I g G 1 アイソタイプ) と称する) の特性を記載する。以下のデータは、マウス I g G 2 a / ラムダの形の A C I - 3 1 - 2 5 B 1 - A b 2、ならびにマウス I g G 2 a アイソタイプ定常領域の重鎖およびカッパ定常領域軽鎖を有する A C I - 3 1 - 3 0 C 1 1 - A b 1、A C I - 8 0 3 7 - 1 0 3 H 5 - A b 2、A C I - 8 0 3 7 - 1 0 9 F 4 - A b 1、A C I - 8 0 3 9 - 3 0 6 H 5 - A b 1、A C I - 8 0 3 9 - 3 0 7 F 7 - A b 2、A C I - 8 0 3 9 - 3 0 9 D 9 - A b 2、A C I - 8 0 4 1 - 1 F 1 1 B 5 - A b 1、A C I - 8 0 4 1 - 2 B 9 H 5 - A b 1、A C I - 8 0 4 1 - 3 G 1 1 B 3 - A b 1、A C I - 8 0 4 1 - 4 G 6 D 2 - A b 1、A C I - 8 0 4 1 - 5 A 2 D 4 - A b 1、A C I - 8 0 4 1 - 5 A 6 H 9 - A b 1、A C I - 8 0 4 1 - 6 C 3 C 4 - A b 1、A C I - 8 0 4 1 - 9 D 7 E 1 - A b 1、および A C I - 8 0 4 1 - 1 0 H 3 B 1 1 - A b 1 のいくつかの特性をさらに記載する (表 5)。

10

【0290】

実施例 2. アッセイ用の A ベータ 1 - 4 2 の調製

A ベータ 1 - 4 2 凍結乾燥粉末 (B a c h e m) をヘキサフルオロイソプロパノール (H F I P, S i g m a) で 1 m M に再構成した。前記ペプチド溶液を室温で 1 5 分間超音波処理し、終夜攪拌し、次いで一定分量を非シリコン化マイクロ遠心チューブに入れた。次に、前記 H F I P をアルゴン流下で蒸発させた。得られたペプチドフィルム状物を 1 0 分間真空乾燥し、使用するまで - 8 0 ° C で保存した。あるいは、溶液中の標的捕捉物をアッセイするために、A ベータ 1 - 4 2 ペプチドのビオチン化形態を用いた。これは、上記と同様の方法で調製した。

20

【0291】

実施例 3. 標的結合

抗体標的結合は、酵素免疫測定法 (E L I S A) によって評価した。簡単に説明すると、N u n c M a x i S o r p 9 6 ウェルプレート (N u n c) を、P B S で希釈した 5 0 μ L の 1 0 μ g / m L の A ベータ 1 - 4 2 またはウシ血清アルブミン (B S A, S i g m a) で 4 ° C にて 1 8 時間コーティングした。選択したアッセイでは、全長 s A P P アルファフラグメント (S i g m a) を、4 μ g / m L (0.04 μ M) であることを除き上記のようにウェルをコーティングすることによりさらに含ませた。次に、プレートを 0.05 % の T w e e n 2 0 (M i l l i p o r e) を含む 3 0 0 μ L の P B S で 4 回洗浄した。前記プレートへの非特異的結合をブロックするために、0.05 % の T w e e n 2 0 と 1 % B S A を含む P B S の新たに調製した溶液を各ウェルに添加し (1 0 0 μ L / ウェル)、該プレートを 3 7 ° C で 1 時間インキュベートした。一次抗体を、1 % の B S A および 0.05 % の T w e e n 2 0 を含む P B S で 1 0 0 n M に希釈し、2 回三倍段階希釈した。溶液を 5 0 μ L / ウェルでプレートに加え、3 7 ° C で 1 時間インキュベートした。続いて、該プレートを、0.05 % の T w e e n 2 0 を含む 3 0 0 μ L の P B S で 4 回洗浄した。次に、プレートを、西洋ワサビペルオキシダーゼ (H R P) を抱合したヤギ抗マウス二次 I g G (A b c a m) と 3 7 ° C で 1 時間インキュベートした。最終洗浄工程 (0.05 % の T w e e n 2 0 を含む 3 0 0 μ L の P B S で 4 回) 後、プレートを 3, 3', 5, 5' - テトラメチルベンジジン (T M B) 基質 (B D B i o s c i e n c e s) とインキュベートし、反応を停止溶液 (S i g m a) で停止した。最後に、光学密度 (O D) を

30

40

【0292】

E L I S A アッセイを用いて、抗体 A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3 (組換えマウス I g G 2 a アイソタイプ、A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3 - r e c 1 としても公知)、抗体 A C I - 3 1 - 2 5 B 1 - A b 2 (マウス I g G 2 a / ラムダアイソタイプ)、および抗体 A C I - 3 1 - 3 0 C 1 1 - A b 1 (マウス I g G 2 a アイソタイプ) の A ベータ 1 - 4 2 に対する結合を評価した。抗体 A C I - 2 4 - 4 1 F 1 2 - A b 3 は、6 6 p M の K d で A ベータ 1 - 4 2 に結合し、同一のタンパク質濃度で B S A に対して交差反応

50

性は観察されなかった（図1）。前記アッセイを少なくとも4回独立して繰り返し、同等の結果が得られた。抗体ACI-31-25B1-Ab2は、41 pMのKdでAベータ1-42に結合し（図2）、抗体ACI-31-30C11-Ab1は、196 pMのKdで結合し（図3）、BSAに対して交差反応性を示さなかった。

【0293】

ELISAによる標的捕捉アッセイを用いて、生物学的液中の可溶性標的捕捉の指標として、抗体ACI-31-25B1-Ab2、ACI-8041-1F11B5-Ab1、ACI-8041-9D7E1-Ab1およびACI-8041-10H3B11-Ab1の溶液中でのAベータ1-42への結合をさらに評価した。簡単に説明すると、Nunc MaxiSorp 96ウェルプレート（Nunc）を、炭酸-重炭酸緩衝液で希釈した5 μg/mLのヤギ抗マウスIgG、Fc-ガンマフラグメント特異的抗体（Jackson Immune Research）の50 μLで4℃にて18時間コーティングした。次に、該プレートを、0.05%のTween 20（Millipore）を含む300 μLのPBSで4回洗浄した。プレートへの非特異的結合をブロックするために、0.05%のTween 20と1%のBSAを含むPBSの新たに調製した溶液を各ウェルに添加し（100 μL/ウェル）、該プレートを37℃で1時間インキュベートした。一次抗体を、1%のBSAおよび0.05%のTween 20を含むPBSで5 μg/mL（33.3 nM）に希釈し、50 μL/ウェルを各ウェルに添加し、該プレートを37℃で1時間インキュベートした。続いて、該プレートを、0.05%のTween 20を含む300 μLのPBSで4回洗浄した。ペプチドC末端がビオチン化されたヒトAベータ1-42を、1%のBSAおよび0.05%のTween 20を含むPBSで10 μg/mL（2.2 μM）に希釈し、続いて三倍段階希釈し、50 μLを各ウェルに添加し、該プレートを37℃で1時間インキュベートした。0.05%のTween 20を含む300 μLのPBSで4回洗浄した後、該プレートを、1%のBSAと0.05%のTween 20を含むPBSで1:200に希釈した50 μL/ウェルのストレプトアビジン-HRP（R&D systems）とともに周囲温度で45分間インキュベートした。プレートを再度0.05%のTween 20を含む300 μLのPBSで4回洗浄し、次いで50または100 μL/ウェルの3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン（TMB）酵素基質（BD Bioscience）とともに周囲温度で20または30分間インキュベートした。1.2 M HCl（Sigma）溶液で反応を停止させた。最後に、光学密度（OD）を、Tecan Infiniteプレートリーダーを使用して450 nmの吸収波長で読み取った。測定値は、O.D.で表す。抗体ACI-31-25B1-Ab2は、溶液中で312 pMのKdでAベータ1-42を捕捉し（図4）、抗体ACI-8041-1F11B5-Ab1は、溶液中で343 pMのKdでAベータ1-42を捕捉し（図5）、抗体ACI-8041-9D7E1-Ab1は、溶液中で1.1 nMのKdでAベータ1-42を捕捉し（図6）、抗体ACI-8041-10H3B11-Ab1は、溶液中で2.6 nMのKdでAベータ1-42を捕捉した（図7）。抗体ACI-24-41F12-Ab3、ACI-31-30C11-Ab1、ACI-8037-103H5-Ab2、ACI-8037-109F4-Ab1、ACI-8039-306H5-Ab1、ACI-8039-307F7-Ab2、ACI-8039-309D9-Ab2、ACI-8041-2B9H5-Ab1、ACI-8041-3G11B3-Ab1、ACI-8041-4G6D2-Ab1、ACI-8041-5A2D4-Ab1、ACI-8041-5A6H9-Ab1、およびACI-8041-6C3C4-Ab1もまた、溶液中でAベータ1-42を捕捉した（データは示していない）。

【0294】

さらに、選択した抗体は、ペアリングまたはサンドイッチELISAを用いてAベータ1-42に対する結合と選択性を確認するために測定した。簡単に説明すると、Nunc MaxiSorp 96ウェルプレート（Nunc）を、炭酸-重炭酸緩衝液で希釈した5 μg/mLの捕捉抗体50 μLで4℃にて18時間コーティングした。次に、前の段落で説明したように、プレートを洗浄しブロックした。続いて、分析物タンパク質を、1%

のBSAおよび0.05%のTween 20を含むPBSで、Aベータ1-42 (Bachem) およびスクランブルAベータ1-42 (Anaspec) の場合は666 nM、sAPPアルファ (Sigma) の場合は165 nMに希釈し、続いて三倍段階希釈し、50 μ Lを各ウェルに加えた。該プレートを37℃で2時間インキュベートし、前記のように洗浄し、1%のBSAおよび0.05%のTween 20を含むPBSで2 μ g/mLに希釈したビオチン化検出抗体の50 μ L/ウェルとともに37℃で1時間インキュベートした。後の工程は、TMBとのインキュベーションが100 μ L/ウェルで30分間行われたことのみを除いて、Aベータ1-42 標的捕捉について前の段落で説明したものと同一である。

【0295】

選択された抗体ペアによるサンドイッチELISAの実施は、溶液中で100 pMの範囲のKdsでAベータ1-42を検出した。抗体ACI-24-41F12-Ab3、sAPPアルファと交差反応するN末端Aベータ1-42結合物、およびsAPPアルファに結合しない1つの中間ドメイン結合物を用いたサンドイッチELISAの例の結果を図8Aに示す。これは、sAPPアルファよりも可溶性Aベータ1-42のアッセイ選択性、および可溶性Aベータ1-42に対して9.7 nMのKdであることを示す(図8B)。抗体ACI-24-41F12-Ab3 (検出) およびACI-31-25B1-Ab2 (捕捉) のサンドイッチペアリングは、可溶性Aベータ1-42を検出する。さらに、可溶性Aベータ1-42に対する選択性は、ヒトAベータ1-42ペプチドに存在する全て同一の42個のアミノ酸からなるスクランブルAベータ1-42をアッセイ分析物として使用した場合にシグナルが全くないことでさらに確認した。

【0296】

実施例4. エピトープマッピング

ACI-24-41F12-Ab2、ACI-31-25B1-Ab2、およびACI-31-30C11-Ab1のエピトープマッピングは、それぞれ8、9、または10残基の33個の重複するビオチン化ペプチドからなるAベータ1-42のアミノ酸配列に及ぶペプチドライブラリー (Mimotopes Ltd., オーストラリアのメルボルン) を用いてELISAによって行った。ビオチン化Aベータ1-42 (Bachem) を対照ペプチドとして用いた。エピトープマッピングELISAを、製造業者の説明書に従って行った。簡単に説明すると、ストレプトアビジンでコーティングされたプレート (Nunc) を、PBS中の0.1% BSAを用いて、50 rpmの水平シェーカー上で4℃にて18時間ブロックした。0.05%のTween 20を含むPBSで洗浄し、プレートを、ライブラリーからの各ペプチドでコーティングし、PBS中の0.1%のアジ化ナトリウムを含む0.1%のBSAで10 μ Mの最終濃度に周囲温度で1時間希釈した。洗浄後、プレートを、PBS中で0.1%のアジ化ナトリウムを含む2%のBSAで1 μ g/mLに希釈したACI-24-41F12-Ab2、ACI-31-25B1-Ab2、またはACI-31-30C11-Ab1と周囲温度で1時間インキュベートした。プレートを再度洗浄し、アルカリホスファターゼ (AP) を抱合させたヤギ抗マウスIgG (Jackson Immune Research) と周囲温度で1時間インキュベートした。最終洗浄後、プレートをホスファターゼ基質 (pNPP, Sigma) と2時間インキュベートし、プレートリーダー (Tecan) を使用して405 nmで吸光度を読み取った。

【0297】

ACI-24-41F12-Ab2 およびACI-31-25B1-Ab2のエピトープを決定するために、Aベータ1-42で、Aベータ1-42の全配列を網羅する33個の重複する8、9、または10-merペプチドに対する前記抗体の結合を、ストレプトアビジンプレートと末端ビオチンで標識されたペプチドを用いたELISAによって分析した(表1)。エピトープがマッピングされていない場合、結合領域は、前記抗体を生成するために用いた異なるワクチン抗原配列に対応する標的ペプチドを使用したこと以外、上記と同一のアッセイを用いて調べた。全長Aベータ1-42に対する結合をポジティブ

コントロールとして使用した。ACI-24-41F12-Ab2のエピトープを、N末端領域にマッピングし、Aベータ1-42ペプチド配列の残基番号1～8内（より正確には、アミノ酸残基1～5内であって、Aベータ1-42のアミノ酸1および2が抗体結合には必須である）にあることを同定した。Aベータ1-42ペプチド配列の抗体結合に不可欠である）。ACI-31-25B1-Ab2のエピトープを、中間ドメイン領域にマッピングし、Aベータ1-42ペプチド配列の残基22-35内、より正確には、アミノ酸残基26-34内にあることを同定した（表1）。Aベータ1-42結合領域は、ACI-8037-103H5-Ab2およびACI-8037-109F4-Ab1については、Aベータ1-5、ACI-8039-306H5-Ab1、ACI-8039-307F7-Ab2、ACI-8039-309D9-Ab2、ACI-8041-1F11B5-Ab1、ACI-8041-2B9H5-Ab1、ACI-8041-3G11B3-Ab1、ACI-8041-4G6D2-Ab1、ACI-8041-5A2D4-Ab1、ACI-8041-5A6H9-Ab1、ACI-8041-6C3C4-Ab1、ACI-8041-9D7E1-Ab1、ACI-8041-10H3B11-Ab1については、Aベータ17-23、ならびにACI-31-30C11-Ab1については、Aベータ22-35であった。残基1と16の間でヒトAベータ1-42と同一のアミノ酸配列を共有するsAPPアルファに対する交差反応性を、さらに表1に示す。交差反応性は、抗体ACI-24-41F12-Ab2、ACI-8037-103H5-Ab2、およびACI-8037-109F4-Ab1について決定した。抗体ACI-31-25B1-Ab2、ACI-31-30C11-Ab1、ACI-8039-306H5-Ab1、ACI-8039-307F7-Ab2、ACI-8039-309D9-Ab2、ACI-8041-1F11B5-Ab1、ACI-8041-2B9H5-Ab1、ACI-8041-3G11B3-Ab1、ACI-8041-4G6D2-Ab1、ACI-8041-5A2D4-Ab1、ACI-8041-5A6H9-Ab1、ACI-8041-6C3C4-Ab1、ACI-8041-9D7E1-Ab1およびACI-8041-10H3B11-Ab1の交差反応性は決定しなかった。

10

20

30

40

【0298】

表1. Aベータ1-42結合領域とエピトープ、およびsAPPアルファとの相互作用：

【表2】

	結合領域, aa	エピトープ, aa	sAPPアルファ結合
ACI-24-41F12-Ab2およびACI-24-41F12-Ab3	1-8 (配列番号2)	1-5 (配列番号7)	+
ACI-31-25B1-Ab2	22-35 (配列番号29)	26-34 (配列番号8)	-
ACI-31-30C11-Ab1	22-35 (配列番号29)	ND	-
ACI-8037-103H5-Ab2	1-5 (配列番号7)	ND	+++
ACI-8037-109F4-Ab1	1-5 (配列番号7)	ND	+++
ACI-8039-306H5-Ab1	17-23 (配列番号9)	ND	-
ACI-8039-307F7-Ab2	17-23 (配列番号9)	ND	-
ACI-8039-309D9-Ab2	17-23 (配列番号9)	ND	-
ACI-8041-1F11B5-Ab1	17-23 (配列番号9)	ND	-
ACI-8041-2B9H5-Ab1	17-23 (配列番号9)	ND	-
ACI-8041-3G11B3-Ab1	17-23 (配列番号9)	ND	-
ACI-8041-4G6D2-Ab1	17-23 (配列番号9)	ND	-
ACI-8041-5A2D4-Ab1	17-23 (配列番号9)	ND	-
ACI-8041-5A6H9-Ab1	17-23 (配列番号9)	ND	-
ACI-8041-6C3C4-Ab1	17-23 (配列番号9)	ND	-
ACI-8041-9D7E1-Ab1	17-23 (配列番号9)	ND	-
ACI-8041-10H3B11-Ab1	17-23 (配列番号9)	ND	-

ND：調べていない、-：結合なし、+：低い結合、+++：高い結合

【0299】

実施例5. 抗体可変領域遺伝子の配列決定

50

マウスハイブリドーマ細胞を回収し、RNAseを不活性化するグアニジニウム塩を含む溶解緩衝液を用いて溶解した。次に、ゲノムDNAを、RNAseフリーのDNAseを前記試料に加えることにより除去した。細胞を破壊しゲノムDNAを除去した後、前記RNAを、複数回の洗浄を用いてシリカに基づくアフィニティーカラムにより精製し、RNAseフリー水を用いて前記カラムから溶出した。RNAを抽出したら、その純度と濃度を分光光度法で測定した。前記RNAの完全性を変性アガロースゲルで評価し、RNAを、逆転写酵素(RT)を用いてcDNAに逆転写した。該反応混合物を加える前に、前記RNAを70℃で10分間加熱して、RNAの二次構造を破壊した。該RT産物をPCR増幅のためにそのまま使用した。cDNAの高い正確性のPCR増幅のために、抗体をコードする異なる遺伝子ファミリーに対応する可変領域プライマーの各々を、可変重鎖ドメイン(VH)および可変軽鎖ドメイン(VL)について別々に、定常プライマーとそれぞれ混合した。最初に、縮重プライマープール(VHのために12、VLのために12)を使用し、結果に応じて、2番目のプールを用いてPCR産物を得た。PCR反応後、該産物をエチジウムブロマイドで染色した2%のアガロースゲルによるゲル電気泳動により分析した。VLおよびVHのためのPCR産物を、トリス-酢酸-EDTA(TAE)を用いてアガロースゲルでそれぞれ精製した。次に、ゲルから切り出された精製した断片を、ダイターミネーター配列決定法を用いて配列決定した。PCRに使用したものと同一のプライマーを、前記配列決定反応に用いた。配列決定は、両末端で重複する両方向で行った。配列決定データを、Ig Blast/Kabatデータベースで分析した。VHおよびVLのヌクレオチド配列を表2に示す。VHとVLのタンパク質配列、およびそれらの相補性決定領域(CDR)を表3に示す。マウスIgG2b、マウスIgG2a、およびマウス/ヒトキメラIgG1のHCおよびLCのタンパク質配列を表4に示す。

【0300】

表2. 重鎖および軽鎖可変ドメイン(VHおよびVL)のヌクレオチド配列

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

抗体	VH	VL
ACI-24-41 F12-Ab2 および ACI-24-41 F12-Ab3 (IgG2aアイソ タイプ [°]) および ACI-24-41 F12-Ab3 (h IgG1アイソタイ プ [°])	CAGGTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATA TTGCAGTCCTCCAGACCCTCAGTCTGACTTGT TCTTCTCTGGGTTTTCTACTGAGCACTTCTGGT ATGGGTGTGAGCTGGATTCTGCAGCCTTCAGGA AAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATTTACTGG GATGATGACAAGCGCTATAACCCATCCCTGAAG AGCCGGCTCACAATCTCCAAGGATACCTCCAGA AACCAGGTATTCTCAAGATCACCAGTGTGGAC ACTGCAGATACTGCCACATACTACTGTGCTCGA AGGAGGAATGGTTACGACGGGGGGTTTGCTTAC TGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (配列番号18)	GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTG CCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAAT GGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAA CCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAA GTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACA CTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTG GGAGTTTATTACTGCTTCAAGGTTACATGTT CCGCTCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGCTGGAG CTGAAA (配列番号19)
ACI-31-25 B1-Ab2 (ラムダ [°] 軽鎖 を有するI gG2bアイソタイ プ [°] およびラ ムダ [°] 軽鎖を 有するIgG 2aアイソタイ プ [°])	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACTTA GTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGT GCAGCCTCTAGATTCACTTTCAGTACCTATGGC ATGTCTTGGGTTCGCCAGACTCCAGACAAGAGG CTGGAATGGGTGCGCAACCATTAGTAGTGGTAGA AGTTACACCTACTATGCAGACAGTGTGAAGGGG CGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAAATGAGCAGTCTGAAGTCT GAGGACACAGCCATGTATTACTGTGCAAGAAAT AGTAACAACCAGAGGATTACTATGCTATGGAC TACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCC TCA (配列番号52)	CAACTTGTGCTCACTCAGTCATCTTCAGCCTCT TTCTCCCTGGGAGCCTCAGCAAACTCACGTGC ACCTTGAGTAGTCAGCACATTACGTACACCATT GAGTGGTATCAGCAACAGCCACTCAAGCCTCCT AAGTATGTGATGGTACTTGAGAAAGATGGAAGC CACAGCACAGGTGATGGGATTCTGATCGCTTC TCTGGATCCAGCTCTGGTGTGATCGTTACCTT AGCATTTCACATCCAGCCTGAAGATGAAGCA GTATACATCTGTGGTGTGGGTGATGCAATTAAG GAACAATTTGTGTATGTTTTCGGCGGTGGAACC AAGGTCACGTGCTCA (配列番号53)
ACI-31-30 C11-Ab1 (2つのアイ タイプ [°] : カッパ [°] 軽鎖を有 するIgG2b とカッパ [°] 軽 鎖を有す るIgG2a)	CAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTG GTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATTTCTTGC AAGGCTTCTGGCTACGCATTCACTAGCTCCTGG CTGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGAGAGGGT CTTGAGTGGATTGGACGGATTATCCTGGAGAT GGAGATATTAACATAATGGGAAGTTCAAGGGC AAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGC ACAGCCTACATGAACTCAGCAGCCTGACATCT GACGACTCTGCGGTCTACTTCTGTACAAAGCGG GGACGCTATGCTTTGGACTACTGGGGTCAAGGA ACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号54)	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTG GCTGTGTCTTAGGGCAGAGGGCCACCATATCC TGCAGAGCCAGTAAAAGTGTGATAATTATGGC AAAAGTTTTATGCACTGGTTCAGCAGAAACCA GGACAGCCACCCAACTCCTCATCTATCGTGCA TCCAACCTAGAATCTGGGATCCCTGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTACCCCTC ACCATTAATCCTGTGGAGGCTGATGATGTTGCA ACCTATTACTGTGAGCAAAAGTAATGAGGATCCG TACACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATG AAA (配列番号55)
ACI-8037- 103H5-Ab2 (カッパ [°] 軽鎖 を有するマ ウスIgG2aアイ ソタイプ [°])	CAAGTTACTCTAAAAGAGTCTGGCCCTGGGATA TTGAAGCCCTCACAGACCCTCAGTCTGACTTGT TCTTTCTCTGGGTTTTCTACTGAGCACTTCTGGT ATGGGTGTTGGCTGGATTCTGCAGCCTTCGGG AAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATTTGGTGG GATGATGATAAGTACTATAACCCATCCCTGAAG AGCCGGCTCACAATCTCCAAGGATTCTCCAGA AACCAGGTATTCTCAAGATCACCAGTGTGGAC ACTGCAGATACTGCCACTTACTACTGTGTTTCA AGGGGGACTAGGTTAGAGGACTACTTGACTTC TGGGGCCAAGGCACCACTCTCAGTCTCCTCA	GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTG CCTGTCAGTCTTGGGGATCAAGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCGGAGCATTGTTTATAGTAAT GGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAA CCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTTCAAA GTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACA CTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCAG GGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGTT CCGCTCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGCTGGAG CTGAAA

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

	(配列番号68)	(配列番号69)
ACI-8037-109F4-Ab1 (カッパ [®] 軽鎖を有するマウスIgG2aアイソタイプ [®])	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATA TTGCAGCCCTCCAGACCCCTCAGTCTGACTTGT TCTTTCTCTGGGTTTTCACTGAGCACTTCTGGT ATGGGTGTGAGCTGGATTCTGTCAGCCTTCAGGA AAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATTTACTGG GATGATGACAAGCGCTATAACCCATCCCTGAAG AGCCGGCTCACAATCTCCAAGGATACCTCCAGA AACCAGGTTTTCTCAAGATCACCAGTGTGGAC ACTGCAGATGCTGGCACATACTACTGTGCTCGA AGACCTATTAGAACGGTAGTAGATGCTATGGAC TACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCC TTA (配列番号78)	GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTG CCTGTCAGTCTTGGAGATCAGGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCAGACCATTTGTACATAGTAAT GGAAACACCTATTTGGAATGGTACCTGCAGAAA CCAGGCCAGTCTCCAAACCTCTGATCTACAAA GTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTACA CTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTG GGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGTT CCGCTCACGTTTCGGTCTGGGACCAAGCTGGAG CTGAAA (配列番号79)
ACI-8039-306H5-Ab1 (カッパ [®] 軽鎖を有するマウスIgG2aアイソタイプ [®])	CAAGTTACTCTAAAAGAGTCTGGCCCTGGGATA TTGAAGCCCTCAGAGCCCTCAGTCTGACTTGT TCTTTCTCTGGGTTTTCACTGAGCACTTCTGGT ATGGGTGTAGCTGGATTCTGTCAGCCTTCAGGG AAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATTTGGTGG GATGATGATAAGTACTATAACCCATCCCTGAAG AGTCAGTCTCACAATCTCCAAGGATACCTCCAGA AACCAGATATCTCAAGATCACCAGTGTGGAC ACTGCAGATACTGCCACTTACTACTGTGTTCGA AGCCTGTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACC ACTCTCAGAGTCTCCTCA (配列番号88)	GATGTTGTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTG CCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCAGAGCCTTGTACACAGTAAT GGAAACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAA CCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCTGATCTACAAA GTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTACA CTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTG GGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACATGTT CCGCTCACGTTTCGGTCTGGGACCAAGCTGGAG CTGAAA (配列番号89)
ACI-8039-307F7-Ab2 (カッパ [®] 軽鎖を有するマウスIgG2aアイソタイプ [®])	CAGGTCCAACGTCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTG GTGAGGCTGGAGGTTCAAGTGAAGCTGTCCTGC AAGGCTTCTGGTACTCCTTCACCAACTACTGG ATGAAGTGGGTGAAGCAGAGGCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGCATGATTATCCTTCCGAT AGTGAACCTAGGTTAAATCAGAAATTCAGGAC AAGGCCACATTGACTGTAGACAAATCATCCAGC ACAGCCTACTTGCAACTCAGCAGCCGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAAATTA CTACTATACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGC ACCACTCTCAGAGTCTCCTCA (配列番号98)	GACATTGTGATGACACAGTCTCCATCCTCCCTG GCTATGTCAGTAGGACAGAAAGGTCATATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTAAATAGTAGC AATCAAAAGAATATTTGGCCTGGTACCAGCAG AAACCAGGACAGTCTCCTAAAATTTCTGGTATAC TTTGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGCTTCAGAGGACAGTGGATCTGGGACAGATTTC ACTCTAACCATCAGCAGTGTGAGGCTGAAGAC CTGGCAGATTACTTCTGTCAGCAACATTATAGC CCTCCTCCGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTG GAAATCAAA (配列番号99)
ACI-8039-309D9-Ab2 (カッパ [®] 軽鎖を有するマウスIgG2aアイソタイプ [®])	CAGGTGCAACTGCAGCAGTCTGGGCCTCAGCTG GTTAGACCTGGGGCTTCAAGTGAAGATATCCTGC AAGGCTTCTGGTAACATTCACCACTACTGG ATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCTGGACAAGGT CTTGAGTGGATTGGCATGATTGATCCTTCCGAT AGTGAGACTAGGTTAAATCAGAAGTTCAAGGAC AAGGCCACATTGACTGTAGACAAATCCTCCAGC ACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCGGGCTG TACTTTACTTTGACTACTGGGGTCAAGGAACC TCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号108)	GACATTTTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG ACTGTGTCAGCAGGAGAGAAGGTCATATGAGC TGCAAGTCCAGTCAGAGTCTTTTAGCTAGTGGC AACC AAAATAACTACTTGGCCTGGCACCAGCAG AAACCAGGACGATCTCCTAAAATACTGATAATT TGGGCATCCACTAGGGTATCTGGAGTCCCTGAT CGCTTCATAGGACAGTGGGTCTGGGACGGATTT ACTCTGACCATCAACAGTGTGAGGCTGAAGAT CTGGCTGTTTATTACTGTGTCAGAGTCTACAGC GCTCCGCTCACGTTTCGGTGTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAA (配列番号109)
ACI-8041-1F11B5-Ab	CAGGTGACAGTGAAGGAGTCAAGACCTGGCCTG GTGGCGCCCTCAGAGCCTGTCCATCACATGC	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTG TCGGTTACCATTTGGACAACCAGCCTCCATCTCT

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

1 (カッパ [®] 軽鎖 を有するマ ウスIgG2a ^Δ イ ソタイプ ⁺)	ACTGTCTCAGGGTTCTCATTAACCAACTATGGT GTAAGCTGGATTGCGCCAGCCTCCAGGAAAGGGT CTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTGACGGG AGCACAAATTATCATTGAGCTCTCATATCCAGA CTGAGCATCAGCAAGGATAACTCCAAGAGCCAA GTTTTCTTAAAACTGAACAGTCTGCAAACTGAT GACACAGCCACGTACTACTGTACCAAAGGAGCT GGCTCTTGGGGCCAAGGGATTCCGGTCACTGTC TCTGCA (配列番号118)	TGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGAT GGAAGGACATATTTAATTTGGTTGTTACAGAGG CCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTG GTGTCAACACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACA CTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTG GGAGTTTATTATTGCTGGCAAGGTACACATTTT CCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAA ATCAAA (配列番号119)
ACI-8041- 2B9H5-Ab1 (カッパ [®] 軽鎖 を有するマ ウスIgG2a ^Δ イ ソタイプ ⁺)	CAGGTTTCAGCTGCAACAGTCTGACGCTGAGTTG GTGAAACCTGGAGCTTCAGTGAAGATATCCTGC AAGGTTTCTGGCTACACCTTCACTGACCATCCT ATTCACTGGATGAAGCAGAGGCCTGACCAGGGC CTGGAATGGATTGGATATTTTATCCTAGAGAT AGTAGTACTCACTACAATGAGAAGTTCAAGGGC AAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGC ACAGCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCAGTCTACTTCTGTGCAAGATCG ATGGGCTCTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACC GTCTCTCA (配列番号128)	GACATCAAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCATG TATGCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACTATCACT TGCAAGGCGAGTCAGGACATTAATAGCTATTTA AGTGGTTCCAGCAGAAACCAGGAAATCTCCT AAGACCCTGATCTATCGTGCAACAGATTGGTA GATGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGA TCTGGGCAAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGT CTGGACTATGAAGATATGGGAATTTATTATTGT CTACAGTATGATGAGTTTCTCCACGTTCCGGT GCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (配列番号129)
ACI-8041- 3G11B3-Ab 1 (カッパ [®] 軽鎖 を有するマ ウスIgG2a ^Δ イ ソタイプ ⁺)	CAGGTCCAAGTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACTG GTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCTGC AAGGCTTCTGGCTACACCTTCATCAACTACTAT ATATACTGGGTGAAACAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAGAGATTATTCCTAGCAAT GATGGTACTAATTCATGAGAAGTTCAAGACC AAGGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGC ACAGCATACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACCGCGACA GGGACGGTCTGGGGCCAAGGACTCTGGTCACT GTCTCTGCA (配列番号138)	GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTG CCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAAT GGAATCACCTATTAGAATGGTACCTGCAGAAA CCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTAATCTACAAA GTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACA CTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTG GGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGTT CCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAA ATCAAA (配列番号139)
ACI-8041- 4G6D2-Ab1 (カッパ [®] 軽鎖 を有するマ ウスIgG2a ^Δ イ ソタイプ ⁺)	CAGGTCCAAGTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACTG GTGAGGCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCTGC AAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTATTAT ATGTACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGC CTTGAGTGGATTGGAGAGATTATTCCTAGTAAT GGTGATACTAATTCATGAGAAGTTCAGGAGC AAGGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGC ACAGCATATATGCAACTCAGCAGCCTGACATCT GAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACCGCGACA GGGACGGTCTGGGGCCAAGGACTCTGGTCACT GTCTCTGCA (配列番号148)	GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTG CCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCT TGCAGATCTAGTCAGAGCATTGTACATAGTAAT GGAACACCTATTAGAATGGTACCTGCAGAAA CCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAA GTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACA CTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTG GGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTACATGTT CCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAA ATCAAA (配列番号149)
ACI-8041- 5A2D4-Ab1 (カッパ [®] 軽鎖 を有するマ ウスIgG2a ^Δ イ ソタイプ ⁺)	GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAGCTG GTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGC AAGACTTCTGGATACACATTCACTGAAAACACC ATGCACTGGGTGAAGCAGATCCATGGAAAGAGC CTTGAGTGGATTGGAGGTATTAATCCTAACAAT GGTGTACTAACAACAACAGAGAAGTTCGAGGGC	GAAATTGTGCTCACCAGTCTCCAACCACCATG GCTGCATCTCCCGGGGAGAAGTCACTATCACC TGCACTGGTAGCTCAAGTATAATTTCCAATTAC TTGCATTGGTATCAGCAGAAAGCCAGGATTCTCC CCTAAACTCTTGATTTATAGGACATCCAATCTG GCTTCTGGAGTCCCAACTCGCTTCAGTGGCAGT

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

	AAGGCCACTTTGACTGTAGACAAGTCTCCAGC ACAGCCTACATGGAGCTCCGAGCCTGACATCT GAGGATTCTGCACTCTATTACTGTGCAAGATCT GATTACGACGCCCTTTACTATTCTATGGACTGC TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号158)	GGGTCTGGGACCTTTACTCTCTCACAATTGGC ACCATGGAGGCTGAAGATGTTGCCACTTACTAC TGCCAGCAGGGTAGTAGTATACCATTACGTTTC GGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAA (配列番号159)
ACI-8041- 5A6H9-Ab1 (カッパ ⁺ 軽鎖 を有するマ ウスIgG2aアイ ソタイプ ⁺)	GATGTGCAGTTCAGGAGTCGGGACCTGGCCTG GTGAAACCTTCTCAGTCTCTGTCCCTCACCTGC ACTGTCACTGGCTACTCAATCACCAGTGATTAT GCCTGGAACTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAAC AAACTGGAGTGGATGGGCTACATAGACTACAGT GGTATCACTAGTACAACCCATCTCTCAAAAGT CGAATCTCTATCACTCGAGACACATCCAAGAAC CAGTTCTTCTGCGAGTTGAATTCTGTGACTACT GAGGACTCAGCCACATATTACTGTGCAAGAATC TCTGGACTGGATTACGACGTGAGGGCTGGCTGG TTTGCTTCTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACT GTCTCTGCA (配列番号168)	GATATTGTGATGACGCAGGCTGCATTCTCCAAT CCAGTCACTCTTGGAAACATCAGTTTCCATCTCC TGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAAT GGCATCACTTATTTGTATTGGTATCTGCAGAAG CCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTATCAG ATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGG TTCAGTAGCAGTGGGTGAGGAACTGATTTTACA CTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTG GGTGTATTACTGTGCTCAAAATCTAGAACGT CCGCTCACGTTTCGGTGTGGGACCAAGCTGGAG CTGAAA (配列番号169)
ACI-8041- 6C3C4-Ab1 (カッパ ⁺ 軽鎖 を有するマ ウスIgG2aアイ ソタイプ ⁺)	GAGGTCCAGTGCACAGTCTGGACCTGAGCTG GTGAAGCCTGGGGCTTCACTGAACATATCCTGC AAGACTTCTGGATACACATTCACTGAATACACC ATGCACTGGATGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGC CTTGAGTGGATTGGAGGTATTAATCCTAACAAT GGTGTTACTGGCTACAACAGAGTTCAAGGGC AGGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCTCCAGC ACAGCCTACATGGAGCTCCGAGCCTGACATCT GAGGATTCTGCACTCTATTACTGTGCAAGATCT GATTACGACGACCTTTACTATGCTATGGACTAC TGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (配列番号178)	GAAATTGTGCTCACCCAGTCTCCAACCACCATG GCTGCATCTCCCGGGGAGAAGTCACTATCACC TGCACTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTAC TTGCATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGATTCTCC CCTAAACTCTGATTTATAGGACATCCAATCTG GCTTCTGGAGTCCAGCTCGCTTCAGTGGCAGT GGGTCTGGGACCTTTACTCTCTCACAATTGGC ACCATGGAGGCTGAAGATGTTGCCACTTACTAC TGCCAGCAGGGTAGTAGTATACCATTACGTTTC GGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAA (配列番号179)
ACI-8041- 9D7E1-Ab1 (カッパ ⁺ 軽鎖 を有するマ ウスIgG2aアイ ソタイプ ⁺)	GAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTA GTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGT GCAGCCTCTGGATTCACTTTCACTAGCTATGCC ATGTCTTGGGTTCCGAGACTCCGGAGAAGAGG CTGGAGTGGGTGCAACCATTAGTAGTGGTGGT AATTACACCTACTGTCCGACAGTGTGAAGGGG CGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAATGAGCAGTCTGAGGTCT GAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAGCCTAT GCTTACGACGACGGGTACTACTTTGACTACTGG GCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA (配列番号188)	GACATTGTGATGACACAGTCTCCATCCTCCCTG GCTATGTCACTAGGACAGAAGGTCACTATGAGC TGCAAGTCCAGTCAAGCCTTTTAAATAGTAGC AATCAAAAGAACTATTTGGCCTGGTACCAGCAG AAACCAGGACAGTCTCCTAAACTTCTGGTATAC TTTGATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGAT CGTTTCATAGGCACTGGATCTGGGACAGATTTC ACTCTTACCATCAGCAGTGTGCAAGGCTGAAGAC CTGGCAGATTACTTCTGTGCAACATTATAGC ACTCCTCTACGTTTCGGTGTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAA (配列番号189)
ACI-8041- 10H3B11-A b1(カッパ ⁺ 軽 鎖を持つマ ウスIgG2aアイ ソタイプ ⁺)	GAAGTGATGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTA GTGAAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGT GCAGCCTCTGGATTCACTTTCACTAGCTATGCC ATGTCTTGGGTTCCGAGACTCCGGAGAAGAGG CTGGAGTGGGTGCAACCATTAGTAGTGGTGGT AATTACACCTACTGTCCGACAGTGTGAAGGGG CGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAAC ACCCTGTACCTGCAATGAGCAGTCTGAGGTCT GAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAGCCTAT	GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCCTCACTG TCTGCATCTCTGGGAGGCAAGTCACCATCACT TGCAAGGCAAGCCAAGACATTAACAAGTATATA GCTTGGTACCAACACAAGCCTGGAAAAGGTCT AGGCTGCTCATTACATCACTACCTTACAG CCAGGCATCCCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGG TCTGGGAGAGATTATTCCTTCAGCATCAGCAAC CTGGGGCCTGAAGATATTGCAACTTATTATTGT CTACAGTATGATAATCTTCTGACGTTTCGGTGGG

10

20

30

40

GCTTACGACGACGGGTACTACTTTGACTACTGG GGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA (配列番号188)	GGCACCAAGCTGGAAATCAAA (配列番号199)
--	------------------------------------

【0301】

表 3. 重鎖および軽鎖可変ドメイン (VHおよびVL) のアミノ酸配列

【表 4 - 1】

抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-24-41F12-A b2および ACI-24-41F12-Ab3 (マウスIgG2aアイトイフ°)および ACI-24-41F12-Ab3(ヒトIgG1アイトイフ°)	QVTLKESGPGILQSSQTLST CSFSGFSLSTSGMGVSWIRQP SGKGLEWLAHIYWDDDKRYNP SLKSRLTISKDTSRNQVFLKI TSVDTADTATYYCARRRNGYD GGFAYWGQGLVTVSA (配列番号10)	TSGMGVS (配列番号11)	HIYWDDDKRYNP SL (配列番号12)	RRNGYDGGFAY (配列番号13)
	VL DVLMTQTPLSLPVSLGDAQSI SCRSSQSIVHSNGNTYLEWYL QKPGQSPKLLIYKVSNRFGSV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGYYCFQGSHVPLTFGA GTKLELK (配列番号14)	VL CDR1 RSSQSIVHSNGNTYLE (配列番号15)	VL CDR2 KVSNRFS (配列番号16)	VL CDR3 FQGSHVPLT (配列番号17)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-31-25B1-Ab2 (2つのアイトイフ°： ラムダ°軽鎖を有するマウスIgG2bおよび ラムダ°軽鎖を有するマウスIgG2a)	EVQLVESGGDLVKPGSLKLS CAASRFTFSTYGMSSWRQTPD KRLEWVATISSGRSYTYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQMS SLKSEDTAMYYCARNSSNNQRD YYAMDYWGQGSVTSS (配列番号30)	TYGMS (配列番号31)	TISSGRSYTYADS VKG (配列番号32)	NSNNQRDYYAMDY (配列番号33)
	VL QLVLTQSSSASFSLGASAKLT CTLSSQHITYTIEWYQQPLK PPKYVMVLEKDGSHSTGDGIP DRFSGSSSGADRYLSISNIQP EDEAVYICGVGDAIKEQFVYV FGGQTKVTVL (配列番号34)	VL CDR1 TLSSQHITYTIE (配列番号35)	VL CDR2 GSHSTGD (配列番号36)	VL CDR3 GVGDAIKEQFVYV (配列番号37)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-31-30C11-A b1(2つのアイトイフ°： カッパ°軽鎖を有するマウスIgG2bおよび カッパ°軽鎖を有するマウスIgG2a)	QVQLQQSGPELVKPGASVKIS CKASGYAFSSSWLNWVKRPG EGLEWIGRIYPGDGDINYNK FKGKATLTADKSSSTAYMQLS SLTSDDSAVYFCTKRGYALD YWGGQGSVTSS (配列番号40)	SSWLN (配列番号41)	RIYPGDGDINYNK FKG (配列番号42)	RGRYALDY (配列番号43)
	VL DIVLTQSPASLAVSLGQRATI SCRASKSVNYGKSFMHWFQQ KPGQPPKLLIYRASNLSEGIP ARFSGSGSRTDFTLTINPVEA DDVATYYCQSNEDPYTFGGG TKLEMK (配列番号44)	VL CDR1 RASKSVNYGKSFMH (配列番号45)	VL CDR2 RASNLSE (配列番号46)	VL CDR3 QQSNEDPYT (配列番号47)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

ACI-803 7-103H5 -Ab2 (カッパ ⁺ 軽鎖を有するマウス IgG2a ⁺ アイソタイプ ⁺)	QVTLKESGPGILKPSQTLSLT CSFSGFSLSTSGMGVGVIRQP SGKGLEWLAHIWDDDKYYP SLKSRLTISKDSSRNQVFLKI TSVDTADTATYYCVRRTGLE DYFDFWGGTTLTVSS (配列番号60)	TSGMGVG (配列番号61)	HIWDDDKYYNPSL KS (配列番号62)	RGTRLEDYFDF (配列番号63)
	VL DVLMTQTPLSLPVSLGDQASI SCRSSRSIVHSNGNTYLEWYL QKPGQSPKLLIFKVSNNRFGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDQGVYYCFQGSHVPLTFGA GTKLELK (配列番号64)	VL CDR1 RSSRSIVHSNGNTYLE (配列番号65)	VL CDR2 KVSNNRFS (配列番号16)	VL CDR3 FQGSHVPLT (配列番号17)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-803 7-109F4 -Ab1 (カッパ ⁺ 軽鎖を有するマウス IgG2a ⁺ アイソタイプ ⁺)	QVTLKESGPGILQPSQTLSLT CSFSGFSLSTSGMGVSVIRQP SGKGLEWLAHIYWDDDKRYNP SLKSRLTISKDTSRNQVFLKI TSVDTADAGTYCARRPIRTV VDAMDYWGQGSVTVSL (配列番号70)	TSGMGVS (配列番号11)	HIYWDDDKRYNPSL KS (配列番号12)	RPVRTVDAMDY (配列番号73)
	VL DVLMTQTPLSLPVSLGDQASI SCRSSQTIVHSNGNTYLEWYL QKPGQSPNLLIYKVSNNRFGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGYYCFQGSHVPLTFGA GTKLELK (配列番号74)	VL CDR1 RSSQTIVHSNGNTYLE (配列番号75)	VL CDR2 KVSNNRFS (配列番号16)	VL CDR3 FQGSHVPLT (配列番号17)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-803 9-306H5 -Ab1 (カッパ ⁺ 軽鎖を有するマウス IgG2a ⁺ アイソタイプ ⁺)	QVTLKESGPGILKPSQTLSLT CSFSGFSLSTSGMGVGVIRQP SGKGLEWLAHIWDDDKYYP SLKSRLTISKDTSRNQIFLKI TSVDTADTATYYCVRSLYFDY WGQGTTLTVSS (配列番号80)	TSGMGVG (配列番号61)	HIWDDDKYYNPSL KS (配列番号62)	SLYFDY (配列番号83)
	VL DVVMTQTPLSLPVSLGDQASI SCRSSQSLVHSNGNTYLHWYL QKPGQSPKLLIYKVSNNRFGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGYYFCSQSTHVPLTFGA GTKLELK (配列番号84)	VL CDR1 RSSQSLVHSNGNTYLH (配列番号85)	VL CDR2 KVSNNRFS (配列番号16)	VL CDR3 SQSTHVPLT (配列番号87)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-803 9-307F7 -Ab2 (カッパ ⁺ 軽鎖を有するマウス IgG2a ⁺ アイソタイプ ⁺)	QVQLQQPAELVRPGGSVKLS CKASGYSFTNYWMNVKQRP QGLEWIGMIHPSDSETRLNQK FKDKATLTVDKSSSTAYLQLS	NYWMN (配列番号91)	MIHPSDSETRLNQK FKD (配列番号92)	LLLYYFDY (配列番号93)

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

鎖を有するマウス IgG2aアイソタイプ ⁺)	SPTSEDSAVYYCAKLLLYYFD YWGQGTTLTVSS (配列番号90)			
	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTM SCKSSQSLNSSNQKNYLAWY QQKPGQSPKILVYFASTRESG VPDRFRGSGSGTDFLTITSSV QAEDLADYFCQQHYSPPTFG GGTKLEIK (配列番号94)	KSSQSLNSSNQKN YLA (配列番号95)	FASTRES (配列番号96)	QQHYSPPT (配列番号97)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-803 9-309D9 -Ab2 (カッパ ⁺ 軽鎖を有するマウス IgG2aアイソタイプ ⁺)	QVQLQQSGPQLVRPGASVKIS CKASGNSFTSYWMHWKQRP QGLEWIGMIDPSDSETRLNQK FKDKATLTVDKSSSTAYMQLS SPTSEDSAVYYCAGLYFTLDY WGQGTSTVTVSS (配列番号100)	SYWMH (配列番号101)	MIDPSDSETRLNQK FKD (配列番号102)	LYFTLDY (配列番号103)
	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
	DILMTQSPSSLTVSAGEKVTM SCKSSQSLASGNQNNYLAWH QQKPGRSPKILIIWASTRVSG VPDRFIGSGSGTDFLTINSV QAEDLAVYYCQSYSAPLTFG AGTKLELK (配列番号104)	KSSQSLASGNQNN YLA (配列番号105)	WASTRVSG (配列番号106)	QQSYSAPLT (配列番号107)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-804 1-1F11B 5-Ab1 (カッパ ⁺ 軽鎖を有するマウス IgG2aアイソタイプ ⁺)	QVQLKESGPGLVAPSQSL CTVSGFSLTNYGVSWIRQPPG KGLEWLGVIWGDGSTNYHSAL ISRLSISKDNSKSQVFLKLS LQTDATATYYCTKGAGSWGQG IPVTVSA (配列番号110)	NYGVS (配列番号111)	VIWGDGSTNYHSAL IS (配列番号112)	GAGS (配列番号113)
	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
	DVVLTTQPLTSLVTIGQPASI SCKSSQSLSDGRTYLIWLL QRPQGSPKRLIYVSTLDSGV PDRFTGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGYYCWQGTHTFPWTFGG GTKLEIK (配列番号114)	KSSQSLSDGRTY LI (配列番号115)	LVSTLDS (配列番号116)	WQGTHTFPWT (配列番号117)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-804 1-2B9H5 -Ab1 (カッパ ⁺ 軽鎖を有するマウス IgG2aアイソタイプ ⁺)	QVQLQQSDAELVKPGASVKIS CKVSGYTFDHPHWMKQRPD QGLEWIGYFYPRDSSSTHYNEK FKGKATLTADKSSSTAYMQLN SLTSEDSAVYFCARSMGYWGQ GTSVTVSS (配列番号120)	DHPIH (配列番号121)	YFYPRDSSSTHYNEK FKG (配列番号122)	SMGY (配列番号123)
	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

	DIKMTQSPSSMYASLGERVTI TCKASQDINSYLSWFQQKPGK SPKTLIYRANRLVDGVPSPRFS GSGSGQDYSLTISSLDYEDMG IYYCLQYDEFPPFTFGAGTKLE LK (配列番号124)	KASQDINSYLS (配列番号125)	RANRLVD (配列番号126)	LQYDEFPPPT (配列番号127)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-804 1-3G11B 3-Ab1 (カッパ ⁺ 軽鎖を有するマウスIgG2aアイソタイプ ⁺)	QVQLQQSGAELVKPGASVKLS CKASGYTFINYYIYVVKQRP QGLEWIGEIIIPSDGTNFNEK FKTKATLTVDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCTATGTVWGQ GTLVTVSA (配列番号130)	NYIYIY (配列番号131)	EIIPSDGTNFNEK FKT (配列番号132)	TGTV (配列番号133)
	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
	DVLTMTQTPSLPVLGDAQSI SCRSSQSIVHSNGITYLEWYL QKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGYYCFQGSHPVPTFGG GTKLEIK (配列番号134)	RSSQSIVHSNGITY LE (配列番号135)	KVSNRFS (配列番号16)	FQGSHVPWT (配列番号137)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-804 1-4G6D2 -Ab1 (カッパ ⁺ 軽鎖を有するマウスIgG2aアイソタイプ ⁺)	QVQLQQSGAELVRPGASVKLS CKASGYTFTSYMYVVKQRP QGLEWIGEIIIPSDGTNFNEK FRSKATLTVDKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCTATGTVWGQ GTLVTVSA (配列番号140)	SYMY (配列番号141)	EIIPSDGTNFNEK FRS (配列番号142)	TGTV (配列番号133)
	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
	DVLTMTQTPSLPVLGDAQSI SCRSSQSIVHSNGITYLEWYL QKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDLGYYCFQGSHPVPTFGG GTKLEIK (配列番号144)	RSSQSIVHSNGITY LE (配列番号15)	KVSNRFS (配列番号16)	FQGSHVPWT (配列番号137)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-804 1-5A2D4 -Ab1 (カッパ ⁺ 軽鎖を有するマウスIgG2aアイソタイプ ⁺)	EVQLQSGPELVKPGASVKIS CKTSGYTFTEMTMHVVKQIHG KSLEWIGGINPNNVTNNQK FEGKATLTVDKSSSTAYMELR SLTSEDSAVYYCARSDYDALY YSMDCWGQGTSTVSS (配列番号150)	ENTMH (配列番号151)	GINPNNVTNNQK FEG (配列番号152)	SDYDALYYSMD (配列番号153)
	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
	EIVLTQSPPTMAASPGKITI TCSGSSSIISNYLHWYQQKPG FSPKLLIYRTSNLASGVPTRF SGSGSGTSYSLTIGTMEADV	SGSSSIISNYLH (配列番号155)	RTSNLAS (配列番号156)	QQGSSIPFT (配列番号157)

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

	ATYYCQQGSSIPFTFGSGTKL EIK (配列番号154)			
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-804 1-5A6H9 -Ab1 (カッハ [®] 軽鎖を有するマウスIgG2aアイソタイプ [®])	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWRQFPGNKLEWMGYIDYSGITSYNPSLKSRIISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDSATYYCARISGLDYDVRAGWFASWGQGLTVTSA (配列番号160)	SDYAWN (配列番号161)	YIDYSGITSYNPSLKS (配列番号162)	ISGLDYDVRAAGWFA S (配列番号163)
	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
	DIVMTQAAFSNPVLGTSTVSI SCRSSKSLHNSNGITYLYWYL QKPGQSPQLLIYQMSNLASGV PDRFSSSGSGTDFTLRISRVE AEDVGYYCAQNLERPLTFGA GTKLELK (配列番号164)	RSSKSLHNSNGITYLY (配列番号165)	QMSNLAS (配列番号166)	AQNLERPLT (配列番号167)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-804 1-6C3C4 -Ab1 (カッハ [®] 軽鎖を有するマウスIgG2aアイソタイプ [®])	EVQLQQSGPELVKPGASVNIS CKTSGYTFEYTMHWMKQSHG KSLEWIGGINPNNGVTGYNQK FKGRATLTVDKSSSTAYMELR SLTSEDSAVYYCARSDYDDLY YAMDYWGQTSVTSS (配列番号170)	EYTMH (配列番号171)	GINPNNGVTGYNQK FKG (配列番号172)	SDYDDLYYAMDY (配列番号173)
	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
	EIVLTQSPPTMAASPGKITI TCSASSISSNYLHWYQQKPG FSPKLLIYRTSNLASSGVPARF SGSGSGTSYSLTIGTMEAEDV ATYYCQQGSSIPFTFGSGTKL EIK (配列番号174)	SASSISSNYLH (配列番号175)	RTSNLAS (配列番号156)	QQGSSIPFT (配列番号157)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
ACI-804 1-9D7E1 -Ab1 (カッハ [®] 軽鎖を有するマウスIgG2aアイソタイプ [®])	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLS CAASGFTFSSYAMSWVRQTP KRLEWVATISSGGNYTYCPDS VKGRFTISRDNKNTLYLQMS SLRSEDAMYYCAAYAYDDGY YFDYWGQGTTLTVSS (配列番号180)	SYAMS (配列番号181)	TISSGGNYTYCPDS VKG (配列番号182)	YAYDDGYFDY (配列番号183)
	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTM SCKSSQSLNSSNQKNYLAWY QQKPGQSPKLLVYFASTRESG VPDRFIGSGSGTDFTLTISSV QAEDLADYFCQQHYSTPLTFG AGTKLELK (配列番号184)	KSSQSLNSSNQKNYL A (配列番号95)	FASTRES (配列番号96)	QQHYSTPLT (配列番号187)
抗体	VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

ACI-804 1-10H3B 11-Ab1 (カッパ° 軽鎖を有するマウスIgG2aアイソタイプ°)	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLS CAASGFTFSSYAMSWVRQTPE KRLEWVATISSGGNYTYCPDS VKGRFTISRDNANTLYLQMS SLRSEDAMYYCAAYAYDDGY YFDYWGQGTTTLTVSS (配列番号180)	SYAMS (配列番号181)	TISSGGNYTYCPDS VKG (配列番号182)	YAYDDGYYFDY (配列番号183)
	VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
	DIQMTQSPSSLSASLGKVTI TCKASQDINKYIAWYQHKPGK GPRLLIHYTSTLQPGIPSRFS GSGSGRDYSFISISNLPEDIA TYYCLQYDNLLTFGGGTKLEI K (配列番号194)	KASQDINKYIA (配列番号195)	YTSTLQP (配列番号196)	LQYDNLLT (配列番号197)

10

【0302】

表 4 . 重鎖（H C）および軽鎖（L C）の可変および定常領域のアミノ酸配列

20

30

40

50

【表 5 - 1】

抗体	HC	LC
ACI-24-41F12-A b2	QVTLKESGPGILQSSQTLSTLCSFSGFSLSTSGM GVSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNP SLKSR LTISKDTSRNQVFLKITSVD TADTATYYCARRRN GYDGGFAYWGQGLTVTVSAAKTTPPSVYPLAPGC GDTTGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTWNSGSLSSS VHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQTVTCS VAHPASSTTVDKKLEPSGPISTINCPPECKECK CPAPNLEGGPSVFI FPPNIKDVLMISLTPKVTCV VVDVSEDDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTHREDY NSTIRVVSTLPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLPS PIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDV LTCLVVG FNP GDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVL DSDGSYFIYSKLN MKTSKWEKTD SFSCNVRHEGL KNYYLKKTI SRSPGK (配列番号20)	DVLMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSI VHSNG NTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFS GVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYYCFQGSHPVLT FGAGTKLELKRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGAS VVCFLNNFY PKDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTD QDS (配列番号21)
ACI-24-41F12-A b3 (IgG2a ⁷ イソタイプ ⁷)	QVTLKESGPGILQSSQTLSTLCSFSGFSLSTSGM GVSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNP SLKSR LTISKDTSRNQVFLKITSVD TADTATYYCARRRN GYDGGFAYWGQGLTVTVSAAKTTPPSVYPLAPVC GDTTGSSVTLGCLVKGYFPVTVTLWNSGSLSSG VHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCN VAHPASSTKVDKIEPRGPTIKCPPCKCPAPNL LGGPSVFI FPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSE DDPDVQISW FVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRV VSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDL PAPIERTI SKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLCMT DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTPEVLDSDGSY FMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTT KSFSRTPGK (配列番号22)	DVLMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSI VHSNG NTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFS GVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYYCFQGSHPVLT FGAGTKLELKRADAAPT VSI FPPSSEQLTSGGAS VVCFLNNFY PKDINVKWKIDG SERQNGVLNSWTD QDS (配列番号23)
ACI-24-41F12-A b3 (hIgG1 ⁷ イソタイプ ⁷)	QVTLKESGPGILQSSQTLSTLCSFSGFSLSTSGM GVSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNP SLKSR LTISKDTSRNQVFLKITSVD TADTATYYCARRRN GYDGGFAYWGQGLTVTVSAAKTTPPSVYPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPSCKDTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSPGK (配列番号24)	DVLMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSI VHSNG NTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFS GVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDLG VYYCFQGSHPVLT FGAGTKLELKRVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES (配列番号25)
ACI-31-25B1-Ab 2 (ラムダ ⁸ 軽)	EVQLVESGGDLV KPGGSLKLSAASRTFTSTYGM SWVRQTPDKRLEWVATISSGRSYTYADSVKGRF TISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCARNSEN QRDYYAMDYWGQGTSTVTVSSAKTTPPSVYPLAPG	QLVLTQSSASFS LGASAKLTCTLSSQHITYTIE WYQQQPLKPPKYVMVLEKDGSHSTGDGIPDRFSG SSSGADRYLSISNIQPEDEAVYICGVGDAIKEQF VYVFGGGTKVTVLGQPKSSPSVTLPFPPSSEELET

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

鎖を有するマウス IgG2b)	CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPESVTVTWSGSLSS SVHTFPALLQSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQVTVC SVAHPASSTTVDDKKLEPSGPISTINPCPPCKECH KCPAPNLEGGPSVFIIPPNIKDVLMIISLTPKVTC VVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHRED YNSTIRVVSTLPIQHQQDWMGKEFKCKVNNKDLP SPIERTISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDV SLTCLVVGFPNGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPV LDSGGSYFIYSKLNMKTSKWEKTDSCNVRHEG LKNYYLKKTISRSPGK (配列番号27)	NKATLVCTITDFYPGVVTVDWKVDGTPVTQGMET (配列番号28) 116位のグリシンは任意選択であり、 発現レベルを改善するために含まれる ことに留意。
ACI-31-25B1-Ab2 (ラムダ [*] 軽鎖を有するマウス IgG2a)	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASRFTFSTYGM SWVRQTPDKRLEWVATISSGRSYTYADSVKGRF TISRDNAKNTLYLQMSLSEDTAMYYCARNNSN QRDYYAMDYWGQGSTVTVSSAKTTAPSVYPLAPV CGDTTGSSVTLGCLVKGYFPPEVTLTWSGSLSS GVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVSSTWPSQSITC NVAHPASSTKVDDKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPN LLGGPSVFIIPPNIKDVLMIISLPIVTCVVVDVS EDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLR VVSALPIQHQQDWMGKEFKCKVNNKDLPAPIERT ISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMV TDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTPEVLDSGGS YFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGK (配列番号38)	QLVLTQSSASFSLGASAKLTCTLSSQHITYTIE WYQQQPLKPPKYVMVLEKDGSHSTGDGIPDRFSG SSSGADRYLSISNIQPEDEAVYICGVGDAIKEQF VYVFGGGTKVTVLGQPKSSPSVTLFPPSSELET NKATLVCTITDFYPGVVTVDWKVDGTPVTQGMET (配列番号39)
ACI-31-25B1-Ab2 (ヒトIgG1 /ラムダ [*] アイソタイプ [*])	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSAASRFTFSTYGM SWVRQTPDKRLEWVATISSGRSYTYADSVKGRF TISRDNAKNTLYLQMSLSEDTAMYYCARNNSN QRDYYAMDYWGQGSTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPPKDPTLMISRTEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号58)	QLVLTQSSASFSLGASAKLTCTLSSQHITYTIE WYQQQPLKPPKYVMVLEKDGSHSTGDGIPDRFSG SSSGADRYLSISNIQPEDEAVYICGVGDAIKEQF VYVFGGGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVET T (配列番号59)
ACI-31-30C11-Ab1 (カッパ [*] 軽鎖を有するマウス IgG2b)	QVQLQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWL NWVKQRPGEGLEWIGRIYPGDGDINNGKFKGKA TLTADKSSSTAYMQLSSLTSDSAVYFCTKRGY ALDYWGQGSTVTVSSAKTTTPSVYPLAPGCGDTT GSSVTLGCLVKGYFPESVTVTWSGSLSSSVHTF PALLQSGLYTMSSSVTVPSSTWPSQVTVCVAHP ASSTTVDDKKLEPSGPISTINPCPPCKECHKCPAP NLEGGPSVFIIPPNIKDVLMIISLTPKVTCVVVDV SEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTI RVVSTLPIQHQQDWMGKEFKCKVNNKDLPSPIER TISKIKGLVRAPQVYILPPPAEQLSRKDVSLTCL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVDNYGK SFMHWFQQKPGQPPKLLIYRASNLESGIPARFSG SGRSDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEDPYTF GGGTKLEMKRAAAPTIVSIFPPSSEQLTSGGASV VCFLNNFYPKDINVKKIDGSRQNGVLNSWTDQ DS (配列番号49)

10

20

30

40

【表 5 - 3】

	VVGFNPGDISVEWTSNGHTEENYKDTAPVLDSG SYFIYSKLNMKTSKWEKTDSEFSCNVRHEGLKNYY LKKTISRSPGK (配列番号48)	
ACI-31- 30C11-A b1 (カッパ 軽 鎖を有 するマウス IgG2a)	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWL NWVKQRPGEGLWIGRIYPGDGDINYNKFKGKA TLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCTKRGRY ALDYWGQGTSTVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTT GSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTF PAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHP ASSTKVDKKIEPRGPTIKCPPCKCPAPNLLGGP SVFIFPPKIKDVLMISSLPIVTCVVVDVSEDDPD VQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSAL PIQHQQDWMGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPK GSRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFM EDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSGSGYFMY SLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFS RTPGK (配列番号50)	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSDNYGK SFMHWFQQKPGQPPKLLIYRASNLSEGIARFSG SGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSNEDPYTF GGGKLEMKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASV VCFLNNFYPKDINVKKIDGGERQNGVLNSWTDQ DS (配列番号51)

10

【0303】

表 5 . 重鎖 (H C) および軽鎖 (L C) マウス I g G 2 a / カッパアイソタイプ定常領域
のアミノ酸配列。

【表 6】

免疫グロブリン 領域	アミノ酸配列
マウス IgG2a HC定常ドメイン	AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTL SSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPP KIKDVLMISSLPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQ HQDWMGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFM PEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSGSGYFMYSLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGK (配列番号56)
マウス LCカッパドメ イン	RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKKIDGGERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTCLKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRECE (配列番号57)

30

【0304】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解される意味と同一の意味を有する。本明細書で具体的に言及されている全ての刊行物および特許は、本発明に関連する全ての目的のために、その全体が参照により組み込まれる。

40

【0305】

本発明は、本明細書に記載の特定の実施態様によって範囲が限定されるべきではない。実際、本明細書に記載されたものに加えて本発明の様々な改変が、前記の明細書および添付の図面から当業者には明らかになるであろう。このような改変は、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されている。さらに、本明細書に記載の本発明の全ての態様および実施形態は、広く適用可能であり、必要に応じて本発明の他の態様から取得されるものを含む、全ての他の一貫した実施形態と組み合わせることができるものとされる。

【0306】

参考文献

50

- Belichenko PV, Madani R, Rey-Bellet L, et al. An Anti- β -Amyloid Vaccine for Treating Cognitive Deficits in a Mouse Model of Down Syndrome. *PLOS ONE*. 2016;11(3):e0152471.
- Britt, W. G., 3rd, Hansen, A. M., Bhaskerrao, S., Larsen, J. P., Petersen, F., Dickson, A., . . . Kirsch, W. M. (2011). Mild cognitive impairment: prodromal Alzheimer's disease or something else? *J Alzheimers Dis*, 27(3), 543-551. doi:10.3233/JAD-2011-110740
- Buchhave, P., Minthon, L., Zetterberg, H., Wallin, A. K., Blennow, K., & Hansson, O. (2012). Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry*, 69(1), 98-106. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.155
- Calderon-Garciduenas, A. L., & Duyckaerts, C. (2017). Alzheimer disease. *Handb Clin Neurol*, 145, 325-337. doi:10.1016/B978-0-12-802395-2.00023-7
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., . . . International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive, i. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262-1270. doi:10.1016/S0140-6736(06)68542-5
- Given, AM, Whalen, PM, O'Brien, PJ and Ray, CA (2012). Development and validation of an alpha fetoprotein immunoassay using Gyros technology. *J Pharm Biomed Anal.*, 64-65: 8-15. doi: 10.1016/j.jpba.2012.02.001
- Graham et al., *J. Gen. Virol.* 36:59 (1977)
- Head E, Powell D, Gold BT, Schmitt FA. Alzheimer's Disease in Down Syndrome. *European journal of neurodegenerative disease*. 2012;1(3):353-364.
- Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., . . . Stevens, J. C. (2001). Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1143-1153. doi:10.1212/wnl.56.9.1143
- Kiio and Soyeun Park. Nano-scientific Application of Atomic Force Microscopy in Pathology: from Molecules to Tissues. *International Journal of Medical Sciences* (2020); 17(7): 844-858. doi: 10.7150/ijms.41805
- Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)
- Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)
- Nabers A, Ollesch J, Schartner J, Kotting C, Genius J, Haubmann U, Klafki H, Wiltfang J, Gerwert K. J. An infrared sensor analysing label-free the secondary structure of the Abeta peptide in presence of complex fluids. *Biophotonics*. 2016 Mar;9(3):224-34. doi: 10.1002/jbio.201400145. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25808829
- Piraino F, Volpetti F, Watson C, Maerkl SJ. A Digital-Analog Microfluidic Platform for Patient-Centric Multiplexed Biomarker Diagnostics of Ultralow Volume Samples. *ACS Nano*. 2016 Jan 26;10(1):1699-710. doi: 10.1021/acsnano.5b07939. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26741022
- Robb, C., Udeh-Momoh, C., Wagenpfeil, S., Schope, J., Alexopoulos, P., Perneczky, R., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2017). Biomarkers and Functional Decline in Prodromal Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 58(1), 69-78. doi:10.3233/JAD-161162
- Shankar, G. M., Li, S., Mehta, T. H., Garcia-Munoz, A., Shepardson, N. E.,

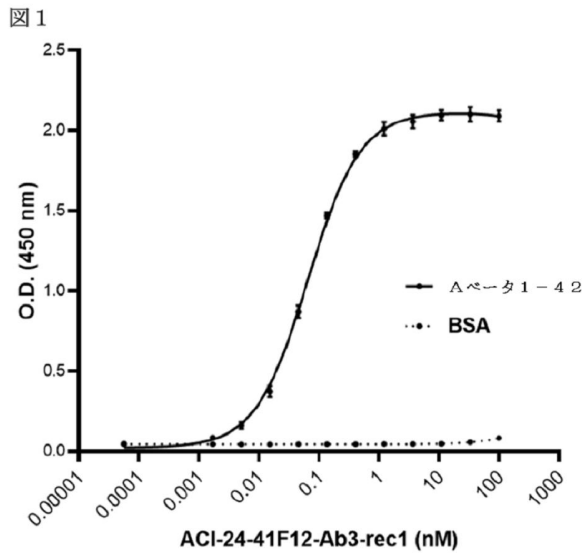
Smith, I., . . . Selkoe, D. J. (2008). Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med*, 14(8), 837-842. doi:10.1038/nm1782

Stech, M., Nikolaeva, O., Thoring, L. et al. Cell-free synthesis of functional antibodies using a coupled in vitro transcription-translation system based on CHO cell lysates. *Sci Rep* 7, 12030 (2017)

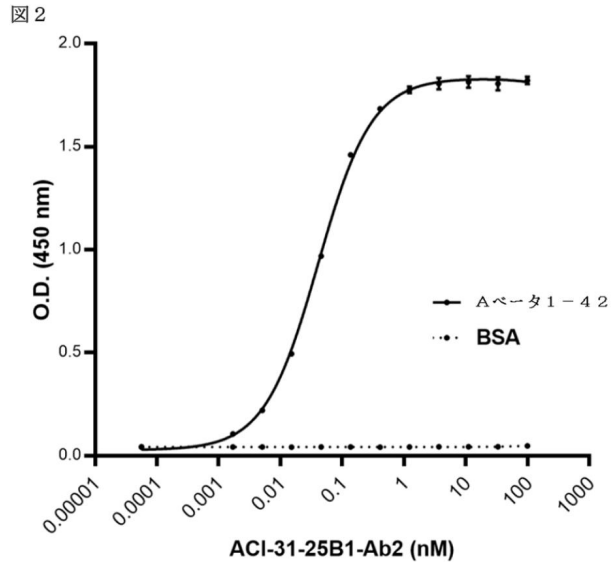
Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)

【図面】

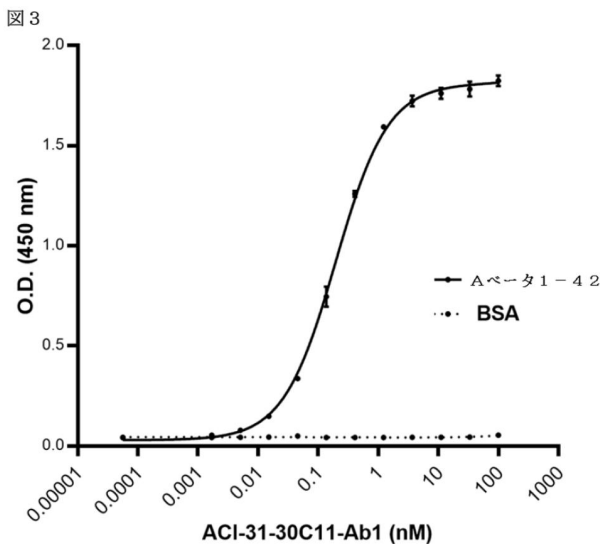
【図 1】



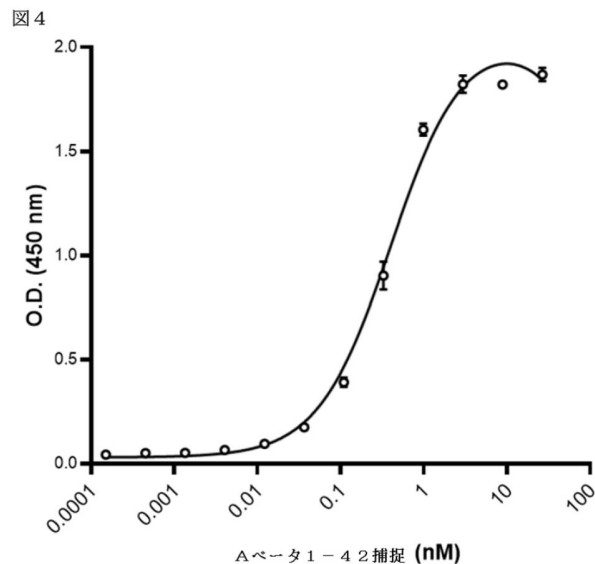
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

20

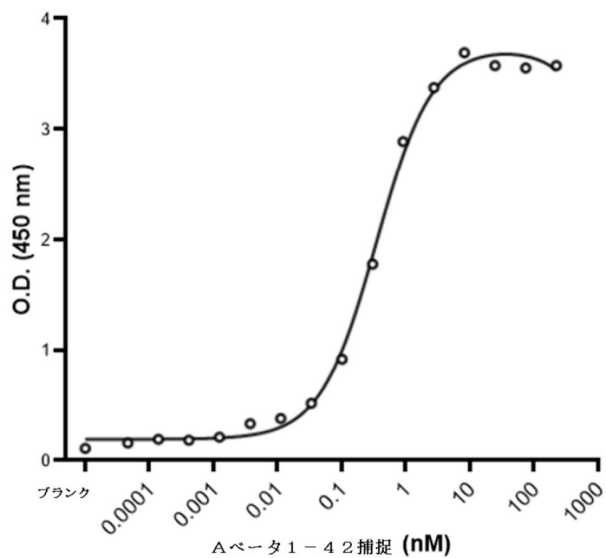
30

40

50

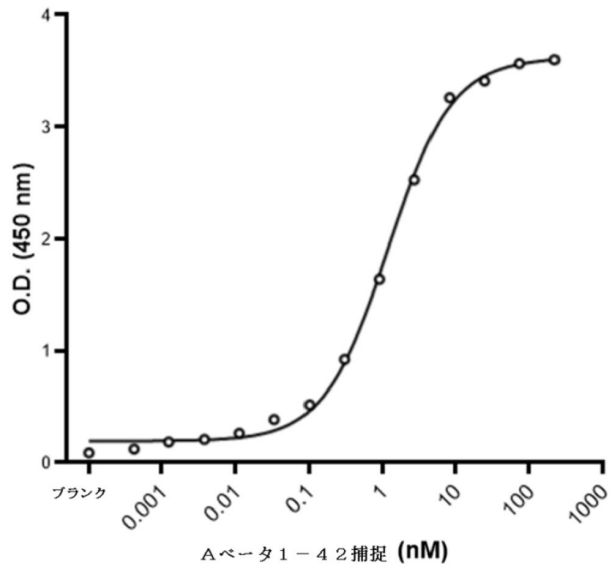
【図 5】

図 5



【図 6】

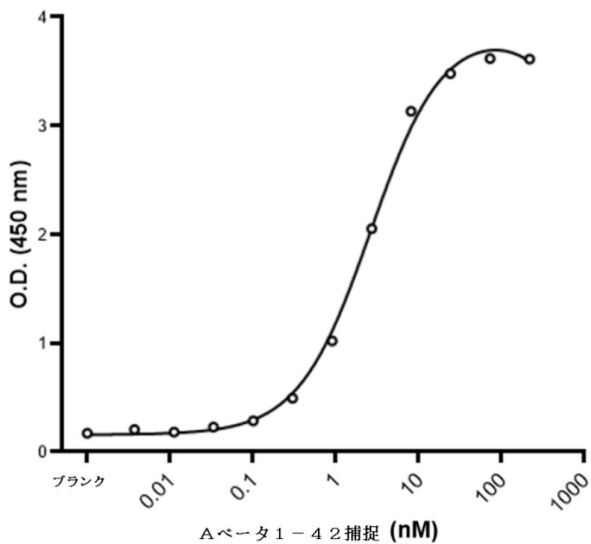
図 6



10

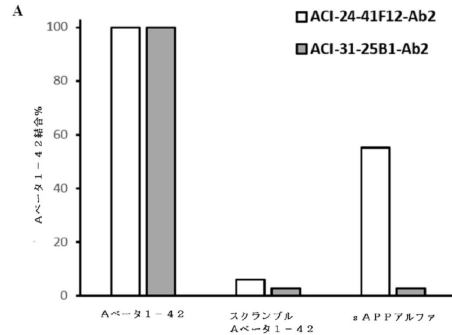
【図 7】

図 7



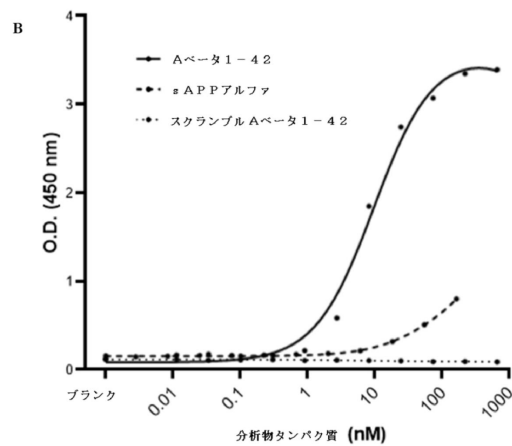
【図 8】

図 8



20

30



40

50

【配列表】

2022547993000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

REVISED VERSION		International application No PCT/EP2020/075420															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P25/00 A61P25/28 C07K14/47 C07K16/18 ADD. A61K39/00																	
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) A61P C07K A61K																	
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, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data, Sequence Search																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 03/104437 A2 (UNIV NORTHWESTERN [US]; UNIV SOUTHERN CALIFORNIA [US] ET AL.) 18 December 2003 (2003-12-18) figure 3 -----</td> <td>1-56, 58-70</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2006/055178 A2 (MERCK & CO INC [US]; ACUMEN PHARMACEUTICALS INC [US] ET AL.) 26 May 2006 (2006-05-26) examples 11,12 -----</td> <td>1-56, 58-70</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP 2 210 901 A1 (IMMUNAS PHARMA INC [JP]; NAT CT FOR GERIATRICS AND GERO [JP]) 28 July 2010 (2010-07-28) example 14 -----</td> <td>1-56, 58-70</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2011/016239 A1 (IMMUNAS PHARMA INC) 10 February 2011 (2011-02-10) page 61 - page 62 -----</td> <td>1-56, 58-70</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 03/104437 A2 (UNIV NORTHWESTERN [US]; UNIV SOUTHERN CALIFORNIA [US] ET AL.) 18 December 2003 (2003-12-18) figure 3 -----	1-56, 58-70	X	WO 2006/055178 A2 (MERCK & CO INC [US]; ACUMEN PHARMACEUTICALS INC [US] ET AL.) 26 May 2006 (2006-05-26) examples 11,12 -----	1-56, 58-70	X	EP 2 210 901 A1 (IMMUNAS PHARMA INC [JP]; NAT CT FOR GERIATRICS AND GERO [JP]) 28 July 2010 (2010-07-28) example 14 -----	1-56, 58-70	X	WO 2011/016239 A1 (IMMUNAS PHARMA INC) 10 February 2011 (2011-02-10) page 61 - page 62 -----	1-56, 58-70
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	WO 03/104437 A2 (UNIV NORTHWESTERN [US]; UNIV SOUTHERN CALIFORNIA [US] ET AL.) 18 December 2003 (2003-12-18) figure 3 -----	1-56, 58-70															
X	WO 2006/055178 A2 (MERCK & CO INC [US]; ACUMEN PHARMACEUTICALS INC [US] ET AL.) 26 May 2006 (2006-05-26) examples 11,12 -----	1-56, 58-70															
X	EP 2 210 901 A1 (IMMUNAS PHARMA INC [JP]; NAT CT FOR GERIATRICS AND GERO [JP]) 28 July 2010 (2010-07-28) example 14 -----	1-56, 58-70															
X	WO 2011/016239 A1 (IMMUNAS PHARMA INC) 10 February 2011 (2011-02-10) page 61 - page 62 -----	1-56, 58-70															
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 26 October 2020		Date of mailing of the international search report 14/04/2022															
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 Meyer, Wolfram															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2020/075420

Box No. I 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, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2020/075420

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

30

40

1-56, 58-70(all partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2020/ 075420

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-56, 58-70(all partially)

Relating to the antibody as defined in claim 1 a)

2. claims: 1-70(partially)

Relating to the antibody as defined in claim 1 b)

3. claims: 1-47, 49, 51, 52, 54-70(all partially)

Relating to the antibody as defined in claim 1 c)

4-16. claims: 1-47, 51, 52, 55, 56, 58-70(all partially)

Relating to the antibody as defined in claim 1 d) - 1p), respectively.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2020/075420

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03104437	A2	18-12-2003	AU 2003253673 A1 22-12-2003
			CA 2489195 A1 18-12-2003
			EP 1551447 A2 13-07-2005
			JP 2006509721 A 23-03-2006
			US 2003068316 A1 10-04-2003
			US 2007048312 A1 01-03-2007
			US 2009285804 A1 19-11-2009
			WO 03104437 A2 18-12-2003
WO 2006055178	A2	26-05-2006	AU 2005306997 A1 26-05-2006
			BR PI0516962 A 30-09-2008
			CA 2584859 A1 26-05-2006
			EP 1812062 A2 01-08-2007
			EP 2465872 A2 20-06-2012
			JP 5173426 B2 03-04-2013
			JP 5634975 B2 03-12-2014
			JP 2008520553 A 19-06-2008
			JP 2012087139 A 10-05-2012
			JP 2012097096 A 24-05-2012
			JP 2013035843 A 21-02-2013
			KR 20070094890 A 27-09-2007
			NZ 554725 A 30-10-2009
			RU 2007119382 A 27-11-2008
			US 2006228349 A1 12-10-2006
			US 2008175835 A1 24-07-2008
			US 2010272714 A1 28-10-2010
			US 2011159013 A1 30-06-2011
			US 2012171224 A1 05-07-2012
			WO 2006055178 A2 26-05-2006
EP 2210901	A1	28-07-2010	AU 2008312802 A1 23-04-2009
			CA 2702880 A1 23-04-2009
			CN 101965365 A 02-02-2011
			EP 2210901 A1 28-07-2010
			JP WO2009051220 A1 03-03-2011
			KR 20100115340 A 27-10-2010
			SG 185316 A1 29-11-2012
			US 2010260783 A1 14-10-2010
			WO 2009051220 A1 23-04-2009
WO 2011016239	A1	10-02-2011	CN 102596997 A 18-07-2012
			DK 2462162 T3 16-01-2017
			EP 2462162 A1 13-06-2012
			ES 2614949 T3 02-06-2017
			JP 5599454 B2 01-10-2014
			JP 2013500940 A 10-01-2013
			US 2012156193 A1 21-06-2012
			WO 2011016239 A1 10-02-2011

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)
C 1 2 N 5/10 (2006.01)
C 1 2 P 21/08 (2006.01)
A 6 1 K 51/10 (2006.01)
G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 N 1/21
C 1 2 N 5/10
C 1 2 P 21/08
A 6 1 K 51/10 2 0 0
G 0 1 N 33/53 D

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
 K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
 A(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,B
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
 ,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,
 LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,
 RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
 W

(72)発明者 アドルフソン, オスカル

スイス 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、
 エイシー・イミュン・ソシエテ・アノニム内

(72)発明者 ビオルコフスカ, カタジナ エヴァ

スイス 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、
 エイシー・イミュン・ソシエテ・アノニム内

F ターム (参考)

4B064 AG27 CA02 CA05 CA06 CA08 CA10 CA19 DA01

4B065 AA01X AA01Y AA57X AA57Y AA72X AA72Y AA83X AA83Y AA90X AA90Y
 AB01 AC14 BA02 CA44

4C085 KA03 LL05 LL13 LL15

4H045 AA10 AA20 AA30 BA09 CA40 DA76 EA20 FA74