



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202227464 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：110129344

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 09 日

(51)Int. Cl.：

C07K7/06 (2006.01)

C07K14/47 (2006.01)

A61K39/00 (2006.01)

A61K38/08 (2019.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2020/09/18

美國

63/080,619

(71)申請人：愛爾蘭商歐薩爾普羅席納有限公司(愛爾蘭) OTHAIR PROTHENA LIMITED (IE)
愛爾蘭(72)發明人：巴柏 羅賓 BARBOUR, ROBIN (US)；金尼 吉因 KINNEY, GENE (US)；薩果
瓦格奈 ZAGO, WAGNER (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：67 項 圖式數：3 共 141 頁

(54)名稱

治療阿茲海默氏症之多表位疫苗

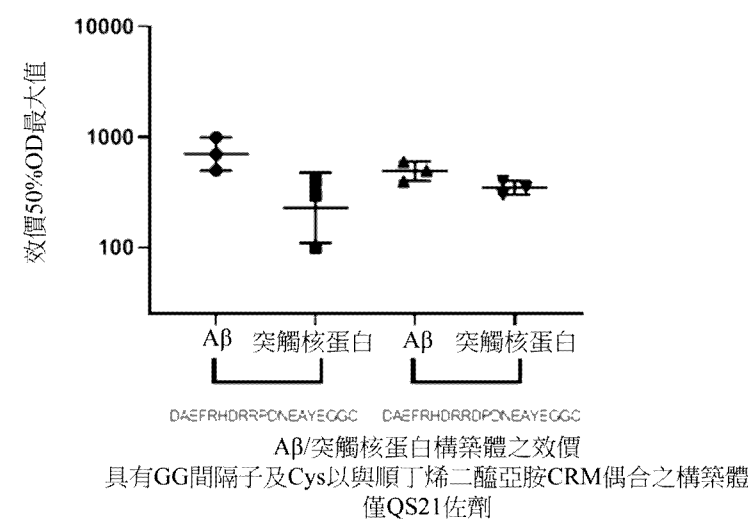
(57)摘要

本發明提供肽組合物及免疫療法組合物，其包含類澱粉蛋白- β (A β)肽及 α -突觸核蛋白肽。本發明亦提供治療或實現預防個體之阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)或其他具有 β -類澱粉蛋白沈積之疾病的方法，包括在患有阿茲海默氏症或其他含有 α -突觸核蛋白及/或類澱粉蛋白- β 積聚之疾病或具有發展此類疾病之風險之個體中清除沈積物、抑制或減少 A β 及/或 α -突觸核蛋白之聚集、阻斷由神經元吸收、清除類澱粉蛋白以及抑制 α -突觸核蛋白種子(alpha-synuclein seed)之傳播的方法。該等方法包括向此類患者投與包含類澱粉蛋白- β (A β)肽及 α -突觸核蛋白肽之組合物。

The disclosure provides peptide compositions and immunotherapy compositions comprising an amyloid-beta (A β) peptide and an alpha-synuclein peptide. The disclosure also provides methods of treating or effecting prophylaxis of Alzheimer's disease or other diseases with beta-amyloid deposition in a subject, including methods of clearing deposits, inhibiting or reducing aggregation of A β and/or alpha-synuclein, blocking the uptake by neurons, clearing amyloid, and inhibiting propagation of alpha-synuclein seeds in a subject having or at risk of developing Alzheimer's disease or other diseases containing alpha-synuclein and/or amyloid-beta accumulations. The methods include administering to such patients the compositions comprising an amyloid-beta (A β) peptide and an alpha-synuclein peptide.

指定代表圖：

在3次注射之後天竺鼠對Aβ 1-28及全長之兩種Aβ/突觸核蛋白構築體之效價



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療阿茲海默氏症之多表位疫苗

【英文發明名稱】

MULTIEPITOPE VACCINE FOR THE TREATMENT OF
ALZHEIMER'S DISEASE

【中文】

本發明提供肽組合物及免疫療法組合物，其包含類澱粉蛋白- β ($A\beta$) 肽及 α -突觸核蛋白肽。本發明亦提供治療或實現預防個體之阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease) 或其他具有 β -類澱粉蛋白沈積之疾病的方法，包括在患有阿茲海默氏症或其他含有 α -突觸核蛋白及/或類澱粉蛋白- β 積聚之疾病或具有發展此類疾病之風險之個體中清除沈積物、抑制或減少 $A\beta$ 及/或 α -突觸核蛋白之聚集、阻斷由神經元吸收、清除類澱粉蛋白以及抑制 α -突觸核蛋白種子(alpha-synuclein seed)之傳播的方法。該等方法包括向此類患者投與包含類澱粉蛋白- β ($A\beta$) 肽及 α -突觸核蛋白肽之組合物。

【英文】

The disclosure provides peptide compositions and immunotherapy compositions comprising an amyloid-beta ($A\beta$) peptide and an alpha-synuclein peptide. The disclosure also provides methods of treating or effecting prophylaxis of Alzheimer's disease or other diseases with beta-amyloid deposition in a subject, including methods of clearing deposits, inhibiting or reducing aggregation of $A\beta$ and/or alpha-synuclein, blocking the uptake by neurons, clearing amyloid, and inhibiting propagation of

alpha-synuclein seeds in a subject having or at risk of developing Alzheimer's disease or other diseases containing alpha-synuclein and/or amyloid-beta accumulations. The methods include administering to such patients the compositions comprising an amyloid-beta ($A\beta$) peptide and an alpha-synuclein peptide.

【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療阿茲海默氏症之多表位疫苗

【英文發明名稱】

MULTIEPITOPE VACCINE FOR THE TREATMENT OF
ALZHEIMER'S DISEASE

【技術領域】

【0001】 本發明係關於免疫學及醫學之技術領域，且尤其係關於阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)及蛋白錯誤摺疊之其他疾病之治療。

【先前技術】

【0002】 阿茲海默氏症(AD)為引起老年失智症之進行性疾病。一般而言，該疾病分為兩種類別：晚發型疾病，其在老年期(65歲以上)發生；及早發型疾病，其在老年期之前，亦即，在35歲與60歲之間已發展至某種程度。在兩種類型之疾病中，病理係相同的，但在較年輕時開始之情況下傾向於產生更嚴重及更廣泛之異常。該疾病之特徵在於腦部中之至少兩種類型的病變，即神經原纖維纏結及老化斑塊。老化斑塊(亦即，類澱粉蛋白斑塊)為在中心交叉有細胞外類澱粉蛋白沈積物之長達150 μm 的混亂神經纖維網之區域，其可由腦部組織切片之顯微鏡分析發現。中樞神經系統內之類澱粉蛋白斑塊之積聚亦與唐氏症候群(Down's syndrome)及其他認知病症(類澱粉腦血管病變(CAA))及眼部疾病(年齡相關之黃斑部變性)相關。

【0003】 斑塊之主要組份係稱為 $A\beta$ 或 β -類澱粉蛋白肽之肽。 $A\beta$ 肽為稱為類澱粉前驅蛋白(APP)之大型跨膜糖蛋白之具有38至43個胺基酸的

4-kDa內部片段。作為由不同分泌酶進行之APP之蛋白水解處理之結果，A β 主要以短形式(長度為40個胺基酸)及長形式(長度範圍為42至43個胺基酸)存在。APP之疏水性跨膜域之一部分存在於A β 之羧基端，且可解釋A β 聚集成斑塊之能力(尤其在長形式之情況下)。腦部中類澱粉蛋白斑塊之積聚最終引起神經元細胞死亡。阿茲海默氏症之特徵可在於與此類型之神經退化相關之認知及身體症狀。

【0004】 α -突觸核蛋白為存在於神經元及其他細胞中之蛋白，其為表徵若干種神經退化性病症之病理學主要組分，共同被稱為突觸核蛋白病症之該等病症包括巴金森氏症(Parkinson's disease)、路易氏體失智症(dementia with Lewy body)及多發性系統萎縮症。對 α -突觸核蛋白之正常生理功能之瞭解有限，但有證據表明蛋白之可溶性形式可與其他蛋白及某些細胞內膜相互作用。在突觸核蛋白病症中， α -突觸核蛋白似乎異常聚集於細胞內，此為疾病之病理。越來越多證據表明，某些聚集形式之 α -突觸核蛋白可自神經元傳輸至神經元，引起使得神經元功能異常及損失之病理擴散。在一些神經退化性疾病中， α -突觸核蛋白(SNCA)之錯誤摺疊及聚集通常可伴隨有 β -類澱粉蛋白沈積，且 α -突觸核蛋白及A β 聚集物共存於若干神經退化性病症中，包括阿茲海默氏症及巴金森氏症。

【0005】 因此，需要用於預防或治療阿茲海默氏症之新穎療法及試劑，尤其能夠引起針對患者中存在之A β 及 α -突觸核蛋白之免疫反應的療法及試劑。

【發明內容】

【0006】 在一些實施例中，本發明係關於包括連接至第二肽之第一肽的多肽，該第一肽包含來自SEQ ID NO:01之殘基1至10的3至10個胺基

酸，該第二肽包括來自SEQ ID NO:02之殘基81至140的3至10個胺基酸。舉例而言，第二肽可來自 α -突觸核蛋白之C端(SEQ ID NO:02之殘基111至140)。第一肽可位於第二肽之N端，或第一肽可位於第二肽之C端。此外，第一肽可包括SEQ ID NO:3至38或121至176中之一者的胺基酸序列，及第二肽可包括SEQ ID NO:39至109中之一者的胺基酸序列。舉例而言，第一多肽可為DAEFRHD (SEQ ID NO:06)、DAEFR (SEQ ID NO:08)或EFRHD (SEQ ID NO:21)，及第二多肽可為5至10個胺基酸，例如PDNEAYE (SEQ ID NO:55)或DPDNEAYE (SEQ ID NO:48)。

【0007】 在其他實施例中，第一肽及第二肽可藉由可裂解連接子連接，該可裂解連接子可為胺基酸序列。可裂解肽連接子(若存在)之長度可為1至10個胺基酸。在一些實施例中，連接子包含約1至10個胺基酸、約1至9個胺基酸、約1至8個胺基酸、約1至7個胺基酸、約1至6個胺基酸、約1至5個胺基酸、約1至4個胺基酸、約1至3個胺基酸、約2個胺基酸或一個(1個)胺基酸。在一些實施例中，可裂解肽連接子為1個胺基酸、2個胺基酸、3個胺基酸、4個胺基酸、5個胺基酸、6個胺基酸、7個胺基酸、8個胺基酸、9個胺基酸或10個胺基酸。舉例而言，連接子可為精胺酸-精胺酸(Arg-Arg)、精胺酸-纈胺酸-精胺酸-精胺酸(Arg-Val-Arg-Arg (SEQ ID NO:113))、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)、纈胺酸-精胺酸(Val-Arg)、纈胺酸-離胺酸(Val-Lys)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、苯丙胺酸-離胺酸(Phe-Lys)、甘胺酸-丙胺酸-甘胺酸-丙胺酸(Gly-Ala-Gly-Ala；SEQ ID NO:114)、Ala-Gly-Ala-Gly (SEQ ID NO:115)或Lys-Gly-Lys-Gly (SEQ ID NO:116)。在特定實施例中，多肽可為DAEFRHDDRDPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:110)或DAEFRHDDRDPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:111)。

【0008】 在其他實施例中，多肽可包括於多肽之C端部分或多肽之N端部分連接至載體的連接子。連接子(若存在)之長度可為1至10個胺基酸。在一些實施例中，連接子包含約1至10個胺基酸、約1至9個胺基酸、約1至8個胺基酸、約1至7個胺基酸、約1至6個胺基酸、約1至5個胺基酸、約1至4個胺基酸、約1至3個胺基酸、約2個胺基酸或一個(1個)胺基酸。在一些實施例中，連接子為1個胺基酸、2個胺基酸、3個胺基酸、4個胺基酸、5個胺基酸、6個胺基酸、7個胺基酸、8個胺基酸、9個胺基酸或10個胺基酸。舉例而言，連接子可包括GG、GGG、AA、AAA、KK、KKK、SS及SSS之胺基酸序列。此外，若存在於C端，則連接至載體之連接子可包括C端半胱胺酸(C)。或者，若存在於N端，則連接至載體之連接子可包括N端半胱胺酸(C)。舉例而言，多肽可包括DAEFRHDDR_{X₁}PDNEAYEXXC (SEQ ID NO:112)之胺基酸序列，其中X₁為視情況存在，且若存在，則X₁為D，且其中XX及C獨立地為視情況存在，且若存在，則XX可為GG、AA、KK、SS、GAGA (SEQ ID NO:114)、AGAG (SEQ ID NO:115)或KGKG (SEQ ID NO:116)。

【0009】 在其他實施例中，本發明係關於一種包括本發明之多肽的免疫療法組合物，其中該多肽可連接至載體。載體可包括血清白蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素(TT)、白喉類毒素(DT)、白喉毒素之經基因改造之交叉反應物質(CRM)、CRM197、腦膜炎球菌外膜蛋白複合物(OMPC)及流感嗜血桿菌蛋白D (*H. influenzae* protein D ; HiD)、rEPA (綠膿桿菌外毒素A (*Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A))、KLH (匙孔螺(keyhole limpet)血氰蛋白)及鞭毛蛋白。

【0010】 此外，本發明之實施例係關於一種包括本發明之多肽或免

疫療法組合物且包括至少一種佐劑的醫藥調配物。佐劑可為氫氧化鋁、磷酸鋁、硫酸鋁、3-脫-O-醯化單磷醯基脂質A (MPL)、QS-21、QS-18、QS-17、QS-7、TQL1055、完全弗氏佐劑(Complete Freund's Adjuvant；CFA)、不完全弗氏佐劑(IFA)、水包油乳液(諸如角鯊烯或花生油)、CpG、聚麩胺酸、聚離胺酸、AddaVax™、MF59®及其組合。此外，調配物可包括脂質體調配物、稀釋劑或多重抗原呈現系統(MAP)。MAP可包括基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、自組裝奈米粒子(作為抗原呈現平台)及金奈米粒子中之一或多者。

【0011】 此外，本發明之實施例係關於包括第一肽序列及第二肽序列之免疫療法組合物，該第一肽序列包含來自SEQ ID NO:01之前十個N端殘基的3至10個胺基酸殘基，及該第二肽序列包含來自SEQ ID NO:02之殘基81至140的3-8個胺基酸。第一肽可包括SEQ ID NO:3至38或121至176中之一者的胺基酸序列，及第二肽可包括SEQ ID NO:39-109中之一者的胺基酸序列。第一肽及第二肽中之每一者可包括於多肽之C端部分連接至載體之連接子。連接子(若存在)可包括選自以下之胺基酸序列：GG、AA、KK、SS、GAGA (SEQ ID NO:114)、AGAG (SEQ ID NO:115)及KGKG (SEQ ID NO:116)，且可包括C端半胱胺酸(C)。載體可包括血清白蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素(TT)、白喉類毒素(DT)、白喉毒素之經基因改造之交叉反應物質(CRM)、CRM197、腦膜炎球菌外膜蛋白複合物(OMPC)及流感嗜血桿菌蛋白D (HiD)、rEPA (綠膿桿菌外毒素A)、KLH (匙孔螺血氰蛋白)及鞭毛蛋白。

【0012】 此外，免疫療法組合物可包括至少一種醫藥學上可接受之

稀釋劑及/或多重抗原呈現系統(MAP)。MAP可包括基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、自組裝奈米粒子(作為抗原呈現平台)及金奈米粒子中之一或多者。

【0013】 免疫療法組合物可包括於醫藥組合物中，該醫藥組合物包括免疫療法組合物及至少一種佐劑，諸如氫氧化鋁、磷酸鋁、硫酸鋁、3-脫-O-醯化單磷醯基脂質A (MPL)、QS-21、TQL1055、QS-18、QS-17、QS-7、完全弗氏佐劑(CFA)、不完全弗氏佐劑(IFA)、水包油乳液(諸如角鯊烯或花生油)、CpG、聚麩胺酸、聚離胺酸、AddaVax™、MF59®及其組合。

【0014】 本發明之實施例亦關於編碼本發明之多肽及免疫療法組合物之核酸序列。核酸可包括於包括核酸及至少一種佐劑之核酸免疫療法組合物中。

【0015】 此外，本發明之實施例係關於治療或預防個體之阿茲海默氏症的方法，及在患有阿茲海默氏症或具有發展阿茲海默氏症之風險之個體中抑制或減少A β 及 α -突觸核蛋白中之至少一者之聚集的方法。方法包括向個體投與本發明之免疫療法組合物、核酸免疫療法組合物或醫藥調配物。

【0016】 本發明之方法可包括至少兩次、至少三次、至少四次、至少五次或至少六次重複投藥，且可包括以約21至約28天之間隔重複投藥。

【0017】 此外，本發明之方法係關於在動物中誘導免疫反應。方法包括以有效產生免疫反應之方案向動物投與本發明之多肽、免疫療法組合

物、醫藥調配物或核酸免疫療法組合物，該免疫反應包括特異性結合於A β 、 α -突觸核蛋白或A β 及 α -突觸核蛋白兩者之抗體。免疫反應可包括特異性結合於A β 之N端區及/或 α -突觸核蛋白之C端區的抗體。

【0018】 在其他實施例中，本發明係關於一種免疫接種套組，其包括本發明之免疫療法組合物且可包括佐劑，其中免疫療法組合物可在第一容器中且佐劑可在第二容器中。

【0019】 此外，本發明係關於一種套組，其包括本發明之核酸免疫療法組合物且可包括佐劑。核酸可在第一容器中且佐劑可在第二容器中。

【圖式簡單說明】

【0020】 圖1顯示比較天竺鼠血清針對免疫原DAEFRHDDRDPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:110)及DAEFRHDDRDPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:111)之效價的實驗結果。所有免疫原均包含用於與經順丁烯二醯亞胺活化之CRM197載體偶合的C端GG連接子及半胱胺酸。使用含QS21之AddaVax基於角鯊烯之水包油奈米乳液作為佐劑。

【0021】 圖2顯示量測鼠類血清針對免疫原DAEFRHDDRDPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:110)及DAEFRHDDRDPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:111)之效價的實驗結果。肽經由N端半胱胺酸與經順丁烯二醯亞胺活化之CRM197載體偶合。使用含QS21之PBS作為佐劑。

【0022】 圖3顯示量測天竺鼠血清針對免疫原DAEFRHDDRDPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:110)及DAEFRHDDRDPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:111)之效價的實驗結果。

肽經由N端半胱胺酸與經順丁烯二醯亞胺活化之CRM197載體偶合。使用含QS21之PBS作為佐劑。

【實施方式】

相關申請案

【0023】 本申請案主張於2020年9月18日申請之美國臨時申請案第63/080,619號之權利，該申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0024】 本發明提供肽組合物及免疫療法組合物，其包含類澱粉蛋白- β (A β)肽及 α -突觸核蛋白肽。本發明亦提供治療或實現預防個體之阿茲海默氏症或其他具有 β -類澱粉蛋白沈積之疾病的方法，包括在患有阿茲海默氏症或其他含有 α -突觸核蛋白及/或類澱粉蛋白- β 積聚之疾病或具有發展此類疾病之風險之個體中清除及防止沈積物形成、抑制或減少A β 及/或 α -突觸核蛋白之聚集、阻斷由神經元結合及/或吸收A β 及/或 α -突觸核蛋白、抑制細胞間之 α -突觸核蛋白物種之傳輸以及抑制腦部區域之間的病理擴散的方法。方法包括向此類患者投與包含類澱粉蛋白- β (A β)肽及 α -突觸核蛋白肽之組合物。

【0025】 以下為多個術語之定義。除非上下文另外明確規定，否則如本文所用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個參照物。舉例而言，術語「化合物」或「至少一種化合物」可包括複數種化合物，包括其混合物。

【0026】 除非另外自上下文顯而易見，否則術語「約」涵蓋非實質性變化，諸如在所陳述之值之標準量測誤差邊際(例如SEM)內的值。舉例而言，在提及諸如參數、量、持續時間之可量測值時，如本文中所使用之術語「約」可涵蓋與指定值相差 $\pm 10\%$ 或更少、 $\pm 5\%$ 或更少，或 $\pm 1\%$

或更少或更小之變化。對值之範圍的指定包括該範圍內或界定該範圍之所有整數，及由該範圍內之整數界定的所有子範圍。如本文所用，統計顯著性意謂 $p \leq 0.05$ 。

【0027】 「包含」或「包括」一或多個所敘述要素之組合物或方法可包括未具體敘述之其他要素。舉例而言，「包含」或「包括」多肽序列之組合物可含有單獨的或與其他序列或成分組合之序列。

【0028】 若個體具有至少一種已知風險因子(例如，年齡、遺傳、生化、家族史及情境暴露)，則該個人患上疾病之風險增加，具有該風險因子之個人的發展該疾病之風險在統計學上顯著比不具有該風險因子之個人更大。

【0029】 術語「患者」包括接受預防性或治療性治療之人類及其他哺乳動物個體，包括未經治療之個體。如本文中所使用，術語「個體」或「患者」係指需要治療之任何單一個體，包括其他哺乳動物個體，諸如人類、牛、狗、天竺鼠、兔等。個體亦意欲包括任何參與臨床研究試驗之未顯示疾病之任何臨床病徵之個體，或參與流行病學研究之個體，或用作對照之個體。

【0030】 術語「疾病」係指損害生理功能之任何異常病狀。該術語廣泛地用於涵蓋任何使生理功能受損之病症、疾病、異常、病變、病、病狀或症候群，與病因之性質無關。

【0031】 術語「症狀」係指如個體所感知之疾病的主觀證據，諸如步態改變。「病徵」係指如醫師所觀測之疾病的客觀證據。

【0032】 如本文中所使用，術語「治療(treat/treatment)」係指緩解或緩和與疾病相關之一或多種症狀或影響；預防、抑制或延緩疾病之一或

多種症狀或影響的發作；降低疾病之一或多種症狀或影響之嚴重性或發生率；及/或增加或引起如本文所描述之所需結果。

【0033】如本文中所使用，術語「預防 (prevention/prevent/preventing)」係指在疾病發作之前，在已存在或不存在 A β 及/或 α -突觸核蛋白病變之情況下(初級預防及次級預防)，使本發明之肽或免疫療法組合物與個體接觸(例如投與)，藉此延緩臨床症狀之發作及/或在疾病發作之後緩解疾病之症狀(與個體未與肽或免疫療法組合物接觸時相比)，且並非指完全抑止疾病之發作。在一些情況下，可在投與本發明之肽或免疫療法組合物之後的有限時間保持預防作用。在其他情況下，可在包含投與本發明之肽或免疫療法組合物的治療方案之持續時間內保持預防作用。

【0034】如本文中所使用，術語「減少 (reduction/reduce/reducing)」係指減少或抑止在個體或個體之組織中存在之 A β 及/或 α -突觸核蛋白之量的增加，其涵蓋減少或抑止在個體或個體之組織中存在、積聚、聚集或沈積之 A β 及/或 α -突觸核蛋白之量的增加(例如使增加速率降低)。在某些實施例中，減少或抑止在個體中存在、積聚、聚集或沈積之 A β 及/或 α -突觸核蛋白之量的增加(例如，使增加速率降低)係指在個體之中樞神經系統(CNS)中存在、積聚、聚集或沈積之 A β 及/或 α -突觸核蛋白之量。在某些實施例中，減少或抑止在個體中存在、積聚、聚集或沈積之 A β 及/或 α -突觸核蛋白之量的增加(例如，使增加速率降低)係指在個體之周邊(例如周邊循環系統)中存在、積聚、聚集或沈積之 A β 及/或 α -突觸核蛋白之量。在某些實施例中，減少或抑止在個體中存在、積聚、聚集或沈積之 A β 及/或 α -突觸核蛋白之量的增加(例如，使增加

速率降低)係指在個體之腦部中存在、積聚、聚集或沈積之 $A\beta$ 及/或 α -突觸核蛋白之量。在一些實施例中，減少之 $A\beta$ 及/或 α -突觸核蛋白為以下之病理形式： $A\beta$ (例如 β -類澱粉肽($A\beta$)-之細胞外斑塊沈積物、神經炎性類澱粉蛋白斑塊)及/或 α -突觸核蛋白(例如，腓骨狀 α -突觸核蛋白夾雜物、寡聚或原纖維 α -突觸核蛋白聚結及 α -突觸核蛋白寡聚物之前原纖維中間體)。在其他實施例中，神經退化性疾病及/或突觸核蛋白病症之病理性指示物減少。

【0035】 術語「抗原決定基」或「抗原決定子」係指抗原上之可使B細胞及/或T細胞對其起反應之位點，或抗原上之與抗體結合之位點。抗原決定基可由相鄰的胺基酸或非相鄰的胺基酸形成，該等胺基酸藉由蛋白之三級摺疊而並列。由相鄰的胺基酸形成之抗原決定基通常在暴露於變性溶劑後保留，而藉由三級摺疊形成之抗原決定基通常在變性溶劑處理後消失。抗原決定基通常以獨特的空間構形包括至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少11個、至少12個或至少13個胺基酸。測定抗原決定基之空間構形之方法包括例如x射線結晶學及2維核磁共振。參見例如 Epitope Mapping Protocols, Methods in Molecular Biology, 第66卷, Glenn E. Morris編 (1996)。

【0036】 「免疫原性劑」或「免疫原」或「抗原」能夠在向動物投與後誘導針對自身或針對自身之經修飾/處理之版本之免疫反應，該投與視情況與佐劑結合。術語「免疫原性劑」或「免疫原」或「抗原」係指包含肽、多肽或蛋白之化合物或組合物，當以適當量(「免疫原性有效量」)投與時，該肽、多肽或蛋白為「抗原性」或「免疫原性」，亦即能夠誘導、引發、增加或增強細胞及/或體液免疫反應且由該反應之產物(T細

胞、抗體)識別。免疫原可為肽或兩個或更多個相同或不同肽之組合，其包括至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少11個、至少12個或至少13個呈線性或空間構形之胺基酸。

【0037】 免疫原在單獨或以組合形式提供，或與另一物質(其可一次性或以若干間隔投與)連接或融合時可為有效的。免疫原性劑或免疫原可包括連接至如本文中所描述之載體的抗原肽或多肽。

【0038】 編碼抗原肽或多肽之核酸(諸如DNA或RNA)稱為「DNA[或RNA]免疫原」，因為經編碼之肽或多肽在投與該DNA或RNA之後在活體內表現。肽或多肽可由疫苗載體以重組方式表現，該疫苗載體可為裸DNA或RNA，其包含可操作地連接於啟動子(例如，如本文所描述之表現載體或卡匣)之肽或多肽編碼序列。

【0039】 術語「佐劑」係指當與抗原結合投與時增強對抗原之免疫反應，但當單獨投與時不產生針對抗原之免疫反應的化合物。佐劑可藉由若干機制來增強免疫反應，該等機制包括淋巴細胞募集、B細胞及/或T細胞之刺激及巨噬細胞之刺激。佐劑可為天然化合物、天然化合物之改質版本或衍生物，或合成化合物。

【0040】 術語「肽」及「多肽」在本文中可互換使用且係指兩個或更多個連續胺基酸之鏈。若進行區分及當進行區分時，上下文應使其含義為清楚明晰的。舉例而言，若使本文中所描述之兩個或更多個肽接合以製備二聚肽或多聚肽，則可使用多肽指示「多」或「超過一個」肽。

【0041】 術語「醫藥學上可接受」意謂載劑、稀釋劑、賦形劑、佐劑或助劑與醫藥調配物之其他成分相容且對其受體基本上無害。

【0042】 術語「免疫療法」或「免疫反應」係指產生針對受體中之 $A\beta$ 及/或 α -突觸核蛋白肽的有益的體液(抗體介導之)及/或細胞(由抗原特異性T細胞或其分泌產物介導之)反應。此類反應可為藉由投與免疫原(例如 $A\beta$ 及/或 α -突觸核蛋白肽)誘導之活性反應。細胞免疫反應係由多肽抗原決定基結合I類或II類MHC分子之呈現以活化抗原特異性 $CD4^+$ T輔助細胞及/或 $CD8^+$ 細胞毒性T細胞來引發。反應亦可涉及單核球、巨噬細胞、NK細胞、嗜鹼細胞、樹突狀細胞、星形細胞、小神經膠質細胞、嗜伊紅細胞或先天性免疫之其他組分的活化。細胞介導之免疫反應的存在可藉由增殖分析法($CD4^+$ T細胞)或CTL (細胞毒性T淋巴細胞)分析法來測定。體液及細胞反應對免疫原之保護或治療作用的相關貢獻可藉由自經免疫接種之同基因型動物單獨地分離抗體及T細胞且在第二個體中量測保護或治療作用來區分。

【0043】 β 類澱粉蛋白($A\beta$ 或Abeta)

【0044】 $A\beta$ (在本文中亦稱為 β 類澱粉蛋白肽或Abeta)肽為APP之具有38至43個胺基酸的約4-kDa內部片段($A\beta39$ 、 $A\beta40$ 、 $A\beta41$ 、 $A\beta42$ 及 $A\beta43$)。舉例而言， $A\beta40$ 由APP之殘基672至711組成且 $A\beta42$ 由APP之殘基673至713組成。作為在活體內或在原位由不同分泌酶進行之APP之蛋白水解處理之結果， $A\beta$ 主要以「短形式」(長度為40個胺基酸)及「長形式」(長度範圍為42至43個胺基酸)存在。如本文中所描述，抗原決定基或抗原決定子位於 $A\beta$ 肽之N端內，且包括 $A\beta$ 之胺基酸1至10及12至25內，例如來自 $A\beta$ 之殘基1至3、1至4、1至5、1至6、1至7，或 $A\beta$ 之3至7，或2至4、2至5、2至6、2至7或2至8， $A\beta$ 之殘基3至5、3至6、3至7、3至8或3至9，或 $A\beta$ 之殘基4至7、4至8、4至9或4至10， $A\beta$ 之殘基12至24、12至23、12

至22、13至25、13至24、13至23、13至22、14至25、14至24、14至23、14至22、15至25、15至24、15至23或15至22。舉例而言，來自A β 42之殘基12至17、12至18、12至19、12至20、12至21、13至17、13至18、13至19、13至20、13至21、13至22、14至17、14至18、14至19、14至20、14至21、14至22、14至23、15至17、15至18、15至19、15至20、15至21、15至22、15至23或15至24。抗原決定基或抗原決定子之其他實例包括A β 42之殘基16至18、16至19、16至20、16至21、16至22、16至23、16至24、16至25、17至19、17至20、17至21、17至22、17至23、17至24或17至25。抗原決定基或抗原決定子之其他實例包括A β 42之殘基18至20、18至21、18至22、18至23、18至24、18至25、19至21、19至22、19至23、19至24、19至25、20至22、20至23、20至24、20至25、21至23、21至24或21至25。

【0045】 A β (Abeta)為阿茲海默氏症之特徵斑塊之主要組分。A β 係由兩種酶(稱為 β 及 γ 分泌酶)處理較大型蛋白APP而產生。APP中已知與阿茲海默氏症相關之突變發生在靠近 β 分泌酶或 γ 分泌酶之位點處或在A β 內。APP之疏水性跨膜域之一部分存在於A β 之羧基端，且可解釋A β 聚集成斑塊之能力(尤其在呈長形之情況下)。腦部中類澱粉蛋白斑塊之積聚最終引起神經元細胞死亡。阿茲海默氏症之特徵在於與此類型之神經退化相關之身體症狀。

【0046】 α -突觸核蛋白

【0047】 α -突觸核蛋白為高度保守的蛋白，其在神經元中，尤其在突觸前端含量豐富。形成腦部病變之聚集的 α -突觸核蛋白為神經退化性突觸核蛋白病症之標誌。此外，在一些神經退化性疾病中，錯誤摺疊及聚集

通常可伴隨有β-類澱粉蛋白沈積，且α-突觸核蛋白共同存於若干神經退化性病中，包括阿茲海默氏症及巴金森氏症。

【0048】 免疫原之Aβ/α-突觸核蛋白多肽

【0049】 用於主動免疫接種之藥劑可在患者中誘導免疫反應且可充當免疫療法。用於主動免疫接種之藥劑可為例如用於在實驗動物中產生單株抗體之相同類型之免疫原，且可包括來自Aβ及/或α-突觸核蛋白肽之一個區域之3、4、5、6、7、8、9、10、11或12或更多個相鄰的胺基酸。

【0050】 在本發明之一些實施例中，Aβ/α-突觸核蛋白免疫原可包括連接至α-突觸核蛋白肽之Aβ肽，該Aβ肽包含來自Aβ之N端序列(SEQ ID NO:01)之殘基1至10的3至10個胺基酸，該α-突觸核蛋白肽包含來自α-突觸核蛋白(SEQ ID NO:02)之殘基81至140的3至10個胺基酸。舉例而言，α-突觸核蛋白肽可包含來自α-突觸核蛋白之C端區(SEQ ID NO:02之殘基111至140)的3至10個胺基酸。在一些實施例中，肽為未磷酸化。在一些實施例中，肽在絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)及/或酪胺酸(Y)磷酸化位點處磷酸化。

【0051】 在本發明之一些實施例中，Aβ肽可包括來自DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA (SEQ ID NO:01)之殘基1至10或12至25的3至10個胺基酸。舉例而言，Aβ肽係選自以下：

- DAEFRHDSGY (SEQ ID NO:03)，
- DAEFRHDSG (SEQ ID NO:04)，
- DAEFRHDS (SEQ ID NO:05)，
- DAEFRHD (SEQ ID NO:06)，

DAEFRH	(SEQ ID NO:07) ,
DAEFR	(SEQ ID NO:08) ,
DAEF	(SEQ ID NO:09) ,
DAE	(SEQ ID NO:10) ,
AEFRHDSGY	(SEQ ID NO:11) ,
AEFRHDSG	(SEQ ID NO:12) ,
AEFRHDS	(SEQ ID NO:13) ,
AEFRHD	(SEQ ID NO:14) ,
AEFRH	(SEQ ID NO:15) ,
AEFR	(SEQ ID NO:16) ,
AEF	(SEQ ID NO:17) ,
EFRHDSGY	(SEQ ID NO:18) ,
EFRHDSG	(SEQ ID NO:19) ,
EFRHDS	(SEQ ID NO:20) ,
EFRHD	(SEQ ID NO:21) ,
EFRH	(SEQ ID NO:22) ,
EFR	(SEQ ID NO:23) ,
FRHDSGY	(SEQ ID NO:24) ,
FRHDSG	(SEQ ID NO:25) ,
FRHDS	(SEQ ID NO:26) ,
FRHD	(SEQ ID NO:27) ,
FRH	(SEQ ID NO:28) ,
RHDSGY	(SEQ ID NO:29) ,

RHDSG	(SEQ ID NO:30) ,
RHDS	(SEQ ID NO:31) ,
RHD	(SEQ ID NO:32) ,
HDSGY	(SEQ ID NO:33) ,
HDSG	(SEQ ID NO:34) ,
HDS	(SEQ ID NO:35) ,
DSGY	(SEQ ID NO:36) ,
DSG	(SEQ ID NO:37) ,
SGY	(SEQ ID NO:38) ,
VHHQKLVFFA	(SEQ ID NO:121) ,
VHHQKLVFF	(SEQ ID NO:122) ,
VHHQKLVF	(SEQ ID NO:123) ,
VHHQKLV	(SEQ ID NO:124) ,
VHHQKL	(SEQ ID NO:125) ,
HHQKLVFFAE	(SEQ ID NO:126) ,
HHQKLVFFA	(SEQ ID NO:127) ,
HHQKLVFF	(SEQ ID NO:128) ,
HHQKLVF	(SEQ ID NO:129) ,
HHQKLV	(SEQ ID NO:130) ,
HHQKL	(SEQ ID NO:131) ,
HQKLVFFAED	(SEQ ID NO:132) ,
HQKLVFFAE	(SEQ ID NO:133) ,
HQKLVFFA	(SEQ ID NO:134) ,

HQKLVFF	(SEQ ID NO:135) ,
HQKLVF	(SEQ ID NO:136) ,
HQKLV	(SEQ ID NO:137) ,
HQKL	(SEQ ID NO:138) ,
QKLVFFAEDV	(SEQ ID NO:139) ,
QKLVFFAED	(SEQ ID NO:140) ,
QKLVFFAE	(SEQ ID NO:141) ,
QKLVFFA	(SEQ ID NO:142) ,
QKLVFF	(SEQ ID NO:143) ,
QKLVF	(SEQ ID NO:144) ,
QKLV	(SEQ ID NO:145) ,
QKL	(SEQ ID NO:146) ,
KLVFFAEDVG	(SEQ ID NO:147) ,
KLVFFAEDV	(SEQ ID NO:148) ,
KLVFFAED	(SEQ ID NO:149) ,
KLVFFAE	(SEQ ID NO:150) ,
KLVFFA	(SEQ ID NO:151) ,
KLVFF	(SEQ ID NO:152) ,
KLVF	(SEQ ID NO:153) ,
KLV	(SEQ ID NO:154) ,
LVFFAEDVG	(SEQ ID NO:155) ,
LVFFAEDV	(SEQ ID NO:156) ,
LVFFAED	(SEQ ID NO:157) ,

LVFFAE	(SEQ ID NO:158) ,
LVFFA	(SEQ ID NO:159) ,
LVFF	(SEQ ID NO:160) ,
LVF	(SEQ ID NO:161) ,
VFFAEDVG	(SEQ ID NO:162) ,
VFFAEDV	(SEQ ID NO:163) ,
VFFAED	(SEQ ID NO:164) ,
VFFAE	(SEQ ID NO:165) ,
VFFA	(SEQ ID NO:166) ,
VFF	(SEQ ID NO:167) ,
FFAEDVG	(SEQ ID NO:168) ,
FFAEDV	(SEQ ID NO:169) ,
FFAED	(SEQ ID NO:170) ,
FFAE	(SEQ ID NO:171) ,
FFA	(SEQ ID NO:172) ,
FAEDVG	(SEQ ID NO:173) ,
FAEDV	(SEQ ID NO:174) ,
FAED	(SEQ ID NO:175) , 及
FAE	(SEQ ID NO:176) 。

【0052】 在某些實施例中，Aβ肽為DAEFRHD (SEQ ID NO:06)、DAEFR (SEQ ID NO:08)或EFRHD (SEQ ID NO:21)。

【0053】 α-突觸核蛋白肽可對應於包含來自SEQ ID NO:02之殘基81至140的3至10個胺基酸之肽。在一些實施例中，α-突觸核蛋白為未磷酸

化的。在一些實施例中， α -突觸核蛋白為經磷酸化的。在一些組合物中， α -突觸核蛋白肽係選自以下：

- VDPDNEAYEM (SEQ ID NO:39) ,
- VDPDNEAYE (SEQ ID NO:40) ,
- VDPDNEAY (SEQ ID NO:41) ,
- VDPDNEA (SEQ ID NO:42) ,
- VDPDNE (SEQ ID NO:43) ,
- VDPDN (SEQ ID NO:44) ,
- VDPD (SEQ ID NO:45) ,
- VDP (SEQ ID NO:46) ,
- DPDNEAYEM (SEQ ID NO:47) ,
- DPDNEAYE (SEQ ID NO:48) ,
- DPDNEAY (SEQ ID NO:49) ,
- DPDNEA (SEQ ID NO:50) ,
- DPDNE (SEQ ID NO:51) ,
- DPDN (SEQ ID NO:52) ,
- DPD (SEQ ID NO:53) ,
- PDNEAYEM (SEQ ID NO:54) ,
- PDNEAYE (SEQ ID NO:55) ,
- PDNEAY (SEQ ID NO:56) ,
- PDNEA (SEQ ID NO:57) ,
- PDNE (SEQ ID NO:58) ,
- PDN (SEQ ID NO:59) ,

DNEYEM	(SEQ ID NO:60) ,
DNEAYE	(SEQ ID NO:61) ,
DNEAY	(SEQ ID NO:62) ,
DNEA	(SEQ ID NO:63) ,
DNE	(SEQ ID NO:64) ,
NEYEM	(SEQ ID NO:65) ,
NEAYE	(SEQ ID NO:66) ,
NEAY	(SEQ ID NO:67) ,
NEA	(SEQ ID NO:68) ,
EAYEM	(SEQ ID NO:69) ,
EAYE	(SEQ ID NO:70) ,
EAY	(SEQ ID NO:71) ,
AYEM	(SEQ ID NO:72) ,
AYE	(SEQ ID NO:73) ,
YEM	(SEQ ID NO:74) ,
ATGFVKKDQL	(SEQ ID NO:75) ,
ATGFVKKDQ	(SEQ ID NO:76) ,
ATGFVKKD	(SEQ ID NO:77) ,
ATGFVKK	(SEQ ID NO:78) ,
ATGFVK	(SEQ ID NO:79) ,
ATGFV	(SEQ ID NO:80) ,
ATGF	(SEQ ID NO:81) ,
ATG	(SEQ ID NO:82) ,

TGFVKKDQL	(SEQ ID NO:83) ,
TGFVKKDQ	(SEQ ID NO:84) ,
TGFVKKD	(SEQ ID NO:85) ,
TGFVKK	(SEQ ID NO:86) ,
TGFVK	(SEQ ID NO:87) ,
TGFV	(SEQ ID NO:88) ,
TGF	(SEQ ID NO:89) ,
GFVKKDQL	(SEQ ID NO:90) ,
GFVKKDQ	(SEQ ID NO:91) ,
GFVKKD	(SEQ ID NO:92) ,
GFVKK	(SEQ ID NO:93) ,
GFVK	(SEQ ID NO:94) ,
GFV	(SEQ ID NO:95) ,
FVKKDQL	(SEQ ID NO:96) ,
FVKKDQ	(SEQ ID NO:97) ,
FVKKD	(SEQ ID NO:98)
FVKK	(SEQ ID NO:99) ,
FVK	(SEQ ID NO:100) ,
VKKDQL	(SEQ ID NO:101) ,
VKKDQ	(SEQ ID NO:102) ,
VKKD	(SEQ ID NO:103) ,
VKK	(SEQ ID NO:104) ,
KKDQL	(SEQ ID NO:105) ,

KKDQ (SEQ ID NO:106) ,
 KKD (SEQ ID NO:107) ,
 KDQL (SEQ ID NO:108) , 及
 KDQ (SEQ ID NO:109) 。

【0054】 在一些實施例中，A β 及/或 α -突觸核蛋白肽連接以形成雙重A β / α -突觸核蛋白多肽。A β 及 α -突觸核蛋白肽可藉由肽內連接子連接。舉例而言，多肽連接子位於第一肽之C端與第二肽之N端之間。在存在或不存在肽內連接子之情況下，A β 肽及/或 α -突觸核蛋白肽可以任何次序位於雙重A β / α -突觸核蛋白多肽中。舉例而言，A β 肽可位於雙重多肽之N端部分，且 α -突觸核蛋白肽可位於雙重多肽之C端部分。或者， α -突觸核蛋白肽可位於雙重多肽之N端部分，且A β 肽可位於 α -突觸核蛋白肽之雙重多肽側的C端部分。本文中所提及之第一肽或第二肽不意欲表明免疫原之多肽中的A β 及/或 α -突觸核蛋白肽之次序。

【0055】 此外，A β 肽、 α -突觸核蛋白或雙重A β - α -突觸核蛋白多肽之C端部分可包括用於使肽或多肽與載體結合之連接子。使肽或雙重多肽偶合至載體之連接子可包括例如在肽或雙重多肽與載體之間的GG、GGG、KK、KKK、AA、AAA、SS、SSS、GAGA (SEQ ID NO:114)、AGAG (SEQ ID NO:115)、KGKG (SEQ ID NO:116)及其類似物，且可進一步包括C端或N端半胱胺酸以提供短肽連接子(例如G-G-C-、K-K-C-、A-A-C-或S-S-C-)。在一些實施例中，連接子包含AA、AAA、KK、KKK、SS、SSS、AGAG (SEQ ID NO:115)、GG、GGG、GAGA (SEQ ID NO:114)及KGKG (SEQ ID NO:116)中之任一者的胺基酸序列。在一些實施例中，A β 肽、 α -突觸核蛋白肽及雙重A β / α -突觸核蛋白多肽中之任一

者可包括不存在間隔基之C端半胱胺酸，例如AEFRHDSGC (SEQ ID NO:117)及DAEFRHDC (SEQ ID NO:118)。在一些實施例中，A β 肽、 α -突觸核蛋白肽及雙重A β / α -突觸核蛋白多肽中之任一者可包括不存在間隔基之N端半胱胺酸。

【0056】 當A β 及 α -突觸核蛋白多肽連接以形成雙重A β / α -突觸核蛋白多肽時，連接子可為可裂解連接子。如本文中所使用，術語「可裂解連接子」係指在抗原肽之間的任何連接子，其促進或以其他方式使得A β 肽及 α -突觸核蛋白肽比不具有此類可裂解連接子之等效肽更易於藉由裂解(例如，藉由肽鏈內切酶、蛋白酶、低pH值或可在抗原呈現細胞內或周圍進行的任何其他方法)來彼此分離且藉此更易於由抗原呈現細胞處理。在一些組合物中，可裂解連接子為蛋白酶敏感型二肽或寡肽可裂解連接子。在某些實施例中，可裂解連接子對由蛋白酶之胰蛋白酶家族中之蛋白酶進行之裂解敏感。在一些組合物中，可裂解連接子包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：精胺酸-精胺酸(Arg-Arg)、精胺酸-纈胺酸-精胺酸-精胺酸(Arg-Val-Arg-Arg；SEQ ID NO:113)、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)、纈胺酸-精胺酸(Val-Arg)、纈胺酸-離胺酸(Val-Lys)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、苯丙胺酸-離胺酸(Phe-Lys)、甘胺酸-丙胺酸-甘胺酸-丙胺酸(Gly-Ala-Gly-Ala；GAGA (SEQ ID NO:114))、丙胺酸-甘胺酸-丙胺酸-甘胺酸(Ala-Gly-Ala-Gly；AGAG (SEQ ID NO:115))及離胺酸-甘胺酸-離胺酸-甘胺酸(Lys-Gly-Lys-Gly；KGKG (SEQ ID NO:116))。在一些組合物中，可裂解連接子為精胺酸(Arg-Arg)。

【0057】 在本發明之一些實施例中，雙重A β / α -突觸核蛋白多肽包含選自DAEFRHRRPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:110)或

DAEFRHDDRDPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:111)或

DAEFRHDDR X_1 PDNEAYEXXC (SEQ ID NO:112)之胺基酸序列，其中 X_1 為視情況存在，且若存在，則其為D，且其中XX及C獨立地為視情況存在，且若存在，則XX可為GG、AA、KK、SS、GAGA (SEQ ID NO:114)、AGAG (SEQ ID NO:115)或KGKG (SEQ ID NO:116)。

【0058】 在一些實施例中，雙重A β / α -突觸核蛋白多肽如下：

[第一肽]-[連接子1]-[第二肽]-[連接子2]-[Cys]，

其中，若[第一肽]為A β 肽，則[第二肽]為 α -突觸核蛋白肽，且若[第一肽]為 α -突觸核蛋白肽，則[第二肽]為A β 肽，[連接子1]、[連接子2]及[Cys]中之每一者為視情況存在，且[連接子1]及[連接子2]為相同或不同的連接子。

【0059】 在某些實施例中，雙重 α -突觸核蛋白多肽如下：

[Cys]-[連接子2]-[第一肽]-[連接子1]-[第二肽]

其中，若[第一肽]為A β 肽，則[第二肽]為 α -突觸核蛋白肽，且若[第一肽]為 α -突觸核蛋白肽，則[第二肽]為A β 肽，且[連接子1]、[連接子2]及[Cys]中之每一者為視情況存在，且[連接子1]及[連接子2]為相同或不同的連接子。

【0060】 A β 肽之實例包括SEQ ID NO 3-38或121至176中之任一者。

【0061】 α -突觸核蛋白肽之實例包括SEQ ID NO:39-109中之任一者。

【0062】 [連接子1]為視情況存在，且當存在時，其可為可裂解連接子。可裂解連接子(若存在)之長度可為1至10個胺基酸。在一些實施例

中，連接子包含約1至10個胺基酸、約1至9個胺基酸、約1至8個胺基酸、約1至7個胺基酸、約1至6個胺基酸、約1至5個胺基酸、約1至4個胺基酸、約1至3個胺基酸、約2個胺基酸或一個(1個)胺基酸。在一些實施例中，可裂解連接子為1個胺基酸、2個胺基酸、3個胺基酸、4個胺基酸、5個胺基酸、6個胺基酸、7個胺基酸、8個胺基酸、9個胺基酸或10個胺基酸。在一些實施例中，連接子可為具有選自由以下組成之群之胺基酸序列的可裂解連接子：精胺酸-精胺酸(Arg-Arg)、精胺酸-纈胺酸-精胺酸-精胺酸(Arg-Val-Arg-Arg；SEQ ID NO:113)、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)、纈胺酸-精胺酸(Val-Arg)、纈胺酸-離胺酸(Val-Lys)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、苯丙胺酸-離胺酸(Phe-Lys)、甘胺酸-丙胺酸-甘胺酸-丙胺酸(Gly-Ala-Gly-Ala；SEQ ID NO:114)、丙胺酸-甘胺酸-丙胺酸-甘胺酸(Ala-Gly-Ala-Gly；SEQ ID NO:115)或離胺酸-甘胺酸-離胺酸-甘胺酸(Lys-Gly-Lys-Gly；SEQ ID NO:116)。

【0063】 [連接子2]為視情況存在，且當存在時，其為使多肽偶合至載體之連接子。連接子(若存在)之長度可為1至10個胺基酸。在一些實施例中，連接子包含約1至10個胺基酸、約1至9個胺基酸、約1至8個胺基酸、約1至7個胺基酸、約1至6個胺基酸、約1至5個胺基酸、約1至4個胺基酸、約1至3個胺基酸、約2個胺基酸或一個(1個)胺基酸。在一些實施例中，連接子為1個胺基酸、2個胺基酸、3個胺基酸、4個胺基酸、5個胺基酸、6個胺基酸、7個胺基酸、8個胺基酸、9個胺基酸或10個胺基酸。在一些實施例中，連接子之胺基酸組成可模擬在天然多域蛋白質中發現之連接子的組成，其中某些胺基酸與其在完整蛋白質中之豐度相比，在天然連接子中過度呈現、呈現不足或相同地呈現。舉例而言，蘇胺酸(Thr)、絲

胺酸(Ser)、脯胺酸(Pro)、甘胺酸(Gly)、天冬胺酸(Asp)、離胺酸(Lys)、麩醯胺酸(Gln)、天冬醯胺酸(Asn)、精胺酸(Arg)、苯丙胺酸(Phe)、麩胺酸(Glu)及丙胺酸(Ala)在天然連接子中過度呈現。相比之下，異白胺酸(Ile)、酪胺酸(Tyr)、色胺酸(Trp)及半胱胺酸(Cys)呈現不足。通常，過度呈現之胺基酸為極性不帶電或帶電殘基，其構成約50%之天然編碼之胺基酸，且Pro、Thr及Gln為用於天然連接子之最佳胺基酸。在一些實施例中，連接子之胺基酸組成可模擬通常在重組蛋白中發現之連接子(其通常可歸類為可撓性或剛性連接子)之組成。舉例而言，在重組蛋白中發現的可撓性連接子通常由小型、非極性(例如Gly)或極性(例如Ser或Thr)胺基酸構成，其小型尺寸提供可撓性且允許連接功能域之移動。例如Ser或Thr之併入可藉由與水分子形成氫鍵來維持連接子在水性溶液中之穩定性，且因此可減少連接子與免疫原之間的相互作用。在一些實施例中，連接子包含Gly及Ser殘基之延伸子(「GS」連接子)。廣泛使用之可撓性連接子之實例為(Gly-Gly-Ser)_n、(Gly-Gly-Gly-Ser)_n (SEQ ID NO:177)或(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_n (SEQ ID NO:178)，其中n=1-3。調整複本數「n」可使連接子最佳化以實現功能性免疫原域之充分分離，以便例如使免疫原性反應最大化。已設計許多其他可撓性連接子以用於可在本文中使用之重組融合蛋白。在一些實施例中，連接子可富含諸如Gly及Ser之小型或極性胺基酸，但亦含有諸如Thr及Ala之其他胺基酸以維持可撓性，以及諸如Lys及Glu之極性胺基酸以改良溶解性。參見例如Chen, X. 等人，「Fusion Protein Linkers: Property, Design and Functionality」 *Adv Drug Deliv Rev.*, 15; 65(10): 1357-1369 (2003)。在某些實施例中，當存在時，連接子可為選自由以下組成之群的胺基酸序列：GG、GGG、KK、KKK、AA、

AAA、SS、SSS、G-A-G-A (SEQ ID NO:114)、A-G-A-G (SEQ ID NO:115)及K-G-K-G (SEQ ID NO:116)。

【0064】 [Cys]為視情況存在的且可有助於使多肽與載體結合。當存在時，Cys可在多肽之C端部分，或在多肽之N端部分。

【0065】 本發明之[第一肽]-[連接子1]-[第二肽]-[連接子2]-[Cys]雙重Aβ/α-突觸核蛋白多肽之實例包括以下：

表1

免疫原實驗ID	Aβ序列	Aβ SEQ ID NO.	肽鏈內切酶連接子	α-突觸核蛋白序列	α-突觸核蛋白SEQ ID NO.	C端連接子	Cys	免疫原SEQ ID NO
11	DAEFRHD	06	RR	PDNEAYE	55	GG	C	110
12	DAEFRHD	06	RR	DPDNEAYE	48	GG	C	111

【0066】 多肽免疫原

【0067】 Aβ肽、α-突觸核蛋白肽及雙重Aβ/α-突觸核蛋白多肽為根據本發明之免疫原。在一些實施例中，肽及雙重Aβ/α-突觸核蛋白多肽可連接至適合的載體以幫助引發免疫反應。因此，本發明之一或多種肽及雙重Aβ/α-突觸核蛋白多肽可連接至載體。舉例而言，Aβ肽、α-突觸核蛋白肽及Aβ/α-突觸核蛋白多肽中之每一者可在存在或不存在間隔胺基酸之情況下連接至載體(例如：Gly-Gly、Ala-Ala、Lys-Lys、Ser-Ser、Gly-Ala-Gly-Ala (SEQ ID NO:114)、Ala-Gly-Ala-Gly (SEQ ID NO:115)或Lys-Gly-Lys-Gly (SEQ ID NO:116))。在某些實施例中，雙重Aβ-α-突觸核蛋白多肽可使用C端半胱胺酸連接至適合的載體，以在肽與載體或雙重Aβ/α-突觸核蛋白多肽與載體之間提供連接子。在某些實施例中，雙重Aβ-α-突觸核蛋白多肽可使用N端半胱胺酸連接至適合的載體以在肽與載體之間提供連接子。

【0068】適合的載體包括(但不限於)血清白蛋白、匙孔螺血氰蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素或來自其他病原性細菌之類毒素，諸如白喉類毒素(例如CRM197)、大腸桿菌(*E. coli*)、霍亂或幽門螺旋桿菌(*H. pylori*)，或經滅毒之毒素衍生物。T細胞抗原決定基亦為適合的載體分子。一些結合物可藉由使本發明之肽免疫原連接至免疫刺激性聚合物分子(例如三棕櫚醯基-S-甘油半胱胺酸(Pam3Cys)、甘露聚糖(甘露糖聚合物)或葡聚糖(β 1-2聚合物))、細胞介素(例如IL-1、IL-1 α 肽及 β 肽、IL-2、 γ -INF、IL-10、GM-CSF)及趨化介素(例如MIP1- α 及MIP1- β 以及RANTES)來形成。其他載體包括類病毒顆粒。在一些組合物中，免疫原性肽亦可藉由化學交聯來連接至載體。用於將免疫原連接至載體之技術包括使用3-(2-吡啶基巯基)丙酸N-丁二醯亞胺酯(SPDP)及4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸丁二醯亞胺酯(SMCC)形成二硫鍵(若肽不具有巯基，則此可藉由添加半胱胺酸殘基來提供)。此等試劑產生其自身與一個蛋白上之肽半胱胺酸殘基之間的二硫鍵，且經由離胺酸上之 ϵ -胺基或其他胺基酸中之其他游離胺基產生醯胺鍵。在一些實施例中，化學交聯可包含使用SBAP (3-(溴乙醯胺基)丙酸丁二醯亞胺酯)，其為用於經由N-羥基丁二醯亞胺(NHS)酯及溴乙醯基反應性基團進行之胺-巯基結合的短(6.2埃)交聯劑。各種此類二硫化物/醯胺形成劑描述於Jansen等人，「Immunotoxins: Hybrid Molecules Combining High Specificity and Potent Cytotoxicity」 *Immunological Reviews* 62:185-216 (1982年2月)中。其他雙功能偶合劑形成硫醚而非二硫鍵。許多此等硫醚形成劑係可商購的，且包括6-順丁烯二醯亞胺基己酸、2-溴乙酸及2-碘乙酸、4-(N-順丁烯二醯亞胺基-甲基)環己烷-1-甲酸之反應性

酯。羧基可藉由將其與丁二醯亞胺或1-羥基-2-硝基-4-磺酸、鈉鹽合併來活化。類病毒顆粒(VLP)，亦稱為假病毒顆粒或病毒衍生之顆粒，表示由能夠在活體內自行組裝成具有所定義之球面對稱性之VLP的病毒衣殼及/或包膜蛋白之多個複本構成的次單元結構(Powilleit等人, (2007) *PLoS ONE* 2(5):e415)。或者，肽免疫原可連接至至少一個能夠結合MHC II類分子之大部分的人工T細胞抗原決定基，諸如泛DR抗原決定基(「PADRE」)。泛DR結合肽(PADRE)描述於US 5,736,142、WO 95/07707及Alexander等人, *Immunity*, 1:751-761 (1994)中。

【0069】 活性免疫原可以多聚形式呈現，其中免疫原之多個複本(多肽之肽)以單一共價分子形式在載體上呈現。在一些實施例中，載體包括各種形式之雙重A β / α -突觸核蛋白多肽。舉例而言，免疫原之雙重A β / α -突觸核蛋白多肽可包括具有不同次序之A β 抗原及 α -突觸核蛋白之多肽，或可在存在或不存在肽內連接子及/或連接至載體之連接子的情況下存在。

【0070】 在一些組合物中，免疫原性肽亦可表現為與載體之融合蛋白。在某些組合物中，免疫原性肽可在胺基端、羧基端或在內部連接至載體。在一些組合物中，載體為CRM197。在一些組合物中，載體為白喉類毒素。

【0071】 核酸

【0072】 本發明亦提供編碼如本文中所揭示之任何類澱粉蛋白- β (A β)肽及 α -突觸核蛋白肽的核酸。如本文中所揭示之核酸免疫療法組合物包含以下、由以下組成或基本上由以下組成：如本文中所揭示之編碼類澱粉蛋白- β (A β)肽之第一核酸序列及編碼 α -突觸核蛋白肽之第二核酸序列。舉例而言，A β 肽為長度為3至10個胺基酸殘基且來自SEQ ID NO:01之前

十個N端殘基之序列，及 α -突觸核蛋白肽為長度為3至8個胺基酸且來自SEQ ID NO:02之殘基81至140之序列。因此，編碼SEQ ID NO:3-38中之任一者之核酸可與編碼SEQ ID NO:39至109中之任一者之核酸組合，以提供免疫原及本發明之醫藥組合物之組分。同樣地，編碼A β 及 α -突觸核蛋白序列中之任一者的一或多種核酸可包括RR- N端或-RR C端二肽之密碼子。在某些實施例中，A β 及 α -突觸核蛋白肽序列可由同一核酸序列或由不同的核酸序列編碼。在一些實施例中，如本文中所描述，核酸序列亦可編碼連接至載體的連接子及/或C端半胱胺酸。另外，當單個核酸序列編碼兩種肽時，該序列亦可編碼如本文中所描述之肽內連接子。本文所描述之核酸組合物(醫藥組合物)可用於治療或實現預防及/或防止阿茲海默氏症之方法中。在另一實施例中，如本文中所揭示之核酸免疫療法組合物提供用於減少個體及/或個體之組織中之A β 及 α -突觸核蛋白之病原形式的組合物。在一些實施例中，由免疫療法組合物減少之A β 及/或 α -突觸核蛋白為以下之病理形式：A β (例如 β -類澱粉肽(A β)-之細胞外斑塊沈積物；神經炎性類澱粉蛋白斑塊)及/或 α -突觸核蛋白(例如， α -突觸核蛋白寡聚物之火焰狀神經原纖維纏結)。在其他實施例中，由核酸免疫療法組合物減少神經退化性疾病及/或突觸核蛋白病症之病理學指示物。在另一實施例中，如本文中所揭示之核酸免疫療法組合物提供用於減少腦部A β 及腦部 α -突觸核蛋白之組合物。

【0073】 諸如編碼免疫原且用作疫苗之DNA之核酸可稱為「DNA免疫原」或「DNA疫苗」，因為經編碼之多肽在投與該DNA之後在活體內表現。DNA疫苗意欲藉由以下方式在個體中誘導針對其編碼之感興趣的蛋白的抗體：將編碼感興趣的蛋白之DNA整合至載體(質體或病毒)中；

向個體投與載體；及在已投與載體之個體中表現感興趣的蛋白以刺激個體之免疫系統。DNA疫苗在投與之後長時間留存於個體之體內，且繼續緩慢產生經編碼之蛋白。因此，可避免過度免疫反應。DNA疫苗亦可使用基因工程改造技術來修飾。視情況，此類核酸進一步編碼信號肽且可與連接至肽之信號肽一起表現。核酸之編碼序列可與調節序列可操作地連接以確保編碼序列之表現，諸如啟動子、強化子、核糖體結合位點、轉錄終止信號及其類似物。編碼A β 及 α -突觸核蛋白之核酸可以經分離之形式存在或可選殖至一或多個載體中。核酸可藉由例如固態合成或重疊寡核苷酸之PCR來合成。在存在及不存在連接子或可裂解連接子之情況下，及在存在或不存在基於蛋白之載體的情況下，可將編碼A β 及 α -突觸核蛋白肽及多肽的核酸接合為一個相鄰核酸，例如在表現載體內。

【0074】 DNA比RNA更穩定，但涉及一些諸如誘導抗DNA抗體之潛在安全風險，因此在一些實施例中，核酸可為RNA。編碼免疫原且用作疫苗之RNA核酸可稱為「RNA免疫原」或「RNA疫苗」或「mRNA疫苗」，因為經編碼之多肽在投與RNA之後在活體內表現。核糖核酸(RNA)疫苗可安全地引導個體之細胞機制產生一或多種感興趣的多肽。在一些實施例中，RNA疫苗可為非複製mRNA（信使RNA）或病毒衍生之自擴增RNA。基於mRNA之疫苗編碼感興趣的抗原且含有5'非轉譯區及3'非轉譯區(UTR)，而自擴增RNA不僅編碼抗原，且亦編碼實現細胞內RNA擴增及大量蛋白表現之病毒複製機制。經活體外轉錄之mRNA可使用T7、T3或Sp6噬菌體RNA聚合酶自線形DNA模板產生。所得產物可含有編碼如本文所揭示之感興趣的肽的開放閱讀框架、側接的5'-UTR及3'-UTR序列、5'帽及poly(A)尾部。在一些實施例中，RNA疫苗可包含反式擴增RNA

(例如，參見Beissert等人，*Molecular Therapy* 2020年1月28日(1):119-128)。在某些實施例中，RNA疫苗編碼如本文中所揭示之A β 肽及 α -突觸核蛋白肽，且能夠表現A β 及 α -突觸核蛋白肽，尤其在轉移至諸如不成熟的抗原呈現細胞之細胞中的情況下。RNA亦可含有編碼諸如免疫刺激元件之其他多肽序列的序列。在一些實施例中，RNA疫苗之RNA可為經修飾之RNA。在RNA之情況下，術語「經修飾」可包括RNA之任何非天然存在於RNA中之修飾。舉例而言，經修飾之RNA可指具有5'帽之RNA；然而，RNA可包含其他修飾。5'帽可經修飾以具有在附接至RNA時使其穩定的能力。在某些實施例中，另一修飾可為天然存在之poly(A)尾部之延伸或截斷或5'非轉譯區(UTR)或3'非轉譯區之變化。在一些實施例中，RNA疫苗或例如mRNA疫苗以有效量調配以在個體中產生抗原特異性免疫反應。舉例而言，向個體投與RNA疫苗調配物以刺激個體之體液及/或細胞免疫系統對抗A β 及 α 突觸核蛋白抗原，且因此可進一步包含一或多種佐劑、稀釋劑、載劑及/或賦形劑，且以任何適合的途徑施用於個體以引發針對A β 及 α 突觸核蛋白抗原之保護性及/或治療性免疫反應。

【0075】 揭示分子生物學之通用方法的基礎文獻包括：Sambrook, J等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*，第2版，Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989；Ausubel, F M等人，*Current Protocols in Molecular Biology*，第2卷，Wiley-Interscience, New York, (當前版本)；Kriegler, *Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual* (1990)；Glover, D M編，*DNA Cloning: A Practical Approach*，第I卷及第II卷，IRL Press, 1985；Albers, B.等人，*Molecular Biology of the Cell*，第2版，Garland Publishing, Inc., New York, N.Y. (1989)；Watson,

J D等人, Recombinant DNA, 第2版, Scientific American Books, New York, 1992 ; 及 Old, R W等人, Principles of Gene Manipulation: An Introduction to Genetic Engineering, 第2版, University of California Press, Berkeley, Calif. (1981)。

【0076】 用於操作核酸之技術(諸如在序列中產生突變、次選殖、標記探針、定序、雜交及其類似技術)充分描述於科學及專利文獻中。參見例如 Sambrook 編, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL (第2版), 第1卷至第3卷, Cold Spring Harbor Laboratory, (1989); CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, Ausubel 編, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997); LABORATORY TECHNIQUES IN BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY: HYBRIDIZATION WITH NUCLEIC ACID PROBES, 第I部分, Tijssen編, Elsevier, N.Y. (1993)。

【0077】 核酸、載體、衣殼、多肽及其類似物可藉由熟習此項技術者所熟知之多種通用方法中之任一者來分析及定量。此等方法包括例如分析性生化方法, 諸如NMR、分光光度法、放射照像術、電泳法、毛細管電泳法、高效液相層析法(HPLC)、薄層層析法(TLC)及超擴散層析法; 各種免疫方法, 例如液體或凝膠沈澱素反應、免疫擴散法、免疫電泳法、放射免疫分析法(RIA)、酶聯免疫吸附分析法(ELISA)、免疫螢光分析法、南方分析法(Southern analysis)、北方分析法(Northern analysis)、點狀墨點分析法、凝膠電泳法(例如SDS-PAGE)、RT-PCR、定量PCR; 其他核酸或目標或信號放大方法、放射性標記、閃爍計數及親和層析法。

【0078】 醫藥組合物

【0079】本文中所描述之肽及免疫原中之每一者可以與醫藥學上可接受之佐劑及醫藥學上可接受之賦形劑一起投與的醫藥組合物形式呈現。與單獨使用肽之情況相比，佐劑使所誘導之抗體之效價及/或所誘導之抗體之結合親和力增加。多種佐劑可與本發明之免疫原組合使用以引發免疫反應。一些佐劑增強針對免疫原之固有反應，而不會引起影響反應之定性形式的免疫原之構形改變。佐劑可為天然化合物、天然化合物之改質版本或衍生物，或合成化合物。

【0080】一些佐劑包括鋁鹽(諸如氫氧化鋁及磷酸鋁)、3-脫-O-醯化單磷醯基脂質A (MPL™)(參見GB 2220211 (RIBI ImmunoChem Research Inc., Hamilton, Montana, 現屬於Corixa)。如本文中所使用，MPL係指MPL之天然及合成版本。合成版本之實例包括PHAD®、3D-PHAD®及3D(6A)-PHAD® (Avanti Polar Lipids, Alabaster, Alabama)。

【0081】QS-21 為自在南美洲發現之莫利納皂皮樹(Quillaja saponaria Molina tree)之樹皮中分離的三萜糖苷或皂素(參見Kensil等人, Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach (Powell及Newman 編, Plenum Press, NY, 1995))。QS-21產品包括Stimulon® (Antigenics, Inc., New York, NY; 現為Agenus, Inc. Lexington, MA)及QS-21疫苗佐劑(Desert King, San Diego, CA)。已於US 5,057,540及US 8,034,348中揭示、表徵及評估QS-21，其揭示內容以引用之方式併入本文中。另外，已在多種臨床試驗中以多種劑量評估QS-21。參見NCT00960531 (clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00960531)，Hüll等人，*Curr Alzheimer Res.* 2017年7月; 14(7): 696-708 (評估50 mcg QS-21與不同劑量之疫苗 ACC-001)；Gilman 等人，「Clinical effects of Abeta

immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial」
Neurology. 2005年5月10日; 64(9):1553-62 ; Wald等人, 「Safety and immunogenicity of long HSV-2 peptides complexed with rhHsc70 in HSV-2 seropositive persons Vaccine」 2011;29(47):8520-8529 ; 及 Cunningham等人, 「Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older」. *NEJM*. 2016年9月15日;375(11):1019-32。QS-21用於FDA批准之疫苗, 包括SHINGRIX。SHINGRIX含有50 mcg QS-21。在某些實施例中, QS-21之量為約10 µg至約500 µg。

【0082】 TQL1055 為 QS-21 之類似物(Adjuvance Technologies, Lincoln, NE)。與QS-21相比, 半合成TQL1055之特徵在於具有高純度、提高之穩定性、降低之局部耐受性、降低之全身耐受性。已於US20180327436 A1、WO2018191598 A1、WO2018200656 A1及WO2019079160 A1中揭示、表徵及評估TQL1055, 其揭示內容以引用之方式併入本文中。US20180327436 A1教示, 與20 µg QS-21相比, 多2.5倍之TQ1055係更優異, 但超過50 µg之TQ1055未顯示改良。然而, 與QS-21不同, 隨著TQL1055劑量增加, 不會使體重減輕程度或RBC之溶血增加。WO2018200656 A1教示, 在最佳量之TQ1055下, 可降低抗原量且達成優良的效價。在某些實施例中, TQL1055之量為約10 µg至約500 µg。

【0083】 其他佐劑為水包油乳液(諸如角鯊烯或花生油), 視情況與免疫刺激劑組合, 該等免疫刺激劑諸如單磷醯基脂質A (參見Stoute等人, *N. Engl. J. Med.* 336, 86-91 (1997))、普洛尼克聚合物(pluronic polymer)及滅毒分枝桿菌(killed mycobacteria)。Ribi佐劑為水包油乳液。Ribi含有含Tween 80之生理鹽水乳化之可代謝油(角鯊烯)。Ribi亦含有改進之分

支桿菌產物，其充當免疫刺激劑及細菌單磷醯基脂質A。其他佐劑可為CpG寡核苷酸(參見WO 98/40100)、細胞介素(例如IL-1、IL-1 α 肽及 β 肽、IL-2、 γ -INF、IL-10、GM-CSF)、趨化介素(例如MIP1- α 及MIP1- β 以及RANTES)、皂素、RNA及/或TLR促效劑(例如TLR4促效劑，諸如MPL及合成MPL分子)、胺基烷基胺基葡萄糖苷磷酸及其他TLR促效劑。佐劑可作為治療組合物之組分與活性劑一起投與或可在投與治療劑之前、同時或之後單獨投與。

【0084】 在本發明之各種實施例中，佐劑為QS-21 (Stimulon™)。在一些組合物中，佐劑為MPL。在某些實施例中，MPL之量為約10 μ g至約500 μ g。在一些組合物中，佐劑為TQL1055。在某些實施例中，TQL1055之量為約10 μ g至約500 μ g。在一些組合物中，佐劑為QS21。在某些實施例中，QS21之量為約10 μ g至約500 μ g。在一些組合物中，佐劑為MPL與QS-21之組合。在一些組合物中，佐劑為MPL與TQL1055之組合。在一些組合物中，佐劑可在脂質體調配物中。

【0085】 另外，本發明之一些實施例可包含多重抗原呈現系統(MAP)。已研發出多重抗原呈現肽疫苗系統，以避免與習知疫苗(亦即，活滅毒、死毒或滅活病原體)、載體蛋白及細胞毒性佐劑相關之不良作用。已使用兩種主要方法來研發多重抗原呈現肽疫苗系統：(1)添加功能組分，例如T細胞抗原決定基、細胞穿透肽及親脂性部分；及(2)使用具有既定尺寸之奈米材料，例如自組裝肽、非肽樹突狀聚合物及金奈米粒子作為抗原呈現平台之合成方法。使用多重抗原肽(MAP)系統可改良次單位肽疫苗之有時存在之不良免疫原性。在MAP系統中，抗原肽之多個複本同時結合於非免疫原性基於Lys之樹突狀架構的 α -胺基及 ϵ -胺基，幫助賦予

穩定性以避免降解，由此增強免疫細胞之分子識別，且與單獨的小型抗原肽相比誘導更強的免疫反應。在一些組合物中，MAP包含基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激性親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、自組裝奈米粒子(作為抗原呈現平台)及金奈米粒子中之一或多者。

【0086】 用於腸胃外投與之醫藥組合物較佳為無菌且實質上等張的，且在GMP條件下製造。醫藥組合物可以單位劑型(亦即，用於單次投與之劑量)提供。醫藥組合物可使用一或多種生理學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或助劑來調配。調配物視所選擇之投與途徑而定。對於注射，本發明之肽可在水性溶液中，較佳在生理學上相容之緩衝液中調配，諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理鹽水或乙酸鹽緩衝液(以減少注射部位之不適)。溶液可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。或者，肽組合物可呈冷凍乾燥形式，以用於在使用之前用適合的媒劑(例如無菌無熱原水)復原。

【0087】 肽(及視情況存在之與肽融合之載體)亦可以編碼肽且在個體中原位表現之核酸形式投與。編碼免疫原之核酸區段通常連接至調節元件，諸如實現DNA區段在個體中之預期標靶細胞中之表現的啟動子及強化子。對於血細胞中之表現，如誘導免疫反應所需，來自例如輕鏈或重鏈免疫球蛋白基因之啟動子及強化子元件或CMV主要中間物早期啟動子及強化子適用於引導表現。通常將所連接之調節元件及編碼序列選殖至載體中。

【0088】 DNA及RNA可以裸形式(亦即，不存在膠體或囊封材料)遞送。或者，可使用多種病毒載體系統，包括反轉錄病毒系統(參見例如

Boris-Lawrie 及 Teumin, *Cur. Opin. Genet. Develop.* 3(1):102-109 (1993))；腺病毒載體(參見例如 Bett 等人, *J. Virol.* 67(10):5911-21 (1993))；腺相關病毒載體(參見例如 Zhou 等人, *J. Exp. Med.* 179(6):1867-75 (1994))；來自痘科之病毒載體，包括牛痘病毒及禽痘病毒；來自 α 病毒屬之病毒載體，諸如來源於辛得比斯(Sindbis)及塞姆利基森林病毒(Semliki Forest Virus)之病毒載體(參見例如 Dubensky 等人, *J. Virol.* 70(1):508-519 (1996))；委內瑞拉馬腦炎病毒(Venezuelan equine encephalitis virus)(參見US 5,643,576)及棒狀病毒，諸如水泡性口炎病毒(參見WO 96/34625)及乳突狀瘤病毒(WO 94/12629；Ohe 等人, *Human Gene Therapy* 6(3):325-333 (1995)；及Xiao及Brandsma, *Nucleic Acids. Res.* 24(13):2620-2622 (1996))。

【0089】編碼免疫原之DNA及RNA或含有其之載體可封裝於脂質體、奈米粒子或脂蛋白複合物中。適合的其他聚合物包括例如魚精蛋白脂質體、多醣粒子、陽離子奈米乳液、陽離子聚合物、陽離子聚合物脂質體、陽離子脂質奈米粒子、陽離子脂質、膽固醇奈米粒子、陽離子脂質-膽固醇、PEG奈米粒子或樹突狀聚合物奈米粒子。其他適合的脂質及相關類似物由US 5,208,036、US 5,264,618、US 5,279,833及US 5,283,185描述，其各自以全文引用之方式併入本文中。編碼免疫原之載體及DNA亦可吸附至微粒載體或與微粒載體結合，微粒載體之實例包括聚甲基丙烯酸甲酯聚合物及聚乳酸及聚(乳酸交酯-共-乙交酯)(參見例如McGee等人, *J. Micro Encap.* 1997年三月-四月; 14(2):197-210)。

【0090】醫藥學上可接受之載劑組合物亦可包括添加劑，包括(但不限於)水、醫藥學上可接受之有機溶劑、膠原蛋白、聚乙烯醇、聚乙烯吡

咯啉酮、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸鈉、海藻酸鈉、水溶性聚葡萄糖、羧甲基澱粉鈉、果膠、甲基纖維素、乙基纖維素、三仙膠(xanthan gum)、阿拉伯膠(gum arabic)、酪蛋白、瓊脂、聚乙二醇、二甘油、丙三醇、丙二醇、石蠟脂、石蠟硬酯醇、硬脂酸、人類血清白蛋白、甘露醇、山梨醇、乳糖及可接受作為醫藥添加劑之界面活性劑。

【0091】 可接受治療之個體

【0092】 已在若干疾病中發現A β 斑塊及/或神經原纖維纏結之存在，該等疾病包括阿茲海默氏症、唐氏症候群、輕度認知障礙、類澱粉腦血管病變、腦炎後巴金森病(postencephalitic parkinsonism)、創傷後失智症或拳擊手型失智症(dementia pugilistica)、匹克症(Pick's disease)、C型尼曼匹克症(Niemann-Pick disease)、核上神經麻痺症、額顳葉型失智症、額顳葉退化症、嗜銀顆粒性認知症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症/關島型巴金森病失智症(parkinsonism dementia complex of Guam)、皮質基底退化症(CBD)、路易氏體失智症、阿茲海默氏症之路易氏體變異形式(LBVAD)、慢性創傷性腦病變(CTE)、巴金森氏症、進行性核上麻痺(PSP)、乾性年齡相關之黃斑部變性(AMD)及包涵體肌炎。

【0093】 本發明之組合物及方法可用於治療或預防此等疾病中之任一者。由於神經性疾病與A β 及/或 α -突觸核蛋白之間的廣泛相關性，因此本發明之組合物及方法可用於治療或預防與未患有神經性疾病之個人之平均值相比，顯示升高之A β 及/或 α -突觸核蛋白水準(例如在CSF中)的任何個體。本發明之組合物及方法亦可用於治療或預防個人中之神經性疾病，該等個人具有A β 及/或 α -突觸核蛋白中之與神經性疾病相關之突變。方法尤其適用於治療或預防阿茲海默症。

【0094】可接受治療之個體包括具有罹患疾病之風險但未顯示症狀之個人，以及當前顯示症狀之患者，包括先前尚未接受針對疾病之治療之未經治療的個體。具有罹患疾病之風險之個體包括年老群體中之個體，患有A β 及/或 α -突觸核蛋白病症之無症狀個體及具有已知之遺傳疾病風險之個體。此類個人包括具有已經歷此疾病之親屬之個人，及藉由基因或生化標記物之分析測定具有此風險之個人。風險之基因標記物包括A β 及/或 α -突觸核蛋白中之突變，以及與神經性疾病相關之其他基因中的突變。舉例而言，異型組合及甚至更多呈同型組合形式之ApoE4對偶基因與阿茲海默氏症(AD)之風險相關。阿茲海默氏症之風險之其他標記物包括APP基因中之突變，尤其分別在稱為哈迪型(Hardy)及瑞典型(Swedish)突變之位置717及位置670及位置671處之突變，在早老素基因、PS1及PS2中之突變，AD之家族病史、高膽固醇症或動脈粥樣硬化。當前患有阿茲海默氏症之個人可藉由PET成像、由特徵性失智症以及存在上文所描述之風險因子來識別。另外，存在許多可用於鑑別患有AD之個人之診斷測試。此等測試包括CSF或血液 α -突觸核蛋白及A β 42水準之量測。升高之 α -突觸核蛋白及降低之A β 42水準表示AD之存在。一些突變與巴金森氏症相關，例如Ala30Pro或Ala53Thr，或其他基因之突變與巴金森氏症相關，諸如富含白胺酸之重複激酶(LRRK2或PARK8)。亦可藉由DSM IV TR之標準來診斷個體是否患有上文所提及之任何神經性疾病。

【0095】在無症狀個體中，可在任何年齡開始治療(例如，10歲、20歲、30歲或更大)。然而，通常直至個體達到20、30、40、50、60、70、80或90歲才需要開始治療。治療通常在一個時段內需要多個劑量。可藉由隨時間推移而分析抗體水準來監測治療。若反應下降，則指示投與

追加劑量。對於潛在的唐氏症候群患者，可藉由向母親投與治療劑而在產前開始或在出生後不久開始治療。

【0096】 治療方法及用途

【0097】 本發明提供在患有神經退化性疾病(例如阿茲海默氏症)或具有發展神經退化性疾病之風險之個體中抑制或減少A β 或 α -突觸核蛋白之聚集的方法。方法包括向個體投與如本文中所揭示之組合物。治療有效量為在有效時段內提供時可實現所需免疫學或臨床效果的劑量。可調節劑量方案以提供最佳治療反應。舉例而言，若干分次劑量可以所設定之間隔(例如，一週、一個月)投與，或可視治療情況所需而按比例減少劑量。

【0098】 在預防性應用中，可以有效降低疾病之至少一種病徵或症狀之風險、減輕其嚴重性或延緩其發作的方案(投藥之劑量、頻率及途徑)向易患疾病(例如阿茲海默氏症)或具有罹患疾病之風險的個體投與本文中所描述之組合物。特定言之，方案可在腦部中有效抑制或延緩A β 斑塊之形成，及/或抑制或延緩 α -突觸核蛋白病症，及/或抑制或延緩其毒性作用，及/或抑制或延緩行為缺陷之發展。在治療性應用中，以可有效改善疾病之至少一種病徵或症狀或至少抑制其進一步惡化的方案(投藥之劑量、頻率及途徑)向疑似患有疾病(例如阿茲海默氏症)之個體或已患有疾病之患者投與本文中所描述之組合物。特定言之，方案較佳有效減少A β 斑塊及/或突觸核蛋白病症相關毒性及/或行為缺陷之水準或至少抑制其進一步增加。

【0099】 若經治療之個人所達成的結果比未藉由本發明之方法治療之可比較的個體之對照群體中的平均結果更有利，或若在對照性臨床試驗(例如，II期、II/III期或III期試驗)中，在 $p < 0.05$ 或 0.01 或甚至 0.001 水準

下在經治療之個體中顯示比對照性個體更有利的結果，則方案可視為治療性或預防性有效。

【0100】 有效劑量視許多不同因素而變化，諸如投藥方式、目標部位、患者之生理學狀態、患者是否為ApoE攜帶者、患者是否為人類或動物、所投與之其他藥物及治療是否為預防性或治療性。

【0101】 在一些實施例中，有效量為25 µg至1000 µg或50 µg至1000 µg之總劑量。在一些實施例中，有效量為100 µg之總劑量。在一些實施例中，有效量為總計兩次向個體投與25 µg之劑量。在一些實施例中，有效量為總計兩次向個體投與100 µg之劑量。在一些實施例中，有效量為總計兩次向個體投與400 µg之劑量。在一些實施例中，有效量為總計兩次向個體投與500 µg之劑量。在一些實施例中，RNA (例如mRNA)疫苗係藉由皮內、肌肉內注射或藉由鼻內投藥來投與個體。

【0102】 在一些實施例中，用於主動免疫療法之藥劑的量在每名患者1至1,000微克(µg)，或0.1至500 µg，或10至500 µg，或50至250 µg之範圍內且對於人類投藥，可為每次注射1至100或1至10 µg。注射時機可在一天一次至一週一次、一個月一次、一年一次、十年一次之間顯著變化。典型方案由免疫接種及隨後按時間間隔(諸如6週間隔或兩個月)進行之追加注射組成。另一方案由免疫接種及在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月後進行一或多次追加注射組成。另一方案需要每兩個月注射一次保持終身。或者，可如免疫反應之監測所指示進行不定期的追加注射。投藥頻率可為一或多次，只要副作用在臨床上可接受之範圍內即可。

【0103】 在一些實施例中，如本文中所揭示之組合物或方法包含向個體投與核酸疫苗，該核酸疫苗包含一或多個具有編碼第一肽及第二肽之

開放閱讀框架的DNA或RNA聚核苷酸，其中向個體投與介於10 µg/kg與400 µg/kg之間的劑量之核酸疫苗。在一些實施例中，RNA聚核苷酸之劑量為每劑量1至5 µg、5至10 µg、10至15 µg、15至20 µg、10至25 µg、20至25 µg、20至50 µg、30至50 µg、40至50 µg、40至60 µg、60至80 µg、60至100 µg、50至100 µg、80至120 µg、40至120 µg、40至150 µg、50至150 µg、50至200 µg、80至200 µg、100至200 µg、120至250 µg、150至250 µg、180至280 µg、200至300 µg、50至300 µg、80至300 µg、100至300 µg、40至300 µg、50至350 µg、100至350 µg、200至350 µg、300至350 µg、320至400 µg、40至380 µg、40至100 µg、100至400 µg、200至400 µg或300至400 µg。在一些實施例中，藉由皮內或肌肉內注射向個體投與核酸。在一些實施例中，在第零天向個體投與核酸。在一些實施例中，在第七天，或第十四天，或第二十天向個體投與第二劑量之核酸。

【0104】 本文中所描述之組合物較佳經由周邊途徑投與(亦即，使所投與之組合物引起穩定免疫反應及/或所誘導之抗體群穿過血腦障壁以到達腦部、脊髓或眼睛中之預期部位的途徑)。對於周邊疾病，所誘導之抗體離開血管系統以到達預期周邊器官。投藥途徑包括經口、皮下、鼻內、皮內或肌肉內。主動免疫接種之一些途徑為皮下及肌肉內。肌肉內投藥及皮下投藥可在單一部位或多個部位進行。肌肉內注射最通常在手臂或腿部肌肉中進行。在一些方法中，將藥劑直接注射至其中已積聚有沈積物之特定組織中。

【0105】 可調節所投與之劑量之數量以產生更穩定的免疫反應(例如，更高效價)。對於急性病症或慢性病症之急性惡化而言，1個至10個劑量通常為足夠的。有時候，視情況呈分開形式的單一彈丸注射劑量對於急

性病或慢性病症之急性惡化而言為足夠的。對於慢性病症，如本文中所揭示之疫苗/免疫療法可以規則間隔投與，例如每週一次、每兩週一次、每月一次、每季一次、每六個月一次，持續至少1、5或10年，或持續患者終生。

【0106】 經DNA或RNA編碼之免疫原的有效量可在每公斤受體體重約1奈克與約1公克之間，或大致在約0.1 $\mu\text{g/kg}$ 與約10 mg/kg 之間，或大致在約1 $\mu\text{g/kg}$ 與約1 mg/kg 之間。適合於內部投藥之劑型較佳含有(對於後一劑量範圍)每單元約0.1 μg 至100 μg 之活性成分。以組合物之總重量計，活性成分可在0.5至95重量%之範圍內。或者，負載有抗原之樹突狀細胞的有效劑量在約 10^4 個與 10^8 個細胞之間。熟習免疫療法技術者應能夠在不進行不當實驗的情況下調節此等劑量。

【0107】 可以便利的方式投與核酸組合物，例如藉由便利且有效之途徑注射。途徑可包括(但不限於)皮內「基因槍」遞送或肌肉內注射。藉由皮下、靜脈內或肌肉內途徑投與經修飾之樹突狀細胞。其他可能的途徑包括經口投藥、鞘內腔、吸入、經皮施用或直腸投藥。

【0108】 視投藥途徑而定，可使組合物包覆於材料中以保護化合物免受酶、酸及其他可能使化合物失活之天然條件的作用。因此，可能需要用材料包覆組合物或將組合物與材料共同投與以防止組合物失活。舉例而言，核酸酶或蛋白酶(例如，胰蛋白酶抑制劑、二異丙基氟磷酸酯及抑肽酶)之酶抑制劑或在諸如脂質體(包括水包油包水乳液)以及習知脂質體(Strejan等人, *J. Neuroimmunol* 7(1):27-41, 1984)之適當載體中。

【0109】 本文中所揭示之免疫治療組合物亦可與其他針對與 $\text{A}\beta$ 或 α -突觸核蛋白之積聚相關之疾病的治療組合使用，該等治療例如抗 $\text{A}\beta$ 抗

體，諸如特異性結合於本文中所揭示之A β 抗原決定基中之任一者的抗體。舉例而言，阿杜卡努單抗(aducanumab)或例如美國專利公開案第2010/0202968號及美國專利第8,906,367號中所揭示之任何抗體，及/或抗 α -突觸核蛋白抗體(諸如特異性結合於本文中所揭示之任何 α -突觸核蛋白抗原決定基之抗體)、ABBV-8E12、高蘇拉內單抗(gosuranemab)、澤格特奈單抗(zagotenemab)、RG-6100、BIIB076，或WO2014/165271、US10,501,531、WO2017/191560、US2019/0330314、WO2017/191561、US2019/0330316、WO2017/191559及WO2018/204546中所揭示之任何抗體；及/或抗 α -突觸核蛋白抗體，諸如特異性結合於本文中所揭示之任何 α -突觸核蛋白抗原決定基之抗體，或結合於化合物之抗體及/或其他 α -突觸核蛋白，該等抗體諸如PRX002/RO7046015、PRX002/RG7935 (普拉森單抗(Prasinezumab))、NPT200-11/UCB0599、NPT088、BIIB054 (辛帕奈單抗(Cinpanemab))、ABBV-0805、MEDI-1341、NPT088、Lu AF82422。在一些組合療法方法中，患者在本文中所揭示之主動免疫療法方法之前接受被動免疫療法。在其他方法中，患者在相同的治療時段期間接受被動及主動免疫療法。或者，患者可在被動免疫療法之前接受主動免疫療法。組合亦可包括小型分子療法及非免疫原性療法，諸如RAZADYNE[®] (加蘭他敏(galantamine))、EXELON[®] (雷司替明(rivastigmine))及ARICEPT[®] (多奈派齊(donepezil))以及改良腦部中之神經細胞功能之其他組合物。

【0110】 本發明之組合物可用於製造供本文中所描述之治療方案用之藥劑。

【0111】 治療方案

【0112】如本文中所揭示之治療方法的所需結果根據疾病及患者概況而變化，且可由熟習此項技術者測定。所需結果包括患者健康狀況之改良。通常，所需結果包括可量測之指數，諸如病理性類澱粉蛋白原纖維之減少或清除、類澱粉蛋白聚集及/或類澱粉蛋白原纖維沈積之減少或抑制以及對病理性及/或聚集之類澱粉蛋白原纖維之免疫反應增加。所需結果亦包括改善類澱粉蛋白疾病特異性症狀。如本文中所使用，諸如「改良」、「增加」或「減少」之相對術語指示相對於對照物(諸如在開始本文中所描述之治療之前在同一個人中之量測值，或在對照性個人或組中之量測值)之值。對照性個人為罹患與經治療之個人相同的類澱粉蛋白疾病之個人，其年齡與經治療之個人大致相同(以保證經治療之個人及對照性個人之疾病階段類似)，但尚未接受使用所揭示之免疫療法/疫苗調配物進行之治療。或者，對照性個人為健康個人，其年齡與經治療之個人大致相同。治療反應之變化或改良通常為統計顯著的，且在由小於或等於0.1、小於0.05、小於0.01、小於0.005或小於0.001之p值描述時可視為顯著的。

【0113】用於治療個體之如本文所揭示之組合物的有效劑量視許多不同因素而變化，包括投藥方式、目標部位、患者之生理狀態、患者是否為人類或動物、所投與之其他藥物(若存在)及治療是否為預防性或治療性。可以滴定方式分析治療劑量以使安全性及功效最佳化。免疫原之量亦可視是否亦投與佐劑而定，其中在不存在佐劑之情況下需要較高劑量。用於投藥之免疫原之量有時在每名患者1至500 μg 之範圍內且對於人類投藥，更通常在每次注射5至500 μg 範圍內。偶爾，使用每劑量1至2 mg之較高劑量。通常，每個人類劑量使用約10、20、50或100 μg 。劑量之時機可

在一日一次至一年一次、十年一次之間顯著變化。在任何提供免疫原之劑量的既定日，若亦投與佐劑，則劑量大於1微克/患者且通常大於10微克/患者，且在不存在佐劑之情況下大於10微克/患者且通常大於100微克/患者。典型方案由免疫接種及隨後以6週間隔投與之追加劑量組成。另一方案由免疫接種及在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月後投與追加劑量組成。另一方案需要每兩個月投與劑量，保持終身。或者，可如由免疫反應監測所指示不定期地投與追加劑量。

【0114】 當與用於阿茲海默氏症之第二治療組合投與時，諸如Razadyne® (加蘭他敏)、Exelon® (雷司替明)及Aricept® (多奈派齊)，可根據產品標記或視需要根據用本發明之組合物之治療來投與第二治療。

【0115】 套組

【0116】 本發明亦提供套組(例如容器)，其包含本文中所揭示之組合物及相關材料，諸如使用說明書(例如藥品說明書)。使用說明書可含有例如組合物及視情況存在之一或多種其他藥劑之投藥之說明書。肽及/或核酸組合物之容器可為單位劑量、散裝封裝(例如多劑量封裝)或次單位劑量。

【0117】 藥品說明書係指市售治療產品封裝中通常所包括之說明，其含有關於適應症、用法、劑量、投藥、與此類治療產品之使用有關之禁忌及/或警告之資訊。套組亦可包括第二容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝生理鹽水、林格氏溶液及右旋糖溶液。其亦可包括就商業及使用者觀點而言所需之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及注射器。

【0118】 用途

【0119】 本文中所描述之肽、多肽、免疫原及醫藥組合物中之每一者可用於治療一或多種如本文中所描述之疾病。另外，本文中所描述之肽、多肽、免疫原及醫藥組合物中之每一者可用於用以治療一或多種如本文中所描述之疾病的方法中。本文中所描述之肽、多肽、免疫原及醫藥組合物中之每一者可用於用以製造藥劑的方法中，該藥劑係治療或用於治療一或多種如本文中所描述之疾病。

【0120】 以下係僅出於例示目的而提供，且不意欲限制上文以廣義含義描述之本發明之範疇。

【0121】 本文中識別之所有美國及國際專利申請案均以全文引用之方式併入本文中。

實例

【0122】 實例1：動物免疫接種

【0123】 在第0天、第14天、第42天及第70天，用100 μ l測試免疫原對瑞士韋伯斯特小鼠(Swiss Webster mouse)之兩個部位進行皮下注射(總計200 μ l)。藉由在200 μ l磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)中合併25 μ g測試免疫原及25 μ g QS21佐劑來製備測試免疫原。在第21天、第49天及第77天，藉由切尾對小鼠進行放血且收集50 μ l血液，隨後處理成血清。所測試之免疫原包括 DAEFRHDRRPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:110) 及 DAEFRHDRRPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:111)。免疫原含有A β 肽、 α -突觸核蛋白肽、C端連接子及C端半胱胺酸(亦即，-Gly-Gly-Cys-)且經由C端半胱胺酸與具有順丁烯二醯亞胺鍵之CRM-197偶合。

【0124】 在第0天、第21天、第49天及第77天，向天竺鼠肌肉內注射50 μ g測試免疫原、含25 μ g QS21之200 μ l Addavax。在免疫接種後7天

進行放血。所測試之免疫原包括DAEFRHDDRDPNEAYEGGC (SEQ ID NO:110)及DAEFRHDDRDPNEAYEGGC (SEQ ID NO:111)。免疫原含有A β 肽、 α -突觸核蛋白肽、C端連接子及C端半胱胺酸(亦即，-Gly-Gly-Cys-)且經由C端半胱胺酸與具有順丁烯二醯亞胺鍵之CRM-197偶合。

【0125】 在研究開始時，雌性天竺鼠為至少5週齡，其體重為約350至500 g。根據美國農業部(U.S. Department of Agriculture's) (USDA)及國際實驗室動物護理評估及認證(Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) (AAALAC)的指南，在經認可之設施中進行適用於動物飼養及護理之動物圈養及研究程序。

【0126】 免疫原濃度為0.5 mg/ml。在每次投與測試免疫原之前，對各後肢上之約3 cm²區域進行刮毛且用乙醇清洗以觀測注射部位。各動物接受之測試免疫原劑量為200微升(0.25微克/微升)，分為兩個單獨的部位，每個部位每次注射100微升(亦即，動物接受含50 μ g免疫原之100 μ l PBS + 含25 μ g QS-21之100 μ l Addavax)。將25 G-27 G針肌肉內插入後肢中達到約0.25至0.5 cm之深度，且以每個部位100微升進行注射。對於每次投藥，注射部位在每條後肢上之四個獨立部位之間輪換且相隔至少2 cm。

【0127】 實例2：抗體效價之量測

【0128】 在第1週、第4週、第8週及第12週經由頸靜脈每次收集250-350微升的天竺鼠全血樣品且在第1週、第3週、第7週及第11週藉由對小鼠進行切尾每次收集50微升全血樣品至血塊活化劑試管中。在最終收集週結束時經由心臟穿刺將最大體積之全血收集至血塊活化劑試管中。使所有血液樣品在室溫下凝結超過30分鐘，在環境溫度(約20至25℃)下以

3,000 RPM離心10至15分鐘，且將血清上清液單獨轉移至乾淨的冷凍小瓶中。將血清上清液在-80°C ($\pm 12^\circ\text{C}$)下冷凍儲存。

【0129】 A β 效價(小鼠)

【0130】 在PBS中將2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之A β 1-28單體以每孔100 μl 塗佈於盤上，且在室溫下培育隔夜。用含1% BSA之PBS阻斷盤1小時。對盤進行抽吸且向A列中添加200 μl 含0.1% BSA之PBS Tween。在第1行中，以1/100添加陰性小鼠血清，而該列之其餘部分含有1/100之測試血清。將盤中之各列連續稀釋 $\frac{1}{2}$ ，得到1/100至1/12800之稀釋度。在室溫下培育各孔2小時，接著洗滌，且製備抗小鼠IgG HRP於含0.1% BSA之PBS Tween中之1/5000稀釋物，且隨後向經洗滌之孔中添加100 μl 。將其培育1小時且洗滌。使用Thermo-Fisher OPD錠劑以每10毫升1個錠劑來製備OPD受質。以1/10添加Thermo-fisher受質緩衝液，且向各孔中添加100 μl 且培育15分鐘。添加50 μl 2N H₂SO₄以停止反應，且用Molecular Devices Spectromax在490 nM下讀取盤。效價定義為提供50%最大OD之稀釋度，且若其介於各稀釋度之間，則進行外推。

【0131】 α -突觸核蛋白效價(小鼠)

【0132】 在PBS中將2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之重組型人類 α -突觸核蛋白以每孔100 μl 塗佈於盤上，且在室溫下培育隔夜。用含1% BSA之PBS阻斷盤1小時。對盤進行抽吸且向A列中添加200 μl 含0.1% BSA之PBS Tween。在第1行中，以1/100添加陰性小鼠血清，而該列之其餘部分含有1/100之測試血清。將盤中之各列連續稀釋 $\frac{1}{2}$ ，得到1/100至1/12800之稀釋度。在室溫下培育各孔2小時，且接著洗滌，且製備抗小鼠IgG HRP於含0.1% BSA之PBS Tween中之1/5000稀釋物，且隨後向經洗滌之孔中添加100 μl 。將其

培育1小時且洗滌。使用Thermo-Fisher OPD錠劑以每10毫升1個錠劑來製備OPD受質。以1/10添加Thermo-fisher受質緩衝液，且向各孔中添加100 μ l且培育15分鐘。添加50 μ l 2N H_2SO_4 以停止反應，且用Molecular Devices Spectromax在490 nM下讀取盤。效價定義為提供50%最大OD之稀釋度，且若其介於各稀釋度之間，則進行外推。

【0133】 $\text{A}\beta$ 效價(天竺鼠)

【0134】 在PBS中將2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之 $\text{A}\beta$ 1-28單體以每孔100 μ l塗佈於盤上，且在室溫下培育隔夜。用含1% BSA之PBS阻斷盤1小時。對盤進行抽吸且向A列中添加200 μ l含0.1% BSA之PBS Tween。在第1行中，以1/100添加陰性天竺鼠血清，而該等列之其餘部分含有1/100之測試血清。將盤中之各列連續稀釋 $\frac{1}{2}$ ，得到1/100至1/12800之稀釋度。在室溫下培育各孔2小時，接著洗滌，且製備抗天竺鼠IgG HRP於含0.1% BSA之PBS Tween中之1/5000稀釋物，且隨後向經洗滌之孔中添加100 μ l。將其培育1小時且洗滌。使用Thermo-Fisher OPD錠劑以每10毫升1個錠劑來製備OPD受質。以1/10添加Thermo-fisher受質緩衝液，且向各孔中添加100 μ l且培育15分鐘。添加50 μ l 2N H_2SO_4 以停止反應，且用Molecular Devices Spectromax在490 nM下讀取盤。效價定義為提供50%最大OD之稀釋度，且若其介於各稀釋度之間，則進行外推。

【0135】 α -突觸核蛋白效價(天竺鼠)

【0136】 在PBS中將2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之重組型人類 α 突觸核蛋白以每孔100 μ l塗佈於盤上，且在室溫下培育隔夜。用含1% BSA之PBS阻斷盤1小時。對盤進行抽吸且向A列中添加200 μ l含0.1% BSA之PBS Tween。在第1行中，以1/100添加陰性天竺鼠血清，而該等列之其餘部分含有1/100之測試

血清。將盤中之各列連續稀釋 $\frac{1}{2}$ ，得到1/100至1/12800之稀釋度。在室溫下培育各孔2小時，接著洗滌，且製備抗天竺鼠IgG HRP於含0.1% BSA之PBS Tween中之1/5000稀釋物，且隨後向經洗滌之孔中添加100 μ l。將其培育1小時且洗滌。使用Thermo-Fisher OPD錠劑以每10毫升1個錠劑來製備OPD受質。以1/10添加Thermo-fisher受質緩衝液(向各孔中添加100 μ l)且將混合物培育15分鐘。添加50 μ l 2N H₂SO₄以停止反應，且用Molecular Devices Spectromax在490 nM下讀取盤。效價定義為提供50%最大OD之稀釋度，且若其介於各稀釋度之間，則進行外推。

【0137】 在如上文所描述之經免疫接種之天竺鼠中觀測到的抗體效價顯示於表1中。用含QS21之Addavax進行免疫接種。所報導之效價係關於第二次注射後之血液。此等結果呈現於圖1中。

【0138】 表1.經A β 及 α -突觸核蛋白免疫原免疫接種之天竺鼠(GP)中之抗體效價。

免疫原	GP 1 A β 效價	GP 2 A β 效價	GP 3 A β 效價
DAEFRHDDRRPDNEAYEGGC (SEQ ID No:110)	700	300	500
DAEFRHDDRRPDNEAYEGGC (SEQ ID No:111)	400	600	500
免疫原	GP 1 α -突觸核蛋白效價	GP 2 α -突觸核蛋白效價	GP 3 α -突觸核蛋白效價
DAEFRHDDRRPDNEAYEGGC (SEQ ID No:110)	100	300	300
DAEFRHDDRRPDNEAYEGGC (SEQ ID No:111)	400	300	350

【0139】 在如上文所描述經免疫接種之小鼠中觀測到的抗體效價展示於表2中。用QS21進行免疫接種。所報導之效價係關於第三次注射後之血液。此等結果呈現於圖2中。

【0140】 表2.經A β 及 α -突觸核蛋白免疫原免疫接種之小鼠中之抗體

效價。

免疫原	小鼠1 Aβ 效價	小鼠2 Aβ 效價	小鼠3 Aβ 效價	小鼠4 Aβ 效價
DAEFRHDDRRPDNEAYEGGC (SEQ ID No:110)	3000	10000	-	-
DAEFRHDDRRPDNEAYEGGC (SEQ ID No:111)	2000	700	10000	2400
免疫原	小鼠1 α-突 觸核蛋白 效價	小鼠2 α-突 觸核蛋白 效價	小鼠3 α-突 觸核蛋白 效價	小鼠4 α-突 觸核蛋白 效價
DAEFRHDDRRPDNEAYEGGC (SEQ ID No:110)	700	1000	-	-
DAEFRHDDRRPDNEAYEGGC (SEQ ID No:111)	12500	9000	6000	15000

【0141】 實例3：用來自經如本文所揭示之疫苗免疫接種之動物的血清對阿茲海默氏症腦部組織進行染色。

【0142】 在存在疊氮化鈉之情況下，將組織切片置於葡萄糖氧化酶及β D-葡萄糖之溶液中以阻斷內源性過氧化酶。在製備組織切片後，根據製造商之說明，使用適當的動物物種二級抗體及DAKO DAB偵測套組，以兩種稀釋度(1:300及1:1500)用來自經如本文中所揭示之疫苗免疫接種之動物之指定血清進行染色。使用自動Leica Bond Stainer進行染色。結果指示，來自經如本文中所揭示之疫苗免疫接種之動物的血清是否包含對阿茲海默氏症患者之人類腦部組織中之Aβ及/或α-突觸核蛋白具有特異性的抗體。

【0143】 結論

【0144】 研發出雙重免疫原Aβ-α-突觸核蛋白疫苗構築體，且顯示此等構築體提高小鼠、天竺鼠及食蟹獼猴中之Aβ及α-突觸核蛋白之平衡效價。該等抗體對人類AD腦切片中之Aβ斑塊及神經原纖維α-突觸核蛋白

兩者均有免疫反應，且阻斷可溶性A β 聚集物(寡聚物)與神經元之結合，而不引發針對A β 或 α -突觸核蛋白之T細胞反應。此等結果為研發能夠靶向A β 及 α -突觸核蛋白之病原形式的單劑式雙重免疫原疫苗提供支撐。此等結果為研發能夠靶向病原性A β 及 α -突觸核蛋白的雙重A β - α -突觸核蛋白疫苗以預防及/或治療AD提供支撐。

【0145】 儘管已在本文中描述本發明之各種特定實施例，但應理解，本發明不限於彼等明確實施例且在不偏離本發明之範疇及精神的情況下，熟習此項技術者可實現各種改變或修改。

【0146】 本文中所描述之肽的各實施例中，肽可包含所敘述序列、由其組成或基本上由其組成。因此，併入本發明中(參見表3)之以下序列可作為包含如本文中所揭示之類澱粉蛋白- β (A β)肽及 α -突觸核蛋白(多)肽之組合物的一部分。

表3.序列

SEQ ID NO:01 .. Aβ1-42
DANAGRMDSGYNAGRMQKVTAGAGAGVGSNKGAETGGIMVGGVVTA

SEQ ID NO:02 ..

α突觸核蛋白同功異型物NACP140 [智人]

NCBI參考序列：NP_000336.1

1. MNNVMMGGISK AKKGEVVAAGAK KTKQGVAKAA GKTKKEVLYV GSKTKKEGVII GVAVVAKKTK
61. KQVINNVGGAV VTGVTAVAQK TVKGAAGSTAA ATGEIVKKIQI, GKNDGGAHQK GINAGMNVDP
121. DNNAGYMMPSK KGYQDYNAGKA

Αβ負表原：

DANAGRMDSGY	(SEQ ID NO:03)
DANAGRMDSG	(SEQ ID NO:04)
DANAGRMDS	(SEQ ID NO:05)
DANAGRM	(SEQ ID NO:06)
DANAGR	(SEQ ID NO:07)
DANAGR	(SEQ ID NO:08)
DANAG	(SEQ ID NO:09)
DANA	(SEQ ID NO:10)
DANAGRMDSGY	(SEQ ID NO:11)
DANAGRMDSG	(SEQ ID NO:12)
DANAGRMDS	(SEQ ID NO:13)
DANAGRM	(SEQ ID NO:14)
DANAGR	(SEQ ID NO:15)
DANAGR	(SEQ ID NO:16)
DANAG	(SEQ ID NO:17)
DANAGRMDSGY	(SEQ ID NO:18)
DANAGRMDSG	(SEQ ID NO:19)
DANAGRMDS	(SEQ ID NO:20)
DANAGRM	(SEQ ID NO:21)
DANAGR	(SEQ ID NO:22)
DANAGR	(SEQ ID NO:23)
DANAGRMDSGY	(SEQ ID NO:24)
DANAGRMDSG	(SEQ ID NO:25)
DANAGRMDS	(SEQ ID NO:26)
DANAGRM	(SEQ ID NO:27)
DANAGR	(SEQ ID NO:28)
DANAGRMDSGY	(SEQ ID NO:29)
DANAGRMDSG	(SEQ ID NO:30)
DANAGRMDS	(SEQ ID NO:31)
DANAGR	(SEQ ID NO:32)
DANAGRMDSGY	(SEQ ID NO:33)
DANAGRMDSG	(SEQ ID NO:34)
DANAGRMDS	(SEQ ID NO:35)
DANAGRMDSGY	(SEQ ID NO:36)
DANAGRMDSG	(SEQ ID NO:37)
DANAGRMDSGY	(SEQ ID NO:38)

א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:121)
י'יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:122)
י'יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:123)
א/דאקונוח	(S4Q 111 NO:124)
א/דאקונוח	(S4Q 111 NO:125)
א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:126)
א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:127)
י'יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:128)
י'יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:129)
א/דאקונוח	(S4Q 111 NO:130)
א/דאקונוח	(S4Q 111 NO:131)
כ/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:132)
א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:133)
א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:134)
י'יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:135)
י'יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:136)
א/דאקונוח	(S4Q 111 NO:137)
א/דאקונוח	(S4Q 111 NO:138)
כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:139)
כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:140)
א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:141)
א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:142)
י'יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:143)
י'יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:144)
א/דאקונוח	(S4Q 111 NO:145)
א/דאקונוח	(S4Q 111 NO:146)
א/כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:147)
א/כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:148)
כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:149)
א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:150)
א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:151)
י'יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:152)
י'יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:153)
א/דאקונוח	(S4Q 111 NO:154)
א/כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:155)
א/כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:156)
כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:157)
א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:158)
א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:159)
י'יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:160)
י'יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:161)
א/כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:162)
א/כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:163)
כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:164)
א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:165)
א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:166)
י'יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:167)
א/כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:168)
א/כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:169)
כ/א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:170)
א/א/יורה דאקונוח	(S4Q 111 NO:171)

מגן	(S)Q 11 NO:172)
מגןמגן	(S)Q 11 NO:173)
מגןמגן	(S)Q 11 NO:174)
מגןמגן	(S)Q 11 NO:175)
מגן	(S)Q 11 NO:176)

א. 突觸核蛋白免疫原

מגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:39)
מגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:40)
מגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:41)
מגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:42)
מגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:43)
מגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:44)
מגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:45)
מגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:46)
מגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:47)
מגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:48)
מגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:49)
מגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:50)
מגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:51)
מגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:52)
מגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:53)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:54)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:55)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:56)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:57)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:58)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:59)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:60)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:61)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:62)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:63)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:64)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:65)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:66)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:67)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:68)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:69)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:70)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:71)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:72)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:73)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:74)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:75)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:76)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:77)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:78)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:79)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:80)
מגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגןמגן	(S)Q 11 NO:81)

【序列表】

<110> Neotope Neuroscience Limited

<120> 治療阿茲海默氏症之多表位疫苗

<130> 20-1084-WO (768-WO)

<140> TW 110129344

<141> 2021-08-09

<150> US 63/080,619

<151> 2020-09-18

<160> 178

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 1

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10 15

Val Leu Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
35 40

<210> 2

<211> 140

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 2

Met Asp Val Phe Met Lys Gly Leu Ser Lys Ala Lys Glu Gly Val Val
1 5 10 15

Ala Ala Ala Glu Lys Thr Lys Gln Gly Val Ala Glu Ala Ala Gly Lys
20 25 30

Thr Lys Glu Gly Val Leu Tyr Val Gly Ser Lys Thr Lys Glu Gly Val
35 40 45

Val His Gly Val Ala Thr Val Ala Glu Lys Thr Lys Glu Gln Val Thr
50 55 60

Asn Val Gly Gly Ala Val Val Thr Gly Val Thr Ala Val Ala Gln Lys
65 70 75 80

Thr Val Glu Gly Ala Gly Ser Ile Ala Ala Ala Thr Gly Phe Val Lys
85 90 95

Lys Asp Gln Leu Gly Lys Asn Glu Glu Gly Ala Pro Gln Glu Gly Ile
100 105 110

Leu Glu Asp Met Pro Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met Pro
115 120 125

Ser Glu Glu Gly Tyr Gln Asp Tyr Glu Pro Glu Ala
130 135 140

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 3

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

<210> 4
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 4

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly
1 5

<210> 5
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 5

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser
1 5

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 6

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp
1 5

<210> 7
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 7

Asp Ala Glu Phe Arg His
1 5

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 8

Asp Ala Glu Phe Arg
1 5

<210> 9
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 9

Asp Ala Glu Phe
1

<210> 10
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 10

Asp Ala Glu
1

<210> 11

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 11

Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr
1 5

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 12

Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly
1 5

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 13

Ala Glu Phe Arg His Asp Ser
1 5

<210> 14
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 14

Ala Glu Phe Arg His Asp
1 5

<210> 15
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 15

Ala Glu Phe Arg His
1 5

<210> 16
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 16

Ala Glu Phe Arg
1

<210> 17
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 17

Ala Glu Phe
1

<210> 18
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 18

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr
1 5

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 19

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly
1 5

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 20

Glu Phe Arg His Asp Ser
1 5

<210> 21

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 21

Glu Phe Arg His Asp

15

<210> 22
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 22

Glu Phe Arg His
1

<210> 23
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 23

Glu Phe Arg
1

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 24

Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr
15

<210> 25
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 25

Phe Arg His Asp Ser Gly
1 5

<210> 26

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 26

Phe Arg His Asp Ser
1 5

<210> 27

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 27

Phe Arg His Asp
1

<210> 28

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 28

Phe Arg His
1

<210> 29
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 29

Arg His Asp Ser Gly Tyr
1 5

<210> 30
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 30

Arg His Asp Ser Gly
1 5

<210> 31
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 31

Arg His Asp Ser
1

<210> 32
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 32

Arg His Asp
1

<210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 33

His Asp Ser Gly Tyr
1 5

<210> 34
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 34

His Asp Ser Gly
1

<210> 35
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 35

His Asp Ser
1

<210> 36

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 36

Asp Ser Gly Tyr
1

<210> 37
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 37

Asp Ser Gly
1

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 38

Ser Gly Tyr
1

<210> 39
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 39

Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met
1 5 10

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 40

Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu
1 5

<210> 41
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 41

Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr
1 5

<210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 42

Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala
1 5

<210> 43
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 43

Val Asp Pro Asp Asn Glu
1 5

<210> 44

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 44

Val Asp Pro Asp Asn
1 5

<210> 45

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 45

Val Asp Pro Asp
1

<210> 46

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 46

Val Asp Pro

1

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 47

Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met
1 5

<210> 48
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 48

Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu
1 5

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 49

Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr
1 5

<210> 50
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 50

Asp Pro Asp Asn Glu Ala
1 5

<210> 51

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 51

Asp Pro Asp Asn Glu
1 5

<210> 52

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 52

Asp Pro Asp Asn
1

<210> 53

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 53

Asp Pro Asp
1

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 54

Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met
1 5

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 55

Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu
1 5

<210> 56
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 56

Pro Asp Asn Glu Ala Tyr
1 5

<210> 57
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 57

Pro Asp Asn Glu Ala
1 5

<210> 58
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 58

Pro Asp Asn Glu
1

<210> 59
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 59

Pro Asp Asn
1

<210> 60
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 60

Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met
1 5

<210> 61

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 61

Asp Asn Glu Ala Tyr Glu
1 5

<210> 62
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 62

Asp Asn Glu Ala Tyr
1 5

<210> 63
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 63

Asp Asn Glu Ala
1

<210> 64
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 64

Asp Asn Glu
1

<210> 65
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 65

Asn Glu Ala Tyr Glu Met
1 5

<210> 66
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 66

Asn Glu Ala Tyr Glu
1 5

<210> 67
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 67

Asn Glu Ala Tyr
1

<210> 68
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 68

Asn Glu Ala
1

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 69

Glu Ala Tyr Glu Met
1 5

<210> 70

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 70

Glu Ala Tyr Glu
1

<210> 71

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 71

Glu Ala Tyr

1

<210> 72
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 72

Ala Tyr Glu Met
1

<210> 73
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 73

Ala Tyr Glu
1

<210> 74
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 74

Tyr Glu Met
1

<210> 75
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 75

Ala Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln Leu
1 5 10

<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 76

Ala Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln
1 5

<210> 77
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 77

Ala Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp
1 5

<210> 78
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 78

Ala Thr Gly Phe Val Lys Lys
1 5

<210> 79
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 79

Ala Thr Gly Phe Val Lys
1 5

<210> 80
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 80

Ala Thr Gly Phe Val
1 5

<210> 81
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 81

Ala Thr Gly Phe
1

<210> 82
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 82

Ala Thr Gly
1

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 83

Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln Leu
1 5

<210> 84
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 84

Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln
1 5

<210> 85
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 85

Thr Gly Phe Val Lys Lys Asp
1 5

<210> 86

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 86

Thr Gly Phe Val Lys Lys
1 5

<210> 87
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 87

Thr Gly Phe Val Lys
1 5

<210> 88
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 88

Thr Gly Phe Val
1

<210> 89
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 89

Thr Gly Phe
1

<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 90

Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln Leu
1 5

<210> 91
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 91

Gly Phe Val Lys Lys Asp Gln
1 5

<210> 92
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 92

Gly Phe Val Lys Lys Asp
1 5

<210> 93
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 93

Gly Phe Val Lys Lys
1 5

<210> 94

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 94

Gly Phe Val Lys
1

<210> 95

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 95

Gly Phe Val
1

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 96

Phe Val Lys Lys Asp Gln Leu

1 5

<210> 97
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 97

Phe Val Lys Lys Asp Gln
1 5

<210> 98
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 98

Phe Val Lys Lys Asp
1 5

<210> 99
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 99

Phe Val Lys Lys
1

<210> 100
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 100

Phe Val Lys
1

<210> 101
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 101

Val Lys Lys Asp Gln Leu
1 5

<210> 102
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 102

Val Lys Lys Asp Gln
1 5

<210> 103
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 103

Val Lys Lys Asp
1

<210> 104
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 104

Val Lys Lys
1

<210> 105
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 105

Lys Lys Asp Gln Leu
1 5

<210> 106
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 106

Lys Lys Asp Gln
1

<210> 107
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 107

Lys Lys Asp
1

<210> 108
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 108

Lys Asp Gln Leu
1

<210> 109
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 109

Lys Asp Gln
1

<210> 110
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 110

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu
1 5 10 15

Gly Gly Cys

<210> 111
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 111

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr
1 5 10 15

Glu Gly Gly Cys
20

<210> 112
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 視情況存在，若存在則爲D

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(19)
<223> 視情況存在，若存在可爲G、A、K或S

<400> 112

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Arg Arg Xaa Pro Asp Asn Glu Ala Tyr
1 5 10 15

Glu Xaa Xaa Cys
20

<210> 113
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 113

Arg Val Arg Arg
1

<210> 114
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 114

Gly Ala Gly Ala
1

<210> 115
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 115

Ala Gly Ala Gly
1

<210> 116
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 116

Lys Gly Lys Gly
1

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 117

Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Cys
1 5

<210> 118

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 118

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Cys
1 5

<210> 119

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 119

Cys Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu
1 5

<210> 120

<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 120

Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Cys
1 5

<210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 121

Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5 10

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 122

Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 123
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 123

Val His His Gln Lys Leu Val Phe
1 5

<210> 124
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 124

Val His His Gln Lys Leu Val
1 5

<210> 125
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 125

Val His His Gln Lys Leu
1 5

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 126

His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu
1 5 10

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 127

His His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5

<210> 128

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 128

His His Gln Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 129

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 129

His His Gln Lys Leu Val Phe
1 5

<210> 130

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 130

His His Gln Lys Leu Val
1 5

<210> 131
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 131

His His Gln Lys Leu
1 5

<210> 132
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 132

His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp
1 5 10

<210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 133

His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu
1 5

<210> 134
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 134

His Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 135

His Gln Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 136

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 136

His Gln Lys Leu Val Phe
1 5

<210> 137

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 137

His Gln Lys Leu Val
1 5

<210> 138
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 138

His Gln Lys Leu
1

<210> 139
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 139

Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val
1 5 10

<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 140

Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp
1 5

<210> 141
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 141

Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu
1 5

<210> 142

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 142

Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5

<210> 143

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 143

Gln Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 144

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 144

Gln Lys Leu Val Phe
1 5

<210> 145

<211> 4

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 145

Gln Lys Leu Val
1

<210> 146
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 146

Gln Lys Leu
1

<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 147

Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly
1 5 10

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 148

Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val
1 5

<210> 149
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 149

Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp
1 5

<210> 150
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 150

Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu
1 5

<210> 151
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 151

Lys Leu Val Phe Phe Ala
1 5

<210> 152
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 152

Lys Leu Val Phe Phe
1 5

<210> 153

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 153

Lys Leu Val Phe
1

<210> 154

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 154

Lys Leu Val
1

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 155

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly
1 5

<210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 156

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val
1 5

<210> 157
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 157

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp
1 5

<210> 158
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 158

Leu Val Phe Phe Ala Glu
1 5

<210> 159
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 159

Leu Val Phe Phe Ala
1 5

<210> 160

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 160

Leu Val Phe Phe
1

<210> 161

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 161

Leu Val Phe
1

<210> 162

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 162

Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly
1 5

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 163

Val Phe Phe Ala Glu Asp Val
1 5

<210> 164
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 164

Val Phe Phe Ala Glu Asp
1 5

<210> 165
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 165

Val Phe Phe Ala Glu
1 5

<210> 166
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 166

Val Phe Phe Ala
1

<210> 167
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 167

Val Phe Phe
1

<210> 168
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 168

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly
1 5

<210> 169
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 169

Phe Phe Ala Glu Asp Val
1 5

<210> 170
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 170

Phe Phe Ala Glu Asp
1 5

<210> 171
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 171

Phe Phe Ala Glu
1

<210> 172
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 172

Phe Phe Ala
1

<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 173

Phe Ala Glu Asp Val Gly
1 5

<210> 174
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 174

Phe Ala Glu Asp Val
1 5

<210> 175
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 175

Phe Ala Glu Asp
1

<210> 176
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 176

Phe Ala Glu
1

<210> 177
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 177

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 178

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 178

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種多肽，其包含連接至第二肽的第一肽，該第一肽包含來自SEQ ID NO:01之殘基1至10或12至25的3至10個胺基酸，該第二肽包含來自SEQ ID NO:02之殘基81至140的3至10個胺基酸。

【請求項2】

如請求項1之多肽，其中該第二肽來自 α -突觸核蛋白之C端區(SEQ ID NO:02之殘基111至131)。

【請求項3】

如請求項1之多肽，其中該第一肽位於該第二肽之N端。

【請求項4】

如請求項1之多肽，其中該第一肽位於該第二肽之C端。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之多肽，其中：

(a) 該第一肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

DAEFRHDSGY (SEQ ID NO:03)，

DAEFRHDSG (SEQ ID NO:04)，

DAEFRHDS (SEQ ID NO:05)，

DAEFRHD (SEQ ID NO:06)，

DAEFRH (SEQ ID NO:07)，

DAEFR (SEQ ID NO:08)，

DAEF (SEQ ID NO:09)，

DAE (SEQ ID NO:10)，

AEFRHDSGY (SEQ ID NO:11) ,
 AEFRHDSG (SEQ ID NO:12) ,
 AEFRHDS (SEQ ID NO:13) ,
 AEFRHD (SEQ ID NO:14) ,
 AEFRH (SEQ ID NO:15) ,
 AEFR (SEQ ID NO:16) ,
 AEF (SEQ ID NO:17) ,
 EFRHDSGY (SEQ ID NO:18) ,
 EFRHDSG (SEQ ID NO:19) ,
 EFRHDS (SEQ ID NO:20) ,
 EFRHD (SEQ ID NO:21) ,
 EFRH (SEQ ID NO:22) ,
 EFR (SEQ ID NO:23) ,
 FRHDSGY (SEQ ID NO:24) ,
 FRHDSG (SEQ ID NO:25) ,
 FRHDS (SEQ ID NO:26) ,
 FRHD (SEQ ID NO:27) ,
 FRH (SEQ ID NO:28) ,
 RHDSGY (SEQ ID NO:29) ,
 RHDSG (SEQ ID NO:30) ,
 RHDS (SEQ ID NO:31) ,
 RHD (SEQ ID NO:32) ,
 HDSGY (SEQ ID NO:33) ,

HDSG (SEQ ID NO:34) ,
HDS (SEQ ID NO:35) ,
DSGY (SEQ ID NO:36) ,
DSG (SEQ ID NO:37) ,
SGY (SEQ ID NO:38) ,
VHHQKLVFFA (SEQ ID NO:121) ,
VHHQKLVFF (SEQ ID NO:122) ,
VHHQKLVF (SEQ ID NO:123) ,
VHHQKLV (SEQ ID NO:124) ,
VHHQKL (SEQ ID NO:125) ,
HHQKLVFFAE (SEQ ID NO:126) ,
HHQKLVFFA (SEQ ID NO:127) ,
HHQKLVFF (SEQ ID NO:128) ,
HHQKLVF (SEQ ID NO:129) ,
HHQKLV (SEQ ID NO:130) ,
HHQKL (SEQ ID NO:131) ,
HQKLVFFAED (SEQ ID NO:132) ,
HQKLVFFAE (SEQ ID NO:133) ,
HQKLVFFA (SEQ ID NO:134) ,
HQKLVFF (SEQ ID NO:135) ,
HQKLVF (SEQ ID NO:136) ,
HQKLV (SEQ ID NO:137) ,
HQKL (SEQ ID NO:138) ,

QKLVFFAEDV (SEQ ID NO:139) ,
 QKLVFFAED (SEQ ID NO:140) ,
 QKLVFFAE (SEQ ID NO:141) ,
 QKLVFFA (SEQ ID NO:142) ,
 QKLVFF (SEQ ID NO:143) ,
 QKLVF (SEQ ID NO:144) ,
 QKLV (SEQ ID NO:145) ,
 QKL (SEQ ID NO:146) ,
 KLVFFAEDVG (SEQ ID NO:147) ,
 KLVFFAEDV (SEQ ID NO:148) ,
 KLVFFAED (SEQ ID NO:149) ,
 KLVFFAE (SEQ ID NO:150) ,
 KLVFFA (SEQ ID NO:151) ,
 KLVFF (SEQ ID NO:152) ,
 KLVF (SEQ ID NO:153) ,
 KLV (SEQ ID NO:154) ,
 LVFFAEDVG (SEQ ID NO:155) ,
 LVFFAEDV (SEQ ID NO:156) ,
 LVFFAED (SEQ ID NO:157) ,
 LVFFAE (SEQ ID NO:158) ,
 LVFFA (SEQ ID NO:159) ,
 LVFF (SEQ ID NO:160) ,
 LVF (SEQ ID NO:161) ,

VFFAEDVG (SEQ ID NO:162) ,

VFFAEDV (SEQ ID NO:163) ,

VFFAED (SEQ ID NO:164) ,

VFFAE (SEQ ID NO:165) ,

VFFA (SEQ ID NO:166) ,

VFF (SEQ ID NO:167) ,

FFAEDVG (SEQ ID NO:168) ,

FFAEDV (SEQ ID NO:169) ,

FFAED (SEQ ID NO:170) ,

FFAE (SEQ ID NO:171) ,

FFA (SEQ ID NO:172) ,

FAEDVG (SEQ ID NO:173) ,

FAEDV (SEQ ID NO:174) ,

FAED (SEQ ID NO:175) ,

FAE (SEQ ID NO:176) ; 及

(b) 該第二肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

VDPDNEAYEM (SEQ ID NO:39) ,

VDPDNEAYE (SEQ ID NO:40) ,

VDPDNEAY (SEQ ID NO:41) ,

VDPDNEA (SEQ ID NO:42) ,

VDPDNE (SEQ ID NO:43) ,

VDPDN (SEQ ID NO:44) ,

VDPD (SEQ ID NO:45) ,

VDP (SEQ ID NO:46) ,
 DPDNEAYEM (SEQ ID NO:47) ,
 DPDNEAYE (SEQ ID NO:48) ,
 DPDNEAY (SEQ ID NO:49) ,
 DPDNEA (SEQ ID NO:50) ,
 DPDNE (SEQ ID NO:51) ,
 DPDN (SEQ ID NO:52) ,
 DPD (SEQ ID NO:53) ,
 PDNEAYEM (SEQ ID NO:54) ,
 PDNEAYE (SEQ ID NO:55) ,
 PDNEAY (SEQ ID NO:56) ,
 PDNEA (SEQ ID NO:57) ,
 PDNE (SEQ ID NO:58) ,
 PDN (SEQ ID NO:59) ,
 DNEAYEM (SEQ ID NO:60) ,
 DNEAYE (SEQ ID NO:61) ,
 DNEAY (SEQ ID NO:62) ,
 DNEA (SEQ ID NO:63) ,
 DNE (SEQ ID NO:64) ,
 NEAYEM (SEQ ID NO:65) ,
 NEAYE (SEQ ID NO:66) ,
 NEAY (SEQ ID NO:67) ,
 NEA (SEQ ID NO:68) ,

EAYEM (SEQ ID NO:69) ,
 EAYE (SEQ ID NO:70) ,
 EAY (SEQ ID NO:71) ,
 AYEM (SEQ ID NO:72) ,
 AYE(SEQ ID NO:73) ,
 YEM (SEQ ID NO:74) ,
 ATGFVKKDQL (SEQ ID NO:75) ,
 ATGFVKKDQ (SEQ ID NO:76) ,
 ATGFVKKD (SEQ ID NO:77) ,
 ATGFVKK (SEQ ID NO:78) ,
 ATGFVK (SEQ ID NO:79) ,
 ATGFV (SEQ ID NO:80) ,
 ATGF (SEQ ID NO:81) ,
 ATG (SEQ ID NO:82) ,
 TGFVKKDQL (SEQ ID NO:83) ,
 TGFVKKDQ (SEQ ID NO:84) ,
 TGFVKKD (SEQ ID NO:85) ,
 TGFVKK (SEQ ID NO:86) ,
 TGFVK (SEQ ID NO:87) ,
 TGFV (SEQ ID NO:88) ,
 TGF (SEQ ID NO:89) ,
 GFVKKDQL (SEQ ID NO:90) ,
 GFVKKDQ (SEQ ID NO:91) ,

GFVKKD (SEQ ID NO:92) ,
GFVKK (SEQ ID NO:93) ,
GFVK (SEQ ID NO:94) ,
GFV (SEQ ID NO:95) ,
FVKKDQL (SEQ ID NO:96) ,
FVKKDQ (SEQ ID NO:97) ,
FVKKD (SEQ ID NO:98)
FVKK (SEQ ID NO:99) ,
FVK (SEQ ID NO:100) ,
VKKDQL (SEQ ID NO:101) ,
VKKDQ (SEQ ID NO:102) ,
VKKD (SEQ ID NO:103) ,
VKK (SEQ ID NO:104) ,
KKDQL (SEQ ID NO:105) ,
KKDQ (SEQ ID NO:106) ,
KKD (SEQ ID NO:107) ,
KDQL (SEQ ID NO:108) , 及
KDQ (SEQ ID NO:109) 。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之多肽，其中該第一肽及該第二肽藉由可裂解連接子連接。

【請求項7】

如請求項6之多肽，其中該可裂解連接子包含胺基酸序列。

【請求項8】

如請求項7之多肽，其中該胺基酸序列包含精胺酸-精胺酸(Arg-Arg)、精胺酸-纈胺酸-精胺酸-精胺酸(Arg-Val-Arg-Arg (SEQ ID NO:113))、纈胺酸-瓜胺酸(Val-Cit)、纈胺酸-精胺酸(Val-Arg)、纈胺酸-離胺酸(Val-Lys)、纈胺酸-丙胺酸(Val-Ala)、苯丙胺酸-離胺酸(Phe-Lys)、甘胺酸-丙胺酸-甘胺酸-丙胺酸(Gly-Ala-Gly-Ala；SEQ ID NO:114)、丙胺酸-甘胺酸-丙胺酸-甘胺酸(Ala-Gly-Ala-Gly；SEQ ID NO:115)或離胺酸-甘胺酸-離胺酸-甘胺酸(Lys-Gly-Lys-Gly；SEQ ID NO:116)。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之多肽，其進一步包含於該多肽之C端部分或該多肽之N端部分連接至載體的連接子。

【請求項10】

如請求項9之多肽，其中該連接子包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：GG、GGG、AA、AAA、KK、KKK、SS、SSS、GAGA (SEQ ID NO:114)、AGAG (SEQ ID NO:115)及KGKG (SEQ ID NO:116)。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之多肽，其中若存在，則該多肽或該連接至載體之連接子進一步包含C端半胱胺酸(C)。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第一肽為DAEFRHD (SEQ ID NO:06)。

【請求項13】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第一肽為DAEFR (SEQ ID NO:08)。

【請求項14】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第一肽為EFRHD (SEQ ID NO:21)。

【請求項15】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含5至10個胺基酸。

【請求項16】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含胺基酸序列PDNEAYE (SEQ ID NO:55)。

【請求項17】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含胺基酸序列DPDNEAYE (SEQ ID NO:48)。

【請求項18】

如請求項1至11中任一項之多肽，其中該第二肽包含胺基酸序列ATGFVKK (SEQ ID NO:78)、TGFVKKD (SEQ ID NO:85)或GFVKKDQ (SEQ ID NO:91)。

【請求項19】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHRRPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:110)之胺基酸序列。

【請求項20】

如 請 求 項 1 之 多 肽 ， 其 包 含 胺 基 酸 序 列

DAEFRHDDRDPDNEAYEGGC (SEQ ID NO:111)。

【請求項21】

如請求項1之多肽，其包含DAEFRHDDR_{X₁}PDNEAYEXXC (SEQ ID NO:112)之胺基酸序列，其中X₁為視情況存在，且若存在則X₁為D，且其中XX及C獨立地為視情況存在，且若存在，則XX可為GG、AA、KK、SS、GAGA (SEQ ID NO:114)、AGAG (SEQ ID NO:115)或KGKG (SEQ ID NO:116)。

【請求項22】

一種免疫療法組合物，其包含如請求項1至21中任一項之多肽，其中該多肽連接至載體。

【請求項23】

如請求項22之免疫療法組合物，其中該載體包含血清白蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素(TT)、白喉類毒素(DT)、白喉毒素之經基因改造之交叉反應物質(CRM)、CRM197、腦膜炎球菌外膜蛋白複合物(OMPC)及流感嗜血桿菌蛋白D (*H. influenzae* protein D; HiD)、rEPA (綠膿桿菌外毒素A (*Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A))、KLH (匙孔螺(keyhole limpet)血氫蛋白)及鞭毛蛋白。

【請求項24】

如請求項23之免疫療法組合物，其中該載體為CRM197。

【請求項25】

如請求項23之免疫療法組合物，其中該載體為白喉類毒素。

【請求項26】

一種醫藥調配物，其包含(a)如請求項1至21中任一項之多肽或如請求

項22至25中任一項之免疫療法組合物，及(b)至少一種佐劑。

【請求項27】

如請求項26之醫藥調配物，其中該佐劑係選自由以下組成之群：氫氧化鋁、磷酸鋁、硫酸鋁、3-脫-O-醯化單磷醯基脂質A (MPL)、QS-21、TQL1055、QS-18、QS-17、QS-7、完全弗氏佐劑(Complete Freund's Adjuvant；CFA)、不完全弗氏佐劑(IFA)、水包油乳液(諸如角鯊烯或花生油)、CpG、聚麩胺酸、聚離胺酸、AddaVax™、MF59®及其組合。

【請求項28】

如請求項27之醫藥調配物，其中該佐劑為QS-21或TQL1055。

【請求項29】

如請求項27之醫藥調配物，其中該佐劑為MPL。

【請求項30】

如請求項27之醫藥調配物，其中該佐劑為MPL與QS-21之組合，或MPL與TQL1055之組合。

【請求項31】

如請求項26至30中任一項之醫藥調配物，其中該佐劑包含脂質體調配物。

【請求項32】

如請求項26至31中任一項之醫藥調配物，其中該組合物包含至少一種醫藥學上可接受之稀釋劑。

【請求項33】

如請求項26至32中任一項之醫藥調配物，其包含多重抗原呈現系統(MAP)。

【請求項34】

如請求項33之醫藥調配物，其中該MAP包含基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、作為抗原呈現平台之自組裝奈米粒子及金奈米粒子中之一或多者。

【請求項35】

一種免疫療法組合物，其包含第一肽序列及第二肽序列，該第一肽序列包含來自SEQ ID NO:01之前十個N端殘基或殘基12至25的3至10個胺基酸殘基，該第二肽序列包含來自SEQ ID NO:02之殘基81至140的3至8個胺基酸。

【請求項36】

如請求項35之免疫療法組合物，其中：

(a) 該第一肽序列包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

DAEFRHDSGY (SEQ ID NO:03)，

DAEFRHDSG (SEQ ID NO:04)，

DAEFRHDS (SEQ ID NO:05)，

DAEFRHD (SEQ ID NO:06)，

DAEFRH (SEQ ID NO:07)，

DAEFR (SEQ ID NO:08)，

DAEF (SEQ ID NO:09)，

DAE (SEQ ID NO:10)，

AEFRHDSGY (SEQ ID NO:11)，

AEFRHDSG (SEQ ID NO:12)，

AEFRHDS (SEQ ID NO:13) ,
 AEFRHD (SEQ ID NO:14) ,
 AEFRH (SEQ ID NO:15) ,
 AEFR (SEQ ID NO:16) ,
 AEF (SEQ ID NO:17) ,
 EFRHDSGY (SEQ ID NO:18) ,
 EFRHDSG (SEQ ID NO:19) ,
 EFRHDS (SEQ ID NO:20) ,
 EFRHD (SEQ ID NO:21) ,
 EFRH (SEQ ID NO:22) ,
 EFR (SEQ ID NO:23) ,
 FRHDSGY (SEQ ID NO:24) ,
 FRHDSG (SEQ ID NO:25) ,
 FRHDS (SEQ ID NO:26) ,
 FRHD (SEQ ID NO:27) ,
 FRH (SEQ ID NO:28) ,
 RHDSGY (SEQ ID NO:29) ,
 RHDSG (SEQ ID NO:30) ,
 RHDS (SEQ ID NO:31) ,
 RHD (SEQ ID NO:32) ,
 HDSGY (SEQ ID NO:33) ,
 HDSG (SEQ ID NO:34) ,
 HDS (SEQ ID NO:35) ,

DSGY (SEQ ID NO:36) ,
 DSG (SEQ ID NO:37) ,
 SGY (SEQ ID NO:38) ,
 VHHQKLVFFA (SEQ ID NO:121) ,
 VHHQKLVFF (SEQ ID NO:122) ,
 VHHQKLVF (SEQ ID NO:123) ,
 VHHQKLV (SEQ ID NO:124) ,
 VHHQKL (SEQ ID NO:125) ,
 HHQKLVFFAE (SEQ ID NO:126) ,
 HHQKLVFFA (SEQ ID NO:127) ,
 HHQKLVFF (SEQ ID NO:128) ,
 HHQKLVF (SEQ ID NO:129) ,
 HHQKLV (SEQ ID NO:130) ,
 HHQKL (SEQ ID NO:131) ,
 HQKLVFFAED (SEQ ID NO:132) ,
 HQKLVFFAE (SEQ ID NO:133) ,
 HQKLVFFA (SEQ ID NO:134) ,
 HQKLVFF (SEQ ID NO:135) ,
 HQKLVF (SEQ ID NO:136) ,
 HQKLV (SEQ ID NO:137) ,
 HQKL (SEQ ID NO:138) ,
 QKLVFFAEDV (SEQ ID NO:139) ,
 QKLVFFAED (SEQ ID NO:140) ,

QKLVFFAE (SEQ ID NO:141) ,
 QKLVFFA (SEQ ID NO:142) ,
 QKLVFF (SEQ ID NO:143) ,
 QKLVF (SEQ ID NO:144) ,
 QKLV (SEQ ID NO:145) ,
 QKL (SEQ ID NO:146) ,
 KLVFFAEDVG (SEQ ID NO:147) ,
 KLVFFAEDV (SEQ ID NO:148) ,
 KLVFFAED (SEQ ID NO:149) ,
 KLVFFAE (SEQ ID NO:150) ,
 KLVFFA (SEQ ID NO:151) ,
 KLVFF (SEQ ID NO:152) ,
 KLVF (SEQ ID NO:153) ,
 KLV (SEQ ID NO:154) ,
 LVFFAEDVG (SEQ ID NO:155) ,
 LVFFAEDV (SEQ ID NO:156) ,
 LVFFAED (SEQ ID NO:157) ,
 LVFFAE (SEQ ID NO:158) ,
 LVFFA (SEQ ID NO:159) ,
 LVFF (SEQ ID NO:160) ,
 LVF (SEQ ID NO:161) ,
 VFFAEDVG (SEQ ID NO:162) ,
 VFFAEDV (SEQ ID NO:163) ,

VFFAED (SEQ ID NO:164) ,

VFFAE (SEQ ID NO:165) ,

VFFA (SEQ ID NO:166) ,

VFF (SEQ ID NO:167) ,

FFAEDVG (SEQ ID NO:168) ,

FFAEDV (SEQ ID NO:169) ,

FFAED (SEQ ID NO:170) ,

FFAE (SEQ ID NO:171) ,

FFA (SEQ ID NO:172) ,

FAEDVG (SEQ ID NO:173) ,

FAEDV (SEQ ID NO:174) ,

FAED (SEQ ID NO:175) ,

FAE (SEQ ID NO:176) ; 及

(b) 該第二肽序列包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

VDPDNEAYEM (SEQ ID NO:39) ,

VDPDNEAYE (SEQ ID NO:40) ,

VDPDNEAY (SEQ ID NO:41) ,

VDPDNEA (SEQ ID NO:42) ,

VDPDNE (SEQ ID NO:43) ,

VDPDN (SEQ ID NO:44) ,

VDPD (SEQ ID NO:45) ,

VDP (SEQ ID NO:46) ,

DPDNEAYEM (SEQ ID NO:47) ,

DPDNEAYE (SEQ ID NO:48) ,
 DPDNEAY (SEQ ID NO:49) ,
 DPDNEA (SEQ ID NO:50) ,
 DPDNE (SEQ ID NO:51) ,
 DPDN (SEQ ID NO:52) ,
 DPD (SEQ ID NO:53) ,
 PDNEAYEM (SEQ ID NO:54) ,
 PDNEAYE (SEQ ID NO:55) ,
 PDNEAY (SEQ ID NO:56) ,
 PDNEA (SEQ ID NO:57) ,
 PDNE (SEQ ID NO:58) ,
 PDN (SEQ ID NO:59) ,
 DNEAYEM (SEQ ID NO:60) ,
 DNEAYE (SEQ ID NO:61) ,
 DNEAY (SEQ ID NO:62) ,
 DNEA (SEQ ID NO:63) ,
 DNE (SEQ ID NO:64) ,
 NEAYEM (SEQ ID NO:65) ,
 NEAYE (SEQ ID NO:66) ,
 NEAY (SEQ ID NO:67) ,
 NEA (SEQ ID NO:68) ,
 EAYEM (SEQ ID NO:69) ,
 EAYE (SEQ ID NO:70) ,

EAY (SEQ ID NO:71) ,
 AYEM (SEQ ID NO:72) ,
 AYE(SEQ ID NO:73) ,
 YEM (SEQ ID NO:74) ,
 ATGFVKKDQL (SEQ ID NO:75) ,
 ATGFVKKDQ (SEQ ID NO:76) ,
 ATGFVKKD (SEQ ID NO:77) ,
 ATGFVKK (SEQ ID NO:78) ,
 ATGFVK (SEQ ID NO:79) ,
 ATGFV (SEQ ID NO:80) ,
 ATGF (SEQ ID NO:81) ,
 ATG (SEQ ID NO:82) ,
 TGFVKKDQL (SEQ ID NO:83) ,
 TGFVKKDQ (SEQ ID NO:84) ,
 TGFVKKD (SEQ ID NO:85) ,
 TGFVKK (SEQ ID NO:86) ,
 TGFVK (SEQ ID NO:87) ,
 TGFV (SEQ ID NO:88) ,
 TGF (SEQ ID NO:89) ,
 GFVKKDQL (SEQ ID NO:90) ,
 GFVKKDQ (SEQ ID NO:91) ,
 GFVKKD (SEQ ID NO:92) ,
 GFVKK (SEQ ID NO:93) ,

GFVK (SEQ ID NO:94) ,
 GFV (SEQ ID NO:95) ,
 FVKKDQL (SEQ ID NO:96) ,
 FVKKDQ (SEQ ID NO:97) ,
 FVKKD (SEQ ID NO:98)
 FVKK (SEQ ID NO:99) ,
 FVK (SEQ ID NO:100) ,
 VKKDQL (SEQ ID NO:101) ,
 VKKDQ (SEQ ID NO:102) ,
 VKKD (SEQ ID NO:103) ,
 VKK (SEQ ID NO:104) ,
 KKDQL (SEQ ID NO:105) ,
 KKDQ (SEQ ID NO:106) ,
 KKD (SEQ ID NO:107) ,
 KDQL (SEQ ID NO:108) , 及
 KDQ (SEQ ID NO:109) ;

其中該第一肽序列及該第二肽序列中之每一者可視情況包含C端半胱胺酸。

【請求項37】

如請求項35至36中任一項之免疫療法組合物，其中該第一肽及該第二肽中之至少一者進一步包含於該多肽之C端部分或該多肽之N端部分連接至載體之連接子。

【請求項38】

如請求項37之免疫療法組合物，其中該連接子包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：GG、GGG、AA、AAA、KK、KKK、SS、SSS、GAGA (SEQ ID NO:114)、AGAG (SEQ ID NO:115)及KGKG (SEQ ID NO:116)。

【請求項39】

如請求項38之免疫療法組合物，其中該連接至載體之連接子可視情況包含C端半胱胺酸(C)。

【請求項40】

如請求項38至39中任一項之免疫療法組合物，其中該載體包含血清白蛋白、免疫球蛋白分子、甲狀腺球蛋白、卵白蛋白、破傷風類毒素(TT)、白喉類毒素(DT)、白喉毒素之經基因改造之交叉反應物質(CRM)、CRM197、腦膜炎球菌外膜蛋白複合物(OMPC)及流感嗜血桿菌蛋白D (HiD)、rEPA (綠膿桿菌外毒素A)、KLH (匙孔螺血氰蛋白)及鞭毛蛋白。

【請求項41】

如請求項40之免疫療法組合物，其中該載體為CRM197。

【請求項42】

如請求項40之免疫療法組合物，其中該載體為白喉類毒素。

【請求項43】

如請求項35至42中任一項之免疫療法組合物，其進一步包含至少一種醫藥學上可接受之稀釋劑。

【請求項44】

如請求項35至43中任一項之免疫療法組合物，其進一步包含多重抗

原呈現系統(MAP)。

【請求項45】

如請求項44之免疫療法組合物，其中該MAP包含基於Lys之樹突狀架構、輔助型T細胞抗原決定基、免疫刺激親脂性部分、細胞穿透肽、自由基誘導之聚合、作為抗原呈現平台之自組裝奈米粒子及金奈米粒子中之一或多者。

【請求項46】

一種醫藥組合物，其包含如請求項35至45中任一項之免疫療法組合物及至少一種佐劑。

【請求項47】

如請求項46之醫藥組合物，其中該佐劑係選自由以下組成之群：氫氧化鋁、磷酸鋁、硫酸鋁、3-脫-O-醯化單磷醯基脂質A (MPL)、QS-21、TQL1055、QS-18、QS17、QS-7、完全弗氏佐劑(CFA)、不完全弗氏佐劑(IFA)、水包油乳液(諸如角鯊烯或花生油)、CpG、聚麩胺酸、聚離胺酸、AddaVax™、MF59®及其組合。

【請求項48】

如請求項47之醫藥組合物，其中該佐劑為QS-21或TQL1055。

【請求項49】

如請求項47之醫藥組合物，其中該佐劑為MPL。

【請求項50】

如請求項47之醫藥組合物，其中該佐劑為MPL與QS-21之組合，或MPL與TQL1055之組合。

【請求項51】

一種核酸，其包含編碼如請求項35至39之免疫療法組合物中的如請求項1至21中任一項之多肽的核酸序列。

【請求項52】

一種核酸免疫療法組合物，其包含如請求項51之核酸及至少一種佐劑。

【請求項53】

一種治療或實現預防個體之阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)之方法，其包含向該個體投與如請求項22至25及35至45中任一項之免疫療法組合物或如請求項26至34及46至50中任一項之醫藥調配物。

【請求項54】

一種在患有阿茲海默氏症或具有發展阿茲海默氏症之風險之個體中抑制或減少 $A\beta$ 及 α -突觸核蛋白中之至少一者之聚集的方法，其包含向該個體投與如請求項22至25及35至45中任一項之免疫療法組合物或如請求項26至34及46至50中任一項之醫藥調配物。

【請求項55】

一種治療或實現預防個體之阿茲海默氏症之方法，其包含向該個體投與如請求項52之核酸免疫療法組合物。

【請求項56】

一種在患有阿茲海默氏症或具有發展阿茲海默氏症之風險之個體中抑制或減少 $A\beta$ 及 α -突觸核蛋白中之至少一者之聚集的方法，其包含向該個體投與如請求項52之核酸免疫療法組合物。

【請求項57】

如請求項53至56中任一項之方法，其進一步包含至少兩次、至少三

次、至少四次、至少五次或至少六次重複投藥。

【請求項58】

如請求項57之方法，其進一步包含以約21至約28天之間隔重複該投藥。

【請求項59】

一種在動物中誘導免疫反應之方法，其包含以有效產生免疫反應之方案向該動物投與以下中之任一者：如請求項1至21之多肽、如請求項22至25及35至45之免疫療法組合物、如請求項26至34及46至50之醫藥調配物或如請求項52之核酸免疫療法組合物，該免疫反應包含特異性結合於A β 、 α -突觸核蛋白或A β 及 α -突觸核蛋白兩者之抗體。

【請求項60】

如請求項59之方法，其中該免疫反應包含特異性結合於A β 之抗體及特異性結合於 α -突觸核蛋白之抗體。

【請求項61】

如請求項59至60中任一項之方法，其中該誘導免疫反應包含特異性結合於A β 之N端區及/或 α -突觸核蛋白之C端區的抗體。

【請求項62】

一種免疫接種套組，其包含如請求項22至25及35至45中任一項之免疫療法組合物。

【請求項63】

如請求項62之套組，其進一步包含佐劑。

【請求項64】

如請求項63之套組，其中該免疫療法組合物在第一容器中且該佐劑

在第二容器中。

【請求項65】

一種套組，其包含如請求項52之核酸免疫療法組合物。

【請求項66】

如請求項65之套組，其進一步包含佐劑。

【請求項67】

如請求項66之套組，其中該核酸在第一容器中且該佐劑在第二容器中。

|(發明) 圖式|

左3次注之卷子(圖A)將讀破監自體樂之效實



圖 1 顯示了根據本發明之 A3 型之全長之 A3 型之建築體之效果

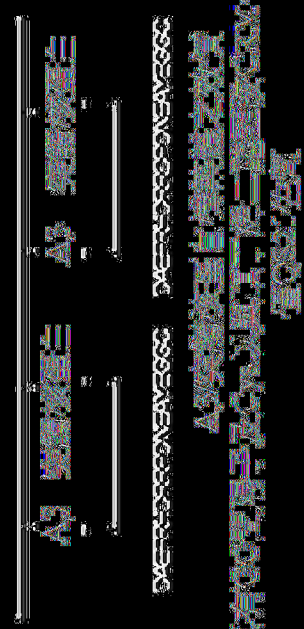
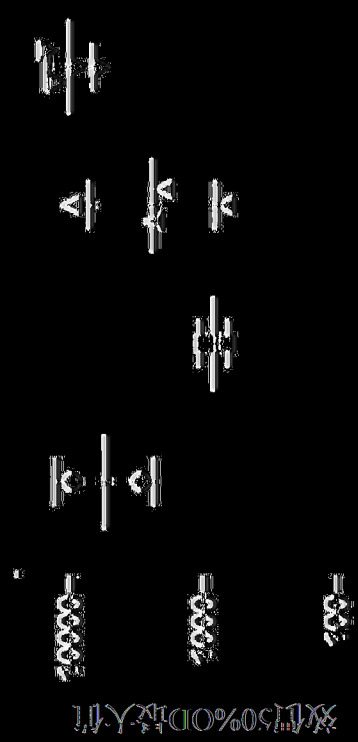


圖 2

左第3次注射後之突觸核蛋白、A β 及CRLV效價

