



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I879983 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：110123445

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 25 日

(51)Int. Cl. : **C07K16/18 (2006.01)** **A61K39/395 (2006.01)**  
**A61P25/14 (2006.01)** **A61P25/00 (2006.01)**  
**C12N15/63 (2006.01)** **C12N15/64 (2006.01)**

(30)優先權：2020/06/26 美國 63/044,881  
2020/08/27 美國 63/071,150

(71)申請人：瑞典商生物極公司 (瑞典) BIOARCTIC AB (SE)  
瑞典

(72)發明人：諾德史特若姆 伊娃 NORDSTROM, EVA (SE)；席格瓦森 潔西卡 SIGVARDSON, JESSICA (SE)；尼格 派翠克 NYGREN, PATRIK (SE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2011/104696A1

審查人員：吳卓翰

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：4 共 42 頁

(54)名稱

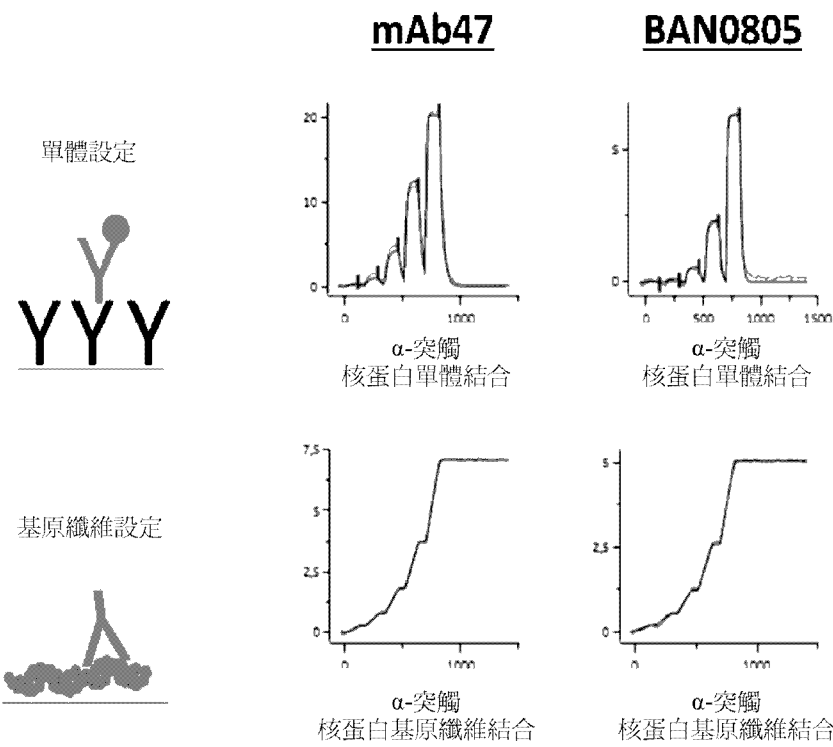
 $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維結合抗體

(57)摘要

本揭示內容部分地基於選擇性靶向人類  $\alpha$ -突觸核蛋白聚集物，諸如寡聚物/基原纖維之抗體的發現，諸如 BAN0805。與小鼠單株抗體 mAb47 相比，BAN0805 與非所需之單體  $\alpha$ -突觸核蛋白標靶結合的趨勢較低。

The present disclosure is based, in part, on the discovery of antibodies that selectively targets human  $\alpha$ -synuclein aggregates such as oligomers/protofibrils, such as BAN0805. BAN0805 has a lower tendency to bind to the undesired monomeric  $\alpha$ -synuclein target as compared to mouse monoclonal antibody mAb47.

指定代表圖：



【圖3】



I879983

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維結合抗體【英文發明名稱】  $\alpha$ -synuclein protofibril-binding antibodies

## 【中文】

本揭示內容部分地基於選擇性靶向人類  $\alpha$ -突觸核蛋白聚集物，諸如寡聚物/基原纖維之抗體的發現，諸如 BAN0805。與小鼠單株抗體 mAb47 相比，BAN0805 與非所需之單體  $\alpha$ -突觸核蛋白標靶結合的趨勢較低。

## 【英文】

The present disclosure is based, in part, on the discovery of antibodies that selectively targets human  $\alpha$ -synuclein aggregates such as oligomers/protofibrils, such as BAN0805. BAN0805 has a lower tendency to bind to the undesired monomeric  $\alpha$ -synuclein target as compared to mouse monoclonal antibody mAb47.

【指定代表圖】 圖3

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維結合抗體

【英文發明名稱】  $\alpha$ -synuclein protofibril-binding antibodies

### 【技術領域】

【0001】 本申請案主張於 2020 年 6 月 26 日申請之美國臨時申請案第 63/044881 號及 2020 年 8 月 27 日申請之美國臨時申請案第 63/071150 號之權益，其中之各者以全文引用之方式併入本文中。

【0002】 標題為 Sequence\_Listing\_AVR-71925\_ST25.txt 之序列表以全文引用之方式併入本文，其包含 SEQ ID NO: 1 至 SEQ ID NO: 20，其包括本文揭示之核酸及胺基酸序列。序列表已以 ASCII 文本格式經由 EFS 以電子方式提交。序列表首次創建於 2021 年 6 月 17 日，且大小為 18,417 位元組。

### 【先前技術】

【0003】 國際專利申請案第 WO2011/104696 A1（其以引用之方式併入本文中）揭示鼠類單株 IgG 抗體 mAb47，其結合  $\alpha$ -突觸核蛋白之基原纖維形式。仍需要與適用於人類之  $\alpha$ -突觸核蛋白之基原纖維形式選擇性結合的抗體。

### 【發明內容】

【0004】 本揭示內容係關於對人類  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維具有高親和力且對  $\alpha$ -突觸核蛋白單體具有低親和力之抗體。在一些實施例中，本文所描述之

抗體選擇性靶向人類  $\alpha$ -突觸核蛋白聚集物，諸如寡聚物/基原纖維，亦即，與單體相比，具有與  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維之更強的結合。在一些實施例中，在比較  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維與單體結合比率時，本文所描述之抗體具有比 mAb47 更好的選擇性。在一些實施例中，本文所描述之抗體為抗  $\alpha$ -突觸核蛋白抗體。

【0005】 在一個態樣中，本揭示內容係關於 BAN0805，一種包含重鏈及輕鏈之單株抗體，該重鏈包含 SEQ ID NO: 3 中所闡述之胺基酸序列且該輕鏈包含 SEQ ID NO: 4 中所闡述之胺基酸序列，該單株抗體選擇性靶向人類  $\alpha$ -突觸核蛋白聚集物，諸如寡聚體/基原纖維，且具有對人類  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維之高親和力及對  $\alpha$ -突觸核蛋白單體之低親和力。有趣地，在比較  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維與單體結合比率時，BAN0805 亦展現出比 mAb47 更低之  $\alpha$ -突觸核蛋白單體結合，從而 BAN0805 具有比 mAb47 更好的選擇性。另外，BAN0805 未偵測到與  $\beta$ -突觸核蛋白單體或  $\gamma$ -突觸核蛋白單體或 A $\beta$ -基原纖維之結合。

【0006】 本揭示內容進一步涉及用於改善治療具有  $\alpha$ -突觸核蛋白病變之神經退化性病症的抗體，該病症包括但不限於帕金森氏症（Parkinson's disease，PD）。

#### 【圖式簡單說明】

【0007】 本專利或申請案檔案含有至少一張彩製圖。在請求且支付必要費用後，專利局將提供具有彩色圖式之本專利或專利申請公開案之複本。

【0008】 圖 1 顯示 BAN0805 之熱應力資料。將 1 mg/mL 之純化候選抗體樣品暴露於 a) 4°C、b) 25°C、c) 37°C 及 d) 50°C 之溫度下持續兩週。隨後藉由 SEC-MALS 分析樣品以檢驗聚集。資料表明由於熱應力，BAN0805 不存在聚集問題。

【0009】圖 2 顯示當 BAN0805 結合  $\alpha$ -突觸核蛋白單體及基原纖維 (PF) 時，抑制 ELISA 的  $IC_{50}$  值。與僅具有 340 倍選擇性之 mAb47 相比，BAN0805 對  $\alpha$ -突觸核蛋白之基原纖維形式具有 910 倍之更好的選擇性 (未示出)。基原纖維水準表現為在濃度上等同於單體水準，且未考慮基原纖維之大小。藉由用單體結合之  $IC_{50}$  值除以 PF 結合之  $IC_{50}$  值來計算倍數選擇性。

【0010】圖 3 顯示使用 Biacore SPR，與 mAb47 相比 BAN0805 之結合及選擇性。mAb47 及 BAN0805 之  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維的  $K_D$  值相似，顯示 mAb47 之修飾不影響與  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維之較強結合，證實了抑制 ELISA 的結果。由使用 SPR 量測之  $K_D$  值可知，BAN0805 及 mAb47 針對 PF 相較於單體分別具有 110,000 倍及 18,000 倍的選擇性。顯示 Biacore 8K 上 mAb47 及 BAN0805 SPR 量測結果之代表性感測器圖譜。

【0011】圖 4 顯示使用抑制 ELISA 之 BAN0805 (此處稱為 hu47-IgG4) 與  $\alpha$ -突觸核蛋白單體、 $\beta$ -突觸核蛋白單體、 $\gamma$ -突觸核蛋白單體及  $A\beta$ -基原纖維之交叉反應性。結果顯示與  $\beta$ -突觸核蛋白單體或  $\gamma$ -突觸核蛋白單體或  $A\beta$ -基原纖維無可偵測之結合。

### 【實施方式】

【0012】本揭示內容係關於對人類  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維具有高親和力且對  $\alpha$ -突觸核蛋白單體具有低親和力之抗體。

【0013】如本文所揭示，本揭示內容係關於以下實施例。

【0014】實施例 1. 一種抗體，其包含有包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之輕鏈。

【0015】 實施例 2.如實施例 1 之抗體，其中該抗體為 IgG 同型。

【0016】 實施例 3.如實施例 1 之抗體，其中該抗體為 IgG4 同型。

【0017】 實施例 4.如實施例 1 至 3 中任一項之抗體，其中該抗體與基原纖維形式之  $\alpha$ -突觸核蛋白之結合的  $K_D$  值，比與單體形式之  $\alpha$ -突觸核蛋白之結合的  $K_D$  值小至少 110,000 倍。

【0018】 實施例 5.如實施例 1 至 3 中任一項之抗體，其中該抗體具有與至多 18pM 的基原纖維形式之  $\alpha$ -突觸核蛋白結合的  $K_D$  值以及與具有至少 2200nM 的單體形式的  $\alpha$ -突觸核蛋白結合的  $K_D$  值。

【0019】 實施例 6.如實施例 4 或 5 中任一項之抗體，其中該抗體之用於結合  $\alpha$ -突觸核蛋白之基原纖維形式的  $K_D$  值及該抗體之用於結合  $\alpha$ -突觸核蛋白之單體形式的  $K_D$  值係藉由 SPR 量測。

【0020】 實施例 7.一種抗體，其包含有包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列之輕鏈。

【0021】 實施例 8.如實施例 7 之抗體，其中該抗體包含兩條重鏈及兩條輕鏈。

【0022】 實施例 9.一種核酸，其編碼包含選自由 SEQ ID NO: 1 至 4 組成之群組之胺基酸序列的多肽。

【0023】 實施例 10.如實施例 9 之核酸，其包含選自由 SEQ ID NO: 11 至 14 及 17 至 20 組成之群組之序列。

【0024】 實施例 11.一或多種核酸，其編碼如實施例 1 至 8 中任一項之抗體。

【0025】 實施例 12.如實施例 11 之一或多種核酸，其中  
(a) 該一或多種核酸包含 SEQ ID NO: 11 及 12 之序列，

- (b) 該一或多種核酸包含 SEQ ID NO: 13 及 14 之序列，
- (c) 該一或多種核酸包含 SEQ ID NO: 17 及 18 之序列，或
- (d) 該一或多種核酸包含 SEQ ID NO: 19 及 20 之序列。

【0026】實施例 13.一或多種載體，其包含如實施例 9、10、11 或 12 中任一項之一或多種核酸。

【0027】實施例 14.一種宿主細胞，其包含如實施例 9 至 12 中任一項之一或多種核酸。

【0028】實施例 15.一種宿主細胞，其包含如實施例 13 之一或多種載體。

【0029】實施例 16.一種宿主細胞，其表現如實施例 1 至 8 中任一項之抗體。

【0030】實施例 17.一種組合物，其包含至少一種如實施例 1 至 8 中任一項之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【0031】在一個態樣中，本揭示內容係關於一種抗體，該抗體對人類  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維具有高親和力且對  $\alpha$ -突觸核蛋白單體具有低親和力，且包含有包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈。

【0032】在一個實施例中，本文所提供之抗體包含有包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈。

【0033】在一個實施例中，本文所提供之抗體包含有包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，本文所提供之抗體包含兩條重鏈及兩條輕鏈。

【0034】在一個實施例中，本揭示內容所描述之抗體為 IgG 同型，特別為人類 IgG 同型。在另一個實施例中，抗體為 IgG4 同型。

【0035】 在本揭示內容中，對人類  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維之高親和力係指對人類  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維之解離常數  $K_D$  小於  $10^{-7}$  M。因此，在一個實施例中，本揭示內容所描述之抗體具有對人類  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維小於  $10^{-8}$  M、 $10^{-9}$  M、 $10^{-10}$  M、 $10^{-11}$  M 或  $10^{-12}$  M 之  $K_D$ 。在具體實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO: 1 中所闡述之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 2 中所闡述之胺基酸序列的輕鏈，且對人類  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維之  $K_D$  為 11.2 pM 至 25.8 pM。

【0036】 在另一實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈，且對人類  $\alpha$ -突觸核蛋白單體具有低親和力。例如，本揭示內容中描述的抗體用於結合  $\alpha$ -突觸核蛋白之單體形式的  $K_D$  為至少 1500 nM、至少 1600 nM、至少 1700 nM、至少 1800 nM、至少 1900 nM、至少 2000 nM、至少 2100 nM、至少 2200 nM、至少 2300 nM、至少 2400 nM、至少 2500 nM、至少 2600 nM、至少 2700 nM、至少 2800 nM、至少 2900 nM 或至少 3000 nM。在具體實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO: 1 中所闡述之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 2 中所闡述之胺基酸序列的輕鏈，且對人類  $\alpha$ -突觸核蛋白單體之  $K_D$  為 1650 nM 至 2730 nM。

【0037】 在一個實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈，且與單體  $\alpha$ -突觸核蛋白相比，對人類  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維之選擇性大於 80,000 倍、大於 90,000 倍、大於 100,000 倍、大於 110,000 倍或大於 120,000 倍。在具體實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的重鏈及包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的輕鏈，且人類  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維相較於單體  $\alpha$ -突觸核蛋白具有 64,000 倍至 244,000 倍的選擇性。

【0038】 在一個實施例中，此等結合親和力係使用抑制 ELISA 進行量測，

例如，如實施例 3 中所描述。在另一實施例中，此等結合親和力係藉由表面電漿子共振（SPR）進行量測，例如，如實施例 3 中所描述。

【0039】在另一態樣中，本文提供一種核酸，其編碼至少一種包含選自由 SEQ ID NO: 1-4 組成之群組之胺基酸序列的多肽。該核酸可為 DNA 或 RNA。核酸可包含選自由 SEQ ID NO: 11-14 及 17-20 組成之群組的序列。

【0040】在另一態樣中，本文提供一或多種編碼本發明抗體之核酸。在一個實施例中，一或多種核酸包含 SEQ ID NO: 11 及 12 之序列。在另一實施例中，一或多種核酸包含 SEQ ID NO: 13 及 14 之序列。在一個實施例中，一或多種核酸包含 SEQ ID NO: 17 及 18 之序列。在一個實施例中，一或多種核酸包含 SEQ ID NO: 19 及 20 之序列。

【0041】在另一態樣中，本文提供包含核酸之載體，該核酸編碼至少一種包含選自由 SEQ ID NO: 1-4 組成之群組之胺基酸序列的多肽。此類載體包括但不限於選殖載體或表現載體。在一個態樣中，提供一或多種編碼本發明抗體之載體。在一個實施例中，一或多種載體包含 SEQ ID No: 11 及 12 之序列。在另一實施例中，一或多種載體包含 SEQ ID No: 13 及 14 之序列。在一個實施例中，一或多種載體包含 SEQ ID No: 17 及 18 之序列。在一個實施例中，一或多個載體包含 SEQ ID No: 19 及 20 之序列。

【0042】在另一態樣中，本文提供包含核酸之宿主細胞，該核酸編碼至少一種包含選自由 SEQ ID NO: 1-4 組成之群組之胺基酸序列的多肽。在一個實施例中，宿主細胞包含編碼本發明抗體之一或多種核酸。本文所描述之宿主細胞可為哺乳動物細胞，諸如 B 細胞、融合瘤或 CHO 細胞。在一個實施例中，本文所描述之宿主細胞為人類細胞。

【0043】在另一態樣中，本文提供包含本發明抗體及醫藥學上可接受之賦

形劑之組合物。

## 實例

### 實例 1-產生抗體候選物

【0044】 mAb47 之初始變異體係藉由將 mAb47 CDR 直接移植到人類構架序列上，且在不同位置對小鼠殘基進行回復突變而產生的。初始變異體均未顯示對  $\alpha$ -突觸核蛋白之所需結合特性。因此，構建且分析新模型以發現產生新變異體之更多可能的突變。

【0045】 在改進 mAb47 的第二次嘗試中，檢查來自所測定 CDR 的與標靶及殘基在 4Å 處下相互作用的不大可能殘基。產生具有 SEQ ID NO: 3 中所闡述之重鏈序列及 SEQ ID NO: 4 中所闡述之輕鏈序列的抗體變異體且將其命名為 BAN0805。發現回復突變 V71K 及 R94K 雖然同時存在於 BAN0805 中，但對此等抗體之結合力至關重要，因為其在其他變異體中之移除已導致結合損失。

【0046】 由於 BAN0805 比可比變異體少一個回復突變，且顯示出對基原纖維之結合及選擇性超過單體物種，因此選擇 BAN0805 作為主要候選物。

### 實例 2-抗體候選物之表徵

【0047】 為了確定熱穩定性，將抗體置於較高溫度下 10 分鐘，冷卻至 4°C 且在各候選物之 EC<sub>80</sub> 濃度（通常為 5 ng/mL-50 ng/mL）下用於 ELISA 分析。BAN0805 為穩定的，在高達 75°C 時仍保持其與  $\alpha$ -突觸核蛋白之結合能力，隨後則開始下降，而嵌合小鼠抗體 c47 或 cmAb47（結合人類 IgG4 及 mAb47 可變區的嵌合體）之結合在 5°C 左右較早急劇下降。

【0048】 為測定抗體之解鏈溫度，在熱位移測定中針對 BAN0805 測試

cmAb47。解鏈溫度資料指示 BAN0805 之  $T_m$  經計算為  $65^{\circ}\text{C}$ - $65.4^{\circ}\text{C}$ ，低於  $70^{\circ}\text{C}$  下之嵌合體。

【0049】此外，將  $1\text{ mg/mL}$  之純化樣品以  $0.4\text{ mL/min}$  注入至 HPLC 系統中的尺寸排阻管柱中，且藉由多角度光散射進行分析以測定絕對莫耳質量且檢查聚集。資料表明 BAN0805 不存在聚集問題。BAN0805 為單分散的 ( $M_w/M_n < 1.05$ )。質量回收率為  $100\%$  (計算質量相對於注入質量)，其指示蛋白質回收率良好。

【0050】使用大量純化人類多株 IgG 之交叉相互作用層析法為一種用於監測非特異性蛋白質-蛋白質相互作用之技術，且可用於區分可溶性及不溶性抗體。升高之保留指數 ( $k'$ ) 指示自相互作用傾向及低溶解性。BAN0805 顯示出  $0.025$  之保留指數，其低於 cmAb47 的  $0.035$ ，指示非特異性相互作用之傾向較低且溶解性良好。

【0051】對於冷凍/解凍應力分析，將  $1\text{ mg/mL}$  之純化候選抗體樣品在  $-80^{\circ}\text{C}$  下經歷 15 分鐘之 10 個循環，隨後在室溫下解凍 15 分鐘。對於熱誘導之應力分析，將  $1\text{ mg/mL}$  之純化候選抗體樣品暴露於 a)  $4^{\circ}\text{C}$ 、b)  $25^{\circ}\text{C}$ 、c)  $37^{\circ}\text{C}$  及 d)  $50^{\circ}\text{C}$  之溫度下兩週。隨後藉由 SEC-MALS 分析樣品以檢查聚集。資料表明，凍融循環及熱應力不會導致 BAN0805 中之聚集。參見圖 1。

【0052】按照 IMGT CDR 定義 DomainGapAlign 工具分析 BAN0805 且將其與最接近生殖系 (HK 之 IGVH4-59\*03/IGHJ3\*01 及 KA 之 IGVK2-28\*01/IGKJ2\*02) 進行比較。對於輕鏈而言，與人類生殖系之總體一致性為  $86.5\%$ ，高於對於此分析而言認為其人類化之  $85\%$  截斷值。對於重鏈，在移植 CDR 且引入兩個小鼠回復突變之後，與人類生殖系之一致性百分比僅下降至  $81\%$  以下。此可能為由於 IMGT CDR2 比此處使用的 Kabat 定義短得多，其導致構架 3

開始時插入較高數目之小鼠殘基。

### 實例 3-BAN0805 與人類 $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維之選擇性結合

【0053】 BAN0805 對人類  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維之結合選擇性藉由抑制 ELISA 及表面電漿子共振 (SPR) 來量測。

【0054】 對於 mAb47 及 BAN0805， $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維之  $IC_{50}$  值極其相似，分別為 2.7 nM 及 2.2 nM，其顯示在人類化後與基原纖維之結合特徵沒有改變。相比之下，與  $\alpha$ -突觸核蛋白單體之結合確實發生變化，導致 BAN0805 與  $\alpha$ -突觸核蛋白單體之結合強度降低。此產生與 mAb47 (340 倍) 相比，對於 BAN0805 的  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維相較於單體具有良好的選擇性 (910 倍)。參見圖 2。

【0055】 然而，由於檢測限制，不可能進一步降低抗體濃度以使得有可能檢測甚至更低之  $IC_{50}$  值且因此接近「真正」 $IC_{50}$  值。因此，現有之  $IC_{50}$  值為根據已用於所有 mAb47 及 BAN0805 批次之抑制 ELISA 的當前程序所獲得，且認為基原纖維之  $IC_{50}$  值可能被過高估計 (亦即結合強度可能被低估)。使用描述於下文中之 SPR 獲得更精確之結合且因此獲得選擇性。

【0056】 mAb47 及 BAN0805 之結合選擇性藉由使用 Biacore 8K 儀器 (GE Healthcare) 之 SPR 確定。歸因於由標靶抗原之複雜性以及抗體之明顯親合力依賴性引起之可行性問題，使用不同分析設置分別評估  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維及單體結合。為了量測與單體的結合，芯片分別塗佈有針對 mAb47 及 BAN0805 之抗小鼠或抗人類抗體。接著在表面上捕捉 0.25  $\mu$ g/ml-1.5  $\mu$ g/ml mAb47 或 BAN0805，隨後進行 5 倍稀釋之單循環動力學注入  $\alpha$ -突觸核蛋白單體。為了量測與基原纖維 (PF) 之結合，用 0.5  $\mu$ g/ml PF 塗佈芯片，且使用單循環動力學注

入 2 倍稀釋的 mAb47 或 BAN0805。mAb47 及 BAN0805 之代表性感測器圖譜顯示於圖 3 中。

【0057】 mAb47 及 BAN0805 之  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維的  $K_D$  值相似，顯示 mAb47 之修飾不影響與  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維之較強結合（表 1），證實了抑制 ELISA 的結果。然而， $K_D$  值在 pM 範圍內，證實了抑制 ELISA 之上述侷限性。重要地，藉由 SPR 證實，與 mAb47 相比，BAN0805 對  $\alpha$ -突觸核蛋白單體之親和力降低。由使用 SPR 量測之  $K_D$  值可知，BAN0805 與 mAb47 針對 PF 相較於單體分別具有 110,000 倍及 18,000 倍的選擇性。針對 mAb47 及 BAN0805 之對  $\alpha$ -突觸核蛋白單體及基原纖維的平均  $K_D$  值顯示於表 1 中。

表 1.藉由 Biacore SPR，針對 mAb47 及 BAN0805 用於與  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維（PF）及單體（M）之結合的  $K_D$  值。

| 抗體      | $\alpha$ -突觸核蛋白 PF<br>$K_D$ (pM) | $\alpha$ -突觸核蛋白單體<br>$K_D$ (nM) | 選擇性 PF 與單體 $\alpha$ -突觸核蛋白 (倍數) |
|---------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| BAN0805 | 18.5±7.3 (n=27)                  | 2190±540 (n=59)                 | 110000                          |
| mAb47   | 16.8±8.0 (n=18)                  | 307±35 (n=23)                   | 18000                           |

資料呈現為平均值±標準偏差 (n=實驗數目)

$K_D$ ：解離常數

【0058】 使用直接 ELISA（其中密集塗佈模擬所塗佈蛋白質之聚集形式）以及抑制 ELISA 測試同源蛋白質（諸如  $\beta$ -突觸核蛋白單體或  $\gamma$ -突觸核蛋白）與其他易於聚集的蛋白質（如  $A\beta$ ）之交叉反應性。此處，藉由抑制 ELISA 並列分析 mAb47 及 BAN0805 之交叉反應性。用作為抗原之  $\beta$ -突觸核蛋白單體、 $\gamma$ -突觸核蛋白單體及  $A\beta$ -基原纖維進行抑制 ELISA。結果指示 BAN0805 與  $\beta$ -突觸核蛋白單體或  $\gamma$ -突觸核蛋白單體或  $A\beta$ -基原纖維無可偵測之結合。在抑制 ELISA 中針對  $\beta$ -突觸核蛋白單體或  $\gamma$ -突觸核蛋白之代表性 BAN0805 交叉反應性測試顯示於圖 4 中。資料呈現於表 2 中。

表 2.mAb47 及 BAN0805 對  $\beta$ -突觸核蛋白單體、 $\gamma$ -突觸核蛋白單體及  $\beta$ -基原纖維之交叉反應性。

| 抗體      | $\beta$ -突觸核蛋白單體<br>( $>14\text{ }\mu\text{M}$ ) | $\gamma$ -突觸核蛋白單體<br>( $>14\text{ }\mu\text{M}$ ) | A $\beta$ -原纖維<br>( $>5\text{ }\mu\text{M}$ ) |
|---------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| BAN0805 | n.b.                                             | n.b.                                              | n.b.                                          |
| mAb47   | n.b.                                             | n.b.                                              | n.b.                                          |

n.b.=無結合

【0059】抑制 ELISA 及表面電漿子共振（SPR）Biacore 資料之結果均顯示，與 mAb47 相比，BAN0805 對  $\alpha$ -突觸核蛋白單體之親和力降低，表明與 mAb47 相比，BAN0805 具有更好之選擇性。此外，在 BAN0805 之測試濃度（高達  $\mu\text{M}$  範圍）下，未觀察到與  $\beta$ -突觸核蛋白單體或  $\gamma$ -突觸核蛋白單體或 A $\beta$ -基原纖維的結合。

【0060】因此，本揭示內容係關於一種抗體，其對  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維具有高親和力且對  $\alpha$ -突觸核蛋白單體具有低親和力，且與鼠類 mAb47 相比具有以下特徵：

【0061】（1）與單體相比，BAN0805 與  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維之結合更強；

【0062】（2）抑制 ELISA 及 SPR Biacore 資料顯示，與 BAN0805 相比，mAb47 之  $\alpha$ -突觸核蛋白單體結合較強，從而當比較  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維與單體結合比率時，BAN0805 具有比 mAb47 更好的選擇性（即，與 mAb47 相比，BAN0805 與非所需之單體  $\alpha$ -突觸核蛋白靶標結合的趨勢較低）；及

【0063】（3）在 BAN0805 之測試濃度（高達  $\mu\text{M}$  範圍）下，未觀察到與  $\beta$ -突觸核蛋白單體及  $\gamma$ -突觸核蛋白單體或 A $\beta$ -基原纖維的結合。

實例 4-產生 BAN0805

【0064】 為產生 BAN0805，合成編碼 BAN0805 VH (SEQ ID NO: 13) 及 VL (SEQ ID NO: 14) (包括信號肽) 之最佳化 DNA 序列且分別選殖至 GS 載體 pXC-IgG4Pro (deltaK) 及 pXC-κ (Lonza) 中。接著使用所得 HC 及 LC SGV 產生含有 HC 及 LC 基因兩者之雙基因載體 (DGV)。編碼 BAN0805 重鏈 (HC) 及輕鏈 (LC) 之最佳化 DNA 序列分別闡述於 SEQ ID NO: 11 及 12 中。編碼 BAN0805 重鏈可變區 (VH) 及輕鏈可變區 (VL) 之最佳化 DNA 序列分別闡述於 SEQ ID NO: 13 及 14 中。SEQ ID NO: 11-14 全部包括編碼信號肽之核苷酸序列 (參見表 3B)。對應於 BAN0805 HC、LC、VH 及 VL (不包括信號肽) 之胺基酸序列的核苷酸序列分別闡述於 SEQ ID NO: 17、18、19 及 20 中。BAN0805 之 CDR 序列列於表 3A 中。根據 Chothia 命名法之重鏈 CDR (VH-CDR) 1-3 之胺基酸序列分別闡述於 SEQ ID NO: 5、6 及 7 中。根據 Kabat 命名法之重鏈 CDR (VH-CDR) 1-3 之胺基酸序列分別闡述於 SEQ ID NO: 15、16 及 7 中。根據 Chothia 及 Kabat 命名法之重鏈 CDR (VH-CDR-3) 之胺基酸序列相同且闡述於 SEQ ID NO: 7 中。根據 Chothia 及 Kabat 命名法之輕鏈 CDR (VL-CDR) 1-3 之胺基酸序列相同且分別闡述於 SEQ ID NO: 8、9 及 10 中。

【0065】 所得 DGV 稱為 pBAN0805/DGV，接著暫時轉染至 CHOK1SV GS-KO 細胞，且在引起組裝抗體分泌之條件下進行培養。接著藉由蛋白 A 親和力層析法純化所分泌之抗體。

表 3.序列表

A. BAN0805

VH :

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTSYGVHWIRQPPGKGLEWIG

VIWRGGSTDYSAAFMSRLTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKLLRS

VGGFADWGQGTMTVTSS (SEQ ID NO: 1)

VL :

DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQTIVHNNGNTYLEWYLQKPGQSP  
QLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPVF  
TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 2)

重鏈

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSYGVHWIRQPPGKGLEWIG  
VIWRGGSTDYSAAFMSRLTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKLLRS  
VGGFADWGQGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE  
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK  
PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV  
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD  
WLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS  
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW  
QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGL (SEQ ID NO: 3)

輕鏈

DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQTIVHNNGNTYLEWYLQKPGQSP  
QLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHPVF  
TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK  
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL  
SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 4)

CDR

- VH-CDR-1 (Chothia): GFSLTSYGVH (SEQ ID NO: 5)
- VH-CDR-1 (Kabat): SYGVH (SEQ ID NO: 15)
- VH-CDR-2 (Chothia): VIWRGGSTDYSAAF (SEQ ID NO: 6)
- VH-CDR-2 (Kabat): VIWRGGSTDYSAAFMS (SEQ ID NO: 16)
- VH-CDR-3 (Kabat/Chothia): LLRSVGGFAD (SEQ ID NO: 7)
- VL-CDR-1 (Kabat/Chothia): RSSQTIVHNNGNTYLE (SEQ ID NO: 8)
- VL-CDR-2 (Kabat/Chothia): KVSNRFS (SEQ ID NO: 9)
- VL-CDR-3 (Kabat/Chothia): FQGSHPVFT (SEQ ID NO: 10)

【0066】 表 3A 根據 Chothia 命名法將帶下劃線之序列列舉為 CDR 序列且根據 Kabat 命名法將粗體序列列舉為 CDR 序列。CDR1、CDR2 及 CDR3 以自左（N 端）至右（C 端）之外觀的標準順序顯示。

**B.編碼 BAN0805 重鏈及輕鏈之核苷酸序列**  
**具有信號序列（SEQ ID NO: 11）之 BAN0805 HC 基因**

ATGGAATGGTCCTGGGTGTTCTTCCTGTCCGTGACCACCGGC  
GTGCACTCTCAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCC  
TTCCGAAACACTGTCTCTGACCTGCACCGTGTCCGGCTTCTCCCTGACATC  
TTATGGGGTGCACTGGATCAGACAGCCTCCAGGCAAAGGCCTGGAATGGA  
TCGGAGTGATTTGGAGAGGCGGCTCCACCGATTACTCCGCCGCCTTCATGT  
CCCGGCTGACCATCTCTAAGGACACCTCCAAGAACCAGGTGTCCCTGAAG  
CTGTCCTCTGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTG  
CTGAGATCTGTTCGGCGGCTTTGCTGATTGGGGCCAGGGCACAATGGTCAC  
CGTGTCTAGCGCTTCTACAAAGGGCCCAAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTG  
CTCCAGAAGCACCAAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAG

[illegible]

具有信號序列 (SEQ ID NO: 12) 之 BAN0805 LC 基因

ATGTCTGTGCCTACACAGGTTCTGGGACTGCTGCTGTGGCTGAC  
CGACGCCAGATGCGACATCGTGATGACCCAGTCTCCACTGAGCCTGCCTGT  
GACACCTGGCGAGCCTGCTTCCATCTCCTGCAGATCCTCTCAGACCATCGT  
GCACAACAACGGCAACACCTACCTGGAATGGTATCTGCAGAAGCCCGGCC

AGTCTCCTCAGCTGCTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTCTCTGGCGTGC  
CCGACAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCT  
CCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCTTCCAAGGCTCT  
CACGTGCCCTTCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTAC  
GGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGA  
AGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTCTACCCCAGG  
GAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA  
GCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCT  
GAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTG  
TACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAG  
CTTCAACAGGGGCGAGTGCT*GATGA*

具有信號序列（SEQ ID NO: 13）之 **BAN0805 VH** 基因

ATGGAATGGTCCTGGGTGTTCTTCTCCTGTCCGTGACCACCGGC  
GTGCACTCTCAGGTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCC  
TTCCGAAACACTGTCTCTGACCTGCACCGTGTCCGGCTTCTCCCTGACATC  
TTATGGGGTGCACTGGATCAGACAGCCTCCAGGCAAAGGCCTGGAATGGA  
TCGGAGTGATTTGGAGAGGCGGCTCCACCGATTACTCCGCCGCCTTCATGT  
CCCGGCTGACCATCTCTAAGGACACCTCCAAGAACCAGGTGTCCCTGAAG  
CTGTCCTCTGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTG  
CTGAGATCTGTCTGGCGGCTTTGCTGATTGGGGCCAGGGCACAATGGTCAC  
CGTGTCTAGCGC

具有信號序列（SEQ ID NO: 14）之 **BAN0805 VL** 基因

ATGTCTGTGCCTACACAGGTTCTGGGACTGCTGCTGCTGTGGCTGAC

CGACGCCAGATGCGACATCGTGATGACCCAGTCTCCACTGAGCCTGCCTGT  
GACACCTGGCGAGCCTGCTTCCATCTCCTGCAGATCCTCTCAGACCATCGT  
GCACAACAACGGCAACACCTACCTGGAATGGTATCTGCAGAAGCCCGGCC  
AGTCTCCTCAGCTGCTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTCTCTGGCGTGC  
CCGACAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCT  
CCAGAGTGGAAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCTTCCAAGGCTCT  
CACGTGCCCTTCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG

**BAN0805 HC 基因 (SEQ ID NO: 17)**

CAGG TTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGA  
AACACTGTCTCTGACCTGCACCGTGTCCGGCTTCTCCCTGACATCTTATGG  
GGTGC ACTGGATCAGACAGCCTCCAGGCCAAAGGCCTGGAATGGATCGGAG  
TGATTTGGAGAGGCGGCTCCACCGATTACTCCGCCGCCTTCATGTCCCGGC  
TGACCATCTCTAAGGACACCTCCAAGAACCAGGTGTCCCTGAAGCTGTCC  
TCTGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTGCTGAGA  
TCTGT CGGCGGCTTTGCTGATTGGGGCCAGGGCACAATGGTCACCGTGTCT  
AGCGCTTCTACAAAGGGCCCAAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAG  
AAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTAC  
TTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGG  
CGTGCAACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGA  
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACAC  
CTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTG  
GAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCCTGCCAGCCCCCGAGTTCCT  
GGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGA

TGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAG  
GAGGACCCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC  
ACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAAACAGCACCTACCG  
GGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAG  
AGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAG  
ACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCT  
GCCACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTC  
TGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC  
GGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCG  
ACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGG  
CAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA  
CCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGGCTGA

**BAN0805 LC 基因 (SEQ ID NO: 18)**

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCACTGAGCCTGCCTGTGACACCTGG  
CGAGCCTGCTTCCATCTCCTGCAGATCCTCTCAGACCATCGTGCACAACAA  
CGGCAACACCTACCTGGAATGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCTCCTC  
AGCTGCTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTCTCTGGCGTGCCCGACAGAT  
TTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCAGAGTGG  
AAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCTTCCAAGGCTCTCACGTGCCC  
TTCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGC  
TCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA  
CCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCAGGGAGGCCAAG  
GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA

GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCAC  
CCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTG  
AGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAG  
GGGCGAGTGCTGA

**BAN0805 VH 基因** (SEQ ID NO: 19)

CAGGTTTCAGCTGCAAGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGCCTTCCGA  
AACACTGTCTCTGACCTGCACCGTGTCCGGCTTCTCCCTGACATCTTATGG  
GGTGCACCTGGATCAGACAGCCTCCAGGCAAAGGCCTGGAATGGATCGGAG  
TGATTTGGAGAGGCGGCTCCACCGATTACTCCGCCGCCTTCATGTCCCGGC  
TGACCATCTCTAAGGACACCTCCAAGAACCAGGTGTCCCTGAAGCTGTCC  
TCTGTGACCGCTGCTGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCAAGCTGCTGAGA  
TCTGTTCGGCGGCTTTGCTGATTGGGGCCAGGGCACAATGGTTCACCGTGTCT  
AGCGC

**BAN0805 VL 基因** (SEQ ID NO: 20)

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCACTGAGCCTGCCTGTGACACCTGG  
CGAGCCTGCTTCCATCTCCTGCAGATCCTCTCAGACCATCGTGCACAACAA  
CGGCAACACCTACCTGGAATGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCTCCTC  
AGCTGCTGATCTACAAGGTGTCCAACCGGTTCTCTGGCGTGCCCGACAGAT  
TTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCAGAGTGG  
AAGCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGCTTCCAAGGCTCTCACGTGCCC  
TTCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG

【0067】 編碼信號肽之序列帶下劃線。起始密碼子為粗體且終止密碼子為斜體。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 瑞典商生物極公司(BioArctic AB)

<120>  $\alpha$ -突觸核蛋白基原纖維結合抗體

<130> AVR-71925

<150> 63/071,150

<151> 2020-08-27

<150> 63/044,881

<151> 2020-06-26

<160> 20

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> BAN0805 VH

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu  
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Ala Ala Phe Met  
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu  
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

859095

Lys Leu Leu Arg Ser Val Gly Gly Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr  
100105110

Met Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 2  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> BAN0805 VL

<400> 2

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
151015

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Asn  
202530

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
354045

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
505560

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65707580

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
859095

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100105110

<210> 3

<211> 444  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> BAN0805重鏈

<400> 3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu  
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Ala Ala Phe Met  
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu  
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95

Lys Leu Leu Arg Ser Val Gly Gly Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly  
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 165 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 170 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 175 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 180 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 185 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 190 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ser | Leu | Gly | Thr | Lys | Thr | Tyr | Thr | Cys | Asn | Val | Asp | His | Lys | Pro | Ser |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 195 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 200 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 205 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Arg | Val | Glu | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 210 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 215 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 220 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Phe | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 225 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 230 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 235 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 240 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 245 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 250 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 255 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | Gln | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 260 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 265 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 270 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 275 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 280 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 285 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 290 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 295 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 300 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 305 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 310 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 315 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 320 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro | Ser | Ser | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 325 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 330 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 335 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 340 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 345 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 350 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gln | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 355 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 360 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 365 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440

<210> 4  
<211> 219  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> BAN0805輕鏈

<400> 4

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Asn  
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 5  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> BAN0805 VH-CDR-1 (Chothia)

<400> 5

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His  
1 5 10

<210> 6  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> BAN0805 VH-CDR-2 (Chothia)

<400> 6

Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Ala Ala Phe  
1 5 10

<210> 7  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> BAN0805 VH-CDR-3 (Kabat/Chothia)

<400> 7

Leu Leu Arg Ser Val Gly Gly Phe Ala Asp  
1 5 10

<210> 8  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> BAN0805 VL-CDR-1 (Kabat/Chothia)

<400> 8

Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu  
1 5 10 15

<210> 9  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> BAN0805 VL-CDR-2 (Kabat/Chothia)

<400> 9

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
1 5

<210> 10  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> BAN0805 VL-CDR-3 (Kabat/Chothia)

<400> 10

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr  
1 5

<210> 11  
<211> 1395  
<212> DNA  
<213> 人工

<220>  
<223> 具有信號序列之BAN0805 HC基因

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 11                                                           |     |
| atggaatggt cctgggtggt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactctcag  | 60  |
| gttcagctgc aagagctctgg ccctggcctg gtcaagcctt ccgaaacact gtctctgacc | 120 |
| tgcaccgtgt ccggcttctc cctgacatct tatggggtgc actggatcag acagcctcca  | 180 |
| ggcaaaggcc tggaatggat cggagtgatt tggagaggcg gctccaccga ttactccgcc  | 240 |
| gccttcatgt cccggctgac catctctaag gacacctcca agaaccaggt gtcctgaag   | 300 |
| ctgtcctctg tgaccgctgc tgataccgcc gtgtactact gtgccaagct gctgagatct  | 360 |
| gtcggcggct ttgctgattg gggccagggc acaatggtca ccgtgtctag cgcttctaca  | 420 |
| aagggcccaa gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc  | 480 |
| gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc  | 540 |
| ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac  | 600 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| agcctgagca gcgtagtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt  | 660  |
| aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gggtaggagag caagtacggc | 720  |
| ccacctgcc cccctgccc agcccccgag ttcttgggcg gaccagcgt gttcctgttc     | 780  |
| ccccccaagc ccaaggacac cctgatgac agcagaacct ccgaggtag ctgtgtggtg    | 840  |
| gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag  | 900  |
| gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg  | 960  |
| tcctgtctga ccgtgtctga ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc  | 1020 |
| tccaacaagg gcctgccaa cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct   | 1080 |
| agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccaggtg  | 1140 |
| tcctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc   | 1200 |
| aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc accccccag tgctggacag cgacggcagc   | 1260 |
| ttcttctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt   | 1320 |
| agctgtctcc tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca ccagaagag cctgagcctg   | 1380 |
| tcctgggct gatga                                                    | 1395 |

- <210> 12
- <211> 723
- <212> DNA
- <213> 人工

<220>  
<223> 具有信號序列之BAN0805 LC基因

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 12                                                          |     |
| atgtctgtgc ctacacaggt tctgggactg ctgctgtgt ggctgaccga cgccagatgc  | 60  |
| gacatcgtga tgaccagtc tccactgagc ctgcctgtga cacctggcga gcctgcttcc  | 120 |
| atctcctgca gatcctctca gaccatctg cacaacaacg gcaacaccta cctggaatgg  | 180 |
| tatctgcaga agcccggcca gtctcctcag ctgctgatct acaagggtgc caaccggttc | 240 |
| tctggcgtgc ccgacagatt ttccggtctt ggctctggca ccgacttcac cctgaagatc | 300 |
| tccagagtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactactgct tccaaggctc tcacgtgccc | 360 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| ttcacctttg gccagggcac caagctggaa atcaagcgta cggtgggccgc tcccagcgtg | 420 |
| ttcattcttc ccccaagcga cgagcagctg aagagcggca ccgccagcgt ggtgtgtctg  | 480 |
| ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag  | 540 |
| agcggcaaca gccaggagag cgtcaccgag caggacagca aggactccac ctacagcctg  | 600 |
| agcagcacc tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaagggtgta cgcctgtgag  | 660 |
| gtgaccacc agggcctgtc cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgtga    | 720 |
| tga                                                                | 723 |

<210> 13  
<211> 413  
<212> DNA  
<213> 人工

<220>  
<223> 具有信號序列之BAN0805 VH基因

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 13<br>atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactctcag | 60  |
| gttcagctgc aagagctctgg ccctggcctg gtcaagcctt ccgaaacact gtctctgacc            | 120 |
| tgcaccgtgt ccggcttctc cctgacatct tatggggtgc actggatcag acagcctcca             | 180 |
| ggcaaaggcc tggaatggat cggagtgatt tggagaggcg gctccaccga ttactccgcc             | 240 |
| gccttcatgt cccgctgac catctctaag gacacctcca agaaccaggt gtccctgaag              | 300 |
| ctgtcctctg tgaccgctgc tgataccgcc gtgtactact gtgccaagct gctgagatct             | 360 |
| gtcggcggt ttgctgattg gggccagggc acaatggtca ccgtgtctag cgc                     | 413 |

<210> 14  
<211> 396  
<212> DNA  
<213> 人工

<220>  
<223> 具有信號序列之BAN0805 VL基因

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| <400> 14<br>atgtctgtgc ctacacaggt tctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc | 60 |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gacatcgtga tgaccagtc tccactgagc ctgcctgtga cacctggcga gcctgcttcc   | 120 |
| atctcctgca gatcctctca gaccatcgtg cacaacaacg gcaacaccta cctggaatgg  | 180 |
| tatctgcaga agccccggcca gtctcctcag ctgctgatct acaagggtgc caaccggttc | 240 |
| tctggcgtgc ccgacagatt ttccggctct ggctctggca ccgacttcac cctgaagatc  | 300 |
| tccagagtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactactgct tccaaggctc tcacgtgccc  | 360 |
| ttcacctttg gccagggcac caagctggaa atcaag                            | 396 |

<210> 15  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> BAN0805 VH-CDR-1 (Kabat)

<400> 15

Ser Tyr Gly Val His  
1 5

<210> 16  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> BAN0805 VH-CDR-2 (Kabat)

<400> 16

Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Ala Ala Phe Met Ser  
1 5 10 15

<210> 17  
<211> 1335  
<212> DNA  
<213> 人工

<220>  
<223> BAN0805 HC基因

<400> 17

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| caggttcagc tgcaagagtc tggccctggc ctggtcaagc cticcgaac actgtctctg   | 60   |
| acctgcaccg tgtccggctt ctccctgaca tcttatgggg tgcactggat cagacagcct  | 120  |
| ccaggcaaag gcctggaatg gatcggagtg atttggagag gcggctccac cgattactcc  | 180  |
| gccgccttca tgtcccggtt gaccatctct aaggacacct ccaagaacca ggtgtccctg  | 240  |
| aagctgtcct ctgtgaccgc tgctgatacc gccgtgtact actgtgccaa gctgctgaga  | 300  |
| tctgtcggcg gctttgtga ttggggccag ggcacaatgg tcaccgtgtc tagcgcttct   | 360  |
| acaaagggcc caagcgtgtt ccccttggcc ccttgtcca gaagcaccag cgagagcaca   | 420  |
| gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac  | 480  |
| agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg  | 540  |
| tacagcctga gcagcgtggt gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccaa gacctacacc  | 600  |
| tgtaacgtgg accacaagcc cagcaacacc aagggtggaca agagggtgga gagcaagtac | 660  |
| ggcccacctt gccccccctg cccagcccc gagttcctgg gcggaccag cgtgttcttg    | 720  |
| ttccccccca agcccaagga caccctgatg atcagcagaa ccccgaggt gacctgtgtg   | 780  |
| gtggtggacg tgtcccagga ggaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg  | 840  |
| gaggtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggagcagt ttaacagcac ctaccgggtg  | 900  |
| gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgtaa   | 960  |
| gtctccaaca agggcctgcc aagcagcatc gaaaagacca tcagcaaggc caagggccag  | 1020 |
| cctagagagc cccaggtcta caccctgcca cccagccaag aggagatgac caagaaccag  | 1080 |
| gtgtccctga cctgtctggt gaagggttc taccgaagcg acatcgccgt ggagtgggag   | 1140 |
| agcaacggcc agcccagaa caactacaag accaccccc cagtgtctga cagcgacggc    | 1200 |
| agctttcttc tgtacagcag gctgaccgtg gacaagtcca gatggcagga gggcaacgtc  | 1260 |
| tttagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acaccagaa gagcctgagc   | 1320 |
| ctgtccctgg gctga                                                   | 1335 |

<210> 18  
<211> 660  
<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> BAN0805 LC基因

<400> 18

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gacatcgtga tgaccacagtc tccactgagc ctgcctgtga cacctggcga gcctgcttcc | 60  |
| atctcctgca gatcctctca gaccatcgtg cacaacaacg gcaacaccta cctggaatgg  | 120 |
| tatctgcaga agcccggcca gtctcctcag ctgctgatct acaagggtgc caaccggttc  | 180 |
| tctggcgtgc ccgacagatt ttccggctct ggctctggca ccgacttcac cctgaagatc  | 240 |
| tccagagtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactactgct tccaaggctc tcacgtgcc   | 300 |
| ttcacctttg gccagggcac caagctggaa atcaagcgta cggtaggcgc tcccagcgtg  | 360 |
| ttcatcttcc cccaagcga cgagcagctg aagagcggca ccgccagcgt ggtgtgtctg   | 420 |
| ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgcctgcag   | 480 |
| agcggcaaca gccaggagag cgtcaccgag caggacagca aggactccac ctacagcctg  | 540 |
| agcagcacc tgacctgag caaggccgac tacgagaagc acaagggtga cgcctgtgag    | 600 |
| gtgaccacc agggcctgtc cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgtga    | 660 |

<210> 19

<211> 356

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> BAN0805 VH基因

<400> 19

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| caggttcagc tgcaagagtc tggccctggc ctggtcaagc cttccgaaac actgtctctg | 60  |
| acctgcaccg tgtccggctt ctccctgaca tcttatgggg tgactggat cagacagcct  | 120 |
| ccaggcaaag gcctggaatg gatcggagtg atttgagag gcggctccac cgattactcc  | 180 |
| gccgccttca tgtcccggt gaccatctct aaggacacct ccaagaacca ggtgtccctg  | 240 |
| aagctgtcct ctgtgaccgc tgctgatacc gccgtgtact actgtgccaa gctgctgaga | 300 |
| tctgtcggcg gctttgtga ttggggccag ggcacaatgg tcaccgtgtc tagcgc      | 356 |

<210> 20  
<211> 336  
<212> DNA  
<213> 人工

<220>  
<223> BAN0805 VL基因

<400> 20  
gacatcgtga tgacccagtc tccactgagc ctgcctgtga cacctggcga gcctgcttcc 60  
  
atctcctgca gatccctctca gaccatcgtg cacaacaacg gcaacaccta cctggaatgg 120  
  
tatctgcaga agcccggcca gtctcctcag ctgctgatct acaagggtgc caaccggttc 180  
  
tctggcgtgc ccgacagatt ttccggctct ggctctggca ccgacttcac cctgaagatc 240  
  
tccagagtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactactgct tccaaggctc tcacgtgccc 300  
  
ttcacctttg gccagggcac caagctggaa atcaag 336

## 【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種結合至  $\alpha$ -突觸核蛋白( $\alpha$ -synuclein)之抗體，其包含：包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項 2】 如請求項 1 之抗體，其中該抗體為 IgG 同型。

【請求項 3】 如請求項 1 之抗體，其中該抗體為 IgG4 同型。

【請求項 4】 如請求項 1 至 3 中任一項之抗體，其中該抗體與基原纖維(protofibril)形式之  $\alpha$ -突觸核蛋白之結合的  $K_D$  值，比與單體形式之  $\alpha$ -突觸核蛋白之結合的  $K_D$  值小至少 110,000 倍。

【請求項 5】 如請求項 1 至 3 中任一項之抗體，其中該抗體具有與至多 18 pM 之基原纖維形式之  $\alpha$ -突觸核蛋白結合的  $K_D$  值以及與具有至少 2200 nM 之單體形式之  $\alpha$ -突觸核蛋白結合的  $K_D$  值。

【請求項 6】 如請求項 4 之抗體，其中該抗體之用於結合  $\alpha$ -突觸核蛋白之基原纖維形式的  $K_D$  值及該抗體之用於結合  $\alpha$ -突觸核蛋白之單體形式的  $K_D$  值係藉由 SPR 量測。

【請求項 7】 如請求項 5 之抗體，其中該抗體之用於結合  $\alpha$ -突觸核蛋白之基原纖維形式的  $K_D$  值及該抗體之用於結合  $\alpha$ -突觸核蛋白之單體形式的  $K_D$  值係藉由 SPR 量測。

【請求項 8】 如請求項 1 之抗體，其包含：包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列之重鏈及包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列之輕鏈。

【請求項 9】 如請求項 8 之抗體，其中該抗體包含兩條重鏈及兩條輕鏈。

【請求項 10】 一種或多種核酸，其編碼如請求項 1 至 9 中任一項之抗體。

【請求項 11】 如請求項 10 之核酸，其包含選自由 SEQ ID NO: 11 至 14 及 17 至 20 組成之群組之序列。

【請求項 12】 如請求項 11 之核酸，其中

- (a) 該一或多種核酸包含 SEQ ID NO: 11 及 12 之序列，
- (b) 該一或多種核酸包含 SEQ ID NO: 13 及 14 之序列，
- (c) 該一或多種核酸包含 SEQ ID NO: 17 及 18 之序列，或
- (d) 該一或多種核酸包含 SEQ ID NO: 19 及 20 之序列。

【請求項 13】 一種或多種載體，其包含如請求項 10 至 12 中任一項之核酸。

【請求項 14】 一種宿主細胞，其包含如請求項 10 至 12 中任一項之核酸。

【請求項 15】 一種宿主細胞，其包含如請求項 13 之一或多種載體。

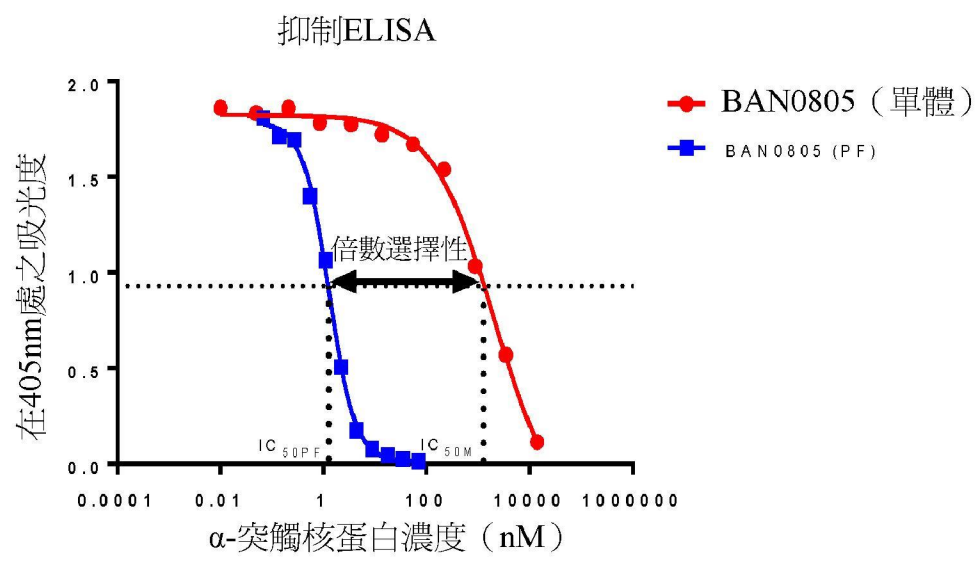
【請求項 16】 一種宿主細胞，其表現如請求項 1 至 9 中任一項之抗體。

【請求項 17】 一種組合物，其包含如請求項 1 至 9 中任一項之抗體，及醫藥學上可接受之載劑。

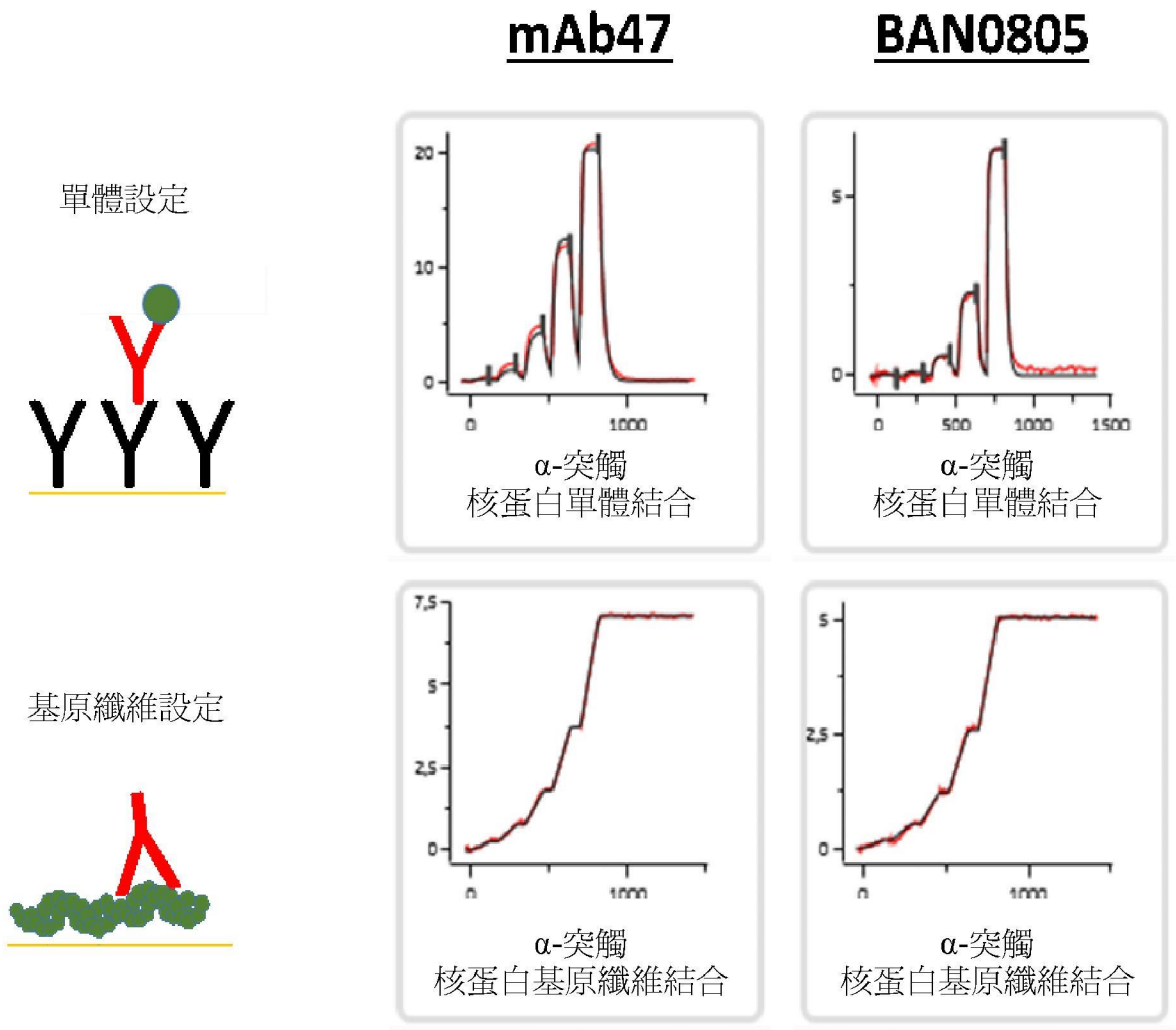
【發明圖式】

| 溫度應力：47HKKA                     | 主峰（單體）                                                |              |              |              |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| 溫度（℃）                           | 4                                                     | 25           | 37           | 50           |
| Mw (kDa)                        | 134.45                                                | 134.22       | 134.43       | 134.66       |
| (±)                             | 0.47                                                  | 0.32         | 0.44         | 0.30         |
| 可接受之多分散性（Mw/Mn）<br>(±)<br><1.05 | 1.00<br>0.00                                          | 1.00<br>0.00 | 1.00<br>0.00 | 1.00<br>0.00 |
| 可接受之質量分數（%）>95%                 | 100                                                   | 100          | 100          | 99.4         |
|                                 | 樣品（若>1個峰）                                             |              |              |              |
| 多分散性（Mw/Mn）<br>(±)              | n/a                                                   | n/a          | n/a          | 1.01<br>0.00 |
| 質量分數（%）                         | n/a                                                   | n/a          | n/a          | 100          |
| 註解                              | SEC-MALS分析顯示在50℃時有一些聚集，<br>但量可忽略（<5%）。所有樣品均通過溫度穩定性分析。 |              |              |              |

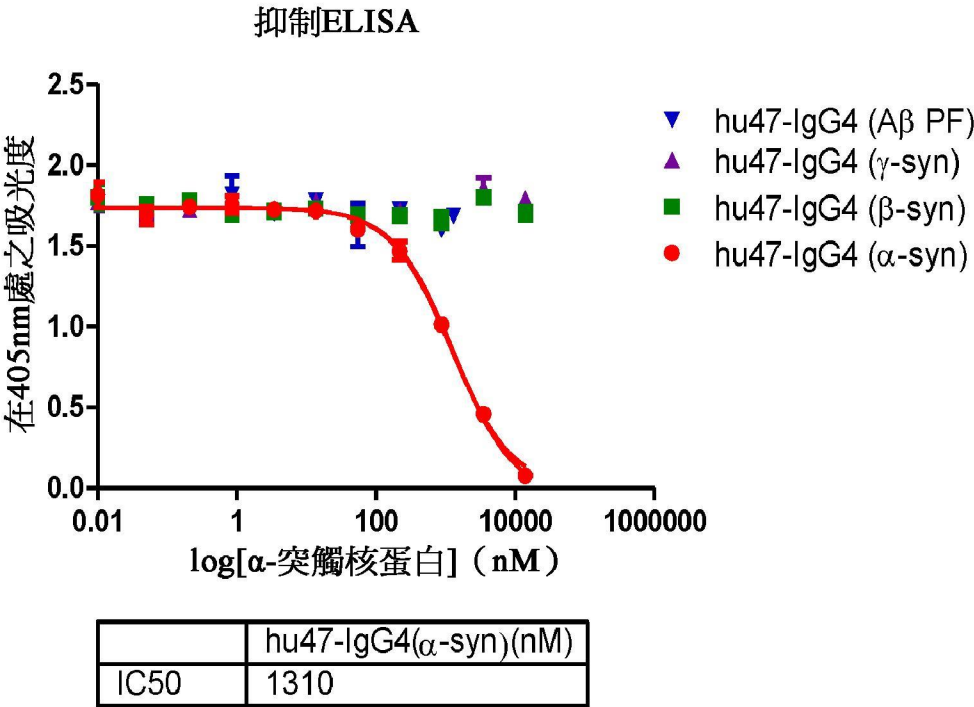
【圖1】



【圖2】



【圖3】



【圖4】