

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-509295

(P2012-509295A)

(43) 公表日 平成24年4月19日(2012.4.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 B 0 6 4
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C 0 8 4
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 5
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 D	4 H 0 4 5
C O 7 K 7/08 (2006.01)	C O 7 K 7/08 Z N A	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-536843 (P2011-536843)
 (86) (22) 出願日 平成21年11月17日 (2009.11.17)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年5月19日 (2011.5.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/065308
 (87) 国際公開番号 W02010/057882
 (87) 国際公開日 平成22年5月27日 (2010.5.27)
 (31) 優先権主張番号 102008037564.0
 (32) 優先日 平成20年11月19日 (2008.11.19)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 599000142
 フォルシュングスツェントルム ユーリッ
 ヒ ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
 クテル ハフツング
 Forschungszentrum J
 uelich GmbH
 ドイツ、52428 ユーリッヒ、ビル
 ヘルム-ヨーネン-シュトラッセ
 Wilhelm-Johnen-Stras
 sse, D-52428 Juelic
 h, Germany
 (74) 代理人 100099483
 弁理士 久野 琢也
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 D-ペプチドを有する抗-アミロイドβ-ペプチド抗体を製造するための組成物

(57) 【要約】

本発明は、治療薬としての使用のため及び/又は疾病の予防のためのDペプチド又は抗体を含有する組成物に関し、その際、a) Dペプチドは、アミロイドペプチドと相互に作用し、かつb) 抗体はa) からのDペプチドと結合し、かつさらにa) からのアミロイドペプチドと結合する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療薬として使用するため及び/又は疾病予防のための D - ペプチド又は抗体を含有する組成物において、

- a) D - ペプチドが、アミロイドペプチドと相互に作用し、かつ、
- b) 抗体が、a) からの D - ペプチド及び付加的に a) からのアミロイドペプチドと結合することを特徴とする、前記組成物。

【請求項 2】

D - ペプチドが、

- a) アミロイド - ペプチド - 部分フラグメントのレトロインベルソ型配列を含有し、かつ完全に D - アミノ酸から構成されているか、及び/又は
- b) アミロイド - ペプチド多量化ドメインと結合するか、及び/又は
- c) 配列番号 1 又は配列番号 2 を示す配列を含有し、かつ完全に D - アミノ酸から構成されているか、及び/又は
- d) 配列番号 1 又は配列番号 2 を示す配列を有する D - ペプチドを含有し、その際、配列番号 1 又は配列番号 2 を示す配列を有する D - ペプチドは、部分的に L - アミノ酸を含有しているか、及び/又は
- e) 配列番号 1 又は配列番号 2 と相同な配列を含有している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

抗体が、

- a) アミロイド - ペプチド又はアミロイド - ペプチド - 部分フラグメントのレトロインベルソ型配列と結合し、かつアミロイド - ペプチドと結合するか、及び/又は
- b) アミロイド - ペプチドの多量化ドメインと結合するか、及び/又は
- c) 配列番号 1 又は配列番号 2 に示す配列であるか、あるいはこれらと相同な配列と結合し、かつアミロイド - ペプチドと結合する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

動物又は動物細胞の免疫、動物細胞とミエローマ細胞との融合及び引き続いての抗体産生雑種細胞の選択及び培養によって得られ、かつ抗体を単離及び精製する、請求項 1 に記載の組成物を製造する方法。

【請求項 5】

アミロイド - ペプチド多量体を阻害するための、請求項 1 に記載の組成物の使用。

【請求項 6】

アルツハイマー氏病の予防及び/又は治療における、請求項 1 に記載の組成物の使用。

【請求項 7】

アルツハイマー氏病の治療薬として及び/又は疾病予防のための D - ペプチドを含有する、請求項 1 に記載の組成物の使用において、D - ペプチドが、

- a) アミロイド - ペプチド又はアミロイド - ペプチド - 部分フラグメントのレトロインベルソ型配列を含有し、かつ完全に D - アミノ酸から構成されているか、及び/又は
- b) アミロイド - ペプチド多量化ドメインと結合するか、及び/又は
- c) 配列番号 1 又は配列番号 2 を示す配列を含有し、かつ完全に D - アミノ酸から構成されているか、及び/又は
- d) 配列番号 1 又は配列番号 2 を示す配列を含有し、その際、配列番号 1 又は配列番号 2 を示す配列を含有する D - ペプチドが部分的に L - アミノ酸を含有しているか、及び/又は
- e) 配列番号 1 又は配列番号 2 と相同な配列を含有している、ことを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物の使用。

【請求項 8】

アルツハイマー氏病の治療薬として及び/又は疾病予防又は診断のための抗体を含有する請求項 1 に記載の組成物の使用において、抗体が、

- a) アミロイド - ペプチド又はアミロイド - ペプチド - 部分フラグメントのレトロイ

ンベルソ型配列と結合し、かつさらにアミロイド - ペプチドと結合するか、及び/又は
 b) アミロイド - ペプチドの多量化ドメインと結合するか、及び/又は
 c) 配列番号 1 又は配列番号 2 に示す配列であるか、あるいはこれらと相同な配列及びさらにアミロイド - ペプチドと結合する、請求項 1 に記載の組成物の使用。

【請求項 9】

アルツハイマー氏病の診断のため、バイオマーカーの検査又は定量化のため、あるいは、組織中、細胞中又は特別な細胞型を認識する際に含まれるバイオマーカーの局在化のための抗体を含有する、請求項 1 に記載の組成物の使用において、抗体が、

a) アミロイド - ペプチド又はアミロイド - ペプチド - 部分フラグメントのレトロインベルソ型配列と結合し、かつさらにアミロイド - ペプチドと結合するか、及び/又は
 b) アミロイド - ペプチドの多量化ドメインと結合するか、及び/又は
 c) 配列番号 1 又は配列番号 2 に示す配列であるか、あるいはこれらと相同な配列及びさらにアミロイド - ペプチドと結合する、請求項 1 に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、異常なタンパク質凝集又はタンパク質多量化に基づく疾病の治療の際に、治療薬として使用するための、D - ペプチド又は抗体を含有する組成物に関する。さらに本発明は、当該組成物を製造するための方法並びにその使用に関する。

【0002】

タンパク凝集性疾患並びにアミロイド変性は、共通の基準を含む臨床的状态の異なる群であり、この共通の基準は、多くの場合においてしかしながらこれに限定されるものではないが、
 - プリーツ構造の規則的なコンフォメーションにおけるそれぞれ特異的なタンパク質の細胞外（全身又は局所的）沈着である。このタンパク凝集性疾患又はタンパク質ミスフォールディング疾患（Proteinfehlfaltungserkrankungen）の群には、アルツハイマー氏病も含まれる。アルツハイマー氏病（ラテン名Morbus Alzheimer）は、神経変性疾患として65歳以上のヒトにおいて最も頻繁な形で生じる。病因論は、認知能力の低下により特徴付けられ、これは大抵、日常活動の減少、挙動不審及び神経精神的症状を伴う。患者は、進行した段階において古くからの知識を忘れ、もはや近親者についても認識しない。アルツハイマー診断後の平均余命は、統計学的には平均して約7年～10年である。

【0003】

Ferriらは、2005年に約2千4百万人のヒトが痴呆を患い、そのうち約60%がアルツハイマー氏病に帰するものであると示した（Ferriら、Lancet 366, Nr. 9503, 2005, S. 2112-7）。現在においてアルツハイマー氏病は最もよくみられる痴呆性疾患であり、今日に至るまで（Oktober 2008）因果関係の明確な治療法は確立されていない。

【0004】

最初の臨床的特徴前に早くも測定可能なアルツハイマー氏病の病理学的特徴は、プラークである（いわゆるアルツハイマーのフィブリル形成）。このタンパク凝塊は、大部分がミスフォールドされたアミロイド - ペプチド（A - ペプチド又はアミロイド - ペプチドとも呼称する）から構成され、かつ、アルツハイマー氏病患者の脳に沈着し（Walsh und Selkoe; 2007, Journal of Neurochemistry 101:1172-1184）、その結果、脳中のアミロイド - ペプチドの高められた蓄積が生じる。もっとも、アミロイド - ペプチドフィブリル形成はこのプロセスの最終段階を示すに過ぎず、これは、APP（アミロイド前駆タンパク質）からのアミロイド - ペプチドモノマーの分離により開始され、その後、神経毒性アミロイド - ペプチドオリゴマーを形成し、かつその後のアミロイド - ペプチドフィブリル形成でようやく終了する。

【0005】

アミロイド - ペプチドによる蓄積を回避するために、試験的治療法として、アミロイド - ペプチドフラグメントを免疫原として用いる能動免疫及び受動免疫がおこなわれて

いる。

【 0 0 0 6 】

試験的治療法は、アミロイド - ペプチド凝集の *in vitro* モデル、アミロイド - タンパク質産生細胞モデル、並びに脳中にアミロイド - ペプチド凝塊が形成されたトランスジェニックマウスモデルにおいて実施する。特に、能動免疫及び受動免疫は、アミロイド - ペプチド凝集のトランスジェニックマウスモデルにおける治療として実施する (Schenkら, Nature, 1999; Bardら, 2003)。能動免疫の最初の記載では、免疫原として完全長 L - アミロイド - ペプチドを使用し、かつアルツハイマー氏病のマウスモデル中で免疫の範囲内で、プラークのクリアランスをおこなった (Schenkら, Nature, 1999)。同様のマウスモデルにおいて、さらに受動免疫を成功させた。これに関して、アミロイド - ペプチド 1 - 1 1 の範囲内における N - 末端エピトープは、特に、アミロイド - ペプチドフィブリル形成の脳性クリアランスを効率よくおこなうと示されている (Bardら.; 2003, PNAS 100(4):2023-2028)。現在のところ、受動免疫、すなわち、抗体 / 抗体フラグメントを用いての 2 種の研究が、アルツハイマー氏病患者において実施されている (Brody 及び Holtzman; 2008, Annual Reviews in Neuroscience 31: 175-193)。

10

【 0 0 0 7 】

免疫は、動物試験において成功しているが、しかしながら、ヒトの場合の能動免疫は、T - 細胞介在型自己免疫応答又は自己免疫障害を招き、その際、患者の脳における生体特有の免疫系は、髄膜脳炎 (Meningoencephalitis) を発症させる (Brody 及び Holtzman; 2008, Annual Reviews in Neuroscience 31:175-193)。したがって、アミロイド - ペプチドフラグメントでの能動免疫は、現在のところ、ほとんど成功しないものと評価されている。

20

【 0 0 0 8 】

受動免疫治療のためのアミロイド - ペプチドに対する抗体は、Bardら (PNAS 100(4): 2023-2028)、Dodelら (2002; Ann Neurol 52:253-256) 及び2007年のGardbergら (PNAS 104(40):15659-15664) より、アミロイド - ペプチドのアミノ酸 1 ~ 8 に対するものが記載されている。

【 0 0 0 9 】

完全な (1 ~ 4 2) 線維性アミロイド - ペプチドを用いる老いたビーグル犬の免疫は、例えば Headらによっても記載されている (2008; The Journal of Neuroscience 28 (14): 35555-3566)。しかしながら、免疫原としてのアミロイド - ペプチドの使用に関して犬とヒトとの間の決定的な違いが存在し、それというのも、ヒトとくらべて犬においては障害となる自己免疫応答が生じないためである。

30

【 0 0 1 0 】

Cribbsら (1997; The Journal of Biological Chemistry 272(11): 7431-7436) は、アミロイド - ペプチドのメカニズムを研究し、かつこれに関して完全なアミロイド - ペプチド並びにその短い形 (アミノ酸 1 ~ 4 2 又は 2 5 ~ 3 5) の D - 及び L - 異性体を使用した。同様に立体特異性は、Eslerらにより試験された。Oserらは、変化したコンフォメーションを有するタンパク質 / プリオンの検出を、検出される標的 - タンパク質に応じた配列を使用して示した (US 2008/0171341 A1)。

40

【 0 0 1 1 】

Willboldら (WO 02/081505 A2) は、A s s - ペプチドと結合するアミノ酸配列を同定するためのファージディスプレイの実施を示す。Findeisら (US 6,689,752 B2) は、アミロイド - ペプチドの凝集における 3 ~ 5 個のアミノ酸から成る配列の影響を試験した。Cribbsらは、その結果から、神経毒性が立体異性特異的ではないことを推論した。しかしながらここでは免疫応答に関して試験されず、D - 異性体のわずかな免疫性が示された。

【 0 0 1 2 】

Geylisらは、健康なヒトから獲得した細胞系を記載し、この細胞系は、アミロイド - ペプチドのアミノ酸 1 ~ 1 6 と結合する抗体を産生するものであって、かつ受動免疫の際の使用が議論された。Leeら (2005; American Neurological Association 58:430-435)

50

により、この抗体とヒト血清について、これは、アミロイド - ペプチド免疫後に、髄膜脳炎にかかり、かつかかっていないことを比較した。この試験結果は、抗体が主にアミロイド - ペプチドのアミノ酸 1 ~ 8 に対するものであることを示す。

【 0 0 1 3 】

したがって本発明の課題は、タンパク質凝集性 / ミスフォールディング疾患の予防的処置又は治療の際の治療薬として使用するための組成物を提供することである。この組成物は、アルツハイマー氏病及び他のタンパク質凝集性疾患に対する能動免疫のための方法において使用することができる。これに関して、T - 細胞応答を回避しながら B - 細胞免疫応答の選択的誘発を達成することができる。

【 0 0 1 4 】

この課題は、本発明によれば、治療薬として使用するため、及び / 又は疾病予防のための D - ペプチド又は抗体を含有する組成物によって解決され、この際、a) D - ペプチドはアミロイド - ペプチドと相互に作用し、かつ、b) 抗体は a) からの D - ペプチド及び付加的に a) からのアミロイド - ペプチドと結合する。

【 0 0 1 5 】

したがってこの組成物は、免疫原として D - ペプチドを含有し、この場合、これは、アミロイド - ペプチドと相互に作用し、かつ抗アミロイド - ペプチド抗体の抗体形成を生じさせる。さらにこの組成物は、アミロイド - ペプチドと相互に作用した抗体を含有していてもよく、この際、この抗体は、前記 D - ペプチドと結合し、かつ付加的にアミロイド - ペプチドと結合している。D - ペプチドとアミロイド - ペプチドとの間の「相互作用」とは、タンパク質 - タンパク質間相互作用である。

【 0 0 1 6 】

本発明による「組成物」とは、例えば、ワクチン、医薬品（例えば錠剤形）、注射液、栄養剤又は栄養補助食品であってもよい。本発明による組成物は、D - ペプチドのみ又は抗体のみから構成されてもよく、それぞれの適用に対して必要な助剤、例えば塩、例えばアルミニウム塩、緩衝液又は溶剤と一緒に組み合わせることができる。

【 0 0 1 7 】

技術水準に対してもたらされる他の利点は以下のとおりである：

- 免疫原の少ない分子量
- T - 細胞応答（細胞性自己免疫）の不在及びそれに伴い顕著に少ない副作用、
- 免疫原が遅れて分解されることにより、わずかな量の組成物の使用で十分であること、
- 免疫原を改質化又は組合せることが容易であること。

【 0 0 1 8 】

本発明による組成物によって、D - ペプチドでの免疫後に、アミロイド - ペプチド特異的抗体を製造することができる。D - ペプチドによるアミロイド - ペプチド - 固有のものではない（- fremden）免疫原での免疫は、アミロイド - ペプチド免疫原に優るものであり、それというのも、アミロイド - ペプチドに対する抗体応答が、同時の副作用を伴う抗 - アミロイド - ペプチド T - 細胞応答なしで誘発されるためである。

【 0 0 1 9 】

「免疫」とは、特定の抗原に対する免疫応答を、この抗原を排除し、中和し及び / 又はその他生体に関して危険のないようにする目的で生じさせることであると理解される。能動免疫：内因性免疫応答を生じさせる抗原（大抵はペプチド配列）の導入を意味し、これにより、抗原及び特に関連する抗原が排除される。

【 0 0 2 0 】

「受動免疫」とは、非経口的な抗体の導入であると理解され、これにより抗原が排除される。

【 0 0 2 1 】

本発明による組成物を用いて、アミロイド - ペプチドの多量化ドメインにおける抗体形成によって、アミロイド - ペプチド多量体の形成を阻害することができ、その際、

10

20

30

40

50

この抗体は、D - ペプチドでの免疫によって形成する。

【0022】

「アミロイド - ペプチド多量体」は、本発明の意味において、新規機能の獲得を含む（機能の獲得）複数のアミロイド - ペプチド分子の安定した組合せ物を意味する。

【0023】

用語「多量化ドメイン」とは、アミロイド - ペプチドの相互作用を互いに生じるほかならぬアミロイド - ペプチドのドメインを定義する。一の変法において、アミロイド - ペプチドのアミノ酸10～24がこの機能を満たす。

【0024】

他の適応範囲は、アルツハイマー氏病、真性糖尿病及び他のアミロイド性疾患、並びに一のタンパク質由来のホモ多量化が明確な疾患、例えばパーキンソン氏病、前頭側頭骨痴呆、筋萎縮性側索硬化症、嚢胞性線維症、てんかんの特定の型の治療における使用である。

10

【0025】

本発明の他の対象は組成物であり、この場合、これは、組成物中のD - ペプチドが、
 a) アミロイド - ペプチド又はアミロイド - ペプチドの部分フラグメントのレトロインベルソ (retro-inverse) 型配列を含有し、かつ完全にD - アミノ酸から構成されているか、及び/又は
 b) アミロイド - ペプチドの多量化ドメインと結合するか、及び/又は
 c) 配列番号1又は配列番号2を示す配列を含有し、かつ完全にD - アミノ酸から構成されているか、及び/又は
 d) 配列番号1又は配列番号2を示す配列を有するD - ペプチドを含有し、その際、配列番号1又は配列番号2を示す配列を有するD - ペプチドは、部分的にL - アミノ酸を含んでいるか、及び/又は
 e) 配列番号1又は配列番号2と相同な配列を含有する、
 ことを特徴とする。

20

【0026】

「D - ペプチド」は、一の変法において、アミロイド - ペプチド又はアミロイド - ペプチド部分フラグメントに対するレトロインベルソ型配列から構成され、かつ完全にD - アミノ酸から構成される。

30

【0027】

「部分フラグメント」は、アミロイド - ペプチドのアミノ酸配列に対して相同な3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16又はそれ以上のアミノ酸から構成される。

【0028】

他の変法において、本発明によるD - ペプチドは、アミロイド - ペプチドの多量化ドメインと結合する。一の他の変法において、D - ペプチドは、配列番号1又は配列番号2を含有し、かつ、完全にD - アミノ酸から構成される。一の他の変法において、D - ペプチドは配列番号1又は配列番号2を示す配列を含有し、かつ部分的にL - アミノ酸を含む。一の他の変法において、D - ペプチドは、配列番号1又は配列番号2と相同な配列を示す。「D - ペプチド」とは、D - 型のアミノ酸を組み合わせたペプチドであると理解される。

40

【0029】

「部分的に」L - アミノ酸を含む場合には、D - アミノ酸から構成されるD - ペプチドのアミノ酸配列と相同な1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又はそれ以上のアミノ酸が、それぞれ同一のアミノ酸によってL - 配置で置換されることによるものを意味する。

【0030】

「相同な配列」とは、本発明の意味においてアミノ酸が、配列番号1又は配列番号2と少なくとも70%、75%、80%、特に好ましくは85%、90%、とりわけ91%、

50

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%又は99%の同一性を示すことを意味する。D-アミノ酸から構成される本発明による配列と相同な配列は、さらに部分的にL-アミノ酸を含有していてもよい。本明細書中において、用語「同一性」に代えて用語「相同」又は「相同性」を同様の意味で使用する。2種の核酸配列又はポリペプチド配列との間の同一性は、Smith, T.F.及びWaterman, M.S (Adv. Appl. Math. 2482-489 (1981))のアルゴリズムをベースとするプログラムBESTFITを用いて比較することによって、アミノ酸に関する以下のパラメータ：ギャップクリエーションペナルティー：8及びギャップエクステンションペナルティー：2及び核酸に関する以下のパラメータ：ギャップクリエーションペナルティー：50及びギャップエクステンションペナルティー：3の調整下で算定した。好ましくは、2種の核酸配列又はポリペプチド配列間の同一性は、それぞれ全配列長に亘る核酸配列/ポリペプチド配列の同一性によって定められ、これは、例えば、Needleman, S.B.及びWunsch, C.D. (J.Mol. Biol. 48 443-453)のアルゴリズムをベースとするプログラムGAPを用いて比較することによって、アミノ酸に関する以下のパラメータ：ギャップクリエーションペナルティー：8及びギャップエクステンションペナルティー：2及び、以下の核酸ギャップクリエーションペナルティ：50及びギャップエクステンションペナルティ：3の調整下で算定した。

10

【0031】

この相同なD-ペプチドは、アミロイド - ペプチド及び/又はアミロイド - ペプチド多量化ドメインと結合する。これは、アミロイド - ペプチドから誘導することができ(ホモログ)、かつ機能的に、すなわち、少なくともアミロイド - ペプチドと同一な免疫応答を誘導する能力を定めることができる。しかしながら、これはアミロイド - ペプチド自体ではなく、かつアミロイド - ペプチド及び/又はアミロイド - ペプチド多量体に対してマウスにおける抗体応答を生じさせるものである。

20

【0032】

本発明による用語「レトロインベルソ型 (retro-inverse) ペプチド」とは、D-型のアミノ酸から構成され(インベルソ：L-型に対する炭素原子のキラリティ)、その際、付加的に配列順序を本来のペプチドとは逆にした(レトロ；逆方向；Regenmortel及びMuller, 1998; Current Opinion in Biotechnology 9: 377-382も参照せよ)ペプチドを呼称する。

【0033】

本発明の他の対象は抗体を含む組成物であり、この際、抗体は、アミロイドペプチド又はアミロイド - ペプチドと結合し、かつ、
a) アミロイド - ペプチド又はアミロイド - ペプチド - 部分フラグメントのレトロインベルソ型配列と結合するか、及び/又は
b) アミロイド - ペプチドの多量化ドメインと結合し、かつさらにアミロイド - ペプチドと結合するか、及び/又は
c) 配列番号1又は配列番号2の配列又はこれと相同な配列と結合する。

30

【0034】

有利には、抗体は、アミロイド - ペプチド自体の性質を示し、かつ、アミロイド - ペプチド多量化ドメインに結合する抗体産生ペプチドに対して使用する場合には、アミロイド - ペプチドの多量化と競合する。

40

【0035】

本発明の他の対象は、本発明による組成物を製造するための方法であり、この際、動物又は動物細胞の免疫によって、動物細胞とミエローマ細胞との融合によって、かつ引き続いての抗体産生雑種細胞の選択及び培養によって達成され、かつ抗体は単離され、かつ精製される。

【0036】

抗体産生雑種細胞の免疫、融合、選択、培養及び抗体単離又は抗体精製は、例えば、"Monoclonal antibodies" (Heddy ZolaSpringer Verlag, New York 2000) 中で示されており、かつ同業者に公知の方法で実施することができる。他の方法、特に抗体産生細胞のス

50

クリーニングのための他の方法は、Korthら、1999, in *Methods in Enzymology* 309:106 中で示されている。

【0037】

免疫のために、動物（又は動物細胞）、例えばマウス、ウサギ、ラット、モルモット等、抗体製造のために通常使用される動物を使用することができる。本発明による組成物を用いて免疫するためにマウスを選択する場合には、免疫ストラテジーは以下のとおりである：これに関して組成物は、皮下注射することができる（例えば3回、0日目：完全フロイントアジュバンド、21及び22日目：不完全フロイントアジュバンド；、31日目における採血量は約100 μ l）。本発明による組成物を用いてのブースター注射後に、マウスを、例えば51日目で麻酔をかけ、首をはね、かつその脾臓を取り出す。このようにして取り出された脾臓細胞（脾細胞）は、マウス-ミエローマ細胞と1：5の割合で混合し、かつ50%のポリエチレングリコール（PEG）を添加して（8分、室温）融合させた。その後、細胞を洗浄し、かつ一晩に亘って培養した。抗体-産生ハイブリドーマ細胞の選択は、例えばHAT培地及び96穴プレート上で実施し、かつELISA酵素試験をおこなってもよい。

10

【0038】

本発明の他の対象は、アミロイド - ペプチド - 多量体を排除するための本発明による組成物の使用である。これに関して、D - ペプチド又はアミロイド - ペプチドの多量化ドメインと結合する抗体を使用することができる。

【0039】

本発明による一の変法において、組成物は10～1000 μ gの免疫原を含有する。他の一の変法において、組成物は20～900、25～750、30～600、40～500、50～400、50～300又は50～250 μ gの免疫原を含有する。さらに組成物は10 μ gを下回るか、あるいは、1000 μ gを上回る免疫原を含有することも可能である。

20

【0040】

好ましくは、「免疫原」とは、免疫性を導く抗原であると理解される。免疫原は、免疫応答を引き起こす物質である。免疫原は、抗原が抗体により識別され、それにより、いかなる免疫応答でも引き起こすことができるものではない点で、抗原とは異なる。

【0041】

好ましくは「免疫"Immunitaet"」とは、免疫処理によってもたらされ、かつ特異的抗体及び/又は細胞の出現によって特徴付けられる、抗原（例えばウイルス、細菌又は外来タンパク質）に対して変化した免疫系の反応の準備（Reaktionbereitschaft）であると理解される。

30

【0042】

本発明の他の対象は、アルツハイマー氏病の予防及び/又は治療における本発明による組成物の使用である。したがって、アミロイド - ペプチドの多量化ドメインと結合するD - ペプチドは、アルツハイマー氏病の予防及び/又は治療のための医薬を製造するのに役立つ。

【0043】

本発明の他の対象は、アルツハイマー氏病の治療薬として及び/又は疾病予防のための、D - ペプチドを含む本発明による組成物の使用であり、この際、このD - ペプチドは、
a) アミロイド - ペプチド又はアミロイド - ペプチド - 部分フラグメントに対するレトロインベルソ型配列を含み、かつ完全にD - アミノ酸から構成されているか、及び/又は
b) アミロイド - ペプチドの多量化ドメインと結合するか、及び/又は
c) 配列番号1又は配列番号2の配列を含有し、かつ完全にD - アミノ酸から構成されているか、及び/又は
d) 配列番号1又は配列番号2を示す配列を含み、この際、D - ペプチドは、配列番号1又は配列番号2を示す配列と一緒に部分的にL - アミノ酸を含み、及び/又は

40

50

e) 配列番号 1 又は配列番号 2 に対して相同な配列を含有する。

【0044】

本発明の他の対象は、アルツハイマー氏病の治療薬として及び/又は疾病予防又は診断のために、抗体を含有する本発明による組成物の使用であり、この際、この抗体は、

a) アミロイド - ペプチド又はアミロイド - ペプチド - 部分フラグメントのレトロインベルソ型配列と結合し、及び/又は

b) アミロイド - ペプチドの多量化ドメインと結合し、かつさらにアミロイド - ペプチドと結合するか、及び/又は

c) 配列番号 1 又は配列番号 2 であるか、あるいはこれらと相同な配列と結合する。

【0045】

10

本発明の他の対象は、アルツハイマー氏病の診断のため、バイオマーカーの検出又は定量化のため、あるいは、組織、細胞又は特別な細胞型の認識の際に含まれるバイオマーカーの局在化のための、抗体を含む組成物の使用であり、この際、この抗体は、

a) アミロイド - ペプチド又はアミロイド - ペプチド - 部分フラグメントのレトロインベルソ型配列と結合し、かつさらにアミロイド - ペプチドと結合するか、及び/又は

b) アミロイド - ペプチドの多量化ドメインと結合するか、及び/又は

c) 配列番号 1 又は配列番号 2 を示す配列であるか、あるいはこれらと相同な配列及びさらにアミロイド - ペプチドと結合する。

【0046】

これに関して、本発明の意味におけるバイオマーカーの検出又は定量化とは、抗原 - 抗体反応による基質の測定であると理解される (例えばイムノアッセイ)。

20

【0047】

これに関して、本発明の意味における組織又は細胞中であるか、あるいは特別な細胞型の認識の際のバイオマーカーの局在化とは、例えば、組織免疫的又は細胞免疫化学的な抗体の利用であると理解される。

【0048】

本発明の利点は、これに関して使用された D - ペプチドを T - 細胞から調製することなしに、治療的抗体応答を誘発することである。

【0049】

したがって、簡単な方法で、タンパク質凝集性疾患又はタンパク質コンフォメーション障害 (Proteinkonformationserkrankungen) に対する免疫ストラテジーを開発することができる方法が見出された。これは、アルツハイマー氏病の治療と関連する一の方法で、この際、アミロイド - ペプチドと組み合わせられた D - ペプチドを用いて免疫し、その個体におけるアミロイド - ペプチド - 毒性が中和するか、及び/又はアミロイド - ペプチドクリアランスをおこなった体液性免疫が達成される。さらに、アルツハイマー氏病とは異なる疾患において、この際、タンパク質の凝集又は多量化が同様に疾患の原因であり、多量化面に結合する D - ペプチドを使用する方法を開発することができる (ZNS のタンパク質高次構造障害、糖尿病等)。

30

【0050】

好ましくは本発明の「クリアランス ("Clearing" "Clearance" 又は "clearend")」とは、器官 (例えば腎クリアランス)、細胞性コンパートメント (例えばマクロファージ、マイクログリア) 又は垂細胞性コンパートメント (例えばプロテオソーム) の特殊な性能として、組織から特定の外因性又は内因性物質を除去することであると理解される。

40

【0051】

本発明の他の利点は、付加的に、アミロイド - ペプチドのエピトプラム (エピトープ領域) を除去することであり、これは、基本的に高い自己寛容で体液性免疫応答を制限することができる。アミロイド - ペプチド結合 D - ペプチドの本発明による使用の際に、さらに T - 細胞応答が抑止され、それというのもこのペプチドが分解されず、かつ、及び提示され得ないためである。

【0052】

50

さらに本発明の対象は、アミロイド - ペプチド多量化ドメインに対して向けられ、かつアミロイド - ペプチドの多量化を阻害する抗体である。したがって、抗体で標識化することによって、アミロイド - ペプチド又はこれが一緒になったアミロイド - ペプチド - 堆積物を生体特有の免疫系によって分解することができる。さらに本発明による抗体は、アミロイド - ペプチドに対して共通に向けられるものであり、かつ多量化ドメインに対して特別に向けられるものではない。

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】9A6抗体及びIC16抗体を用いてのウエスタンブロットを示す図

【図2】9A6抗体及びIC16抗体を用いてのウエスタンブロットを示す図

【図3】9A6抗体での免疫組織化学的染色を示す図

【実施例】

【0054】

以下、本発明を実施例及び添付図面に基づいて詳細に記載する。

【0055】

図1は、合成アミロイド - ペプチド(1)及びAPPでトランスフェクトされたCHO細胞(3)；無関係のコントロール群(2)のウエスタンブロット図を示す。このウエスタンブロットは、9A6が、ウエスタンブロット上でAPP又はアミロイド - ペプチドを認識しないことを示す(左側)一方、汎用性の抗 - アミロイド - ペプチド抗体IC16がこれを認識できることを示す(右側)。

【0056】

図2は、アミロイド - ペプチドを分泌する、持続的にAPPトランスフェクトされたCHO細胞の上澄み液からの、IC16(右側)及び9A6(右側)の免疫沈降反応のウエスタンブロットを示す。これは、9A6が、アミロイド - ペプチドオリゴマーを認識するものと判断される。

【0057】

図3は、アルツハイマー氏病患者の皮質試料の9A6での免疫組織化学的染色を示す。これは、9A6抗体が、弱いアミロイド - ペプチドプラークを認識するものと判断される。

【0058】

例1(D3ペプチドを用いてのマウスの免疫化)

マウスは、D - ペプチドを用いて免疫した。これには、D3 - ペプチド及びアミロイド - ペプチドのレトロインベルソ型ペプチドを使用する(riA1-16;レトロインベルソ型A(1-16))。複数回のブースター注射(補充ワクチン投与、ブースター効果)後に、標準的な方法によってモノクローナル抗体を得るための融合を実施した。モノクローナル抗体を単離することができ、これは、D3、riA1-16及びアミロイド - ペプチドと結合する。したがって、前記D - ペプチドを用いての免疫は、アミロイド - ペプチドに対する保護免疫応答を導く。

【0059】

好ましくは、「ブースター効果(ブースター注射又は補充ワクチン投与によって達成される)」とは、抗体との反復接触による免疫学的副反応又は強化された免疫応答であると理解される。

【0060】

免疫のために使用されたペプチドは以下の配列を有する：

「D3」 - ペプチド：rprtr I hthr nr (配列番号1)

レトロインベルソ型 - A(1-16)：kqh hv eygsd hrfead (配列番号2)

【0061】

D3は、KLH(キーホールリンペットヘモシニアン)と共有結合させ(架橋)、かつ標準的方法でマウスを免疫した。これはその後、標準的プロトコールによって、マウス

10

20

30

40

50

ミエローマ細胞と融合させた。生じるハイブリドーマ細胞の細胞培養上清を、D3ペプチド及びアミロイド - ペプチドの認識により、標準的なELISAで試験した。

【0062】

以下のクローンは、D3のみを認識する（アミロイド - ペプチドではない）：

4G11、13H11、32A11、40B7。

【0063】

以下のクローンは、D3のみならずアミロイド - ペプチドを認識する：

9A6、14B5、39B12。

【0064】

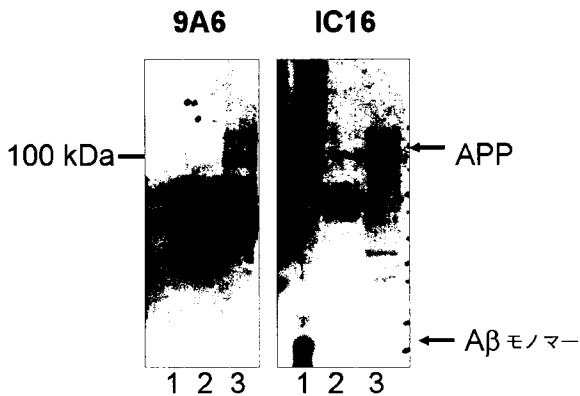
この試験は以下のことを示す；

- 1. D3を用いての免疫は結果として、アミロイド - ペプチドに対する抗体応答を生じ、かつ、
- 2. 特定の抗体についての結合部位を提供し、これは、アミロイド - ペプチドのみならずさらにD3も認識することができる。

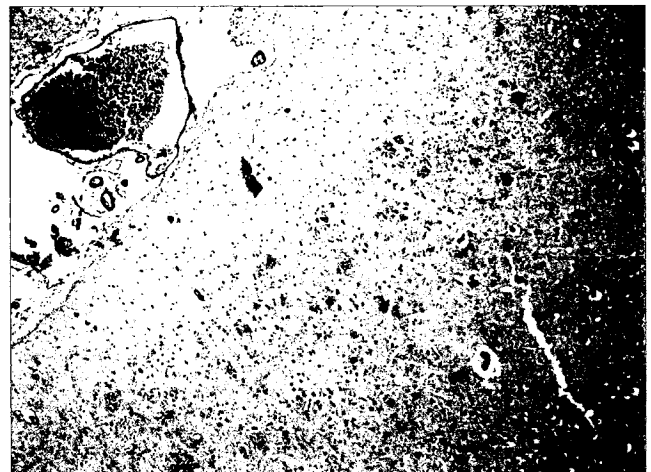
【0065】

抗D3 / 抗アミロイド - ペプチド抗体9A6の典型的な試験は、図1、図2及び図3に示すアッセイ中で試験した。

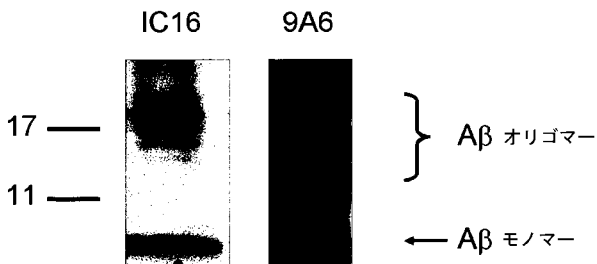
【図1】



【図3】



【図2】



【配列表】

2012509295000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2009/065308

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07K16/18	C07K14/47	A61P25/28 C07K7/08 A61K39/00
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data, Sequence Search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/081505 A2 (IMB INSTITUT FUER MOLEKULARE BIOTECHNOLOGIE E.V., GERMANY) 17 October 2002 (2002-10-17) page 6, lines 8-15 page 8, line 23 - line 24 page 9, line 6 page 14, lines 17-20 ----- -/-	1,2,5-7
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 12 May 2010		Date of mailing of the international search report 26/05/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Covone-van Hees, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/EP2009/065308

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NICOLAU C ET AL: "A LIPOSOME-BASED THERAPEUTIC VACCINE AGAINST BETA-AMYLOID PLAQUES ON THE PANCREAS OF TRANSGENIC NORBA MICE" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES (PNAS), NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, US LNKD-DOI:10.1073/PNAS.022627199, vol. 99, no. 4, 19 February 2002 (2002-02-09), pages 2332-2337, XP009062068 ISSN: 0027-8424 the whole document	1,2,5-7
A	SOLOMON B ET AL: "DISAGGREGATION OF ALZHEIMER BETA-AMYLOID BY SITE-DIRECTED MAB" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES (PNAS), NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, US LNKD-DOI:10.1073/PNAS.94.8.4109, vol. 94, 1 April 1997 (1997-04-01), pages 4109-4112, XP002942849 ISSN: 0027-8424 the whole document	1,2,5-7
Y	WO 94/05311 A1 (DEAKIN RES LTD [AU]; COMIS ALFIO [AU]; FISCHER PETER [NO]; TYLER MARGA) 17 March 1994 (1994-03-17) the whole document	1,2,5-7
X	WIESEHAN, KATJA: "Identification and characterization of a specific ligand for the Alzheimer amyloid-beta-peptide (A.beta.)" 2003, BERICHTE DES FORSCHUNGSZENTRUMS JUELICH, JUEL-4024, I-VII, 1-143 CODEN: FJBEE5; ISSN: 0944-2952, XP002569790 page 70 page 119	1,2,5-7
A	WO 00/52048 A1 (PRAECIS PHARM INC [US]) 8 September 2000 (2000-09-08) page 61, line 14 - page 66, line 12	1,2,5-7
A	FINDEIS E A: "Modified peptide inhibitors of amyloid-beta-peptide polymerization" BIOCHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, PA.; US, vol. 38, no. 21, 25 May 1999 (1999-05-25), pages 6791-6800, XP002143947 ISSN: 0006-2960 the whole document	1,2,5-7
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/065308

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TJERNBERG L O ET AL: "CONTROLLING AMYLOID BETA-PEPTIDE FIBRIL FORMATION WITH PROTEASE-STABLE LIGANDS" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOCHEMICAL BIOLOGISTS, BIRMINGHAM, US, vol. 272, no. 19, 9 May 1997 (1997-05-09), pages 12601-12605, XP002050230 ISSN: 0021-9258 the whole document	1,2,5-7
A	WO 02/096350 A2 (UNITED BIOMEDICAL INC [US]) 5 December 2002 (2002-12-05) the whole document	1,2,5-7
A	LEMERE CYNTHIA A ET AL: "Novel AP immunogens: Is shorter better?" CURRENT ALZHEIMER RESEARCH, vol. 4, no. 4, September 2007 (2007-09), pages 427-436, XP8122216 ISSN: 1567-2050 the whole document	1,2,5-7
A	CAO C ET AL: "Mutant Amyloid-beta-sensitized dendritic cells as Alzheimer's disease vaccine" JOURNAL OF NEUROIMMUNOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, XX LNKD- DOI:10.1016/J.JNEUROIM.2008.05.017, vol. 200, no. 1-2, 30 August 2008 (2008-08-30), pages 1-10, XP024100005 ISSN: 0165-5728 [retrieved on 2008-07-22] table 1	1,2,5-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2009/065308

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

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

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

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

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

see supplemental sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
2, 7(fully); 1, 5, 6(partly)
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2009/065308

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1, 2, 5-7 (all in part)

Composition comprising D peptides having the sequence ID No.1 for use as a therapeutic agent and/or for preventing illnesses.

2. Claims 1, 2, 5-7 (all in part)

Composition comprising D peptides having the sequence ID No.2 for use as a therapeutic agent and/or for preventing illnesses.

3. Claims 3, 4, 8, 9 (in full); 1, 5, 6 (in part)

Composition comprising antibodies for use as a therapeutic agent and/or for preventing illnesses or for diagnosis and method for producing such antibodies.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/065308

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02081505	A2	17-10-2002	AT 364623 T 15-07-2007
			DE 10117281 A1 24-10-2002
			EP 1379546 A2 14-01-2004
			ES 2289110 T3 01-02-2008
			HK 1063188 A1 25-01-2008
WO 9405311	A1	17-03-1994	AT 258188 T 15-02-2004
			AU 667578 B2 28-03-1996
			AU 4934693 A 29-03-1994
			BR 9306984 A 12-01-1999
			CA 2143823 A1 17-03-1994
			CN 1091138 A 24-08-1994
			DE 69333397 D1 26-02-2004
			DE 69333397 T2 09-12-2004
			EP 0667786 A1 23-08-1995
			HU 71860 A2 28-02-1996
			JP 4116072 B2 09-07-2008
			JP 8500829 T 30-01-1996
			NZ 255256 A 24-02-1997
			OA 10129 A 18-12-1996
			US 6261569 B1 17-07-2001
			WO 0052048
AU 781292 B2 12-05-2005			
AU 3719600 A 21-09-2000			
BR 0008738 A 26-12-2001			
CA 2362834 A1 08-09-2000			
CN 1362967 A 07-08-2002			
DE 60035412 T2 14-02-2008			
DK 1161449 T3 05-11-2007			
EP 1161449 A1 12-12-2001			
ES 2290023 T3 16-02-2008			
HK 1040722 A1 22-02-2008			
JP 2002543043 T 17-12-2002			
NZ 514414 A 27-02-2004			
PT 1161449 E 12-10-2007			
ZA 200107913 A 27-11-2002			
WO 02096350	A2	05-12-2002	AU 2002303211 B2 28-02-2008
			BR 0210010 A 25-10-2005
			CA 2448171 A1 05-12-2002
			CA 2665748 A1 05-12-2002
			CN 1568329 A 19-01-2005
			CN 101372511 A 25-02-2009
			EP 1497313 A2 19-01-2005
			EP 2123671 A1 25-11-2009
WO 02096350	A2		JP 2005506311 T 03-03-2005
			JP 2009221213 A 01-10-2009
			JP 2009227683 A 08-10-2009
			MX PA03010631 A 13-09-2004
			TW 252233 B 01-04-2006
			US 2004247612 A1 09-12-2004
			US 2003068325 A1 10-04-2003
ZA 200308767 A 25-07-2005			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/065308

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	C07K16/18	C07K14/47
ADD.	A61P25/28	C07K7/08
		A61K39/00
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
C07K A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data, Sequence Search		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/081505 A2 (IMB INSTITUT FUER MOLEKULARE BIOTECHNOLOGIE E.V., GERMANY) 17. Oktober 2002 (2002-10-17) Seite 6, Zeilen 8-15 Seite 8, Zeile 23 - Zeile 24 Seite 9, Zeile 6 Seite 14, Zeilen 17-20 ----- -/-	1,2,5-7
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
12. Mai 2010		26/05/2010
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Covone-van Hees, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/065308

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	NICOLAU C ET AL: "A LIPOSOME-BASED THERAPEUTIC VACCINE AGAINST BETA-AMYLOID PLAQUES ON THE PANCREAS OF TRANSGENIC NORBA MICE" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES (PNAS), NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, US LNKD-DOI:10.1073/PNAS.022627199, Bd. 99, Nr. 4, 19. Februar 2002 (2002-02-19), Seiten 2332-2337, XP009062068 ISSN: 0027-8424 das ganze Dokument	1,2,5-7
A	SOLOMON B ET AL: "DISAGGREGATION OF ALZHEIMER BETA-AMYLOID BY SITE-DIRECTED MAB" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES (PNAS), NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, US LNKD-DOI:10.1073/PNAS.94.8.4109, Bd. 94, 1. April 1997 (1997-04-01), Seiten 4109-4112, XP002942849 ISSN: 0027-8424 das ganze Dokument	1,2,5-7
Y	WO 94/05311 A1 (DEAKIN RES LTD [AU]; COMIS ALFIO [AU]; FISCHER PETER [NO]; TYLER MARGA) 17. März 1994 (1994-03-17) das ganze Dokument	1,2,5-7
X	WIESEHAN, KATJA: "Identification and characterization of a specific ligand for the Alzheimer amyloid-beta-peptide (A.beta.)" 2003, BERICHTE DES FORSCHUNGSZENTRUMS JUELICH, JUEL-4024, I-VII, 1-143 CODEN: FJBEE5; ISSN: 0944-2952, XP002569790 Seite 70 Seite 119	1,2,5-7
A	WO 00/52048 A1 (PRAECIS PHARM INC [US]) 8. September 2000 (2000-09-08) Seite 61, Zeile 14 - Seite 66, Zeile 12	1,2,5-7
A	FINDEIS E A: "Modified peptide inhibitors of amyloid-beta-peptide polymerization" BIOCHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, PA.; US, Bd. 38, Nr. 21, 25. Mai 1999 (1999-05-25), Seiten 6791-6800, XP002143947 ISSN: 0006-2960 das ganze Dokument	1,2,5-7
	----- -/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/065308

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	TJERNBERG L O ET AL: "CONTROLLING AMYLOID BETA-PEPTIDE FIBRIL FORMATION WITH PROTEASE-STABLE LIGANDS" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOCHEMICAL BIOLOGISTS, BIRMINGHAM, US, Bd. 272, Nr. 19, 9. Mai 1997 (1997-05-09), Seiten 12601-12605, XP002050230 ISSN: 0021-9258 das ganze Dokument	1,2,5-7
A	WO 02/096350 A2 (UNITED BIOMEDICAL INC [US]) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) das ganze Dokument	1,2,5-7
A	LEMERE CYNTHIA A ET AL: "Novel AP immunogens: Is shorter better?" CURRENT ALZHEIMER RESEARCH, Bd. 4, Nr. 4, September 2007 (2007-09), Seiten 427-436, XP8122216 ISSN: 1567-2050 das ganze Dokument	1,2,5-7
A	CAO C ET AL: "Mutant Amyloid-beta-sensitized dendritic cells as Alzheimer's disease vaccine" JOURNAL OF NEUROIMMUNOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, XX LNKD- DOI:10.1016/J.JNEUROIM.2008.05.017, Bd. 200, Nr. 1-2, 30. August 2008 (2008-08-30), Seiten 1-10, XP024100005 ISSN: 0165-5728 [gefunden am 2008-07-22] Tabelle 1	1,2,5-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/065308

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. 2, 7(vollständig); 1, 5, 6(teilweise)

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2009 /065308

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1, 2, 5-7(alle teilweise)

Zusammensetzung enthaltend D-Peptide mit der Sequenz ID. 1 zur Verwendung als Therapeutikum und/oder Krankheitsvorbeugung

2. Ansprüche: 1, 2, 5-7(alle teilweise)

Zusammensetzung enthaltend D-Peptide mit der Sequenz ID. 2 zur Verwendung als Therapeutikum und/oder Krankheitsvorbeugung

3. Ansprüche: 3, 4, 8, 9(vollständig); 1, 5, 6(teilweise)

Zusammensetzung enthaltend Antikörper zur Verwendung als Therapeutikum und/oder Krankheitsvorbeugung oder zur Diagnose und Verfahren zur Herstellung der Antikörper

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/065308

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02081505	A2	17-10-2002	AT 364623 T 15-07-2007
			DE 10117281 A1 24-10-2002
			EP 1379546 A2 14-01-2004
			ES 2289110 T3 01-02-2008
			HK 1063188 A1 25-01-2008
WO 9405311	A1	17-03-1994	AT 258188 T 15-02-2004
			AU 667578 B2 28-03-1996
			AU 4934693 A 29-03-1994
			BR 9306984 A 12-01-1999
			CA 2143823 A1 17-03-1994
			CN 1091138 A 24-08-1994
			DE 69333397 D1 26-02-2004
			DE 69333397 T2 09-12-2004
			EP 0667786 A1 23-08-1995
			HU 71860 A2 28-02-1996
			JP 4116072 B2 09-07-2008
			JP 8500829 T 30-01-1996
			NZ 255256 A 24-02-1997
			OA 10129 A 18-12-1996
			US 6261569 B1 17-07-2001
			WO 0052048
AU 781292 B2 12-05-2005			
AU 3719600 A 21-09-2000			
BR 0008738 A 26-12-2001			
CA 2362834 A1 08-09-2000			
CN 1362967 A 07-08-2002			
DE 60035412 T2 14-02-2008			
DK 1161449 T3 05-11-2007			
EP 1161449 A1 12-12-2001			
ES 2290023 T3 16-02-2008			
HK 1040722 A1 22-02-2008			
JP 2002543043 T 17-12-2002			
NZ 514414 A 27-02-2004			
PT 1161449 E 12-10-2007			
ZA 200107913 A 27-11-2002			
WO 02096350	A2	05-12-2002	AU 2002303211 B2 28-02-2008
			BR 0210010 A 25-10-2005
			CA 2448171 A1 05-12-2002
			CA 2665748 A1 05-12-2002
			CN 1568329 A 19-01-2005
			CN 101372511 A 25-02-2009
			EP 1497313 A2 19-01-2005
			EP 2123671 A1 25-11-2009
			WO 02096350
JP 2009221213 A 01-10-2009			
JP 2009227683 A 08-10-2009			
MX PA03010631 A 13-09-2004			
TW 252233 B 01-04-2006			
US 2004247612 A1 09-12-2004			
US 2003068325 A1 10-04-2003			
ZA 200308767 A 25-07-2005			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)	C 0 7 K 16/18
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	C 1 2 P 21/08

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

(74)代理人 100112793

弁理士 高橋 佳大

(74)代理人 100114292

弁理士 来間 清志

(74)代理人 100128679

弁理士 星 公弘

(74)代理人 100135633

弁理士 二宮 浩康

(74)代理人 100156812

弁理士 篠 良一

(74)代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス=ラインハルト

(72)発明者 ディーター ヴィルボルト

ドイツ連邦共和国 ユーリッヒ テオドア-ホイス-シュトラッセ 179

(72)発明者 カーステン コアト

ドイツ連邦共和国 デュッセルドルフ フェアステンヴァル 57

(72)発明者 アンドレアス ミュラー-シフマン

ドイツ連邦共和国 オーデンタール ムッツプロイヒャーシュトラッセ 5

(72)発明者 スーザン アイリーン フンケ

ドイツ連邦共和国 ティツ デンクマールシュトラッセ 14

Fターム(参考) 4B064 AG27 CA20 CC24 DA01

4C084 AA02 BA09 CA59 NA14 ZA162

4C085 AA14 BB31 CC22 DD62 EE01 GG04

4H045 AA30 BA01 BA10 BA16 DA76 DA86 EA21 EA27 FA20 FA74

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2012509295A5	公开(公告)日	2013-01-17
申请号	JP2011536843	申请日	2009-11-17
[标]申请(专利权)人(译)	于利希研究中心有限公司		
申请(专利权)人(译)	文件夹顺集团曾托时利希GESELLSCHAFT手套Beshurenkuteru有限公司		
[标]发明人	ディーターヴィルボルト カーステンコウト アンドレアスミュラーシフマン スーザンアイリーンフンケ		
发明人	ディーター ヴィルボルト カーステン コウト アンドレアス ミュラー-シフマン スーザン アイリーン フンケ		
IPC分类号	A61K38/00 A61P25/28 A61K39/395 G01N33/53 C07K7/08 C07K16/18 C12P21/08		
CPC分类号	A61K39/0007 A61K2039/505 A61K2039/6081 A61P25/28 C07K7/08 C07K14/4711 C07K16/18		
FI分类号	A61K37/02 A61P25/28 A61K39/395.N G01N33/53.D C07K7/08.ZNA C07K16/18 C12P21/08		
F-TERM分类号	4B064/AG27 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA01 4C084/AA02 4C084/BA09 4C084/CA59 4C084/NA14 4C084/ZA162 4C085/AA14 4C085/BB31 4C085/CC22 4C085/DD62 4C085/EE01 4C085/GG04 4H045/AA30 4H045/BA01 4H045/BA10 4H045/BA16 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA21 4H045/EA27 4H045/FA20 4H045/FA74		
代理人(译)	矢野俊夫 克利马清 星 公弘 二宫和也HiroshiYasushi 四野良一		
优先权	102008037564 2008-11-19 DE		
其他公开文献	JP2012509295A JP6029280B2		

摘要(译)

本发明涉及包含D肽或抗体的组合物，其用作治疗剂和/或用于预防疾病，其中a) D肽与淀粉样肽和b相互作用。) 抗体与a) 的D肽结合，并进一步与a) 的淀粉样肽结合。