202519558

(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 202519558 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：114103602 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 07 月 30 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01) *C12N15/13 (2006.01)*

(30)優先權：2019/07/31 美國 62/881,187
2019/08/27 美國 62/892,467
2019/12/12 美國 62/947,449
2020/01/13 美國 62/960,606
2020/07/27 美國 63/057,142

(71)申請人：美商阿列克特有限責任公司 (美國) ALECTOR LLC (US)
美國

(72)發明人：孫 捷宏 SUN, JEONGHOON (US)；何 維賢 HO, WEI-HSIEN (US)；阿拉瓦格里 穆罕默德 A ALHAWAGRI, MUHAMMAD A. (US)；江 寧 KONG, PHILIP LING (NZ)；芮恩 賀芙 RHINN, HERVE (FR)；龍 華 LONG, HUA (US)；斯里尼瓦森 卡帕甘 SRINIVASAN, KARPAGAM (US)；密特拉 阿南雅 MITRA, ANANYA (IN)；伯明翰 丹尼爾 P BERMINGHAM, DANIEL P. (US)；海格克勞斯 迪特 HEGER, KLAUS-DIETER (DE)；薩拉查 聖地牙哥 維瓦羅斯 SALAZAR, SANTIAGO VIVEROS (US)；西格納瑞拉 法蘭西莎 CIGNARELLA, FRANCESA (IT)；泰斯 伊拉利亞 TASSI, ILARIA (IT)；斯瞿瑋貝 蒂娜 SCHWABE, TINA (DE)；葉 安琪 葛蕾斯 YEE, ANGIE GRACE (US)；洛森泰爾 阿儂 ROSENTHAL, ARNON (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：93 項 圖式數：37 共 540 頁

(54)名稱

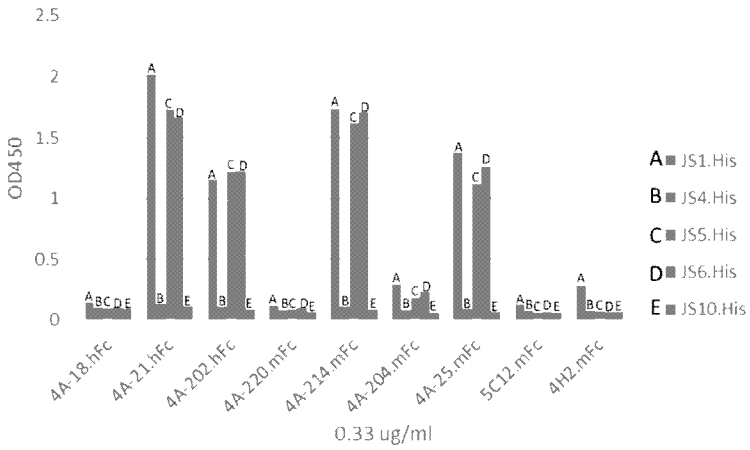
抗 MS4A4A 抗體及其使用方法

(57)摘要

本揭示案概言之係關於包括特異性地結合 MS4A4A 多肽例如哺乳動物 MS4A4A 或人類 MS4A4A 之抗體例如單株抗體、人類化抗體及抗體片段之組合物，及此等組合物在預防、降低風險或治療有需要之個體中之用途。

The present disclosure is generally directed to compositions that include antibodies, e.g., monoclonal antibodies, humanized antibodies and antibody fragments, that specifically bind a MS4A4A polypeptide, e.g., a mammalian MS4A4A or human MS4A4A, and use of such compositions in preventing, reducing risk, or treating an individual in need thereof.

指定代表圖：


2.5
2
1.5
1
0.5
0
OD450
A JS1.His
B JS4.His
C JS5.His
D JS6.His
E JS10.His
4A-18.hFc
4A-21.hFc
4A-202.hFc
4A-220.mFc
4A-214.mFc
4A-204.mFc
4A-25.mFc
5C12.mFc
4H2.mFc
0.33 ug/ml

【圖 4】

202517553X
202411044
專利案號：114103602
原申請案號：109125889

【發明摘要】

【中文發明名稱】抗 MS4A4A 抗體及其使用方法

【英文發明名稱】ANTI-MS4A4A ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本揭示案概言之係關於包括特異性地結合 MS4A4A 多肽例如哺乳動物 MS4A4A 或人類 MS4A4A 之抗體例如單株抗體、人類化抗體及抗體片段之組合物，及此等組合物在預防、降低風險或治療有需要之個體中之用途。

【英文】

The present disclosure is generally directed to compositions that include antibodies, e.g., monoclonal antibodies, humanized antibodies and antibody fragments, that specifically bind a MS4A4A polypeptide, e.g., a mammalian MS4A4A or human MS4A4A, and use of such compositions in preventing, reducing risk, or treating an individual in need thereof.

【指定代表圖】

圖 4

【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】抗 MS4A4A 抗體及其使用方法

【英文發明名稱】ANTI-MS4A4A ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本揭示案係關於抗 MS4A4A 抗體及此等抗體之治療用途。

【先前技術】

【0002】 跨膜 4 結構域亞家族 A (MS4A)基因簇存在於染色體 11q12 上且包括 18 個基因。MS4A 基因家族編碼通常具有四跨拓撲結構之膜蛋白質(Ishibashi 等人，2001, Gene, 265:87-93；Liang 及 Tedder, 2001, Genomics, 72:119-127；Efthymiou 及 Goate, 2017, Molecular Neurodegeneration, 12:43)。跨膜結構域由一個細胞內環及兩個細胞外環互連，其中 N 及 C 末端二者均位於胞質液內。大多數 MS4A 蛋白與 MS4A1 (CD20)共有胺基酸序列同源性(20-30%相似度)，其中最高程度之序列一致性存在於前三個跨膜結構域中。該等跨膜區域內跨越不同 MS4A 蛋白高度保守之基元提示跨膜結構域在 MS4A 蛋白功能中具有重要的一般性作用。MS4A 蛋白之間變化最大之區域存在於其 N 及 C 末端細胞質結構域及推定的第二細胞外環內(Ishibashi 等人，2001, Gene, 265:87-93)，此表明該等區域賦予獨特之功能性質。

【0003】 儘管存在此多樣性，但 MS4A 結構域具有一些共有元件。舉例而言，在 MS4A 蛋白(MS4A8B 及 MS4A12 除外)中保守之一個顯著特徵係在推定的第二細胞外環中之可形成二硫橋之兩個半胱胺酸殘基之保守性。MS4A 蛋白之 N 及 C 末端結構域亦富含脯胺酸殘基，但其功能意義仍待闡明(Hulett 等人，2001, Genomics, 72:119-127)。然而，富含脯胺酸之區域通常參與各種細胞過程，諸如細胞骨架重排、轉錄起始、信號傳導級聯及與 SH3 結構域締合作為轉接系統之

一部分以促進蛋白質-蛋白質相互作用(Kay 等人，2000, FASEB J, 14:231-241)。

【0004】 MS4A 蛋白家族在功能上相對未表徵，一些重要的例外：MS4A1 (CD20)僅在 B 淋巴球中表現，在此該蛋白質藉由 B 細胞抗原受體及鈣流入具有信號傳導功能。CD20 係用以使慢性淋巴球性白血病、淋巴瘤、自體免疫疾病及實體器官移植中之致病性 B 細胞耗竭之免疫治療抗體之靶標。MS4A2 (FcεRβ)係肥胖細胞上之高親和力 IgE 受體(FcεRI)及低親和力 IgG 受體(FcεRIII)之信號傳導亞單元，其在過敏性及過敏反應中具有關鍵作用。MS4A2 係 ITAM 結構域蛋白質，其經由 4 蛋白質高親和力 IgE 受體複合物放大信號。MS4A3 (Htm4)在淋巴樣及骨髓樣細胞之細胞內膜上表現，且在細胞週期調控中起轉接蛋白之作用。

【0005】 儘管大多數 MS4A 家族成員未表徵，但有報導表明 MS4A 蛋白用作多種外源性及內源性配位體(包括脂肪酸、肽及硫酸化類固醇)之化學感測器及化學受體，且參與調介鈣流入、調控胞吞作用、輸送，且可用作信號轉導複合物之轉接子(Cruse 等人，2015, Mol Biol Cell, 26:1711-1727；Greer 等人，2016, Cell, 165:1734-1748；Eon Kuek 等人，2016, Cell, 165:1734-1748；Koslowski 等人，2008, Cancer Res, 68:3458-3466；Bubien 等人，1993；J Cell Biol, 121:1121-1132)。

【0006】 某些 MS4A 基因已在遺傳學上與各種病症及疾病、尤其神經退化性病症相關。舉例而言，全基因體顯著性關聯分析已鑑別出位於染色體 11q12 上之 MS4A 基因簇，其為最顯著之阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)基因座之一。一個所鑑別出之尤為受關注基因係 MS4A4A (Lambert 等人，2013, Nat Genet, 45:1452-1458；Hollingworth 等人，2011, Nat Genet, 43:429-435；Naj 等人，2011, Nat Genet, 43:436-441)。

【0007】 因此，業內需要靶向 MS4A4A 之療法，包括特異性地結合至 MS4A4A 之抗體，及/或能夠調節(例如抑制或降低；活化或增強) MS4A4A 活性之療法，諸如藉由降低或提高 MS4A4A 蛋白水準(即，量)或活性，以便治療與 MS4A4A

活性相關之各種疾病、病症及疾患。

【0008】　本文所引用之所有參考文獻(包括專利申請案及公開案)均係以全文引用的方式併入本文中。

【發明內容】

【0009】　本揭示案概言之係關於抗 MS4A4A 抗體及使用此等抗體之方法。本文所提供之方法可用於預防、降低風險或治療患有神經退化性疾病、病症或疾患之個體。在一些實施例中，本揭示案提供預防、降低風險或治療患有選自阿茲海默氏病、遲發型阿茲海默氏病、失智症及認知損害之神經退化性疾病、病症或疾患之個體之方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之抗 MS4A4A 抗體。在一些實施例中，本揭示案提供預防、降低風險或治療患有與 MS4A4A 之表現或活性增加相關之疾病、病症或疾患之個體之方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之抗 MS4A4A 抗體。

【0010】　在一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括：HVR-H1，其包括選自 SEQ ID NO:94、108、116、146、147、308 及 311 之胺基酸序列；HVR-H2，其包括選自 SEQ ID NO:96、97、98、99、110、111、118、119、120、121、122、149、150、151、152、153、309 及 312 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包括選自 SEQ ID NO:100、101、102、112、123、124、125、126、127、128、129、154、310 及 313 之胺基酸序列；且該輕鏈可變區包括：HVR-L1，其包括選自 SEQ ID NO:103、104、113、130、131、132、133、134、135、136、137、138、156、157、158、314 及 317 之胺基酸序列；HVR-L2，其包括選自 SEQ ID NO:105、106、114、139、140、141、142、143、159、160、161、315 及 318 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包括選自 SEQ ID NO:107、115、144、145、163、316 及 319 之胺基酸序列。

【0011】 在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗MS4A4A抗體係結合至MS4A4A蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括：HVR-H1，其包括SEQ ID NO:94之胺基酸序列；HVR-H2，其包括選自SEQ ID NO:96-99之胺基酸序列；及HVR-H3，其包括選自SEQ ID NO:100-102之胺基酸序列；且該輕鏈可變區包括：HVR-L1，其包括選自SEQ ID NO:103-104之胺基酸序列；HVR-L2，其包括選自SEQ ID NO:105-106之胺基酸序列；及HVR-L3，其包括SEQ ID NO:107之胺基酸序列。

【0012】 在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗MS4A4A抗體係結合至MS4A4A蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括：HVR-H1，其包括SEQ ID NO:308之胺基酸序列；HVR-H2，其包括SEQ ID NO:309之胺基酸序列；及HVR-H3，其包括SEQ ID NO:310之胺基酸序列；且該輕鏈可變區包括：HVR-L1，其包括SEQ ID NO:314之胺基酸序列；HVR-L2，其包括SEQ ID NO:315之胺基酸序列；及HVR-L3，其包括SEQ ID NO:316之胺基酸序列。

【0013】 在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗MS4A4A抗體係結合至MS4A4A蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括：HVR-H1，其包括SEQ ID NO:311之胺基酸序列；HVR-H2，其包括SEQ ID NO:312之胺基酸序列；及HVR-H3，其包括SEQ ID NO:313之胺基酸序列；且該輕鏈可變區包括：HVR-L1，其包括SEQ ID NO:317之胺基酸序列；HVR-L2，其包括SEQ ID NO:318之胺基酸序列；及HVR-L3，其包括SEQ ID NO:319之胺基酸序列。

【0014】 在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗MS4A4A抗體係結合至MS4A4A蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變

區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括：HVR-H1，其包括 SEQ ID NO:108 之胺基酸序列；HVR-H2，其包括選自 SEQ ID NO:110-111 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO:112 之胺基酸序列；且該輕鏈可變區包括：HVR-L1，其包括 SEQ ID NO:113 之胺基酸序列；HVR-L2，其包括 SEQ ID NO:114 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包括 SEQ ID NO:115 之胺基酸序列。

【0015】　在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括：HVR-H1，其包括 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；HVR-H2，其包括選自 SEQ ID NO:118-122 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包括選自 SEQ ID NO:123-129 之胺基酸序列；且該輕鏈可變區包括：HVR-L1，其包括選自 SEQ ID NO:130-138 之胺基酸序列；HVR-L2，其包括選自 SEQ ID NO:139-143 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包括選自 SEQ ID NO:144-145 之胺基酸序列。

【0016】　在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括：HVR-H1，其包括選自 SEQ ID NO:146-147 之胺基酸序列；HVR-H2，其包括選自 SEQ ID NO:149-153 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包括 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列；且該輕鏈可變區包括：HVR-L1，其包括選自 SEQ ID NO:156-158 之胺基酸序列；HVR-L2，其包括選自 SEQ ID NO:159-161 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包括 SEQ ID NO:163 之胺基酸序列。

【0017】　在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區，其中該重鏈可變區包括選自 SEQ ID NO:5-15、304 及 306 之胺基酸序列。在

可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區，其中該重鏈可變區包括選自 SEQ ID NO:24-30 之胺基酸序列。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區，其中該重鏈可變區包括選自 SEQ ID NO:40-53 之胺基酸序列。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區，其中該重鏈可變區包括選自 SEQ ID NO:76-84 之胺基酸序列。

【0018】 在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包括選自 SEQ ID NO:17-22、305 及 307 之胺基酸序列。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包括選自 SEQ ID NO:32-36 之胺基酸序列。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包括選自 SEQ ID NO:55-74 之胺基酸序列。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包括選自 SEQ ID NO:86-93 之胺基酸序列。

【0019】 在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括選自 SEQ ID NO: 5-15、304 及 306 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包括選自 SEQ ID NO: 17-22、305 及 307 之胺基酸序列。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A

抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括選自 SEQ ID NO: 24-30 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包括選自 SEQ ID NO: 32-36 之胺基酸序列。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括選自 SEQ ID NO: 40-53 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包括選自 SEQ ID NO: 55-74 之胺基酸序列。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括選自 SEQ ID NO: 76-84 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包括選自 SEQ ID NO: 86-93 之胺基酸序列。

【0020】　在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包括重鏈及輕鏈，其中該重鏈包括選自 SEQ ID NO: 320-343 之胺基酸序列。在一些實施例中，該重鏈包括選自 SEQ ID NO:336-343 之胺基酸序列(視情況其中該輕鏈包含有包含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列之輕鏈可變區，此外視情況其中該輕鏈進一步包含有包含 SEQ ID NO: 344 之胺基酸序列之恆定區)。在一些實施例中，該重鏈包括選自 SEQ ID NO:320-327 之胺基酸序列(視情況其中該輕鏈包含有包含 SEQ ID NO:304 之胺基酸序列之輕鏈可變區，此外視情況其中該輕鏈進一步包含有包含 SEQ ID NO: 344 之胺基酸序列之恆定區)。在一些實施例中，該重鏈包括選自 SEQ ID NO:328-335 之胺基酸序列(視情況其中該輕鏈包含有包含 SEQ ID NO:305 之胺基酸序列之輕鏈可變區，此外視情況其中該輕鏈進一步包含有包含 SEQ ID NO: 344 之胺基酸序列之恆定區)。

【0021】　在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包含重鏈可變

區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含有包含 SEQ ID NO:94 之胺基酸序列之 HVR-H1、包含 SEQ ID NO:96 之胺基酸序列之 HVR-H2 及包含 SEQ ID NO:102 之胺基酸序列之 HVR-H3；且該輕鏈可變區包含有包含 SEQ ID NO:104 之胺基酸序列之 HVR-L1、包含 SEQ ID NO:105 之胺基酸序列之 HVR-L2 及包含 SEQ ID NO:107 之胺基酸序列之 HVR-L3。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含 SEQ ID NO: 359 或 360 之胺基酸序列，且該輕鏈包含 SEQ ID NO:365 之胺基酸序列。

【0022】　在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:308 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:309 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:310 之胺基酸序列；且該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:314 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:315 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:316 之胺基酸序列。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO:304 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO:305 之胺基酸序列。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含 SEQ ID NO: 324 或 325 之胺基酸序列，且該輕鏈包含 SEQ ID NO:363 之

胺基酸序列。

【0023】 在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:311 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:312 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:313 之胺基酸序列；且該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:317 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:318 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:319 之胺基酸序列。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO:306 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO:307 之胺基酸序列。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含 SEQ ID NO: 332 或 333 之胺基酸序列，且該輕鏈包含 SEQ ID NO:364 之胺基酸序列。

【0024】 在一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體競爭性地抑制本文中之任一實施例之抗體中之一或多者針對結合至 MS4A4A 之結合。

【0025】 在另一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體與本文中之任一實施例之抗體結合 MS4A4A 上之基本上相同或重疊之抗原決定基。

【0026】 在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體結合至人類 MS4A4A 之細胞外結構域 1。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，

本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體結合至 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列 CMASNTYGSNPIS (SEQ ID NO:177)內之一或多個胺基酸殘基。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體結合至人類 MS4A4A 之細胞外結構域 2。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體結合至 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列 SFHHPYCNYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:178)內之一或多個胺基酸殘基。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體結合至 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列 SFHHPYCNYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:178)內之一或多個胺基酸殘基，且此外其中該抗體不結合至 SEQ ID NO:1 之胺基酸殘基脯胺酸 163 (P163)。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，抗 MS4A4A 抗體係人類抗 MS4A4A 抗體或人類化抗 MS4A4A 抗體。

【0027】 在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體降低 MS4A4A 之細胞表面水準或降低 MS4A4A 之細胞內水準。

【0028】 在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，MS4A4A 蛋白係哺乳動物蛋白質或人類蛋白質。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，MS4A4A 蛋白係野生型蛋白質。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，MS4A4A 蛋白係天然變異體。

【0029】 在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加骨髓樣細胞中之可溶性 TREM2 水準、增加膜 TREM2 水準或增加可溶性 TREM2 且增加膜 TREM2 水準。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加可溶性 TREM2 水準。在可與

本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加膜 TREM2 水準。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加可溶性 TREM2 水準及膜 TREM2 水準。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內增加可溶性 TREM2 水準。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內增加血清中之可溶性 TREM2 水準。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內增加腦脊髓液(CSF)中之可溶性 TREM2 水準。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內增加血清及 CSF 中之可溶性 TREM2 水準。

【0030】　在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體降低骨髓樣細胞上 M2 細胞表面標記物(例如受體)之表現。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體減少或降低骨髓樣細胞(例如巨噬細胞)中之 M2 細胞表面標記物之水準。

【0031】　在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體降低骨髓樣細胞上 CD200R、Dectin-1 或 CD163 之表現。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體減少或降低骨髓樣細胞(例如巨噬細胞)中之 CD200R、Dectin-1 及/或 CD163 之細胞表面水準。

【0032】　在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加骨髓樣細胞上凝溶膠蛋白及/或骨橋蛋白之 mRNA 及/或蛋白質表現。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加骨髓樣細胞上 IL1RN 之 mRNA 及/或蛋白質水準。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加骨髓

樣細胞上 CSF1R 之 mRNA 及/或蛋白質水準。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體降低骨髓樣細胞上嘌呤能受體 P2RY12 及/或 CX3C 趨化介素受體 1 (CX3CR1)之 mRNA 及/或蛋白質水準。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加骨髓樣細胞上 1-磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸磷酸二酯酶 γ-2 (PLCG2)、C 型凝集素結構域家族 7 膜 A (CLEC7A)、肌醇 1,4,5-三磷酸受體 2 (ITPR2)及/或抗原 KI-67 (MK167)之 mRNA 及/或蛋白質水準。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體降低骨髓樣細胞上跨膜糖蛋白 NMB (GPNMB)之 mRNA 及/或蛋白質水準。

【0033】 在一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體增加骨髓樣細胞上凝溶膠蛋白及/或骨橋蛋白之 mRNA 及/或蛋白質表現。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，骨髓樣細胞係人類巨噬細胞。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體係人類或人類化的。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體係人類抗體、人類化抗體、雙特異性抗體、單株抗體、多價抗體、結合抗體或嵌合抗體。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體與選自 4A-18、4A-25、4A-214、4A-21 及 4A-202 之抗體結合至相同的抗原決定基。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體降低骨髓樣細胞上 M2 標記物之表現。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，骨髓樣細胞係人類巨噬細胞。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，M2 標記物係 CD200R、Dectin-1 及/或 CD163。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體使人類巨噬細胞上之漿膜或細胞表面 TREM2 增加至少 50%、90%、100%、150%、200%或 250%。

在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體使人類巨噬細胞上清液中之可溶性 TREM2 增加至少 15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%或 70%。

【0034】 在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，抗 MS4A4A 抗體係識別第一抗原及第二抗原之雙特異性抗體。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，該第一抗原係 MS4A4A 且該第二抗原係促進跨血腦障壁轉運之抗原。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，該第二抗原係選自 MS4A4A；運鐵蛋白受體(TR)；胰島素受體(HIR)；胰島素樣生長因子受體(IGFR)；低密度脂蛋白受體相關蛋白質 1 及 2 (LPR-1 及 LPR-2)；白喉毒素受體 CRM197；駱馬單一結構域抗體 TMEM 30(A)；蛋白質轉導結構域 TAT、Syn-B、穿膜肽；多精胺酸肽；血管肽基礎免疫球蛋白、Glut1 及 CD98hc；以及 ANG1005。

【0035】 在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體係單株抗體。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，該抗體係人類抗體。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，該抗體係人類化抗體。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，該抗體係雙特異性抗體。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，該抗體係多價抗體。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，該抗體係嵌合抗體。

【0036】 在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體為 IgG 類、IgM 類或 IgA 類。在一些實施例中，該抗體為 IgG 類且具有 IgG1、IgG2 或 IgG4 同型。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，該抗體係抗體片段。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，抗體係結合至包括人類 MS4A4A 或哺乳動物 MS4A4A 蛋白上之胺基酸殘基的抗原決定基之抗體片段。在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，該抗體片段係 Fab、Fab’、Fab’-SH、F(ab’)2、Fv 或 scFv 片段。

【0037】 在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，該抗體係識別第一抗原及第二抗原之雙特異性抗體。在可與本文中之任一實施例組合之一些實施例中，該第一抗原係 MS4A4A 且該第二抗原係：

(a) 促進跨血腦障壁轉運之抗原；

(b) 選自以下之促進跨血腦障壁轉運之抗原：運鐵蛋白受體(TR)；胰島素受體(HIR)；胰島素樣生長因子受體(IGFR)；低密度脂蛋白受體相關蛋白質 1 及 2 (LPR-1 及 LPR-2)；白喉毒素受體 CRM197；駱馬單一結構域抗體 TMEM 30(A)；蛋白質轉導結構域 TAT、Syn-B、穿膜肽；多精胺酸肽；血管肽；及 ANG1005；

(c) 選自致病性肽或蛋白質或致病性核酸之致病劑，其中該等致病性核酸係反義 GGCCCC (G2C4)重複序列擴增 RNA，該等致病性蛋白質係選自澱粉樣 β、寡聚澱粉樣 β、澱粉樣 β 斑塊、澱粉樣前體蛋白質或其片段、Tau、IAPP、α-突觸核蛋白、TDP-43、FUS 蛋白、C9orf72 (染色體 9 開放閱讀框 72)、c9RAN 蛋白、普里昂蛋白(prion protein)、PrPSc、亨庭頓蛋白(huntingtin)、降血鈣素、超氧化物歧化酶、共濟失調蛋白、共濟失調蛋白 1、共濟失調蛋白 2、共濟失調蛋白 3、共濟失調蛋白 7、共濟失調蛋白 8、共濟失調蛋白 10、路易氏體(Lewy body)、心房利鈉因子、胰島澱粉樣多肽、胰島素、載脂蛋白 AI、血清澱粉樣 A、medin、泌乳素、轉甲狀腺素、溶菌酶、β 2 微球蛋白、凝溶膠蛋白、角膜上皮蛋白、胱抑素、免疫球蛋白輕鏈 AL、S-IBM 蛋白、重複序列相關之非 ATG (RAN)轉譯產物、二肽重複序列(DPR)肽、甘胺酸-丙胺酸(GA)重複序列肽、甘胺酸-脯胺酸(GP)重複序列肽、甘胺酸-精胺酸(GR)重複序列肽、脯胺酸-丙胺酸(PA)重複序列肽、泛素及脯胺酸-精胺酸(PR)重複序列肽；

(d) 在免疫細胞上表現之配位體及/或蛋白質，其中該等配位體及/或蛋白質係選自 CD40、OX40、ICOS、CD28、CD137/4-1BB、CD27、GITR、PD-L1、CTLA-4、PD-L2、PD-1、B7-H3、B7-H4、HVEM、BTLA、KIR、GAL9、TIM3、A2AR、

LAG-3 及磷酯醯絲胺酸；或

(e)　在一或多種腫瘤細胞上表現之蛋白質、脂質、多糖或糖酯。

【0038】　在另一態樣中，本揭示案係關於經分離核酸，其包括編碼任一前述實施例之抗體之核酸序列。在一些實施例中，本揭示案係關於載體，其包括任一前述實施例之核酸。在一些實施例中，本揭示案係關於經分離之宿主細胞，其包括任一前述實施例之載體。

【0039】　在另一態樣中，本揭示案係關於產生結合至人類 MS4A4A 之抗體之方法，其包括培養任一前述實施例之宿主細胞，使得產生抗 MS4A4A 抗體。在某些實施例中，該方法進一步包括回收由細胞產生之抗 MS4A4A 抗體。

【0040】　在另一態樣中，本揭示案係關於醫藥組合物，其包括任一前述實施例之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【0041】　在一態樣中，本揭示案係關於預防、降低風險或治療患有選自阿茲海默氏病、遲發型阿茲海默氏病及認知損害之疾病、病症或損傷之個體之方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之任一前述實施例之抗體。在另一態樣中，本揭示案係關於預防、降低風險或治療患有由 MS4A4A 之過表現或活性增加引起或與其相關之疾病、病症、疾患或損傷之個體之方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之任一前述實施例之抗體。在本揭示案之一些實施例中，該方法進一步包括在投與抗體之前及/或之後偵測骨橋蛋白、凝溶膠蛋白、漿膜或細胞表面 TREM2 及/或可溶性 TREM2 之水準。

【0042】　在一態樣中，本揭示案係關於預防、降低風險或治療患有 CSF1R 缺乏疾病或病症之個體之方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之任一前述實施例之抗體。在一些實施例中，CSF1R 缺乏疾病或病症係成人發作型腦白質病變伴軸突球樣變及膠質著色(ALSP)或遺傳性瀰漫性腦白質病變(HDLS)。

【0043】　本揭示案之其他態樣係關於由任一前述實施例之方法所產生的經分

離之抗 MS4A4A 抗體。本揭示案之其他態樣係關於醫藥組合物，其包括任一前述實施例之抗 MS4A4A 抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【0044】　在另一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括抗體 4A-301、4A-302、4A-303、4A-304、4A-305、4A-306、4A-307、4A-308、4A-309、4A-310、4A-311、4A-312、4A-313、4A-314、4A-419 或 4A-450 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 (如**表 1、表 5、表 30 及表 31** 中所示)。

【0045】　在另一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包括抗體 4A-301、4A-302、4A-303、4A-304、4A-305、4A-306、4A-307、4A-308、4A-309、4A-310、4A-311、4A-312、4A-313、4A-314、4A-419 或 4A-450 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 (如**表 1、表 5、表 30 及表 31** 中所示)。

【0046】　在另一方面，本公開涉及與 MS4A4A 蛋白結合之抗體，其中該抗體包括含有 HVR-H1、HVR-H2 和 HVR-H3 之重鏈可變區和含有 HVR-L1、HVR-L2 和 HVR-L3 之輕鏈可變區，其中該抗體包括抗體 4A-301、4A-302、4A-303、4A-304、4A-305、4A-306、4A-307、4A-308、4A-309、4A-310、4A-311、4A-312、4A-313、4A-314、4A-419 或 4A-450 之 HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 (如**表 1、表 5、表 30 及表 31** 中所示)。

【0047】　在另一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括抗體 4A-315、4A-316、4A-317、4A-318、4A-319、4A-320、4A-321、4A-322、4A-323、4A-324、4A-325、4A-326、4A-327、4A-328、4A-329、4A-330 或 4A-331 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 (如**表 2 及表 6** 中所示)。

【0048】　在另一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中

該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包括抗體 4A-315、4A-316、4A-317、4A-318、4A-319、4A-320、4A-321、4A-322、4A-323、4A-324、4A-325、4A-326、4A-327、4A-328、4A-329、4A-330 或 4A-331 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 (如**表 2 及表 6** 中所示)。

【0049】　在另一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中該抗體包括有包括 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 之重鏈可變區及包括 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 之輕鏈可變區，其中該抗體包括抗體 4A-315、4A-316、4A-317、4A-318、4A-319、4A-320、4A-321、4A-322、4A-323、4A-324、4A-325、4A-326、4A-327、4A-328、4A-329、4A-330 或 4A-331 之 HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 (如**表 2 及表 6** 中所示)。

【0050】　在另一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括抗體 4A-332、4A-333、4A-334、4A-335、4A-336、4A-337、4A-338、4A-339、4A-340、4A-341、4A-342、4A-343、4A-344、4A-345、4A-346、4A-347、4A-348、4A-349、4A-350、4A-351、4A-352、4A-353、4A-354、4A-355、4A-356、4A-357、4A-358、4A-359、4A-360、4A-361、4A-361、4A-363、4A-364、4A-365、4A-366、4A-367、4A-368、4A-369、4A-370、4A-371、4A-372、4A-373、4A-374、4A-375、4A-376、4A-377、4A-378、4A-379、4A-380 或 4A-381 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 (如**表 3 及表 7** 中所示)。

【0051】　在另一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包括抗體 4A-332、4A-333、4A-334、4A-335、4A-336、4A-337、4A-338、4A-339、4A-340、4A-341、4A-342、4A-343、4A-344、4A-345、4A-346、4A-347、4A-348、4A-349、4A-350、4A-351、4A-352、4A-353、4A-354、4A-355、4A-356、4A-357、4A-358、4A-359、

4A-360、4A-361、4A-361、4A-363、4A-364、4A-365、4A-366、4A-367、4A-368、4A-369、4A-370、4A-371、4A-372、4A-373、4A-374、4A-375、4A-376、4A-377、4A-378、4A-379、4A-380 或 4A-381 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 (如**表 3 及表 7** 中所示)。

【0052】　在另一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中該抗體包括有包括 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 之重鏈可變區及包括 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 之輕鏈可變區，其中該抗體包括抗體 4A-332、4A-333、4A-334、4A-335、4A-336、4A-337、4A-338、4A-339、4A-340、4A-341、4A-342、4A-343、4A-344、4A-345、4A-346、4A-347、4A-348、4A-349、4A-350、4A-351、4A-352、4A-353、4A-354、4A-355、4A-356、4A-357、4A-358、4A-359、4A-360、4A-361、4A-361、4A-363、4A-364、4A-365、4A-366、4A-367、4A-368、4A-369、4A-370、4A-371、4A-372、4A-373、4A-374、4A-375、4A-376、4A-377、4A-378、4A-379、4A-380 或 4A-381 之 HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 (如**表 3 及表 7** 中所示)。

【0053】　在另一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包括抗體 4A-382、4A-383、4A-384、4A-385、4A-386、4A-387、4A-388、4A-389 或 4A-390 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 (如**表 4 及表 8** 中所示)。

【0054】　在另一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包括抗體 4A-382、4A-383、4A-384、4A-385、4A-386、4A-387、4A-388、4A-389 或 4A-390 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 (如**表 4 及表 8** 中所示)。

【0055】　在另一態樣中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中該抗體包括有包括 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 之重鏈可變區及包括 HVR-

L1、HVR-L2 及 HVR-L3 之輕鏈可變區，其中該抗體包括抗體 4A-382、4A-383、4A-384、4A-385、4A-386、4A-387、4A-388、4A-389 或 4A-390 之 HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 (如**表 4 及表 8** 中所示)。

【0056】 在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，本揭示案係關於結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中該抗體增加骨髓樣細胞上凝溶膠蛋白及/或骨橋蛋白之 mRNA 及/或蛋白質表現。在一些實施例中，骨髓樣細胞係巨噬細胞。

【0057】 在可與本文中之任一實施例組合之某些實施例中，抗 MS4A4A 抗體特異性地結合至人類 MS4A4A、小鼠 MS4A4A、食蟹猴 MS4A4A 或其組合。

【0058】 應理解，本文所闡述各實施例之性質中之一者、一些或全部可組合以形成本揭示案之其他實施例。本揭示案之該等及其他態樣對熟習此項技術者將變得顯而易見。本揭示案之該等及其他實施例藉由下列詳細說明進一步闡述。

【圖式簡單說明】

【0059】 本專利或申請案檔案含有至少一個有色繪製之圖式。在要求並支付必要費用之後，專利事務局將提供本專利或專利申請公開案帶彩圖之複本。

【0060】

圖 1 顯示人類 MS4A4A 之一級胺基酸序列。細胞內結構域為斜體，跨膜結構域加下劃線，細胞外環為粗體斜體。

圖 2A 顯示自 RCSB 蛋白質資料庫獲得之可溶性四螺旋束支架(PDB_ID:1P68)之結構示意圖，該支架具有在結構中顯示為螺旋帶之四個跨膜結構域。**圖 2B** 及**圖 2C** 分別顯示可溶性四螺旋束支架 PDB-ID:1P68 及 PDB_ID:1M6T 之一級胺基酸序列；該四個跨膜結構域在胺基酸序列中加下劃線。

圖 3A 顯示可溶性四螺旋束支架 JS1、JS5 及 JS6 之一級胺基酸序列，其中添加有人類 MS4A4A 之兩個細胞外環(顯示為粗體加下劃線)。**圖 3B** 顯示用作陰性對照變異體之可溶性四螺旋束支架 JS4 及 JS10 之一級胺基酸序列。

圖 4 顯示藉由 ELISA 之本揭示案之某些抗 MS4A4A 抗體與重組 MS4A4A 可溶性打環接枝多肽 JS1、JS4、JS5、JS6 及 JS10 之結合。

圖 5 顯示鼠類抗 MS4A4A 抗體 4A-21 之某些人類化抗 MS4A4A 抗體變異體與重組 MS4A4A 可溶性打環接枝多肽 JS1 之結合。

圖 6 顯示鼠類抗 MS4A4A 抗體 4A-202 之某些人類化抗 MS4A4A 抗體變異體與重組 MS4A4A 可溶性打環接枝多肽 JS1 之結合。

圖 7 顯示鼠類抗 MS4A4A 抗體 4A-202 之某些人類化且親和力成熟之抗 MS4A4A 抗體變異體與重組 MS4A4A 可溶性打環接枝多肽 JS5 之結合。

圖 8 顯示鼠類抗 MS4A4A 抗體 4A-21 之某些人類化且親和力成熟之抗 MS4A4A 抗體變異體與重組 MS4A4A 可溶性打環接枝多肽 JS5 之結合。

圖 9 顯示鼠類抗 MS4A4A 抗體 4A-21 之某些人類化且親和力成熟之抗 MS4A4A 抗體變異體與重組 MS4A4A 可溶性打環接枝多肽 JS5 之結合。

圖 10A 至圖 10B 顯示抗 MS4A4A 抗體 4A-202 對食蟹猴血清中之 sTREM2 水準之效應。**圖 10A** 提供在均以 80 mg/kg 之劑量投與抗 MS4A4A 抗體 4A-202 或同型對照抗體(huIgG1)後，在指示時間(小時)食蟹猴血清中 sTREM2 之水準(ng/mL)。**圖 10B** 提供在均以 80 mg/kg 之劑量投與抗 MS4A4A 抗體 4A-202 或同型對照抗體(huIgG1)後，在指示時間(小時)食蟹猴血清中 sTREM2 之水準(基線百分比)。

圖 11A 至圖 11B 顯示抗 MS4A4A 抗體 4A-202 對食蟹猴腦脊髓液(CSF)中之 sTREM2 水準之效應。**圖 11A** 提供在均以 80 mg/kg 之劑量投與抗 MS4A4A 抗體 4A-202 或同型對照抗體(huIgG1)後，在指示時間(小時)食蟹猴 CSF 中 sTREM2 之水準(ng/mL)。**圖 11B** 提供在均以 80 mg/kg 之劑量投與抗 MS4A4A 抗體 4A-202 或同型對照抗體(huIgG1)後，在指示時間(小時)食蟹猴 CSF 中 sTREM2 之水準(基線百分比)。

圖 12 列出顯示抗 MS4A4A 抗體 4A-313 野生型(WT) huIgG1 及 4A-450 WT huIgG1 與表現重組人類 MS4A4A 之 U937 細胞的結合曲線之資料。

圖 13 列出顯示經抗 MS4A4A 抗體 4A-450 WT huIgG1、4A-450 NSLF huIgG1 及 4A-450 K322A huIgG1 處理之原代人類巨噬細胞中的膜 TREM2 水準之資料。

圖 14 列出顯示經抗 MS4A4A 抗體 4A-313 WT huIgG1、4A-313 NSLF huIgG1 及 4A-313 K322A huIgG1 處理之原代人類巨噬細胞中的膜 TREM2 水準之資料。

圖 15 列出顯示在經抗 MS4A4A 抗體 4A-450 huIgG1 處理之原代人類巨噬細胞之上清液中可溶性 TREM2 水準增加之資料。

圖 16 列出顯示在經抗 MS4A4A 抗體 4A-313 huIgG1 處理之原代人類巨噬細胞之上清液中可溶性 TREM2 水準增加之資料。

圖 17 列出顯示在經抗 MS4A4A 抗體 4S-313 NSLF huIgG1、4A-313 PS huIgG1、4A-450.NSLF huIgG1 及 4A-450.PS hu IgG1 處理之原代人類巨噬細胞中 ATP 水準增加之資料。

圖 18A、圖 18B 及圖 18C 列出顯示在經抗 MS4A4A 抗體 4A-313 NSLF huIgG1 及 4A-419 WT huIgG1 處理之原代人類巨噬細胞中 CD14、CD163 及 CD200R (分別)之水準變化之資料。

圖 19 列出顯示如藉由碘化丙啶攝取所量測，抗 MS4A4A 抗體 4A-313 NSLF huIgG1、4A-313 K322A huIgG1 及 4A-313 WT huIgG1 在表現重組人類 MS4A4A 之 U937 細胞中的補體依賴性細胞毒性(CDC)活性之資料。

圖 20 列出顯示如藉由 FcyRIIIa 活化所量測，抗 MS4A4A 抗體 4A-313 NSLF huIgG1、4A-313 K322A huIgG1 及 4A-313 WT huIgG1 在原代人類巨噬細胞中的 ADCP 活性之資料。

圖 21 列出顯示如藉由 FcyRIIIa 活化所量測，抗 MS4A4A 抗體 4A-313 NSLF huIgG1、4A-313 K322A huIgG1 及 4A-313 WT huIgG1 在原代人類巨噬細胞中的

ADCC 活性之資料。

圖 22A 及圖 22B 列出顯示 MS4A4A 剔除對原代人類巨噬細胞中之膜 TREM2 (**圖 22A**)及可溶性 TREM2 (**圖 22B**)之效應之資料。

圖 23A、圖 23B 及圖 23C 列出分別顯示在經本揭示案之抗 MS4A4A 抗體處理之人類巨噬細胞中，可溶性 TREM2 蛋白水準、膜 TREM2 蛋白水準及 TREM2 mRNA 水準變化之動力學之資料。

圖 24A 及圖 24B 列出顯示 MS4A4A 之 siRNA 減弱增加人類巨噬細胞中之膜 TREM2 及可溶性 TREM2 水準之資料。

圖 25A、圖 25B 及圖 25C 列出顯示在添加本揭示案之抗 MS4A4A 抗體後，來自三名不同供體之原代人類巨噬細胞中膜 TREM2 水準之劑量依賴性增加之資料。

圖 26A、圖 26B 及圖 26C 列出顯示在添加本揭示案之抗 MS4A4A 抗體後，來自三名不同供體之原代人類巨噬細胞中可溶性 TREM2 水準之劑量依賴性增加之資料。

圖 27A、圖 27B 及圖 27C 列出顯示在添加本揭示案之抗 MS4A4A 抗體後，來自三名不同供體之原代人類巨噬細胞中 ATP 水準之劑量依賴性增加之資料。

圖 28A 及圖 28B 列出顯示本揭示案之抗 MS4A4A 抗體有效拯救 CSF1R 抑制誘導之細胞死亡之資料。

圖 29 顯示在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體後，食蟹猴 CSF 中之全蛋白質體效應之火山圖。

圖 30 列出顯示在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體後，食蟹猴血清中 sTREM2 水準增加之資料。

圖 31A、圖 31B、圖 31C 及圖 31D 列出顯示在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體後，食蟹猴 CSF 中骨橋蛋白水準增加之資料。

圖 32A 及圖 32B 列出顯示在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體後，食蟹猴腦中之

額葉皮質及海馬體中骨橋蛋白水準分別增加之資料。

圖 33A 及圖 33B 列出顯示在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體後，食蟹猴腦中之額葉皮質及海馬體中 CSF1R 水準分別增加之資料。

圖 34A 及圖 34B 列出顯示在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體後，食蟹猴腦中之額葉皮質及海馬體中總 TREM2 蛋白水準分別增加之資料。

圖 35A、圖 35B 及圖 35C 列出顯示在自投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體的食蟹猴腦分離之小神經膠質細胞中，小神經膠質細胞活化、遷移及增殖之標記物中 mRNA 水準之變化之資料。

圖 36 列出顯示本揭示案之抗 MS4A4A 抗體減少在 U937 細胞中重組表現的帶 HA-Snorkel 標籤之 MS4A4A 蛋白之細胞表面表現之資料。

圖 37 列出顯示本揭示案之抗 MS4A4A 抗體降低原代人類巨噬細胞中之 GPNMB 細胞表面表現之資料。

【實施方式】

【0061】

以 ASCII 文本檔案提交序列表

以 ASCII 文本檔案提交之以下內容係以全文引用的方式併入本文中：電腦可讀形式(CRF)之序列表(檔案名稱：4503_008PC06_Seqlisting_ST25.TXT；創建日期：2020 年 7 月 28 日；大小：289,448 個位元組)。

【0062】 本揭示案係關於抗 MS4A4A 抗體(例如單株抗體)；製備及使用此等抗體之方法；包含此等抗體之醫藥組合物；編碼此等抗體之核酸；及包含編碼此等抗體之核酸之宿主細胞。

【0063】 熟習此項技術者通常充分理解本文所闡述或提及之技術及程序且常使用習用方法對其加以採用，該等方法係諸如所廣泛利用之方法，諸如 Sambrook 等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual* ，第 3 版(2001) Cold Spring Harbor

Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.；*Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel 等人編輯(2003)；*Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd 及 C. Dean 編輯，Oxford University Press, 2000)。

I. 定義

【0064】 除非另有指示，否則術語「MS4A4A」或「MS4A4A 多肽」在本文中可互換使用，在本文中係指來自任何脊椎動物來源之任何天然 MS4A4A，該脊椎動物來源包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類及食蟹猴)及嚙齒類動物(例如小鼠及大鼠)。在一些實施例中，該術語涵蓋野生型序列及天然變異體序列(例如剪接變異體或等位基因變異體)二者。在一些實施例中，該術語涵蓋未經處理之「全長」MS4A4A 以及自處理細胞產生之 MS4A4A 之任何形式。在一些實施例中，MS4A4A 係人類 MS4A4A。在一些實施例中，例示性 MS4A4A 之胺基酸序列係截至 2001 年 12 月 1 日之 Uniprot 登錄號 Q96JQ5。在一些實施例中，例示性人類 MS4A4A 之胺基酸序列係 SEQ ID NO: 1。

【0065】 術語「抗 MS4A4A 抗體」、「結合至 MS4A4A 之抗體」及「特異性地結合 MS4A4A 之抗體」係指能夠以足夠親和力結合 MS4A4A，使得該抗體可用作靶向 MS4A4A 之診斷及/或治療劑之抗體。在一個實施例中，如(例如)藉由放射性免疫分析(RIA)所量測，抗 MS4A4A 抗體與無關非 MS4A4A 多肽之結合程度小於該抗體與 MS4A4A 之結合的約 10%。在某些實施例中，結合至 MS4A4A 之抗體具有< 1 μM、< 100 nM、< 10 nM、< 1 nM、< 0.1 nM、< 0.01 nM 或< 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)之解離常數(KD)。在某些實施例中，抗 MS4A4A 抗體結合至在來自不同物種之 MS4A4A 中保守的 MS4A4A 之抗原決定基。

【0066】 關於抗體與靶分子之結合，術語「特異性結合」或「特異性地結合」或「特異性針對」特定多肽或特定多肽靶標上之抗原決定基意指可量測地不同於

非特異性相互作用之結合。特異性結合可(例如)藉由測定與對照分子之結合相比分子之結合來量測。舉例而言，特異性結合可藉由與類似於靶標(例如過量之未標記靶標)之對照分子進行競爭來測定。在此情形中，若經標記靶標與探針之結合被過量未經標記之靶標競爭性地抑制，則指示特異性結合。如本文所用之術語「特異性結合」或「特異性地結合至」或「特異性針對」特定多肽或特定多肽靶標上之抗原決定基可藉由(例如)對靶標之 KD 為約 10^{-4} M 或更低、10^{-5} M 或更低、10^{-6} M 或更低、10^{-7} M 或更低、10^{-8} M 或更低、10^{-9} M 或更低、10^{-10} M 或更低、10^{-11} M 或更低、10^{-12} M 或更低中之任一者或 KD 在 10^{-4} M 至 10^{-6} M 或 10^{-6} M 至 10^{-10} M 或 10^{-7} M 至 10^{-9} M 範圍內之分子來展現。如熟習此項技術者將瞭解，親和力及 KD 值係逆相關的。對於抗原之高親和力係藉由低 KD 值來量測。在一個實施例中，術語「特異性結合」係指其中分子結合至特定多肽或特定多肽上之抗原決定基而實質上不與任何其他多肽或多肽抗原決定基結合之結合。

【0067】　術語「*免疫球蛋白*」(Ig)在本文中可與「*抗體*」互換使用。本文中之術語「抗體」係以最廣泛意義使用且具體而言涵蓋單株抗體、多珠抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體) (包括自至少兩種完整抗體形成之彼等多特異性抗體)及抗體片段，只要其展現期望生物學活性即可。

【0068】　「*天然抗體*」通常為約 150,000 道耳頓(Dalton)之異四聚體糖蛋白，其由兩條相同輕(「L」)鏈及兩條相同重(「H」)鏈構成。每一輕鏈係由一個共價二硫鍵連接至重鏈，而在不同免疫球蛋白同型之重鏈中二硫鍵聯之數目各不相同。每一重鏈及輕鏈亦具有規則地間隔開之鏈內二硫橋。每一重鏈在一端具有可變結構域(V_H)，之後為多個恆定結構域。每一輕鏈在一端具有可變結構域(V_L)且在其另一端具有恆定結構域；輕鏈之恆定結構域與重鏈之第一恆定結構域對齊，且輕鏈可變結構域與重鏈之可變結構域對齊。據信，特定胺基酸殘基在輕鏈與重鏈可變結構域之間形成介面。

【0069】 關於不同類別抗體之結構及性質，參見(例如) *Basic and Clinical Immunology*，第 8 版，Daniel P. Stites、Abba I. Terr 及 Tristram G. Parslow (編輯)，Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994，第 71 頁及第 6 章。

【0070】 基於來自任何脊椎動物物種之輕鏈恆定結構域之胺基酸序列，可將輕鏈指派為兩種明顯不同類型(稱為卡帕(「κ」)及拉姆達(「λ」))中之一者。端視免疫球蛋白重鏈(CH)恆定結構域之胺基酸序列，可將其指派為不同類別或同型。存在五類免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，其重鏈分別指定為阿爾法(「α」)、德爾塔(「δ」)、伊蒲賽龍(「ε」)、伽馬(「γ」)及繆(「μ」)。基於 CH 序列及功能之相對較小差異將 γ 及 α 類別進一步劃分成亞類(同型)，例如，人類表現以下亞類：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2。不同類別之免疫球蛋白之亞單元結構及三維構形眾所周知，且通常闡述於(例如) Abbas 等人，Cellular and Molecular Immunology，第 4 版(W.B. Saunders Co., 2000)中。

【0071】 抗體(諸如本揭示案之抗 MS4A4A 抗體)之「*可變區*」或「*可變結構域*」係指該抗體之重鏈或輕鏈之胺基末端結構域。重鏈及輕鏈之可變結構域可分別稱為「V_H」及「V_L」。該等結構域通常係抗體之最可變部分(相對於相同類別之其他抗體)且含有抗原結合位點。

【0072】 術語「*可變*」係指如下事實：抗體(諸如本揭示案之抗 MS4A4A 抗體)之間可變結構域之某些區段的序列差異極大。可變結構域調介抗原結合且定義特定抗體對其特定抗原之特異性。然而，可變性在整個可變結構域跨度中並非均勻分佈。相反，其在輕鏈及重鏈可變結構域二者中均集中於三個稱為超變區(HVR)之區段中。可變結構域之更高度保守之部分稱為框架區(FR)。天然重鏈及輕鏈之可變結構域各自包含 4 個由三個 HVR 連結之 FR 區，其主要採用 β 摺疊構形，該等 HVR 形成連結 β 摺疊結構之環且在一些情形中形成 β 摺疊結構之一部分。每一鏈中之 HVR 藉由 FR 區保持緊密靠近在一起，且與來自另一鏈之 HVR

一起促進形成抗體之抗原結合位點(參見 Kabat 等人，*Sequences of Immunological Interest*，第 5 版，National Institute of Health, Bethesda, MD (1991))。恆定結構域並不直接參與抗體與抗原之結合，但展現各種效應功能，諸如使抗體參與抗體依賴性細胞毒性。

【0073】　如本文所用之術語「*單株抗體*」係指自實質上同源之抗體群體獲得的抗體(諸如本揭示案之單株抗 MS4A4A 抗體)，亦即，除可以極少量存在之可能的天然突變及/或轉譯後修飾(例如，異構化、醯胺化等)以外，構成該群體之個別抗體均相同。單株抗體具有高度特異性，其針對單一抗原位點。與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相比，每一單株抗體係針對抗原上之單一決定子。除特異性以外，單株抗體之優勢亦在於其係藉由雜交瘤培養物合成，不受其他免疫球蛋白之污染。修飾詞「單株」指示抗體之特徵在於自實質上同源之抗體群體獲得，且不應解釋為需要藉由任一特定方法來產生該抗體。舉例而言，根據本揭示案使用之單株抗體可藉由多種技術製得，包括(例如)雜交瘤方法、重組 DNA 方法及用於在具有部分或全部人類免疫球蛋白基因座或編碼人類免疫球蛋白序列之基因的動物中產生人類或人類樣抗體之技術。

【0074】　術語「*全長抗體*」、「*完整抗體*」或「*全抗體*」可互換使用以指與抗體片段相對之呈其實質上完整形式之抗體(諸如本揭示案之抗 MS4A4A 抗體)。具體而言，全抗體包括具有重鏈及輕鏈且包括 Fc 區之彼等抗體。恆定結構域可為天然序列恆定結構域(例如，人類天然序列恆定結構域)或其胺基酸序列變異體。在一些情形中，完整抗體可具有一或多種效應功能。

【0075】　「*抗體片段*」係指與完整抗體不同之包含完整抗體之一部分之分子，該部分結合完整抗體所結合之抗原。抗體片段之實例包括 Fab、Fab'、$F(ab')_2$ 及 Fv 片段；雙價抗體；直鏈抗體(參見美國專利 5641870，實例 2；Zapata 等人，*Protein Eng.* 8(10):1057-1062 (1995))；單鏈抗體分子及自抗體片段形成之多特異

性抗體。

【0076】 抗體(諸如本揭示案之抗 MS4A4A 抗體)之木瓜酶消化產生兩個相同抗原結合片段(稱為「*Fab*」片段)及一個殘餘「*Fc*」片段，其命名反映容易結晶之能力。Fab 片段係由整個輕鏈以及重鏈之可變區結構域(V_H)及一條重鏈之第一恆定結構域(C_H1)組成。每一 Fab 片段關於抗原結合均係單價的，亦即其具有單一抗原結合位點。抗體經胃蛋白酶處理產生單一大 $F(ab')_2$ 片段，該片段大致對應於兩個經二硫鍵連接之具有不同抗原結合活性之 Fab 片段，且仍然能夠交聯抗原。Fab'片段與 Fab 片段之不同之處在於在 C_H1 結構域之羧基末端具有幾個額外殘基，該等殘基包括一或多個來自抗體鉸鏈區之半胱胺酸。在本文中，Fab'-SH 係恆定結構域之一或多個半胱胺酸殘基帶有游離硫醇基之 Fab'之命名。$F(ab')_2$ 抗體片段最初係作為在其間具有鉸鏈半胱胺酸之 Fab'片段對產生。亦已知抗體片段之其他化學偶合。

【0077】 Fc 片段包含藉由二硫鍵保持在一起的兩條重鏈之羧基末端部分。抗體之效應功能由 Fc 區中之序列決定，該區亦被某些類型之細胞上發現的 Fc 受體(FcR)識別。

【0078】 抗體(諸如本揭示案之抗 MS4A4A 抗體)之「*功能片段*」包含完整抗體之一部分，該部分通常包括完整抗體之抗原結合區或可變區或抗體中保留或具有經改質之 FcR 結合能力之 Fc 區。抗體片段之實例包括直鏈抗體、單鏈抗體分子及自抗體片段形成之多特異性抗體。

【0079】 術語「*雙價抗體*」係指藉由以下方式製備之小抗體片段：用 V_H 與 V_L 結構域之間的短連接體(約 5-10 個殘基)構築 sFv 片段(參見前述段落)，使得達成可變結構域之鏈間而非鏈內配對，藉此產生二價片段，亦即具有兩個抗原結合位點之片段。雙特異性雙價抗體係兩個「交叉」sFv 片段之異二聚體，其中兩種抗體之 V_H 及 V_L 結構域存在於不同多肽鏈上。

【0080】　如本文所用，「*嵌合抗體*」係指其中重鏈及/或輕鏈之一部分與源自特定物種或屬於特定抗體類別或亞類之抗體中的相應序列一致或同源，而該(等)鏈之其餘部分與源自另一物種或屬於另一抗體類別或亞類之抗體中的相應序列一致或同源之抗體(免疫球蛋白)(諸如本揭示案之嵌合抗 MS4A4A 抗體)，以及此等抗體之片段，只要其展現期望生物學活性即可。本文所關注之嵌合抗體包括 PRIMATIZED®抗體，其中抗體之抗原結合區係源自藉由(例如)用所關注抗原對獼猴實施免疫所產生之抗體。如本文所用，「人類化抗體」係作為「嵌合抗體」之子集使用。

【0081】　非人類(例如鼠類)抗體之「*人類化*」形式(諸如本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之人類化形式)係包含來自非人類 HVR 之胺基酸殘基及來自人類 FR 之胺基酸殘基之嵌合抗體。在某些實施例中，人類化抗體將包含實質上全部之至少一個、且通常兩個可變結構域，其中全部或實質上全部之每一 HVR (例如 CDR)對應於非人類抗體之彼等 HVR (例如 CDR)，且全部或實質上全部之每一 FR 對應於人類抗體之彼等 FR。人類化抗體視情況可包含源自人類抗體之抗體恆定區之至少一部分。抗體(例如非人類抗體)之「人類化形式」係指已經歷人類化之抗體。

【0082】　「*人類抗體*」係具有對應於由人類產生之抗體的胺基酸序列之胺基酸序列及/或使用如本文所揭示之用於製備人類抗體之任一技術製備之抗體(諸如本揭示案之抗 MS4A4A 抗體)。人類抗體之此定義明確地排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。人類抗體可使用此項技術中已知之各種技術來產生，該等技術包括噬菌體展示文庫及酵母展示文庫。人類抗體可藉由將抗原投與給基因轉殖動物來製備，該動物已經修飾以因應抗原攻擊產生此等抗體，但其內源性基因座已失能，例如經免疫異種小鼠(xenomice)，以及經由人類 B 細胞雜交瘤技術來產生。

【0083】　術語「*超變區*」、「*HVR*」或「*HV*」在本文中使用時係指抗體可變

結構域(諸如本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之可變結構域)中在序列上超變及/或在結構上形成所定義環之區。通常，抗體包含 6 個 HVR；3 個在 V_H 中(H1、H2、H3)，且 3 個在 V_L 中(L1、L2、L3)。在天然抗體中，H3 及 L3 展示 6 個 HVR 之大部分多樣性，且據信尤其 H3 在賦予抗體良好特異性方面具有獨特作用。僅由重鏈組成之天然駱駝科動物抗體在不存在輕鏈之情形下具有功能性且穩定。

【0084】 本文使用且涵蓋諸多對 HVR 之描述。在一些實施例中，HVR 可為基於序列可變性之 Kabat 互補決定區(CDR)且最為常用(Kabat 等人，上文文獻)。在一些實施例中，HVR 可為 Chothia CDR。而 Chothia 係指結構性環之位置(Chothia 及 Lesk，*J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))。在一些實施例中，HVR 可為 AbM HVR。AbM HVR 代表 Kabat CDR 與 Chothia 結構性環之間的折衷，且用於 Oxford Molecular 之 AbM 抗體建模軟體中。在一些實施例中，HVR 可為「接觸」HVR。「接觸」HVR 係基於對可獲得之複雜晶體結構之分析。來自該等 HVR 中之每一者之殘基係如下所述。

環	Kabat	AbM	Chothia	接觸
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabat 編號)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia 編號)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

【0085】 HVR 可包含如下「經延伸 HVR」：VL 中之 24-36 或 24-34 (L1)、46-56 或 50-56 (L2)及 89-97 或 89-96 (L3)以及 VH 中之 26-35 (H1)、50-65 或 49-65 (較佳實施例) (H2)及 93-102、94-102 或 95-102 (H3)。對於該等經延伸 HVR 定義中之每一者，根據 Kabat 等人(上文文獻)對可變結構域殘基進行編號。

【0086】 「*框架*」或「*FR*」殘基係除如本文所定義之 HVR 殘基以外之彼等可變結構域殘基。

【0087】　如本文所用之「*接受體人類框架*」係包含源自人類免疫球蛋白框架或人類一致框架之 V_L 或 V_H 框架之胺基酸序列的框架。「源自」人類免疫球蛋白框架或人類一致框架之接受體人類框架可包含其相同胺基酸序列，或其可包含先前存在之胺基酸序列變化。在一些實施例中，先前存在之胺基酸變化之數目為 10 或更小、9 或更小、8 或更小、7 或更小、6 或更小、5 或更小、4 或更小、3 或更小或 2 或更小。在 VH 中存在先前存在之胺基酸變化之情形下，彼等變化較佳僅發生在位置 71H、73H 及 78H 中之三者、兩者或一者處；舉例而言，彼等位置處之胺基酸殘基可為 71A、73T 及/或 78A。在一個實施例中，VL 接受體人類框架之序列與 V_L 人類免疫球蛋白框架序列或人類一致框架序列一致。

【0088】　「*人類一致框架*」係代表在人類免疫球蛋白 V_L 或 V_H 框架序列之選擇中最常見胺基酸殘基之框架。通常，人類免疫球蛋白 V_L 或 V_H 框架序列之選擇係來自可變結構域序列之亞組。通常，序列之亞組係如 Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第 5 版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)中之亞組。實例包括，對於 V_L 而言，亞組可為如 Kabat 等人，上文文獻中之亞組 κI、κII、κIII 或 κIV。另外，對於 V_H 而言，亞組可為如 Kabat 等人，上文文獻中之亞組 I、亞組 II 或亞組 III。

【0089】　在(例如)本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之指定位置處的「*胺基酸修飾*」係指指定殘基之取代或缺失，或毗鄰指定殘基之至少一個胺基酸殘基之插入。「毗鄰」指定殘基意指在其一至兩個殘基內插入。插入可在指定殘基之 N 末端或 C 端進行。本文之較佳胺基酸修飾係取代。

【0090】　「*親和力成熟*」抗體(諸如本揭示案之親和力成熟之抗 MS4A4A 抗體)係在其一或多個 HVR 中具有一或多個改變之抗體，與不具有彼等改變之親代抗體相比，該等改變使得該抗體對抗原之親和力有所改良。在一個實施例中，親和力成熟抗體對靶抗原具有奈莫耳級或甚至皮莫耳級親和力。親和力成熟抗

體係藉由此項技術中已知之程序來產生。舉例而言，Marks 等人，*Bio/Technology* 10:779-783 (1992)闡述藉由 V_H 及 V_L 結構域改組之親和力成熟。HVR 及/或框架殘基之隨機誘變闡述於(例如)：Barbas 等人，*Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994)；Schier 等人，*Gene* 169:147-155 (1995)；Yelton 等人，*J. Immunol.* 155: 1994-2004 (1995)；Jackson 等人，*J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995)；及 Hawkins 等人，*J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992)。

【0091】　「*Fv*」係包含完全抗原識別及結合位點之最小抗體片段。此片段係由一個重鏈可變區結構域與一個輕鏈可變區結構域呈緊密非共價締合形式之二聚體組成。自該兩個結構域之摺疊產生 6 個超變環(自 H 鏈及 L 鏈各自產生 3 個環)，該等超變環貢獻用於抗原結合之胺基酸殘基且賦予抗體抗原結合特異性。然而，即使單一可變結構域(或 Fv 之一半，其僅包含三個對抗原具有特異性之 HVR)具有識別並結合抗原之能力，但其親和力低於完整結合位點。

【0092】　「*單鏈 Fv*」亦縮寫為「*sFv*」或「*scFv*」，其係包含連結成單一多肽鏈之 VH 及 VL 抗體結構域之抗體片段。較佳地，sFv 多肽進一步包含在 V_H 與 V_L 結構域之間的多肽連接體，其使 sFv 能夠形成所期望之抗原結合結構。

【0093】　抗體「*效應功能*」係指可歸因於抗體 Fc 區(天然序列 Fc 區或胺基酸序列變異體 Fc 區)之彼等生物學活性，且其隨抗體同型而變化。

【0094】　術語「*Fc 區*」在本文中用於界定免疫球蛋白重鏈之 C 末端區域，其包括天然序列 Fc 區及變異體 Fc 區。儘管免疫球蛋白重鏈 Fc 區之邊界可能有所變化，但通常將人類 IgG 重鏈 Fc 區界定為自位置 Cys226 處之胺基酸殘基或自 Pro230 延伸至其羧基末端。Fc 區之 C 末端離胺酸(根據 EU 編號系統之殘基 447)可在(例如)抗體之產生或純化期間或藉由重組工程改造編碼抗體重鏈之核酸來去除。因此，完整抗體之組成可包含去除全部 K447 殘基之抗體群體、未去除 K447 殘基之抗體群體及具有含有及不含 K447 殘基之抗體混合物之抗體群體。

用於本揭示案之抗體中之適宜天然序列Fc區包括人類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。

【0095】 「*天然序列Fc區*」包含與自然界中所發現之Fc區之胺基酸序列一致的胺基酸序列。天然序列人類Fc區包括天然序列人類IgG1 Fc區(非A及A異型)；天然序列人類IgG2 Fc區；天然序列人類IgG3 Fc區；及天然序列人類IgG4 Fc區以及其天然變異體。

【0096】 「*變異體Fc區*」包含因至少一個胺基酸修飾、較佳地一或多個胺基酸取代而與天然序列Fc區不同之胺基酸序列。較佳地，變異體Fc區與天然序列Fc區相比或與親代多肽之Fc區相比具有至少一個胺基酸取代，例如天然序列Fc區或親代多肽之Fc區中之約1個至約10個胺基酸取代，且較佳地約1個至約5個胺基酸取代。本文中之變異體Fc區較佳將與天然序列Fc區及/或與親代多肽之Fc區具有至少約80%同源性，且最佳與其具有至少約90%同源性，更佳與其具有至少約95%同源性。

【0097】 「*Fc受體*」或「*FcR*」描述結合至抗體Fc區之受體。較佳之FcR係天然序列人類FcR。此外，較佳之FcR係結合IgG抗體之FcR (γ受體)且包括FcγRI、FcγRII及FcγRIII亞類之受體，其包括該等受體之等位基因變異體及選擇性剪接形式，FcγRII受體包括FcγRIIA(「活化性受體」)及FcγRIIB(「抑制性受體」)，兩者具有主要在其細胞質結構域上有所不同的類似胺基酸序列。活化性受體 FcγRIIA 在其細胞質結構域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化基元(「ITAM」)。抑制性受體 FcγRIIB 在其細胞質結構域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制基元(「ITIM」)。本文之術語「FcR」涵蓋其他FcR，包括欲在將來鑑別之彼等FcR。FcR亦可延長抗體之血清半衰期。

【0098】 如本文所用，關於肽、多肽或抗體序列之「*胺基酸序列一致性百分比(%)*」及「*同源性*」係指在比對序列且引入空位(若需要)以達成最大序列一致性百分比後，且不將任何保守性取代視為序列一致性之一部分，候選序列中與特定肽

或多肽序列中之胺基酸殘基一致之胺基酸殘基的百分比。出於確定胺基酸序列一致性百分比之目的，比對可以熟習此項技術者所熟知之各種方式來達成，例如使用可公開獲得之電腦軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 MEGALIGN™ (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定用於量測比對之適當參數，包括此項技術中已知之在所比較序列之全長範圍內達成最大比對所需要之任何演算法。

【0099】　術語「*競爭*」在競爭相同抗原決定基之抗體(例如中和性抗體)之背景中使用時意指如藉由分析所測定之抗體之間的競爭，在該分析中所測試抗體防止或抑制(例如降低)參考分子(例如配位體或參考抗體)與常見抗原(例如 MS4A4A 或其片段)之特異性結合。可使用多種類型之競爭性結合分析來確定抗體是否彼此競爭，例如：固相直接或間接放射性免疫分析(RIA)、固相直接或間接酶免疫分析(EIA)、夾心式競爭分析(例如，參見 Stahli 等人，1983, Methods in Enzymology 9:242-253)；固相直接生物素-抗生物素蛋白 EIA (例如，參見 Kirkland 等人，1986, J. Immunol. 137:3614-3619)；固相直接標記之分析、固相直接標記之夾心式分析(例如，參見 Harlow 及 Lane，1988, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press)；使用 I-125 標記之固相直接標記 RIA (例如，參見 Morel 等人，1988, Molec. Immunol. 25:7-15)；固相直接生物素-抗生物素蛋白 EIA (例如，參見 Cheung 等人，1990, Virology 176:546-552)；及直接標記之 RIA (Moldenhauer 等人，1990, Scand. J. Immunol. 32:77-82)。通常，此一分析涉及使用結合至載有該等未經標記之測試抗體及經標記之參考抗體中之任一者的固體表面或細胞之經純化抗原。藉由測定在測試抗體存在下結合至固體表面或細胞之標記之量來量測競爭性抑制。通常，測試抗體過量存在。藉由競爭分析鑑別之抗體(競爭性抗體)包括與參考抗體結合至相同的抗原決定基之抗體及因出現立體阻礙而結合至與參考抗體所結合抗原決定基足夠接近的毗鄰抗原決定基之抗體。關於測定競爭性結合之方法的其他細節提供於本文實例中。通常，當競爭性

抗體過量存在時，其將使參考抗體與常見抗原之特異性結合抑制(例如降低)至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、97.5%及/或接近100%。

【0100】　如本文所用，MS4A4A 多肽與第二多肽之間的「*相互作用*」涵蓋(但不限於)蛋白質-蛋白質相互作用、物理相互作用、化學相互作用、結合、共價結合及離子結合。如本文所用，當抗體破壞、降低或完全消除兩種多肽之間的相互作用時，該抗體「抑制該兩種多肽之間的相互作用」。當本揭示案之抗體結合至兩種多肽中之一者時，該抗體「抑制該兩種多肽之間的相互作用」。在一些實施例中，可使相互作用抑制至少約 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、97.5%及/或接近 100%中之任一者。

【0101】　術語「*抗原決定基*」包括能夠由抗體結合之任一決定子。抗原決定基係抗原中由靶向該抗原之抗體結合之區域，且當抗原為多肽時，其包括直接接觸抗體之特定胺基酸。大多數情況下，抗原決定基位於多肽上，但在一些情況下可位於其他種類之分子(諸如核酸)上。抗原決定基決定子可包括分子之化學活性表面基團(諸如胺基酸、糖側鏈、磷醯基或磺醯基)，且可具有特定三維結構特徵及/或特定電荷特徵。通常，對特定靶抗原具有特異性之抗體將優先識別多肽及/或大分子之複雜混合物中之靶抗原上之抗原決定基。

【0102】　「*促效劑*」抗體或「*活化性*」抗體係如下抗體：在該抗體結合抗原後誘導(例如增加)抗原之一或多種活性或功能。

【0103】　「*拮抗劑*」抗體或「*阻斷性*」抗體或「*抑制性*」抗體係如下抗體：在該抗體結合抗原後降低、抑制及/或消除(例如減少)抗原與一或多種配位體之結合及/或在該抗體結合抗原後降低、抑制及/或消除(例如減少)抗原之一或多種活性或功能。在一些實施例中，拮抗劑抗體或阻斷性抗體或抑制性抗體實質上或完全抑制抗原與一或多種配位體之結合及/或抗原之一或多種活性或功能。

【0104】 「*經分離*」抗體(諸如本揭示案之經分離之抗 MS4A4A 抗體)係已自其產生環境之組分(例如天然或重組)鑑別、分離及/或回收之抗體。較佳地，經分離抗體不與來自其產生環境之所有其他污染性組分締合。來自經分離抗體產生環境之污染性組分(諸如源自重組轉染細胞之彼等組分)係通常將干擾抗體之研究、診斷或治療用途之材料，且可包括酶、激素及其他蛋白質性或非蛋白質性溶質。在較佳實施例中，將抗體純化至以下程度：(1)如藉由(例如) Lowry 方法所測定大於 95 重量%之抗體，且在一些實施例中大於 99 重量%；(2)藉由使用旋杯式測序儀足以獲得至少 15 個 N 末端或內部胺基酸序列殘基之程度，或(3)藉由 SDS-PAGE 在非還原或還原條件下使用考馬斯藍(Coomassie blue)或較佳銀染色之均質性。經分離抗體包括重組 T 細胞內之原位抗體，此乃因抗體天然環境之至少一種組分將不存在。然而，經分離多肽或抗體通常將藉由至少一個純化步驟來製備。

【0105】 編碼抗體(諸如本揭示案之抗 MS4A4A 抗體)之「*經分離*」核酸分子係自其產生環境中通常與其締合之至少一種污染性核酸分子鑑別並分離之核酸分子。較佳地，經分離核酸不與同產生環境相關之所有組分締合。編碼本文多肽及抗體之經分離核酸分子之形式不為其在自然界中所發現之形式或設置。因此，經分離核酸分子區別於天然存在於細胞中之編碼本文多肽及抗體之核酸。

【0106】 如本文所用之術語「*載體*」意欲指能夠轉運與其連接之另一核酸之核酸分子。一類載體為「質體」，其係指其中可連接額外 DNA 區段之環形雙股 DNA。另一類載體為噬菌體載體。另一類載體為病毒載體，其中可將額外 DNA 區段連接至病毒基因體中。某些載體能夠在已引入其之宿主細胞中進行自主複製(例如，具有細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如非游離型哺乳動物載體)可在引入至宿主細胞中時整合至該宿主細胞之基因體中，且藉此隨宿主基因體一同複製。此外，某些載體能夠引導與其可操作連接之

基因之表現。此等載體在本文中稱為「重組表現載體」或簡稱「表現載體」。一般而言，在重組 DNA 技術中可用之表現載體通常呈質體形式。在本說明書中，「質體」與「載體」可互換使用，此乃因質體係載體之最常用形式。

【0107】　如本文中可互換使用之「*多核苷酸*」或「*核酸*」係指任何長度之核苷酸聚合物，且包括 DNA 及 RNA。核苷酸可為去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾之核苷酸或鹼基及/或其類似物或任一可藉由 DNA 或 RNA 聚合酶或藉由合成反應併入至聚合物中之受質。

【0108】　「*宿主細胞*」包括可成為或已成為載體接受者之個別細胞或細胞培養物，該(等)載體用於併入多核苷酸插入物。宿主細胞包括單一宿主細胞之子代，且子代可因天然、偶然或特意突變而未必與原始親代細胞完全相同(在形態上或在基因體 DNA 互補上)。宿主細胞包括在活體內經本揭示案之多核苷酸轉染之細胞。

【0109】　如本文所用之術語「*膜 TREM2*」、「*漿膜 TREM2*」及「*細胞表面 TREM2*」可互換使用。

【0110】　如本文所用之「*載劑*」包括在所採用劑量及濃度下對所暴露細胞或哺乳動物無毒之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑。

【0111】　如本文所用，術語「*預防*」包括提供關於個體之特定疾病、病症或疾患之發生或復發之預防。個體可能傾向於、易於患特定疾病、病症或疾患，或處於發生此一疾病、病症或疾患之風險下，但尚未診斷出患有該疾病、病症或疾患。

【0112】　如本文所用，處於發生特定疾病、病症或疾患「*風險下*」之個體可能患有或可不患有可偵測到之疾病或疾病症狀，且可在本文所闡述之治療方法之前已展示或可能尚未展示可偵測到之疾病或疾病症狀。如此項技術中所已知，「處於風險下」表示個體具有一或多種風險因素，該等風險因素係與特定疾病、病症或疾患之發展相關之可量測參數。具有該等風險因素中之一或多者之個體

發生特定疾病、病症或疾患之機率高於不具有該等風險因素中之一或多者之個體。

【0113】　如本文所用，術語「*治療*」係指經設計以改變所治療個體在臨床病理學進程期間之天然進程之臨床干預。期望治療效應包括降低特定疾病、病症或疾患之進展速率、改善或減輕其病理狀態及緩解或改良其預後。舉例而言，若一或多種與特定疾病、病症或疾患相關之症狀緩和或消除，則個體成功地「治療」。

【0114】　「*有效量*」係指至少在所需劑量下及在所需時間段內有效達成期望治療或預防結果之量。有效量可以一或多次投與來提供。本文之有效量可根據諸如以下等因素而有所變化：疾病狀態、個體之年齡、性別及體重以及治療在個體內引發期望反應之能力。有效量亦為治療有益效應勝過治療之任何毒性或有害效應之量。對於預防性應用而言，有益或期望結果包括諸如消除或降低疾病之風險、減輕其嚴重程度或延遲其發作之結果，該疾病包括疾病之生物化學、組織學及/或行為症狀、在疾病發展期間呈現之其併發症及中間病理學表型。對於治療性應用而言，有益或期望結果包括諸如以下等臨床結果：諸如經由靶向、延遲疾病之進展及/或延長存活來減少自疾病引起之一或多種症狀、提高患有疾病者之生活品質、減少治療疾病所需之其他藥劑之劑量、增強另一藥劑之效應。藥物、化合物或醫藥組合物之有效量係足以直接或間接地實現預防性或治療性治療之量。如在臨床背景中所理解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量可與另一藥物、化合物或醫藥組合物聯合達成或可不與其聯合達成。因此，可認為「有效量」係在投與一或多種治療劑之背景下進行，且若聯合一或多種其他劑可達成或達成期望結果，則可認為單一劑係以有效量給予。

【0115】　用於治療、預防或降低風險目的之「*個體*」係指分類為哺乳動物之任何動物，包括人類、家養及農場動物以及動物園動物、運動型動物或寵物，諸如狗、馬、兔、牛、豬、倉鼠、沙鼠、小鼠、雪貂、大鼠、貓及諸如此類。在一些

實施例中，個體係人類。

【0116】　如本文所用，與另一化合物或組合物「*聯合*」投與包括同時投與及/或在不同時間投與。聯合投與亦涵蓋作為共調配物投與或作為分開之組合物投與，包括以不同投用頻率或間隔及使用相同投與途徑或不同投與途徑投與。在一些實施例中，聯合投與係作為相同治療方案之一部分之投與。

【0117】　如本文所用之術語「*約*」係指為熟習本技術領域者容易知曉之各別值之一般誤差範圍。在本文中提及「*約*」一值或參數包括(且描述)關於該值或參數本身之實施例。

【0118】　除非上下文另外明確地指示，否則如本文及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一(a、an)」及「該(the)」包括複數個指示物。舉例而言，對「抗體」之提及係對一至許多個抗體之提及，諸如莫耳量，且包括為熟習此項技術者已知之其等效物等。

【0119】　應理解，本文所闡述之本揭示案之態樣及實施例包括「包含」態樣及實施例、「由其組成」及「基本上由其組成」。

II. 抗 MS4A4A 抗體

【0120】　本文提供抗 MS4A4A 抗體。本文所提供之抗體可用於(例如)診斷或治療 MS4A4A 相關之病症。

【0121】　在一態樣中，本揭示案提供結合至本揭示案之 MS4A4A 蛋白內的抗原決定基之經分離(例如單株)抗體。本揭示案之 MS4A4A 蛋白包括(但不限於)哺乳動物 MS4A4A 蛋白、人類 MS4A4A 蛋白、小鼠 MS4A4A 蛋白及食蟹猴 MS4A4A 蛋白。本揭示案之 MS4A4A 蛋白包括 MS4A4A 之天然變異體。

【0122】　人類 MS4A4A 係編碼膜糖蛋白之 239 個胺基酸之蛋白質。人類 MS4A4A 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO:1 中：

MHQTYSRHCRPEESTFSAAMTTMQGMEQAMPGAGPGVPQLGNMAVIHSHL

WKGLQEKFLKGEPKVLGVVQILTALMSLSMGITMMCMASNTYGSNPISVYI
GYTIWGSVMFIISGSLSIAAGIRTTKGLVRGSLGMNITSSVLAASGILINTFSLA
FYSFHHPYCNYYGNSNNCHGTMSILMGLDGMVLLLSVLEFCIAVSLSAFGCK
VLCCTPGGVVLILPSHSHMAETASPTPLNEV

【0123】　另外，小鼠 MS4A4A 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO:2 中：

MLVIQGTEQSALEAGYGAQQNGQPLYVNSHSWKRMTEKFLKGEPKILGIVQI
VIAIMNLSIGIMMIIATVSTGEIPPSSVYIGYPIWGSLMFIISGSFSIVAGRRTTKG
LVRSSLGLNITSSVFAFSGIVISSLSPGIYSFHVYYCTYRGSSEGCHMTLSILMG
LDIVVVVLSVLEFCIGVSLSAFGCRVMCCNPGGVMIIMPSNPTKAETANPVTL
QSGLMPPEHQERNVPENMH

【0124】　另外，食蟹猴(cynomolgus、cyno) MS4A4A 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO:3 中：

HQTYRRHCRPEESTFSAAMTTMQGMEQATPGAGPGVPQLGNMAVVHSHLW
KGLQEKFLKGEPKVLGVVQILIALMSLSMGITMMCVAFSAYGHYPISVYIGY
TIWGSVMFIISGSLSIAAGIRTTKGLVRGSLGMNITSSVLAVSAILINTISLTIYSF
YHRYCNYYGNPNNCHGTVSILMGMDGMVLLLSVLEFCIAVSLSAFGCKAIC
CTPGGVVLIIPSNSHMAEAAPLTPLNEV

【0125】　在一些實施例中，MS4A4A 在細胞中表現。在一些實施例中，MS4A4A 在骨髓樣細胞中表現。在一些實施例中，MS4A4A 在腦細胞中表現。在一些實施例中，MS4A4A 在星狀細胞、包括(但不限於)成熟星狀細胞中表現。在一些實施例中，MS4A4A 在寡突膠質細胞中表現。在一些實施例中，MS4A4A 在小神經膠質細胞中表現。在一些實施例中，MS4A4A 在免疫細胞中表現，該等免疫細胞包括(但不限於)巨噬細胞、嗜酸性球、肥胖細胞、樹突細胞、天然殺手細胞、嗜中性球及 T 細胞。在一些實施例中，MS4A4A 在嗅覺細胞中表現。在

一些實施例中，MS4A4A 在細胞表面上表現。

【0126】　本揭示案之 MS4A4A 蛋白包括若干個結構域，包括(但不限於)細胞質結構域(人類 MS4A4A 之胺基酸殘基 1-64；參見 SEQ ID NO:1)；跨膜結構域(人類 MS4A4A 之胺基酸殘基 65-85)；細胞外結構域(細胞外結構域 1；ECL1)，其對應於人類 MS4A4A 之胺基酸殘基 86-98；跨膜結構域(人類 MS4A4A 之胺基酸殘基 99-119)；細胞質結構域(人類 MS4A4A 之胺基酸殘基 120-137)；跨膜結構域(人類 MS4A4A 之胺基酸殘基 138-158)；細胞外結構域(細胞外結構域 2；ECL2)，其對應於胺基酸殘基 159-179；跨膜結構域(人類 MS4A4A 之胺基酸殘基 180-200)；及細胞質結構域(人類 MS4A4A 之胺基酸殘基 201-239)。另外，本揭示案之 MS4A4A 蛋白在多種組織及細胞中表現，包括(但不限於)腦、神經元、神經膠質細胞、內皮細胞、血管周細胞、外被細胞等。

MS4A4A 在巨噬細胞及小神經膠質細胞功能中之作用

【0127】　中樞神經系統(CNS)之巨噬細胞及骨髓樣細胞(諸如小神經膠質細胞)在其表型及功能中具有固有之可塑性。可將活體外巨噬細胞劃分成 M1 巨噬細胞及 M2 巨噬細胞，其具有不同的吞噬及發炎潛能、表型及活性。舉例而言，在外周器官中，認為具有 M1 表型之巨噬細胞具有促發炎性及抗微生物表型及功能，而認為具有 M2 表型之巨噬細胞處於更穩定之狀態，具有抗發炎性表型及功能。

【0128】　與 M1 標記物(例如 CD16、II 類 MHC、CD86)相比，與健康穩態狀況相關之小神經膠質細胞在其細胞表面表現更多之 M2 標記物(例如 CD200R、CD163 及 CD115) (Ginhoux 及 Prinz，2015, Cold Spring Harb Perspect Biol, 7:a020537)。然而，在阿茲海默氏病小鼠模型及人類阿茲海默氏病二者中，疾病相關之小神經膠質細胞(DAM)均處於促炎性或活化狀態。處於促炎性或活化狀態之疾病相關之小神經膠質細胞由於在減少與阿茲海默氏病及其他神經退化性病症相關之病理中發揮積極作用而視為有益的。

【0129】 MS4A4A 表現在活體外 M2 巨噬細胞中升高，且已表明 MS4A4A 係 M2 巨噬細胞之新穎細胞表面標記物。另外，亦已顯示 MS4A4A 在肥胖細胞上調控 cKit 之細胞表面轉運，此表明 MS4A4A 在調節肥胖細胞脫粒及存活中之作用 (Cruse 等人，2015, Molecular Biol Cell, 26:1711-1727)。綜上所述，該等所報導之發現表明，靶向 MS4A4A 可影響與 M1 及 M2 巨噬細胞表型相關之各種巨噬細胞表面受體之再循環、表現及/或降解，由此影響其功能及活性。

【0130】 本揭示案之抗 MS4A4A 抗體影響 M2 巨噬細胞表面標記物之表現。特定而言，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體降低巨噬細胞中 CD200R、Dectin-1 及 CD163 之細胞表面表現，此表明抗 MS4A4A 抗體藉由降低 M2 巨噬細胞表面受體之表現而調節巨噬細胞極化、功能及/或活性。本揭示案之抗 MS4A4A 抗體減少 M2 巨噬細胞表面受體，此表明本揭示案之抗 MS4A4A 抗體有效地將小神經膠質細胞之生理狀態改變成更具保護性表型之生理狀態，諸如改變成更具促炎性或更活化之狀態(例如改變成更偏 M1 之表型)。因此，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體部分地藉由將巨噬細胞及小神經膠質細胞之表型改變成促炎性及活化狀態而可用於治療阿茲海默氏病及其他神經退化性病症。

【0131】 本揭示案之抗 MS4A4A 抗體影響小神經膠質細胞之活化狀態。本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內增加與小神經膠質細胞活化(例如 C 型凝集素結構域家族 7 成員 A (CLEC7A))、小神經膠質細胞遷移(例如肌醇 1,4,5-三磷酸受體 2 (ITPR2))及小神經膠質細胞增殖(例如抗原 KI-67 (MKI67))相關之蛋白質之 mRNA 水準。另外，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加小神經膠質細胞活化標記物 IL1RN、SPP1 及 PLCG2 之 mRNA 水準。本揭示案之抗 MS4A4A 抗體亦減少穩態小神經膠質細胞標記物嘌呤能受體 P2RY12 及 CX3C 趨化介素受體 1 (CX3CR1)之 mRNA 水準。因此，如藉由與小神經膠質細胞活化、遷移及增殖相關的蛋白質之各種 mRNA 水準增加及與小神經膠質細胞穩態相關的蛋白質之各

種 mRNA 水準降低所證明，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內有效地使小神經膠質細胞活化。

MS4A4A 及 TREM2 表現

【0132】 神經退化性疾病之特徵部分地在於中樞神經系統(CNS)中之免疫功能缺陷。舉例而言，認為 CNS 骨髓樣細胞區室(包括但不限於小神經膠質細胞)之存活率及功能之降低導致對諸如阿茲海默氏病等神經退化性病症之易感性。提高骨髓樣細胞之存活率及/或功能之藥理學介入將提供有效治療以改善此等神經退化性疾病及病症之發作、嚴重程度或進展。

【0133】 在骨髓樣細胞上表現之觸發受體-2 (TREM2)係主要在骨髓樣細胞上表現之免疫球蛋白樣受體，該等骨髓樣細胞係諸如巨噬細胞、樹突細胞、單核球、皮膚之朗格漢斯細胞(Langerhans cell)、庫弗氏細胞(Kupffer cell)、破骨細胞及小神經膠質細胞。TREM2 在小神經膠質細胞上高度表現且在實驗性自體免疫腦脊髓炎及阿茲海默氏病期間浸潤 CNS 中之巨噬細胞(Piccio 等人，2007, Eur J Immunol, 37:1290-1301；Wang, 2015, Cell, 160:1061-1071)。TREM2 路徑視為 CNS 骨髓樣細胞存活率及功能之關鍵調節劑。

【0134】 來自人類遺傳學研究之資料已提示 MS4A4A 與 TREM2 之間及與阿茲海默氏病易感性之密切遺傳關聯(Piccio 等人，2016, Acta Neuropathol, 131:925-9330)。特定而言，對於阿茲海默氏病有保護性之 MS4A4A 等位基因與患者腦脊髓液中之 sTREM2 水準增加相關。

【0135】 本發明之抗 MS4A4A 抗體增加巨噬細胞中之細胞 ATP 水準，此指示抗 MA4A4A 抗體有效增加、維持或增強細胞(例如巨噬細胞、骨髓樣細胞、小神經膠質細胞)存活率及功能。另外，與先前報導之市售抗 MS4A4A 抗體 5C12 降低所培養人類巨噬細胞上清液中之 sTREM2 水準相比，本發明之抗 MS4A4A 抗體增加巨噬細胞中之 sTREM2 及 mTREM2 水準(Deming 等人，2018, bioRxiv, doi:

dx doi org / 10.1101/352179)。由於針對阿茲海默氏病之 MS4A4A 保護性等位基因與增加之 sTREM2 水準相關，故本文所提供之結果指示，本發明之抗 MS4A4A 抗體藉由增加 sTREM2 及 mTREM2 水準在諸如阿茲海默氏病等神經退化性疾病及病症中模擬或複製保護性表型。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使骨髓樣細胞(例如巨噬細胞、人類巨噬細胞、小神經膠質細胞)中 TREM2 之細胞表面表現增加至少 10%、至少 20%、至少 25%、至少 50%、至少 75%、至少 90%、至少 100%、至少 125%、至少 150%、至少 200%或至少 250%。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使骨髓樣細胞(例如巨噬細胞、人類巨噬細胞、小神經膠質細胞)中之可溶性 TREM2 水準增加至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或至少 100%。

【0136】　在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體以約 0.028 μg/ml 至約 0.039 μg/ml 之 EC50 增加骨髓樣細胞(例如巨噬細胞、人類巨噬細胞、小神經膠質細胞)中之 mTREM 蛋白水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體以約 0.025 μg/ml 至約 0.069 μg/ml 之 EC50 增加骨髓樣細胞(例如巨噬細胞、人類巨噬細胞、小神經膠質細胞)中之 sTREM 蛋白水準。在其他實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體以約 0.010 μg/ml 至約 0.021 μg/ml 之 EC50 增加骨髓樣細胞(例如巨噬細胞、人類巨噬細胞、小神經膠質細胞)中之 ATP 水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使骨髓樣細胞(例如巨噬細胞、人類巨噬細胞、小神經膠質細胞)中之 ATP 水準增加至為在抗 MS4A4A 抗體不存在下此等細胞中之 ATP 水準之約 1.2 倍、約 1.4 倍或約 1.7 倍。

【0137】　在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內(例如在非人類靈長類動物中或人類中)增加可溶性 TREM2 水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內血清中之可溶性 TREM2 水準自在投與本揭示案

之抗 MS4A4A 抗體之前活體內血清中之基線可溶性 TREM2 水準增加至少 10%、至少 20%、至少 25%、至少 50%、至少 75%、至少 90%、至少 100%、至少 125%或至少 150%。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內血清中之可溶性 TREM2 水準自在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內血清中之基線可溶性 TREM2 水準增加約 50%。

【0138】 在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內血清中之可溶性 TREM2 水準增加至為在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內血清中之可溶性 TREM2 水準之至少 1.1 倍、至少 1.2 倍、至少 1.3 倍、至少 1.4 倍、至少 1.5 倍、至少 1.6 倍、至少 1.7 倍、至少 1.8 倍、至少 1.9 倍或至少 2 倍。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內血清中之可溶性 TREM2 水準增加至為在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內血清中之可溶性 TREM2 水準之約 1.5 倍。

【0139】 在一些實施例中，與在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內血清中之可溶性 TREM2 水準相比，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內血清中之可溶性 TREM2 水準增加並且持續至少 1 天、至少 2 天、至少 3 天、至少 4 天、至少 5 天、至少 6 天、至少 7 天、至少 8 天、至少 9 天、至少 10 天、至少 11 天、至少 12 天、至少 13 天、至少 14 天、至少 15、至少 16 天、至少 17 天、至少 18 天、至少 19 天或至少 20 天。在一些實施例中，與在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內血清中之可溶性 TREM2 水準相比，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內血清中之可溶性 TREM2 水準增加並且持續至少 20 天。在一些實施例中，與在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內血清中之可溶性 TREM2 水準相比，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內血清中之可溶性 TREM2 水準增加並且持續至少 24 小時、至少 48 小時、至少 72 小時、至少 96 小時、至少 120 小時、至少 144 小時、至少 168 小時、至少 192 小時、至少 216

小時、至少 240 小時、至少 264 小時、至少 288 小時、至少 312 小時、至少 336 小時、至少 360 小時、至少 384 小時、至少 408 小時、至少 432 小時、至少 456 小時或至少 480 小時。在一些實施例中，與在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內血清中之可溶性 TREM2 水準相比，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內血清中之可溶性 TREM2 水準增加並且持續至少 480 小時。

【0140】 在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準自在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內 CSF 中之基線可溶性 TREM2 水準增加至少 10%、至少 20%、至少 25%、至少 50%、至少 75%、至少 90%、至少 100%、至少 125%、至少 150%、至少 200%、至少 225%、至少 250%、至少 275%、至少 300%、至少 325%、至少 350%、至少 375%或至少 400%。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準自在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內 CSF 中之基線可溶性 TREM2 水準增加約 300%。

【0141】 在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準增加至為在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準之至少 1.4 倍、至少 1.6 倍、至少 1.8 倍、至少 2.0 倍、至少 2.2 倍、至少 2.4 倍、至少 2.6 倍、至少 2.8 倍、至少 3.0 倍、至少 3.2 倍、至少 3.4 倍、至少 3.6 倍、至少 3.8 倍或至少 4.0 倍。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準增加至為在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準之約 2 倍至約 4 倍。

【0142】 在一些實施例中，與在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準相比，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準增加並且持續至少 1 天、至少 2 天、至少 3 天或至少 4

天。在一些實施例中，與在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準相比，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準增加並且持續至少 4 天。在一些實施例中，與在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準相比，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準增加並且持續至少 24 小時、至少 48 小時、至少 72 小時或至少 96 小時。在一些實施例中，與在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之前活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準相比，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使活體內 CSF 中之可溶性 TREM2 水準增加並且持續至少 96 小時。

【0143】　本文所提供之證據展示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體影響 TREM2，但不排除經由其他路徑起作用之抗體。

拮抗劑抗體

【0144】　在一些實施例中，結合 MS4A4A 蛋白之抗體可包括結合 MS4A4A 且藉由防止 MS4A4A 與其配位體之間的相互作用或藉由防止 MS4A4A 之信號在配位體存在下轉導至細胞質中而抑制一或多種 MS4A4A 活性之拮抗劑抗體。在一些實施例中，本揭示案之拮抗劑抗體可具有本揭示案之促效劑抗體之抗原決定基特異性，但具有不能夠結合 Fcg 受體之 Fc 結構域，且因此無法(例如)使 MS4A4A 受體聚集。

【0145】　在一些實施例中，本揭示案之抗體係拮抗劑抗體。在一些實施例中，拮抗劑抗體抑制一或多種 MS4A4A 活性。在一些實施例中，拮抗劑抗體降低一或多種 MS4A4A 依賴性基因之活性。在一些實施例中，拮抗劑抗體抑制 MS4A4A 與一或多種 MS4A4A 配位體之間的相互作用。在一些實施例中，拮抗劑抗體抑制 MS4A4A 信號轉導。在一些實施例中，拮抗劑抗體抑制 MS4A4A 與一或多種 MS4A4A 配位體之間的相互作用且抑制 MS4A4A 信號轉導。

【0146】 在一些實施例中，藉由下調或降低細胞中之 MS4A4A 蛋白水準之抗 MS4A4A 抗體實現 MS4A4A 蛋白水準之下調或降低 MS4A4A 活性。在一些實施例中，使用熟習此項技術者已知且可獲得之方法，藉由下調 MS4A4A 核酸表現或水準(例如藉由使用反義方法、基因療法等)實現 MS4A4A 蛋白水準之下調或降低 MS4A4A 活性。因此，在一些實施例中，利用本揭示案之抗 MS4A4A 抗體或藉由降低 MS4A4A 核酸(例如 mRNA)表現或水準實現降低 MS4A4A 蛋白水準或活性。

【0147】 在一些實施例中，促效劑抗體功能需要抗體交聯。抗體交聯可經由在活體外結合至二級抗體或經由在活體內結合至 Fc 受體而發生。舉例而言，拮抗性抗體可在活體外經由生物素/鏈黴抗生物素蛋白交聯或二級抗體結合轉化成促效性抗體(例如，參見 Gravestein 等人，1996, J. Exp. Med. 184:675-685；Gravestein 等人，1994, International Immunol, 7:551-557)。促效性抗體可藉由模擬受體配位體之生物學活性或藉由增強受體聚集來發揮其活性，藉此使受體信號傳導活化。在一些實施例中，拮抗活性需要不存在抗體交聯。拮抗性抗體可藉由阻斷受體-配位體相互作用來發揮其活性。

凝溶膠蛋白、骨橋蛋白及表型模擬阿茲海默氏病保護性等位基因

【0148】 MS4A 基因簇中有三個 SNP 與遲發型阿茲海默氏病之風險增加相關。該等 SNP 包括 MS4A4A 中之 rs4938933、MS4A4E 中之 rs670139 及 MS4A6A 中之 rs610932 (Hollingworth 等人，2011, Nat Genetics, 43:429-435；Naj 等人，2011, Nature Genetics, 43:436-441；Antunez 等人，2011, Genome Medicine, 3，文章 33)。另外，MS4A4A 基因座 SNP (rs2304933 及 rs2304935)與較高水準之 MS4A4A 及增加之阿茲海默氏病風險、包括遲發型阿茲海默氏病(LOAD)相關(Allen 等人，2012, Neurology, 79:221-228)。

【0149】 已鑑別出與 MS4A 基因簇相關之阿茲海默氏病相關遺傳變異體

(SNP)。彼等變異體等位基因中之一者係 rs1582763，其與 CSF sTREM2 水準升高及阿茲海默氏病風險降低以及發病年齡延遲相關，且因此視為保護性等位基因。(Deming 等人，2018, bioRxiv, doi: dx doi org / 10.1101/352179)。rs1582763 保護性等位基因與血液中 MS4A4A mRNA 水準降低相關。該等發現進一步表明，rs1582763 等位基因藉由降低 MS4A4A 水準及降低阿茲海默氏病風險或嚴重程度起保護性作用。保護性 rs1582763 亦與骨橋蛋白之表現水準增加及凝溶膠蛋白之水準增加相關。本發明之抗 MS4A4A 抗體至少就減少 MS4A4A 表現、增加骨橋蛋白表現、增加凝溶膠蛋白表現及/或增加 sTREM 水準而言有效地表型模擬保護性等位基因之該等態樣。在本揭示案之一些態樣中，提供抗 MS4A4A 抗體，其中該等抗體表型模擬與阿茲海默氏病風險降低及/或阿茲海默氏病之發病年齡延遲相關的 MS4A 之一或多個等位基因。

【0150】　本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加人類外周血單核細胞源性巨噬細胞中之骨橋蛋白(SPP1)之 mRNA 水準且增加凝溶膠蛋白(GSN)之 mRNA 水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加骨橋蛋白之 mRNA 及/或蛋白質水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加凝溶膠蛋白之 mRNA 及/或蛋白質水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使骨髓樣細胞(例如巨噬細胞、人類巨噬細胞、小神經膠質細胞)中骨橋蛋白之 mRNA 及/或蛋白質水準增加至少 10%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 125%、至少 150%、至少 200%或至少 250%。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使骨髓樣細胞(例如巨噬細胞、人類巨噬細胞、小神經膠質細胞)中凝溶膠蛋白之 mRNA 及/或蛋白質水準增加至少 10%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 125%、至少 150%、至少 200%或至少 250%。

【0151】 本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加非人類靈長類動物中之骨橋蛋白(SSP1)水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內(例如在非人類靈長類動物中或人類中)增加骨橋蛋白之 mRNA 及/或蛋白質水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加血清中及/或 CSF 中骨橋蛋白之 mRNA 及/或蛋白質水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使血清中及/或 CSF 中骨橋蛋白之 mRNA 及/或蛋白質水準增加至少 10%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 125%、至少 150%、至少 200%或至少 250%。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加腦中骨橋蛋白之蛋白質水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加額葉皮質中及/或海馬體中骨橋蛋白之蛋白質水準。

【0152】 在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體就增加骨橋蛋白及凝溶膠蛋白之表現而言表型模擬保護性 rs1582763 等位基因。在其他態樣中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體有效地增加骨橋蛋白、凝溶膠蛋白及/或 sTREM2 之表現且在降低阿茲海默氏病風險及/或嚴重程度方面具有生物學活性，此與保護性 rs1582763 等位基因類似。該等資料指示，SPP1 及 GSN 係與 rs158273 等位基因相關之保護性生物學活性之藥效學標記物。

CSFR1 及 IL1RN 表現

【0153】 本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加非人類靈長類動物中之 CSF1R 水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內(例如在非人類靈長類動物中或人類中)增加 CSF1R 之 mRNA 及/或蛋白質水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加血清中及/或 CSF 中 CSF1R 之 mRNA 及/或蛋白質水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使血清中及/或 CSF 中 CSF1R 之 mRNA 及/或蛋白質水準增加至少 10%、至少 20%、至少 25%、至少

30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 125%、至少 150%、至少 200%或至少 250%。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加腦中 CSF1R 之蛋白質水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加額葉皮質中及/或海馬體中 CSF1R 之蛋白質水準。

【0154】 CSF1R 缺乏會對腦中小神經膠質細胞之發育產生負面影響(Swerdlow 等人(2000) Neurology, 111:300-311；Baba 等人(2006) Acta Neuropath, 111:300-311)，且最近研究已將 CSF1R 基因中之突變與各種病症相關聯，包括成人發作型腦白質病變伴軸突球樣變及膠質著色(ALSP)及遺傳性瀰漫性腦白質病變伴球樣變(HDLS) (Oosterhof 等人(2019) Am J Hum Genet, 104:936-947；Rademaker 等人(2011) Nat Genet, 44:200-205；Nicholson 等人(2013) Neurology, 80:1033-1040)。本揭示案之抗 MS4A4A 抗體降低細胞死亡且在 CSF1R 抑制後維持人類巨噬細胞之存活。因此，在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體可用於治療患有諸如 ALSP 或 HDLS 等 CSF1R 缺乏疾病或病症之個體。

【0155】 本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加人類外周血單核細胞源性巨噬細胞中之 IL1RN 水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加 IL1RN 之 mRNA 及/或蛋白質水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加 IL1RN 之 mRNA 及/或蛋白質水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使骨髓樣細胞(例如巨噬細胞、人類巨噬細胞、小神經膠質細胞)中 IL1RN 之 mRNA 及/或蛋白質水準增加至少 10%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 90%、至少 100%、至少 125%、至少 150%、至少 200%或至少 250%。

GPNMB 表現

【0156】 GPNMB (糖蛋白非轉移性黑色素瘤蛋白質 B)係在多種細胞類型(包

括組織巨噬細胞及小神經膠質細胞)中表現之表面糖蛋白。若干種遺傳變異體與帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)風險相關。PD 患者黑質中之 GPNMB 蛋白質水準升高，且在溶酶體應激後 GPNMB 水準增加(Moloney 等人，2018, Neurobio Dis. 120: 1-11)。另外，GPNMB 之表現增加與 SNP rs199347 相關，此風險 SNP 位於 GPNMB 基因內(Murthy 等人，Neurogenetics, 2017, 18:121-133)。

【0157】 本揭示案之抗 MS4A4A 抗體降低人類原代巨噬細胞中之 GPNMB 細胞表面蛋白質水準。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使骨髓樣細胞(例如巨噬細胞、人類巨噬細胞、小神經膠質細胞)中之 GPNMB 細胞表面蛋白質水準降低至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%或至少 50%。由於 GPNMB 水準之增加與 PD 之風險等位基因相關，因此添加抗 MS4A4A 抗體後 GPNMB 之減少可提供治療 PD 之方式。

A. 例示性抗體及某些其他抗體實施例

【0158】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個選自以下之 HVR：(a) HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO:94、108、116、146、147、308 及 311 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:94、108、116、146、147、308 及 311 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO:96、97、98、99、110、111、118、119、120、121、122、149、150、151、152、153、309 及 312 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 96、97、98、99、110、111、118、119、120、121、122、149、150、151、152、153、309 及 312 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(c) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO:100、101、102、112、123、124、125、126、127、128、129、154、310 及 313 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 100、101、102、112、123、124、125、126、127、128、129、154、310 及 313 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源

性之胺基酸；(d) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO:103、104、113、130、131、132、133、134、135、136、137、138、156、157、158、314 及 317 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 103、104、113、130、131、132、133、134、135、136、137、138、156、157、158、314 及 317 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(e) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO:105、106、114、139、140、141、142、143、160、161、315 及 318 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 105、106、114、139、140、141、142、143、160、161、315 及 318 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；及(f) HVR-L3，其包含選自由 SEQ ID NO:107、115、144、145、163、316 及 319 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:107、115、144、145、163、316 及 319 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸。

【0159】　在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個選自以下之 HVR：(a) HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO:94 及 308 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:94 及 308 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸；(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO:96、97、98、99 及 309 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 96、97、98、99 及 309 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(c) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO:100、101、102 及 310 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 100、101、102 及 310 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(d) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO:103、104 及 314 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 103、104 及 314 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(e) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO:105、106 及 315 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 105、106 及 315 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；及(f) HVR-L3，其包含

選自由 SEQ ID NO:107 及 316 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:107 及 316 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0160】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個選自以下之 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:108 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO:110 及 111 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:110 及 111 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:112 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 112 之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:113 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:113 之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:114 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 114 之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:115 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:115 之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸。

【0161】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個選自以下之 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:116 之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 118、119、120、121 及 122 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 118、119、120、121 及 122 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(c) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO:123、124、125、126、127、128 及 129 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 123、124、125、126、127、128 及 129 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(d) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO:130、131、132、133、134、135、136、137 及 138 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:130、131、132、133、134、135、136、137 及 138 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源

性之胺基酸；(e) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO:139、140、141、142 及 143 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:139、140、141、142 及 143 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；及(f) HVR-L3，其包含選自由 SEQ ID NO:144 及 145 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:144 及 145 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸。

【0162】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個或 6 個選自以下之 HVR：(a) HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO:146 及 147 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:146 及 147 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO:149、150、151、152 及 153 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 149、150、151、152 及 153 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 154 之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(d) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO:156、157 及 158 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 156、157 及 158 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；(e) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO:159、160 及 161 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 159、160 及 161 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸；及(f) HVR-L3，其包含選自由 SEQ ID NO:163 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:163 組成之群之胺基酸具有至少約 95%同源性之胺基酸。

【0163】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:94 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:96 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:100 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:103 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:105 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:107 之胺基酸序列；(a) HVR-

H1，其包含 SEQ ID NO:94 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:97 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:100 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:103 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:105 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:107 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:94 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:98 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:100 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:103 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:105 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:107 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:94 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:96 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:101 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:103 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:106 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:107 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:94 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:96 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:102 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:104 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:105 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:107 之胺基酸序列；或(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:94 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:99 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:100 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:104 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:105 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:107 之胺基酸序列。

【0164】　在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:308 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:309 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:310 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:314 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:315 之

胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:316 之胺基酸序列；或(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:311 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:312 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:313 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:317 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:318 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:319 之胺基酸序列。

【0165】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:108 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:110 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:112 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:113 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:114 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:115 之胺基酸序列；或(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:108 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:111 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:112 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:113 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:114 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:115 之胺基酸序列。

【0166】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:123 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:119 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:123 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:120

之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:123 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:121 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:123 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:131 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:132 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:133 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118

之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:134 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:135 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:136 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:140 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:145 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:137 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118

之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:138 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:141 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:142 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:141 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:124 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:143 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:125 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:137 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:125 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:143 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118

之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:125 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:131 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:125 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:125 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:142 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:125 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:145 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:126 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:138 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:141 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:126 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118

之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:126 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:130 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:141 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:127 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:131 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:122 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:127 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:131 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:128 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:131 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:129 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:131 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:129 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:132 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118

之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:129 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:133 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:129 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:134 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:129 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:135 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:118 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:129 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:136 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:139 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:144 之胺基酸序列。

【0167】　在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:147 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:149 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:156 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:160 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:163 之胺基酸序列； (a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:146 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:150 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:156 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:160 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:163 之胺基酸序列；(a) HVR-

H1，其包含 SEQ ID NO:147 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:149 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:157 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:159 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:163 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:147 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:151 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:156 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:160 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:163 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:147 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:151 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:159 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:163 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:146 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:152 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:156 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:161 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:163 之胺基酸序列；(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:146 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:153 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:158 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:159 之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:163 之胺基酸序列。

【0168】　在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_H HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:94 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:94 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO:96、97、98 及 99 組成之群之

胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:96、97、98 及 99 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(c) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO: 100、101 及 102 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 100、101 及 102 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0169】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_H HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:308 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:308 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:309 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:309 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:310 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:310 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0170】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_H HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:311 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:311 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:312 之胺基酸序列或與 SEQ ID No:312 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:313 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:313 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0171】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_L HVR 序列：(a) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO:103 及 104 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 103 及 104 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 105 及 106 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:105 及 106 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及

(c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:107 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:107 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0172】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_L HVR 序列：(a) HVR-L1，其包含選自 SEQ ID NO:314 之胺基酸序列或與選自 SEQ ID NO:314 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:315 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:316 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:316 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0173】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_L HVR 序列：(a) HVR-L1，其包含選自 SEQ ID NO:317 之胺基酸序列或與選自 SEQ ID NO:317 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 318 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:318 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:319 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:319 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0174】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H結構域，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_H HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:94 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:94 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 96、97、98 及 99 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 96、97、98 及 99 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO: 100、101 及 102 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 100、101 及 102 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸

序列；及(b) V_L 結構域，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_L HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO: 103 及 104 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 103 及 104 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 105 及 106 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 105 及 106 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:107 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0175】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H 結構域，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_H HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:308 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:308 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 309 之胺基酸或與 SEQ ID NO: 309 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 310 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 310 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(b) V_L 結構域，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_L HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 314 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 314 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列或與選自 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 316 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:316 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0176】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H 結構域，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_H HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:311 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:311 之胺基酸序列具有至

少約 95%同源性之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 312 之胺基酸或與 SEQ ID NO: 312 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 313 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(b) V_L 結構域，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_L HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 317 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 317 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 318 之胺基酸序列或與選自 SEQ ID NO: 318 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 316 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:316 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0177】　在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_H HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO:24、25、26、27、28、29 及 30 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 24、25、26、27、28、29 及 30 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO:110 及 111 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 110 及 111 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0178】　在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_L HVR 序列：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:114 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(c) HVR-L3，其

包含 SEQ ID NO:115 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:115 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0179】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H結構域，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_H HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:108 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:108 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 110 及 111 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 110 及 111 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(b) V_L結構域，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_L HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:115 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0180】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_H HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO:118、119、120、121 及 122 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 118、119、120 121 及 122 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(c) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO: 123、124、125、126、127、128 及 129 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 123、124、125、126、127、128 及 129 組成之群之胺

基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0181】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_L HVR 序列：(a) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO: 130、131、132、133、134、135、136、137 及 138 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 130、131、132、133、134、135、136、137 及 138 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO:139、140、141、142 及 143 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:139、140、141、142 及 143 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(c) HVR-L3，其包含選自由 SEQ ID NO:144 及 145 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:144 及 145 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0182】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H 結構域，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_H HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:116 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 118、119、120、121 及 122 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 118、119、120、121 及 122 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO: 123、124、125、126、127、128 及 129 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 123、124、125、126、127、128 及 129 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(b) V_L 結構域，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_L HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO: 130、131、132、133、134、135、136、137 及 138 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 130、131、132、133、134、135、136、137 及 138 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺

基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 139、140、141、142 及 143 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 139、140、141、142 及 143 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含選自由 SEQ ID NO: 144 及 145 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 144 及 145 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0183】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_H HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO:146 及 147 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:146 及 147 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO:149、150、151、152 及 153 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 149、150、151、152 及 153 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 154 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 154 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0184】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_L HVR 序列：(a) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO: 156、157 及 158 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 156、157 及 158 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO:160 及 161 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO:160 及 161 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:163 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:163 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0185】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H 結構域，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_H HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO:146 及 147 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID

NO:146 及 147 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 149、150、151、152 及 153 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 149、150、151、152 及 153 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 154 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 154 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列；及(b) V_L 結構域，其包含至少一個、至少兩個或全部三個選自以下之 V_L HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO: 156、157 及 158 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 156、157 及 158 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 160 及 161 組成之群之胺基酸序列或與選自由 SEQ ID NO: 160 及 161 組成之群之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 163 之胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 163 之胺基酸序列具有至少約 95%同源性之胺基酸序列。

【0186】　在另一態樣中，抗 MS4A4A 抗體包含與選自由 SEQ ID NO:5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、24、25、26、27、28、29、30、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、76、77、78、79、80、81、82、83、84、304 及 306 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性之重鏈可變結構域(V_H)序列。在某些實施例中，與選自由 SEQ ID NO: 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、24、25、26、27、28、29、30、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、76、77、78、79、80、81、82、83、84、304 及 306 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 V_H 序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MS4A4A 抗體保留結合至 MS4A4A 之能力。在

某些實施例中，在 SEQ ID NO: 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、24、25、26、27、28、29、30、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、76、77、78、79、80、81、82、83、84、304 或 306 中，總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、24、25、26、27、28、29、30、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、76、77、78、79、80、81、82、83、84、304 或 306 中，總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外之區域中(亦即在 FR 中)。視情況，該抗 MS4A4A 抗體包含 SEQ ID NO: 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、24、25、26、27、28、29、30、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、76、77、78、79、80、81、82、83、84、304 或 306 之 V_H 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在特定實施例中，V_H 包含 1 個、2 個或 3 個選自以下之 HVR：(a) HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO:94、108、116、146、147 及 308 以及 311 組成之群之胺基酸序列，(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO:96、97、98、99、110、111、118、119、120、121、122、149、150、151、152、153、309 及 312 組成之群之胺基酸序列，及(c) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO: 100、101、102、112、123、124、125、126、127、128、129、154、310 及 313 組成之群之胺基酸序列。

【0187】　在另一態樣中，提供抗 MS4A4A 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO:17、18、19、20、21、22、32、33、34、35、36、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、86、87、88、89、90、91、92、93、305 及 307 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性之輕鏈可變結構域(V_L)。在某些實施例中，與選自由 SEQ ID NO: 17、18、19、20、21、22、

32、33、34、35、36、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、86、87、88、89、90、91、92、93、305 及 307 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 V_L 序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MS4A4A 抗體保留結合至 MS4A4A 之能力。在一些實施例中，在 SEQ ID NO: 17、18、19、20、21、22、32、33、34、35、36、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、86、87、88、89、90、91、92、93、305 或 307 中，總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 17、18、19、20、21、22、32、33、34、35、36、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、86、87、88、89、90、91、92、93、305 或 307 中，總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外之區域中(亦即在 FR 中)。視情況，該抗 MS4A4A 抗體包含 SEQ ID NO: 17、18、19、20、21、22、32、33、34、35、36、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、86、87、88、89、90、91、92、93、305 或 307 之 V_L 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在特定實施例中，V_L 包含 1 個、2 個或 3 個選自以下之 HVR：(a) HVR-Ll，其包含選自由 SEQ ID NO: 103、104、113、130、131、132、133、134、135、136、137、138、156、157、158、314 及 317 組成之群之胺基酸序列，(b) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 105、106、114、139、140、141、142、143、160、161、315 及 318 組成之群之胺基酸序列，及(c) HVR-L3，其包含選自由 SEQ ID NO: 107、115、144、145、163、316 及 319 組成之群之胺基酸序列。

【0188】　在一些實施例中，提供抗 MS4A4A 抗體，其中該抗體包含如上文所提供任一實施例中之 V_H 及如上文所提供任一實施例中之 V_L。在一些實施例中，

本文提供抗 MS4A4A 抗體，其中該抗體包含如上文所提供任一實施例中之 V_H 及如上文所提供任一實施例中之 V_L。在一個實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:5-15 及 SEQ ID NO:17-22 中之 V_H 及 V_L 序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:24-30 及 SEQ ID NO:32-36 中之 V_H 及 V_L 序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:40-53 及 SEQ ID NO:55-74 中之 V_H 及 V_L 序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:76-84 及 SEQ ID NO:86-93 中之 V_H 及 V_L 序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:304 及 SEQ ID NO:305 中之 V_H 及 V_L 序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一個實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:306 及 SEQ ID NO:307 中之 V_H 及 V_L 序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。

【0189】　在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含重鏈可變結構域(V_H)及輕鏈可變結構域(V_L)，其中該 V_H 及該 V_L 係選自由以下組成之群：包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:6 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:11 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:12 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ

ID NO:17 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:21 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:122 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:304 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:305 之胺基酸序列之 V_L；以及包含 SEQ ID NO:306 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:307 之胺基酸序列之 V_L。

【0190】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含重鏈可變結構域(V_H)及輕鏈可變結構域(V_L)，其中該 V_H 及該 V_L 係選自由以下組成之群：包含 SEQ ID NO:24 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:25 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:25 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:26 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:26 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:29 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:29 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:36 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:30 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:37 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:30 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:30

之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:38 之胺基酸序列之 V_L；以及包含 SEQ ID NO:30 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:36 之胺基酸序列之 V_L。

【0191】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含重鏈可變結構域(V_H)及輕鏈可變結構域(V_L)，其中該 V_H 及該 V_L 係選自由以下組成之群：包含 SEQ ID NO:40 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:55 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:55 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:40 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:56 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:40 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:57 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:40 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:58 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:56 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:57 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:58 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:59 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:59 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:44 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:60 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:45 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:60 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:46 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:60 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:61 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:46 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:61 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:61 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:44 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:61 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:45 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:61 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:55 之胺基酸序列之 V_L；

包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:62 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:63 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:64 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:65 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:66 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:67 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:68 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:69 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:70 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:71 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:72 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:73 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:47 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:74 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:48 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:70 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:48 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:74 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:48 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:62 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:48 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:55 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:48 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:72 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:48 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:69 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:49 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:71 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:49 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:55 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:49 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:73 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:50 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:62

之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:51 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:62 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:52 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:62 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:53 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:62 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:53 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:63 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:53 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:64 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:53 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:65 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:53 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:66 之胺基酸序列之 V_L；以及包含 SEQ ID NO:53 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:67 之胺基酸序列之 V_L。

【0192】 在一些實施例中，本文提供抗 MS4A4A 抗體，其包含重鏈可變結構域(V_H)及輕鏈可變結構域(V_L)，其中該 V_H 及該 V_L 係選自由以下組成之群：包含 SEQ ID NO:76 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:86 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:77 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:87 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:78 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:88 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:79 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:89 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:80 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:90 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:81 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:91 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:82 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:91 之胺基酸序列之 V_L；包含 SEQ ID NO:83 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:92 之胺基酸序列之 V_L；以及包含 SEQ ID NO:84 之胺基酸序列之 V_H 及包含 SEQ ID NO:93 之胺基酸序列之 V_L。

【0193】 在另一態樣中，抗 MS4A4A 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、304 及 306 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致

性之重鏈可變結構域(V_H)序列。在某些實施例中，與選自由 SEQ ID NO: 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、304 及 306 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 V_H 序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MS4A4A 抗體保留結合至 MS4A4A 之能力。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、304 或 306 中，總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、304 或 306 中，總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外之區域中(亦即在 FR 中)。視情況，該抗 MS4A4A 抗體包含 SEQ ID NO: 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、304 或 306 之 V_H 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在特定實施例中，V_H 包含 1 個、2 個或 3 個選自以下之 HVR：(a) HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO: 94 及 308 組成之群之胺基酸序列，(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 96、97、98、99 及 309 組成之群之胺基酸序列，及(c) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO:100、101、102 及 310 組成之群之胺基酸序列。

【0194】　在另一態樣中，提供抗 MS4A4A 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO:17、18、19、20、21、22、305 及 307 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性之輕鏈可變結構域(V_L)。在某些實施例中，與選自由 SEQ ID NO: 17、18、19、20、21、22、305 及 307 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 V_L 序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MS4A4A 抗體保留結合至 MS4A4A 之能力。在一些實施例中，在 SEQ ID NO: 17、18、19、20、21、 22、305 或 307 中，總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例

中，在 SEQ ID NO: 17、18、19、20、21、22、305 或 307 中，總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外之區域中(亦即在 FR 中)。視情況，該抗 MS4A4A 抗體包含 SEQ ID NO: 17、18、19、20、21、22、305 或 307 之 V_L 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在特定實施例中，V_L 包含 1 個、2 個或 3 個選自以下之 HVR：(a) HVR-Ll，其包含選自由 SEQ ID NO: 103、104 及 314 組成之群之胺基酸序列，(b) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 105、106 及 315 組成之群之胺基酸序列，及(c) HVR-L3，其包含選自由 SEQ ID NO: 107 及 316 組成之群之胺基酸序列。

【0195】　在另一態樣中，抗 MS4A4A 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 24、25、26、27、28、29 及 30 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性之重鏈可變結構域(V_H)序列。在某些實施例中，與選自由 SEQ ID NO: 24、25、26、27、28、29 及 30 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 V_H 序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MS4A4A 抗體保留結合至 MS4A4A 之能力。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 24、25、26、27、28、29 或 30 中，總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 24、25、26、27、28、29 或 30 中，總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外之區域中(亦即在 FR 中)。視情況，該抗 MS4A4A 抗體包含 SEQ ID NO: 24、25、26、27、28、29 或 30 之 V_H 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在特定實施例中，V_H 包含 1 個、2 個或 3 個選自以下之 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列，(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 110 及 111 組成之群之胺基酸序列，及(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:112 之胺基酸序列。

【0196】　在另一態樣中，提供抗 MS4A4A 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO:32、33、34、35 及 36 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性之輕鏈可變結構域(V_L)。在某些實施例中，與選自由 SEQ ID NO: 32、33、34、35 及 36 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 V_L 序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MS4A4A 抗體保留結合至 MS4A4A 之能力。在一些實施例中，在 SEQ ID NO: 32、33、34、35 或 36 中，總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 32、33、34、35 或 36 中，總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外之區域中(亦即在 FR 中)。視情況，該抗 MS4A4A 抗體包含 SEQ ID NO: 32、33、34、35 或 36 之 V_L 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在特定實施例中，V_L 包含 1 個、2 個或 3 個選自以下之 HVR：(a) HVR-Ll，其包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列，(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列，及(c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列。

【0197】　在另一態樣中，抗 MS4A4A 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52 及 53 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性之重鏈可變結構域(V_H)序列。在某些實施例中，與選自由 SEQ ID NO: 40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52 及 53 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 V_H 序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MS4A4A 抗體保留結合至 MS4A4A 之能力。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52 或 53

中，總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52 或 53 中，總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外之區域中(亦即在 FR 中)。視情況，該抗 MS4A4A 抗體包含 SEQ ID NO: 40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52 或 53 之 V_H 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在特定實施例中，V_H 包含 1 個、2 個或 3 個選自以下之 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列，(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 118、119、120、121 及 122 組成之群之胺基酸序列，及(c) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO:123、124、125、126、127、128 及 129 組成之群之胺基酸序列。

【0198】　在另一態樣中，提供抗 MS4A4A 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO:55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73 及 74 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性之輕鏈可變結構域(V_L)。在某些實施例中，與選自由 SEQ ID NO: 55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73 及 74 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 V_L 序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MS4A4A 抗體保留結合至 MS4A4A 之能力。在一些實施例中，在 SEQ ID NO: 55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73 或 74 中，總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73 或 74 中，總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外之區域中(亦即在 FR 中)。

視情況，該抗 MS4A4A 抗體包含 SEQ ID NO: 55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73 或 74 之 V_L 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在特定實施例中，V_L 包含 1 個、2 個或 3 個選自以下之 HVR：(a) HVR-Ll，其包含選自由 SEQ ID NO: 130、131、132、133、134、135、136、137 及 138 組成之群之胺基酸序列，(b) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 139、140、141、142 及 143 組成之群之胺基酸序列，及(c) HVR-L3，其包含選自由 SEQ ID NO: 144 及 145 組成之群之胺基酸序列。

【0199】　在另一態樣中，抗 MS4A4A 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 76、77、78、79、80、81、82、83 及 84 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性之重鏈可變結構域(V_H)序列。在某些實施例中，與選自由 SEQ ID NO: 76、77、78、79、80、81、82、83 及 84 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 V_H 序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MS4A4A 抗體保留結合至 MS4A4A 之能力。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 76、77、78、79、80、81、82、83 或 84 中，總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 76、77、78、79、80、81、82、83 或 84 中，總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外之區域中(亦即在 FR 中)。視情況，該抗 MS4A4A 抗體包含 SEQ ID NO: 76、77、78、79、80、81、82、83 或 84 之 V_H 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在特定實施例中，V_H 包含 1 個、2 個或 3 個選自以下之 HVR：(a) HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO: 146 及 147 組成之群之胺基酸序列，(b) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 149、150、151、152 及 153 組成之群之胺基酸序列，及(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:154 之胺基酸序列。

【0200】　在另一態樣中，提供抗 MS4A4A 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO:86、87、88、89、90、91、92 及 93 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性之輕鏈可變結構域(V_L)。在某些實施例中，與選自由 SEQ ID NO: 86、87、88、89、90、91、92 及 93 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 V_L 序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MS4A4A 抗體保留結合至 MS4A4A 之能力。在一些實施例中，在 SEQ ID NO: 86、87、88、89、90、91、92 或 93 中，總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 86、87、88、89、90、91、92 或 93 中，總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外之區域中(亦即在 FR 中)。視情況，該抗 MS4A4A 抗體包含 SEQ ID NO: 86、87、88、89、90、91、92 或 93 之 V_L 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在特定實施例中，V_L 包含 1 個、2 個或 3 個選自以下之 HVR：(a) HVR-Ll，其包含選自由 SEQ ID NO: 156、157 及 158 組成之群之胺基酸序列，(b) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 160 及 161 組成之群之胺基酸序列，及(c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 163 之胺基酸序列。

【0201】　在另一態樣中，抗 MS4A4A 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 320-335 及 355-362 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性之全長重鏈胺基酸序列。在某些實施例中，與選自由 SEQ ID NO: 320-335 及 355-362 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之全長重鏈胺基酸序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MS4A4A 抗體保留結合至 MS4A4A 之能力。在某些實施例中，在

SEQ ID NO: 320-335 及 355-362 中，總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 320-335 及 355-362 中，總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外之區域中(亦即在 FR 中)。

【0202】　在另一態樣中，抗 MS4A4A 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 363-365 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性之全長輕鏈胺基酸序列。在某些實施例中，與選自由 SEQ ID NO: 363-365 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之全長重鏈胺基酸序列相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失，但包含該序列之抗 MS4A4A 抗體保留結合至 MS4A4A 之能力。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 363-365 中，總計 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 363-365 中，總計 1 至 5 個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 LVR 以外之區域中(亦即在 FR 中)。

【0203】　在一些實施例中，抗 MS4A4A 抗體包含 SEQ ID NO:355-362 之全長重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO:365 之全長輕鏈胺基酸序列。在一些實施例中，抗 MS4A4A 抗體包含 SEQ ID NO:320-327 之全長重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO:363 之全長輕鏈胺基酸序列。在一些實施例中，抗 MS4A4A 抗體包含 SEQ ID NO:328-335 之全長重鏈胺基酸序列及 SEQ ID NO:364 之全長輕鏈胺基酸序列。

【0204】　在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體競爭性地抑制選自以下之至少一種參考抗體之結合：4A-202、4A-301、4A-302、4A-303、4A-304、4A-305、4A-306、4A-307、4A-308、4A-309、4A-310、4A-311、4A-312、4A-313、4A-314、4A-419 及 4A-450。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體競爭

性地抑制選自以下之至少一種參考抗體之結合：4A-18、4A-315、4A-316、4A-317、4A-318、4A-319、4A-320、4A-321、4A-322、4A-323、4A-324、4A-325、4A-326、4A-327、4A-328、4A-329、4A-330 及 4A-331。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體競爭性地抑制選自以下之至少一種參考抗體之結合：4A-21、4A-332、4A-333、4A-334、4A-335、4A-336、4A-337、4A-338、4A-339、4A-340、4A-341、4A-342、4A-343、4A-344、4A-345、4A-346、4A-347、4A-348、4A-349、4A-350、4A-351、4A-352、4A-353、4A-354、4A-355、4A-356、4A-357、4A-358、4A-359、4A-360、4A-361、4A-361、4A-363、4A-364、4A-365、4A-366、4A-367、4A-368、4A-369、4A-370、4A-371、4A-372、4A-373、4A-374、4A-375、4A-376、4A-377、4A-378、4A-379、4A-380 及 4A-381。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體競爭性地抑制選自以下之至少一種參考抗體之結合：4A-25、4A-382、4A-383、4A-384、4A-385、4A-386、4A-387、4A-388、4A-389、4A-390。

【0205】　在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體結合至人類 MS4A4A 之抗原決定基，該抗原決定基與至少一種選自以下之參考抗體所結合之 MS4A4A 抗原決定基相同或重疊：4A-202、4A-301、4A-302、4A-303、4A-304、4A-305、4A-306、4A-307、4A-308、4A-309、4A-310、4A-311、4A-312、4A-313、4A-314、4A-18、4A-315、4A-316、4A-317、4A-318、4A-319、4A-320、4A-321、4A-322、4A-323、4A-324、4A-325、4A-326、4A-327、4A-328、4A-329、4A-330、4A-331、4A-21、4A-332、4A-333、4A-334、4A-335、4A-336、4A-337、4A-338、4A-339、4A-340、4A-341、4A-342、4A-343、4A-344、4A-345、4A-346、4A-347、4A-348、4A-349、4A-350、4A-351、4A-352、4A-353、4A-354、4A-355、4A-356、4A-357、4A-358、4A-359、4A-360、4A-361、4A-361、4A-363、4A-364、4A-365、4A-366、4A-367、4A-368、4A-369、4A-370、4A-371、4A-372、4A-373、4A-374、

4A-375、4A-376、4A-377、4A-378、4A-379、4A-380、4A-381、4A-25、4A-382、4A-383、4A-384、4A-385、4A-386、4A-387、4A-388、4A-389、4A-390、4A-419及 4A-450。用於定位抗體所結合之抗原決定基之詳細例示性方法提供於 Morris (1996)「Epitope Mapping Protocols」，*Methods in Molecular Biology*，第 66 卷 (Humana Press, Totowa, NJ)中。

【0206】 在一些實施例中，針對與 MS4A4A 之結合，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體競爭性地抑制至少一種選自以下之參考抗體之結合：4A-202、4A-301、4A-302、4A-303、4A-304、4A-305、4A-306、4A-307、4A-308、4A-309、4A-310、4A-311、4A-312、4A-313、4A-314、4A-419 及 4A-450 以及其任一組合。在一些實施例中，針對與 MS4A4A 之結合，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體競爭性地抑制至少一種選自以下之參考抗體之結合：4A-18、4A-315、4A-316、4A-317、4A-318、4A-319、4A-320、4A-321、4A-322、4A-323、4A-324、4A-325、4A-326、4A-327、4A-328、4A-329、4A-330 及 4A-331 以及其任一組合。在一些實施例中，針對與 MS4A4A 之結合，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體競爭性地抑制至少一種選自以下之參考抗體之結合：4A-21、4A-332、4A-333、4A-334、4A-335、4A-336、4A-337、4A-338、4A-339、4A-340、4A-341、4A-342、4A-343、4A-344、4A-345、4A-346、4A-347、4A-348、4A-349、4A-350、4A-351、4A-352、4A-353、4A-354、4A-355、4A-356、4A-357、4A-358、4A-359、4A-360、4A-361、4A-361、4A-363、4A-364、4A-365、4A-366、4A-367、4A-368、4A-369、4A-370、4A-371、4A-372、4A-373、4A-374、4A-375、4A-376、4A-377、4A-378、4A-379、4A-380及 4A-381 以及其任一組合。在一些實施例中，針對與 MS4A4A 之結合，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體競爭性地抑制至少一種選自以下之參考抗體之結合：4A-25、4A-382、4A-383、4A-384、4A-385、4A-386、4A-387、4A-388、4A-389 或 4A-390 及其任一組合。

【0207】 在一些實施例中，針對與 MS4A4A 之結合，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體具有 MS4A4A 上與至少一種選自以下之參考抗體相同或重疊之抗原決定基：4A-202、4A-301、4A-302、4A-303、4A-304、4A-305、4A-306、4A-307、4A-308、4A-309、4A-310、4A-311、4A-312、4A-313、4A-314、4A-419 及 4A-450 以及其任一組合。在一些實施例中，針對與 MS4A4A 之結合，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體具有 MS4A4A 上與至少一種選自以下之參考抗體相同或重疊之抗原決定基：4A-18、4A-315、4A-316、4A-317、4A-318、4A-319、4A-320、4A-321、4A-322、4A-323、4A-324、4A-325、4A-326、4A-327、4A-328、4A-329、4A-330 及 4A-331 以及其任一組合。在一些實施例中，針對與 MS4A4A 之結合，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體具有 MS4A4A 上與至少一種選自以下之參考抗體相同或重疊之抗原決定基：4A-21、4A-332、4A-333、4A-334、4A-335、4A-336、4A-337、4A-338、4A-339、4A-340、4A-341、4A-342、4A-343、4A-344、4A-345、4A-346、4A-347、4A-348、4A-349、4A-350、4A-351、4A-352、4A-353、4A-354、4A-355、4A-356、4A-357、4A-358、4A-359、4A-360、4A-361、4A-361、4A-363、4A-364、4A-365、4A-366、4A-367、4A-368、4A-369、4A-370、4A-371、4A-372、4A-373、4A-374、4A-375、4A-376、4A-377、4A-378、4A-379、4A-380 及 4A-381 以及其任一組合。在一些實施例中，針對與 MS4A4A 之結合，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體具有 MS4A4A 上與至少一種選自以下之參考抗體相同或重疊之抗原決定基：4A-25、4A-382、4A-383、4A-384、4A-385、4A-386、4A-387、4A-388、4A-389 及 4A-390 以及其任一組合。

【0208】 在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體結合至 MS4A4A 之細胞外結構域 1 (ECL1)。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體結合至 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列 CMASNTYGSNPIS (SEQ ID NO:177)內之一或多個胺基酸。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體結合至 MS4A4A 之細胞外結

構域 2 (ECL2)。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體結合至 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列 SFHHPYCNYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:178)內之一或多個胺基酸。

【0209】 可利用此項技術中已知之任何適宜競爭分析或 MS4A4A 結合分析(諸如 BIAcore 分析、ELISA 分析或流式細胞術)來測定抗 MS4A4A 抗體是否與一或多種選自以下之參考抗體競爭與 MS4A4A 之結合(或競爭性地抑制其結合): 4A-202、4A-301、4A-302、4A-303、4A-304、4A-305、4A-306、4A-307、4A-308、4A-309、4A-310、4A-311、4A-312、4A-313、4A-314、4A-18、4A-315、4A-316、4A-317、4A-318、4A-319、4A-320、4A-321、4A-322、4A-323、4A-324、4A-325、4A-326、4A-327、4A-328、4A-329、4A-330、4A-331、4A-21、4A-332、4A-333、4A-334、4A-335、4A-336、4A-337、4A-338、4A-339、4A-340、4A-341、4A-342、4A-343、4A-344、4A-345、4A-346、4A-347、4A-348、4A-349、4A-350、4A-351、4A-352、4A-353、4A-354、4A-355、4A-356、4A-357、4A-358、4A-359、4A-360、4A-361、4A-361、4A-363、4A-364、4A-365、4A-366、4A-367、4A-368、4A-369、4A-370、4A-371、4A-372、4A-373、4A-374、4A-375、4A-376、4A-377、4A-378、4A-379、4A-380、4A-381、4A-25、4A-382、4A-383、4A-384、4A-385、4A-386、4A-387、4A-388、4A-389、4A-390、4A-419 及 4A-450 以及其任一組合。在例示性競爭分析中，將經固定之 MS4A4A 或在細胞表面上表現 MS4A4A 之細胞於包含第一經標記抗體(其結合至 MS4A4A (例如人類或非人類靈長類動物))及第二未經標記之抗體(正在測試其與第一抗體競爭結合至 MS4A4A 之能力)之溶液中培育。該第二抗體可存在於雜交瘤上清液中。作為對照，將經固定之 MS4A4A 或表現 MS4A4A 之細胞於包含第一經標記抗體但不包含第二未經標記抗體之溶液中培育。在允許第一抗體與 MS4A4A 結合之條件下培育後，去除過量未結合抗體，且量測與經固定之 MS4A4A 或表現 MS4A4A 之細胞締合之標記的量。若

與經固定之 MS4A4A 或表現 MS4A4A 之細胞締合之標記的量在測試樣品中相對於對照樣品中實質上減少，則此指示第二抗體與第一抗體競爭與 MS4A4A 之結合。參見 Harlow 及 Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* 第 14 章(Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

【0210】 本文進一步提供競爭性地抑制抗 MS4A4A 抗體之結合及/或與抗 MS4A4A 抗體競爭結合之抗 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H 結構域，該結構域包含(i) HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO:94 及 308 組成之群之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 96、97、98、99 及 309 組成之群之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO: 100、101、102 及 310 組成之群之胺基酸序列；及(b) V_L 結構域，該結構域包含(i) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO: 103、104 及 314 組成之群之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 105、106 及 315 組成之群之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含選自由 SEQ ID NO: 107 及 316 組成之群之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:5-15 及 304 以及 SEQ ID NO:17-22 及 305 中之 V_H 及 V_L 序列。

【0211】 本文提供抗結合至與抗 MS4A4A 抗體所結合之抗原決定基相同或重疊的人類 MS4A4A 之抗原決定基之 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H 結構域，該結構域包含(i) HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO:94 及 308 組成之群之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 96、97、98、99 及 309 組成之群之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO: 100、101、102 及 310 組成之群之胺基酸序列；及(b) V_L 結構域，該結構域包含(i) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO: 103、104 及 314 組成之群之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 105、106 及 315 組成之群之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含選自由 SEQ ID NO: 107 及 316 組成之群之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:5-15 及 304 以及 SEQ ID NO:17-22 及 305 中之 V_H

及 V_L 序列。在一些實施例中，人類 MS4A4A 之抗原決定基與抗 MS4A4A 抗體所結合之抗原決定基相同。

【0212】 本文進一步提供競爭性地抑制抗 MS4A4A 抗體之結合及/或與抗 MS4A4A 抗體競爭結合之抗 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H 結構域，該結構域包含(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 110 及 111 組成之群之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列；及(b) V_L 結構域，該結構域包含(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:24-30 及 SEQ ID NO:32-36 中之 V_H 及 V_L 序列。

【0213】 本文提供抗結合至與抗 MS4A4A 抗體所結合之抗原決定基相同或重疊的人類 MS4A4A 之抗原決定基之 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H 結構域，該結構域包含(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 110 及 111 組成之群之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:112 之胺基酸序列；及(b) V_L 結構域，該結構域包含(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 114 之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 115 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:24-30 及 SEQ ID NO:32-36 中之 V_H 及 V_L 序列。在一些實施例中，人類 MS4A4A 之抗原決定基與抗 MS4A4A 抗體所結合之抗原決定基相同。

【0214】 本文進一步提供競爭性地抑制抗 MS4A4A 抗體之結合及/或與抗 MS4A4A 抗體競爭結合之抗 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H 結構域，該結構域包含(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含選

自由 SEQ ID NO: 118、119、120、121 及 122 組成之群之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO: 123、124、125、126、127、128 及 129 組成之群之胺基酸序列；及(b) V_L 結構域，該結構域包含(i) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO: 130、131、132、133、134、135、136、137 及 138 組成之群之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 139、140、141、142 及 143 組成之群之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含選自由 SEQ ID NO: 144 及 145 組成之群之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:40-53 及 SEQ ID NO:55-74 中之 V_H 及 V_L 序列。

【0215】 本文提供抗結合至與抗 MS4A4A 抗體所結合之抗原決定基相同或重疊的人類 MS4A4A 之抗原決定基之 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H 結構域，該結構域包含(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 116 之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO:118、119、120、121 及 122 組成之群之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO: 123、124、125、126、127、128 及 129 組成之群之胺基酸序列；及(b) V_L 結構域，該結構域包含(i) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO: 130、131、132、133、134、135、136、137 及 138 組成之群之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 139、140、141、142 及 143 組成之群之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含選自由 SEQ ID NO: 144 及 145 組成之群之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:40-53 及 SEQ ID NO:55-74 中之 V_H 及 V_L 序列。在一些實施例中，人類 MS4A4A 之抗原決定基與抗 MS4A4A 抗體所結合之抗原決定基相同。

【0216】 本文進一步提供競爭性地抑制抗 MS4A4A 抗體之結合及/或與抗 MS4A4A 抗體競爭結合之抗 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H 結構域，該結構域包含(i) HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO: 146 及 147 組成之群之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 149、150、151、152 及 153 組成之群之

胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 154 之胺基酸序列；及(b) V_L 結構域，該結構域包含(i) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO: 156、157 及 158 組成之群之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 160 及 161 組成之群之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 163 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:76-84 及 SEQ ID NO:86-93 中之 V_H 及 V_L 序列。

【0217】 本文提供抗結合至與抗 MS4A4A 抗體所結合之抗原決定基相同或重疊的人類 MS4A4A 之抗原決定基之 MS4A4A 抗體，其包含(a) V_H 結構域，該結構域包含(i) HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO: 146 及 147 組成之群之胺基酸序列，(ii) HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 149、150、151、152 及 153 組成之群之胺基酸序列，及(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 154 之胺基酸序列；及(b) V_L 結構域，該結構域包含(i) HVR-L1，其包含選自由 SEQ ID NO:156、157 及 158 組成之群之胺基酸序列，(ii) HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 160 及 161 組成之群之胺基酸序列，及(iii) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 163 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含分別 SEQ ID NO:76-84 及 SEQ ID NO:86-93 中之 V_H 及 V_L 序列。在一些實施例中，人類 MS4A4A 之抗原決定基與抗 MS4A4A 抗體所結合之抗原決定基相同。

【0218】 在一些實施例中，根據上文實施例中之任一者之抗 MS4A4A 抗體係單株抗體，包括人類化及/或人類抗體。在一些實施例中，抗 MS4A4A 抗體係抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、雙價抗體或 F(ab')2 片段。在一些實施例中，抗 MS4A4A 抗體係實質上全長抗體，例如 IgGl 抗體、IgG2a 抗體或如本文所定義之其他抗體類別或同型。

【0219】 在一些實施例中，根據上文實施例中之任一者之抗 MS4A4A 抗體可單一地或組合地併入如下文部分 1 至 7 中所闡述之任一特徵：

(1) 抗 MS4A4A 抗體結合親和力

【0220】 在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，抗體具有如下解離常數(Kd)：< 1 μM、< 100 nM、< 10 nM、< 1 nM、< 0.1 nM、< 0.01 nM 或< 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。解離常數可經由任何分析技術來測定，包括任何生物化學或生物物理學技術，諸如 ELISA、表面電漿子共振(SPR)、生物層干涉(例如，參見 Octet 系統(ForteBio))、等溫滴定量熱法(ITC)、差示掃描量熱法(DSC)、圓二色性(CD)、停流分析及比色或螢光蛋白熔融分析。在一個實施例中，藉由經放射性標記之抗原結合分析(RIA)量測 Kd。在一些實施例中，利用所關注抗體之 Fab 形式及其抗原實施 RIA，例如如 Chen 等人，*J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999)中所闡述。在一些實施例中，使用 BIACORE 表面電漿子共振分析來量測 Kd，舉例而言，在 25°C下利用經固定抗原 CM5 晶片以約 10 個反應單位(RU)實施使用 BIACORE -2000 或 BIACORE -3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)之分析。在一些實施例中，使用單價抗體(例如 Fab)或全長抗體來測定 K_D。在一些實施例中，使用呈單價形式之全長抗體來測定 K_D。

(2) 抗體片段

【0221】 在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，抗體係抗體片段。抗體片段包括(但不限於) Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv 及 scFv 片段以及下文所闡述之其他片段。關於某些抗體片段之綜述，參見 Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於 scFv 片段之綜述，例如參見 WO 93/16185；及美國專利第 5571894 號及第 5587458 號。關於包含補救受體結合抗原決定基殘基且具有延長之活體內半衰期之 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段之論述，參見美國專利第 5869046 號。

【0222】 雙價抗體係具有兩個抗原結合位點之可為二價或雙特異性之抗體片段。例如，參見 EP404097；WO 1993/01161；Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134

(2003)。Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)中亦闡述三價抗體及四價抗體。單一結構域抗體係包含抗體中重鏈可變結構域之全部或一部分或輕鏈可變結構域之全部或一部分之抗體片段。在某些實施例中，單一結構域抗體係人類單一結構域抗體(例如，參見美國專利第 6248516 號)。

【0223】 如本文所闡述，抗體片段可藉由各種技術製得，該等技術包括(但不限於)蛋白水解消化完整抗體以及藉由重組宿主細胞(例如大腸桿菌(*E. coli*)或噬菌體)產生。

(3) 嵌合及人類化抗體

【0224】 在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，抗體係嵌合抗體。某些嵌合抗體闡述於(例如)美國專利第 4816567 號中。在一個實例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如源自小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物(諸如猴)之可變區)及人類恆定區。在另一實例中，嵌合抗體係其中類別或亞類已自親代抗體之類別或亞類發生變化之「類別切換」抗體。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0225】 在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，抗體係人類化抗體。通常，使非人類抗體人類化以降低對人類之免疫原性，同時保留親代非人類抗體之特異性及親和力。在某些實施例中，人類化抗體在人類中為實質上非免疫原性的。在某些實施例中，人類化抗體與該人類化抗體所源自之來自另一物種之抗體對靶標具有實質上相同之親和力。例如，參見美國專利第 5530101 號；第 5693761 號；第 5693762 號；及第 5585089 號。在某些實施例中，鑑別抗體可變結構域中可經修飾而不會減小抗原結合結構域之天然親和力同時降低其免疫原性之胺基酸。例如，參見美國專利第 5766886 號及第 5869619 號。通常，人類化抗體包含一或多個可變結構域，其中 HVR (或其部分)係源自非人類抗體，且 FR (或其部分)係源自人類抗體序列。人類化抗體視情況亦將包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些 FR 殘基經來自非人類抗體(例如，HVR

殘基所源自之抗體)之相應殘基取代，以例如恢復或改良抗體特異性或親和力。

【0226】　人類化抗體及其製備方法綜述於(例如) Almagro 等人，*Front. Biosci.* 13:161 9-1633 (2008)中，且進一步闡述於(例如)美國專利第 5821337 號、第 7527791 號、第 6982321 號及第 7087409 號中。可用於人類化之人類框架區包括(但不限於)：使用「最佳擬合」方法選擇之框架區(例如，參見 Sims 等人，*J. Immunol.* 151:2296 (1993))；源自輕鏈或重鏈可變區之特定亞組之人類抗體一致序列之框架區(例如，參見 Carter 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992)；及 Presta 等人，*J. Immunol.* 151: 2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變)框架區或人類生殖系框架區(例如，參見 Almagro 及 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及源自篩選 FR 文庫之框架區(例如，參見 Baca 等人，*J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)及 Rosok 等人，*J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

(4) 人類抗體

【0227】　在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，抗體係人類抗體。人類抗體可使用此項技術中已知之各種技術來產生。人類抗體概述於 van Dijk 等人，*Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74 (2001)及 Lonberg *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)中。

【0228】　可藉由向基因轉殖動物投與免疫原來製備人類抗體，該基因轉殖動物已經改良以因應抗原攻擊而產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體。可利用人類 Ig 基因座之較大片段對小鼠抗體產生有缺陷之小鼠品系進行工程改造，預期此等小鼠在不存在小鼠抗體之情形下將產生人類抗體。較大人類 Ig 片段可保持較大可變基因多樣性以及對抗體產生及表現之適當調控。藉由利用用於抗體多樣化及選擇之小鼠機構以及對人類蛋白質之免疫耐受性之缺乏，在該等小鼠品系中複製之人類抗體譜可產生針對任何所關注抗原(包括人類抗原)之高親和力全人類抗體。使用雜交瘤技術，可產生並選擇具有期望特異性之抗原

特異性人類 MAb。某些例示性方法闡述於美國專利第 5545807 號、EP 546073 及 EP 546073 中。例如，亦參見闡述 XENOMOUSE™技術之美國專利第 6075181 號及第 6150584 號；闡述 HUMAB®技術之美國專利第 5770429 號；闡述 K-M MOUSE®技術之美國專利第 7041870 號及闡述 VELOCIMOUSE®技術之美國專利申請公開案第 US 2007/0061900 號。可(例如)藉由與不同人類恆定區進行組合來進一步修飾來自由此等動物產生之完整抗體之人類可變區。

【0229】 人類抗體亦可藉由基於雜交瘤之方法來製得。已闡述用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類異源骨髓瘤細胞株。(例如，參見 Kozbor J. Immunol. 133:3001 (1984)及 Boerner 等人，J. Immunol. 147:86 (1991))。經由人類 B 細胞雜交瘤技術產生之人類抗體亦闡述於 Li 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1 03:3557-3562 (2006)中。其他方法包括(例如)闡述於美國專利第 7189826 號(闡述自雜交瘤細胞株產生單株人類 IgM 抗體)中之彼等方法。人類雜交瘤技術(三源雜交瘤(Trioma)技術)亦闡述於 Vollmers 等人，Histology and Histopathology 20(3) :927-937 (2005)及 Vollmers 等人，Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology 27(3):185-91 (2005)中。亦可藉由分離選自人類源性噬菌體展示文庫之 Fv 純系可變結構域序列來產生人類抗體。接著可將此等可變結構域序列與期望之人類恆定結構域組合。自抗體文庫選擇人類抗體之技術闡述於下文中。

【0230】 在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，抗體係藉由活體外方法及/或在組合文庫中篩選具有一或多種期望活性之抗體而分離出之人類抗體。適宜實例包括(但不限於)噬菌體展示(CAT、Morphosys、Dyax、Biosite/Medarex、Xoma、Symphogen、Alexion (舊稱 Proliferon)、Affimed)、核糖體展示(CAT)、酵母展示(Adimab)及諸如此類。在某些噬菌體展示方法中，藉由聚合酶鏈式反應(PCR)來單獨選殖 VH 及 VL 基因之譜且將其隨機重組於噬菌體文庫中，接著可

如 Winter 等人，*Ann. Rev. Immunol.* 12: 433-455 (1994)中所闡述篩選抗原結合噬菌體。舉例而言，此項技術中已知多種用於產生噬菌體展示文庫及在此等文庫中篩選具有期望結合特徵之抗體之方法。亦參見 Sidhu 等人，*J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310, 2004；Lee 等人，*J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093, 2004；Fellouse *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004)；及 Lee 等人，*J. Immunol. Methods* 284(-2):1 19-132 (2004)。噬菌體通常以單鏈 Fv (scFv)片段或 Fab 片段之形式展示抗體片段。來自免疫化源之文庫無需構築雜交瘤即可提供針對免疫原之高親和力抗體。或者，如 Griffiths 等人，*EMBO J.* 12: 725-734 (1993)中所闡述，可對天然譜進行選殖(例如自人類)以不經任何免疫即提供針對眾多種非自體抗原以及自體抗原之單一抗體源。最後，亦可如 Hoogenboom 等人，*J. Mol. Biol.*, 227: 381-388, 1992 中所闡述藉由以下方式合成製備天然文庫：自幹細胞選殖未重排 V-基因區段，且使用含有隨機序列之 PCR 引子編碼高度可變 HVR3 區並在活體外完成重排。闡述人類抗體噬菌體文庫之專利公開案包括(例如)：美國專利第 5750373 號及美國專利公開案第 2007/0292936 號及第 2009/0002360 號。自人類抗體文庫分離之抗體在本文中視為人類抗體或人類抗體片段。

(5) 包括 Fc 區之恆定區

【0231】 在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，抗體包含 Fc。在一些實施例中，該 Fc 係人類 IgG1、IgG2、IgG3 及/或 IgG4 同型。在一些實施例中，抗體為 IgG 類、IgM 類或 IgA 類。

【0232】 在本文所提供之任一抗體之某些實施例中，抗體具有 IgG2 同型。在一些實施例中，抗體含有人類 IgG2 恆定區。在一些實施例中，人類 IgG2 恆定區包括 Fc 區。在一些實施例中，抗體誘導一或多種 MS4A4A 活性或獨立地結合至 Fc 受體。在一些實施例中，抗體結合抑制性 Fc 受體。在某些實施例中，抑制性 Fc 受體係抑制性 Fc-γ 受體 IIB (FcγIIB)。

【0233】 在本文所提供之任一抗體之某些實施例中，抗體具有 IgG1 同型。在一些實施例中，抗體含有小鼠 IgG1 恆定區。在一些實施例中，抗體含有人類 IgG1 恆定區。在一些實施例中，人類 IgG1 恆定區包括 Fc 區。在一些實施例中，人類 IgG1 輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 344 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體結合抑制性 Fc 受體。在某些實施例中，抑制性 Fc 受體係抑制性 Fc-γ 受體 IIB (FcγIIB)。

【0234】 在本文所提供之任一抗體之某些實施例中，抗體具有 IgG4 同型。在一些實施例中，抗體含有人類 IgG4 恆定區。在一些實施例中，人類 IgG4 恆定區包括 Fc 區。在一些實施例中，抗體結合抑制性 Fc 受體。在某些實施例中，抑制性 Fc 受體係抑制性 Fc-γ 受體 IIB (FcγIIB)。

【0235】 在本文所提供之任一抗體之某些實施例中，抗體具有雜合 IgG2/4 同型。在一些實施例中，抗體包括包含根據人類 IgG2 之 EU 編號胺基酸 118 至 260 及根據人類 IgG4 之 EU 編號胺基酸 261 至 447 之胺基酸序列(WO 1997/11971；WO 2007/106585)。

【0236】 在一些實施例中，與包含有不包含胺基酸取代之 Fc 區之相應抗體相比，Fc 區使聚集增加而不使補體活化。在一些實施例中，抗體誘導該抗體所特異性結合之靶標之一或多種活性。在一些實施例中，抗體結合至 MS4A4A。

【0237】 亦可期望修飾本揭示案之抗 MS4A4A 抗體以改良效應功能及/或延長該抗體之血清半衰期。舉例而言，恆定區上之 Fc 受體結合位點可經修飾或突變以去除或降低與某些 Fc 受體(諸如 FcγRI、FcγRII 及/或 FcγRIII)之結合親和力，以降低抗體依賴性細胞介導之細胞毒性。在一些實施例中，藉由去除抗體 Fc 區(例如在 IgG 之 CH2 結構域中)之 N-糖基化來削弱效應功能。在一些實施例中，如 WO 99/58572 及 Armour 等人，*Molecular Immunology* 40:585-593 (2003)；Reddy 等人，*J. Immunology* 164:1925-1933 (2000)中所闡述，藉由修飾諸如人類 IgG 之

233-236、297 及/或 327-331 等區來削弱效應功能。在其他實施例中，亦可期望修飾本揭示案之抗 MS4A4A 抗體以改良效應功能，從而增加對含有 ITIM 之 FcgRIIb (CD32b)之發現選擇性以增加 MS4A4A 抗體在毗鄰細胞上之聚集而不使體液反應(包括抗體依賴性細胞介導之細胞毒性及抗體依賴性細胞吞噬作用)活化。

【0238】　為延長抗體之血清半衰期，如(例如)美國專利 5739277 中所闡述，可將補救受體結合抗原決定基併入至抗體(尤其抗體片段)中。如本文所用，術語「*補救受體結合抗原決定基*」係指 IgG 分子(例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3 或 IgG_4)之 Fc 區之抗原決定基，其負責延長 IgG 分子之活體內血清半衰期。其他胺基酸序列修飾。

(6) 多特異性抗體

【0239】　多特異性抗體係對至少兩種不同的抗原決定基具有結合特異性之抗體，該等抗原決定基包括在同一或另一多肽(例如本揭示案之一或多種 MS4A4A 多肽)上之彼等抗原決定基。在一些實施例中，多特異性抗體可為雙特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體可為三特異性抗體。在一些實施例中，多特異性抗體可為四特異性抗體。此等抗體可源自全長抗體或抗體片段(例如 $F(ab')_2$ 雙特異性抗體)。在一些實施例中，多特異性抗體包含結合至 MS4A4A 上之第一位點之第一抗原結合區且包含結合至 MS4A4A 上之第二位點之第二抗原結合區。在一些實施例中，多特異性抗體包含結合至 MS4A4A 之第一抗原結合區及結合至第二多肽之第二抗原結合區。

【0240】　本文提供多特異性抗體，其包含結合至 MS4A4A 之第一抗原結合區，其中該第一抗原結合區包含本文所闡述抗體之 6 個 HVR；及結合至第二多肽之第二抗原結合區。在一些實施例中，第一抗原結合區包含本文所闡述抗體之 V_H 或 V_L。

【0241】 在任一多特異性抗體之一些實施例中，第二多肽係 a)促進跨血腦障壁轉運之抗原；(b)選自以下之促進跨血腦障壁轉運之抗原：運鐵蛋白受體(TR)；胰島素受體(HIR)；胰島素樣生長因子受體(IGFR)；低密度脂蛋白受體相關蛋白質 1 及 2 (LPR-1 及 LPR-2)；白喉毒素受體 CRM197；駱馬單一結構域抗體 TMEM 30(A)；蛋白質轉導結構域 TAT、Syn-B、穿膜肽；多精胺酸肽；血管肽及 ANG1005；(c)致病性蛋白質，其選自澱粉樣 β、寡聚澱粉樣 β、澱粉樣 β 斑塊、澱粉樣前體蛋白質或其片段、Tau、IAPP、α-突觸核蛋白、TDP-43、FUS 蛋白、C9orf72 (染色體 9 開放閱讀框 72)、c9RAN 蛋白、普里昂蛋白、PrPSc、亨庭頓蛋白、降血鈣素、超氧化物歧化酶、共濟失調蛋白、共濟失調蛋白 1、共濟失調蛋白 2、共濟失調蛋白 3、共濟失調蛋白 7、共濟失調蛋白 8、共濟失調蛋白 10、路易氏體、心房利鈉因子、胰島澱粉樣多肽、胰島素、載脂蛋白 AI、血清澱粉樣 A、medin、泌乳素、轉甲狀腺素、溶菌酶、β 2 微球蛋白、凝溶膠蛋白、角膜上皮蛋白、胱抑素、免疫球蛋白輕鏈 AL、S-IBM 蛋白、重複序列相關之非 ATG (RAN)轉譯產物、二肽重複序列(DPR)肽、甘胺酸-丙胺酸(GA)重複序列肽、甘胺酸-脯胺酸(GP)重複序列肽、甘胺酸-精胺酸(GR)重複序列肽、脯胺酸-丙胺酸(PA)重複序列肽、泛素及脯胺酸-精胺酸(PR)重複序列肽；(d)在免疫細胞上表現之配位體及/或蛋白質，其中該等配位體及/或蛋白質係選自 CD40、OX40、ICOS、CD28、CD137/4-1BB、CD27 、GITR、PD-L1、CTLA-4、PD-L2、PD-1、B7-H3、B7-H4、HVEM、BTLA、KIR、GAL9、TIM3、A2AR、LAG-3 及磷酯醯絲胺酸；及/或(e)在一或多種腫瘤細胞上表現之蛋白質、脂質、多糖或糖酯及其任一組合。

【0242】 此項技術中已知多種促進跨血腦障壁轉運之抗原(例如，參見 Gabathuler R. *Neurobiol. Dis.* 37:48-57 (2010))。此等第二抗原包括(但不限於)運鐵蛋白受體(TR)、胰島素受體(HIR)、胰島素樣生長因子受體(IGFR)、低密度脂蛋白受體相關蛋白質 1 及 2 (LPR-1 及 LPR-2)、白喉毒素受體(包括 CRM197 (白

喉毒素之無毒突變異體))、駱馬單一結構域抗體(諸如 TMEM 30(A) (翻轉酶(Flippase)))、蛋白質轉導結構域(諸如 TAT、Syn-B 或穿膜肽)、多精胺酸或通常帶正電之肽、血管肽(諸如 ANG1005) (例如，參見 Gabathuler，2010)及在血腦障壁內皮細胞上富集之其他細胞表面蛋白質(例如，參見 Daneman 等人，*PLoS One* 5(10):e13741 (2010))。

【0243】 多價抗體可識別 MS4A4A 抗原以及不限於以下之其他抗原：Aβ 肽、抗原或 α-突觸核蛋白抗原或 Tau 蛋白抗原或 TDP-43 蛋白抗原或普里昂蛋白抗原或亨庭頓蛋白抗原或 RAN、轉譯產物抗原，包括由甘胺酸-丙胺酸(GA)、甘胺酸-脯胺酸(GP)、甘胺酸-精胺酸(GR)、脯胺酸-丙胺酸(PA)或脯胺酸-精胺酸(PR)構成之二肽重複序列(DPR 肽)、胰島素受體、胰島素樣生長因子受體。運鐵蛋白受體或促進抗體跨血腦障壁轉移之任何其他抗原。在一些實施例中，第二多肽係運鐵蛋白。在一些實施例中，第二多肽係 Tau。在一些實施例中，第二多肽係 Aβ。在一些實施例中，第二多肽係 TREM2。在一些實施例中，第二多肽係 α-突觸核蛋白。

【0244】 多價抗體含有至少一條多肽鏈(且較佳兩條多肽鏈)，其中該(等)多肽鏈包含兩個或更多個可變結構域。舉例而言，該(等)多肽鏈可包含 VD1-$(X1)_n$-VD2-$(X2)_n$-Fc，其中 VD1 係第一可變結構域，VD2 係第二可變結構域，Fc 係 Fc 區之一條多肽鏈，X1 及 X2 代表胺基酸或多肽，且 n 係 0 或 1。類似地，該(等)多肽鏈可包含 V_H-C_H1-撓性連接體-V_H-C_H1-Fc 區鏈；或 V_H-C_H1-V_H-C_H1-Fc 區鏈。本文之多價抗體較佳地進一步包含至少兩種(且較佳四種)輕鏈可變結構域多肽。本文之多價抗體可(例如)包含約 2 種至約 8 種輕鏈可變結構域多肽。本文所審慎考慮之輕鏈可變結構域多肽包含輕鏈可變結構域且視情況進一步包含 CL 結構域。

【0245】 製備多特異性抗體之技術包括(但不限於)重組共表現兩個具有不同

特異性之免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(參見 Milstein 及 Cuello，*Nature* 305:537 (1983))、WO 93/08829 及 Traunecker 等人，*EMBO J.* 10:3655 (1991))及「隆凸於孔洞中」工程改造(例如，參見美國專利第 5731168 號)。亦參見 WO 2013/026833 (CrossMab)。亦可藉由以下方式來製備多特異性抗體：工程改造靜電牽引效應以供製備抗體 Fc-異二聚體分子(WO 2009/089004A1)；使兩種或更多種抗體交聯(例如，參見美國專利第 4676980 號)；使用白胺酸；使用「雙價抗體」技術以供製備雙特異性抗體片段(例如，參見 Hollinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993))；及使用單鏈 Fv (scFv)二聚體(例如，參見 Gruber 等人，*J. Immunol.* 152:5368 (1994))；及如(例如) Tutt 等人，*J. Immunol.* 147: 60 (1991)中所闡述製備三特異性抗體。

【0246】 本文亦包括具有三個或更多個功能性抗原結合位點之工程改造抗體，包括「章魚抗體」(例如，參見 US 2006/0025576)。本文抗體亦包括「雙重作用之 FAb」或「DAF」，其包含結合至多個 MS4A4A 之抗原結合位點(例如，參見 US 2008/0069820)。

(7) 抗體變異體

【0247】 在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，審慎考慮抗體之胺基酸序列變異體。舉例而言，可期望改良抗體之結合親和力及/或其他生物學性質。

(i) 取代、插入及缺失變異體

【0248】 在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，提供具有一或多個胺基酸取代之抗體變異體。抗體之胺基酸序列變異體可藉由將適當修飾引入至編碼該抗體之核苷酸序列中或藉由肽合成來製備。此等修飾包括(例如)抗體之胺基酸序列內殘基之缺失及/或插入及/或取代。

表 A：胺基酸取代

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Ala (A)	Val；Leu；Ile	Val

原始殘基	例示性取代	較佳取代
Arg (R)	Lys；Gln；Asn	Lys
Asn (N)	Gln；His；Asp；Lys；Arg	Gln
Asp (D)	Glu；Asn	Glu
Cys (C)	Ser；Ala	Ser
Gln (Q)	Asn；Glu	Asn
Glu (E)	Asp；Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg	Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe	Ile
Lys (K)	Arg；Gln；Asn	Arg
Met (M)	Leu；Phe；Ile	Leu
Phe (F)	Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸	Leu

【0249】　對抗體生物學性質之實質性修飾係藉由選擇在維持以下性質之效應方面顯著不同的取代來實現：(a)取代區域中多肽主鏈之結構，例如呈摺疊或螺旋構形，(b)靶位點處分子之電荷或疏水性，或(c)側鏈之體積(bulk of the side chain)。基於常見側鏈性質將天然殘基分為以下各組：

(1)　疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

(2)　中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3)　酸性：Asp、Glu；

(4)　鹼性：His、Lys、Arg；

(5)　影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；及

(6)　芳香族：Trp、Tyr、Phe。

【0250】　舉例而言，非保守性取代可涉及將該等類別中之一者之成員換成另一類別之成員。可將此等經取代殘基引入至(例如)與非人類抗體同源之人類抗體

之區中，或引入至分子之非同源區中。

【0251】　根據某些實施例，在對本文所闡述之多肽或抗體進行改變時，可考慮胺基酸之親疏水性指數(hydropathic index)。已基於每一胺基酸之疏水性及電荷特徵為其指派親疏水性指數。該等親疏水性指數為：異白胺酸(+4.5)；纈胺酸(+4.2)；白胺酸(+3.8)；苯丙胺酸(+2.8)；半胱胺酸/胱胺酸(+2.5)；甲硫胺酸(+1.9)；丙胺酸(+1.8)；甘胺酸(−0.4)；蘇胺酸(−0.7)；絲胺酸(−0.8)；色胺酸(−0.9)；酪胺酸(−1.3)；脯胺酸(−1.6)；組胺酸(−3.2)；麩胺酸鹽(−3.5)；麩醯胺酸(−3.5)；天冬胺酸鹽(−3.5)；天冬醯胺(-3.5)；離胺酸(−3.9)；及精胺酸(−4.5)。

【0252】　此項技術中理解親疏水性胺基酸指數在賦予蛋白質交互生物學功能中之重要性。Kyte 等人，*J. Mol. Biol.*, 157:105-131 (1982)。已知某些胺基酸可取代具有類似親疏水性指數或評分之其他胺基酸且仍保留類似生物學活性。在基於親疏水性指數進行改變時，在某些實施例中，包括親疏水性指數在±2 以內之胺基酸之取代。在某些實施例中，包括在±1 以內之彼等胺基酸之取代，且在某些實施例中，包括在±0.5 以內之彼等胺基酸之取代。

【0253】　此項技術中亦理解，可基於親水性有效地進行相似胺基酸之取代，尤其是在藉此產生之生物功能性蛋白質或肽意欲用於免疫實施例之情形中，如本發明之情形。在某些實施例中，蛋白質之最大局部平均親水性(如由其毗鄰胺基酸之親水性管控)與其免疫原性及抗原性(亦即，蛋白質之生物學性質)相關。

【0254】　已將以下親水性值指派給該等胺基酸殘基：精胺酸(+3.0)；離胺酸(+3.0±1)；天冬胺酸鹽(+3.0±1)；麩胺酸鹽(+3.0±1)；絲胺酸(+0.3)；天冬醯胺(+0.2)；麩醯胺酸(+0.2)；甘胺酸(0)；蘇胺酸(−0.4)；脯胺酸(−0.5±1)；丙胺酸(−0.5)；組胺酸(−0.5)；半胱胺酸(−1.0)；甲硫胺酸(−1.3)；纈胺酸(−1.5)；白胺酸(−1.8)；異白胺酸(−1.8)；酪胺酸(−2.3)；苯丙胺酸(−2.5)及色胺酸(−3.4)。在基於類似親水性值進行改變時，在某些實施例中，包括親水性值在±2 以內之胺基酸之取代，在某

些實施例中，包括在±1 以內之彼等胺基酸之取代，且在某些實施例中，包括在±0.5 以內之彼等胺基酸之取代。亦可基於親水性自一級胺基酸序列鑑別抗原決定基。該等區亦稱為「抗原決定基核心區」。

【0255】 在某些實施例中，取代、插入或缺失可發生在一或多個 HVR 內，只要此等改變不會實質上降低抗體結合抗原之能力即可。舉例而言，可對 HVR 作出不會實質上降低結合親和力之保守性改變(例如如本文所提供之保守性取代)。此等改變可(例如)在 HVR 中之抗原接觸殘基外部。在上文所提供之變異體 VH 及 VL 序列之某些實施例中，每一 HVR 未經改變，或含有不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0256】 胺基酸序列插入包括胺基末端及/或羧基末端融合物(長度在一個殘基至包含上百或更多個殘基之多肽範圍內)以及單一或多個胺基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有 N 末端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入變異體包括抗體之 N 末端或 C 末端與酶(例如用於 ADEPT)或延長抗體血清半衰期之多肽之融合物。

【0257】 不參與維持抗體之適當構形之任一半胱胺酸殘基通常亦可經絲胺酸取代，以改良分子之氧化穩定性且防止異常交聯。相反，可將一或多個半胱胺酸鍵添加至抗體以改良其穩定性(尤其是在抗體係抗體片段(諸如 Fv 片段)之情形下)。

(ii) 糖基化變異體

【0258】 在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，改變抗體以增加或減少該抗體糖基化之程度。可藉由改變胺基酸序列使得產生或去除一或多個糖基化位點便捷地實現抗體中糖基化位點之增加或缺失。

【0259】 抗體之糖基化通常為 N 連接或 O 連接的。N 連接係指碳水化合物部分與天冬醯胺殘基之側鏈連接。三肽序列天冬醯胺-X-絲胺酸及天冬醯胺-X-蘇胺

酸(其中 X 係除脯胺酸外之任一胺基酸)係碳水化合物部分與天冬醯胺側鏈酶促連接之識別序列。因此，多肽中存在該等三肽序列中之任一者均可產生潛在糖基化位點。O 連接之糖基化係指糖 N-乙醯基半乳糖胺、半乳糖或木糖中之一者與羥基胺基酸(最常見為絲胺酸或蘇胺酸，但亦可使用 5-羥基脯胺酸或 5-羥基離胺酸)之連接。

【0260】 將糖基化位點添加至抗體可藉由改變胺基酸序列使得其含有上述三肽序列中之一或多者便捷地實現(對於 N 連接之糖基化位點而言)。亦可藉由向原始抗體之序列中添加一或多個絲胺酸或蘇胺酸殘基或用一或多個絲胺酸或蘇胺酸殘基進行取代來達成該改變(對於 O 連接之糖基化位點而言)。

【0261】 倘若抗體包含 Fc 區，則可改變與其連接之碳水化合物。由哺乳動物細胞產生之天然抗體通常包含具支鏈二分枝寡糖，其通常藉由 N 鍵聯連接至 Fc 區之 CH2 結構域之 Asn297 (根據 Kabat 編號)。該寡糖可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸以及連接至二分枝寡糖結構之「主幹」中的 GlcNAc 之岩藻糖。在一些實施例中，可對本揭示案抗體中之寡糖進行修飾以產生具有某些改良性質之抗體變異體。

【0262】 在一個實施例中，提供具有缺少(直接或間接地)連接至 Fc 區之岩藻糖的碳水化合物結構之抗體變異體。例如，參見美國專利公開案第 2003/0157108 號及第 2004/0093621 號。與「去岩藻糖基化」或「岩藻糖缺乏」抗體變異體相關之出版物之實例包括：US 2003/0157108；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；Okazaki 等人，*J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng*. 87:614 (2004)。能夠產生去岩藻糖基化抗體之細胞株之實例包括缺乏蛋白質岩藻糖基化之 Led 3 CHO 細胞(Ripka 等人，*Arch. Biochem. Biophys*. 249:533-545 (1986)；US 2003/0157108)，及剔除細胞株(諸如 α-1,6-岩藻

糖基轉移酶基因 FUT8 剔除 CHO 細胞) (例如，參見 Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng*. 87: 614 (2004)及 Kanda 等人，*Biotechnol. Bioeng*. 94(4):680-688 (2006))。

(iii) 經修飾之恆定區

【0263】 在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，抗體 Fc 係抗體 Fc 同型及/或修飾形式。在一些實施例中，抗體 Fc 同型及/或修飾形式能夠結合至 Fc γ 受體。

【0264】 在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，經修飾之抗體 Fc 係 IgG1 修飾之 Fc。在一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 包含一或多種修飾。舉例而言，在一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 包含一或多個胺基酸取代(例如相對於相同同型之野生型 Fc 區)。在一些實施例中，該一或多個胺基酸取代係選自 N297A (Bolt S 等人，(1993) *Eur J Immunol* 23:403-411)、D265A (Shields 等人，(2001) *R. J. Biol. Chem.* 276, 6591-6604)、L234A、L235A (Hutchins 等人，(1995) *Proc Natl Acad Sci* USA, 92:11980-11984；Alegre 等人，(1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31；Xu 等人，(2000) *Cell Immunol*, 200:16-26)、G237A (Alegre 等人，(1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31；Xu 等人，(2000) *Cell Immunol*, 200:16-26)、C226S、C229S、E233P、L234V、L234F、L235E (McEarchern 等人，(2007) *Blood*, 109:1185-1192)、P331S (Sazinsky 等人，(2008) *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:20167-20172)、S267E、L328F、A330L、M252Y、S254T 及/或 T256E，其中胺基酸位置係根據 EU 編號慣例。

【0265】 在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 N297A 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 D265A 及 N297A 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 N297A 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 K322A 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據

EU 編號之 N297A 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 P331S 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 D270A 突變。在一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 包含根據 EU 編號之 L234A 及 L235A 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 L234A 及 G237A 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 L234A、L235A 及 G237A 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 P238D、L328E、E233、G237D、H268D、P271G 及 A330R 突變中之一或多者(包括全部)。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 S267E/L328F 突變中之一或多者。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 N325S 及 L328F 突變(N325S/L328F)。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 P238D、L328E、E233D、G237D、H268D、P271G 及 A330R 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 P238D、L328E、G237D、H268D、P271G 及 A330R 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 P238D、S267E、L328E、E233D、G237D、H268D、P271G 及 A330R 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 P238D、S267E、L328E、G237D、H268D、P271G 及 A330R 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 C226S、C229S、E233P、L234V 及 L235A 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 L234F、L235E 及 P331S 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 S267E 及 L328F 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 S267E 突變。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含用具有 κ 輕鏈之 IgG2 之恆定重鏈 1 (CH1)及鉸鏈區(根據 EU 編號，IgG2 之胺基酸 118-230)取代 IgG1 之 CH1 及鉸鏈區。

【0266】 在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，與具有不包括兩個或更多個胺基酸取代之 Fc 區之相應抗體相比，該 Fc 包括兩個或更多個使抗體聚集增加而不使補體活化之胺基酸取代。因此，在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 係包含 Fc 區之抗體，其中該抗體包含根據 EU 編號在位置 E430G 處之胺基酸取代及一或多個選自以下之 Fc 區中殘基位置處之胺基酸取代：L234F、L235A、L235E、S267E、K322A、L328F、A330S、P331S 及其任一組合。在一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G、L234A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 包含根據 EU 編號在位置 L234A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G 及 P331S 處之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G、K322A、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G、K322A 及 A330S 處之胺基酸取代。在一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G、K322A 及 P331S 處之胺基酸取代。

【0267】 在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 可在本文中進一步包含根據 EU 編號慣例之 A330L 突變(Lazar 等人，*Proc Natl Acad Sci USA*, 103:4005-4010 (2006))，或 L234F、L235E 及/或 P331S 突變中之一或多者(Sazinsky 等人，*Proc Natl Acad Sci USA*, 105:20167-20172 (2008))，以消除補體活化。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 可進一步包含根據 EU 編號之 A330L、A330S、L234F、L235E 及/或 P331S 中之一或多者。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 可進一步包含一或多個突變以延長人

類血清中之抗體半衰期(例如根據 EU 編號慣例，M252Y、S254T 及 T256E 突變中之一或多者(包括全部))。在任一 IgG1 修飾之 Fc 之一些實施例中，IgG1 修飾之 Fc 可進一步包含根據 EU 編號之 E430G、E430S、E430F、E430T、E345K、E345Q、E345R、E345Y、S440Y 及/或 S440W 中之一或多者。

【0268】 本揭示案之其他態樣係關於具有經修飾恆定區(亦即 Fc 區)之抗體。若對依賴於結合至 FcgR 受體以使靶向受體活化之抗體進行工程改造以消除 FcgR 結合，則其可喪失促效劑活性(例如，參見 Wilson 等人，*Cancer Cell* 19:101-113 (2011)；Armour 等人，*Immunology* 40:585-593 (2003)；及 White 等人，*Cancer Cell* 27:138-148 (2015))。因此，當具有正確抗原決定基特異性之本揭示案之抗 MS4A4A 抗體具有來自人類 IgG2 同型之 Fc 結構域(CH1 及鉸鏈區)或能夠優先結合抑制性 FcgRIIB r 受體之另一類 Fc 結構域或其變化形式時，認為該抗體可使靶抗原活化且不良效應最低。

【0269】 在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，經修飾之抗體 Fc 係 IgG2 修飾之 Fc。在一些實施例中，IgG2 修飾之 Fc 包含一或多種修飾。舉例而言，在一些實施例中，IgG2 修飾之 Fc 包含一或多個胺基酸取代(例如相對於相同同型之野生型 Fc 區)。在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，該一或多個胺基酸取代係選自根據 EU 編號慣例之 V234A (Alegre 等人，*Transplantation* 57:1537-1543 (1994)；Xu 等人，*Cell Immunol*, 200:16-26 (2000))；G237A (Cole 等人，*Transplantation*, 68:563-571 (1999))；H268Q、V309L、A330S、P331S (US 2007/0148167；Armour 等人，*Eur J Immunol* 29: 2613-2624 (1999)；Armour 等人，*The Haematology Journal* 1 (增刊 1):27 (2000)；Armour 等人，*The Haematology Journal* 1 (增刊 1):27 (2000))、C219S 及/或 C220S (White 等人，*Cancer Cell* 27, 138-148 (2015))；S267E、L328F (Chu 等人，*Mol Immunol*, 45:3926-3933 (2008))；及 M252Y、S254T 及/或 T256E。在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包

含根據 EU 編號在位置 V234A 及 G237A 處之胺基酸取代。在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 C219S 或 C220S 處之胺基酸取代。在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 A330S 及 P331S 處之胺基酸取代。在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 S267E 及 L328F 處之胺基酸取代。

【0270】　在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號慣例之 C127S 胺基酸取代(White 等人，(2015) *Cancer Cell* 27, 138-148；Lightle 等人，*Protein Sci.* 19:753-762 (2010)；及 WO 2008/079246)。在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，抗體具有 κ 輕鏈恆定結構域包含根據 EU 編號慣例之 C214S 胺基酸取代之 IgG2 同型(White 等人，*Cancer Cell* 27:138-148 (2015)；Lightle 等人，*Protein Sci.* 19:753-762 (2010)；及 WO 2008/079246)。

【0271】　在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號慣例之 C220S 胺基酸取代。在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，抗體具有 κ 輕鏈恆定結構域包含根據 EU 編號慣例之 C214S 胺基酸取代之 IgG2 同型。

【0272】　在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號慣例之 C219S 胺基酸取代。在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，抗體具有 κ 輕鏈恆定結構域包含根據 EU 編號慣例之 C214S 胺基酸取代之 IgG2 同型。

【0273】　在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包括 IgG2 同型重鏈恆定結構域 1(CH1)及鉸鏈區(White 等人，*Cancer Cell* 27:138-148 (2015))。在任一 IgG2 修飾之 Fc 之某些實施例中，IgG2 同型 CH1 及鉸鏈區包含根據 EU 編號 118-230 之胺基酸序列。在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，抗體 Fc 區包含根據 EU 編號慣例之 S267E 胺基酸取代、L328F 胺基酸取代或該兩者及/或 N297A 或 N297Q 胺基酸取代。

【0274】　在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 進一步包含根據 EU 編

號在以下位置處之一或多個胺基酸取代：E430G、E430S、E430F、E430T、E345K、E345Q、E345R、E345Y、S440Y 及 S440W。在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 可進一步包含一或多個突變以延長人類血清中之抗體半衰期(例如根據 EU 編號慣例，M252Y、S254T 及 T256E 突變中之一或多者(包括全部))。在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 可進一步包含 A330S 及 P331S。

【0275】　在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 係 IgG2/4 雜合 Fc。在一些實施例中，IgG2/4 雜合 Fc 包含 IgG2 aa 118 至 260 及 IgG4 aa 261 至 447。在任一 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 H268Q、V309L、A330S 及 P331S 處之一或多個胺基酸取代。

【0276】　在任一 IgG1 及/或 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含一或多個選自根據 EU 編號 A330L、L234F、L235E 或 P331S 及其任一組合之額外胺基酸取代。

【0277】　在任一 IgG1 及/或 IgG2 修飾之 Fc 之某些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在選自以下殘基位置處之一或多個胺基酸取代：C127S、L234A、L234F、L235A、L235E、S267E、K322A、L328F、A330S、P331S、E345R、E430G、S440Y 及其任一組合。在任一 IgG1 及/或 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G、L243A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代。在任一 IgG1 及/或 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G 及 P331S 處之胺基酸取代。在任一 IgG1 及/或 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代。在任一 IgG1 及/或 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代。在任一 IgG1 及/或 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G、K322A、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代。在任一 IgG1 及/或 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置

E430G、K322A 及 A330S 處之胺基酸取代。在任一 IgG1 及/或 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G、K322A 及 P331S 處之胺基酸取代。在任一 IgG1 及/或 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 S267E 及 L328F 處之胺基酸取代。在任一 IgG1 及/或 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 C127S 處之胺基酸取代。在任一 IgG1 及/或 IgG2 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 E345R、E430G 及 S440Y 處之胺基酸取代。

【0278】　在本文所提供之任一抗體之一些實施例中，經修飾之抗體 Fc 係 IgG4 修飾之 Fc。在一些實施例中，IgG4 修飾之 Fc 包含一或多種修飾。舉例而言，在一些實施例中，IgG4 修飾之 Fc 包含一或多個胺基酸取代(例如相對於相同同型之野生型 Fc 區)。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，該一或多個胺基酸取代係選自根據 EU 編號慣例之 L235A、G237A、S229P、L236E (Reddy 等人，*J Immunol* 164:1925-1933(2000))、S267E、E318A、L328F、M252Y、S254T 及/或 T256E。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 可進一步包含根據 EU 編號慣例之 L235A、G237A 及 E318A。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 可進一步包含根據 EU 編號慣例之 S228P 及 L235E。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，IgG4 修飾之 Fc 可進一步包含根據 EU 編號慣例之 S267E 及 L328F。

【0279】　在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，IgG4 修飾之 Fc 可與根據 EU 編號慣例之 S228P 突變組合(Angal 等人，*Mol Immunol.* 30:105-108 (1993))及/或與(Peters 等人，*J Biol Chem.* 287(29):24525-33 (2012))中所闡述之一或多個突變組合以增強抗體穩定。

【0280】　在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，IgG4 修飾之 Fc 可進一步包含一或多個突變以延長人類血清中之抗體半衰期(例如根據 EU 編號慣例，M252Y、S254T 及 T256E 突變中之一或多者(包括全部))。

【0281】 在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 L235E。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 S228P 突變。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號之 S267E 及 L328F 突變。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之某些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在選自以下殘基位置處之一或多個胺基酸取代：C127S、F234A、L235A、L235E、S267E、K322A、L328F、E345R、E430G、S440Y 及其任一組合。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G、L243A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G 及 P331S 處之胺基酸取代。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 E430 處之胺基酸取代。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 區包含根據 EU 編號在位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 S267E 及 L328F 處之胺基酸取代。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 C127S 處之胺基酸取代。在任一 IgG4 修飾之 Fc 之一些實施例中，Fc 包含根據 EU 編號在位置 E345R、E430G 及 S440Y 處之胺基酸取代。

【0282】 在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:336 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:328 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:320 之胺基酸序列之重鏈。

【0283】 在一些實施例中，抗體具有不含 C 末端離胺酸之人類 IgG1 重鏈。在一些實施例中，抗體具有含有 P331S 突變之人類 IgG1 重鏈。在一些實施例中，抗體具有含有 P331S 突變且不含 C 末端離胺酸之人類 IgG1 重鏈。在一些實施例中，抗體具有含有 N325S 及 L328F 突變(N325S/L328F)之人類 IgG1 重鏈。在一

些實施例中，抗體具有含有 N325S/L328F 突變且不含 C 末端離胺酸之人類 IgG1 重鏈。在一些實施例中，抗體具有含有 K322A 突變之人類 IgG1 重鏈。在一些實施例中，抗體具有含有 K322A 突變且不含 C 末端離胺酸之人類 IgG1 重鏈。在前述實施例中，突變係根據 EU 編號指示。

【0284】　在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:337 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:338 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:339 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:340 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:341 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:342 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:343 之胺基酸序列之重鏈。

【0285】　在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:329 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:330 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:331 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:332 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:333 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:334 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:335 之胺基酸序列之重鏈。

【0286】　在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:321 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:322 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:323 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:324 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:325 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，抗體包含有包含 SEQ ID NO:326 之胺基酸序列之重鏈。在一些實施例中，

抗體包含有包含 SEQ ID NO:327 之胺基酸序列之重鏈。

(8) 其他抗體修飾

【0287】 在任一抗體之一些實施例中，抗體係衍生物。術語「衍生物」係指包括除胺基酸(或核酸)之插入、缺失或取代以外之化學修飾之分子。在某些實施例中，衍生物包含共價修飾，包括(但不限於)與聚合物、脂質或其他有機或無機部分之化學鍵結。在某些實施例中，經化學修飾之抗原結合蛋白可較未經化學修飾之抗原結合蛋白具有更長之循環半衰期。在某些實施例中，經化學修飾之抗原結合蛋白可具有改良之對期望細胞、組織及/或器官之靶向能力。在一些實施例中，衍生物抗原結合蛋白經共價修飾以包括一或多種水溶性聚合物連接物，包括(但不限於)聚乙二醇、聚氧乙二醇或聚丙二醇。例如，參見美國專利第 4640835 號、第 4496689 號、第 4301144 號、第 4670417 號、第 4791192 號及第 4179337 號。在某些實施例中，衍生物抗原結合蛋白包含一或多種聚合物，包括(但不限於)單甲氧基-聚乙二醇、聚葡萄糖、纖維素、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啶酮、聚-1,3-二氧雜環戊烷、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或隨機共聚物)、聚-(N-乙烯基吡咯啶酮)-聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)及聚乙烯醇以及此等聚合物之混合物。

【0288】 在某些實施例中，衍生物經聚乙二醇(PEG)亞單元共價修飾。在某些實施例中，一或多種水溶性聚合物在衍生物之一或多個特定位置處(例如在胺基末端處)鍵結。在某些實施例中，一或多種水溶性聚合物隨機連接至衍生物之一或多條側鏈。在某些實施例中，使用 PEG 來改良抗原結合蛋白之治療能力。在某些實施例中，使用 PEG 來改良人類化抗體之治療能力。某些此等方法論述於(例如)美國專利第 6133426 號中，其出於任何目的係以引用的方式併入本文中。

【0289】 肽類似物在醫藥行業中常用作非肽藥物，其性質類似於模板肽之彼

等性質。該等類型之非肽化合物稱作「肽模擬物(peptide mimetic 或 peptidomimetic)」。Fauchere, *J. Adv. Drug Res.*, 15:29 (1986)；及 Evans 等人，*J. Med. Chem.*, 30:1229 (1987)，其出於任何目的係以引用的方式併入本文中。此等化合物通常係在電腦化分子建模之幫助下開發出的。可使用在結構上類似於治療可用肽之肽模擬物來產生類似之治療性或預防性效應。通常，肽模擬物在結構上類似於範例多肽(亦即具有生物化學性質或藥理學活性之多肽)，諸如人類抗體，但其一或多個肽鍵聯視情況藉由此項技術中熟知之方法由選自以下之鍵聯替代：$-CH_2NH-$、$-CH_2S-$、$-CH_2-CH_2-$、-CH=CH-(順式及反式)、$-COCH_2-$、$-CH(OH)CH_2-$及$-CH_2SO-$。在某些實施例中，用相同類型之 D-胺基酸系統性取代一致序列之一或多個胺基酸(例如 D-離胺酸替代 L-離胺酸)可用以產生更穩定之肽。另外，包含一致序列或實質上相同之一致序列變化形式之限制性肽可藉由此項技術中已知之方法來產生(Rizo 及 Gierasch，*Ann. Rev. Biochem.*, 61:387 (1992)，其出於任何目的係以引用的方式併入本文中)；舉例而言，藉由添加能夠形成使肽環化之分子內二硫橋之內部半胱胺酸殘基來實施。

【0290】　藥物結合涉及使生物活性細胞毒性(抗癌)有效載荷或藥物與特異性靶向某一腫瘤標記物(例如理想地僅發現於腫瘤細胞中或腫瘤細胞上之多肽)之抗體偶合。抗體在體內追蹤該等蛋白質且將自身附著至癌細胞表面。抗體與靶蛋白(抗原)之間的生物化學反應在腫瘤細胞中觸發信號，接著該腫瘤細胞將抗體與細胞毒素一起吸收或內化。在 ADC 內化後，釋放細胞毒性藥物且殺傷癌症。由於此靶向，因此藥物理想地具有較低之副作用且給出較其他化學治療劑更寬之治療窗。結合如所揭示抗體之技術為此項技術中所已知(例如，參見 Jane de Lartigue，OncLive 2012 年 7 月 5 日；ADC Review on antibody-drug conjugates；及 Ducry 等人，*Bioconjugate Chemistry* 21 (1):5-13 (2010)。

III. 核酸、載體及宿主細胞

【0291】 本揭示案之抗 MS4A4A 抗體可使用(例如)如美國專利第 4816567 號中所闡述之重組方法及組合物來產生。在一些實施例中，提供經分離核酸，其具有編碼本揭示案之任一抗 MS4A4A 抗體之核苷酸序列。此等核酸可編碼構成抗 MS4A4A 抗體之 V_L 之胺基酸序列及/或構成抗 MS4A4A 抗體之 V_H 之胺基酸序列(例如該抗體之輕鏈及/或重鏈)。在一些實施例中，提供一或多個包含此等核酸之載體(例如表現載體)。在一些實施例中，亦提供包含此核酸之宿主細胞。在一些實施例中，宿主細胞包含如下載體(例如已經如下載體轉型)：(1)包含如下核酸之載體：其編碼構成抗體之 V_L 之胺基酸序列及構成抗體之 V_H 之胺基酸序列，或(2)第一載體，其包含編碼構成抗體之 V_L 之胺基酸序列的核酸，及第二載體，其包含編碼構成抗體之 V_H 之胺基酸序列的核酸。在一些實施例中，宿主細胞係真核細胞，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴樣細胞(例如，Y0、NS0、Sp20 細胞)。本揭示案之宿主細胞亦包括(但不限於)經分離細胞、活體外培養細胞及離體培養細胞。

【0292】 提供製備本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之方法。在一些實施例中，該方法包括在適於表現抗 MS4A4A 抗體之條件下培養包含編碼該抗體之核酸的本揭示案之宿主細胞。在一些實施例中，該抗體隨後自宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收。

【0293】 為重組產生本揭示案之抗 MS4A4A 抗體，將編碼該抗 MS4A4A 抗體之核酸分離且插入至一或多個載體中以供在宿主細胞中進一步選殖及/或表現。此核酸可使用習用程序容易地分離並測序(例如藉由使用能夠與編碼抗體重鏈及輕鏈之基因特異性結合之寡核苷酸探針)。

【0294】 包含編碼本揭示案之任一抗 MS4A4A 抗體或本文所闡述多肽(包括抗體)之細胞表面表現片段或多肽之核酸序列之適宜載體包括(但不限於)選殖載體及表現載體。適宜選殖載體可根據標準技術來構築，或可選自此項技術中可獲

得之大量選殖載體。雖然所選擇之選殖載體可根據意欲使用之宿主細胞而有所變化，但可用之選殖載體通常具有自複製之能力，可具有特定限制性核酸內切酶之單一靶標，及/或可攜帶可用於選擇包含該載體之純系之標記物的基因。適宜實例包括質體及細菌病毒，例如 pUC18、pUC19、Bluescript (例如 pBS SK+)及其衍生物、mpl8、mpl9、pBR322、pMB9、ColE1、pCR1、RP4、噬菌體 DNA 及穿梭載體(諸如 pSA3 及 pAT28)。該等及許多其他選殖載體可自商業供應商獲得，諸如 BioRad、Strategene 及 Invitrogen。

【0295】　用於選殖或表現抗體編碼載體之適宜宿主細胞包括原核或真核細胞。舉例而言，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體可在細菌中產生，尤其是在不需要糖基化及 Fc 效應功能時。關於抗體片段及多肽在細菌中之表現(例如美國專利第 5648237 號、第 5789199 號及第 5840523 號)。表現後，可自細菌細胞團以可溶性部分形式分離出抗體且可進一步純化。

【0296】　除原核生物以外，真核微生物(諸如絲狀真菌或酵母)亦係適用於抗體編碼載體之選殖或表現宿主，包括糖基化路徑已經「人類化」從而產生具有部分或完全人類糖基化模式之抗體的真菌及酵母菌株(例如，Gerngross，*Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)；及 Li 等人，*Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006))。

【0297】　用於表現糖基化抗體之適宜宿主細胞亦可源自多細胞生物體(無脊椎動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別出可聯合昆蟲細胞使用、尤其用於轉染草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)細胞之多種桿狀病毒株。亦可利用植物細胞培養物作為宿主(例如美國專利第 5959177 號、第 6040498 號、第 6420548 號、第 7125978 號及第 6417429 號，其闡述用於在基因轉殖植物中產生抗體之 PLANTIBODIES™技術)。

【0298】　亦可使用脊椎動物細胞作為宿主。舉例而言，可使用適於懸浮液中生長之哺乳動物細胞株。可用哺乳動物宿主細胞株之其他實例係經 SV40 轉型之

猴腎 CV1 細胞株(COS-7)；人類胚腎細胞株(293 或 293 細胞，如(例如) Graham 等人，*J. Gen Virol.* 36:59 (1977)中所闡述)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠支援細胞(TM4 細胞，如(例如) Mather，*Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)中所闡述)；猴腎細胞(CV1)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76)；人類子宮頸癌細胞(HELA)；犬腎細胞(MDCK；布法羅大鼠(buffalo rat)肝細胞(BRL 3A)；人類肺細胞(W138)；人類肝細胞(Hep G2)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562)；TRI 細胞，如(例如) Mather 等人，*Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)中所闡述；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他可用之哺乳動物宿主細胞株包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括 DHFR- CHO 細胞(Urlaub 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞株，諸如 Y0、NS0 及 Sp2/0。關於適於抗體產生之某些哺乳動物宿主細胞株之綜述，參見(例如) Yazaki 及 Wu，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷*(B.K.C. Lo 編輯，Humana Press, Totowa, NJ)，第 255-268 頁(2003)。

IV. 醫藥組合物/調配物

【0299】　本文提供包含本揭示案之抗 MS4A4A 抗體及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物及/或醫藥調配物。

【0300】　在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑在所採用之劑量及濃度下較佳對接受者無毒。可將本文所闡述之抗體調配成呈固體、半固體、液體或氣態形式之製劑。此等調配物之實例包括(但不限於)錠劑、膠囊、粉末、顆粒、軟膏劑、溶液、栓劑、注射液、吸入劑、凝膠、微球及氣溶膠。端視於期望之調配物而定，醫藥學上可接受之載劑可包括醫藥學上可接受、無毒之稀釋劑載劑，其係常用於調配用於動物或人類投與之醫藥組合物之媒劑。在某些實施例中，醫藥組合物可包含用於修改、維持或保持(例如) pH、滲透性、黏度、澄清度、色彩、等滲性、氣味、無菌性、穩定性、溶離或釋放速率、組合物之吸附或滲透之調配物材料。

【0301】 在某些實施例中，醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於)胺基酸(諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸)；抗微生物劑；抗氧化劑(諸如抗壞血酸、亞硫酸鈉或亞硫酸氫鈉)；緩衝劑(諸如硼酸鹽、碳酸氫鹽、Tris-HCl、檸檬酸鹽、磷酸鹽或其他有機酸)；增積劑(諸如甘露醇或甘胺酸)；螯合劑(諸如乙二胺四乙酸(EDTA))；複合劑(諸如咖啡因、聚乙烯基吡咯啶酮、β-環糊精或羥丙基-β-環糊精)；填充劑；單糖；二糖；及其他碳水化合物(諸如葡萄糖、甘露糖或糊精)；蛋白質(諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白)；著色劑、矯味劑及稀釋劑；乳化劑；親水性聚合物(諸如聚乙烯基吡咯啶酮)；低分子量多肽；成鹽相對離子(諸如鈉)；防腐劑(諸如苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、苯甲酸、柳酸、硫柳汞(thimerosal)、苯乙醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、洛赫西定(chlorhexidine)、山梨酸或過氧化氫)；溶劑(諸如甘油、丙二醇或聚乙二醇)；糖醇(諸如甘露醇或山梨醇)；懸浮劑；表面活性劑或潤濕劑(諸如普郎尼克(pluronic)、PEG、山梨糖醇酯、聚山梨醇酯(諸如聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80)、曲拉通(triton)、胺丁三醇(tromethamine)、卵磷脂、膽固醇、泰洛沙泊(tyloxapol))；穩定性增強劑(諸如蔗糖或山梨醇)；張力增強劑(諸如鹼金屬鹵化物、較佳氯化鈉或氯化鉀、甘露醇、山梨醇)；遞送媒劑；稀釋劑；賦形劑及/或醫藥佐劑。適於各種投與類型之調配物之其他實例可參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Pharmaceutical Press，第 22 版 (2013)。關於藥物遞送方法之簡短綜述，參見 Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990)。

【0302】 適於非經腸投與之調配物包括水性及非水性等滲無菌注射溶液，其可包含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及可使調配物與預期接受者之血液等滲之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑、增溶劑、增稠劑、穩定劑及防腐劑。

【0303】 調配物可經最佳化以在腦或中樞神經系統中保留且穩定。當將劑投

與至顱腔室中時，期望該劑保留在該腔室中，且不擴散或以其他方式穿過血腦障壁。穩定技術包括交聯、多聚化或連接至諸如聚乙二醇、聚丙烯醯胺、中性蛋白質載劑等基團以達成分子量之增加。

【0304】　用於延長保留之其他策略包括將抗體(諸如本揭示案之抗 MS4A4A 抗體)包埋在可生物降解或可生物蝕解之植入物中。治療活性劑之釋放速率受穿過聚合基質之轉運速率及植入物之生物降解控制。植入物可為顆粒、薄片、貼片、斑塊、纖維、微膠囊及諸如此類，且可具有與所選插入位點相容之任何大小或形狀。可採用之可生物降解之聚合組合物可為有機酯或醚，其在降解時產生生理學上可接受之降解產物，包括單體。可使用酸酐、醯胺、原酸酯或諸如此類自身或與其他單體之組合。聚合物將為縮合聚合物。聚合物可交聯或不交聯。尤受關注者係羥基脂肪族羧酸之聚合物(均聚物或共聚物)及多糖。所關注之聚酯包括 D-乳酸、L-乳酸、外消旋乳酸、乙醇酸、聚己內酯及其組合之聚合物。所關注之多糖為海藻酸鈣及官能化纖維素、具體而言特徵在於水不溶性、分子量為約 5 kD 至 500 kD 等之羧甲基纖維素酯。本揭示案之植入物中亦可採用可生物降解之水凝膠。水凝膠通常係特徵在於能夠吸收液體之共聚物材料。

V.　治療用途

【0305】　如本文所揭示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體可用於預防疾病及病症、降低其風險或對其進行治療。在一些實施例中，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體有效預防阿茲海默氏病、遲發型阿茲海默氏病及認知損害、降低其風險或對其進行治療。

作為疾病靶標之 MS4A4A

【0306】　全基因體關聯研究已鑑別出 MS4A 家族中與阿茲海默氏病相關之各個成員。該等成員係 MS4A2、MS4A3、MS4A4A、MS4A4E、MS4A6A 及 MS4A6E。相關之 SNP 在 MS4A6A 之 3′ UTR (rs610932)及 MS4A4E 與 MS4A6A 之間的基

因間隔區(rs670139)中發現。MS4A 基因簇中有三個 SNP 與遲發型阿茲海默氏病之風險增加相關。該等 SNP 包括 MS4A4A 中之 rs4938933、MS4A4E 中之 rs670139 及 MS4A6A 中之 rs610932 (Hollingworth 等人，2011, Nat Genetics, 43:429-435；Naj 等人，2011, Nature Genetics, 43:436-441；Antunez 等人，2011, Genome Medicine, 3，文章 33)。另外，MS4A4A 基因座 SNP (rs2304933 及 rs2304935)與較高之 MS4A4A 水準及阿茲海默氏病、包括遲發型阿茲海默氏病(LOAD)風險增加相關(Allen 等人，2012, Neurology, 79:221-228)。

【0307】　本文所提供之方法可用於預防、降低風險或治療患有神經退化性疾病、病症或疾患之個體。在一些實施例中，本揭示案提供用於預防、降低風險或治療患有神經退化性病症之個體之方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之抗 MS4A4A 抗體。

【0308】　在一些實施例中，本揭示案提供用於預防、降低風險或治療患有阿茲海默氏病之個體之方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之抗 MS4A4A 抗體。

【0309】　在一些實施例中，本揭示案提供用於預防、降低風險或治療患有遲發型阿茲海默氏病之個體之方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之抗 MS4A4A 抗體。

【0310】　在一些實施例中，本揭示案提供用於預防、降低風險或治療患有輕度認知損害之個體之方法，該方法包括向有需要之該個體投與治療有效量之抗 MS4A4A 抗體。

【0311】　在一些實施例中，本揭示案提供用於預防、降低風險或治療患有與 MS4A4A 之過表現或活性增加相關的疾病、病症或疾患之個體之方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之抗 MS4A4A 抗體。

【0312】　在一些實施例中，本揭示案提供用於預防、降低風險或治療患有

CSF1R 缺乏疾病或病症之個體之方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之抗 MS4A4A 抗體。在一些實施例中，CSF1R 缺乏疾病或病症係成人發作型腦白質病變伴軸突球樣變及膠質著色(ALSP)或遺傳性瀰漫性腦白質病變伴球樣變(HDLS)。

【0313】　本揭示案之其他態樣係關於預防、降低風險或治療患有選自由以下組成之群的疾病、病症或損傷之個體之方法：額顳葉失智症、阿茲海默氏病、輕度認知損害、血管型失智症、血管型失智症、癲癇發作、視網膜營養不良、創傷性腦損傷、脊髓損傷、長期抑鬱、動脈粥樣硬化血管疾病、正常衰老之不期望症狀、失智症、混合型失智症、庫賈二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、常壓性水腦症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、亨庭頓氏病(Huntington's disease)、tau 蛋白病變病、中風、急性創傷、慢性創傷、狼瘡、急性及慢性結腸炎、克隆氏病(Crohn's disease)、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、癆疾、自發性震顫、中樞神經系統狼瘡、貝賽特氏病(Behcet's disease)、帕金森氏病、路易氏體型失智症(dementia with Lewy bodies)、多系統萎縮、椎間盤退化性疾病、夏伊-德雷格症候群(Shy-Drager syndrome)、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節退化、急性瀰漫性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、年齡相關性黃斑退化、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜退化、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、發炎性病症、關節炎、多發性硬化、代謝失調、肥胖症、胰島素抗性、2 型糖尿病、組織或血管損傷、損傷、發炎性細胞碎片或蛋白質聚集體、異常循環骨髓樣細胞、不健康衰老、年齡相關性認知損害、年齡相關性腦萎縮、年齡相關性特質(包括(但不限於)發炎、神經元丟失及認知缺陷，諸如在不存在已知腦病情形下之認知缺陷，包括年老個體之額葉大腦皮質之認知缺陷及正常衰老之一或多種不期望症狀)，該方法包括向該個體投與治療有效量之任一前述實施例之抗 MS4A4A 抗體。本揭示案之其他態樣係關於任一前述實施例之抗 MS4A4A 抗體，其用於預防、降

低風險或治療患有選自由以下組成之群的疾病、病症或損傷之個體：額顳葉失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、癲癇發作、視網膜營養不良、創傷性腦損傷、脊髓損傷、長期抑鬱、動脈粥樣硬化血管疾病、正常衰老之不期望症狀、失智症、混合型失智症、庫賈二氏病、常壓性水腦症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、亨庭頓氏病、tau 蛋白病變病、中風、急性創傷、慢性創傷、狼瘡、急性及慢性結腸炎、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、癆疾、自發性震顫、中樞神經系統狼瘡、貝賽特氏病、帕金森氏病、路易氏體型失智症、多系統萎縮、椎間盤退化性疾病、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節退化、急性瀰漫性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、年齡相關性黃斑退化、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜退化、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、發炎性病症、關節炎、多發性硬化、代謝失調、肥胖症、胰島素抗性、2型糖尿病、組織或血管損傷、損傷、發炎性細胞碎片或蛋白質聚集體、異常循環骨髓樣細胞、不健康衰老、年齡相關性認知損害、年齡相關性腦萎縮、年齡相關性特質(包括(但不限於)發炎、神經元丟失及認知缺陷，諸如在不存在已知腦病情形下之認知缺陷，包括年老個體之額葉大腦皮質之認知缺陷及正常衰老之一或多種不期望症狀)。本揭示案之其他態樣係關於任一前述實施例之抗 MS4A4A 抗體，其用於預防或降低轉移。本揭示案之其他態樣係關於任一前述實施例之抗 MS4A4A 抗體，其用於預防、降低風險或治療患有癌症之個體。

【0314】　本揭示案之其他態樣係關於任一前述實施例之抗 MS4A4A 抗體之用途，其用於製造用於預防、降低風險或治療患有選自由以下組成之群的疾病、病症或損傷之個體之藥劑：額顳葉失智症、阿茲海默氏病、遲發型阿茲海默氏病、輕度認知損害、血管型失智症、癲癇發作、視網膜營養不良、創傷性腦損傷、脊髓損傷、長期抑鬱、動脈粥樣硬化血管疾病、正常衰老之不期望症狀、失智症、混合型失智症、庫賈二氏病、常壓性水腦症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、亨庭

頓氏病、tau 蛋白病變病、中風、急性創傷、慢性創傷、狼瘡、急性及慢性結腸炎、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、癆疾、自發性震顫、中樞神經系統狼瘡、貝賽特氏病、帕金森氏病、路易氏體型失智症、多系統萎縮、椎間盤退化性疾病、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節退化、急性瀰漫性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、年齡相關性黃斑退化、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜退化、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、發炎性病症、關節炎、多發性硬化、代謝失調、肥胖症、胰島素抗性、2型糖尿病、組織或血管損傷、損傷、發炎性細胞碎片或蛋白質聚集體、異常循環骨髓樣細胞、不健康衰老、年齡相關性認知損害、年齡相關性腦萎縮、年齡相關性特質(包括(但不限於)發炎、神經元丟失及認知缺陷，諸如在不存在已知腦病情形下之認知缺陷，包括年老個體之額葉大腦皮質之認知缺陷及正常衰老之一或多種不期望症狀)。本揭示案之其他態樣係關於預防、降低風險或治療患有選自由以下組成之群的疾病、病症或損傷之個體之方法：額顳葉失智症、進行性核上性麻痺、阿茲海默氏病、遲發型阿茲海默氏病、輕度認知損害、血管型失智症、癲癇發作、視網膜營養不良、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、創傷性腦損傷、脊髓損傷、失智症、中風、帕金森氏病、急性瀰漫性腦脊髓炎、視網膜退化、年齡相關性黃斑退化、青光眼、多發性硬化、敗血性休克、細菌感染、關節炎及骨關節炎，該方法包括向該個體投與治療有效量之任一前述實施例之抗 MS4A4A 抗體。本揭示案之其他態樣係關於任一前述實施例之抗 MS4A4A 抗體，其用於預防、降低風險或治療患有選自由以下組成之群的疾病、病症或損傷之個體：額顳葉失智症、進行性核上性麻痺、阿茲海默氏病、遲發型阿茲海默氏病、輕度認知損害、血管型失智症、癲癇發作、視網膜營養不良、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、創傷性腦損傷、脊髓損傷、失智症、中風、帕金森氏病、急性瀰漫性腦脊髓炎、視網膜退化、年齡相關性黃斑退化、青光眼、多發性硬化、敗血性休克、細菌感染、

關節炎及骨關節炎。本揭示案之其他態樣係關於任一前述實施例之抗 MS4A4A 抗體之用途，其用於製造用於預防、降低風險或治療患有選自由以下組成之群的疾病、病症或損傷之個體之藥劑：額顳葉失智症、進行性核上性麻痺、阿茲海默氏病、血管型失智症、癲癇發作、視網膜營養不良、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、創傷性腦損傷、脊髓損傷、失智症、中風、帕金森氏病、急性瀰漫性腦脊髓炎、視網膜退化、年齡相關性黃斑退化、青光眼、多發性硬化、敗血性休克、細菌感染、關節炎及骨關節炎。

【0315】 在一些實施例中，個體(subject 或 individual)係哺乳動物。哺乳動物包括(但不限於)家養動物(例如牛、綿羊、貓、狗及馬)、靈長類動物(例如人類及非人類靈長類動物，諸如猴)、兔及嚙齒類動物(例如小鼠及大鼠)。在一些實施例中，個體(subject 或 individual)係人類。

【0316】 本文所提供之抗體(及任一額外治療劑)可藉由任何適宜方式來投與，包括非經腸、肺內、鼻內、病灶內投與、腦脊髓內、顱內、脊椎內、滑膜內、鞘內、經口、局部或吸入途徑。非經腸輸注包括肌內、以濃注形式或藉由在一段時間內連續輸注靜脈內投與、動脈內、關節內、腹膜內或皮下投與。在一些實施例中，投與係靜脈內投與。在一些實施例中，投與係皮下的。可藉由任何適宜途徑(例如藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射)進行投藥，此部分地取決於投與為短期抑或長期的。本文審慎考慮各種投藥時間表，包括(但不限於)在各個時間點單次或多次投與、濃注投與及脈衝輸注。

【0317】 本文所提供之抗體將以符合良好醫學實踐之方式經調配、投藥及投與。本文中需考慮之因素包括所治療之具體病症、所治療之具體哺乳動物、個別患者之臨床狀況、病症原因、劑之遞送位點、投與方法、投與時間安排及開業醫師所知之其他因素。抗體無需但視情況與一或多種當前用於預防或治療所論述病症之劑一起調配。此等其他劑之有效量取決於調配物中所存在抗體之量、病症

或治療之類型以及上文所討論之其他因素。該等劑通常以相同劑量及如本文所闡述之投與途徑來使用，或以本文所闡述劑量之約 1%至 99%來使用，或以憑經驗/臨床確定為適當之任一劑量及任一途徑來使用。

【0318】　對於疾病之預防或治療，本揭示案抗體之適當劑量(在單獨使用或與一或多種其他額外治療劑組合使用時)將取決於欲治療疾病之類型、抗體類型、疾病之嚴重程度及病程、投與抗體係用於預防目的抑或治療目的、先前療法、患者之臨床病史及對抗體之反應以及主治醫師之判斷。將抗體適宜地一次性或經一系列治療投與給患者。

【0319】　端視疾病之類型及嚴重程度，不論(例如)藉由一或多次分開投與抑或藉由連續輸注，約 1 μg/kg 至 100 mg/kg 之抗體可為投與給患者之初始候選劑量。端視上文所提及之因素而定，一種典型日劑量可在約 1 μg/kg 至 100 mg/kg 或更高範圍內。對於經若干天或更久之重複投與而言，端視疾患而定，通常將持續治療直至出現對疾病症狀之期望阻抑為止。一個例示性抗體劑量將在約 0.05 mg/kg 至約 150 mg/kg 範圍內，其可間歇性地投與給患者，例如每週或每三週(例如使得患者接受約 2 個至約 20 個或例如約 6 個劑量之抗體)。在某些實施例中，投藥頻率係每天三次、每天兩次、每天一次、每隔一天一次、每週一次、每兩週一次、每四週一次、每五週一次、每六週一次、每七週一次、每八週一次、每九週一次、每十週一次或每月一次、每兩個月一次、每三個月一次或更久。可在開始時投與較高負荷劑量，之後投與一或多個較低劑量。然而，可使用其他劑量方案。藉由習用技術及分析容易地監測此療法之進展。

VI. 診斷用途

【0320】　在任一抗體之一些實施例中，本文所提供之任一抗 MS4A4A 抗體可用於偵測樣品或個體中 MS4A4A 之存在。如本文所用之術語「偵測」涵蓋定量或定性偵測。本文提供使用本揭示案之抗體用於診斷性目的之方法，諸如偵測個

體中或源自個體之組織樣品中之 MS4A4A。在一些實施例中，個體係人類。

【0321】　偵測方法可涉及對抗原結合抗體之定量。生物樣品中之抗體偵測可利用此項技術中已知之任何方法來進行，包括免疫螢光顯微術、免疫細胞化學、免疫組織化學、ELISA、FACS 分析、免疫沈澱或微型正電子發射斷層攝影術。在某些實施例中，抗體經放射性標記(例如用 ^{18}F)，且隨後利用微型正電子發射斷層攝影術分析進行偵測。抗體結合亦可藉由非侵入性技術在患者中進行定量，該等技術係諸如正電子發射斷層攝影術(PET)、X 射線電腦斷層攝影術、單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)、電腦斷層攝影術(CT)及電腦軸向斷層攝影術(CAT)。

VII.製品

【0322】　本文提供包含本文所闡述抗 MS4A4A 抗體之製品(例如套組)。製品可包括一或多個包含本文所闡述抗體之容器。容器可為任何適宜包裝，包括(但不限於)小瓶、瓶、廣口瓶、撓性包裝(例如密封 Mylar 或塑膠袋)及諸如此類。容器可為單位劑量、散裝包裝(例如多劑量包裝)或亞單位劑量。

【0323】　在一些實施例中，套組可進一步包括第二劑。在一些實施例中，第二劑係醫藥學上可接受之緩衝劑或稀釋劑，包括(但不限於)諸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、林格式溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。在一些實施例中，第二劑係醫藥活性劑。

【0324】　在任一製品之一些實施例中，製品進一步包括根據本揭示案之方法使用之說明書。說明書通常包括關於用於預期治療之劑量、投藥時間表及投與途徑之資訊。在一些實施例中，該等說明書包含對投與本揭示案之經分離抗體(例如本文所闡述之抗 MS4A4A 抗體)以預防、降低風險或治療患有選自以下之疾病、病症或損傷之個體的說明：額顳葉失智症、阿茲海默氏病、遲發型阿茲海默氏病、認知衰退或受損、輕度認知損害、血管型失智症、血管型失智症、癲癇發

作、視網膜營養不良、創傷性腦損傷、脊髓損傷、長期抑鬱、動脈粥樣硬化血管疾病、正常衰老之不期望症狀、失智症、混合型失智症、庫賈二氏病、常壓性水腦症、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、亨庭頓氏病、tau 蛋白病變病、中風、急性創傷、慢性創傷、狼瘡、急性及慢性結腸炎、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、癆疾、自發性震顫、中樞神經系統狼瘡、貝賽特氏病、帕金森氏病、路易氏體型失智症、多系統萎縮、椎間盤退化性疾病、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節退化、急性瀰漫性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、年齡相關性黃斑退化、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜退化、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、發炎性病症、關節炎、多發性硬化、代謝失調、肥胖症、胰島素抗性、2 型糖尿病、組織或血管損傷、損傷、發炎性細胞碎片或蛋白質聚集體、異常循環骨髓樣細胞、不健康衰老、年齡相關性認知損害、年齡相關性腦萎縮、年齡相關性特質(包括(但不限於)發炎、神經元丟失及認知缺陷，諸如在不存在已知腦病情形下之認知缺陷，包括年老個體之額葉大腦皮質之認知缺陷及正常衰老之一或多種不期望症狀)，其包含向該個體投與治療有效量之任一前述實施例之抗 MS4A4A 抗體。

【0325】　在一些實施例中，說明書包括抗 MS4A4A 抗體及第二劑(例如第二醫藥活性劑)之使用說明。

【0326】　藉由參考以下實例將更全面地理解本揭示案。然而，不應將該等實例解釋為限制本揭示案之範圍。整個本揭示案中之所有引用均係以引用的方式明確併入本文中。

實例

實例 1：鼠類抗 MS4A4A 小鼠抗體之人類化

【0327】　此實例之目的係產生國際專利申請案第 PCT/US2019/016156 號中所揭示之某些親代小鼠抗 MS4A4A 抗體之人類化變異體。

【0328】 親代小鼠抗 MS4A4A 抗體 4A-202 含有包含以下胺基酸序列之重鏈可變區：QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTNYWMQWVKQRPGQGLEWIGATHPGHGDTRYTQKFKGKATLSADKSSSTAYMQLSNLASEDSAVYYCAREEVYYGFRSYWYFDVWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:164)，及包含以下胺基酸序列之輕鏈可變區：DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGVSFMNWFQQKPGQPPKLLIYGASNQGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPPTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:165)。

【0329】 親代小鼠抗 MS4A4A 4A-18 含有包含以下胺基酸序列之重鏈可變區：QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWIHWVKQRPGQGLEWIGNINPTNGGTNYNERFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:166)，及包含以下胺基酸序列之輕鏈可變區：DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNVGTAVAWSQQKPGQSPKLLIYSASYRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNMQSEDLADYFCQQYSTYPWTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:167)。

【0330】 親代小鼠抗 MS4A4A 抗體 4A-21 含有包含以下胺基酸序列之重鏈可變區：QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYIFTSYGLSWVKQTPGKGLKWMGWINTYSGVPTYANDFKGRFAFSLETSASTTYLRINNLKNDDTATYFCARSLVDYWGQGTPLTVSS (SEQ ID NO:168)，及包含以下胺基酸序列之輕鏈可變區：DVVMTQTPFTLSVTIGQSASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:169)。

【0331】 親代小鼠抗 MS4A4A 抗體 4A-25 含有包含以下胺基酸序列之重鏈可變區：QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLRTSDMGVGWVRQPSGEGLEWLADIWWDDNKYYNPSLKSRLTISKDTSSNQVFLKITSVDTADTATYYCARRA

NYGNLFDYWGQGTAVTVSS (SEQ ID NO:170)，及包含以下胺基酸序列之輕鏈可變區：DIVMTQSLKFMSTSVGDRVSITCKASQNVRSAVAWYQQKPGQSPKVLIYWASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQHWNYLTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO:171)。

【0332】 一種使非人類抗體人類化之方法係將來自非人類(例如鼠類)抗體之CDR 移植至人類抗體受體框架上。此 CDR 移植可能由於人類化抗體框架之擾動而導致該抗體對其靶標之親和力減弱或完全喪失。因此，人類框架中之某些胺基酸殘基可能需要用來自鼠類抗體框架之相應位置之胺基酸殘基替代(回復突變)以恢復減弱或喪失之親和力。因此，必須確定在所選人類抗體生殖系受體框架之背景中欲替代之胺基酸殘基，使得人類化抗體實質上保留功能及互補位。另外，對於良好可製造性及下游開發，期望保留或改良之熱穩定性及溶解性。

【0333】 因此，在使小鼠抗 MS4A4A 單株抗體 4A-202、4A-18、4A-21 及 4A-25 人類化之製程中，利用 MOE (Molecular Operating Environment, Chemical Computing Group, Montreal, Canada)之 BioMOE 模組，應用基於結構之抗體建模。簡言之，將欲人類化之小鼠單株抗體之 VH 及 VL 胺基酸序列與自 IMGT (http://www.imgt.org/)獲取之人類 VL、VH、LJ、HJ 功能性生殖系胺基酸序列進行比較。分析中不包括假基因及 ORF。每一種小鼠單株抗體(詢問)，選擇 5 個最類似之 VL 及 5 個最類似之 VH 生殖系胺基酸序列且將其與最類似之 VJ 及 HJ 基因組合，從而產生 25 個人類化胺基酸序列。根據 AbM 定義(http://www.bioinf.org.uk/abs/#cdrdef)對欲移植至人類框架上之 CDR 進行定義。

【0334】 使用 MOE (Molecular Operating Environment, Chemical Computing Group, Montreal, Canada)之 BioMOE 模組或 Antibody Modeler 模組，使用詢問及 25 個人類化胺基酸序列來創建 Fv 同源性模型。在整個抗體同源性建模過程中，使用 AMBER10:EHT 力場分析以達到能量最小化。基於所獲得之 Fv 同源性模

型，藉由 MOE 所提供之評分度量對諸如 VL 與 VH 之間的相互作用能、基於座標之等電點(3D pI)、疏水性區片及帶電表面區域等分子描述符進行計算、分析及分類。利用該等分子描述符對人類化單株抗體進行優先順序排序以用於下游實驗程序，包括蛋白質表現、純化、結合親和力研究及功能性分析。

【0335】 MOE 之 BioMOE 模組提供工具 Mutation Site Properties，以使回復突變之潛在殘基可視化並對其進行分類。在本文中，回復突變定義為回復至原始詢問胺基酸序列從而替代人類化胺基酸序列之胺基酸取代。使用此工具，針對一級胺基酸序列及 3D Fv 同源性模型之 3D 結構二者，對原始詢問(參考)與所選人類化變異體進行個別比較。

【0336】 基於胺基酸類型差異、與 CDR 殘基之相互作用電勢、VL/VH 配對之衝擊電勢以及 CDR 中及 CDR 附近之疏水性且帶電表面區域之電勢變化，對參考(亦即親代)抗體與人類化變異體之間的變化進行分類。

【0337】 對具有顯著電荷差異或含有強 H 鍵相互作用之 CDR 或 VL/VH 介面附近之突變進行個別評估，且使顯著破壞性突變回復至原始詢問殘基。因此，人類化胺基酸序列可含有至多 5 個回復突變。下文**表 1 至表 4** 中提供可變重鏈及可變輕鏈詢問小鼠單株抗體(小鼠抗 MS4A4A 抗體 4A-202、小鼠抗 MS4A4A 抗體 4A-18、小鼠抗 MS4A4A 抗體 4A-21 及小鼠抗 MS4A4A 抗體 4A-25)及具有或不具回復突變之人類化單株抗體之胺基酸序列。在**表 1 至表 4** 中，CDR 序列(Kabat)加下劃線。

表 1

抗體	**可變重鏈**	**SEQ ID NO:**	**可變輕鏈**	**SEQ ID NO:**
4A-202	QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKASGYTFTNYWMQWVKQRPGQGLEWIGATHPGHGDTRYTQKF	4	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGVSFMNWFQQKPGQPPKLLIYGA	16

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
	KGKATLSADKSSSTAY MQLSNLASEDSAVYYC AREEVYYGFRSYWYFD VWGRGTLVTVSS		SNQGSGVPARFSGS GSGTDFSLNIHPME EDDTAMYFCQQSK EVPPTFGGGTKLEI K	
4A-301	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFTNY WMQWVRQAPGQGLEW MGATHPGHGDTRYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCA REEVYYGFRSYWYFDV WGRGTLVTVSS	5	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINCRASES VDNYGVSFMNWY QQKPGQPPKLLIYG ASNQGSGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQSK EVPPTFGGGTKVEI K	17
4A-302	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFTNY WMQWVRQAPGQGLEW MGATHPGHGDTRYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCA REEVYYGFRSYWYFDV WGRGTLVTVSS	5	EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASESV DNYGVSFMNWYQ QKPGQAPRLLIYGA SNQGSGIPARFSGS GSGTDFTLTISSLEP EDFAVYYCQQSKE VPPTFGGGTKVEIK	18
4A-303	EVQLVQSGAEVKKPGES LKISCKGSGYTFTNYW MQWVRQMPGKGLEWM GATHPGHGDTRYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAMYYCAR EEVYYGFRSYWYFDVW GRGTLVTVSS	6	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINCRASES VDNYGVSFMNWY QQKPGQPPKLLIYG ASNQGSGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQSK EVPPTFGGGTKVEI K	17
4A-304	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFTNY WMQWVRQAPGQGLEW MGATHPGHGDTRYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCA REEVYYGFRSYWYFDV WGRGTLVTVSS	5	EIVLTQSPGTLSLSP GERATLSCRASESV DNYGVSFMNWYQ QKPGQAPRLLIYGA SNQGSGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQSKE VPPTFGGGTKVEIK	19
4A-305	EVQLVQSGAEVKKPGA TVKISCKVSGYTFTNYW MQWVQQAPGKGLEWM	7	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINCRASES VDNYGVSFMNWY	17

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
	GATHPGHGDTRYAEKF QGRVTITADTSTDTAYM ELSSLRSEDTAVYYCAR EEVYYGFRSYWYFDVW GRGTLVTVSS		QQKPGQPPKLLIYG ASNQGSGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQSK EVPPTFGGGTKVEI K	
4A-306	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFTNY WMQWVRQAPGQGLEW MGATHPGHGDTRYAQK FQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCA REEVYYGFRSYWYFDV WGRGTLVTVSS	5	DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASES VDNYGVSFMNWY QQKPGKAPKLLIYG ASNQGSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQSKE VPPTFGGGTKVEIK	20
4A-307	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFTNY WMQWVRQAPGQGLEW MGATHPGHGDTRYAQK FQGRVTMTADKSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYC AREEVYYGFRSYWYFD VWGRGTLVTVSS	8	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINCRASES VDNYGVSFMNWY QQKPGQPPKLLIYG ASNQGSGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQSK EVPPTFGGGTKVEI K	17
4A-308	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFTNY WMQWVRQAPGQGLEW MGATHPGHGDTRYAQK FQGRVTMTADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYC AREEVYYGFRSYWYFD VWGRGTLVTVSS	9	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINCRASES VDNYGVSFMNWY QQKPGQPPKLLIYG ASNQGSGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQSK EVPPTFGGGTKVEI K	17
4A-309	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFTNY WMQWVRQAPGQGLEW MGATHPGHGDTRYAQK FQGRVTLTADKSISTAY MELSRLRSDDTVVYYC AREEVYYGFRSYWYFD VWGRGTLVTVSS	10	EIVLTQSPATLSLSP GERATLSCRASESV DNYGVSFMNWYQ QKPGQAPRLLIYGA SNQGSGIPARFSGS GSGTDFTLTISSLEP EDFAVYYCQQSKE VPPTFGGGTKVEIK	18
4A-310	EVQLVQSGAEVKKPGES LKISCKGSGYTFTNYW	11	DIVMTQSPDSLAVS LGERATINCRASES	17

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
	MQWVRQMPGKGLEWMGATHPGHGDTRYSPSFQGQVTISADKSSSTAYLQWSSLKASDTAMYYCAREEVYYGFRSYWYFDVWGRGTLVTVSS		VDNYGVSFMNWYQQKPGQPPKLLIYGASNQGSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEVPPTFGGGTKVEIK	
4A-311	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTNYWMQWVQQAPGKGLEWMGATHPGHGDTRYAEKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREEVYYGFRSYWYFDVWGRGTLVTVSS	12	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDNYGVSFMNWYQQKPGQPPKLLIYGASNQGSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKEVPPTFGGGTKVEIK	17
4A-312	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMQWVRQAPGQGLEWMGATHPGHGDTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREEVDYGFRSYWYFDVWGRGTLVTVSS	13	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGVSFMNWYQQKPGQAPRLLIYGASNQQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSKEVPPTFGGGTKVEIK	21
4A-313	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMQWVRQAPGQGLEWMGATHPGHGDTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREEVYYGFRSYWYFDLWGRGTLVTVSS	14	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGVSRMNWYQQKPGQAPRLLIYGASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSKEVPPTFGGGTKVEIK	22
4A-314	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMQWVRQAPGQGLEWMGTTLPGHGDTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREEVYYGFRSYWYFDVWGRGTLVTVSS	15	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGVSRMNWYQQKPGQAPRLLIYGASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSKEVPPTFGGGTKVEIK	22

表 2

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-18	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWIHWVKQRPGQGLEWIGNINPTNGGTNYNERFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	23	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNVGTAVAWSQQKPGQSPKLLIYSASYRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNMQSEDLADYFCQQYSTYPWTFGGGTKLEIK	31
4A-315	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGNINPTNGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	24	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	32
4A-316	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGNINPTNGGTNYAQKFQGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	25	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIKR	33
4A-317	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGNINPTNGGTNYAQKFQGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	25	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	32

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-318	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGNINPTNGGTNYAQKFQGRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	26	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIKR	33
4A-319	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGNINPTNGGTNYAQKFQGRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	26	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	32
4A-320	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGNINPTNGGTNYAQKFQGRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	27	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	32
4A-321	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGNINPTNGGTNYAQKFQGRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	27	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPEKAPKSLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	34

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-322	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGNINPTNGGTNYAQKFQGRVTSTVDKSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	28	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIKR	33
4A-323	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGNINPTNGGTNYAQKFQGRVTSTVDKSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	28	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	32
4A-324	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGNINPTNGGTNYAQKFQGRVTSTVDKSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	28	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPEKAPKSLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	35
4A-325	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGNINPTNGGTNYAQKFQGRVTSTVDKSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	28	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPEKAPKSLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	34

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-326	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQRLEWMGNINPTNGGTNYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	29	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	32
4A-327	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQRLEWMGNINPTNGGTNYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	29	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	36
4A-328	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQRLEWMGNINPTNGGTNYSQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	30	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	37
4A-329	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQRLEWMGNINPTNGGTNYSQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	30	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	32

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-330	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQRLEWMGNINPTNGGTNYSQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	30	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	38
4A-331	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQRLEWMGNINPTNGGTNYSQKFQGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAYYYGSSLFAYWGQGTLVTVSS	30	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPWTFGGGTKVEIK	36

表 3

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-21	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYIFTSYGLSWVKQTPGKGLKWMGWINTYSGVPTYANDFKGRFAFSLETSASTTYLRINNLKNDDTATYFCARSLVDYWGQGTPLTVSS	39	DVVMTQTPFTLSVTIGQSASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKLEIK	54
4A-332	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	40	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	55

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-333	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTTYLQISSLKAEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	41	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	55
4A-334	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	40	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWLQQRPGQPPRLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	56
4A-335	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	40	DVVMTQTPLSSPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWLQQRPGQPPRLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	57
4A-336	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	40	DVVMTQTPLSSPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWLQQRPGQPPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	58
4A-337	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTTYLQISSLKAEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	41	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWLQQRPGQPPRLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	56

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-338	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTTYLQISSLKAEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	41	DVVMTQTPLSSPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWLQQRPGQPPRLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	57
4A-339	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTTYLQISSLKAEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	41	DVVMTQTPLSSPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWLQQRPGQPPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	58
4A-340	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQRLEWMGWINTYSGVPTYSQKFQGRVTITLDTSASTTYMELSSLRSEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	42	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWYLQKPGQPPQLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	59
4A-341	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQRLEWMGWINTYSGVPTYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	43	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWYLQKPGQPPQLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	59
4A-342	QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	44	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWYLQKPGQPPQRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	60

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-343	QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQKFQGRVTMTLDTSTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	45	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWYLQKPGQPPQRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	60
4A-344	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	46	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWYLQKPGQPPQRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	60
4A-345	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQRLEWMGWINTYSGVPTYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	43	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWYLQKPGQPPQLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	61
4A-346	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	46	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWYLQKPGQPPQLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	61
4A-347	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQRLEWMGWINTYSGVPTYSQKFQGRVTITLDTSASTTYMELSSLRSEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	42	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWYLQKPGQPPQLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	61

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-348	QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	44	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWYLQKPGQPPQLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	61
4A-349	QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQKFQGRVTMTLDTSTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCARSLVDYWGQGTLVTVSS	45	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWYLQKPGQPPQLLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	61
4A-350	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	55
4A-351	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	62
4A-352	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSGGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	63

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-353	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSEGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	64
4A-354	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSAGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	65
4A-355	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSSGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	66
4A-356	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSQGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	67
4A-357	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYEVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	68

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-358	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIRFHQTFGGGTKVEIK	69
4A-359	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	70
4A-360	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSGQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSRLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	71
4A-361	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	72
4A-362	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSRLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	73

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-363	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLADYWGQGTLVTVSS	47	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLSSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	74
4A-364	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWIRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMVDYWGQGTLVTVSS	48	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGADFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	70
4A-365	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWIRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMVDYWGQGTLVTVSS	48	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLSSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	74
4A-366	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWIRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMVDYWGQGTLVTVSS	48	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	62
4A-367	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWIRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMVDYWGQGTLVTVSS	48	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	55

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-368	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWIRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMVDYWGQGTLVTVSS	48	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	72
4A-369	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGLSWIRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMVDYWGQGTLVTVSS	48	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIRFHQTFGGGTKVEIK	69
4A-370	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLGDYWGQGTLVTVSS	49	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSGQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSRLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	71
4A-371	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLGDYWGQGTLVTVSS	49	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	55
4A-372	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLGDYWGQGTLVTVSS	49	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSRLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	73

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-373	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLVDYWGQGTLVTVSS	50	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	62
4A-374	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFAGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTLVDYWGQGTLVTVSS	51	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	62
4A-375	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSLADYWGQGTLVTVSS	52	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	62
4A-376	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSMADYWGQGTLVTVSS	53	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSDGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	62
4A-377	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSMADYWGQGTLVTVSS	53	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSGGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	63

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-378	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSMADYWGQGTLVTVSS	53	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSEGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	64
4A-379	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSMADYWGQGTLVTVSS	53	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSAGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	65
4A-380	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSMADYWGQGTLVTVSS	53	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSSGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	66
4A-381	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYIFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSMADYWGQGTLVTVSS	53	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSQGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	67

表 4

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-25	QVTLKESGPGILQPSQT LSLTCSFSGFSLRTSDM GVGWVRQPSGEGLEW LADIWWDDNKYYNPSL KSRLTISKDTSSNQVFL KITSVDTADTATYYCA RRANYGNLFDYWGQG TAVTVSS	75	DIVMTQSLKFMSTSVG DRVSITCKASQNVRSAV AWYQQKPGQSPKVLIY WASNRHTGVPDRFTGS GSGTDFTLTISNVQSED LADYFCLQHWNYLTFG SGTKLEIK	85
4A-382	QVTLKESGPALVQPTQT LTLTCTFSGFSLRTSDM GVSWIRQPPGEALEWL ALIWWDDNKYYSTSLK TRLTISKDTSSNQVVLT MTNMDPVDTATYYCA RRANYGNLFDYWGQG TAVTVSS	76	DIVLTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQNVRSALA WYQQKPGQAPKVLIY WASNRHSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQHWNYLTFG GGTKVEIK	86
4A-383	QVTLKESGPTLVQPTQT LTLTCTFSGFSLRTSDM GVGWIRQPPGKALEWL ALIWWDDNKYYSPSLK SRLTISKDTSSNQVVLT MTNMDPVDTATYYCA RRANYGNLFDYWGQG TLVTVSS	77	DIVLTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQNVRSALA WYQQKPGQAPKLLIYW ASNRHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQHWNYLTFGGG TKVEIK	87
4A-384	QVTLRESGPALVQPTQT LTLTCTFSGFSLRTSDM GVSWIRQPPGEALEWL ALIWWDDNKYYSTSLK TRLTISKDTSSNQVVLT MTNMDPVDTATYYCA RRANYGNLFDYWGQG TLVTVSS	78	DIVMTQSPSSMSASVGD RVTITCQASQNVRSAV AWYQQKPGKAPKLLIY WASNRHTGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPEDI ATYYCQQHWNYLTFG GGTKVEIK	88
4A-385	QVTLKESGPTLVKPTQT LTLTCTFSGFSLRTSDM GVGWIRQPPGKALEWL ALIWWDDNKYYSPSLK SRLTITKDTSSNQVVLT MTNMDPVDTATYYCA RRANYGNLFDYWGQG TLVTVSS	79	DIVMTQSPSSLSTSVGD RVTITCRASQNVRSALA WYQQKPEKAPKSLIYW ASNRHSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQHWNYLTFGGG TKVEIK	89

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-386	QVTLKESGPGLVQPTETLTLTCTFSGFSLRTSDMGVSWIRQPPGKALEWLAHIWWDDNKSYSTSLKSSRLTISKDTSSNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARRANYGNLFDYWGQGTLVTVSS	80	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVRSALAWYQQKPEQAPKSLIYWASNRHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHWNYLTFGGGTKVEIK	90
4A-387	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTFSGFSLRTSDMGVSWIRQPSGKALEWLAHIWWDDNKSYSTSLKSSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARRANYGNLFDYWGQGTLVTVSS	81	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNVRSALNWYQQKPGKAPKLLIYWASNRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQSEDIATYYCQQHWNYLTFGGGTKVEIK	91
4A-388	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTFSGFSLRTSDMGVSWIRQPSGEGLEWLAHIWWDDNKSYSTSLKSSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARRANYGNLFDYWGQGTLVTVSS	82	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQNVRSALNWYQQKPGKAPKLLIYWASNRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQSEDIATYYCQQHWNYLTFGGGTKVEIK	91
4A-389	QVTLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGFSLRTSDMGVGWIRQPPGEGLEWIGSIWWDDNKYYNPSLKSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVDAADTAVYYCARRANYGNLFDYWGQGTLVTVSS	83	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNVRSALAWYQQKPEQAPKSLIYWASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNRHPEDFATYYCQQHWNYLTFGGGTKVEIK	92
4A-390	QVQLQESGPGLVQPSETLSLTCAVSGFSLRTSDMGVGWIRQPPGKGLEWIGSIWYDDNKYYNPSLKSRVTISKDTSSNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRANYGNLFDYWGQGTLVTVSS	84	DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCQASQNVRSALNWYQQKPGKAPKLLIYWASNRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQSEDIATYYCQQHWNYLTFGGGTKVEIK	93

【0338】 本揭示案之抗 **MS4A4A** 抗體之根據 **Kabat** 之 **CDR** 序列提供於表 **5-8** 中。

表 5

抗體	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
4A-202	NYWMQ	94	ATHPGHGDTRYTQKFKG	95	EEVYYGFRSYWYFDV	100	RASESVDNYGVSFMN	103	GASNQGS	105	QQSKEVPPT	107
4A-301	NYWMQ	94	ATHPGHGDTRYAQKFQG	96	EEVYYGFRSYWYFDV	100	RASESVDNYGVSFMN	103	GASNQGS	105	QQSKEVPPT	107
4A-302	NYWMQ	94	ATHPGHGDTRYAQKFQG	96	EEVYYGFRSYWYFDV	100	RASESVDNYGVSFMN	103	GASNQGS	105	QQSKEVPPT	107
4A-303	NYWMQ	94	ATHPGHGDTRYSPSFQG	97	EEVYYGFRSYWYFDV	100	RASESVDNYGVSFMN	103	GASNQGS	105	QQSKEVPPT	107
4A-304	NYWMQ	94	ATHPGHGDTRYAQKFQG	96	EEVYYGFRSYWYFDV	100	RASESVDNYGVSFMN	103	GASNQGS	105	QQSKEVPPT	107
4A-305	NYWMQ	94	ATHPGHGDTRYAEKFQG	98	EEVYYGFRSYWYFDV	100	RASESVDNYGVSFMN	103	GASNQGS	105	QQSKEVPPT	107
4A-306	NYWMQ	94	ATHPGHGDTRYAQKFQG	96	EEVYYGFRSYWYFDV	100	RASESVDNYGVSFMN	103	GASNQGS	105	QQSKEVPPT	107
4A-307	NYWMQ	94	ATHPGHGDTRYAQKFQG	96	EEVYYGFRSYWYFDV	100	RASESVDNYGVSFMN	103	GASNQGS	105	QQSKEVPPT	107
4A-308	NYWMQ	94	ATHPGHGDTRYAQKFQG	96	EEVYYGFRSYWYFDV	100	RASESVDNYGVSFMN	103	GASNQGS	105	QQSKEVPPT	107
4A-309	NYWM	94	ATHPGH	96	EEVYYG	100	RASESVD	103	GASNQG	105	QQSKEV	107

抗體	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
	Q		GDTRYAQKFQG		FRSYWYFDV		NYGVSFMN		S		PPT	
4A-310	NYWMQ	94	ATHPGHGDTRYSPSFQG	97	EEVYYGFRSYWYFDV	100	RASESVDNYGVSFMN	103	GASNQGS	105	QQSKEVPPT	107
4A-311	NYWMQ	94	ATHPGHGDTRYAEKFQG	98	EEVYYGFRSYWYFDV	100	RASESVDNYGVSFMN	103	GASNQGS	105	QQSKEVPPT	107
4A-312	NYWMQ	94	ATHPGHGDTRYAQKFQG	96	EEVDYGFRSYWYFDV	101	RASESVDNYGVSFMN	103	GASNQQS	106	QQSKEVPPT	107
4A-313	NYWMQ	94	ATHPGHGDTRYAQKFQG	96	EEVYYGFRSYWYFDL	102	RASESVDNYGVSRMN	104	GASNQGS	105	QQSKEVPPT	107
4A-314	NYWMQ	94	TTLPGHGDTRYAQKFQG	99	EEVYYGFRSYWYFDV	100	RASESVDNYGVSRMN	104	GASNQGS	105	QQSKEVPPT	107

表 6

抗體	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
4A-18	SYWIH	108	NINPTNGGTNYNERFKS	109	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-315	SYWIH	108	NINPTNGGTNYAQKFQG	110	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-316	SYWIH	108	NINPTNGGTN	110	AYYYGSSLF	112	KASQNVGTAV	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115

抗體	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
			YAQKFQG		AY		A					
4A-317	SYWIH	108	NINPTNGGTNYAQKFQG	110	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-318	SYWIH	108	NINPTNGGTNYAQKFQG	110	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-319	SYWIH	108	NINPTNGGTNYAQKFQG	110	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-320	SYWIH	108	NINPTNGGTNYAQKFQG	110	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-321	SYWIH	108	NINPTNGGTNYAQKFQG	110	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-322	SYWIH	108	NINPTNGGTNYAQKFQG	110	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-323	SYWIH	108	NINPTNGGTNYAQKFQG	110	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-324	SYWIH	108	NINPTNGGTN	110	AYYYGSSLF	112	KASQNVGTAV	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115

抗體	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
			YAQKFQG		AY		A					
4A-325	SYWIH	108	NINPTNGGTNYAQKFQG	110	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-326	SYWIH	108	NINPTNGGTNYSQKFQG	111	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-327	SYWIH	108	NINPTNGGTNYSQKFQG	111	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-328	SYWIH	108	NINPTNGGTNYSQKFQG	111	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-329	SYWIH	108	NINPTNGGTNYSQKFQG	111	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-330	SYWIH	108	NINPTNGGTNYSQKFQG	111	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115
4A-331	SYWIH	108	NINPTNGGTNYSQKFQG	111	AYYYGSSLFAY	112	KASQNVGTAVA	113	SASYRHT	114	QQYSTYPWT	115

表 7

抗體	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
4A-21	SYGLS	116	WINTYSGVPTYANDFKG	117	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-332	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-333	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-334	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-335	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-336	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-337	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-338	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-339	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-340	SYGLS	116	WINTYSGVPTYSQKFQG	119	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-341	SYGLS	116	WINTYS	119	SLVDY	123	KSSQSLL	130	LVSK	139	WQGIDFHQ	144

抗體	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
			GVPTYSQKFQG				YSDGKTYLS		LDS		T	
4A-342	SYGLS	116	INTYSGVPTYAQKFQG	120	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-343	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQKFQG	121	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-344	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQKFQG	121	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-345	SYGLS	116	WINTYSGVPTYSQKFQG	119	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-346	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQKFQG	121	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-347	SYGLS	116	WINTYSGVPTYSQKFQG	119	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-348	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQKFQG	121	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-349	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQKFQG	121	SLVDY	123	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-350	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLADY	124	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-351	SYGLS	116	WINTYSGVPTYA	118	TLADY	124	KSSRSLLYSDGKT	131	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144

抗體	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
			QGFTG				YLS					
4A-352	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLADY	124	KSSRSLLYSGGKTYLS	132	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-353	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLADY	124	KSSRSLLYSEGKTYLS	133	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-354	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLADY	124	KSSRSLLYSAGKTYLS	134	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-355	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLADY	124	KSSRSLLYSSGKTYLS	135	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-356	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLADY	124	KSSRSLLYSQGKTYLS	136	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-357	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLADY	124	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	EVSKLDS	140	WQGIDFHQT	144
4A-358	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLADY	124	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIRFHQT	145
4A-359	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLADY	124	KASQSLLYSDGKTYLS	137	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-360	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLADY	124	KSGQSLLYSDGKTYLS	138	LVSRLDS	141	WQGIDFHQT	144
4A-361	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLADY	124	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLES	142	WQGIDFHQT	144

抗體	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
4A-362	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLADY	124	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSRLDS	141	WQGIDFHQT	144
4A-363	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLADY	124	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLSS	143	WQGIDFHQT	144
4A-364	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TMVDY	125	KASQSLLYSDGKTYLS	137	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-365	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TMVDY	125	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLSS	143	WQGIDFHQT	144
4A-366	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TMVDY	125	KSSRSLLYSDGKTYLS	131	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-367	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TMVDY	125	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-368	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TMVDY	125	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLES	142	WQGIDFHQT	144
4A-369	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TMVDY	125	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIRFHQT	145
4A-370	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLGDY	126	KSGQSLLYSDGKTYLS	138	LVSRLDS	141	WQGIDFHQT	144
4A-371	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLGDY	126	KSSQSLLYSDGKTYLS	130	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-372	SYGLS	116	WINTYS	118	TLGDY	126	KSSQSLL	130	LVSR	141	WQGIDFHQ	144

抗體	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
			GVPTYAQGFTG				YSDGKTYLS		LDS		T	
4A-373	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	TLVDY	127	KSSRSLLYSDGKTYLS	131	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-374	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFAG	122	TLVDY	127	KSSRSLLYSDGKTYLS	131	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-375	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SLADY	128	KSSRSLLYSDGKTYLS	131	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-376	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SMADY	129	KSSRSLLYSDGKTYLS	131	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-377	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SMADY	129	KSSRSLLYSGGKTYLS	132	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-378	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SMADY	129	KSSRSLLYSEGKTYLS	133	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-379	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SMADY	129	KSSRSLLYSAGKTYLS	134	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-380	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SMADY	129	KSSRSLLYSSGKTYLS	135	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144
4A-381	SYGLS	116	WINTYSGVPTYAQGFTG	118	SMADY	129	KSSRSLLYSQGKTYLS	136	LVSKLDS	139	WQGIDFHQT	144

表 8

抗體	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
4A-25	TSDMGVG	146	DIWWDDNKYYNPSLKS	148	RANYGNLFDY	154	KASQNVRSAVA	155	WASNRHT	159	QHWNYLT	162
4A-382	TSDMGVS	147	LIWWDDNKYYSTSLKT	149	RANYGNLFDY	154	RASQNVRSALA	156	WASNRHS	160	QQHWNYLT	163
4A-383	TSDMGVG	146	LIWWDDNKYYSPSLKS	150	RANYGNLFDY	154	RASQNVRSALA	156	WASNRHS	160	QQHWNYLT	163
4A-384	TSDMGVS	147	LIWWDDNKYYSTSLKT	149	RANYGNLFDY	154	QASQNVRSAVA	157	WASNRHT	159	QQHWNYLT	163
4A-385	TSDMGVG	146	LIWWDDNKYYSPSLKS	150	RANYGNLFDY	154	RASQNVRSALA	156	WASNRHS	160	QQHWNYLT	163
4A-386	TSDMGVS	147	HIWWDDNKSYSTSLKS	151	RANYGNLFDY	154	RASQNVRSALA	156	WASNRHS	160	QQHWNYLT	163
4A-387	TSDMGVS	147	HIWWDDNKSYSTSLKS	151	RANYGNLFDY	154	QASQNVRSALN	158	WASNRHT	159	QQHWNYLT	163
4A-388	TSDMGVS	147	HIWWDDNKSYSTSLKS	151	RANYGNLFDY	154	QASQNVRSALN	158	WASNRHT	159	QQHWNYLT	163
4A-389	TSDMGVG	146	SIWWDDNKYYNPSLKS	152	RANYGNLFDY	154	RASQNVRSALA	156	WASSLQS	161	QQHWNYLT	163
4A-390	TSDMGVG	146	SIWYDDNKYYNPSLKS	153	RANYGNLFDY	154	QASQNVRSALN	158	WASNRHT	159	QQHWNYLT	163

實例 2：重組 MS4A4A 可溶性多肽之製備

【0339】　對人類 MS4A4A 之一級胺基酸序列(SEQ ID NO:1)進行分析以提供關於其二級及三級結構之資訊。人類 MS4A4A 蛋白具有四個跨膜結構域(TMD)，且每一 TMD 係由 21 個胺基酸構成。根據胺基酸組成、殘基數量及脂質雙層之厚度預測，預測 MS4A4A 包含四螺旋束(4HB)及兩個細胞外環(ECL)，該兩個環自 N 末端至 C 末端分別連接 TMD1 及 TMD2 及 TMD3 及 TMD4 (參見**圖 1**)。**圖 1** 顯示人類 MS4A4A 之一級胺基酸序列；細胞內結構域為斜體，跨膜結構域加下劃線，且該兩個細胞外環為粗斜體。

【0340】　使用 RCSB 蛋白質資料庫(http://www(dot)rcsb(dot)org/)鑑別出可溶性 4HB 支架蛋白質(預測其模擬 MS4A4A 之幾何學及構形)之兩種模板結構。該等蛋白質支架之 PDB_ID 為 1P68 及 1M6T。**圖 2A**、**圖 2B** 及**圖 2C** 顯示兩種可溶性四螺旋束支架之結構及一級胺基酸序列(PDB_ID:1P68 及 PDB_ID:1M6T)。在**圖 2A** 中，跨膜結構域在結構中呈現為螺旋；在**圖 2B** 及**圖 2C** 中，跨膜結構域在 1P68 及 1M6T 之相應胺基酸序列中加下劃線。

【0341】　將人類 MS4A4A 之該兩個 ECL 之胺基酸序列重組置於 1P68 中，產生多肽 JS1 及多肽 JS4 (多肽 JS1 之陰性對照)，且將其重組置於 1M6T 中，產生多肽 JS5、多肽 JS6；及多肽 JS10 (其用作多肽 JS5 及多肽 JS6 之陰性對照)。(參見**圖 3**。)**圖 3A** 顯示多肽 JS1、多肽 JS5 及多肽 JS6 之胺基酸序列。**圖 3B** 顯示陰性對照多肽 JS4 及陰性對照多肽 JS10 之胺基酸序列。將編碼該等蛋白質/多肽支架之核酸分別插入至具有 3’ his 標籤及 Avi 標籤之 pcDNA3.4 表現載體中。使所得純系在 Expi293 細胞中表現且藉由 Ni-NTA 瓊脂糖(QIAGEN 目錄號 30230)使用製造商之方案進行純化。產生該等重組 MS4A4A 可溶性多肽(亦稱為打環接枝抗原)以獲得模擬 MS4A4A 之該兩個 ECL 之結構及功能之可溶性蛋白質，其用作用於抗體結合表徵之可溶性試劑。

實例 3：藉由肽結合對抗 MS4A4A 抗體之抗原決定基確定

【0342】 如下測定抗 MS4A4A 抗體 4A-21 之抗原決定基結合特徵。JPT peptides (Berlin, Germany)合成一組源自人類 MS4A4A (SEQ ID NO:1)之細胞外環(ECL)之重疊肽。該等肽之長度為 15 個胺基酸，其各自偏移 2 個胺基酸。在 N 末端上使該等肽生物素化。肽 4A.1 至 4A.4 係源自人類 MS4A4A ECL1 及周圍區。肽 4A.5 至 4A.12 係源自人類 MS4A4A ECL2 及周圍區。

【0343】 使用連續流動微量點樣器(CFM)將肽文庫印刷至鏈黴抗生物素蛋白包被之晶片(Xantec SAD50M, Dusseldorf, Germany)上。首先，利用 100 mM MES，pH 5.5、100 µL EDC (133 mM 最終)、100 µL S-NHS (33.3 mM 最終)使晶片活化。將肽文庫以每個肽 250 nM 固定至晶片上，該等肽稀釋至含有 1 mg/ml BSA 及 1 µg/ml 小鼠 IgG-生物素之 HBS-EP+緩衝液(Teknova 目錄號 H8022)中。固定後，利用 1 M 乙醇胺(pH 8.5)使晶片表面去活化 10 分鐘。將雜交瘤上清液及經純化之抗 MS4A4A 抗體稀釋於含有 1 mg/ml BSA 之 HBS-EP+緩衝液中且注射至晶片上。對每一抗 MS4A4A 抗體進行雙重量測以確保再現性。測定每一肽-抗體組合之結合特徵，此容許定位每一抗體與之相互作用之線性肽區。

【0344】 如下**表 9** 中以粗體所指示，抗 MS4A4A 抗體 4A-21 及市售抗 MS4A4A 抗體 5C12 展示與對應於人類 MS4A4A ECL2 中之區之肽的強勁結合。抗 MS4A4A 抗體 4A-21 結合肽 4A.5 至 4A.9，跨越人類 MS4A4A 之胺基酸殘基 155 至 177。抗 MS4A4A 抗體 5C12 結合肽 4A.6 至 4A.9，跨越人類 MS4A4A 之胺基酸殘基 157 至 177。該兩種抗體之結合區重疊但並不一致，此指示其與人類 MS4A4A 之 ECL2 內之不同殘基相互作用。使用上文所闡述之方法，該兩種抗體均不顯示結合至人類 MS4A4A ECL1。

表 9

肽	序列	4A-21	5C12
4A.1	ITMMCMASNTYGSNP	-11.16	-1.49

肽	序列	4A-21	5C12
	(SEQ ID NO:292)		
4A.2	MMCMASNTYGSNPIS (SEQ ID NO:293)	-11.53	-0.19
4A.3	CMASNTYGSNPISVY (SEQ ID NO:294)	-10.55	-1.54
4A.4	ASNTYGSNPISVYIG (SEQ ID NO:295)	-7.90	-0.46
4A.5	LAFYSFHHPYCNYYG (SEQ ID NO:296)	**382.80**	1.60
4A.6	FYSFHHPYCNYYGNS (SEQ ID NO:297)	**485.67**	**44.38**
4A.7	SFHHPYCNYYGNSNN (SEQ ID NO:298)	**446.10**	**17.75**
4A.8	HHPYCNYYGNSNNCH (SEQ ID NO:299)	**308.63**	**22.30**
4A.9	PYCNYYGNSNNCHGT (SEQ ID NO:300)	**225.21**	**30.86**
4A.10	CNYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:301)	-4.50	1.13
4A.11	YYGNSNNCHGTMSIL (SEQ ID NO:302)	-6.50	-2.73
4A.12	GNSNNCHGTMSILMG (SEQ ID NO:303)	-5.20	-4.08

實例 4：抗 MS4A4A 抗體與對應於人類 MS4A4A 細胞外結構域之肽之結合

【0345】 使用酶聯免疫吸附分析(ELISA)測試抗 MS4A4A 雜交瘤上清液(純淨)或經純化之 mIgG (5 μg/ml)與對應於 ECL1 (SEQ ID NO:1 之人類 MS4A4A 之胺基酸殘基 86-98)及 ECL2 (SEQ ID NO:1 之人類 MS4A4A 之胺基酸殘基 159-179)之人類 MS4A4A 肽之結合。簡言之，利用於包被緩衝液(0.05 M 碳酸鹽緩衝液，pH 9.6，Millipore Sigma 目錄號 C3041)中之 2 μg/ml 或 10 μg/ml 合成游離肽或 BSA 結合肽將 96 孔聚苯乙烯板在 4℃下包被隔夜。接著將經包被板用 ELISA 稀釋液(PBS + 0.5% BSA + 0.05% Tween 20)封閉 1 小時，於 PBST (PBS + 0.05% Tween 20，Thermo 目錄號 28352)中以 3×300 μL 洗滌，且接著將抗體添加至板(50 μl/孔)。30 min 培育(室溫，振盪)後，於 PBST 中以 3×300 μL 洗滌板。添加於 ELISA 稀釋液中以 1:1000 稀釋度得到之二級抗小鼠 HRP 抗體(Jackson

Immunoresearch 目錄號 115-035-003) (50 μl/孔)，且在室溫下振盪培育 30 分鐘。在最後一組洗滌(3×300 μL，於 PBST 中)後，添加 50 μL TMB 受質(BioFx 目錄號 TMBW-1000-01)，且接著在 5-10 min 後利用 50 μL 終止溶液(BioFx 目錄號 BSTP-1000-01)使反應淬滅。利用 BioTek Synergy 微量板讀數儀，使用 GEN5 2.04 軟體偵測淬滅反應孔在 650 nm 下之吸光度。

【0346】 測試經純化之抗 MS4A4A 鼠類抗體及 3 種市售鼠類抗 MS4A4A 抗體(5C12、3F2 及 4H2)。與針對 BSA 小鼠 DAP12 (不相關之陰性肽對照)所觀察到之結合相比，鼠類抗 MS4A4A 抗體(4A-21、4A-25、4A-202 及 4A-214)展示與 huMS4A4A-ELC2 游離肽之強結合。該三種市售抗 MS4A4A 抗體不展示與人類 MS4A4A ECL1 及 ECL2 肽之結合。

實例 5：抗 MS4A4A 抗體之抗原決定基確定

【0347】 MS4A4A 之一級胺基酸序列提供關於其二級及三級結構之重要資訊。MS4A4A 蛋白具有四個跨膜結構域(TMD)，且每一 TMD 係由 21 個胺基酸構成。典型 TMD 係由厚度為大約 40 Å 之磷酸二酯脂質雙層構成。磷酸頭部分產生親水層，其與細胞外或胞質空間中之親水性環境相互作用，且脂質尾產生內部脂質雙層，其與 TMD 之親脂性殘基相互作用。TMD 脂質雙層之厚度為大約 32 Å 至 34 Å。根據胺基酸組成、殘基數量及脂質雙層之厚度預測，預測 MS4A4A 包含四螺旋束(4HB)及兩個細胞外環(ECL)，該兩個環自 N 末端至 C 末端分別連接 TMD1 及 TMD2 及 TMD3 及 TMD4。該 4 螺旋束藉由自螺旋-脂質雙層相互作用及螺旋-螺旋相互作用獲得之顯著焓增使膜中之 MS4A4A 穩定。

【0348】 MS4A4A ECL 之一級胺基酸序列及組成指示與抗原決定基相關之重要特徵及動力學性質。ECL1 係由 13 個胺基酸構成，包括 1 個半胱胺酸、1 個甲硫胺酸、1 個丙胺酸、3 個絲胺酸、1 個蘇胺酸、2 個天冬醯胺、1 個酪胺酸、1 個脯胺酸、1 個異白胺酸及僅 1 個甘胺酸殘基。ECL2 係由 21 個胺基酸構成，包括

2 個半胱胺酸殘基(其由 8 個胺基酸隔開)、3 個絲胺酸、1 個蘇胺酸、1 個苯丙胺酸、3 個組胺酸、1 個脯胺酸、3 個酪胺酸、4 個天冬醯胺、1 個甲硫胺酸及僅 2 個甘胺酸殘基。在 ECL1 及 ECL2 中發現極少之甘胺酸殘基，但發現若干個大的 β-支鏈胺基酸殘基及脯胺酸殘基。此外，ECL2 含有兩個半胱胺酸殘基，預測該兩個殘基產生環內二硫鍵，其進一步降低構形熵。因此，ECL1 及 ECL2 傾向於採用顯著降低數目之在剛體型內部運動中彼此相互作用之構形異構物。

【0349】 自 Origene 購得編碼人類 MS4A4A 且含有 C 末端 GFP 標籤之表現質體(NM_024021) (目錄號 RG223557)，且使用其作為模板以在人類 MS4A4A 之細胞外環 1 (ECL1)之編碼區中(下**表 10** 中之 4A.Ala1-Ala13；SEQ ID NO:1 中對應於 ECL1 之 C67 至 S79；CMASNTYGSNPIS)、人類 MS4A4A 之細胞外環 2 (ECL2)之編碼區中(下**表 10** 中之 4A.Ala14-Ala34；SEQ ID NO:1 中對應於 ECL2 之 S140 至 S160；SFHHPYCNYYGNSNNCHGTMS)產生單一丙胺酸掃描突變；及 ECL2 缺失突變(下**表 11** 中之 4A.Ala35 (缺失 SEQ ID NO:1 中在 ECL2 內之胺基酸殘基 150-152)及 4A.Ala36 (缺失 SEQ ID NO:1 中在 ECL2 內之胺基酸殘基 148-152))。使用此項技術中標準之重疊聚合酶鏈式反應技術實施突變。對每一聚合酶鏈式反應多核酸片段進行純化，且使用 MluI 及 AsiSI 限制位點將其亞選殖回至表現載體中。

【0350】 在使用丙胺酸掃描技術實施抗原決定基確定之前，使用 HEK293T 細胞中上述表現構築體之暫態轉染，如下測定抗 MS4A4A 抗體之相對 EC50。將 HEK293T 細胞接種於 6 孔板中且使其生長隔夜。次日，遵循製造商之方案，以 4:1 之 Fugene 對 DNA 比率或 3:1 之 Lipofectamine 對 DNA 比率，利用 Fugene HD (Promega)或 Lipofectamine 3000 (Thermo Fisher Scientific)轉染細胞。在轉染後大約 24 小時，使用胰蛋白酶-EDTA 收穫細胞並處理該等細胞以進行 FACS 染色。

【0351】 對於 FACS 染色，將 150,000 個細胞添加至 96 孔板之每一孔且添加

於 FACS 緩衝液(PBS + 2% FBS)中之滴定抗 MS4A4A 抗體並在冰上培育 60 分鐘。將板離心(1,400 rpm，3 分鐘)，傾析出上清液，且用 200 μl FACS 緩衝液將細胞洗滌三次，每次洗滌之後進行旋轉及傾析步驟。抗體以 msIgG1 或 huIgG1 嵌合體形式進行測試，且在冰上添加於 FACS 緩衝液中之山羊抗人類 PE (Southern Biotech，目錄號 2040-09，1:200)或山羊抗小鼠 APC (BD Biosciences，目錄號 550826，1:100)達 30 分鐘。隨後用 200 μl FACS 緩衝液將細胞洗滌兩次且在 iQue 細胞計數器上成像。對 GFP 陽性群體(代表表現 MS4A4A 之細胞)量測中值螢光強度(MFI)。

【0352】 最初測試之抗 MS4A4A 抗體中有 6 種結合至表現野生型(WT) MS4A4A-GFP 之 HEK293T 細胞：該等抗體包括抗 MS4A4A 抗體 4A-18、4A-21、4A-202 以及已公佈之鼠類單株抗 MS4A4A 抗體 4H2 (Kerafast)、5C12 (Biolegend)、3F2 (Millipore)。測定每一抗體之滴定曲線以確立用於後續抗原決定基定位研究之最佳抗 MS4A4A 抗體濃度。

【0353】 對於抗原決定基定位實驗，利用不同的人類 MS4A4A 表現構築體(如上文所闡述；參見下**表 10**)轉染 HEK293T 細胞，且使用 6 種不同的抗 MS4A4A 抗體測定抗體結合：4A-21、4A-18、4A-202、4H2、5C12 及 3F5。將抗 MS4A4A 抗體結合計算為與經野生型人類 MS4A4A 表現構築體轉染之細胞結合的 MFI 之%。若 MS4A4A 多肽中之胺基酸突變導致抗體結合降低至與野生型 MS4A4A 結合之 20%以下，則將該突變之胺基酸視為抗 MS4A4A 抗體結合至 MS4A4A 蛋白所必需之關鍵胺基酸。MS4A4A 蛋白中之一些胺基酸突變導致抗 MS4A4A 抗體結合降低至 51%以下但在 20%以上(與結合至野生型 MS4A4A 相比)；將此等胺基酸定義為有助於抗 MS4A4A 抗體結合至 MS4A4A 蛋白之胺基酸。

【0354】 MS4A4A 中之一些胺基酸影響所有所測試抗體之結合，諸如兩個半胱胺酸 C165 及 C174，認為該兩個半胱胺酸在 MS4 型蛋白質中形成半胱胺酸橋。

將此等胺基酸視為結構性胺基酸。

【0355】 該等實驗之結果提供於下**表 10** 中。如上所述，Ala.1 至 Ala.13 係指 ECL1 中之 MS4A4A 突變；Ala.14 至 Ala.36 係指 ECL2 中之 MS4A4A 突變。數據顯示為與抗 MS4A4A 抗體與野生型 MS4A4A 蛋白之結合相比，抗 MS4A4A 抗體與各種丙胺酸掃描突變之結合%。獨立地重複兩次定位實驗，結果非常類似。一個不同之處在於，抗 MS4A4A 抗體 4A-21 及 4A-18 在兩種濃度下以 huIgG1 形式測試一次且以 msIgG1 形式測試第二次。下**表 11** 顯示來自該等抗體之 msIgG1 測試之結果。對於所有其他抗體，**表 10** 顯示跨越兩個實驗之平均抗體結合。在下**表 10** 中，顯示抗 MS4A4A 抗體與 MS4A4A 蛋白之結合在與野生型 MS4A4A 之所量測結合之 20%以下之值為粗體。

【0356】 所有突變均顯示在大約 22%-33%之間的等效轉染效率(數據未示出)。在細胞中未觀察到平均抗體結合與 GFP 水準之間的相關性，此表明 GFP 水準不能用作 MS4A4A 細胞表面表現之預測因子。

表 10

構築體	環序列	4A-21	4A-18	4A-202*	4H2	5C12	3F2
WT ECL1	CMASNTYGSNPIS (SEQ ID NO:289)	100					
4A.Ala.1	**S**MASNTYGSNPIS (SEQ ID NO:255)	84.1	96.6	86.99	72.80	82.36	79.58
4A.Ala.2	C**A**ASNTYGSNPIS (SEQ ID NO:256)	**12.5**	**19.1**	**9.93**	**7.42**	**11.04**	**7.33**
4A.Ala.3	CM**S**SNTYGSNPIS (SEQ ID NO:257)	90.7	116.6	99.12	87.76	94.47	87.46
4A.Ala.4	CMA**A**NTYGSNPIS (SEQ ID NO:258)	91.2	85.8	92.48	77.90	88.62	82.49
4A.Ala.5	CMAS**A**TYGSNPIS (SEQ ID NO:259)	93.1	65.6	81.64	75.95	80.92	83.89
4A.Ala.6	CMASN**A**YGSNPIS (SEQ ID NO:260)	100.4	87.5	83.22	77.29	78.57	78.38
4A.Ala.7	CMASNT**A**GSNPIS (SEQ ID NO:261)	114.5	**15.8**	98.41	93.36	94.96	92.91
4A.Ala.8	CMASNTY**A**SNPIS (SEQ ID NO:262)	94.6	70.4	83.82	74.41	**17.39**	84.41
4A.Ala.9	CMASNTYG**A**NPIS (SEQ ID NO:263)	99.6	106.0	102.06	85.83	89.83	94.67

構築體	環序列	4A-21	4A-18	4A-202*	4H2	5C12	3F2
4A.Ala.10	CMASNTYGS**A**PIS (SEQ ID NO:264)	102.3	103.2	124.27	91.27	93.95	89.57
4A.Ala.11	CMASNTYGSN**A**IS (SEQ ID NO:265)	28.7	**14.8**	35.06	20.53	32.79	25.29
4A.Ala.12	CMASNTYGSNP**A**S (SEQ ID NO:266)	66.4	91.4	57.21	48.93	56.33	49.19
4A.Ala.13	CMASNTYGSNPI**A** (SEQ ID NO:267)	38.4	41.8	32.34	27.38	36.36	28.92
WT ECL2	SFHHPYCNYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:290)	100					
4A.Ala.14	**A**FHHPYCNYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:268)	94.3	87.8	78.14	83.99	81.28	85.27
4A.Ala.15	S**A**HHPYCNYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:269)	118.7	116.9	111.77	84.71	98.51	87.20
4A.Ala.16	SF**A**HPYCNYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:270)	71.0	48.1	76.87	58.00	71.46	64.58
4A.Ala.17	SFH**A**PYCNYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:271)	102.8	99.4	125.37	77.01	82.95	85.21
4A.Ala.18	SFHH**A**YCNYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:)	101.4	103.7	89.39	36.92	46.13	42.33
4A.Ala.19	SFHHP**A**CNYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:272)	83.8	**16.3**	26.68	**1.66**	42.27	**1.08**
4A.Ala.20	SFHHPY**S**NYYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:273)	**5.0**	**2.8**	**8.66**	**1.94**	**1.74**	**1.60**
4A.Ala.21	SFHHPYC**A**YYGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:274)	**1.8**	73.3	93.33	70.08	73.76	80.30
4A.Ala.22	SFHHPYCN**A**YGNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:275)	**1.8**	**3.0**	31.23	**1.10**	**0.99**	**0.88**
4A.Ala.23	SFHHPYCNY**A**GNSNNCHGTMS (SEQ ID NO:276)	**1.4**	**2.7**	50.05	**1.19**	**0.96**	**0.95**
4A.Ala.24	SFHHPYCNYY**A**NSNNCHGTMS (SEQ ID NO:277)	57.5	63.0	75.76	27.67	**18.20**	33.76
4A.Ala.25	SFHHPYCNYYG**A**SNNCHGTMS (SEQ ID NO:278)	69.2	40.0	100.54	37.09	25.55	45.60
4A.Ala.26	SFHHPYCNYYGN**A**NNCHGTMS (SEQ ID NO:279)	89.3	96.5	90.84	68.48	81.73	68.38
4A.Ala.27	SFHHPYCNYYGNS**A**NCHGTMS (SEQ ID NO:)	98.3	118.6	98.39	99.46	91.60	94.25
4A.Ala.28	SFHHPYCNYYGNSN**A**CHGTMS (SEQ ID NO:280)	87.3	116.4	98.61	86.22	85.94	83.37
4A.Ala.29	SFHHPYCNYYGNSNN**S**HGTMS (SEQ ID NO:281)	**8.4**	**2.7**	**4.54**	**1.09**	**1.01**	**0.91**
4A.Ala.30	SFHHPYCNYYGNSNNC**A**GTMS (SEQ ID NO:282)	87.5	62.6	92.83	72.87	80.56	82.45
4A.Ala.31	SFHHPYCNYYGNSNNCH**A**TMS (SEQ ID NO:283)	147.8	158.6	142.81	123.13	124.19	135.58
4A.Ala.32	SFHHPYCNYYGNSNNCHG**A**MS (SEQ ID NO:284)	61.6	42.9	63.28	44.61	56.19	45.14
4A.Ala.33	SFHHPYCNYYGNSNNCHGT**A**S (SEQ ID NO:285)	81.8	36.1	73.09	62.83	59.85	60.45

構築體	環序列	4A-21	4A-18	4A-202*	4H2	5C12	3F2
4A.Ala.34	SFHHPYCNYYGNSNNCHGTMA (SEQ ID NO:286)	113.4	91.0	117.02	102.44	99.15	103.80
4A.Ala.35	SFHHPYCNYY---NNCHGTMS (SEQ ID NO:287)	107.3	**2.7**	73.14	**1.08**	**1.00**	**0.88**
4A.Ala.36	SFHHPYCN-----NNCHGTMS (SEQ ID NO:288)	**1.3**	**2.6**	**0.07**	**0.99**	**0.93**	**0.83**

*抗體作為 huIgG1 嵌合體來測試

【0357】 上文所示之結果表明，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體識別 MS4A4A 內之獨特線性及/或 3D 結構性抗原決定基。

【0358】 基於自該等實驗獲得之抗 MS4A4A 抗體結合資料，人類 MS4A4A 內之以下環胺基酸殘基視為 MS4A4A 蛋白內之結構性胺基酸，此乃因該等殘基中之每一者之突變均影響所測試抗 MS4A4A 抗體之結合：M87、C165、Y167、Y168、C174 (基於人類 MS4A4A 蛋白；SEQ ID NO:1)。預測胺基酸殘基 C165 及 C174 建立半胱胺酸橋，其在 ECL2 中形成環。在不存在此半胱胺酸橋之情形下，抗 MS4A4A 抗體不結合 MS4A4A 蛋白，此表明 MS4A4A 之 ECL2 內之該環結構對於抗體結合係重要的。環結構重要之更多證據來自兩種環缺失突變體(Ala.35 及 Ala.36)，其亦強烈地影響抗體結合。

【0359】 結果進一步顯示，胺基酸殘基 Y167 及 Y168 強烈地影響抗 MS4A4A 抗體 4A-21、4A-18、4H2、5C12 及 3F2 之結合。該等胺基酸殘基亦較小程度地影響抗 MS4A4A 抗體 4A-202 之結合。另外，ECL1 中之胺基酸殘基 P96、I97 及 S98 在某種程度上降低所測試之所有抗 MS4A4A 抗體之結合。該等結果表明，該五個胺基酸殘基中之任一者之突變均改變對於抗體識別及結合重要的細胞外結構域之結構，或該等胺基酸殘基對於所列示之六種抗 MS4A4A 抗體中之每一者之相互作用及結合均係重要的。脯胺酸係最受限制之胺基酸殘基，其對於多肽之二級及三級結構至關重要。舉例而言，脯胺酸在規則二級結構元件(包括 α 螺旋及 β 摺疊)之中間起破壞作用；然而，常發現脯胺酸作為 α 螺旋之第一個胺基

酸殘基且在 β 摺疊之邊緣鏈中。酪胺酸、異白胺酸及絲胺酸殘基提供多種抗原-抗體相互作用，包括(例如)凡得瓦相互作用(Van der Waals interaction)、π-π 堆疊及 π 面氫鍵結相互作用及/或氫鍵。因此，酪胺酸、脯胺酸、異白胺酸或絲胺酸殘基均可產生明確定義之結構性抗原決定基。該四種胺基酸殘基中之任何細微變化均可能顯著地破壞抗體結合親和力。

【0360】 MS4A4A 中胺基酸殘基 M87A 處之突變極大地降低或消除所測試之所有抗 MS4A4A 抗體之結合。基於 ECL1 及 ECL2 採用明確定義之剛體結構且可能彼此相互作用之預測，所示之 M87A 結合結果指示，預測 M87 胺基酸殘基為維持 MS4A4A 之剛性環結構之最關鍵殘基之一，此乃因 M87 之側鏈可藉由凡得瓦接觸及氫鍵經由主鏈-側鏈及/或主鏈-主鏈相互作用與 ECL1 及/或 ECL2 中之一或多個 β-分支胺基酸相互作用。

【0361】 下**表 11** 列示本文所揭示之抗 MS4A4A 抗體之獨特結合胺基酸殘基。抗 MS4A4A 抗體 4A-21 在 ECL2 中需要 N166 以供結合至人類 MS4A4A。資料顯示，抗 MS4A4A 抗體 4A-18 及 5C12 結合人類 MS4A4A 之 ECL1 以及 ECL2。抗 MS4A4A 抗體 4A-202 因胺基酸殘基 Y164 而具有一定結合作用。

【0362】 所有三種市售抗 MS4A4A 抗體均結合 P163，而本文所揭示且在本研究中測試之抗 MS4A4A 抗體均不結合 P163。人類 MS4A4A 之此脯胺酸 P163 在食蟹猴 MS4A4A 蛋白中由精胺酸替代。此觀察結果表明，如市售 MS4A4A 抗體之結合特徵所展示，此脯胺酸至精胺酸之變化對於決定食蟹猴交叉反應性或缺乏該交叉反應性係重要的。脯胺酸係在結構上最受限之胺基酸殘基且精胺酸(食蟹猴 MS4A4A 中)在生理 pH 下係帶正電之胺基酸。人類對食蟹猴 MS4A4A 中脯胺酸與精胺酸之差異可顯著地影響 MS4A4A 蛋白之構形，故而阻止市售 MS4A4A 抗體結合。抗 MS4A4A 抗體 4A-18、4A-21 及 4A-202 似乎不依賴於此胺基酸進行結合，且因此其與食蟹猴蛋白質之結合未受影響。

【0363】 總之，抗 MS4A4A 抗體 4A-21、4A-18 及 4A-202 在 MS4A4A 上所結合之抗原決定基不同於市售抗 MS4A4A 抗體(下**表 11**)。市售抗 MS4A4A 抗體 4H2 及 3F2 展現相同之抗原決定基，該等抗原決定基與抗 MS4A4A 抗體 5C12 之抗原決定基大幅重疊。相比之下，抗 MS4A4A 抗體 4A-18、4A-21 及 4A-202 各自展現彼此不同且與市售抗 MS4A4A 抗體不同之獨特的抗原決定基結合特徵。該等結合性質差異示於**表 10** 中。另外，結果顯示，在所測試之抗 MS4A4A 抗體中沒有兩種抗體結合人類 MS4A4A 內之相同抗原決定基；然而，跨越一些或全部抗體存在共有胺基酸結合殘基(例如胺基酸殘基 Y167 及 Y168、Y164、N170、T177)。

表 11

抗體	ECL1 殘基	ECL2 殘基
4A-21		N166 (關鍵)
4A-18	Y92 (關鍵)	Y164 (關鍵) H161、N170、T177、M178 (有作用)
4A-202		Y164 (有作用)
4H2		Y164 (關鍵) P163、G169、N170、T177 (有作用)
5C12	G93 (關鍵)	G169 (關鍵) P163、Y164、N170 (有作用)
3F2		Y164 (關鍵) P163、G169、N170、T177 (有作用)

實例 6：抗 MS4A4A 抗體與重組 MS4A4A 可溶性多肽之結合

【0364】 如下文實例 2 中所闡述，測試本揭示案之抗 MS4A4A 抗體與不同重組 MS4A4A 可溶性多肽結合之能力。將編碼本揭示案之人類化抗 MS4A4A 抗體之 VH 及 VL 結構域之核酸選殖至 pcDNA3.4 載體中，該載體含有人類 IgG1 重鏈恆定結構域或人類 κ 恆定結構域。在 Expi293 細胞中表現該等人類化抗 MS4A4A 抗體且遵循製造商之方案藉由 Mab select 抗體純化樹脂(GE Healthcare Life Science，目錄號 17519902)進行純化。實施 ELISA 以量測本揭示案之抗

MS4A4A 抗體與重組 MS4A4A 可溶性多肽之結合。使 1 μg/ml 生物素化抗原在鏈黴抗生物素蛋白包被之 ELISA 板(Thermo Scientific，目錄號 PI15120)上預培育 1 小時。將板洗滌 3 次，之後添加抗體(1 μg/ml、0.33 μg/ml 及 0.11 μg/ml 抗體)。使板在室溫下振盪培育 1 小時，洗滌 3 次，接著添加以 1/2500 稀釋度得到之 HRP 結合之山羊抗人類 κ 抗體(SigmaAldrich 目錄號 A7164-1ML)。

【0365】 **圖 4** 顯示某些人類化抗 MS4A4A 抗體與重組 MS4A4A 可溶性多肽 JS1、JS4、JS5、JS6 及 JS10 結合之 ELISA 結合結果。如**圖 4** 中所示，藉由 ELISA，某些抗 MS4A4A 抗體(4A-18.hFc、4A-21.hFc、4A-202.hFc、4A-220.mFc、4A-214.mFc、4A-204.mFc' hFc 係指人類 Fc；mFc 係指鼠類 Fc))顯示與含有人類 MS4A4A 之兩個 ECL 之重組 MS4A4A 可溶性多肽 JS1、JS5 及 JS6 結合。本發明之抗 MS4A4A 抗體不結合至重組可溶性多肽 JS4 及 JS10，該二者係陰性對照多肽且不含 MS4A4A ECL 區序列。兩種市售抗 MS4A4A 抗體 5C12 及 4H2 不顯示與任一重組 MS4A4A 可溶性多肽之結合(參見**圖 4**)。在**圖 4** 中，抗 MS4A4A 抗體 4A-214 先前揭示於國際專利申請案第 PCT/US2019/016156 號中，且具有 EVKLEESGGGLVQPGRSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLEWVAEIRLKSNNYATHYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRAEDTGIYYCSSMIIVDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:179)之重鏈可變區胺基酸序列及 DIVLTQSPASLTVSLGQRATISCRASQSVSSSTYSYLHWYQQRPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTVFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPLTFGAGTKLEMK (SEQ ID NO:180)之輕鏈可變區胺基酸序列。

【0366】 **圖 4** 中所呈現之結果係源自下**表 12** 中所示之數據：

表 12

	4A-18.1Hc	4A-21Hc	4A-202Hc	4A-220mHc	4A-214mHc	4A-204mHc	4A-25mHc	YCD2mHc	4D2mHc
JS1Hc	0.146	2.009	1.157	0.123	1.737	0.29	1.381	0.129	0.285
JS4Hc	0.028	0.138	0.111	0.087	0.11	0.08	0.091	0.076	0.07
JS5Hc	0.089	1.781	1.209	0.091	1.624	0.188	1.107	0.088	0.092
JS6Hc	0.105	1.868	1.225	0.1	1.706	0.229	1.25	0.096	0.089
JS00Hc	0.092	0.112	0.084	0.064	0.086	0.068	0.083	0.061	0.064

（0367）　圖 5 顯示鼠類抗 MS4A4A 抗體 4A-21 之人類化形式與重組 MS4A4A 可溶性多肽 JS1 之 ELISA 結合結果。抗體以 1 μg/ml 之濃度使用。如圖 5 中所示，抗 MS4A4A 抗體 4A-21 之許多人類化形式保留其與此重組多肽結合之能力。抗 MS4A4A 抗體 4A-21 之某些人類化形式顯示與重組 MS4A4A 可溶性多肽 JS1 之結合降低。

（0368）　圖 5 中所呈現之結果係源自下表 13 中所示之數據：

表 13

抗體	OD450
4A-21	1.958
4A-202	1.91
4A-203	1.79
4A-204	1.581
4A-207	1.326
4A-215	1.659
4A-208	1.647
4A-206	1.703
4A-209	1.757
4A-210	0.146
4A-211	0.162
4A-212	1.086
4A-213	1.958
4A-214	0.719
4A-215	0.132
4A-216	0.148
4A-217	0.141
4A-218	0.131
4A-219	0.131
同型	0.113

（0369）　圖 6 顯示鼠類抗 MS4A4A 抗體 4A-202 之人類化形式與重組 MS4A4A

可溶性多肽 JS1 之 ELISA 結合結果。抗體以 1 μg/ml 之濃度使用。如圖 6 中所示，抗 MS4A4A 抗體 4A-202 之人類化形式能夠結合至此重組多肽。

（0370）　圖 6 中所呈現之結果係源自下表 14 中所示之數據：

表 14

抗體	OD450
4A-201	0.141
4A-301	0.116
4A-302	0.127
4A-303	0.121
4A-304	0.11
4A-305	0.116
4A-306	0.12
4A-307	0.126
4A-308	0.12
4A-309	0.115
4A-310	0.118
4A-311	0.122
同型	0.113

（0371）　進一步測試鼠類抗 MS4A4A 抗體 4A-202 及鼠類抗 MS4A4A 抗體 4A-21 之各種人類化形式與重組 MS4A4A 可溶性多肽結合之能力。人類化抗 MS4A4A 抗體 4A-332 及人類化抗 MS4A4A 抗體 4A-302 顯示令人之結合且選擇其用於如下進行進一步親和力改良。使用重疊 PCR 技術在抗 MS4A4A 抗體 4A-322 及抗 MS4A4A 抗體 4A-302 之 6 個 CDR 中引入隨機突變。使用生物素化重組 MS4A4A 可溶性多肽 JS5 對該等抗體變異體進行噬菌體展示淘選。在 3 輪淘選後，選擇出大約 190 種突變抗 MS4A4A 抗體變異體且使其在 TG1 細胞中表現，藉由 ELISA 對該等細胞之溶解物進行篩選。選擇出 22 種人類化抗 MS4A4A 抗體 4A-21 變異體及 15 種人類化抗 MS4A4A 抗體 4A-202 變異體，將其重組轉化成全人類 IgG 並在 Expi293 細胞中表現。如製造商之方案中所指示，藉由 MabSelect 抗體純化樹脂(GE Healthcare Life Science，目錄號 17519902)純化抗

MS4A4A 抗體。隨後重複 ELISA 及流式細胞術實驗。

（0372）　藉由 ELISA，人類化且親和力成熟之抗 MS4A4A 抗體 4A-312、4A-313 及 4A-314 在各種抗體濃度(1 μg/ml、0.33 μg/ml 及 0.11 μg/ml)下顯示與重組 MS4A4A 可溶性多肽 JS5 結合(參見圖 7)，且選擇該等抗體用於進一步功能分析。

（0373）　圖 7 中所呈現之結果係源自下表 15 中所示之數據：

表 15

抗體	1 ug/ml	0.33 ug/ml	0.11 ug/ml
4A-312	0.184	0.11	0.007
4A-313	1.262	1.05	0.741
4A-314	1.142	0.682	0.399
4A-302	0.128	0.103	0.091
4A-202	0.188	0.111	0.079

（0374）　藉由 ELISA，人類化且親和力成熟之抗 MS4A4A 抗體 4A-351 及 4A-376 (0.4 μg/ml)顯示與重組 MS4A4A 可溶性多肽 JS5 結合良好(參見圖 8)。接著選擇該等抗 MS4A4A 抗體用作模板以對其 CDR-L1 中之胺基酸 D28 進行胺基酸取代；此等胺基酸取代包括 D28G、D28E、D28S、D28A 及 D28Q。

（0375）　圖 8 中所呈現之結果係源自下表 16 中所示之數據：

表 16

抗體	OD450
4A-350	0.939
4A-351	0.99
4A-357	0.892
4A-358	0.901
4A-359	0.892
4A-360	0.797
4A-	0.79

361	
4A-362	0.908
4A-363	0.833
4A-364	0.959
4A-365	0.845
4A-366	0.875
4A-367	0.961
4A-368	0.901
4A-369	0.852
4A-370	0.822
4A-371	0.955
4A-372	0.873
4A-373	0.907
4A-374	0.833
4A-375	0.996
4A-376	0.977
4A-332	0.821
4A-21	0.925

【0376】 該等其他抗 MS4A4A 抗體包括抗 MS4A4A 抗體 4A-352、4A-353、4A-354、4A-355、4A-356、4A-377、4A-378、4A-379、4A-380 及 4A-381，且藉由 ELISA 測試其在三種不同的抗體濃度(1 μg/ml、0.33 μg/ml 及 0.11 μg/ml)下與重組 MS4A4A 可溶性多肽 JS5 之結合。該等研究之結果示於**圖 9** 中。如**圖 9** 中所示，該等其他抗 MS4A4A 抗體顯示與重組 MS4A4A 可溶性多肽 JS5 結合。

（0377）　圖 9 中所呈現之結果係源自下表 17 中所示之數據：

表 17

抗體	1 ug/ml	0.33 ug/ml	0.11 ug/ml
4A-21	1.027	1.013	0.927
4A-332	0.997	0.861	0.677
4A-351	0.923	0.898	0.816
4A-357	0.982	0.882	0.625
4A-373	0.986	0.85	0.63
4A-374	0.98	0.874	0.701
4A-375	0.961	0.878	0.721
4A-376	0.97	0.85	0.746
4A-21	1.114	1.121	0.962
4A-376	1.087	1.081	0.83
4A-377	0.928	0.873	0.727
4A-378	0.944	0.848	0.636
4A-379	0.883	0.817	0.743
4A-380	0.981	0.916	0.674
4A-381	1.002	0.94	0.685

實例 7：人類化且親和力成熟之抗 MS4A4A 抗體與經表現人類 MS4A4A 之 U937 細胞之結合

（0378）　如下評估本揭示案之抗 MS4A4A 抗體之人類化且親和力成熟形式與表現人類 MS4A4A 之 U937 細胞之結合。

（0379）　所測試之抗 MS4A4A 抗體係自雜交瘤上清液純化之小鼠 IgG 或在 Expi293 細胞中重組產生之人類 IgG1 Fc 嵌合體。如下測定與細胞結合之親和力。簡言之，收穫細胞，洗滌，且用 AquaLive/Dead 標記以用於活力辨別。在用 PBS 洗滌後，於 96 孔 U 形底板中每孔等分 2×10^4 個細胞且使其與 50 μL 各種濃度(自 10 μg/mL 開始 3 倍稀釋)之經純化之抗 MS4A4A 抗體一起於 FACS 緩衝液(PBS + 2% FBS + 1 mM EDTA)中培育。在此初次培育後，經由離心去除上清液，用 150 μL 冰冷 FACS 緩衝液洗滌 2 次，且與適當二級抗體一起在冰上培育 15 分鐘。在二級抗體培育後，用冰冷 FACS 緩衝液將細胞再洗滌 2 次且重新懸浮於 200 μL 最終體積之 FACS 緩衝液中。在 FACSCanto 系統(BD Biosciences)上實施

流式細胞術分析。結合數據表示為中值螢光強度(MFI)。

【0380】　該等結合實驗之結果示於下文**表 18** 及**表 19** 中。**表 18** 顯示本揭示案之某些抗 MS4A4A 抗體與過表現重組人類 MS4A4A 之 U937 細胞之結合。使用 5 μg/ml 濃度之抗 MS4A4A 抗體實施該等實驗且藉由流式細胞術對細胞結合進行分析。

表 18

抗體	MFI
4A-18	382
4A-202	216
4A-21	670
4A-25	648
4A-301	89.7
4A-302	113
4A-303	94.7
4A-304	112
4A-305	69.6
4A-306	71.3
4A-307	68.8
4A-308	97.2
4A-309	131
4A-310	75.4
4A-311	68.8
4A-332	324
4A-333	350
4A-334	296
4A-335	286
4A-336	309
4A-337	218
4A-338	222
4A-339	284
4A-340	41.8
4A-341	65.3
4A-342	538
4A-343	513
4A-344	427
4A-345	54.4
4A-346	56.1
4A-347	50.2

4A-348	47.8
4A-349	142
同型對照	33.4

【0381】 **表 19** 顯示本揭示案之某些抗 MS4A4A 抗體與過表現重組人類 MS4A4A 之 U937 細胞之結合。使用 5 μg/ml 濃度之抗 MS4A4A 抗體實施該等實驗且藉由流式細胞術對細胞結合進行分析。在此分析中，僅經二級抗體染色之細胞之 MFI 值為大約 200。

表 19

抗體	MFI
4A-21	18779
4A-332	8821
4A-350	11581
4A-351	12175
4A-358	12107
4A-360	10277
4A-362	10023
4A-369	10079
4A-373	11874
4A-376	16664
4A-352	10955
4A-353	10363
4A-354	13682
4A-355	13418
4A-356	11974
4A-377	12243
4A-378	9913
4A-379	10567
4A-380	11809
4A-381	12588
4A-202	31745
4A-302	24450
4A-312	17715
4A-313	41794
4A-314	15289

實例 8：抗 MS4A4A 抗體調節原代人類骨髓樣細胞中之 TREM2 蛋白

【0382】 已報導，MS4A 基因座中之 SNP 影響人類中之可溶性 TREM2 (sTREM2)水準、通常 TREM2 路徑及阿茲海默氏病易感性。阿茲海默氏病保護

性 MS4A4A 等位基因與腦脊髓液中之 sTREM2 水準增加相關。總而言之，該等路徑可在阿茲海默氏病或其他神經退化性疾病之預防中起作用。另外，利用市售抗 MS4A4A 抗體處理培養之人類巨噬細胞降低 sTREM2 水準(Piccio 等人，Acta Neuropathol 2016, 131:925-933)。為檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體調節巨噬細胞中之 sTREM2 及漿膜/細胞表面 TREM2 (mTREM2)水準之效應，實施以下研究。

【0383】 將原代人類巨噬細胞平鋪於 96 孔板中並利用抗 MS4A4A 抗體組(10 μg/ml)於完全 RPMI 中進行處理。在培育 48 小時後，收集上清液且使用 Meso Scale Discovery (MSD)測定 sTREM2 水準。簡言之，在 4℃下使 MSD 板(目錄號 L15XA-3)之孔與 1 μg/ml 之捕獲抗體以 500 RPM 於定軌振盪器上一起培育隔夜。洗滌各孔，且接著在 20℃下於結合緩衝液(於 PBS 中之 1%熱不活化高等級 BSA)中以 500 RPM 於定軌振盪器上封閉 1 小時。於結合緩衝液中製備標準品(重組人類 Trem2 Fc 1828-T2 (R&D Systems))及適當濃度之未知樣品，添加至孔中，接著在 20℃下以 500 RPM 於定軌振盪器上培育 1 小時。洗滌各孔，且接著在 20℃下與 100 ng/ml 之二級抗體(生物素化山羊抗人類 TREM2 (R&D Systems 目錄號 BAF1828))一起以 500 RPM 於定軌振盪器上培育 1 小時。洗滌各孔，且接著與於結合緩衝液中之 0.2 μg/ml 偵測試劑(磺基標籤-鏈黴抗生物素蛋白；MSD 目錄號 R32AD)一起培育。接著洗滌各孔，將 150 μl 讀取緩衝液(1×，MSD)添加至每一孔，且在 Sector 成像儀上讀板。

【0384】 單獨地，收集抗 MS4A4A 抗體處理之細胞(上文)，且使用結合至別藻藍蛋白或類似螢光團之抗 TREM2 抗體(Alector)進行流式細胞術以測定 mTREM2 水準。

【0385】 如**表 20** 中所示，抗 MS4A4A 抗體使自各個供體獲得的所培養人類原代巨噬細胞上清液中之 sTREM2 水準增加。本文所闡述之結果顯示，本揭示

案之抗 MS4A4A 抗體增加或上調人類原代巨噬細胞上清液中之 sTREM2 水準。**表 20** 中所報告之數字係相對於使用同型對照抗體獲得之彼等數字(其設置為 100)。

表 20

抗體	供體		
	686	687	688
4A-202	249.7	208.9	431.2
4A-214	142.8	168.3	137.7
4A-18	151.2	152.4	181.0
4A-21	340.0	230.4	489.7
huIgG1	100	100	100

【0386】 如下**表 21** 中所示，抗 MS4A4A 抗體使自各個供體獲得的所培養人類原代巨噬細胞上之漿膜/細胞表面 TREM2 (mTREM2)水準增加。該等結果與如上**表 20** 中所示之在該等細胞之上清液中所觀察到的 sTREM2 之相應增加一致。**表 21** 中所報告之數字係相對於使用同型對照抗體獲得之彼等數字(其設置為 100)。

表 21

抗體	供體		
	695	696	697
4A-202	319.2	374.5	373.2
4A-214	178.3	124.6	65.7
4A-18	273.0	286.1	313.6
4A-21	209.1	356.4	546.1
hIgG1	100.0	100.0	100.0

【0387】 該等數據顯示，利用本發明之抗 MS4A4A 抗體處理人類原代巨噬細胞增加該等骨髓樣譜系細胞中之 sTREM2 及 mTREM2 水準二者。該等結果與先前報導相反，該先前報導顯示市售抗 MS4A4A 抗體 5C12 降低所培養人類巨噬細胞之上清液中之 sTREM2 水準(Deming 等人，上文文獻)。

【0388】 使用經製備以具有低內毒素水準之抗 MS4A4A 抗體重複上述檢查抗 MS4A4A 抗體對可溶性及膜 TREM2 之效應之實驗。在培養上清液中所量測之

sTREM2 水準示於下**表 22** 中。當高度純化且基本上不含內毒素時，本揭示案之大多數抗 MS4A4A 抗體在不同程度上誘導 sTREM2 水準之增加。市售抗 MS4A4A 抗體 3F2、4H2 及 5C12 亦使 sTREM2 水準增加，但程度較低。該等結果與先前公佈之資料相反，該等先前公佈之資料顯示該等市售抗 MS4A4A 抗體降低培養物中之 sTREM2 水準；此有可能係由於市售製劑中所存在之污染性內毒素、雜質及聚集體所致。**表 22** 中之數據顯示以 ng/ml 表示之 sTREM2 水準，且其針對同型對照抗體所觀察到之水準進行正規化。

【0389】 在抗 MS4A4A 抗體處理後，所觀察到的 sTREM2 之增加與膜結合 TREM2 (mTREM2)水準之增加平行(下**表 23**)。儘管供體反應有所不同，但大多數抗 MS4A4A 抗體使所測試之三個供體中之 2 者或 3 者之 mTREM2 水準增加。當與市售抗 MS4A4A 抗體(3F2、4H2 及 5C12)相比時，本揭示案中之多種抗體展示等效或更優活性。下**表 23** 中所示之水準係以如藉由流式細胞術所測定之平均螢光強度表示，且針對使用同型對照抗體所觀察到之強度進行正規化。

表 22

	供體		
抗體	**753**	**754**	**755**
4A-202	50.5	15.1	16.1
4A-18	54.9	-2.4	-0.3
4A-21	108.3	36.5	65.5
4A-25	21.5	12.0	33.8
4A-214	43.9	15.1	28.5
3F2	14.1	5.0	17.4
4H2	-1.0	7.5	-5.1
5C12	-0.4	5.5	35.2

表 23

	TREM2 MFI，相對於對照之差量		
抗體	**供體 753**	**供體 754**	**供體 755**
4A-202	5258	1171	6591
4A-18	3531	-76	4289
4A-21	5585	2097	6334
4A-25	687	888	2528

	TREM2 MFI，相對於對照之差量		
抗體	**供體 753**	**供體 754**	**供體 755**
4A-214	6017	1774	6009
3F2	2176	103	2423
4H2	1625	207	2444
5C12	926	499	1803

【0390】 由於遺傳學研究已將阿茲海默氏病保護性 MS4A4A 等位基因與阿茲海默氏病患者中之 sTREM2 水準增加相關聯，故該等結果表明，抗 MS4A4A 抗體藉由調節(亦即增加) TREM2 活性及功能有效治療阿茲海默氏病及其他神經退化性病症。

【0391】 亦測定本揭示案之人類化抗 MS4A4A 抗體對 sTREM2 及膜結合 TREM2 (mTREM2)之效應。為檢查此效應，將來自兩名供體之人類原代巨噬細胞用本揭示案之抗 MS4A4A 抗體處理 48 小時。收集培養上清液且使用 Mesoscale Discovery 分析對可溶性 TREM2 之水準進行分析。在用結合有螢光團之抗 TREM2 抗體染色後，藉由流式細胞術在單獨處理之細胞中量測細胞表面 TREM2。使用 Mesoscale Discovery 系統(MSD, Rockville, MD, USA)量測巨噬細胞之培養上清液中之可溶性 TREM2。

【0392】 下**表 24** 顯示抗 MS4A4A 抗體對可溶性 TREM2 水準變化之效應之結果。在**表 24** 中，可溶性 TREM2 水準係以 ng/ml 列示。如**表 24** 中所示，本揭示案之大多數抗 MS4A4A 抗體使人類原代巨噬細胞中之可溶性 TREM2 水準增加。與本揭示案之許多抗 MS4A4A 抗體所觀察到之結果相比，市售抗 MS4A4A 抗體 5C12、4H2 及 3F2 未顯示出可溶性 TREM2 水準之任何顯著程度的增加，且 5C12、4H2 及 3F2 之效應與同型對照相當。

表 24

抗體	供體 888	供體 904
hIgG1 同型	24.1	25.0
4A-202	46.5	38.4
4A-21	47.2	39.7

4A-25	41.3	41.2
4A-302	49.3	41.3
4A-312	41.4	36.2
4A-313	53.7	40.4
4A-314	47.9	37.2
4A-332	44.6	37.3
4A-350	51.4	44.0
4A-351	45.4	42.2
4A-352	41.2	41.0
4A-353	32.3	34.7
4A-354	41.4	38.0
4A-355	35.5	23.2
4A-356	40.4	38.0
4A-358	55.0	45.8
4A-360	45.3	38.4
4A-362	56.0	45.7
4A-369	54.4	41.6
4A-373	54.2	44.5
4A-376	54.2	51.1
4A-377	34.4	37.0
4A-378	32.7	35.1
4A-379	31.9	31.2
4A-380	38.1	33.0
4A-381	33.7	33.1
4A-382	26.9	31.3
4A-383	29.0	30.5
4A-384	23.2	24.1
4A-385	27.4	27.2
4A-386	25.4	28.3
4A-387	26.0	30.6
4A-388	28.7	31.1
4A-390	26.8	31.5
mIgG1 同型	25.9	28.8
5C12	29.7	30.0
4H2	28.9	30.6
3F2	29.4	28.8

【0393】 下**表 25** 顯示抗 MS4A4A 抗體對細胞表面(例如膜) TREM2 水準變化之效應之結果。在**表 25** 中，細胞表面 TREM2 水準係以如在流式細胞術程序中所量測之平均螢光強度(MFI)示出。如**表 25** 中所示，本發明之大多數抗 MS4A4A 抗體使人類原代巨噬細胞中之細胞表面 TREM2 水準增加。與本揭示案之許多抗

MS4A4A 抗體所觀察到之結果相比，市售抗 MS4A4A 抗體 5C12、4H2 及 3F2 未顯示出細胞表面 TREM2 水準之任何顯著程度的增加，且 5C12、4H2 及 3F2 之效應與同型對照相當。

表 25

抗體	供體 888	供體 904
hIgG1 同型	2566.5	2637.5
4A-202	4045.5	4100
4A-21	3329	3325
4A-25	2967.5	3191
4A-302	5336	4741.5
4A-312	5492	4672
4A-313	3645.5	3345.5
4A-314	4335	4070
4A-332	3257	3061
4A-350	3552	3192.5
4A-351	3464	3235.5
4A-352	3247.5	3227.5
4A-353	2835	3133
4A-354	2940	3092.5
4A-355	3319	3891.5
4A-356	2971.5	3328.5
4A-358	3659	3273.5
4A-360	3421.5	3154.5
4A-362	3759.5	3240
4A-369	3558.5	3256
4A-373	3430	3313
4A-376	3521	3398.5
4A-377	3376.5	3553.5
4A-378	3920.5	3804.5
4A-379	3847.5	3745
4A-380	4070	3754
4A-381	4070.5	3952.5
4A-382	2618.5	2621.5
4A-383	2611.5	2812.5
4A-384	2524.5	2601
4A-385	2576.5	2560.5
4A-386	2546	2614
4A-387	2534	2601
4A-388	2589.5	2624.5
4A-390	2561	2639.5

mIgG1 同型	2459.5	2690.5
5C12	2596	2683.5
4H2	2611.5	2780
3F2	2629	2629.5

【0394】 如**表 24** 及**表 25** 中所示，在用本揭示案之抗 MS4A4A 抗體處理後，膜 TREM2 水準及可溶性 TREM2 水準二者均上調。市售抗 MS4A4A 抗體 5C12、4H2 及 3F2 不以任何顯著程度誘導 TREM2 表現。

實例 9：抗 MS4A4A 抗體對巨噬細胞表面標記物之效應

【0395】 如下檢查抗 MS4A4A 抗體對各種 M1 及 M2 巨噬細胞表面標記物之效應。於完全 RPMI1640 中利用各種抗 MS4A4A 抗體(10 μg/ml)將人類原代巨噬細胞處理 48 小時。接著收穫該等細胞且使用對 M1 標記物(CD16、MHC II 類、CD86)、M2 標記物(CD200R、Dectin-1、CD163)及泛巨噬細胞標記物 CD14 具有特異性之抗體進行流式細胞術。

【0396】 該等研究之結果示於下**表 26** 中。藉由流式細胞術對細胞表面標記物表現水準進行分析且針對在利用同型對照抗體處理之細胞中所獲得之水準(其設置為 100%)進行正規化。某些 M1 標記物(包括 CD86 及 MHC-II)之細胞表面表現未因抗 MS4A4A 抗體處理而改變或其僅受輕微影響。相比之下，某些 M2 標記物(包括 CD200R、CD163 及 Dectin-1)之細胞表面表現因抗 MS4A4A 抗體處理而顯著降低。

表 26

抗體	CD200R (M2)	CD14 (泛)	Dectin-1 (M2)	CD16 (M1)	CD163 (M2)	MHC-II (M1)	CD86 (M1)
huIgG1	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
4A-202	35.2	60.2	47.3	171.0	39.1	73.6	121.8
4A-214	89.5	98.1	108.3	106.5	112.8	144.2	131.6
4A-18	29.0	56.6	46.6	239.3	33.6	45.6	112.3
4A-21	67.9	39.4	22.9	75.5	65.0	81.3	177.0

【0397】 總而言之，該等結果指示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體影響巨噬細

胞極化，從而影響細胞遠離 M2 表型。該等結果表明，在 CNS 內，抗 MS4A4A 抗體治療可在神經退化性疾病及病症之背景中藉由增強、提高或恢復小神經膠質細胞之神經保護性功能而提供對小神經膠質細胞活性之有益增強。由於健康條件下之穩態小神經膠質細胞表現更多之 M2 標記物(諸如 CD200R、CD163 及 CD115)，因此該等結果表明，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體將小神經膠質細胞之生理狀態有效地改變成更具保護性之表型，包括改變成更具促炎性或活化狀態。由於阿茲海默氏病小鼠模型及人類阿茲海默氏病中之疾病相關之小神經膠質細胞(DAM)處於促炎性或活化狀態(此在阿茲海默氏病中視為有益的)，因此本揭示案之抗 MS4A4A 抗體可用於治療阿茲海默氏病及其他神經退化性病症。

實例 10：抗 MS4A4A 抗體增加骨橋蛋白及凝溶膠蛋白之表現

【0398】　已鑑別出與 MS4A 基因簇相關之阿茲海默氏病相關遺傳變異體(SNP)。彼等變異等位基因中之一者係 rs1582763，其與 CSF sTREM2 水準升高以及阿茲海默氏病風險降低及發病年齡延遲相關。(Deming 等人，2018, bioRxiv, doi: dx doi org / 10.1101/352179)。rs1582763 等位基因使血液中之 MS4A4A mRNA 水準降低。該等發現表明，rs1582763 等位基因藉由降低 MS4A4A 水準而起保護性作用，潛在性地降低阿茲海默氏病風險或嚴重程度。

【0399】　顯示此保護性等位基因在人類巨噬細胞中之效應之 RNA 表現譜係源自已公佈之 RNA 表現數據。與顯示表現增加之其他標記物(未示出)相比，如藉由倍數變化(「FC」)及 p 值所指示，SPP1 (骨橋蛋白)及 GSN (凝溶膠蛋白)之 mRNA 顯示最為顯著之表現增加(參見**表 27** 中「rs1582763」下方之欄且在下**表 28** 中重複)。該等數據指示，SPP1 及 GSN 係與 rs158273 等位基因相關之保護性生物學活性之藥效學標記物。

【0400】　測試親代 MS4A4A 抗體表型模擬保護性等位基因之能力。利用如**表 27** 及**表 28** 中所指示之抗 MS4A4A 抗體將人類 PBMC 源性巨噬細胞處理 24 小時

(高達三次重複)。提取 RNA 並製備 RNA 文庫且測序，之後進行基因體圖譜分析及定量。結果指示，就增加 SPP1 及 GSN 之表現而言，所有所指示之親代抗 MS4A4A 抗體(4A-220 除外)均表型模擬保護性 rs1582763 等位基因(**表 27** 及**表 28**)。該等結果表明，與保護性等位基因類似，有效增加 SPP1 及 GSN 之表現的本揭示案之 MS4A4A 抗體在降低阿茲海默氏病風險及/或嚴重程度方面具有生物學活性。

表 27

	rs1582763		4A-18		4A-18+4A-21		4A-25		4A-214	
基因	FC	p	FC	p	FC	p	FC	p	FC	p
SPP1	0.82	4.E-06	0.73	1.E-08	0.25	4.E-02	0.37	3.E-03	0.29	1.E-02
GSN	0.34	6.E-06	1.28	1.E-17	0.85	2.E-09	0.65	3.E-06	0.56	8.E-06

表 28

	rs1582763		4A-220		4A-21		4A-202	
基因	FC	p	FC	p	FC	p	FC	p
SPP1	0.82	4.E-06	-0.13	3.E-01	0.56	7.E-06	0.49	2.E-03
GSN	0.34	6.E-06	-0.11	4.E-01	0.94	5.E-11	0.82	2.E-06

實例 11：利用抗 MS4A4A 抗體衍生並刺激 iPSC 源性小神經膠質細胞

【0401】　經由引入與幹細胞相關之轉錄因子混合物，可將任何組織起源之成人細胞轉化成誘導型多潛能幹細胞(iPSC) (在 https://www(dot)cell(dot)com/iPSC 中深入綜述)。iPSC 可無限期維持，且在給予適當生長因子時，可驅動其分化成各種成熟細胞類型。自 iPSC 衍生神經元之方法早已確立(Salimi 等人，Mol. Bio. Rep. 2014; 41: 1717-1721；Engle 等人，Neuron 2018; 100: 783-797)。最近，iPSC 已用於衍生星狀細胞(Julia 等人，Stem Cell Report 2017；9:600-614)及小神經膠質細胞(於 Pocock 及 Piers，Nat. Rev. Neurosci. 2018; 19: 445-452 中綜述)。該等培養系統容許在受控環境中研究該等細胞之生物學及功能，否則可能無法實現。此外，可藉由各種方法(諸如藉由 CRISPR 基因編輯)對 iPSC 進行遺傳操縱，以容許進一步剖析該等細胞類型中所關注基因之功能相關性。

【0402】 在自 iPSC 衍生後，在活體外單獨培養小神經膠質細胞，使其經受本揭示案中之抗 MS4A4A 抗體之刺激。在刺激後，藉由對細胞內 ATP 水準進行定量來評價細胞存活率。如上文所闡述量測對細胞表面 TREM2 表現變化或對可溶性 TREM2 水準變化之效應。使用諸如 ELISA、Mesoscale Discovery 分析(MSD, Rockville, MD, USA)、Legendplex (BioLegend, San Diego, CA, USA)或 CBA (BD Biosciences, San Jose, CA, USA)等方法，針對各種細胞介素及趨化介素之表現或水準因抗 MS4A4A 抗體處理而發生的變化對來自該等培養物之上清液進行分析。使用包括流式細胞術、西方墨點法(western blotting)、固定及即時成像以及 RNAseq 分析在內之各種方法對該等 iPSC-小神經膠質細胞因抗 MS4A4A 抗體處理而發生的吞噬能力、自體吞噬率、表面標記物表現及基因表現譜之變化進行量測，且與自經抗 MS4A4A 抗體處理之單核球源性巨噬細胞所獲得的變化進行比較。

實例 12：抗 MS4A4A 抗體對巨噬細胞表面標記物之效應

【0403】 CNS 及外周器官二者中之骨髓樣細胞在其表型及功能上具有固有之可塑性。此可由活體外巨噬細胞來建模，可將巨噬細胞劃分成 M1 及 M2 型巨噬細胞，其顯示不同的吞噬及發炎性潛力、表型及活性。在外周器官中，認為與 M1 表型相關之巨噬細胞更具促發炎性及抗微生物性，而 M2 樣巨噬細胞則更具穩態性及抗發炎性。在 CNS 內，處於穩態條件下之小神經膠質細胞亦表現 M2 標記物，諸如 CD200R、CD163，此表明此細胞類型具有調控功能。在活體外 M2 巨噬細胞中，MS4A4A 表現升高。

【0404】 如下檢查抗 MS4A4A 抗體對各種 M1 及 M2 巨噬細胞表面標記物之效應。於完全 RPMI1640 中利用各種抗 MS4A4A 抗體(例如 10 μg/ml)將人類原代巨噬細胞處理 48 小時。接著收穫該等細胞且使用對 M1 標記物(諸如 CD16、MHC II 類、CD86)、M2 標記物(諸如 CD200R、Dectin-1、CD163)及泛巨噬細胞標記物

(包括 CD14 及其他)具有特異性之抗體進行流式細胞術。

實例 13：抗 MS4A4A 抗體之動力學表徵

【0405】 如下由 Carterra (South San Francisco, CA)使用專利性陣列表面電漿子共振(SPR)儀器(MX-96)對經純化抗體與 MS4A4A ECL1 及 ECL2 肽之結合動力學實施表徵。使用連續流動微量點樣器(CFM)將抗體印刷至 CMD500D 晶片(Xantec 編號 SPMX CMD500D 批號 SC CMD500D0117.a Exp. 31.12.18)上。首先，利用 100 mM MES pH 5.5、100 µL EDC (133 mM 最終)、100 µL S-NHS (33.3 mM 最終)使晶片活化 7 分鐘。注射一平面之抗小鼠 IgG-Fc (Jackson ImmunoResearch 目錄號 115-005-071)達 15 分鐘以建立 10000-12000 RU 之表面密度，之後利用 1 M 乙醇胺(pH 8.5)使晶片表面去活化 10 分鐘。將所討論之抗 MS4A4A 抗體以 2:1 用 HBS-EP+緩衝液(Teknova 目錄號 H8022)稀釋，且接著自相同樣品溶液以 20 分鐘及 5 分鐘印刷進行一式兩份印刷。將對照抗體稀釋至 20 µg/ml 以供印刷。

【0406】 為實施動力學分析，於含有 1 mg/ml BSA 之 HBS-EP+緩衝液中製備所討論之肽，其最終分析濃度為 2000 nM、400 nM、80 nM、16 nm 及 3.2 nM。接著將該等肽在晶片上注射 5 分鐘，之後在非再生動力學系列中以 8 uL/秒進行 7 分鐘解離期。對每一抗 MS4A4A 抗體進行雙重量測以確保再現性。

實例 14：MS4A4A 抗體對暫態及天然表現細胞株之親和力量測

【0407】 評估經純化之抗 MS4A4A 抗體與各種 MS4A4A 表現細胞株之結合親和力。該等表現細胞包括如上文實例 8 中所闡述之轉染細胞，以及內源性地表現 MS4A4A 之骨髓樣細胞株及原代細胞。所測試之抗 MS4A4A 抗體係自雜交瘤上清液純化之小鼠 IgG 或在 Expi293 細胞中重組產生之人類 IgG1 Fc 嵌合體。如下測定與細胞之親和結合。簡言之，收穫細胞，洗滌，且用 Aqua Live/Dead 標記以用於活力辨別。在用 PBS 洗滌後，於 96 孔 U 形底板中每孔等分 2×10^5 個細胞且使其與 50 µL 各種濃度(自 10 µg/mL 開始 3 倍稀釋)之經純化之抗 MS4A4A

抗體一起於 FACS 緩衝液(PBS + 2% FBS + 1 mM EDTA)中培育。在初次培育後，經由離心去除上清液，用 150 μL 冰冷 FACS 緩衝液洗滌 2 次，且與適當二級抗體一起在冰上培育 30 分鐘。在二級抗體培育後，用冰冷 FACS 緩衝液將細胞再洗滌 2 次且重新懸浮於 200 μL 最終體積之 FACS 緩衝液中。在 FACSCanto 系統(BD Biosciences)上實施流式細胞術分析。使用中值螢光強度來分析結合數據且在 Prism 中擬合曲線(非線性回歸：四參數 log 抑制劑對劑量反應)以確定 EC50 值。

實例 15：下調 MS4A4A 蛋白

【0408】 評估抗 MS4A4A 抗體降低各種細胞株及原代細胞中 MS4A4A 之細胞表面及總細胞蛋白質水準之能力。任一區室中 MS4A4A 蛋白之減少指示細胞中 MS4A4A 活性之降低。

【0409】 使細胞與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體一起培育不同時間段且接著藉由 FACS (細胞表面)或西方墨點(總細胞蛋白質水準)分析與細胞締合之剩餘 MS4A4A 蛋白之水準。對於 FACS 分析，利用直接別藻藍蛋白(APC)結合之非競爭性抗體偵測剩餘 MS4A4A。對於西方墨點偵測，藉由添加 50 μL 溶解緩衝液(RIPA 溶解緩衝液(ThermoFischerScientific 目錄號 89900) + 1:100 HALT 蛋白酶抑制劑混合劑(ThermoFischerScientific 目錄號 87786))使細胞溶解，且藉由以 14,000×g 離心 15 分鐘清除不溶性碎片。利用二辛可寧酸(bicinchoninic acid, BCA)試劑分析可溶性部分以進行蛋白定量。將來自每一樣品之等量蛋白質載入於 4-12% Bis-Tris Plus 聚丙烯醯胺凝膠(ThermoFisher Scientific NW04120)上且進行電泳分離，之後使用 iBlot2 (ThermoFisher Scientific IM21001)及 Transfer Stacks (ThermoFisher Scientific IB24002)將凝膠中之蛋白質轉移至聚二氟亞乙烯(PVDF)膜上。將膜用 1%牛血清白蛋白或 5%脫脂乳封閉以防止非特異性結合。接著使該膜與內部或市售偵測抗體一起培育，洗滌，且與 HRP 結合之二級抗體(兔，

Abcam 編號 205718；小鼠，Abcam 編號 205719)一起培育。藉由利用 SuperSignal West Pico Plus 化學發光受質(ThermoFisher Scientific 編號 34577)顯影使結合可視化且利用 iBright FL1000 (ThermoFisher Scientific A32752)或其他相容性系統進行數位記錄。

【0410】 MS4A4A 蛋白水準之下調亦可藉由使用熟習此項技術者已知且可獲得之方法下調 MS4A4A 核酸表現或水準來實現，例如藉由使用反義方法、基因療法等。

實例 16：利用衰老、癲癇發作、脊髓損傷、視網膜營養不良、額顳葉失智症及阿茲海默氏病之動物模型表徵抗 MS4A4A 抗體之活性

【0411】 亦可在衰老、癲癇發作、脊髓損傷、視網膜營養不良、額顳葉失智症及阿茲海默氏病之動物模型中測試抗 MS4A4A 抗體之治療效用，如先前所闡述(例如 Beattie, MS 等人，(2002) Neuron 36, 375-386；Volosin, M 等人，(2006) J. Neurosci. 26, 7756-7766；Nykjaer, A 等人，(2005) Curr. Opin. Neurobiol. 15, 49-57；Jansen, P 等人，(2007) Nat. Neurosci. 10, 1449-1457；Volosin, M 等人，(2008) J. Neurosci. 28, 9870-9879；Fahnestock, M 等人，(2001) Mol. Cell Neurosci. 18, 210-220；Nakamura, K 等人，(2007) Cell Death. Differ. 14, 1552-1554；Yune, T 等人，(2007) Brain Res. 1183, 32-42；Wei, Y 等人，(2007) Neurosci. Lett. 429, 169-174；Provenzano, MJ 等人，(2008) Laryngoscope 118, 87-93；Nykjaer, A 等人，(2004) Nature 427, 843-848；Harrington, AW 等人，(2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101, 6226-6230；Teng, HK 等人，(2005) J. Neurosci. 25, 5455-5463；Jansen, P 等人，(2007) Nat. Neurosci. 10, 1449-1457；Volosin, M 等人，(2008) J. Neurosci. 28, 9870-9879；Fan, YJ 等人，(2008) Eur. J. Neurosci. 27, 2380-2390；Al-Shawi, R 等人，(2008) Eur. J. Neurosci. 27, 2103-2114；及 Yano, H 等人，(2009) J. Neurosci. 29, 14790-14802)。

實例 17：利用腫瘤學動物模型表徵抗 MS4A4A 抗體之效應

【0412】　骨髓樣細胞代表存在於大多數實體腫瘤中之免疫細胞之主要組分。其在腫瘤生物學中之作用依賴於環境，雖然此等細胞有可能在腫瘤之根除中起關鍵作用，但其最常被宿主腫瘤選擇以協助提供促腫瘤表型。此主要經由使骨髓樣細胞向 M2 表型極化來達成，該表型通常具有免疫抑制性且因此阻斷免疫系統根除腫瘤。經由使骨髓樣細胞再極化，抗 MS4A4A 抗體可逆轉此免疫抑制表型且促進抗腫瘤免疫反應。

【0413】　存在多種動物腫瘤模型。相關動物模型之實例包括人類化小鼠模型，其中小鼠免疫系統遺傳性缺失，以 NSG 小鼠(Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine)為代表。該等小鼠充當人類免疫細胞之接受性宿主，導致人類適應性及先天性免疫細胞之植入。接著向該等動物接種腫瘤細胞，通常在側腹上之皮膚下。隨時間推移之腫瘤大小代表腫瘤細胞之生長與宿主免疫系統對其之根除之間的平衡。在整個時程中，動物經抗 MS4A4A 抗體治療，在與經同型治療之動物相比時，該治療改變腫瘤進展。在治療期結束時，提取腫瘤且使其經受各種分析以測定抗 MS4A4A 抗體對腫瘤細胞及浸潤性免疫細胞之效應。可將腫瘤切片，裝至載玻片上且在顯微鏡下分析組織學變化。可藉由 RT-PCR、RNASeq 或微陣列對 mRNA 進行分析以測定基因表現之變化。可製備腫瘤及浸潤性免疫細胞之單細胞懸浮液，用針對各種細胞表面標記物之抗體染色且藉由流式細胞術進行分析，以描繪尤其諸如巨噬細胞及 T 細胞等免疫細胞中之細胞表面表型之變化。在該等分析中之任一者中所觀察到的源自抗 MS4A4A 處理之變化將指示該等抗體具有免疫調節功能。

實例 18：抗 MS4A4A 抗體對 TREM2 轉錄及 mRNA 之效應

【0414】　如下評估抗 MS4A4A 抗體對 TREM2 轉錄水準及 mRNA 之效應。利用各種濃度之本揭示案之抗 MS4A4A 抗體將經培養細胞處理不同時間段。之後，

接著使用熟習此項技術者已知用於量測及/或定量 mRNA 水準之標準方法測定細胞內 TREM2 mRNA 水準之變化。

實例 19：抗 MS4A4A 抗體對 TREM2 再循環及降解之效應

【0415】 為更充分地理解抗 MS4A4A 抗體對 sTREM2 及 mTREM2 水準增加之效應，實施以下研究以檢查 TREM2 再循環及/或降解。在該等研究中，使用環己醯亞胺處理細胞以防止與抗 MS4A4A 抗體處理相關之進一步的新的 TREM2 合成。此項技術中已知之各種方法可用於檢查與經抗 MS4A4A 抗體處理之細胞相比對照細胞中 TREM2 之再循環及降解。

實例 20：其他抗 MS4A4A 抗體

【0416】 如上文實例 1 中所闡述，使兩種其他抗 MS4A4A 抗體人類化且自親代抗體 4A-21 親和力成熟，從而產生抗 MS4A4A 抗體 4A-450 及抗 MS4A4A 抗體 4A-419。該等抗體中之每一者之可變重鏈及可變輕鏈序列示於下**表 29** 中，其中其相應 CDR (根據 Kabat)加下劃線。重鏈 CDR 序列示於**表 30** 中；輕鏈 CDR 序列示於**表 31** 中。

表 29

抗體	**可變重鏈**	**SEQ ID NO:**	**可變輕鏈**	**SEQ ID NO:**
4A-450	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYAFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMADYWGQGTLVTVSS	304	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSAGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	305

抗體	可變重鏈	SEQ ID NO:	可變輕鏈	SEQ ID NO:
4A-419	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYRFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAQGFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMADYWGQGTLVTVSS	306	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSAGKTYLSWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGGGTKVEIK	307

表 30

抗體	CDR-H1	SEQ ID NO:	CDR-H2	SEQ ID NO:	CDR-H3	SEQ ID NO:
4A-450	SYGLS	308	WINTYSGVPTYAQGFTG	309	TMADY	310
4A-419	SYGLS	311	WINTYSGVPTYAQGFKG	312	TMADY	313

表 31

抗體	CDR-L1	SEQ ID NO:	CDR-L2	SEQ ID NO:	CDR-L3	SEQ ID NO:
4A-450	KSSRSLLYSAGKTYLS	314	LVSKLDS	315	WQGIDFHQT	316
4A-419	KSSRSLLYSAGKTYLS	317	LVSKLDS	318	WQGIDFHQT	319

實例 21：抗 MS4A4A 抗體在活體內對 sTREM 水準之效應

【0417】 為檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內對血清及腦脊髓液(CSF)中之 sTREM 水準之效應，實施以下研究。

【0418】 藉由靜脈內輸注向食蟹猴投與 80 mg/ml 單一劑量之抗 MS4A4A 抗體 4A-202 或同型對照(huIgG1)。在投藥前、投與抗體後 0.5、4、10、24、48、96、192、312、480 及 648 小時自動物收集血清樣品；在投藥前、投與抗體後 48、

96、192 及 336 小時自動物收集 CSF 樣品。

【0419】 如下量測血清及 CSF 中之 sTREM 水準。利用於 PBS 中之捕獲抗體將單斑點 Meso Scale Discovery (MSD)板(Rockville, MD)在 4℃下包被隔夜。將猴血清及 CSF 樣品(以及猴 TREM2-Fc 標準品)稀釋於結合緩衝液中且在室溫下添加至孔中 1 小時。將生物素化之山羊抗人類 TREM2 多株抗體(R&D Systems)以 1:2,000 稀釋度添加於結合緩衝液中且在室溫下培育 1 小時，之後利用磺基標籤鏈黴抗生物素蛋白(MSD)進行偵測。將 150 μl 1×讀取緩衝液添加至板，且接著在 Sector 成像儀(MSD)上對板進行分析。

【0420】 在血清中，在投與抗 MS4A4A 抗體 4A-202 後，sTREM2 水準自基線增加至為大約 1.5 倍(自基線增加大約 50%) (**圖 10A 至圖 10B**)。在食蟹猴中單一劑量之抗 MS4A4A 抗體 4A-202 後，血清 sTREM2 水準保持升高(高於基線水準)達至少 480 小時(20 天)。

【0421】 在 CSF 中，在投與抗 MS4A4A 抗體 4A-202 後，sTREM2 水準自基線增加至為大約 2 至 4 倍(自基線增加大約 300%) (**圖 11A 至圖 11B**)。在食蟹猴中單一劑量之抗 MS4A4A 抗體 4A-202 後，CSF sTREM2 水準保持升高(高於基線水準)達至少 96 小時(4 天)。

【0422】 該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內有效地增加血清及 CSF 中之 sTREM2 水準。

實例 22：抗 MS4A4A 抗體與過表現重組 MS4A4A 之 U937 細胞之結合

【0423】 評估本揭示案之抗 MS4A4A 抗體與表現人類重組 MS4A4A 之 U937 細胞(該等細胞之產生闡述於上文中)之結合親和力。如下測定抗 MS4A4A 抗體與該等細胞之結合親和力。簡言之，收穫表現重組人類 MS4A4A 之 U937 細胞，洗滌，且用 Aqua Live/Dead 標記以用於活力辨別。在用 PBS 洗滌細胞後，於 96 孔 U 形底板中每孔等分 2×10^4 個細胞且使其與 50 μL 各種濃度之經純化之抗

MS4A4A 抗體一起於 FACS 緩衝液(PBS + 2% FBS + 1 mM EDTA)中培育。在此初次培育後，經由離心去除上清液，用 150 μL 冰冷 FACS 緩衝液將細胞洗滌 2 次，且接著與適當二級抗體一起在冰上培育 15 分鐘。在二級抗體培育後，用冰冷 FACS 緩衝液將細胞再洗滌 2 次且重新懸浮於 200 μL 最終體積之 FACS 緩衝液中。接著使用 FACSCanto 系統(BD Biosciences)實施流式細胞術分析。結合數據表示為平均螢光強度(MFI)。使用基於 Kuek 等人，2016, Immunology and Cell Biology. 94:11-23 之以下方程式(或可使用類似 4 參數擬合)，在 Prism (Graphpad) 軟體上分析藉由流式細胞儀所量測之 MFI 值：

Y=((F 最大-B)/(n*((C/6.02e23)/(V*1e-6)))*[[(aptKD+X+n*((C/6.02e23)/(V*1e-6)))-SQRT{((aptKD+X+n*((C/6.02e23)/(V*1e-6)))^2)-4*(n*((C/6.02e23)/(V*1e-6))*X)}]/2]+B)

【0424】　在該等分析中，以下值根據實驗條件而受到限制：C=每孔之細胞數量(20,000)；V =以微升計之染色總體積；n =細胞表面上之受體數量，估計為每個細胞 100,000 個受體。該等結合研究之結果示於**圖 12** 中。

【0425】　如**圖 12** 中所示，抗 MS4A4A 抗體 4A-313 WT huIgG1 展示大約 2.8e-10 之與在 U937 細胞上表現之重組人類 MS4A4A 之結合親和力，而抗 MS4A4A 抗體 4A-450 WT huIgG1 在此分析中展示 3.8e-09 之結合親和力。

實例 23：MS4A4A 過表現細胞株之產生

【0426】　鑒於產生穩定轉染之表現重組人類 MS4A4A 之 HEK293 細胞株的困難性，檢查其他 DNA 載體及細胞株以確定其對於表現重組人類 MS4A4A 是否將更相容。為進行穩定轉染，將 MS4A4A 編碼序列引入至表現載體 pD2533-G418 或 pD3539-puro (Atum, Newark, CA, USA)中。

【0427】　MS4A4A 在活體內骨髓樣細胞中天然表現。因此，為克服使用上述細胞所觀察到之毒性，測試若干骨髓樣源性細胞株以極低或觀察不到之毒性表

現重組人類 MS4A4A 之能力。該等研究中所使用之骨髓樣源性細胞株組包括 THP-1 細胞(ATCC TIB202)、U937 細胞(ATCC CRL-1593.2)、K562 細胞(ATCC CCL243)、HL60 細胞(ATCC CCL240)及 Kasumi-1 細胞(ATCC CRL-2724)。亦測試 300.19 細胞(Tufts University T000710)，其為小鼠前 B 細胞株，此乃因該等細胞常用於重組蛋白質表現目的。對該等細胞株中之每一者進行抗生素敏感性篩選，以確定適宜劑量之 G418 或嘌呤黴素以達到選擇及轉染效率。在重組人類編碼 MS4A4A 表現質體轉染及抗生素選擇後，發現來自 U937 細胞、K562 細胞及 300.19 細胞之轉染子具有活力。在藉由有限稀釋選殖該等細胞後，產生個別純系且隨後使用流式細胞術針對人類 MS4A4A 蛋白細胞表面表現進行篩選。

實例 24：人類化且親和力成熟之抗 MS4A4A 抗體調節原代人類骨髓樣細胞中之 TREM2 蛋白

【0428】 來自人類遺傳學研究之資料已鑑別出 MS4A4A (TREM2 路徑)與阿茲海默氏病(AD)易感性之間的關聯(Piccio 等人，2016, Acta Neuropathol, 131:925-933；doi: https://dx.doi.org/10.1101/352179)。舉例而言，AD 保護性 MS4A4A 等位基因與腦脊髓液中之 sTREM2 水準增加相關。為深入瞭解該等保護性路徑，實施以下研究。將人類原代巨噬細胞用各種濃度之本揭示案之抗 MS4A4A 抗體處理 48 小時。在該等研究中，測試以下抗 MS4A4A 抗體：具有野生型 huIgG1 Fc (WT)之 4A-450、具有 huIgG1 Fc N325S 及 L328F (NSLF)之 4A-450、具有 huIgG1 Fc K322A 之 4A-450、4A-313 WT huIgG1、4A-313 NSLF huIgG1 及 4A-313 K322A huIgG1。接著在隨後用結合有螢光團之抗 TREM2 抗體將細胞染色後，藉由流式細胞術量測 TREM2 之細胞表面(膜結合)表現。使用 Mesoscale Discovery 系統(MSD, Rockville, MD, USA)量測細胞培養上清液中之可溶性 TREM2 水準。

【0429】 如**圖 13 及 14** 中所示，在向人類原代巨噬細胞添加抗 MS4A4A 抗體

後，該等細胞中之膜 TREM2 水準以劑量依賴性方式增加。不同 huIgG1 Fc 序列(野生型 huIgG1、huIgG1 中之 N325S/L328F 胺基酸取代及 huIgG1 中之 K322A 胺基酸取代)上之抗 MS4A4A 抗體均能夠增加膜 TREM2 表現水準。下**表 32 及 33** 分別呈現自**圖 13 及 14** 獲得的在經抗 MS4A4A 處理之細胞中所觀察到的膜結合 TREM2 水準變化與在未經處理之對照細胞中所觀察到的變化之 MFI 比率之數值。

【0430】　**圖 15 及 16** 顯示野生型 huIgG1 Fc 主鏈上之抗 MS4A4A 抗體 4A-450 及 4A-313 (分別)以劑量依賴性方式增加原代人類巨噬細胞上清液中之可溶性 TREM2 水準。下**表 34 及 35** 分別呈現自**圖 15 及 16** 獲得的在經抗 MS4A4A 處理之細胞中所觀察到的可溶性 TREM2 相對於量測為板基線水準者之倍數增加之數值。

表 32

抗體 (μg/ml)	**4A-450 WT**			**4A-450 NSLF**			**4A-450 K322A**		
2.5	1.184	1.174	1.205	1.297	1.176	1.418	1.176	1.180	1.327
0.4	1.236	1.063	1.028	1.276	1.270	1.168	1.163	1.173	1.163
0.064	1.043	1.033	0.897	1.169	1.026	1.093	1.002	1.178	1.023

表 33

抗體 (μg/ml)	**4A-313 WT**			**4A-313 NSLF**			**4A-313 K322A**		
1	1.431	1.242	1.475	1.570	1.380	1.542	1.348	1.240	1.405
0.16	1.388	1.210	1.235	1.392	1.262	1.274	1.290	1.155	1.170
0.0256	1.194	1.056	0.978	1.106	1.103	0.974	1.163	1.161	1.068

表 34

4A-450 WT IgG1 (μg/ml)	**sTREM2 (相對於板背景之倍數)**
0.0256	0.250851509
0.064	0.337610359
0.16	0.453324666
0.4	0.60750507

4A-450 WT IgG1 (μg/ml)	sTREM2 (相對於板背景之倍數)
1	0.838142928
2.5	1.452549482

表 35

4A-313 WT IgG1 (μg/ml)	sTREM2 (相對於板背景之倍數)
0.0256	0.690304672
0.064	0.942481014
0.16	1.64173901
0.4	1.690748748
1	1.687668894
2.5	1.52381547

【0431】 該等結果顯示，抗 MS4A4A 抗體 4A-450 WT huIgG1 (2.5 μg/ml)使原代人類巨噬細胞中之 sTREM 水準增加至為未經處理細胞之約 1.4 倍。該等結果亦顯示，抗 MS4A4A 抗體 4A-313 WT huIgG1 使原代人類巨噬細胞中之 sTREM 水準增加至為未經處理細胞之約 1.5 倍至約 1.7 倍。該等結果指示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體外有效地增加 sTREM 水準，且因此可提供在活體內增加血漿及 CSF 中之 sTREM 水準之有效方式，其模擬保護免於發生阿茲海默氏病之 MS4A4A 等位基因之效應。

實例 25：抗 MS4A4A 抗體對細胞 ATP 水準之效應

【0432】 按照製造商方案，使用 RosetteSep 人類單核球富集混合劑(Stemcell technologies)及聚蔗糖離心自全血分離出人類單核球。在利用 ACK 溶解緩衝液將紅血球溶解後，使單核球重新懸浮於完全培養基(RPMI、10% FBS、Pen/Strep、L-麩醯胺酸、HEPES、非必需胺基酸、丙酮酸鈉)中。為自該等經分離之單核球中獲得巨噬細胞，將 100 ng/ml 人類 M-CSF 及 8% v/v 人類血清添加至該等細胞中達 5-7 天。接著將細胞以 50,000 個細胞/孔平鋪於完全 RPMI-1640 中且在於溶液中各種濃度之抗 MS4A4A 抗體(4A-313 NSLF、4A-313 PS、4A-450 NSLF 及 4A-450 PS)存在下或不存在下培養 2 天或在各種濃度之同型對照抗體存在下或

不存在下培養 48 小時。接著使用 CellTiter-Glo 發光細胞存活率套組(Promega，目錄號 G7571)遵循製造商之方案對細胞內之 ATP 含量進行定量。

【0433】 如**圖 17** 中所示，抗 MS4A4A 抗體 4A-313 NSLF huIgG1、4A-313 PS huIgG1、4A-450 NSLF huIgG1 及 4A-450 PS huIgG1 以劑量依賴性方式增加原代人類巨噬細胞中之 ATP 水準。具有含有 N325S/L328F 胺基酸取代之 huIgG1 Fc 且消除 FcγRIIIa 結合(Journal of Biological Chemistry 2014, 289: 15309-15318)或具有含有 P331S 胺基酸取代之 huIgG1 Fc 且消除 C1q 結合(Journal of Immunology 2000, 164: 4178-4184)之抗 MS4A4A 抗體二者均有效地增加人類巨噬細胞中之 ATP 水準。ATP 水準之增加指示人類巨噬細胞之活力增加。

【0434】 下**表 36** 呈現在該等研究中所測定的 ATP 水準之數值(與**圖 17** 相關)，其針對在未經處理之巨噬細胞中所觀察到之數值進行正規化。該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體以劑量依賴性方式有效地增加人類巨噬細胞中之 ATP 水準。使用抗 MS4A4A 抗體 4A-450，ATP 水準增加至為在未經處理之細胞中所觀察到之水準之約 1.2 倍(0.016μg/ml 抗 MS4A4A 抗體)至約 1.4 倍(1.0 μg/ml 抗 MS4A4A 抗體)。使用抗 MS4A4A 抗體 4A-313，ATP 水準增加至為在未經處理之細胞中所觀察到之水準之約 1.3 倍(0.008μg/ml 抗 MS4A4A 抗體)至約 1.7 倍(1.0μg/ml 抗 MS4A4A 抗體)。

表 36

抗體(μg/ml)	4A-450.NSLF	4A-450.PS	4A-313.NSLF	4A-313.PS
1.000	1.431	1.378	1.669	1.739
0.500	1.362	1.355	1.620	1.685
0.250	1.332	1.325	1.670	1.667
0.125	1.298	1.303	1.661	1.711
0.063	1.308	1.317	1.762	1.715
0.031	1.247	1.296	1.704	1.720
0.016	1.258	1.182	1.698	1.652
0.008	1.058	1.000	1.308	1.266
0.004	0.952	0.957	1.079	1.096

實例 26：抗 MS4A4A 抗體對巨噬細胞表面標記物之效應

【0435】 CNS 及外周器官二者中之骨髓樣細胞在其表型及功能中具有固有之可塑性。在外周器官中，具有 M1 樣表型之巨噬細胞更具促發炎性及抗微生物性，而具有 M2 樣表型之巨噬細胞則更具穩態性及抗發炎性。在 CNS 內，處於穩態條件下之小神經膠質細胞亦表現 M2 樣標記物，諸如 CD200R 及 CD163。在活體外 M2 樣巨噬細胞中，MS4A4A 表現升高，且已提出 MS4A4A 係 M2 樣巨噬細胞之新穎細胞表面標記物(Immunology and Cell Biology 2017, 95: 611-619)。

【0436】 如下檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體對各種巨噬細胞表面標記物之效應。於完全 RPMI1640 中利用各種濃度(10μg/ml、1.0μg/ml、0.1μg/ml)之抗 MS4A4A 抗體 4A-313 NSLF huIgG1 或 4A-419 野生型(WT) huIgG1 將人類原代巨噬細胞處理 48 小時。接著收穫該等細胞且使用對 M1 樣標記物(例如 CD16、MHC II 類、CD86)、M2 樣標記物(例如 CD200R、Dectin-1、CD163)及泛巨噬細胞標記物 CD14 具有特異性之抗體進行流式細胞術。

【0437】 如**圖 18A、18B 及 18C** 中所示，與在未經處理之細胞(抗 MS4A4A 抗體 4A-313 NSLF huIgG1 Fc (每一對中之右側條)、抗 MS4A4A 抗體 4A-419 野生型 huIgG1 Fc (WT) (每一對中之右側條))中所觀察到之結果相比，向原代人類巨噬細胞中添加抗 MS4A4A 抗體使得 CD14 及 CD163 細胞表面標記物以劑量依賴性方式減少。向原代人類巨噬細胞中添加抗 MS4A4A 抗體 4A-313 NSLF 使得 CD200R 細胞表面標記物之水準低於在未經處理之細胞中所觀察到之水準。相比之下，與在未經處理之細胞中所觀察到之結果相比，向原代人類巨噬細胞中添加抗 MS4A4A 抗體 4A-419 使得 CD200R 細胞表面標記物增加。鑑於上文利用抗 MS4A4A 抗體 4A-313 NSLF 所獲得之結果，且鑑於利用本揭示案之其他抗 MS4A4A 抗體(其減少諸如 CD200R 等 M2 樣細胞表面標記物)所獲得之結果(參

見上文實例 9 及表 26)，此結果視為此特定實驗之異常。下**表 37** 呈現自**圖 18A、18B 及 18C** 中之圖表所獲得的細胞表面標記物之倍數變化數值(高於未經處理之細胞)。數據係來自兩名供體之一式三份孔之平均值。

表 37

抗體(μg/ml)	**4A-419.WT**	**4A-313.NSLF**
	CD14	
10	0.40	0.41
1	0.54	0.34
0.1	0.86	0.36
未經處理	1.00	1.08
	CD163	
10	0.25	0.28
1	0.32	0.30
0.1	0.70	0.36
未經處理	0.63	0.75
	CD200R	
10	1.17	0.75
1	1.20	0.56
0.1	1.24	0.41
未經處理	0.80	0.96

【0438】　該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體有效地減少 M2 樣巨噬細胞表面標記物。

實例 27：補體依賴性細胞毒性(CDC)分析中之人類 IgG1 Fc 變異體

【0439】　人類 IgG1 抗體之 Fc 結構域藉由其與多種下游效應分子(諸如 C1q、Fc γ 受體及新生 Fc 受體)之相互作用而影響效應功能。如下使用 C3b 沈積/細胞殺傷分析量測具有變異體 huIgG1 Fc 區之本揭示案之抗 MS4A4A 抗體影響補體沈積之能力。

【0440】　使用如上文所闡述產生的過表現重組人類 MS4A4A 之 U937 細胞作為該等研究中之靶細胞。收穫細胞，於 PBS 中洗滌 1 次，且於 RPMI 1640 培養基中稀釋至 2×10^6 個細胞/mL。於圓底 96 孔板(Falcon 編號 351177)中每孔等分 50

μL 靶細胞(1×10^5 個細胞/孔)。向該等細胞中添加 25 μL 於相同培養基中以四倍於預定濃度製備之抗 MS4A4A 抗體。將細胞-抗體混合物在 37℃下培育 15 min，接著每孔添加 25 μL 合併之補體人類血清(Innovative Research, IPLA-CSER)作為補體源且將板在 37℃下再培育 2 h。之後，將細胞用 FACS 緩衝液(PBS + 2% FBS + 1 mM EDTA)洗滌 2 次且每孔添加 100 μL 1:50 稀釋之抗 C3b-APC 抗體(Biolegend 846106)並在冰上培育 30 分鐘。在 iQue 流式細胞儀(IntelliCyt)上分析之前，將細胞用 FACS 緩衝液洗滌 2 次且重新懸浮於 80 μL FACS 緩衝液+ 0.25 μL 碘化丙啶/孔(Fischer Scientific, BD 556463)中。以兩種方式量測補體活性，一種係藉由高 PI 細胞百分比來鑑別 CDC 介導之細胞殺傷程度，另一種係藉由 APC 通道中細胞之 MFI 來量測 C3b 沈積。

【0441】 **圖 19** 顯示表現重組人類 MS4A4A 之 U937 細胞中之 PI (碘化丙啶)攝取%，該等細胞經具有各種 huIgG1 Fc 變異體之抗 MS4A4A 抗體 4A-313 處理。如**圖 19** 中所示，具有野生型 huIgG1 之抗 MS4A4A 抗體 4A-313 能夠高度驅動補體沈積並殺傷表現靶標之細胞，此觀察為細胞對 PI 之攝取增加。此效應為劑量依賴性的。在 Fc 區中具有 huIgG1 N325S/L328F 胺基酸取代(其顯著地降低 C1q 結合)之抗 MS4A4A 抗體 4A-313 在此分析中之 CDC 幾乎完全消除。另外，在 Fc 區中具有 huIgG1 K322A 胺基酸取代之抗 MS4A4A 抗體 4A-313 在此分析中具有無 CDC 活性之類似效應。

【0442】 下**表 38** 顯示與**圖 19** 中所示之圖表相關之數值。

表 38

抗體 (ng/mL)	4A-313.NSLF	4A-313.K322A	4A-313.IgG1	同型對照 IgG1
20,000.0	6.35	4.42	90.93	8.51
6,666.7	9.27	5.96	90.53	8.08
2,222.2	13.48	9.82	92.19	4.38
740.7	24.70	18.79	88.78	5.36
246.9	13.64	16.27	46.49	6.15

抗體 (ng/mL)	4A-313.NSLF	4A-313.K322A	4A-313.IgG1	同型對照 IgG1
82.3	7.39	5.43	11.95	5.08
27.4	7.15	4.72	4.72	7.14
9.1	9.04	3.89	4.38	9.01
3.0	8.96	4.95	3.63	9.13
0.0	7.58	5.49	7.09	9.29

【0443】 該等結果顯示，具有野生型人類 IgG1 Fc 區之抗 MS4A4A 抗體在補體依賴性細胞毒性方面具有效應，而具有含有 N325S/L328F 胺基酸取代或 K322A 胺基酸取代之人類 IgG1 Fc 變異體之抗 MS4A4A 抗體則在補體依賴性細胞毒性方面沒有效應。

實例 28：抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)中之人類 IgG1 Fc 變異體

【0444】 使用 ADCH 報導基因生物分析系統(Promega 編號 G9901)評估本揭示案之抗 MS4A4A 抗體介導抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)之能力。此系統利用穩定表現 FcγRIIa 受體(H131 變異體)及驅動螢火蟲螢光素酶表現之 NFAT 反應元件之經工程改造之 Jurkat T 細胞株。此分析中之活性與效應細胞(在此情形中為骨髓樣細胞)之 ADCP 活性相關。此處使用之靶細胞為過表現重組人類 MS4A4A 之 U937 細胞或源自單核球且用 hIL-4 (20 ng/ml)及地塞米松(dexamethasone)(20 nM)極化之原代人類巨噬細胞。

【0445】 將細胞以 1.2×10^6 個/mL 之濃度稀釋於分析緩衝液(RPMI + 4%低 IgG 血清)中，且將 25 μL 細胞(30,000 個/孔)等分至 96 孔白色分析板(Costar 3922)之內部孔中。板之外部孔中填充有 75 μL 無細胞或抗體之分析緩衝液。向含有細胞之孔中添加 25 μL 亦於分析緩衝液中稀釋之濃度為 3 倍於期望最終濃度之抗 MS4A4A 抗體。在將抗體添加至靶細胞後，使分析系統中所提供之效應細胞(以 2×10^7 個/mL 冷凍)在 37℃下解凍，且將 630 μL 添加至 3.6 mL 預溫熱(37℃)之分析緩衝液中並輕輕混合。將 25 μL 效應細胞(75,000 個/孔，E:T 比為 2.5)立即添加至含有靶細胞及抗體之孔中。接著使板在 37℃及 5% CO_2 下培育 6 小時以容

許受體細胞活化及螢光素酶表現。在此培育後，使板平衡至室溫(15 min)，之後將 75 μL 螢光素酶分析試劑添加至每一孔。接著使板在板振盪器上培育 20 min 且在 BioTek 讀板儀上量測發光。

【0446】 如**圖 20** 中所示，野生型 huIgG1 (同型對照 IgG1)在此分析中強勁地驅動螢光素酶活性，此為 FcγRIIa-H131 活化之指示。與同型對照 IgG1 所觀察到之結果相比，具有含有 N325S/L328F 胺基酸取代之 huIgG1 Fc 之抗 MS4A4A 抗體 4A-313 展示 FcγRIIa-H131 活化之大量喪失；具有含有 K322A 胺基酸取代之 huIgG1 Fc 之抗 MS4A4A 抗體 4A-313 在此分析中具有類似效應。

【0447】 下**表 39** 提供與**圖 20** 中所呈現之圖表相關之數值。

表 39

抗體 (ng/mL)	4A-313.NSLF	4A-313.K322A	4A-313.IgG1	同型對照 IgG1
20,000	250	154	455	83
6,666.667	227	242	403	49
2,222.222	55	67	128	57
740.7407	61	54	85	60
246.9136	51	60	98	54
82.30453	58	66	64	41
27.43484	39	44	80	42
9.144947	45	46	54	52
3.048316	42	51	48	45
0	50	50	49	64

【0448】 該等結果顯示，具有野生型人類 IgG1 Fc 區之抗 MS4A4A 抗體在抗體依賴性細胞吞噬作用方面有效。另外，該等結果顯示，具有含有 N325S/L328F 胺基酸取代或 K322A 胺基酸取代之人類 IgG1 Fc 變異體之抗 MS4A4A 抗體在抗體依賴性細胞吞噬作用方面亦有效，但有效程度較低。

實例 29：抗體依賴性細胞毒性(ADCC)中之人類 IgG1 Fc 變異體

【0449】 與其靶細胞結合之抗體可介導 ADCC，此活性被認為主要由天然殺手細胞上之 FcγRIIIa 活化驅動。使用 ADCC 報導基因生物分析系統(Promega 編

號 G7010)評估本揭示案之抗 MS4A4A 抗體引起抗體依賴性細胞毒性(ADCC)之能力。此分析系統利用穩定表現 FcγRIIIa 受體(V158 變異體)及驅動螢火蟲螢光素酶表現之 NFAT 反應元件之經工程改造之 Jurkat T 細胞株。此處使用之靶細胞為過表現重組人類 MS4A4A 之 U937 細胞或源自單核球且用 hIL-4 (20 ng/ml)及地塞米松(20 nm)極化之原代人類巨噬細胞。將靶細胞以 1.2×10^6 個/mL 之濃度稀釋於分析緩衝液(RPMI + 4%低 IgG 血清)中，且將 25 μL 細胞(30,000 個/孔)等分至 96 孔白色分析板(Costar 3922)之內部孔中。板之外部孔中填充有 75 μL 無細胞或抗體之分析緩衝液。向含有細胞之孔中添加 25 μL 亦於分析緩衝液中稀釋之濃度為 3 倍於期望最終濃度之抗體。在將抗體添加至靶細胞後，使所提供之效應細胞(以 2×10^7 個/mL 冷凍)在 37℃下解凍，且將 630 μL 添加至 3.6 mL 預溫熱(37℃)之分析緩衝液中，輕輕混合，且將 25 μL 效應細胞(75,000 個/孔，E:T 比為 2.5)立即添加至含有靶細胞及抗體之孔中。接著使板在 37℃及 5% CO_2 下培育 6 小時以容許受體細胞活化及螢光素酶表現。在此培育後，使板平衡至室溫(15 min)，之後將 75 μL 螢光素酶分析試劑添加至每一孔。接著使板在板振盪器上培育 20 min 且在 BioTek 讀板儀上量測發光。

【0450】 如**圖 21** 中所示，野生型 hu IgG1 (同型對照 IgG1)在此分析中強勁地驅動螢光素酶活性，此為 FcγRIIIa-V158 活化之指示。與同型對照 IgG1 所觀察到之結果相比，具有含有 N325S/L328F 胺基酸取代之 huIgG1 Fc 之抗 MS4A4A 抗體 4A-313 展示 FcγRIIa-H131 活化之大量喪失；具有含有 K322A 胺基酸取代之 huIgG1 Fc 之抗 MS4A4A 抗體 4A-313 在此分析中具有類似效應。

【0451】 下**表 40** 提供與**圖 21** 中所呈現之圖表相關之數值。

表 40

抗體 (ng/mL)	4A-313.NSLF	4A-313.K322A	4A-313.IgG1	同型對照 IgG1
20,000	442	1222	4397	399

抗體 (ng/mL)	4A-313.NSLF	4A-313.K322A	4A-313.IgG1	同型對照 IgG1
6,666.667	415	1182	4891	431
2,222.222	431	1017	5133	373
740.7407	363	623	4346	379
246.9136	332	508	2063	381
82.30453	360	426	839	377
27.43484	347	341	473	340
9.144947	356	338	367	329
3.048316	324	338	346	314
0	328	343	348	368

【0452】 該等結果顯示，具有野生型 hu IgG1 Fc 區之抗 MS4A4A 抗體在抗體依賴性細胞毒性方面具有效應，而具有含有 N325S/L328F 胺基酸取代或 K322A 胺基酸取代之人類 IgG1 Fc 變異體之抗 MS4A4A 抗體則在抗體依賴性細胞毒性方面沒有效應。

實例 30：MS4A4A 剔除對原代人類巨噬細胞中之膜及可溶性 TREM2 水準之效應

【0453】 如下檢查 MS4A4A 剔除對巨噬細胞中之膜及可溶性 TREM2 水準之效應。使用 CRISPR 技術來剔除 MS4A4A 在原代人類巨噬細胞中之表現。簡言之，藉由用與非靶向性(NT)或 MS4A4A 特異性 gRNA 複合之 Cas9 蛋白(IDT)電穿孔產生剔除巨噬細胞，該等 gRNA 係由退火至 tracrRNA (IDT)之基因座特異性 crRNA 組成(IDT；NT1，IDT 1 號及 2 號陰性對照 crRNA；NT2，GTAGGCGCGCCGCTCTCTAC (SEQ ID NO:345) 及 AACCCCTGATTGTATCCGCA (SEQ ID NO:346)；1 號 MS4A4A，AATTGTGTACCCGATATACA (SEQ ID NO:347)；2 號 MS4A4A，AACCATGCAAGGAATGGAAC (SEQ ID NO:348)；3 號 MS4A4A，TATTCATTCCTAGACTACCT (SEQ ID NO:349)；4 號 MS4A4A，GCTCTGTACTGGCTGCATCA (SEQ ID NO:350))。藉由流式細胞分析評估

MS4A4A 剔除效率且其大於 90% (數據未示出)。

【0454】 **圖 22A 及 22B** 顯示 MS4A4A 剔除對膜 TREM2 (mTREM2)水準及可溶性 TREM2 (sTREM2)水準之效應。在圖 22A 及 22B 中，NT1 及 NT2 為非靶向性 CRISPR 對照；gRNA 2+3 及 gRNA 1+4 係指用於剔除 MS4A4A 之不同嚮導物。

【0455】 如**圖 22A 及 22B** 中所示，剔除原代人類巨噬細胞中之 MS4A4A 使得 mTREM2 及 sTREM2 水準增加。在 MS4A4A 剔除後所觀察到的 mTREM2 及 sTREM2 水準之增加與在將抗 MS4A4A 抗體 4A-313 添加至 NT1 及 NT2 對照細胞後 mTREM2 及 sTREM2 水準之增加相當。在用抗 MS4A4A 抗體處理 MS4A4A 剔除之原代人類巨噬細胞後，未觀察到 mTREM2 或 sTREM2 水準之進一步增加，此表明在將本揭示案之抗 MS4A4A 抗體添加至人類巨噬細胞後所觀察到的 mTREM2 及 sTREM2 水準之增加係抗 MS4A4A 抗體結合至細胞上之 MS4A4A 之結果。

實例 31：抗 MS4A4A 抗體調節膜及可溶性 TREM2 之動力學

【0456】 TREM2 蛋白之細胞表面表現受質膜對 TREM2 之胞吞作用/胞吐作用及膜結合蛋白酶對 TREM2 之調控裂解調控(Thornton 等人，2017, EMBO Mol. Med. 9: 1366-1378; doi: 10.15252/emmm.201707673)。如上文實例中所闡述，利用本揭示案之抗 MS4A4A 抗體處理人類巨噬細胞增加膜及可溶性 TREM2 水準二者。實施以下研究以進一步瞭解膜及可溶性 TREM2 水準變化之動力學。

【0457】 為評價可溶性 TREM2 (sTREM2)水準之變化，將原代人類巨噬細胞平鋪於 24 孔或 96 孔板中，之後添加抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF、4A-450.NSLF 或同型對照抗體(所有均為 1 μg/ml)。在抗體存在下 0.5、1、4、24 及 48 小時之細胞培養之後，收集上清液且使用 Meso Scale Discovery 測定 sTREM2 水準。

【0458】 如下評價在添加本揭示案之抗 MS4A4A 抗體後，原代人類巨噬細胞

中膜 TREM2 (mTREM2)水準之增加之動力學。將原代人類巨噬細胞以 100,000 個細胞/孔平鋪於 96 孔 U 形底板中 3 天，之後進行分析(T 減 72 小時)。在各個時間點(T 減 48 小時、T 減 24 小時、T 減 4 小時、T 減 1 小時)，將抗體添加至平鋪細胞中，其包括同型對照抗體(同型對照 NSLF)及抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF。平鋪後 72 小時，在用螢光團結合之抗 TREM2 抗體將細胞染色後藉由流式細胞術量測 TREM2 之細胞表面(膜結合)表現水準。

【0459】　如**圖 23A** 中所示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體使自各個供體獲得的所培養原代人類巨噬細胞之上清液中 sTREM2 之水準快速地增加。抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 使 sTREM2 水準較在經同型對照抗體處理之細胞中所觀察到之水準增加大約 0.5 倍(增加大約 50%)。抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF 使 sTREM2 水準較在經同型對照抗體處理之細胞中所觀察到之水準增加大約 2.5 倍(增加大約 250%)。

【0460】　如**圖 23B** 中所示，與在添加同型對照抗體後所觀察之結果相比，在向原代人類巨噬細胞中添加抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 後 1 小時及 4 小時，膜 TREM2 水準降低。在**圖 23B** 中，點線代表同型對照抗體處理細胞中 mTREM2 之水準。在添加抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 後 24 小時及 48 小時時間點，mTREM2 之水準增加至高於在經同型對照抗體處理之細胞中所觀察到之水準。如**圖 23A** 中所示，在所檢查之所有時間點，膜 TREM2 之早期減少與 TREM2 脫落之增加一致。

【0461】　由於本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加原代人類巨噬細胞中之 TREM2 蛋白水準，故實施以下實驗以檢查在抗 MS4A4A 抗體添加後對 TREM2 mRNA 水準之效應。將原代人類巨噬細胞平鋪於 24 孔或 96 孔板中，且利用於完全 RPMI 中之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 及同型(1 μg/ml)處理。在 0.5、1、4、24 及 48 小時培育後，收集細胞沈澱，且使用定量 PCR 分析(qPCR)測定 TREM2

mRNA 水準。簡言之，使用 RNeasy Mini 套組(Qiagen)提取 RNA，使用 QuantiNova 反轉錄套組(Qiagen)自總 RNA 製備 cDNA。使用 TaqMan 分析藉由即時 PCR 分析 TREM2 (Hs00219132_m1)及 GAPDH (Hs027886624_g1)之基因表現水準。將每一樣品之 CT 值針對管家基因 GAPDH 之 CT 值進行正規化。

【0462】 如**圖 23C** 中所示，抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 不影響自各個供體獲得的所培養人類原代巨噬細胞中之 TREM2 mRNA 水準；觀察到 mRNA 水準之一些輕微波動(較在同型對照中所觀察到之水準高不到 0.5 倍)。該等結果指示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加所培養人類原代巨噬細胞中之 TREM2 蛋白水準而不影響 TREM2 mRNA 水準。

實例 32：抗 MS4A4A 抗體增加原代人類巨噬細胞中之 SPP1 及 IL1RN 分泌

【0463】 如下檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體對原代人類巨噬細胞中骨橋蛋白(SSP1)及介白素-1 受體拮抗劑(IL1RN)之分泌水準之效應且與在經遺傳修飾以剔除 MS4A4A 表現之原代人類巨噬細胞中所觀察到之結果進行比較。

【0464】 使用標準程序，藉由用與嚮導 RNA (gRNA)複合之 Cas9 蛋白電穿孔在原代人類巨噬細胞中產生 MS4A4A 遺傳剔除，該等嚮導 RNA 係呈由退火至 tracrRNA 之 crRNA 組成之單一 gRNA 分子或 gRNA 雙鏈體形式：非靶向性 NT1 (IDT 1 號及 2 號陰性對照 RNA)；NT2 (GTAGGCGCGCCGCTCTCTAC [SEQ ID NO:345]及 AACCCCTGATTGTATCCGCA [SEQ ID NO:346])；1 號 MS4A4A (AATTGTGTACCCGATATACA [SEQ ID NO:347])；2 號 MS4A4A (AACCATGCAAGGAATGGAAC [SEQ ID NO:348])；3 號 MS4A4A (TATTCATTCCTAGACTACCT [SEQ ID NO:349])；4 號 MS4A4A，GCTCTGTACTGGCTGCATCA [SEQ ID NO:350]) (所有均來自 IDT, Coralville, Iowa, USA)。接著將細胞以 50,000 個細胞/孔平鋪於完全 RPMI-1640 中且在抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF (0.1μg/ml)、抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF (0.1μg/ml)

或同型對照抗體存在下培養 48 小時。收集來自細胞之上清液，且使用 R&D DuoSet ELISA 套組(IL1RN 目錄號 DY280、SPP1 目錄號 DY1433)分析 IL1RN 及 SPP1 之水準。

【0465】 利用抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 或 4A-450.NSLF 處理 NT 對照細胞使得所分泌 SPP1 之水準增加。該等細胞中 MS4A4A 之遺傳剔除亦使得所分泌 SPP1 之水準增加，其與利用 MS4A4A 抗體處理所觀察到之水準增加相當。該等研究中 SPP1 之水準為：在 NT 對照細胞中添加同型對照抗體後為大約 100 ng/ml；在 NT 對照細胞中添加抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 後為大約 200 ng/ml；在 NT 對照細胞中添加抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF 後為大約 275 ng/ml；且在 MS4A4A 剔除細胞中為大約 225 ng/ml。在添加本揭示案之任一抗 MS4A4A 抗體後所分泌 SPP1 水準之增加與在 MS4A4A 表現遺傳剔除之細胞中所觀察到之水準增加相當。

【0466】 利用抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 或 4A-450.NSLF 處理 NT 對照細胞均使得所分泌 IL1RN 之水準增加。該等細胞中 MS4A4A 之遺傳剔除亦使得所分泌之 IL1RN 水準增加，其與利用 MS4A4A 抗體處理所觀察到之水準增加相當。該等研究中 IL1RN 之水準為：在 NT 對照細胞中添加同型對照抗體後為大約 8 ng/ml；在 NT 對照細胞中添加抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 後為大約 12 ng/ml；在 NT 對照細胞中添加抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF 後為大約 16 ng/ml；且在 MS4A4A 剔除細胞中為大約 14 ng/ml。在添加本揭示案之任一抗 MS4A4A 抗體後所分泌 IL1RN 水準之增加與在 MS4A4A 表現遺傳剔除之細胞中所觀察到之水準增加相當。

【0467】 綜上所述，該等結果指示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體有效地增加原代人類巨噬細胞中 SPP1 及 IL1RN 之分泌水準。另外，該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體對增加所分泌 SPP1 及 IL1RN 水準之效應與在 MS4A4A 之

表現遺傳剔除時所觀察到之效應類似，此表明本揭示案之抗 MS4A4A 抗體降低或阻斷該等細胞中之 MS4A4A 活性，從而引起所觀察到之 SPP1 及 IL1RN 水準之增加。

實例 33：抗 MS4A4A 抗體誘導之人類巨噬細胞中之存活率與 TREM2 無關

【0468】 如上文所示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在抗 MS4A4A 抗體添加後有效地增加原代人類巨噬細胞之存活率(如藉由總細胞 ATP 之增加所量測)。另外，如上文所示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加細胞中之膜 TREM2 水準。由於本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加膜 TREM2 水準，且由於抗 MS4A4A 抗體增加細胞存活率，因此實施一系列實驗以檢查因應於抗 MS4A4A 抗體添加而觀察到的細胞存活率之增加是否至少部分地為 TREM2 依賴性的。為對此進行探究，使用 CRISPR 技術將人類原代巨噬細胞中之 TREM2 遺傳剔除，以檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體對在遺傳上缺少 TREM2 表現之原代人類巨噬細胞之細胞存活率之效應。

【0469】 藉由用與嚮導 RNA (gRNA)複合之 Cas9 蛋白電穿孔產生 TREM2 剔除巨噬細胞，該等嚮導 RNA 係呈由退火至 tracrRNA 之 crRNA 組成之單一 gRNA 分子或 gRNA 雙鏈體形式：非靶向性 1 (NT1) (IDT 1 號及 2 號陰性對照 crRNA)；NT2 (GTAGGCGCGCCGCTCTCTAC [SEQ ID NO:345] 及 AACCCCTGATTGTATCCGCA [SEQ ID NO:346])；1 號 TREM2 (GCCATCACAGACGATACCCT [SEQ ID NO:351])；2 號 TREM2 (ATAGGGGCAAGACACCTGCA [SEQ ID NO:352])；3 號 TREM2 (CAGCATCCCGGTGATCCAGG [SEQ ID NO:353])；4 號 TREM2，TGGAGATCTCTGGTTCCCCG [SEQ ID NO:354]) (所有均來自 IDT, Coralville, Iowa, USA)。

【0470】 接著將細胞以 50,000 個細胞/孔平鋪於完全 RPMI-1640 中且在於溶

液中之抗 MS4A4A 抗體(4A-313 NSLF、4A-450 NSLF)或同型對照抗體(所有均為 0.1 μg/ml)存在下培養 48 小時。接著使用 CellTiter-Glo 發光細胞存活率套組(Promega，目錄號 G7571)遵循製造商之方案對細胞內之 ATP 含量進行定量。

【0471】 與同型對照抗體所觀察到之結果相比，添加抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 或抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF 使 NT 對照細胞中之 ATP 水準增加大約 20%。另外，將抗 MS4A4A 抗體添加至 TREM2 剔除細胞中使得 ATP 水準較同型對照抗體所觀察到之 ATP 水準增加大約 15% - 20%。綜上所述，該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體至少部分地以非 TREM2 依賴性方式增加細胞 ATP 水準(且由此增加細胞存活率)。

實例 34：MS4A4A 之 siRNA 減弱增加原代人類巨噬細胞中之膜及可溶性 TREM2 水準

【0472】 如上文所示，使用 CRISPR 技術遺傳削弱 MS4A4A 表現使得人類巨噬細胞中之膜及可溶性 TREM2 水準增加。為進一步對該等發現提供支援，使用獨立實驗方法評價 MS4A4A 之表現缺失對 TREM2 水準之效應。在該等研究中，在原代人類巨噬細胞中實施 MS4A4A 之 siRNA 減弱並量測其對膜及可溶性 TREM2 水準之效應。

【0473】 藉由使用 N-TER 奈米粒子 siRNA 轉染系統(Millipore Sigma)轉染對照 (Millipore Sigma, SIC001) 及 MS4A4A 靶向 siRNA (Millipore Sigma, SASI_Hs01_00150955)產生 MS4A4A 減弱之巨噬細胞。藉由流式細胞分析評估 MS4A4A 剔除效率(數據未示出)。在用螢光團結合之抗 TREM2 抗體將細胞染色後藉由流式細胞術量測 TREM2 之細胞表面(膜結合)表現。

【0474】 如**圖 24A** 及**圖 24B** 中所示，MS4A4A 表現之 siRNA 減弱導致膜 TREM2 水準及可溶性 TREM2 水準分別增加。在**圖 24A** 及**圖 24B** 中，每組連接之點代表來自具有及沒有 siRNA 減弱之一名個別供體(總計 6 名供體)之平均結

果。該等數據與顯示上文所闡述經遺傳工程改造之 MS4A4A 剔除細胞中 mTREM2 及 sTREM2 水準增加之類似結果一致。綜上所述，該等結果指示，MS4A4A 表現或活性之缺失使原代人類巨噬細胞中之可溶性 TREM2 水準及膜 TREM2 水準二者增加。

實例 35：抗 MS4A4A 抗體在活體外增加 mTREM2、sTREM2 及 ATP 水準之功效

【0475】 在自三名單獨供體獲得之原代人類巨噬細胞中進一步檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加 mTREM2、sTREM2 及 ATP 水準之效應(如先前在上文實例 24 及 25 中所闡述)。將原代人類巨噬細胞用各種濃度之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 及 4A-450.NSLF 處理 48 小時。接著量測 mTREM2、sTREM2 及 ATP 水準之變化。

【0476】 如**圖 25A**、**圖 25B** 及**圖 25C** 中所示，抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 及抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF 分別以劑量依賴性方式使自三名不同供體獲得之原代人類巨噬細胞中 mTREM2 之水準增加。**圖 25A**、**圖 25B** 及**圖 25C** 中之數據呈現為 mTREM2 之水準相對於使用同型對照抗體所觀察到的水準之倍數增加(x 軸顯示抗體濃度(μg/ml)且 y 軸顯示高於對照(其設置為 1.0)之倍數增加)。對來自該等圖表之數據進行分析以確定 EC50 值及最大反應；該等結果示於下**表 41** 中(顯示為平均值+/- SEM)。

表 41

抗體	EC50 (μg/ml)	最大 mTREM2 反應 (相對於同型對照之倍數增加)
4A-313.NSLF	0.028 +/- 0.013	2.45 +/- 0.23
4A-450.NSLF	0.039 +/- 0.014	2.36 +/- 0.27

【0477】 如**圖 26A**、**圖 26B** 及**圖 26C** 中所示，抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 及抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF 分別以劑量依賴性方式使自三名不同供體獲得

之原代人類巨噬細胞中 sTREM2 之水準增加。**圖 26A**、**圖 26B** 及**圖 26C** 中之數據呈現為 sTREM2 之水準相對於使用同型對照抗體所觀察到的水準之倍數增加(x 軸顯示抗體濃度(μg/ml)且 y 軸顯示高於對照(其設置為 1.0)之倍數增加)。對來自該等圖表之數據進行分析以確定 EC50 值及最大反應；該等結果示於下**表 42** 中(顯示為平均值+/- SEM)。

表 42

抗體	EC50 (μg/ml)	最大 sTREM2 反應 (相對於同型對照之倍數增加)
4A-313.NSLF	0.025 +/- 0.007	6.17 +/- 1.90
4A-450.NSLF	0.069 +/- 0.006	5.74 +/- 1.65

【0478】 如**圖 27A**、**圖 27B** 及**圖 27C** 中所示，抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 及抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF 分別以劑量依賴性方式使自三名不同供體獲得之原代人類巨噬細胞中細胞 ATP 之水準增加。**圖 27A**、**圖 27B** 及**圖 27C** 中之數據呈現為細胞 ATP 之水準相對於使用同型對照抗體所觀察到的水準之倍數增加(x 軸顯示抗體濃度(μg/ml)且 y 軸顯示高於對照(其設置為 1.0)之倍數增加)。對來自該等圖表之數據進行分析以確定 EC50 值及最大反應；該等結果示於下**表 43** 中(顯示為平均值+/- SEM)。

表 43

抗體	EC50 (μg/ml)	最大細胞 ATP 反應 (相對於同型對照之倍數增加)
4A-313.NSLF	0.010 +/- 0.001	1.76 +/- 0.10
4A-450.NSLF	0.021 +/- 0.006	1.43 +/- 0.10

【0479】 綜上所述，如藉由在抗體添加後 mTREM2、sTREM2 及細胞 ATP 之水準增加所證明，該等結果顯示本揭示案之抗 MS4A4A 抗體誘導原代人類巨噬細胞中之功能性變化。

實例 36：抗 MS4A4A 抗體挽救 CSF1R 抑制誘導之細胞死亡

【0480】 為評估 MS4A4A 在 CSF1R 抑制後維持人類巨噬細胞存活之能力，研究本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在 CSF1R 抑制劑 PLX3397 之存在下增強細胞存活之能力(參見 DeNardo 等人，Cancer Discov (2011) 1(1):54-67. 22039576)；Peng 等人，J. of Exp Canc Res (2019) 38(1):372. PMID: 31438996)。

【0481】 使用 RosetteSep 人類單核球富集方案(Stem Cell Technologies)將人類單核球自全血分離出。為製備人類單核球源性巨噬細胞，對單核球進行計數且平鋪於完全 RPMI 培養基(補充有 Glutamax、青黴素/鏈黴素、非必需胺基酸、丙酮酸鈉及 10%熱不活化胎牛血清之 RPMI)及 50 ng/ml MCSF (Peprotech)中。6 天後，收集分化之單核球(巨噬細胞)且以於含有 50 ng/ml M-CSF 之完全 RPMI 培養基中 0.1×10^6 個細胞/孔之密度平鋪至 96 孔板上。使巨噬細胞恢復隔夜。在第 7 天，將抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 及 4A-450.NSLF 添加至含有及不含 PLX3397 (1 μM)之所培養巨噬細胞中。所有抗體均以 1μg/ml 之最終濃度添加。使用細胞毒性紅(cytotox red)試劑(標記瀕死細胞之 DNA 染料，Essen Bioscience)測定細胞存活率。藉由使用 IncuCyte 活細胞成像系統(Essen Bioscience)量測若干天之螢光信號來測定細胞毒性紅試劑之水準。

【0482】 如**圖 28A** 中所示，經 PLX3397 及抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 處理之人類巨噬細胞顯示細胞毒性紅計數與在經 PLX3397 加同型對照抗體處理之細胞中所觀察到之計數相比減少。**圖 28A** 中之數據繪製為平均值± SEM；N = 3，來自三名人類供體。

【0483】 如**圖 28B** 中所示，經 PLX3397 及抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF 處理之人類巨噬細胞顯示細胞毒性紅計數與在經 PLX3397 加同型對照抗體處理之細胞中所觀察到之計數相比減少。**圖 28B** 中之數據繪製為平均值± SEM；N = 3，來自三名人類供體。

【0484】 綜上所述，該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體降低細胞死

亡且在 CSF1R 抑制後維持人類巨噬細胞之存活。因此，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體可用於治療患有 CSF1R 缺乏疾病或病症(諸如 ALSP 或 HDLS)之個體。

實例 37：抗 MS4A4A 抗體在食蟹猴血清中之藥物動力學

【0485】 為檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內血清中之藥物動力學(PK)，實施以下研究。

【0486】 藉由靜脈內濃注注射以 80 mg/kg 之劑量向食蟹猴(cynomolgus monkey、cyno)投與抗 MS4A4A 抗體 4A-21.WT、4A-25.WT、4A-18.WT 或同型對照(huIgG1)。每一動物組投與總計五劑；第一劑與第二劑相隔 28 天間隔且剩餘四劑中每劑相隔 7 天間隔。

【0487】 在投藥前、投與抗體後 0.5、4、6、10、12、24、48、96、168、192、264、312、336、480、504、648、672、672.5、684、720、840、840.5、852、888、1008、1008.5、1014、1020、1032、1056、1104、1176、1188 及 1224 小時自動物收集血清樣品。

【0488】 基於利用生物素標記之山羊抗人類 IgG (目錄號 NBP1-74983；Novus Biologicals)作為捕獲試劑及 Alexa fluor® 647 標記之抗人類 IgG (目錄號 2049-31；Southern Biotech)作為偵測試劑之逐步夾心格式，使用定製 Gyrolab 分析量測食蟹猴血清中之抗 MS4A4A 抗體 4A-21.WT、4A-25.WT 及 4A-18.WT 之水準。將標準品、品質控制品及樣品稀釋於 Rexxip HN 緩衝液(目錄號 P0004996，Gyrolab)中。藉由生物素化之抗人類 IgG 捕獲樣品中存在的抗 MS4A4A 抗體，該生物素化之抗人類 IgG 結合至 gyrolab bioaffy 200 CD 之鏈黴抗生物素蛋白包被之親和管柱。藉由螢光標記之抗人類 IgG 抗體偵測所捕獲之抗 MS4A4A 抗體。所產生之螢光信號之強度與樣品中所存在的抗 MS4A4A 抗體之量成正比。使用 Gyrolab xP 及 Excel 對數據進行分析。

【0489】 在將 80 mg/kg 劑量投與給動物後，血清中之抗 MS4A4A 抗體濃度在

達到平均最大觀察濃度($C_{最大}$)後穩定地下降，其中在第 1 天(第一劑之日)投與後，抗 MS4A4A 抗體 4A-21.WT 之平均半衰期($t_{1/2}$)值(平均值± SD)為 140 ± 54.5 小時，抗 MS4A4A 抗體 4A-25.WT 為 269 ± 114 小時，且抗 MS4A4A 抗體 4A-18.WT 為 193 ± 26.8 小時。清除率(CL)與 $t_{1/2}$ 成反比，其中在第 1 天，抗體 4A-21.WT 之平均 CL (平均值± SD)為 0.625 ± 0.107 mL/hr/kg，抗體 4A-25.WT 為 0.124 ± 0.025 mL/hr/kg，且抗體 4A-18.WT 為 0.402 ± 0.09 mL/hr/kg。抗體 4A-21.WT、4A-25.WT、4A-18.WT 組在第 1 天之穩態分佈體積(Vss)值分別在 30.8 mL/kg 至 51.4 mL/kg、22.6 mL/kg 至 41.7 mL/kg 及 24.9 mL/kg 至 41.3 mL/kg 範圍內。

【0490】 藉由 $C_{最大}$ 及自 0 至投藥後 168 小時之濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-168})評價暴露。在第 1 天，抗體 4A-25.WT 具有最高平均 $C_{最大}$ (6.26×10^6 ng/mL)，其次為抗體 4A-18.WT (4.81×10^6 ng/mL)。在檢品中，抗 MS4A4A 抗體 4A-21.WT (3.53×10^6 ng/mL)具有最低之 $C_{最大}$。

【0491】 抗 MS4A4A 抗體 4A-25.WT 及 4A-18.WT 具有類似之 AUC_{0-168} (分別為 3.47×10^8 ng*hr/mL 及 3.35×10^8 ng*hr/mL)，其顯著高於抗體 4A-21 (1.15×10^8 ng*hr/mL)。

實例 38：抗 MS4A4A 抗體在活體內增加血清及 CSF 之 sTREM2 水準

【0492】 為檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內對血清及腦脊髓液(CSF)中之 sTREM2 水準之效應，實施以下研究。

【0493】 藉由靜脈內濃注注射以 80 mg/kg 之劑量向食蟹猴投與抗 MS4A4A 抗體 4A-21.WT、4A-25.WT、4A-18.WT 或同型對照(huIgG1)。每一組投與總計五劑；第一劑與第二劑相隔 28 天間隔且剩餘四劑中每劑相隔 7 天間隔。

【0494】 在投藥前、投與抗體後 0.5、4、6、10、12、24、48、96、168、192、264、312、336、480、504、648、672、672.5、684、720、840、840.5、852、888、1008、1008.5、1014、1020、1032、1056、1104、1176、1188 及 1224 小時自動

物收集血清樣品。亦在投藥前、投與抗體後 0.5、4、6、10、12、24、48、96、168、192、264、312、336、480、504、648、672、672.5、684、720、840、840.5、852、888、1008、1008.5、1014、1020、1032、1056、1104、1176、1188 及 1224 小時自動物收集 CSF 樣品。

【0495】 在血清中，在投與抗 MS4A4A 抗體 4A-25.WT、4A-18.WT 及 4A-21.WT 之後，sTREM2 水準增加至基線之 2 倍以上，其中在投與第一個抗體劑量後 48 至 96 小時達到峰值水準，分別為其投藥前基線水準之 232%、261%及 287%。此外，在第 29 天、第 36 天、第 43 天及第 50 天重複每週投用抗 MS4A4A 抗體之情形下，血清中之 sTREM2 水準保持升高，其中平均 sTREM2 水準為在投藥前所觀察到之基線水準之大約 2 倍(214%，4A-25.WT；226%，4A-18.WT；199%，4A-21.WT)。在整個投藥期，同型對照保持接近投藥前水準(基線之 107%)。

【0496】 在 CSF 中，與在經同型對照治療之動物中所觀察到之結果相比，在分別投與抗 MS4A4A 抗體 4A.21.WT (p=0.0008，2 因子 ANOVA)及 4A-25.WT (p=0.004，2 因子 ANOVA)後 24 及 96 小時，sTREM2 水準顯著地增加。4A-18.WT 治療組中之 sTREM2 水準與在同型對照組中所觀察到之水準相似。

【0497】 綜上所述，該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內有效地增加血清及 CSF 二者中之 sTREM2 水準。

實例 39：抗 MS4A4A 抗體在活體內增加 CSF 骨橋蛋白水準

【0498】 為檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內對 CSF 中之骨橋蛋白水準之效應，實施以下研究。

【0499】 藉由靜脈內濃注注射以 80 mg/kg 之劑量向食蟹猴投與抗 MS4A4A 抗體 4A-21.WT、4A-25.WT、4A-18.WT 或同型對照(huIgG1)。每一組投與總計五劑；第一劑與第二劑相隔 28 天間隔且剩餘四劑中每劑相隔 7 天間隔。在投藥前、投與抗體後 0.5、4、6、10、12、24、48、96、168、192、264、312、336、480、

504、648、672、672.5、684、720、840、840.5、852、888、1008、1008.5、1014、1020、1032、1056、1104、1176、1188 及 1224 小時自動物收集 CSF 樣品。

【0500】 與同型對照抗體所觀察到之結果相比，抗 MS4A4A 抗體 4A-25.WT、4A-18.WT 及 4A-21.WT 顯著地增加 CSF 中之骨橋蛋白水準。

【0501】 重複投與抗 MS4A4A 抗體 4A-21.WT 使得 CSF 骨橋蛋白水準顯著增加，與同型對照相比，其在第一劑量後 12 小時達到峰值至大約 280 ng/ml ($p<0.0001$，2 因子 ANOVA)且在後續劑量後 12 至 24 小時繼續顯示峰值水準。與同型對照相比，重複投與抗 MS4A4A 抗體 4A-25.WT 及抗體 4A-18.WT 顯示在每一劑量後 12 至 24 小時 CSF 骨橋蛋白水準增加(至大約 50-80 ng/ml 之水準)之趨勢。

【0502】 該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內有效地增加 CSF 中之骨橋蛋白水準。

實例 40：抗 MS4A4A 抗體在活體內增加各個腦區中之骨橋蛋白水準

【0503】 為檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內對食蟹猴額葉皮質及海馬體中之骨橋蛋白水準之效應，實施以下研究。

【0504】 藉由靜脈內濃注注射以 80 mg/ml 之劑量向食蟹猴投與抗 MS4A4A 抗體 4A-21.WT、4A-25.WT、4A-18.WT 或同型對照(huIgG1)。每一組投與總計五劑；第一劑與第二劑每劑相隔 28 天間隔，且剩餘四劑中每劑相隔 7 天間隔。在第五劑後 48 小時使動物安樂死，且將額葉皮質及海馬體移除並冷凍。

【0505】 如下量測腦組織中之骨橋蛋白水準。根據製造商說明書，將冷凍腦樣品用 N-Per 神經元蛋白質提取試劑(目錄號 87792，Thermo Scientific)及 Halt 蛋白酶抑制劑(目錄號 1861278)在冰上溶解 20 分鐘。將樣品離心且將上清液轉移至新管並在-80℃下儲存直至進一步分析。根據製造商說明書，藉由 BCA 蛋白質分析套組(目錄號 23225，Thermo Scientific)量測每一樣品中之總蛋白質濃度。使

用蛋白質濃度值對腦組織中所量測之分析物濃度進行正規化。

【0506】 在用抗 MS4A4A 抗體 4A-21.WT 治療後，食蟹猴腦組織中之骨橋蛋白水準增加。當與同型對照抗體所觀察到之結果相比時，向食蟹猴重複投與抗 MS4A4A 抗體 4A-21.WT 使得食蟹猴之額葉皮質中之骨橋蛋白水準顯著增加(分別 $p < 0.035$ 及 $p = 0.0003$；單因子 ANOVA)。特定而言，在抗體投與後，在額葉皮質中所量測之平均骨橋蛋白水準如下：大約 0.6 ng/mg (同型對照抗體)；大約 1.2 ng/mg (4A-21.WT)；大約 0.7 ng/mg (4A-25.WT 及 4A-18.WT)。當與同型對照抗體所觀察到之結果相比時，重複投與抗 MS4A4A 抗體使得食蟹猴海馬體中之骨橋蛋白水準有增加之趨勢。特定而言，在抗體投與後，在海馬體中所量測之平均骨橋蛋白水準如下：大約 1.3 ng/mg (同型對照抗體)；大約 1.8 ng/mg (4A-21.WT 及 4A-18.WT)；及大約 2.4 ng/mg (4A-25.WT)。該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體有效增加非人類靈長類動物中額葉皮質及海馬體中之骨橋蛋白水準。

實例 41：抗 MS4A4A 抗體對 CSF 蛋白質生物標記物之效應

【0507】 進一步分析自投與抗 MS4A4A 抗體 4A-21.WT (80 mg/kg)之外周注射之食蟹猴所獲得的腦脊液中蛋白質生物標記物活體內表現之變化。在該等研究中，使用對在注射抗體後 24 小時自動物獲得的 CSF 樣品實施之 Somalogic Somascan 1.3k 分析量測 CSF 中蛋白質表現水準之變化。

【0508】 在將抗 MS4A4A 抗體 4A-21.WT 投與給食蟹猴後觀察到 CSF 中之蛋白質變化。**圖 29** 係呈現來自三個 CSF 樣品之全蛋白質體效應之火山圖，該等樣品係取自外周注射抗 MS4A4A 抗體 4A-21.WT (80 mg/kg)後之食蟹猴。該火山圖中之每一點代表 1 種蛋白質。對於每一所量測之蛋白質，x 軸上之值代表抗體治療動物與對照動物之間 CSF 中蛋白質水準之倍數變化差異；y 軸上之值代表藉由 ANOVA 所評價之該等所觀察到的差異之顯著性，其表示為差異表現之 p 值

之負 log10。**圖 29** 中之蛋白質符號呈現 p 值<1E-3 之在抗體治療動物對對照動物中差異表現之蛋白質。

【0509】　如**圖 29** 中所示，在投與抗 MS4A4A 抗體之動物中觀察到骨橋蛋白(SSP1)及 IL1RN (2 種小神經膠質細胞標記物)之 CSF 水準之增加。綜上所述，該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體增加非人類靈長類動物之 CSF 及血清二者中之 IL1RN 及骨橋蛋白水準。

實例 42：抗 MS4A4A 抗體在活體內增加血清 sTREM2 水準

【0510】　在非人類靈長類動物中實施之另一系列實驗中進一步檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內對血清及腦脊髓液(CSF)中之 sTREM2 水準之效應。

【0511】　藉由靜脈內濃注注射向食蟹猴投與 80 mg/ml 劑量之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF、4A-313.WT 及 4A-450.NSLF；250 mg/ml 劑量之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF，或媒劑對照。每一組投與總計四劑；第一劑與第二劑相隔 7 天間隔，第二劑與第三劑相隔 14 天間隔，且第三劑與第四劑相隔 28 天間隔。

【0512】　在投藥前、投與抗體後 0.5、2、6、10、24、34、48、72、96、168、168.5、170、174、178、192、216、240、264、336、408、504、504.5、506、510、514、528、552、576、600、672、744、840、912、1008、1176、1186、1200 及 1224 小時自動物收集血清樣品；亦在投藥前、投與抗體後 0.5、2、6、10、24、34、48、72、96、168、168.5、170、174、178、192、216、240、264、336、408、504、504.5、506、510、514、528、552、576、600、672、744、840、912、1008、1176、1186、1200 及 1224 小時自動物收集 CSF 樣品。

【0513】　如下量測血清中之 sTREM 水準。利用於 PBS 中之捕獲抗體將單斑點 Meso Scale Discovery (MSD)板(Rockville, MD)在 4℃下包被隔夜。將猴血清樣品(以及猴 TREM2-Fc 標準品)稀釋於結合緩衝液中且在室溫下添加至孔中 1 小時。將生物素化之山羊抗人類 TREM2 多株抗體(R&D Systems)以 1:2,000 稀釋度

添加於結合緩衝液中且在室溫下培育 1 小時，之後利用磺基標籤鏈黴抗生物素蛋白(MSD)進行偵測。將 150 µl 1×讀取緩衝液添加至板，且接著對板進行分析。

【0514】 該等研究之結果示於**圖 30** 中。在血清中，在以 80 mg/kg 投與抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 後，在投藥後 24 小時，sTREM2 水準增加至為基線所觀察水準之大約 1.5 倍(投藥前基線水準之約 150%)。sTREM2 之水準隨時間推移繼續增加，在 80 mg/kg 之多次劑量後達到為基線所觀察水準 3 倍(投藥前基線水準之約 300%)之最大水準。

【0515】 在 250 mg/kg 劑量之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 下，血清 sTREM2 水準在投藥後 24 小時增加至為基線所觀察水準之大約 1.5 倍且隨時間推移繼續增加，在 250 mg/kg 之多次劑量後，達到為基線所觀察水準 4.8 倍之最大水準。

【0516】 在以 80 mg/kg 投與抗 MS4A4A 抗體 4A-313.WT 後，血清 sTREM2 水準在投藥後 24 小時開始增加至為基線所觀察水準之大約 1.5 倍。在 80 mg/kg 重複劑量之 4A-313.WT 之情形下，血清 sTREM2 水準增加至最大為基線所觀察水準之 3 倍。

【0517】 在以 80 mg/kg 投與抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF 後，血清 sTREM2 水準在投藥後 24 小時增加至為基線所觀察水準之大約 2 倍且隨時間推移繼續增加，在 80 mg/kg 4A-450.NSLF 之多次劑量後，達到為基線所觀察水準 3 倍之最大水準。

【0518】 綜上所述，該等結果顯示，本發明之抗 MS4A4A 抗體在非人類靈長類動物中有效地增加血清中之 sTREM2 水準。

實例 43：抗 MS4A4A 抗體在活體內增加 CSF 骨橋蛋白水準

【0519】 為檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內對腦脊髓液(CSF)中之骨橋蛋白水準之效應，實施以下研究。

【0520】 藉由靜脈內濃注注射向食蟹猴投與 80 mg/ml 劑量之抗 MS4A4A 抗

體 4A-313.NSLF、4A-313.WT、4A-450.NSLF，250 mg/ml 劑量之 4A-313.NSLF，或媒劑對照。每一組投與總計四劑；第一劑與第二劑相隔 7 天間隔，第二劑與第三劑相隔 14 天間隔，且第三劑與第四劑相隔 28 天間隔。

【0521】　在投藥前、投與抗體後 0.5、2、6、10、24、34、48、72、96、168、168.5、170、174、178、192、216、240、264、336、408、504、504.5、506、510、514、528、552、576、600、672、744、840、912、1008、1176、1186、1200 及 1224 小時自動物收集 CSF 樣品。

【0522】　如下量測 CSF 中之骨橋蛋白水準。利用於 PBS 中之捕獲抗體將單斑點 Meso Scale Discovery (MSD)板(Rockville, MD)在 4℃下包被隔夜。將猴 CSF 樣品稀釋於結合緩衝液中且在室溫下添加至孔中 1 小時。將生物素化之山羊抗人類骨橋蛋白多株抗體(R&D Systems)以 1:2,000 稀釋度添加於結合緩衝液中且在室溫下培育 1 小時，之後利用磺基標籤鏈黴抗生物素蛋白(MSD)進行偵測。將 150 µl 1×讀取緩衝液添加至板，且接著在 Sector 成像儀(MSD)上對板進行分析。

【0523】　在投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體後，食蟹猴 CSF 中之骨橋蛋白水準增加。在投與 80 mg/kg 及 250 mg/kg 劑量之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 後，CSF 骨橋蛋白水準在第一劑量後 24 小時達到峰值，分別為基線所觀察水準之平均大約 13 倍及 6 倍，之後下降至基線水準之 1.5 倍(**圖 31A 及 31B**)。在重複投用 80 mg/kg 之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 之情形下，CSF 骨橋蛋白水準在每一劑量後 10 至 24 小時達到峰值，所達到之峰值水準為在基線水準所觀察結果之 3 倍至 5 倍(**圖 31A**)。在重複投用 250 mg/kg 之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 之情形下，CSF 骨橋蛋白水準增加，且在第二劑量後 168 小時達到為基線所觀察水準 14 倍之峰值水準(**圖 31B**)且在後續劑量後 24 至 48 小時達到為基線所觀察水準 4 倍至 5 倍之峰值水準(**圖 31B**)。

【0524】　在以 80 mg/kg 投與抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF 後，CSF 骨橋蛋

白水準在第一劑量後 24 小時達到為基線所觀察水準大約 13 倍之峰值，之後下降至基線水準(**圖 31C 及 31D**)。在重複投用 80 mg/kg 4A-450.NSLF 之情形下，CSF 骨橋蛋白水準在每一劑量後 24 小時達到峰值，所達到之峰值水準為在基線水準所觀察結果之 6 倍至 9 倍(**圖 31C**)。

【0525】　在重複投與 80 mg/kg 之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.WT 後，CSF 骨橋蛋白水準在每一劑量後 24 小時達到為基線所觀察水準大約 1.5 倍之峰值，之後下降至基線水準(**圖 31D**)。

【0526】　綜上所述，該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在非人類靈長類動物中有效地增加 CSF 中之骨橋蛋白水準。

實例 44：抗 MS4A4A 抗體在活體內增加各個腦區中之骨橋蛋白水準

【0527】　為檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內對額葉皮質及海馬體中之骨橋蛋白水準之效應，實施以下研究。

【0528】　藉由靜脈內濃注注射向食蟹猴投與 80 mg/kg 劑量之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF、4A-313.WT 及 4A-450.NSLF，及 250 mg/kg 劑量之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF，或媒劑對照。每一組投與總計四劑；第一劑與第二劑相隔 7 天間隔，第二劑與第三劑相隔 14 天間隔，且第三劑與第四劑相隔 28 天間隔。在第四劑後 48 小時使動物安樂死，且將額葉皮質及海馬體移除並冷凍。

【0529】　如下量測腦組織中之骨橋蛋白水準。根據製造商說明書，將冷凍腦樣品用 N-Per 神經元蛋白質提取試劑(目錄號 87792，Thermo Scientific)及 Halt 蛋白酶抑制劑(目錄號 1861278)在冰上溶解 20 分鐘。將樣品離心且將上清液轉移至新管並在-80℃下儲存直至進一步分析。根據製造商說明書，藉由 BCA 蛋白質分析套組(目錄號 23225，Thermo Scientific)量測每一樣品中之總蛋白質濃度。使用蛋白質濃度值對腦組織中所量測之分析物濃度進行正規化。

【0530】　在投與抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF 後，食蟹猴腦組織中之骨橋蛋

白水準增加。當與對照動物中所觀察到之結果相比時，重複投與 80 mg/kg 之抗體 4A-450.NSLF 使得食蟹猴額葉皮質中之骨橋蛋白水準顯著增加(p = 0.027，t 測試) (**圖 32A**)。類似地，當與在對照治療動物中所觀察到之結果相比時，重複投與 80 mg/kg 之抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF 使得食蟹猴海馬體中之骨橋蛋白水準顯著增加(p = 0.027，t 測試) (**圖 32B**)。

【0531】　綜上所述，該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在非人類靈長類動物中有效地增加腦組織(例如額葉皮質及海馬體)中之骨橋蛋白水準。

實例 45：抗 MS4A4A 抗體在活體內增加各個腦區中之 CSF1R 水準

【0532】　為檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內對額葉皮質及海馬體中之群落刺激因子 1 受體(CSF1R)水準之效應，實施以下研究。

【0533】　藉由靜脈內輸注向食蟹猴投與 80 mg/kg 劑量之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF、4A-313.WT 及 4A-450.NSLF，250 mg/kg 劑量之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF，或媒劑對照。每一組投與總計四劑；第一劑與第二劑相隔 7 天間隔，第二劑與第三劑相隔 14 天間隔，且第三劑與第四劑相隔 28 天間隔。在第四劑後 48 小時使動物安樂死，且將額葉皮質及海馬體移除並冷凍。

【0534】　如下量測腦組織中之 CSF1R 水準。根據製造商說明書，將冷凍腦樣品用 N-Per 神經元蛋白質提取試劑(目錄號 87792，Thermo Scientific)及 Halt 蛋白酶抑制劑(目錄號 1861278)在冰上溶解 20 分鐘。將樣品離心且將上清液轉移至新管並在-80℃下儲存直至進一步分析。根據製造商說明書，藉由 BCA 蛋白質分析套組(目錄號 23225，Thermo Scientific)量測每一樣品中之總蛋白質濃度。使用蛋白質濃度值對腦組織中所量測之分析物濃度進行正規化。

【0535】　在投與抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 後，食蟹猴腦組織中之 CSF1R 水準增加。當與在對照治療動物中所觀察到之結果相比時，重複投與 250 mg/kg 之抗體 4A-313.NSLF 使得食蟹猴額葉皮質中之 CSF1R 水準顯著增加(p = 0.046，

t 測試) (**圖 33A**)。類似地，當與在對照動物中所觀察到之結果相比時，重複投與 80 mg/kg 之抗 MS4A4A 抗體 4A-450.NSLF 使得食蟹猴海馬體中之 CSF1R 水準顯著增加($p = 0.013$，t 測試) (**圖 33B**)。

【0536】 綜上所述，該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在非人類靈長類動物中有效地增加腦組織(例如額葉皮質及海馬體)中之 CSF1R 水準。

實例 46：抗 MS4A4A 抗體在活體內增加各個腦區中之總 TREM2 水準

【0537】 為檢查本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內對額葉皮質及海馬體中之可溶性 TREM2 及膜 TREM2 (總 TREM2)水準之效應，實施以下研究。

【0538】 藉由靜脈內濃注注射向食蟹猴投與 80 mg/kg 劑量之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF、4A-313.WT、4A-450.NSLF，250 mg/kg 劑量之 4A-313.NSLF，或媒劑對照。每一組投與總計四劑；第一劑與第二劑相隔 7 天間隔，第二劑與第三劑相隔 14 天間隔，且第三劑與第四劑相隔 28 天間隔。在第四劑後 48 小時使動物安樂死，且將額葉皮質及海馬體移除並冷凍。量測該等腦區中之總 TREM2 水準。

【0539】 在用抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF、4A-313.WT 及 4A-450.NSLF 治療後，食蟹猴腦組織中之總 TREM2 水準增加。與在對照治療動物中所觀察到之結果相比，重複投與 250 mg/kg 之抗體 4A-313.NSLF 使得食蟹猴海馬體中之總 TREM2 水準在統計學上顯著增加($p=0.014$，單因子 ANOVA) (**圖 34A**)。當與在對照治療動物中所觀察到之結果相比時，重複投與 250 mg/kg 之抗體 4A-313.NSLF 及 80 mg/kg 之抗體 4A-313.WT 使得食蟹猴額葉皮質中之 TREM2 水準有增加趨勢(**圖 34B**)。

【0540】 綜上所述，該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在非人類靈長類動物中有效地增加腦組織(例如額葉皮質及海馬體)中之 TREM2 水準。

實例 47：抗 MS4A4A 抗體對活體內小神經膠質細胞中之基因表現譜之效應

【0541】 如上文所闡述在向食蟹猴投與本揭示案之抗 MS4A4A 抗體後，如下實施藉由小神經膠質細胞 RNAseq 分析量測基因表現變化。抗 MS4A4A 抗體包括抗體 4A-313.WT (80 mg/kg)、4A-313.NSLF (80 mg/kg 及 250 mg/kg)及 4A-450.NSLF (80 mg/kg)。在將動物最終殺死(take down)後，使用溫和手動解離方案解離出額葉皮質樣品，之後進行 Percoll 梯度分離以去除碎片。將細胞沈澱用 Cd11b 抗體染色 20 分鐘，洗滌，用 DAPI 標記且予以處理以進行小神經膠質細胞之 FACS 分離。將 $DAPI^-$:$CD11b^+$細胞直接分選至 350 ul 或 RLT plus 緩衝液(Qiagen)中且立即處理細胞以進行 RNA 分離。使用 tape station 測定 RNA 品質且使用稍作修改之 Lexogen QuantSeq 之低輸入方案產生文庫。使用 tape station 對文庫進行定量且使用 Next Seq 測序。使用 Lexogen 多重糾錯工具對測序資料進行解複用並進行分析。

【0542】 如**圖 35A、35B 及 35C** 中所示，在食蟹猴中外周注射本揭示案之抗 MS4A4A 抗體導致小神經膠質細胞中之基因表現變化，如藉由在自該等非人類靈長類動物之額葉皮質分離的 FACS 分選之小神經膠質細胞中之 RNAseq 分析所量測。在小神經膠質細胞中顯示出藉由抗 MS4A4A 抗體處理強烈誘導之基因係小神經膠質細胞活化(C 型凝集素結構域家族 7 成員 A，CLEC7A)、小神經膠質細胞遷移(肌醇 1,4,5-三磷酸受體 2，ITPR2)及小神經膠質細胞增殖(抗原 KI-67 (MKI67))之標記物(**圖 35A**)。如**圖 35B** 中所示，亦觀察到小神經膠質細胞活化之其他標記物之變化，且包括小神經膠質細胞活化標記物 IL1RN、SPP1 及 1-磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸磷酸二酯酶 γ-2 (PLCG2)。**圖 35C**. 本揭示案之抗 MS4A4A 抗體對兩種穩態小神經膠質細胞標記物(嘌呤能受體 P2RY12 及 CX3C 趨化介素受體 1 (CX3CR1))之效應示於**圖 35C** 中，其中該兩種穩態小神經膠質細胞標記物之表現水準在抗 MS4A4A 抗體處理後降低。**圖 35A、35B 及 35C** 中之數據呈現為 log2 標度上之平均值，誤差槓為 SEM，且每個實驗組及每個時間點 N=5。

【0543】 綜上所述，該等結果顯示，如藉由與小神經膠質細胞活化、遷移及增殖相關的蛋白質之各種 mRNA 水準之增加及與小神經膠質細胞穩態相關的蛋白質之各種 mRNA 水準之降低所證明，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體在活體內有效地使小神經膠質細胞活化。

實例 48：抗 MS4A4A 抗體減少帶 HA-Snorkel 標籤之 MS4A4A 在 U937 細胞上之表面表現

【0544】 利用編碼帶有 snorkel 標籤之人類 MS4A4A 之表現質體轉染 U937 細胞(ATCC CRL-1593.2) (將後接 HA 標籤之跨膜結構域連接至人類 MS4A4A 之細胞質 C 末端)。以此方式，標籤展示在細胞外，但在結構上與膜蛋白質分離。經轉染之 U937 細胞在質體轉染及抗生素選擇後具有活力。接著使用流式細胞術針對人類 MS4A4A 蛋白細胞表面表現對細胞進行篩選，且僅收集 5%之陽性最強細胞用於以下研究中。

【0545】 使用如上文所闡述產生之過表現重組人類 MS4A4A-snorkel 之 U937 細胞作為該等研究中之靶細胞。將細胞用 PMA (25 ng/ml)預處理 24 小時，接著收穫並以 100,000 個細胞/孔接種於圓底 96 孔板中之 RPMI 1640 完全培養基中，其中 PMA 及抗 MS4A4A 抗體及同型對照抗體之最終濃度為 0.01 ug/ml、0.1 ug/ml 及 1 ug/ml。將細胞培育 48 小時。用冷的 FACS 緩衝液(PBS + 2% FBS)洗滌細胞且每孔添加 50 µL 1:200 稀釋之抗 HA 標籤單株抗體(ThermoFisher, A-21287)並在冰上培育 30 分鐘，亦用 Aqua Live/Dead 標記細胞以用於活力辨別。用冷的 FACS 緩衝液將細胞洗滌 2 次且重新懸浮於 200 µL FACS 緩衝液中。在 FACSCanto 系統(BD Biosciences)上實施流式細胞術分析。使用中值螢光強度分析結合數據。

【0546】 如**圖 36** 中所示，抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 及 4A-450.NSLF 以劑量相關方式降低表現帶人類 MS4A4A-snorkel 標籤之蛋白質之 U937 細胞中的質膜 MS4A4A 之水準。在 1 µg/ml 之最高抗 MS4A4A 抗體濃度下，與在經同型

對照抗體處理之細胞中所觀察到之表面 MS4A4A 水準相比，抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 及 4A-450.NSLF 使表面 MS4A4A 水準降低大約 50%。該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體降低或下調表現重組人類 MS4A4A-snorkel 之 U937 細胞中之細胞表面 MS4A4A 水準。

實例 49：抗 MS4A4A 抗體調節原代人類骨髓樣細胞中之糖蛋白非轉移性黑色素瘤蛋白質 B (GPNMB)蛋白質水準

【0547】 GPNMB 係在多種細胞類型(包括組織巨噬細胞及小神經膠質細胞)中表現之表面糖蛋白。若干種遺傳變異體與帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)風險相關。PD 患者黑質中之 GPNMB 蛋白質水準升高，且在溶酶體應激後 GPNMB 水準增加(Moloney 等人，2018, Neurobio Dis. 120: 1-11)。另外，GPNMB 之表現增加與 SNP rs199347 相關，此風險 SNP 位於 GPNMB 基因內(Murthy 等人，2017, 18:121-133)。為確定 MS4A4A 是否可調節 GPNMB 之表現水準，將來自兩名供體(供體 1117 號及 1118 號)之人類原代巨噬細胞用各種濃度之抗 MS4A4A 抗體 4A-313.NSLF 處理 48 小時。在將細胞用結合有螢光團之抗 GPNMB 抗體染色後，藉由流式細胞術量測細胞表面(膜結合) GPNMB。

【0548】 如**圖 37** 中所示，在向人類原代巨噬細胞添加抗 MS4A4A 抗體 4A.313.NSLF 後，該等細胞中之膜 GPNMB 水準降低。因應於抗 MS4A4A 抗體處理之 GPNMB 水準之降低呈劑量依賴性方式。該等結果顯示，本揭示案之抗 MS4A4A 抗體有效地降低骨髓樣細胞(例如巨噬細胞)中 GPNMB 之細胞表面表現水準。

【0549】 *具有野生型 huIgG1 或野生型 huIgG1 之 Fc 變異體之例示性抗 MS4A4A 抗體重鏈胺基酸序列：*

4A-450 (huIgG1 重鏈) (SEQ ID NO:320)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYAFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW

INTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD

YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW

LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-450 (無 C 末端 K 之 huIgG1 重鏈) (SEQ ID NO:321)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYAFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW

INTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD

YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW

LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

4A-450 (hIgG1 重鏈；P331S) (SEQ ID NO:322)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYAFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW

INTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD

YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-450 (無 C 末端 K 之 hIgG1 重鏈 P331S) (SEQ ID NO:323)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYAFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW
INTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD
YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

4A-450 (huIgG1 重鏈 N325S/L328F) (SEQ ID NO:324)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYAFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW
INTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD
YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSSKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-450 (無 C 末端 K 之 hIgG1 重鏈 N325S/L328F) (SEQ ID NO:325)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYAFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW
INTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD
YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSSKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

4A-450 (huIgG1 重鏈 K322A) (SEQ ID NO:326)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYAFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW
INTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD
YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-450 (無 C 末端 K 之 huIgG1 重鏈 K322A) (SEQ ID NO:327)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYAFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW
INTYSGVPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD
YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW

LNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

****

4A-419 (huIgG1 重鏈) (SEQ ID NO:328)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYRFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW

INTYSGVPTYAQGFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD

YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW

LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-419 (無 C 末端 K 之 huIgG1 重鏈) (SEQ ID NO:329)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYRFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW

INTYSGVPTYAQGFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD

YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW

LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

4A-419 (hIgG1 重鏈 P331S) (SEQ ID NO:330)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYRFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW

INTYSGVPTYAQGFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD

YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW

LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-419 (無 C 末端 K 之 hIgG1 重鏈 P331S) (SEQ ID NO:331)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYRFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW

INTYSGVPTYAQGFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD

YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW

LNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

4A-419 (huIgG1 重鏈 N325S/L328F) (SEQ ID NO:332)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYRFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW
INTYSGVPTYAQGFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD
YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSSKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-419 (無 C 末端 K 之 hIgG1 重鏈 N325S/L328F) (SEQ ID NO:333)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYRFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW
INTYSGVPTYAQGFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD
YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSSKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

4A-419 (huIgG1 重鏈 K322A) (SEQ ID NO:334)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYRFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW
INTYSGVPTYAQGFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD
YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW

LNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-419 (無 C 末端 K 之 huIgG1 重鏈 K322A) (SEQ ID NO:335)

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYRFTSYGLSWVRQAPGQGLEWMGW

INTYSGVPTYAQGFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARTMAD

YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW

LNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

****

4A-313 (huIgG1 重鏈恆定區) (SEQ ID NO:336)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF

PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT

HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN

KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE

ALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-313 (無 C 末端 K 之 huIgG1 重鏈恆定區) (SEQ ID NO:337)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG

4A-313 (hIgG1 重鏈恆定區 P331S) (SEQ ID NO:338)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-313 (無 C 末端 K 之 hIgG1 重鏈恆定區 P331S) (SEQ ID NO:339)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG

4A-313 (huIgG1 重鏈恆定區 N325S/L328F) (SEQ ID NO:340)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF

PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT

HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSS

KAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE

ALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-313 (無 C 末端 K 之 hIgG1 重鏈恆定區 N325S/L328F) (SEQ ID NO:341)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF

PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT

HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSS

KAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE

ALHNHYTQKSLSLSPG

4A-313 (huIgG1 重鏈恆定區 K322A) (SEQ ID NO:342)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF

PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT

HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSN

KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE

ALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-313 (無 C 末端 K 之 huIgG1 重鏈恆定區 K322A) (SEQ ID NO:343)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG

****

Human IgG1 輕鏈恆定區(SEQ ID NO:344)

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

****

4A-313 (huIgG1 重鏈) (SEQ ID NO:355)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMQWVRQAPGQGLEWM
GATHPGHGDTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREE
EVYYGFRSYWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-313 (無 C 末端 K 之 huIgG1 重鏈) (SEQ ID NO:356)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMQWVRQAPGQGLEWM

GATHPGHGDTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARE

EVYYGFRSYWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC

LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT

LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR

VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

4A-313 (hIgG1 重鏈 P331S) (SEQ ID NO:357)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMQWVRQAPGQGLEWM

GATHPGHGDTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARE

EVYYGFRSYWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC

LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT

LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR

VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-313 (無 C 末端 K 之 hIgG1 重鏈 P331S) (SEQ ID NO:358)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMQWVRQAPGQGLEWM

GATHPGHGDTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARE

EVYYGFRSYWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC

LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT

LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR

VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

4A-313 (huIgG1 重鏈 N325S/L328F) (SEQ ID NO:359)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMQWVRQAPGQGLEWM

GATHPGHGDTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARE

EVYYGFRSYWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC

LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT

LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR

VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSSKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-313 (無 C 末端 K 之 hIgG1 重鏈 N325S/L328F) (SEQ ID NO:360)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMQWVRQAPGQGLEWM

GATHPGHGDTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARE

EVYYGFRSYWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC

LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT

LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR

VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSSKAFPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

4A-313 (huIgG1 重鏈 K322A) (SEQ ID NO:361)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMQWVRQAPGQGLEWM

GATHPGHGDTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARE

EVYYGFRSYWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC

LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT

LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR

VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

4A-313 (無 C 末端 K 之 huIgG1 重鏈 K322A) (SEQ ID NO:362)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMQWVRQAPGQGLEWM

GATHPGHGDTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARE

EVYYGFRSYWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC

LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT

YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT

LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR

VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP

SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

****

4A-450 – 全長輕鏈(SEQ ID NO:363)

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSAGKTYLSWFQQRPGQSPRRLI

YLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGG

GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN

ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP

VTKSFNRGEC

4A-419 – 全長輕鏈(SEQ ID NO:364)

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSRSLLYSAGKTYLSWFQQRPGQSPRRLI

YLVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCWQGIDFHQTFGG

GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN

ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP

VTKSFNRGEC

4A-313 – 全長輕鏈(SEQ ID NO:365)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGVSRMNWYQQKPGQAPRLLI

YGASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSKEVPPTFGGGT

KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL

QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

KSFNRGEC

【序列表】

<110> 美商阿列克特有限責任公司(ALECTOR LLC)

<120> 抗MS4A4A抗體及其使用方法

<130> 4503.008PC06/EKS/CLD/M-S

<150> US 63/057,142
<151> 2020-07-27

<150> US 62/960,606
<151> 2020-01-13

<150> US 62/947,449
<151> 2019-12-12

<150> US 62/892,467
<151> 2019-08-27

<150> US 62/881,187
<151> 2019-07-31

<160> 365

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 239
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

```
Met His Gln Thr Tyr Ser Arg His Cys Arg Pro Glu Glu Ser Thr Phe
1               5                  10                  15


Ser Ala Ala Met Thr Thr Met Gln Gly Met Glu Gln Ala Met Pro Gly
            20                  25                  30


Ala Gly Pro Gly Val Pro Gln Leu Gly Asn Met Ala Val Ile His Ser
        35                  40                  45


His Leu Trp Lys Gly Leu Gln Glu Lys Phe Leu Lys Gly Glu Pro Lys
    50                  55                  60
```

```
Val Leu Gly Val Val Gln Ile Leu Thr Ala Leu Met Ser Leu Ser Met
65                  70                  75                  80

Gly Ile Thr Met Met Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro
                85                  90                  95

Ile Ser Val Tyr Ile Gly Tyr Thr Ile Trp Gly Ser Val Met Phe Ile
            100                 105                 110

Ile Ser Gly Ser Leu Ser Ile Ala Ala Gly Ile Arg Thr Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Leu Val Arg Gly Ser Leu Gly Met Asn Ile Thr Ser Ser Val Leu Ala
    130                 135                 140

Ala Ser Gly Ile Leu Ile Asn Thr Phe Ser Leu Ala Phe Tyr Ser Phe
145                 150                 155                 160

His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys His Gly
                165                 170                 175

Thr Met Ser Ile Leu Met Gly Leu Asp Gly Met Val Leu Leu Leu Ser
            180                 185                 190

Val Leu Glu Phe Cys Ile Ala Val Ser Leu Ser Ala Phe Gly Cys Lys
        195                 200                 205

Val Leu Cys Cys Thr Pro Gly Gly Val Val Leu Ile Leu Pro Ser His
    210                 215                 220

Ser His Met Ala Glu Thr Ala Ser Pro Thr Pro Leu Asn Glu Val
225                 230                 235
```

<210> 2
<211> 236
<212> PRT
<213> 小家鼠(Mus musculus)

<400> 2

```
Met Leu Val Ile Gln Gly Thr Glu Gln Ser Ala Leu Glu Ala Gly Tyr
1               5                  10                  15

Gly Ala Gln Gln Asn Gly Gln Pro Leu Tyr Val Asn Ser His Ser Trp
            20                  25                  30

Lys Arg Met Thr Glu Lys Phe Leu Lys Gly Glu Pro Lys Ile Leu Gly
        35                  40                  45

Ile Val Gln Ile Val Ile Ala Ile Met Asn Leu Ser Ile Gly Ile Met
    50                  55                  60

Met Ile Ile Ala Thr Val Ser Thr Gly Glu Ile Pro Pro Ser Ser Val
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Gly Tyr Pro Ile Trp Gly Ser Leu Met Phe Ile Ile Ser Gly
                85                  90                  95

Ser Phe Ser Ile Val Ala Gly Arg Arg Thr Thr Lys Gly Leu Val Arg
            100                 105                 110

Ser Ser Leu Gly Leu Asn Ile Thr Ser Ser Val Phe Ala Phe Ser Gly
        115                 120                 125

Ile Val Ile Ser Ser Leu Ser Pro Gly Ile Tyr Ser Phe His Val Tyr
    130                 135                 140

Tyr Cys Thr Tyr Arg Gly Ser Ser Glu Gly Cys His Met Thr Leu Ser
145                 150                 155                 160

Ile Leu Met Gly Leu Asp Ile Val Val Val Val Leu Ser Val Leu Glu
                165                 170                 175

Phe Cys Ile Gly Val Ser Leu Ser Ala Phe Gly Cys Arg Val Met Cys
            180                 185                 190
```

Cys Asn Pro Gly Gly Val Met Ile Ile Met Pro Ser Asn Pro Thr Lys
195 200 205

Ala Glu Thr Ala Asn Pro Val Thr Leu Gln Ser Gly Leu Met Pro Pro
210 215 220

Glu His Gln Glu Arg Asn Val Pro Glu Asn Met His
225 230 235

<210> 3
<211> 238
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴(Macaca fascicularis)

<400> 3

His Gln Thr Tyr Arg Arg His Cys Arg Pro Glu Glu Ser Thr Phe Ser
1 5 10 15

Ala Ala Met Thr Thr Met Gln Gly Met Glu Gln Ala Thr Pro Gly Ala
20 25 30

Gly Pro Gly Val Pro Gln Leu Gly Asn Met Ala Val Val His Ser His
35 40 45

Leu Trp Lys Gly Leu Gln Glu Lys Phe Leu Lys Gly Glu Pro Lys Val
50 55 60

Leu Gly Val Val Gln Ile Leu Ile Ala Leu Met Ser Leu Ser Met Gly
65 70 75 80

Ile Thr Met Met Cys Val Ala Phe Ser Ala Tyr Gly His Tyr Pro Ile
85 90 95

Ser Val Tyr Ile Gly Tyr Thr Ile Trp Gly Ser Val Met Phe Ile Ile
100 105 110

Ser Gly Ser Leu Ser Ile Ala Ala Gly Ile Arg Thr Thr Lys Gly Leu
115 120 125

```
Val Arg Gly Ser Leu Gly Met Asn Ile Thr Ser Ser Val Leu Ala Val
    130                 135                 140

Ser Ala Ile Leu Ile Asn Thr Ile Ser Leu Thr Ile Tyr Ser Phe Tyr
145                 150                 155                 160

His Arg Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Pro Asn Asn Cys His Gly Thr
                165                 170                 175

Val Ser Ile Leu Met Gly Met Asp Gly Met Val Leu Leu Leu Ser Val
            180                 185                 190

Leu Glu Phe Cys Ile Ala Val Ser Leu Ser Ala Phe Gly Cys Lys Ala
        195                 200                 205

Ile Cys Cys Thr Pro Gly Gly Val Val Leu Ile Ile Pro Ser Asn Ser
    210                 215                 220

His Met Ala Glu Ala Ala Pro Leu Thr Pro Leu Asn Glu Val
225                 230                 235
```

<210> 4
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 4

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Asn Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 5

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 6

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 7
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 7

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 124
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 11
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 11

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 12

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 13
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 13

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Asp Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14

<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 14

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 15
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 15

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Thr Thr Leu Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 16
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 16

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
            20                  25                  30
```

Gly Val Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

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

<210> 17
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 17

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 18
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 18

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 19
<211> 111
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 19

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Asp
50 55 60

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

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 20
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 20

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Val Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

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

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

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 21
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 21

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Gln Gln Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 22
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 22

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Arg Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 23

<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 23

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ile Asn Pro Thr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Arg Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 24
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 24

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Asn Ile Asn Pro Thr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 25
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 25

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
```

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

Gly Asn Ile Asn Pro Thr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 26

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Asn Ile Asn Pro Thr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 27
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 27

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Asn Ile Asn Pro Thr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 28
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 28

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Asn Ile Asn Pro Thr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 29

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Asn Ile Asn Pro Thr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 30

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Asn Ile Asn Pro Thr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 31

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Ser Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Met Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 32

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 33
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 33

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 34

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 34

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 35
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 35

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 36
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 36

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 37
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 37

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 38
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 38

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 39
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 39

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asn Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Leu Arg Ile Asn Asn Leu Lys Asn Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 40
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 40

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Ser Ser

<210> 41
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 41

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Thr Tyr

65 70 75 80

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

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

Ser Ser

<210> 42
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 42

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Leu Asp Thr Ser Ala Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 43
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 43

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Ser Ser

<210> 44

<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 44

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Ser Ser

<210> 45
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 45

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Leu Asp Thr Ser Thr Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Ser Ser

<210> 46
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 46

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Ser Ser

<210> 47
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 47

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Leu Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 48
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 48

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Met Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 49
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 49

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Leu Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 50
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 50

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 51
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 51

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Ala Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 52
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 52

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Ser Ser

<210> 53
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 53

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 54
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 54

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

Gln Ser Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 55
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 55

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 56
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 56

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 57
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 57

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 58
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 58

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 59
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 59

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 60
<211> 112
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 60

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 61
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 61

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 62
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 62

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 63
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 63

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Gly Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 64

<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 64

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 65
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 65

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 66
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 66

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 67
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 67

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Gln Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 68
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 68

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Glu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 69
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 69

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Arg Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 70
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 70

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

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

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 71
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 71

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Arg Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 72
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 72

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Glu 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 73
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 73

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
            20                  25                  30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Arg Leu Asp 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 Trp Gln Gly
                85                  90                  95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 74
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 74

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
            20                  25                  30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
```

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Ser 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 75
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 75

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser
20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Glu Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 76
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 76

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser
20 25 30

Asp Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 77
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 77

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


Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser
            20                  25                  30


Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45


Trp Leu Ala Leu Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Pro Ser
    50                  55                  60


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


Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95


Cys Ala Arg Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 78
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 78

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Gln Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser
20 25 30

Asp Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 79
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 79

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser

20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 80
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 80

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser
20 25 30

Asp Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Ser Tyr Ser Thr Ser

50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 81
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 81

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser
20 25 30

Asp Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 82
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 82

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser
20 25 30

Asp Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Glu Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 83
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 83

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser
20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 84

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Trp Tyr Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 85
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 85

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 86
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 86

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 87
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 87

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 88
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 88

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 89
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 89

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 90
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 90

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 91
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 91

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 92
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 92

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Arg His Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 93
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 93

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
                85                  90                  95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 94
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 94

```
Asn Tyr Trp Met Gln
1               5
```

<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 95

Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 96
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 96

Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 97
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 97

Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 98
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 98

Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 99
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 99

Thr Thr Leu Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 100
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 100

Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 101
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 101

Glu Glu Val Asp Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 102
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 102

Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 103
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 103

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Val Ser Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 104
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 104

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Val Ser Arg Met Asn

1 5 10 15

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 105

Gly Ala Ser Asn Gln Gly Ser
1 5

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 106

Gly Ala Ser Asn Gln Gln Ser
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 107

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 108
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 108

Ser Tyr Trp Ile His
1 5

<210> 109
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 109

Asn Ile Asn Pro Thr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Arg Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 110
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 110

Asn Ile Asn Pro Thr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 111

Asn Ile Asn Pro Thr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ser Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 112
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 112

Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 113

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 114

Ser Ala Ser Tyr Arg His Thr
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 115

Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 116
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 116

Ser Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 117
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 117

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asn Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 118

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 119
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 119

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ser Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 120
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 120

Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
1 5 10 15

<210> 121
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 121

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 122
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 122

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Ala
1 5 10 15

Gly

<210> 123
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 123

Ser Leu Val Asp Tyr
1 5

<210> 124
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 124

Thr Leu Ala Asp Tyr
1 5

<210> 125
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 125

Thr Met Val Asp Tyr
1 5

<210> 126
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 126

Thr Leu Gly Asp Tyr
1 5

<210> 127
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 127

Thr Leu Val Asp Tyr
1 5

<210> 128
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 128

Ser Leu Ala Asp Tyr
1 5

<210> 129
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 129

Ser Met Ala Asp Tyr
1 5

<210> 130
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 130

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 131

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 131

Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 132
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 132

Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser Gly Gly Lys Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 133
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 133

Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Gly Lys Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 134
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 134

Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 135
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 135

Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Gly Lys Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 136
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 136

Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser Gln Gly Lys Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 137
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 137

Lys Ala Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 138
<211> 16
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 138

Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 139

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 140
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 140

Glu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 141
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 141

Leu Val Ser Arg Leu Asp Ser

1 5

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 142

Leu Val Ser Lys Leu Glu Ser
1 5

<210> 143
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 143

Leu Val Ser Lys Leu Ser Ser
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 144

Trp Gln Gly Ile Asp Phe His Gln Thr
1 5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 145

Trp Gln Gly Ile Arg Phe His Gln Thr
1 5

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 146

Thr Ser Asp Met Gly Val Gly
1 5

<210> 147
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 147

Thr Ser Asp Met Gly Val Ser
1 5

<210> 148
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 148

Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 149
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 149

Leu Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1 5 10 15

<210> 150
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 150

Leu Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 151
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 151

His Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 152
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 152

Ser Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 153
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 153

Ser Ile Trp Tyr Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 154
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 154

Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 155

Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 156

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 156

Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 157
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 157

Gln Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 158
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 158

Gln Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala Leu Asn
1 5 10

<210> 159
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 159

Trp Ala Ser Asn Arg His Thr
1 5

<210> 160
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 160

Trp Ala Ser Asn Arg His Ser
1 5

<210> 161
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 161

Trp Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 162
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 162

Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
1 5

<210> 163
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 163

Gln Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
1 5

<210> 164
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 164

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Asn Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 165
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 165

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

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

<210> 166
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 166

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

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

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

Gly Asn Ile Asn Pro Thr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 167
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 167

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala
            20                  25                  30
```

Val Ala Trp Ser Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Met Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 168
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 168

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asn Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Thr Tyr
65 70 75 80

Leu Arg Ile Asn Asn Leu Lys Asn Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 169
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 169

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

Gln Ser Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 170
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 170

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Ser
            20                  25                  30

Asp Met Gly Val Gly Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Glu Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Arg Ala Asn Tyr Gly Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 171
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 171

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 172
<211> 171
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 172

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Met Tyr Gly Lys Leu Asn Asp Leu Leu Glu Asp Leu Gln
20 25 30

Glu Val Leu Lys Asn Leu His Lys Asn Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr

35 40 45

Gly Ser Asn Pro Ile Ser Lys Asp Asn Leu His Asp Val Asp Asn His
50 55 60

Leu Gln Asn Val Ile Glu Asp Ile His Asp Phe Met Gln Gly Gly Gly
65 70 75 80

Ser Gly Gly Lys Leu Gln Glu Met Met Lys Glu Phe Gln Gln Val Leu
85 90 95

Asp Glu Leu Asn Asn His Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr
100 105 110

Gly Asn Ser Asn Asn Cys His Gly Thr Met Ser His Thr Val His His
115 120 125

Ile Glu Gln Asn Ile Lys Glu Ile Phe His His Leu Glu Glu Leu Val
130 135 140

His Arg His His His His His His His His Gly Gly Gly Leu Asn Asp
145 150 155 160

Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
165 170

<210> 173
<211> 177
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 173

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Ala Asp Leu Glu Asp Asn Trp Glu Thr Leu Asn Asp Asn

20 25 30

Leu Lys Val Ile Glu Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro
35 40 45

Ile Ser Ala Ala Gln Val Lys Asp Ala Leu Thr Lys Met Arg Ala Ala
50 55 60

Ala Leu Asp Ala Gln Lys Ala Thr Pro Pro Lys Leu Glu Asp Lys Ser
65 70 75 80

Pro Asp Ser Pro Glu Met Lys Asp Phe Arg His Gly Phe Asp Ile Leu
85 90 95

Val Gly Gln Ile Asp Asp Ala Leu Lys Leu Ala Asn Ser Phe His His
100 105 110

Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys His Gly Thr Met
115 120 125

Ser Val Lys Glu Ala Gln Ala Ala Ala Glu Gln Leu Lys Thr Thr Arg
130 135 140

Asn Ala Tyr Ile Gln Lys Tyr Leu His His His His His His His His
145 150 155 160

Gly Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His
165 170 175

Glu

<210> 174
<211> 179
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 174

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Ala Asp Leu Glu Asp Asn Trp Glu Thr Leu Asn Asp Asn
20 25 30

Leu Lys Val Ile Glu Gly Pro Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser
35 40 45

Asn Pro Ile Ser Ala Ala Gln Val Lys Asp Ala Leu Thr Lys Met Arg
50 55 60

Ala Ala Ala Leu Asp Ala Gln Lys Ala Thr Pro Pro Lys Leu Glu Asp
65 70 75 80

Lys Ser Pro Asp Ser Pro Glu Met Lys Asp Phe Arg His Gly Phe Asp
85 90 95

Ile Leu Val Gly Gln Ile Asp Asp Ala Leu Lys Leu Ala Asn Ser Phe
100 105 110

His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys His Gly
115 120 125

Thr Met Ser Val Lys Glu Ala Gln Ala Ala Ala Glu Gln Leu Lys Thr
130 135 140

Thr Arg Asn Ala Tyr Ile Gln Lys Tyr Leu His His His His His His
145 150 155 160

His His Gly Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu
165 170 175

Trp His Glu

<210> 175
<211> 146
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 175

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Met Tyr Gly Lys Leu Asn Asp Leu Leu Glu Asp Leu Gln
20 25 30

Glu Val Leu Lys Asn Leu His Lys Asn Trp His Gly Gly Lys Asp Asn
35 40 45

Leu His Asp Val Asp Asn His Leu Gln Asn Val Ile Glu Asp Ile His
50 55 60

Asp Phe Met Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Leu Gln Glu Met Met
65 70 75 80

Lys Glu Phe Gln Gln Val Leu Asp Glu Leu Asn Asn His Leu Gln Gly
85 90 95

Gly Lys His Thr Val His His Ile Glu Gln Asn Ile Lys Glu Ile Phe
100 105 110

His His Leu Glu Glu Leu Val His Arg His His His His His His His
115 120 125

His Gly Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp
130 135 140

His Glu
145

<210> 176
<211> 150
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 176

```
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1               5                  10                  15

Val His Ser Ala Asp Leu Glu Asp Asn Trp Glu Thr Leu Asn Asp Asn
            20                  25                  30

Leu Lys Val Ile Glu Lys Ala Asp Asn Ala Ala Gln Val Lys Asp Ala
        35                  40                  45

Leu Thr Lys Met Arg Ala Ala Ala Leu Asp Ala Gln Lys Ala Thr Pro
    50                  55                  60

Pro Lys Leu Glu Asp Lys Ser Pro Asp Ser Pro Glu Met Lys Asp Phe
65                  70                  75                  80

Arg His Gly Phe Asp Ile Leu Val Gly Gln Ile Asp Asp Ala Leu Lys
                85                  90                  95

Leu Ala Asn Glu Gly Lys Val Lys Glu Ala Gln Ala Ala Ala Glu Gln
            100                 105                 110

Leu Lys Thr Thr Arg Asn Ala Tyr Ile Gln Lys Tyr Leu His His His
        115                 120                 125

His His His His His Gly Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln
    130                 135                 140

Lys Ile Glu Trp His Glu
145                 150
```

<210> 177
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 177

Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 178
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 178

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 179
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 179

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

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Ser Met Ile Ile Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 180
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 180

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Thr Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Val Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

Glu Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105 110

<210> 181
<211> 102
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 181

Met Tyr Gly Lys Leu Asn Asp Leu Leu Glu Asp Leu Gln Glu Val Leu
1 5 10 15

Lys Asn Leu His Lys Asn Trp His Gly Gly Lys Asp Asn Leu His Asp
20 25 30

Val Asp Asn His Leu Gln Asn Val Ile Glu Asp Ile His Asp Phe Met
35 40 45

Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Leu Gln Glu Met Met Lys Glu Phe
50 55 60

Gln Gln Val Leu Asp Glu Leu Asn Asn His Leu Gln Gly Gly Lys His
65 70 75 80

Thr Val His His Ile Glu Gln Asn Ile Lys Glu Ile Phe His His Leu
85 90 95

Glu Glu Leu Val His Arg
100

<210> 182
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 182

Ala Asp Leu Glu Asp Asn Trp Glu Thr Leu Asn Asp Asn Leu Lys Val
1 5 10 15

Ile Glu Lys Ala Asp Asn Ala Ala Gln Val Lys Asp Ala Leu Thr Lys
20 25 30

Met Arg Ala Ala Ala Leu Asp Ala Gln Lys Ala Thr Pro Pro Lys Leu
35 40 45

Glu Asp Lys Ser Pro Asp Ser Pro Glu Met Lys Asp Phe Arg His Gly
50 55 60

Phe Asp Ile Leu Val Gly Gln Ile Asp Asp Ala Leu Lys Leu Ala Asn
65 70 75 80

Glu Gly Lys Val Lys Glu Ala Gln Ala Ala Ala Glu Gln Leu Lys Thr
85 90 95

Thr Arg Asn Ala Tyr Ile Gln Lys Tyr Leu
100 105

<210> 183
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 183

Ser Phe His His Ala Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 184
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 184

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Ala Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 185

<400> 185
000

<210> 186

<400> 186
000

<210> 187

<400> 187
000

<210> 188

<400> 188
000

<210> 189

<400> 189
000

<210> 190

<400> 190
000

<210> 191

<400> 191
000

<210> 192

<400> 192
000

<210> 193

<400> 193
000

<210> 194

<400> 194
000

<210> 195

<400> 195
000

<210> 196

<400> 196
000

<210> 197

<400> 197
000

<210> 198

<400> 198
000

<210> 199

<400> 199
000

<210> 200

<400> 200
000

<210> 201

<400> 201
000

<210> 202

<400> 202
000

<210> 203

<400> 203
000

<210> 204

<400> 204
000

<210> 205

<400> 205
000

<210> 206

<400> 206
000

<210> 207

<400> 207
000

<210> 208

<400> 208
000

<210> 209

<400> 209
000

<210> 210

<400> 210
000

<210> 211

<400> 211
000

<210> 212

<400> 212
000

<210> 213

<400> 213
000

<210> 214

<400> 214
000

<210> 215

<400> 215
000

<210> 216

<400> 216
000

<210> 217

<400> 217
000

<210> 218

<400> 218
000

<210> 219

<400> 219
000

<210> 220

<400> 220
000

<210> 221

<400> 221
000

<210> 222

<400> 222
000

<210> 223

<400> 223
000

<210> 224

<400> 224
000

<210> 225

<400> 225
000

<210> 226

<400> 226
000

<210> 227

<400> 227
000

<210> 228

<400> 228
000

<210> 229

<400> 229
000

<210> 230

<400> 230
000

<210> 231

<400> 231
000

<210> 232

<400> 232
000

<210> 233

<400> 233
000

<210> 234

<400> 234
000

<210> 235

<400> 235
000

<210> 236

<400> 236
000

<210> 237

<400> 237
000

<210> 238

<400> 238
000

<210> 239

<400> 239
000

<210> 240

<400> 240
000

<210> 241

<400> 241
000

<210> 242

<400> 242
000

<210> 243

<400> 243
000

<210> 244

<400> 244
000

<210> 245

<400> 245
000

<210> 246

<400> 246
000

<210> 247

<400> 247
000

<210> 248

<400> 248
000

<210> 249

<400> 249
000

<210> 250

<400> 250
000

<210> 251

<400> 251
000

<210> 252

<400> 252
000

<210> 253

<400> 253
000

<210> 254

<400> 254
000

<210> 255
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 255

Ser Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 256
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 256

Cys Ala Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 257
<211> 13
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 257

Cys Met Ser Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 258
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 258

Cys Met Ala Ala Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 259
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 259

Cys Met Ala Ser Ala Thr Tyr Gly Ser Asn Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 260
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 260

Cys Met Ala Ser Asn Ala Tyr Gly Ser Asn Pro Ile Ser

1 5 10

<210> 261
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 261

Cys Met Ala Ser Asn Thr Ala Gly Ser Asn Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 262
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 262

Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Ala Ser Asn Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 263
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 263

Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ala Asn Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 264
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 264

Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Ala Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 265
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 265

Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Ala Ile Ser
1 5 10

<210> 266
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 266

Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro Ala Ser
1 5 10

<210> 267
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 267

Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro Ile Ala
1 5 10

<210> 268
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 268

Ala Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 269
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 269

Ser Ala His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 270
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 270

Ser Phe Ala His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 271
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 271

Ser Phe His Ala Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 272
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 272

Ser Phe His His Pro Ala Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 273
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 273

Ser Phe His His Pro Tyr Ser Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 274
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 274

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Ala Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 275
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 275

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Ala Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 276
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 276

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Ala Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 277
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 277

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Ala Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 278
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 278

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Ala Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 279

<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 279

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ala Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 280
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 280

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Ala Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 281
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 281

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Ser
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser

20

<210> 282
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 282

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

Ala Gly Thr Met Ser
20

<210> 283
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 283

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Ala Thr Met Ser
20

<210> 284
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 284

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys

1 5 10 15

His Gly Ala Met Ser
20

<210> 285
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 285

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Ala Ser
20

<210> 286
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 286

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ala
20

<210> 287
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 287

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Asn Asn Cys His Gly Thr
1 5 10 15

Met Ser

<210> 288
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 288

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Asn Asn Cys His Gly Thr Met Ser
1 5 10 15

<210> 289
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 289

Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro Ile Ser
1 5 10

<210> 290
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 290

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys
1 5 10 15

His Gly Thr Met Ser
20

<210> 291

<400> 291
000

<210> 292
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 292

Ile Thr Met Met Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro
1 5 10 15

<210> 293
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 293

Met Met Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro Ile Ser
1 5 10 15

<210> 294
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 294

Cys Met Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro Ile Ser Val Tyr
1 5 10 15

<210> 295
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 295

Ala Ser Asn Thr Tyr Gly Ser Asn Pro Ile Ser Val Tyr Ile Gly

1 5 10 15

<210> 296
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 296

Leu Ala Phe Tyr Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly
1 5 10 15

<210> 297
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 297

Phe Tyr Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser
1 5 10 15

<210> 298
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 298

Ser Phe His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn
1 5 10 15

<210> 299
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 299

His His Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys His
1 5 10 15

<210> 300
<211> 15
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 300

Pro Tyr Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys His Gly Thr
1 5 10 15

<210> 301
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 301

Cys Asn Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys His Gly Thr Met Ser
1 5 10 15

<210> 302
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 302

Tyr Tyr Gly Asn Ser Asn Asn Cys His Gly Thr Met Ser Ile Leu
1 5 10 15

<210> 303
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 303

Gly Asn Ser Asn Asn Cys His Gly Thr Met Ser Ile Leu Met Gly
1 5 10 15

<210> 304
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 304

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
    50                  55                  60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

Ser Ser
```

<210> 305
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 305

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser
            20                  25                  30
```

Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 306
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 306

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 307
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 307

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 308
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 308

Ser Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 309
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 309

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 310
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 310

Thr Met Ala Asp Tyr
1 5

<210> 311
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 311

Ser Tyr Gly Leu Ser
1 5

<210> 312
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 312

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 313
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 313

Thr Met Ala Asp Tyr
1 5

<210> 314
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 314

Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 315
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 315

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 316
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 316

Trp Gln Gly Ile Asp Phe His Gln Thr
1 5

<210> 317
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 317

Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 318

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 318

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 319
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 319

Trp Gln Gly Ile Asp Phe His Gln Thr
1 5

<210> 320
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 320

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 321

<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 321

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
    50                  55                  60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
    130                 135                 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145                 150                 155                 160

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

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

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

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

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

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440
```

<210> 322
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 322

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
    50                  55                  60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 323
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 323

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

```
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
        195                 200                 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
            340                 345                 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

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

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
```

385 390 395 400

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

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

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

<210> 324
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 324

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

```
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
            340                 345                 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

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

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

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

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

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 325
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 325

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

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
    50                  55                  60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
    130                 135                 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145                 150                 155                 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
            180                 185                 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
        195                 200                 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
```

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 326
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 326

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 327
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 327

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

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

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

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

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440

<210> 328
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 328

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 329
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 329

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

```
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
    130                 135                 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145                 150                 155                 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
            180                 185                 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
        195                 200                 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
```

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 330
<211> 444
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 330

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
    130                 135                 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145                 150                 155                 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
                165                 170                 175
```

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

370 375 380

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

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

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

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

<210> 331
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 331

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

```
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
            340                 345                 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

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

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

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

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

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440
```

<210> 332
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 332

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
    130                 135                 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145                 150                 155                 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
            180                 185                 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
```

195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 333
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 333

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Ser Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

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

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

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

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

<210> 334
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 334

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

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

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

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

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

<210> 335
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 335

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Met Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
195 200 205

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

```
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
            340                 345                 350

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

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

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

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

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

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440
```

<210> 336
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 336

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
```

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 337
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 337

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

```
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                325
```

<210> 338
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 338

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
```

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 339
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 339

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 340
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 340

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

```
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser
        195                 200                 205

Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 341

<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 341

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
```

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser
195 200 205

Lys Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 342
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 342

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

```
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 343
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 343

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15
```

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 344
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成構築體

<400> 344

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 345
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 非靶向性2

<400> 345
gtaggcgcgc cgctctctac 20

<210> 346
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 非靶向性2

<400> 346
aacccctgat tgtatccgca 20

<210> 347
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 1號MS4A4A特異性嚮導RNA

<400> 347
aattgtgtac ccgatataca 20

<210> 348
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 2號MS4A4A特異性嚮導RNA

<400> 348
aaccatgcaa ggaatggaac 20

<210> 349
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 3號MS4A4A特異性嚮導RNA

<400> 349
tattcattcc tagactacct 20

<210> 350
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4號MS4A4A特異性嚮導RNA

<400> 350
gctctgtact ggctgcatca 20

<210> 351
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 1號TREM2

<400> 351

gccatcacag acgataccct 20

<210> 352
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 2號TREM2

<400> 352
ataggggcaa gacacctgca 20

<210> 353
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 3號TREM2

<400> 353
cagcatcccg gtgatccagg 20

<210> 354
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4號TREM2

<400> 354
tggagatctc tggttccccg 20

<210> 355
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A-313 (huIgG1)序列

<400> 355

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 356
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A-313 (無C末端K之huIgG1重鏈)序列

<400> 356

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp

100 105 110

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 357
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A-313 (hIgG1重鏈P331S)序列

<400> 357

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
            100                 105                 110

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
```

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 358
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A-313 (無C末端K之hIgG1重鏈P331S)

<400> 358

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
            100                 105                 110

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
    210                 215                 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225                 230                 235                 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
                245                 250                 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
            260                 265                 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
        275                 280                 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
```

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 359
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A-313 (huIgG1重鏈N325S/L328F)序列

<400> 359

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Ala Phe Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 360
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A-313 (無C末端K之hIgG1重鏈N325S/L328F)

<400> 360

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Ser Lys Ala Phe Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 361
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A-313 (huIgG1重鏈K322A)序列

<400> 361

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
            100                 105                 110

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
```

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

```
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385                 390                 395                 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
                405                 410                 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
            420                 425                 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 362
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A-313 (無C末端K之huIgG1重鏈K322A)序列

<400> 362

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ala Thr His Pro Gly His Gly Asp Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
```

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Val Tyr Tyr Gly Phe Arg Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 363
<211> 219
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A-450 -全長輕鏈

<400> 363

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser
            20                  25                  30

Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
                85                  90                  95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 364
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A-419 -全長輕鏈

<400> 364

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Arg Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly
85 90 95

Ile Asp Phe His Gln Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 365
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A-313 -全長輕鏈

<400> 365

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
            20                  25                  30

Gly Val Ser Arg Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
        35                  40                  45
```

```
Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
    50                  55                  60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
                85                  90                  95

Glu Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 308 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:309 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 310 之胺基酸序列；且該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 314 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 315 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 316 之胺基酸序列。

【請求項 2】　如請求項 1 之抗體，其中該抗體係人類化的。

【請求項 3】　如請求項 1 之抗體，其中該抗體(a)降低 MS4A4A 之細胞表面量或降低 MS4A4A 之細胞內量，(b) 增加骨髓樣細胞中之可溶性 TREM2 量、增加漿膜 TREM2 量或增加可溶性 TREM2 且增加漿膜 TREM2 量，(c) 降低骨髓樣細胞上 M2 細胞表面標記物之表現及/或(d) 增加骨髓樣細胞上凝溶膠蛋白及/或骨橋蛋白之 mRNA 及/或蛋白質表現。

【請求項 4】　如請求項 1 之抗體，其中該抗體增加骨髓樣細胞上凝溶膠蛋白及/或骨橋蛋白之 mRNA 及/或蛋白質表現。

【請求項 5】　如請求項 1 之抗體，其中該抗體係單株抗體。

【請求項 6】　如請求項 1 之抗體，其中該抗體進一步結合至 SEQ ID NO:3 之食蟹猴 MS4A4A。

【請求項 7】　一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 6 中任一項之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 8】　一種如請求項 1 至 6 中任一項之抗體之用途，其係用於製備用於預防、降低風險或治療患有選自由阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及遲發型阿茲海默氏病組成之群的疾病、病症或損傷之個體之藥物。

【請求項 9】 一種如請求項 1 至 6 中任一項之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有 CSF1R 缺乏疾病或病症之個體之藥物，其中該 CSF1R 缺乏疾病或病症係成人發作型腦白質病變伴軸突球樣變及膠質著色(ALSP)或遺傳性瀰漫性腦白質病變(HDLS)。

【請求項 10】如請求項 1 之抗體，其中該抗體具有 IgG1 同型。

【請求項 11】如請求項 1 之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列。

【請求項 12】一種醫藥組合物，其包含如請求項 11 之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 13】如請求項 1 之抗體，其中該抗體包含輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列。

【請求項 14】一種醫藥組合物，其包含如請求項 13 之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 15】如請求項 1 之抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 320-327 組成之群之胺基酸序列且該輕鏈包含 SEQ ID NO:363 之胺基酸序列。

【請求項 16】如請求項 15 之抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 327 之胺基酸序列且該輕鏈包含 SEQ ID NO:363 之胺基酸序列。

【請求項 17】如請求項 15 之抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 323 之胺基酸序列且該輕鏈包含 SEQ ID NO:363 之胺基酸序列。

【請求項 18】如請求項 1 之抗體，其中該抗體係抗體片段。

【請求項 19】如請求項 18 之抗體，其中該抗體片段係 Fab、Fab’、Fab’-SH、F(ab’)2、Fv 或 scFv 片段。

【請求項 20】如請求項 1 之抗體，其中該抗體係識別第一抗原及第二抗原之雙特異性抗體。

【請求項 21】 如請求項 20 之抗體，其中該第一抗原係 MS4A4A 且該第二抗原係促進跨血腦障壁轉運之抗原。

【請求項 22】 如請求項 20 之抗體，其中該第一抗原係 MS4A4A 且該第二抗原係選自由以下組成之群之促進跨血腦障壁轉運之抗原：運鐵蛋白受體(TR)、胰島素受體(HIR)、胰島素樣生長因子受體(IGFR)、低密度脂蛋白受體相關蛋白質 1 及 2 (LPR-1 及 LPR-2)、白喉毒素受體、CRM197、駱馬單一結構域抗體、TMEM 30(A)、蛋白質轉導結構域、TAT、Syn-B、穿膜肽、多精胺酸肽；血管肽；血管肽基礎免疫球蛋白(basigin)、Glut1 及 CD98hc 及 ANG1005。

【請求項 23】 如請求項 20 之抗體，其中該第一抗原係 MS4A4A 且該第二抗原係：

(a) 選自由致病性肽或蛋白質或致病性核酸組成之群之致病劑，其中該等致病性核酸係反義 GGCCCC (G2C4)重複序列擴增 RNA，該等致病性蛋白質係選自由以下組成之群：澱粉樣 β、寡聚澱粉樣 β、澱粉樣 β 斑塊、澱粉樣前體蛋白質或其片段、Tau、IAPP、α-突觸核蛋白、TDP-43、FUS 蛋白、C9orf72 (染色體 9 開放閱讀框 72)、c9RAN 蛋白、普里昂蛋白(prion protein)、PrPSc、亨庭頓蛋白(huntingtin)、降血鈣素、超氧化物歧化酶、共濟失調蛋白、共濟失調蛋白 1、共濟失調蛋白 2、共濟失調蛋白 3、共濟失調蛋白 7、共濟失調蛋白 8、共濟失調蛋白 10、路易氏體(Lewy body)、心房利鈉因子、胰島澱粉樣多肽、胰島素、載脂蛋白 AI、血清澱粉樣 A、medin、泌乳素、轉甲狀腺素、溶菌酶、β2 微球蛋白、凝溶膠蛋白、角膜上皮蛋白、胱抑素、免疫

球蛋白輕鏈 AL、S-IBM 蛋白、重複序列相關之非 ATG (RAN)轉譯產物、二肽重複序列(DPR)肽、甘胺酸-丙胺酸(GA)重複序列肽、甘胺酸-脯胺酸(GP)重複序列肽、甘胺酸-精胺酸(GR)重複序列肽、脯胺酸-丙胺酸(PA)重複序列肽、泛素及脯胺酸-精胺酸(PR)重複序列肽；

(b) 在免疫細胞上表現之配位體及/或蛋白質，其中該等配位體及/或蛋白質係選自由以下組成之群：CD40、OX40、ICOS、CD28、CD137/4-1BB、CD27、GITR、PD-L1、CTLA-4、PD-L2、PD-1、B7-H3、B7-H4、HVEM、BTLA、KIR、GALS、TIM3、A2AR、LAG-3 及磷酯醯絲胺酸；或

(c) 在一或多種腫瘤細胞上表現之蛋白質、脂質、多糖或糖酯。

【請求項 24】一種經分離之核酸，其包含編碼如請求項 1 至 6、10、11、13 及 15 至 23 中任一項之抗體之核酸序列。

【請求項 25】一種經分離之宿主細胞，其包含如請求項 24 之核酸。

【請求項 26】一種產生結合至人類 MS4A4A 之抗體之方法，其包括培養如請求項 25 之細胞以使得產生該抗體。

【請求項 27】如請求項 1 之抗體，其中該抗體為 IgG 類且具有 IgG1、IgG2 或 IgG4 同型。

【請求項 28】如請求項 27 之抗體，其中該抗體具有 IgG1 同型且包含經修飾 Fc，該經修飾 Fc 包含根據 EU 編號之 K332A 突變。

【請求項 29】如請求項 27 之抗體，其中該抗體具有 IgG1 同型且包含經修飾 Fc，該經修飾 Fc 包含根據 EU 編號之 N325S 及 L328F 突變。

【請求項 30】一種如請求項 29 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有選自由阿茲海默氏病(Alzheimer’s disease)及遲發型阿茲海默氏病組成之群的疾病、病症或損傷之個體之藥物。

【請求項 31】一種如請求項 29 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有 CSF1R 缺乏疾病或病症之個體之藥物，其中該 CSF1R 缺乏疾病或病症係成人發作型腦白質病變伴軸突球樣變及膠質著色(ALSP)或遺傳性瀰漫性腦白質病變(HDLS) 。

【請求項 32】如請求項 1 之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含選自由 SEQ ID NO: 304 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含選自由 SEQ ID NO: 305 之胺基酸序列。

【請求項 33】一種醫藥組合物，其包含如請求項 32 之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 34】一種如請求項 32 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有選自由阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及遲發型阿茲海默氏病組成之群的疾病、病症或損傷之個體之藥物。

【請求項 35】一種如請求項 32 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有 CSF1R 缺乏疾病或病症之個體之藥物，其中該 CSF1R 缺乏疾病或病症係成人發作型腦白質病變伴軸突球樣變及膠質著色(ALSP)或遺傳性瀰漫性腦白質病變(HDLS)。

【請求項 36】如請求項 32 之抗體，其中該抗體具有 IgG1 同型且包含經修飾 Fc，該經修飾 Fc 包含根據 EU 編號之 K332A 突變。

【請求項 37】如請求項 32 之抗體，其中該抗體為 IgG 類且具有 IgG1、IgG2 或 IgG4 同型。

【請求項 38】如請求項 37 之抗體，其中該抗體具有 IgG1 同型且包含經修飾 Fc，該經修飾 Fc 包含根據 EU 編號之 N325S 及 L328F 突變。

【請求項 39】一種如請求項 38 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有選自由阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及遲發型阿茲海默氏病組成之群的疾病、病症或損傷之個體之藥物。

【請求項 40】一種如請求項 38 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有 CSF1R 缺乏疾病或病症之個體之藥物，其中該 CSF1R 缺乏疾病或病症係成人發作型腦白質病變伴軸突球樣變及膠質著色(ALSP)或遺傳性瀰漫性腦白質病變(HDLS)。

【請求項 41】如請求項 32 之抗體，其中該抗體係識別第一抗原及第二抗原之雙特異性抗體。

【請求項 42】 如請求項 41 之抗體，其中該第一抗原係 MS4A4A 且該第二抗原係促進跨血腦障壁轉運之抗原。

【請求項 43】 如請求項 41 之抗體，其中該第一抗原係 MS4A4A 且該第二抗原係選自由以下組成之群之促進跨血腦障壁轉運之抗原：運鐵蛋白受體(TR)、胰島素受體(HIR)、胰島素樣生長因子受體(IGFR)、低密度脂蛋白受體相關蛋白質 1 及 2 (LPR-1 及 LPR-2)、白喉毒素受體、CRM197、駱馬單一結構域抗體、TMEM 30(A)、蛋白質轉導結構域、TAT、Syn-B、穿膜肽、多精胺酸肽、血管肽、基礎免疫球蛋白(basigin)、Glut1 及 CD98hc 及 ANG1005。

【請求項 44】 如請求項 41 之抗體，其中該第一抗原係 MS4A4A 且該第二抗原係選自由致病性肽或蛋白質或致病性核酸組成之群之致病劑，其中該等致病性核酸係反義 GGCCCC (G2C4)重複序列擴增 RNA，該等致病性蛋白質係選自由以下組成之群：澱粉樣 β、寡聚澱粉樣 β、澱粉樣 β 斑塊、澱粉樣前體蛋白質或其片段、Tau、IAPP、α-突觸核蛋白、TDP-43、FUS 蛋白、C9orf72 (染色體 9 開放閱讀框 72)、c9RAN 蛋白、普里昂蛋白(prion protein)、PrPSc、亨庭頓蛋白(huntingtin)、降血鈣素、超氧化物歧化酶、共濟失調蛋白、共濟

失調蛋白 1、共濟失調蛋白 2、共濟失調蛋白 3、共濟失調蛋白 7、共濟失調蛋白 8、共濟失調蛋白 10、路易氏體(Lewy body)、心房利鈉因子、胰島澱粉樣多肽、胰島素、載脂蛋白 AI、血清澱粉樣 A、medin、泌乳素、轉甲狀腺素、溶菌酶、β2 微球蛋白、凝溶膠蛋白、角膜上皮蛋白、胱抑素、免疫球蛋白輕鏈 AL、S-IBM 蛋白、重複序列相關之非 ATG (RAN)轉譯產物、二肽重複序列(DPR)肽、甘胺酸-丙胺酸(GA)重複序列肽、甘胺酸-脯胺酸(GP)重複序列肽、甘胺酸-精胺酸(GR)重複序列肽、脯胺酸-丙胺酸(PA)重複序列肽、泛素及脯胺酸-精胺酸(PR)重複序列肽。

【請求項 45】 如請求項 41 之抗體，其中該第一抗原係 MS4A4A 且該第二抗原係在免疫細胞上表現之配位體及/或蛋白質，其中該等配位體及/或蛋白質係選自由以下組成之群：CD40、OX40、ICOS、CD28、CD137/4-1BB、CD27、GITR、PD-L1、CTLA-4、PD-L2、PD-1、B7-H3、B7-H4、HVEM、BTLA、KIR、GALS、TIM3、A2AR、LAG-3 及磷酯醯絲胺酸。

【請求項 46】 如請求項 41 之抗體，其中該第一抗原係 MS4A4A 且該第二抗原係在一或多種腫瘤細胞上表現之蛋白質、脂質、多糖或糖酯。

【請求項 47】如請求項 32 之抗體，其中該抗體具有 IgG1 同型。

【請求項 48】一種經分離之核酸，其包含編碼如請求項 32 之抗體之核酸序列。

【請求項 49】一種經分離之宿主細胞，其包含如請求項 48 之核酸。

【請求項 50】一種產生結合至人類 MS4A4A 之抗體之方法，其包括培養如請求項 49 之細胞以使得產生該抗體。

【請求項 51】如請求項 32 之抗體，其中該抗體係抗體片段。

【請求項 52】如請求項 51 之抗體，其中該抗體片段係 Fab、Fab’、Fab’-SH、F(ab’)2、Fv 或 scFv 片段。

【請求項 53】 一種結合至 MS4A4A 蛋白之經分離抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:94 之胺基酸序列；HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:96 之胺基酸序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO:102 之胺基酸序列；且該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含 SEQ ID NO:104 之胺基酸序列；HVR-L2，其包含 SEQ ID NO:105 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO:107 之胺基酸序列。

【請求項 54】一種如請求項 53 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有選自由阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及遲發型阿茲海默氏病組成之群的疾病、病症或損傷之個體之藥物。

【請求項 55】一種如請求項 53 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有 CSF1R 缺乏疾病或病症之個體之藥物，其中該 CSF1R 缺乏疾病或病症係成人發作型腦白質病變伴軸突球樣變及膠質著色(ALSP)或遺傳性瀰漫性腦白質病變(HDLS)。

【請求項 56】一種醫藥組合物，其包含如請求項 53 之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 57】如請求項 53 之抗體，其中該抗體係人類化的。

【請求項 58】如請求項 53 之抗體，其中該抗體係單株抗體。

【請求項 59】如請求項 53 之抗體，其中該抗體(a) 降低 MS4A4A 之細胞表面量或降低 MS4A4A 之細胞內量，(b) 增加骨髓樣細胞中之可溶性 TREM2 量、增加漿膜 TREM2 量或增加可溶性 TREM2 且增加漿膜 TREM2 量，(c) 降低骨髓樣細胞上 M2 細胞表面標記物之表現及/或(d) 增加骨髓樣細胞上凝溶膠蛋白及/或骨橋蛋白之 mRNA 及/或蛋白質表現。

【請求項 60】如請求項 53 之抗體，其中該抗體增加骨髓樣細胞上凝溶膠蛋白及/或骨橋蛋白之 mRNA 及/或蛋白質表現。

【請求項 61】如請求項 53 之抗體，其中該抗體進一步結合至 SEQ ID NO:3 之食蟹猴 MS4A4A。

【請求項 62】如請求項 53 之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列。

【請求項 63】一種醫藥組合物，其包含如請求項 62 之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 64】一種如請求項 62 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有選自由阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及遲發型阿茲海默氏病組成之群的疾病、病症或損傷之個體之藥物。

【請求項 65】一種如請求項 62 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有 CSF1R 缺乏疾病或病症之個體之藥物，其中該 CSF1R 缺乏疾病或病症係成人發作型腦白質病變伴軸突球樣變及膠質著色(ALSP)或遺傳性瀰漫性腦白質病變(HDLS)。

【請求項 66】一種經分離之核酸，其包含編碼如請求項 53 之抗體之核酸序列。

【請求項 67】一種經分離之宿主細胞，其包含如請求項 66 之核酸。

【請求項 68】一種產生結合至人類 MS4A4A 之抗體之方法，其包括培養如請求項 67 之細胞以使得產生該抗體。

【請求項 69】如請求項 53 之抗體，其中該抗體為 IgG 類且具有 IgG1、IgG2 或 IgG4 同型。

【請求項 70】如請求項 69 之抗體，其中該抗體具有 IgG1 同型且包含經修飾 Fc，該經修飾 Fc 包含根據 EU 編號之 N325S 及 L328F 突變。

【請求項 71】如請求項 69 之抗體，其中該抗體具有 IgG1 同型且包含經修飾 Fc，該經修飾 Fc 包含根據 EU 編號之 K332A 突變。

【請求項 72】 如請求項 53 之抗體，其中該抗體為抗體片段。

【請求項 73】如請求項 72 之抗體，其中該抗體片段係 Fab、Fab’、Fab’-SH、F(ab’)2、Fv 或 scFv 片段。

【請求項 74】如請求項 53 之抗體，其中該抗體係識別第一抗原及第二抗原之雙特異性抗體。

【請求項 75】 如請求項 74 之抗體，其中該第一抗原係 MS4A4A 且該第二抗原係：

(a) 促進跨血腦障壁轉運之抗原；

(b) 選自由以下組成之群之促進跨血腦障壁轉運之抗原：運鐵蛋白受體(TR)；胰島素受體(HIR)；胰島素樣生長因子受體(IGFR)、低密度脂蛋白受體相關蛋白質 1 及 2 (LPR-1 及 LPR-2)；白喉毒素受體、CRM197、駱馬單一結構域抗體、TMEM 30(A)、蛋白質轉導結構域、TAT、Syn-B、穿膜肽、多精胺酸肽、血管肽、基礎免疫球蛋白(basigin)、Glut1、CD98hc 及 ANG1005；

(c) 選自由致病性肽或蛋白質或致病性核酸組成之群之致病劑，其中該等致病性核酸係反義 GGCCCC (G2C4)重複序列擴增 RNA，該等致病性蛋白質係選自由以下組成之群：澱粉樣 β、寡聚澱粉樣 β、澱粉樣 β 斑塊、澱粉樣前體蛋白質或其片段、Tau、IAPP、α-突觸核蛋白、TDP-43、FUS 蛋白、C9orf72 (染色體 9 開放閱讀框 72)、c9RAN 蛋白、普里昂蛋白(prion protein)、PrPSc、亨庭頓蛋白(huntingtin)、降血鈣素、超氧化物歧化酶、共濟失調蛋白、共濟失調蛋白 1、共濟失調蛋白 2、共濟失調蛋白 3、共濟失調蛋白 7、共濟失調蛋白 8、共濟失調蛋白 10、路易氏體(Lewy body)、心房利鈉因子、胰島澱粉樣多肽、胰島素、載脂蛋白 AI、血清澱粉樣 A、medin、泌乳素、轉甲狀腺素、溶菌酶、β 2 微球蛋白、凝溶膠蛋白、角膜上皮蛋白、胱抑素、免疫球蛋白輕鏈 AL、S-IBM 蛋白、重複序列相關之非 ATG (RAN)轉譯產物、二

肽重複序列(DPR)肽、甘胺酸-丙胺酸(GA)重複序列肽、甘胺酸-脯胺酸(GP)重複序列肽、甘胺酸-精胺酸(GR)重複序列肽、脯胺酸-丙胺酸(PA)重複序列肽、泛素及脯胺酸-精胺酸(PR)重複序列肽；

(d) 在免疫細胞上表現之配位體及/或蛋白質，其中該等配位體及/或蛋白質係選自由以下組成之群：CD40、OX40、ICOS、CD28、CD137/4-1BB、CD27、GITR、PD-L1、CTLA-4、PD-L2、PD-1、B7-H3、B7-H4、HVEM、BTLA、KIR、GALS、TIM3、A2AR、LAG-3 及磷酯醯絲胺酸；或

(e) 在一或多種腫瘤細胞上表現之蛋白質、脂質、多糖或糖酯。

【請求項 76】如請求項 1 之抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含 SEQ ID NO: 324 或 325 之胺基酸序列，且該輕鏈包含 SEQ ID NO: 363 之胺基酸序列。

【請求項 77】一種醫藥組合物，其包含如請求項 76 之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 78】一種如請求項 76 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有選自由阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及遲發型阿茲海默氏病組成之群的疾病、病症或損傷之個體之藥物。

【請求項 79】一種如請求項 76 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有 CSF1R 缺乏疾病或病症之個體之藥物，其中該 CSF1R 缺乏疾病或病症係成人發作型腦白質病變伴軸突球樣變及膠質著色(ALSP)或遺傳性瀰漫性腦白質病變(HDLS)。

【請求項 80】一種經分離核酸，其包含編碼如請求項 76 之抗體之核酸序列。

【請求項 81】一種經分離之宿主細胞，其包含如請求項 80 之核酸。

【請求項 82】一種產生結合至人類 MS4A4A 之抗體之方法，其包括培養如請求項 81 之細胞以使得產生該抗體。

【請求項 83】如請求項 53 之抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 355-362 組成之群之胺基酸序列，且該輕鏈包含 SEQ ID NO: 365 之胺基酸序列。

【請求項 84】如請求項 83 之抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含 SEQ ID NO:360 之胺基酸序列，且該輕鏈包含 SEQ ID NO: 365 之胺基酸序列。

【請求項 85】如請求項 83 之抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含 SEQ ID NO:362 之胺基酸序列，且該輕鏈包含 SEQ ID NO: 365 之胺基酸序列。

【請求項 86】如請求項 83 之抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含 SEQ ID NO:358 之胺基酸序列，且該輕鏈包含 SEQ ID NO: 365 之胺基酸序列。

【請求項 87】一種醫藥組合物，其包含如請求項 84 之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 88】一種如請求項 84 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有選自由阿茲海默氏病(Alzheimer's disease) 及遲發型阿茲海默氏病組成之群的疾病、病症或損傷之個體之藥物。

【請求項 89】一種如請求項 84 之抗體之用途，其係用於製備用於治療患有 CSF1R 缺乏疾病或病症之個體之藥物，其中該 CSF1R 缺乏疾病或病症係成人發作型腦白質病變伴軸突球樣變及膠質著色(ALSP)或遺傳性瀰漫性腦白質病變(HDLS)。

【請求項 90】 一種結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 HVR-H1、HVR-H2、及 HVR-H3，該輕

鏈可變區包含 HVR-L1、HVR-L2、及 HVR-L3，其中該抗體包含分別以下之 HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2、及 HVR-L3：

SEQ ID NO: 94、98、100、103、105 及 107；

SEQ ID NO: 94、96、101、103、106 及 107；

SEQ ID NO: 94、99、100、104、105 及 107；

SEQ ID NO: 116、118、124、130、139 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、124、132、139 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、124、133、139 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、124、136、139 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、124、130、139 及 145；

SEQ ID NO: 116、118、124、138、141 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、124、130、141 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、125、130、139 及 145；

SEQ ID NO: 116、118、127、131、139 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、129、131、139 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、129、132、139 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、129、133、139 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、129、134、139 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、129、135、139 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、129、136、139 及 144；

SEQ ID NO: 147、149、154、156、160 及 163；

SEQ ID NO: 146、150、154、156、160 及 163；

SEQ ID NO: 147、149、154、157、159 及 163；

SEQ ID NO: 146、150、154、156、160 及 163；

SEQ ID NO: 147、151、154、156、160 及 163；

SEQ ID NO: 147、151、154、158、159 及 163；

SEQ ID NO: 147、151、154、158、159 及 163；

SEQ ID NO: 146、152、154、156、161 及 163；

SEQ ID NO: 146、153、154、158、159 及 163；或

SEQ ID NO: 311、312、313、317、318 及 319。

【請求項 91】 如請求項 90 之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區及該輕鏈可變區分別包含以下序列：

SEQ ID NO: 12 及 17；SEQ ID NO: 13 及 21；SEQ ID NO: 15 及 22；SEQ ID NO: 47 及 55；SEQ ID NO: 47 及 63；SEQ ID NO: 47 及 64；SEQ ID NO: 47 及 67；SEQ ID NO: 47 及 69；SEQ ID NO: 47 及 71；SEQ ID NO: 47 及 73；SEQ ID NO: 48 及 69；SEQ ID NO: 50 及 62；SEQ ID NO: 53 及 62；SEQ ID NO: 53 及 63；SEQ ID NO: 53 及 64；SEQ ID NO: 53 及 65；SEQ ID NO: 53 及 66；SEQ ID NO: 53 及 67；SEQ ID NO: 76 及 86；SEQ ID NO: 77 及 87；SEQ ID NO: 78 及 88；SEQ ID NO: 79 及 89；SEQ ID NO: 80 及 90；SEQ ID NO: 81 及 91；SEQ ID NO: 82 及 91；SEQ ID NO: 83 及 92；SEQ ID NO: 84 及 93；或 SEQ ID NO: 306 及 307。

【請求項 92】 一種結合至 MS4A4A 蛋白之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 HVR-H1、HVR-H2、及 HVR-H3，該輕鏈可變區包含 HVR-L1、HVR-L2、及 HVR-L3，其中該抗體包含分別以下之 HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2、及 HVR-L3：

SEQ ID NO: 94、96、100、103、105 及 107；

SEQ ID NO: 116、118、123、130、139 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、124、131、139 及 144；

SEQ ID NO: 116、118、124、134、139 及 144；或

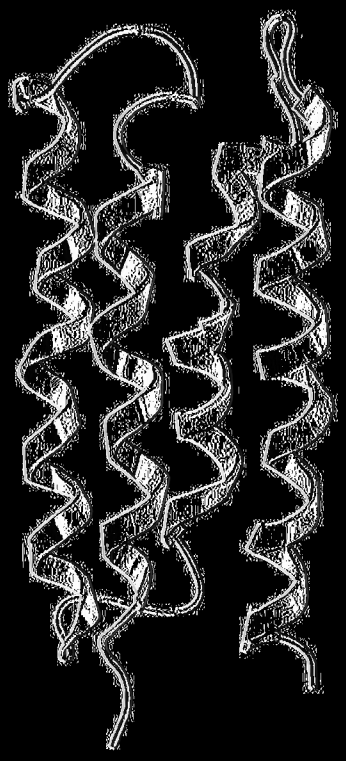
SEQ ID NO: 116、118、124、135、139 及 144。

【請求項 93】 如請求項 92 之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區及該輕鏈可變區分別包含以下序列：SEQ ID NO: 5 及 18；SEQ ID NO: 40 及 55；SEQ ID NO: 47 及 62；SEQ ID NO: 47 及 65；或 SEQ ID NO: 47 及 66。

[發明圖式]

MIQTTSRTICRPDESTCSAAMTTMQGMEQAMPGAGPGVPQLGNMAVDISDLWKGLQEKFLKGEP
KVLGVVQLTALMSLSMGTMMCMASNTYGSNPSVYIGYTWGSVMPTSGSLSLAGRTTKG
LVRGSLGMMTSSVLAASGLDNTFSLAFYSDDIPICNYYGNSNNCIGTMSLMGLDGMVLLL
SVLIFCLAVSLSMPGCKVLCCTPGGVVLDPSISDMAEASPTPLNMV

[圖 1]



[圖 2A]

1P68 (SEQ ID NO:181)

MYGKLNDLLEDLQEVLKNLEKNWDGGKDNLEDVDNELQNVLDDLDFMQGGGSGGKLQE

MMKEFQQVLDELNNELQGGKETVDDEQNKEEDDLEELVDR

[圖 2B]

1M6T (SEQ ID NO:182)

ADLEDNWETLNDNLKVIEKADNAAQVKDALTKMRAAALDAQKATPPKLEDKSPDSPEMKD

FRHGFDILVGQIDDALKLANEGKVKEAQAAAEQLKTTRNAYIQKYL

[圖 2C]

JS1 (SEQ ID NO:172)

MGWSCILFLVATATGVHSMYGKLNDLLEDLQEVLKNLEKNCMASNTYGSNPISKDNLED

VDNELQNVEEHDFMQGGGSGGKLQEMMKEFQQVLDELNNESFHEPYCNYYGNSNNCH

GTMSETVEEEQNKEEFEDLEELVERGEDEEEDEEGGGLNDFEAQKEWDE

JS5 (SEQ ID NO:173)

MGWSCILFLVATATGVHSADLEDNWETLNDNLKVIEKCMASNTYGSNPISAAQVKDALTKM

RAAALDAQKATPPKLEDKSPDSPEMKDFRHGFDILVGQIDDALKLANEGKVKEAQAAAEQLKTTRNAYIQKYLEEEEEEEEGGGLNDFEAQKEWDE

JS6 (SEQ ID NO:174)

MGWSCILFLVATATGVHSADLEDNWETLNDNLKVIEGPCMASNTYGSNPISAAQVKDALT

KMRAAALDAQKATPPKLEDKSPDSPEMKDFRHGFDILVGQIDDALKLANEFHEPYCNYYG

NSNNCEGTMSVKEAQAAAEQLKTTRNAYIQKYLEEEEEEEEGGGLNDFEAQKEWDE

(圖 3A)

JS4 (SEQ ID NO:175)

MGWSCILFLVATATGVHSMYGKLNDLLEDLQEVLKNLEKNWEGGKDNLEDVDNELQNVE

EDFDFMQGGGSGGKLQEMMKEFQQVLDELNNELQGGKDTVDEEQNKEEFEDLEELVER

EEEEEEEEEGGGLNDFEAQKEWDE

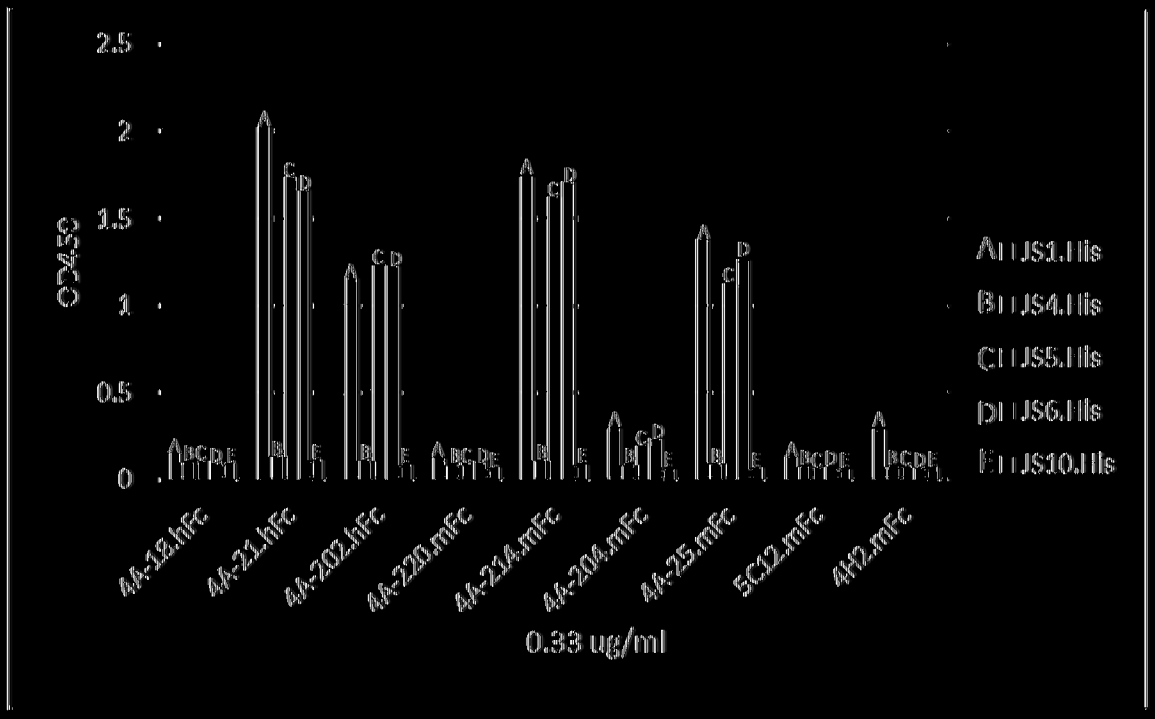
JS10 (SEQ ID NO:176)

MGWSCILFLVATATGVHSADLEDNWETLNDNLKVIEKADNAAQVKDALTKMRAAALDAQ

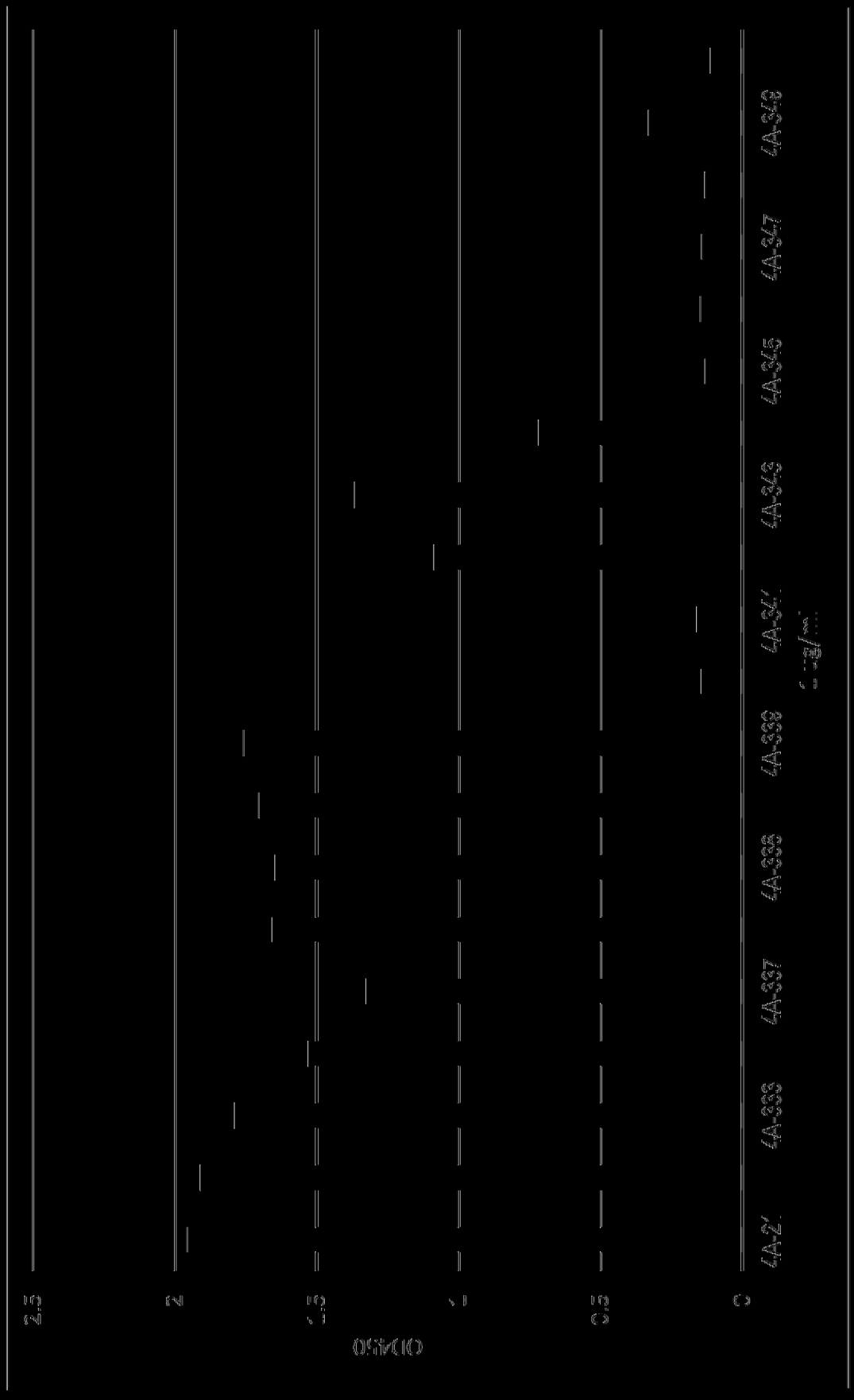
KATPPKLEDKSPDSPEMKDFRHGFDILVGQIDDALKLANEGKVKEAQAAAEQLKTTRNAYIQ

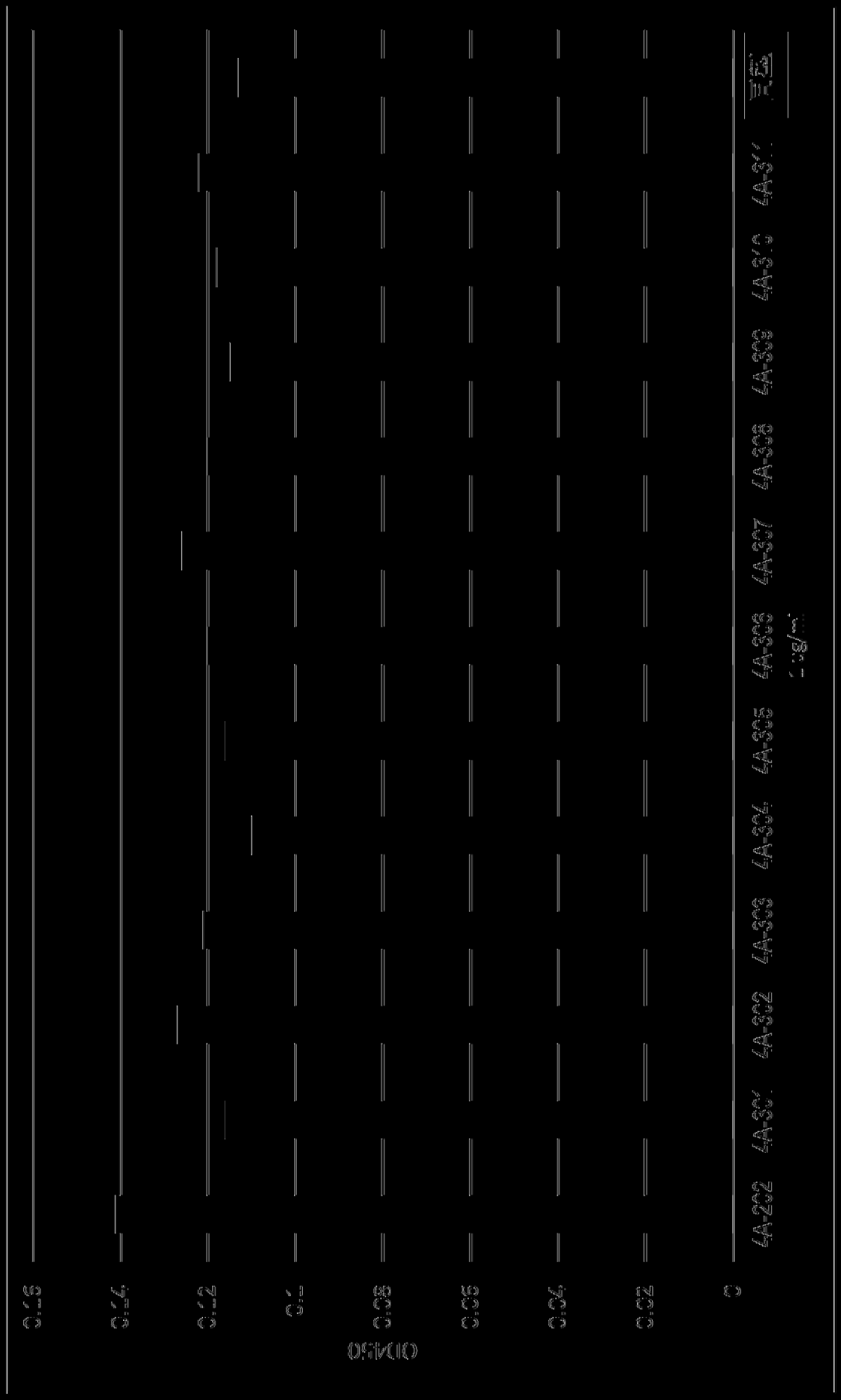
KYLEEEEEEEEGGGLNDFEAQKEWDE

(圖 3B)

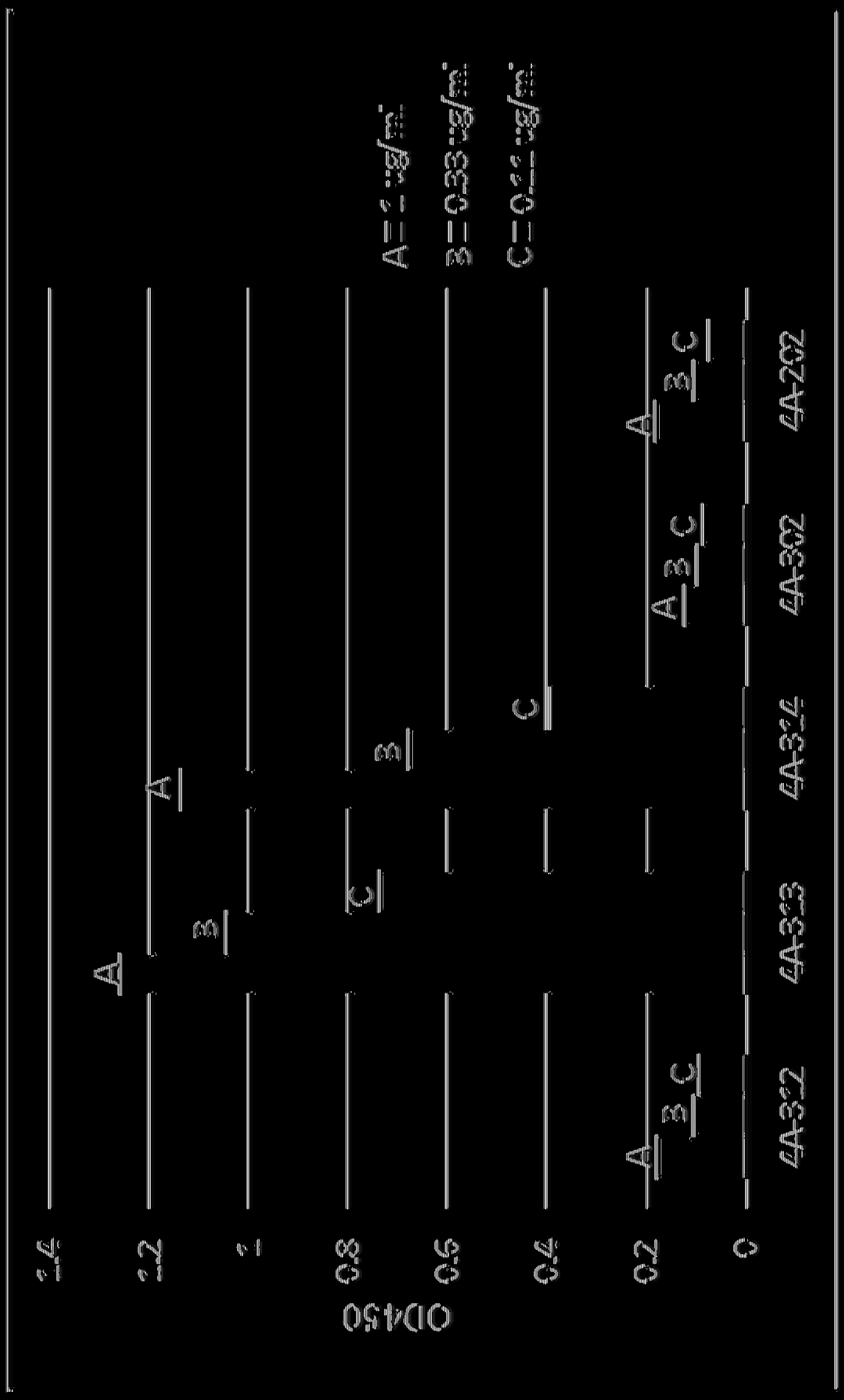

OD450
2.5
2
1.5
1
0.5
0
A
B
C
D
E
A: JS1.His
B: JS4.His
C: JS5.His
D: JS6.His
E: JS10.His
4A-19.hFc
4A-21.hFc
4A-202.hFc
4A-220.mFc
4A-214.mFc
4A-204.mFc
4A-25.mFc
5C12.mFc
4H2.mFc
0.33 ug/ml

[(圖 4)]

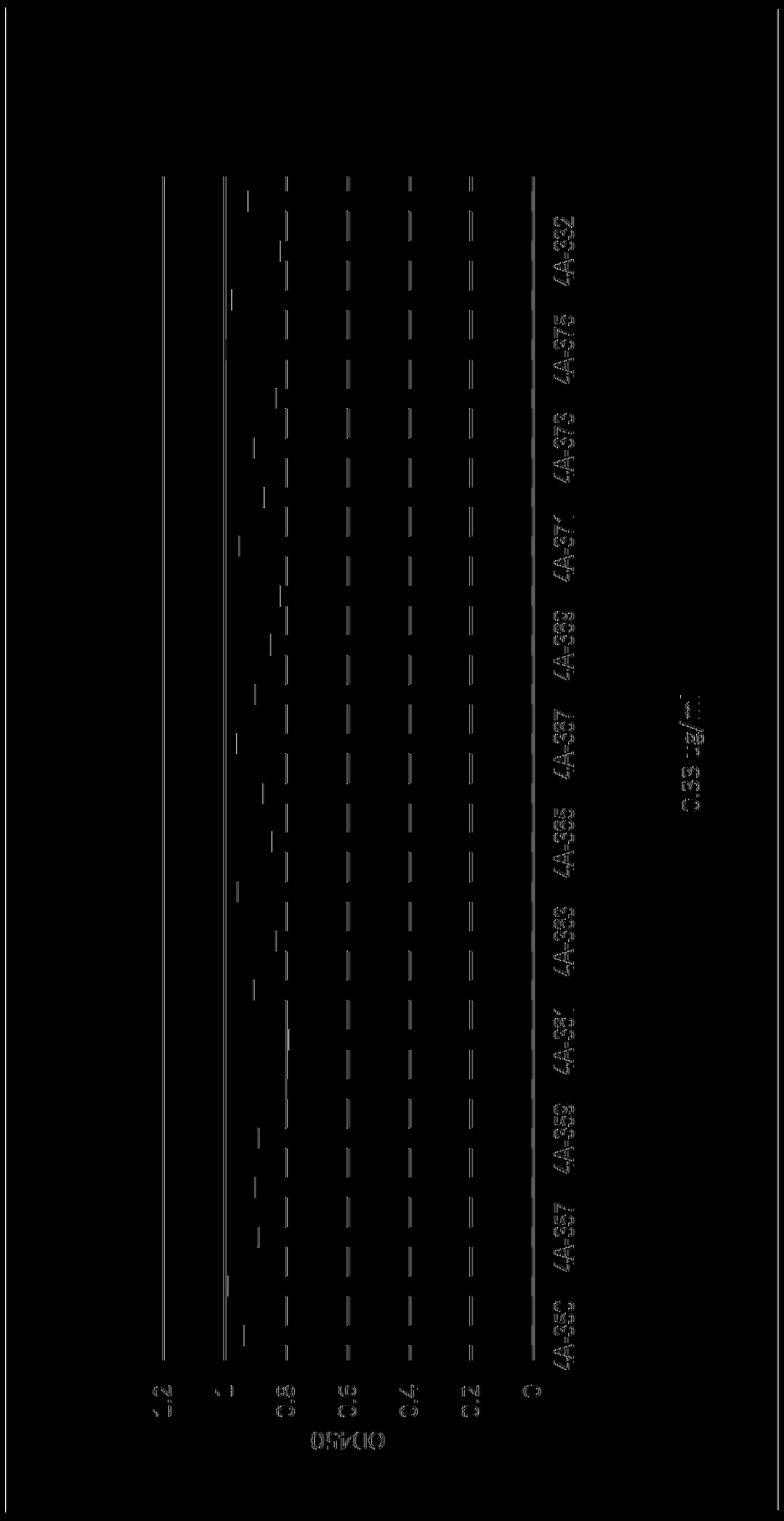

(dB)
(dB)
0
-15
-30
-45
-60
-75
-90
-105
-120
-135
-150
-165
-180
-195
-210
-225
-240
-255
-270
-285
-300
-315
-330
-345
-360
-375
-390
-405
-420
-435
-450
-465
-480
-495
-510
-525
-540
-555
-570
-585
-600


OD450
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1.0
1.1
0
ng/mL
AA-202
AA-301
AA-302
AA-303
AA-304
AA-305
AA-306
AA-307
AA-308
AA-309
AA-310
AA-311
AA-312

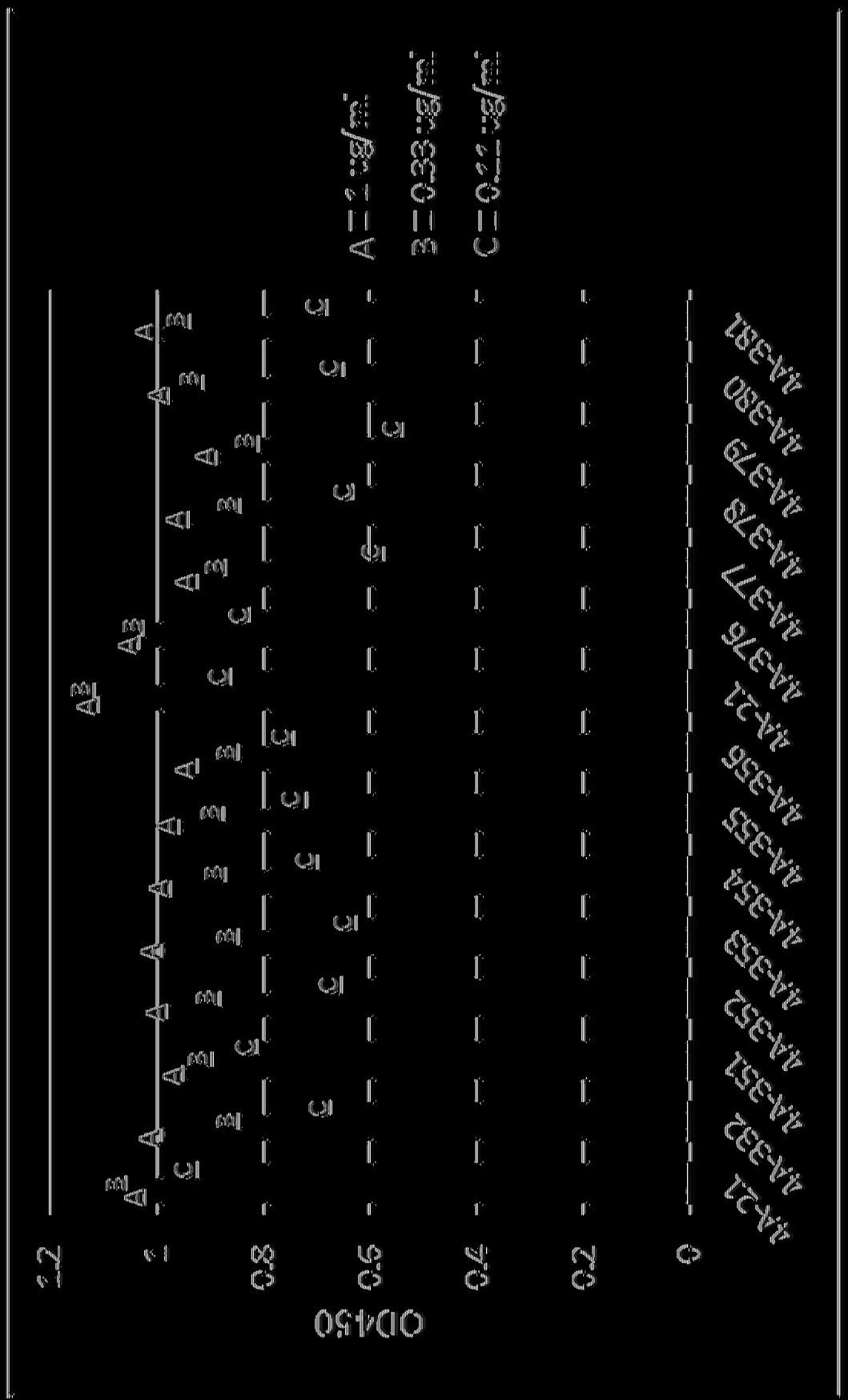
(圖 6)

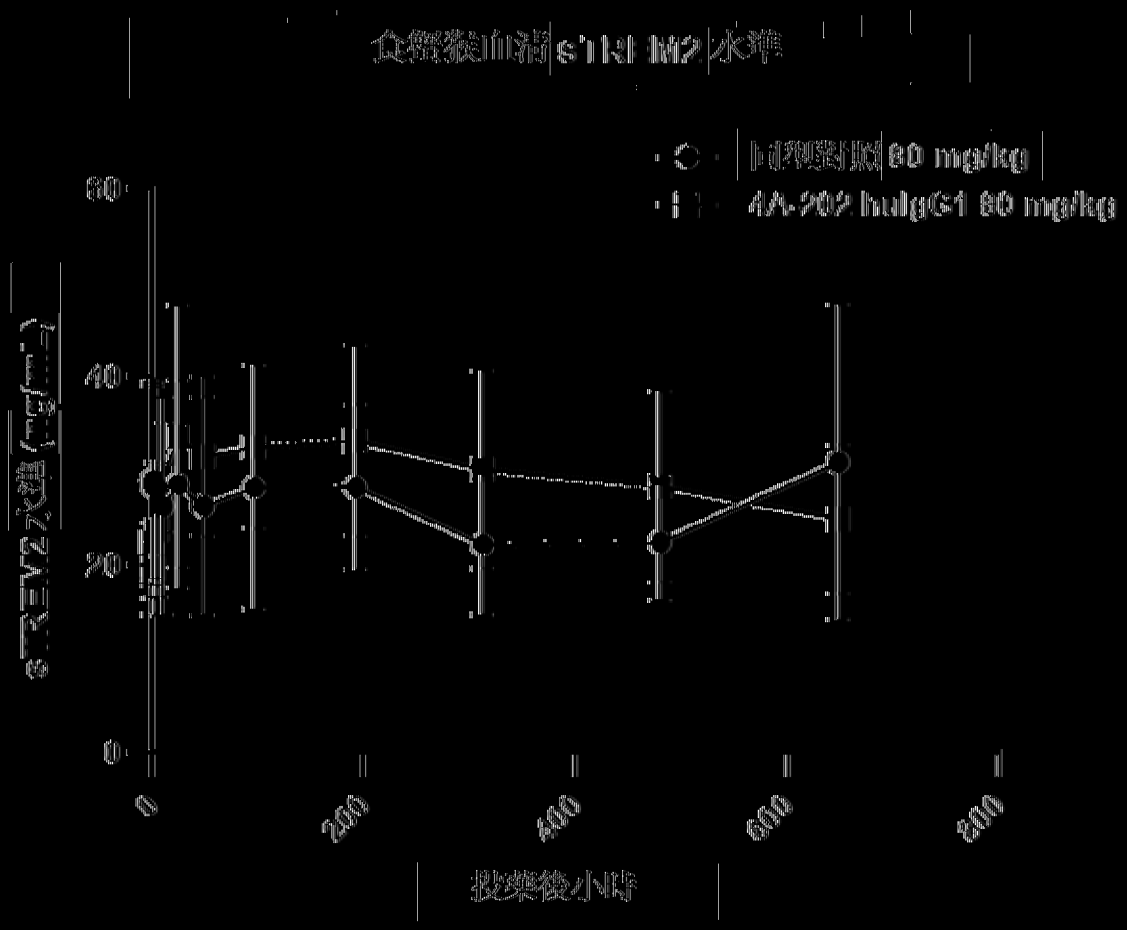

OD450
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
EA332
EA333
EA334
EA302
EA202
A
B
C
A = 1:3
B = 1:9
C = 1:27

(圖 7)

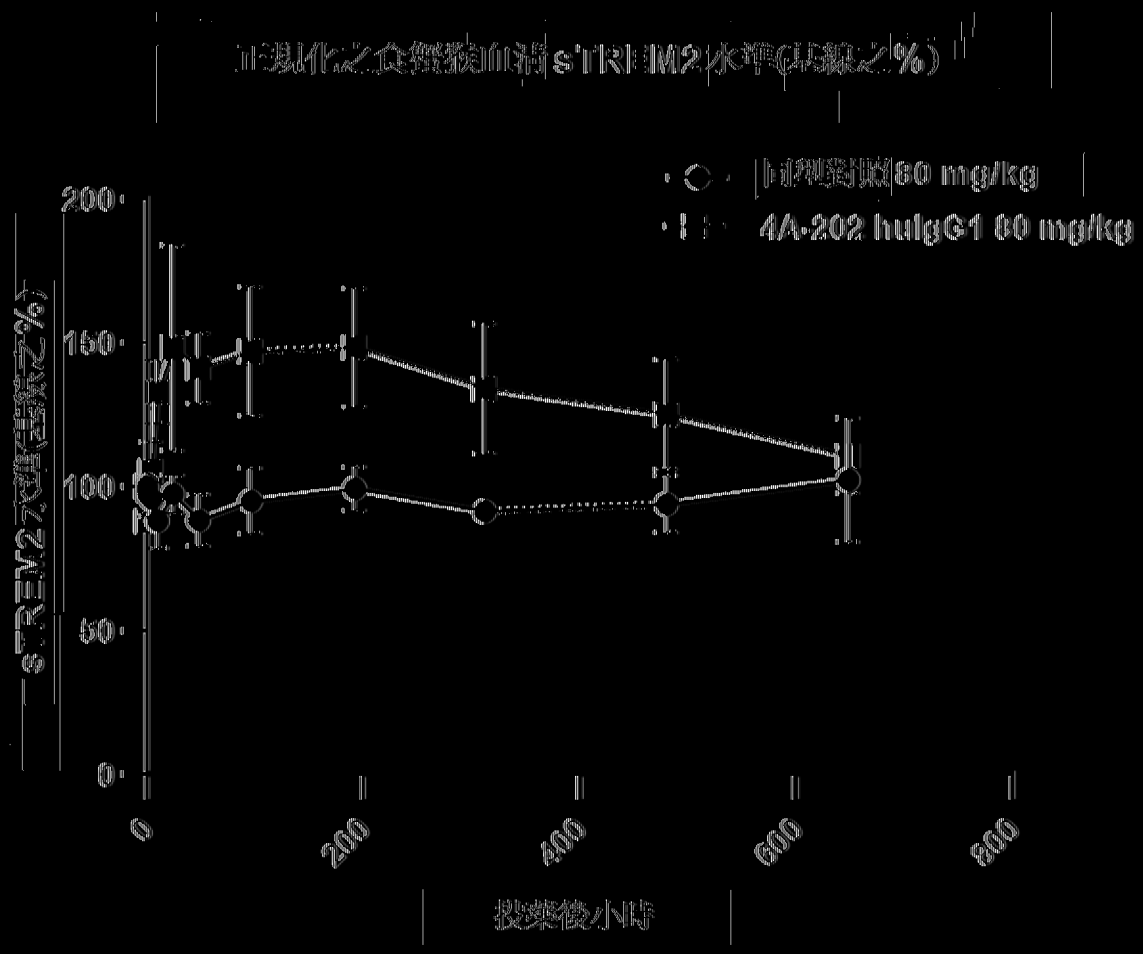

(A-332) (A-337) (A-339) (A-341) (A-343) (A-345) (A-347) (A-349) (A-351) (A-353) (A-355) (A-357) (A-359) (A-361) (A-363) (A-365) (A-367) (A-369) (A-371) (A-373) (A-375) (A-377) (A-379) (A-381) (A-383)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18
時間(H)
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50
溫度(℃)

|(圖 8)|

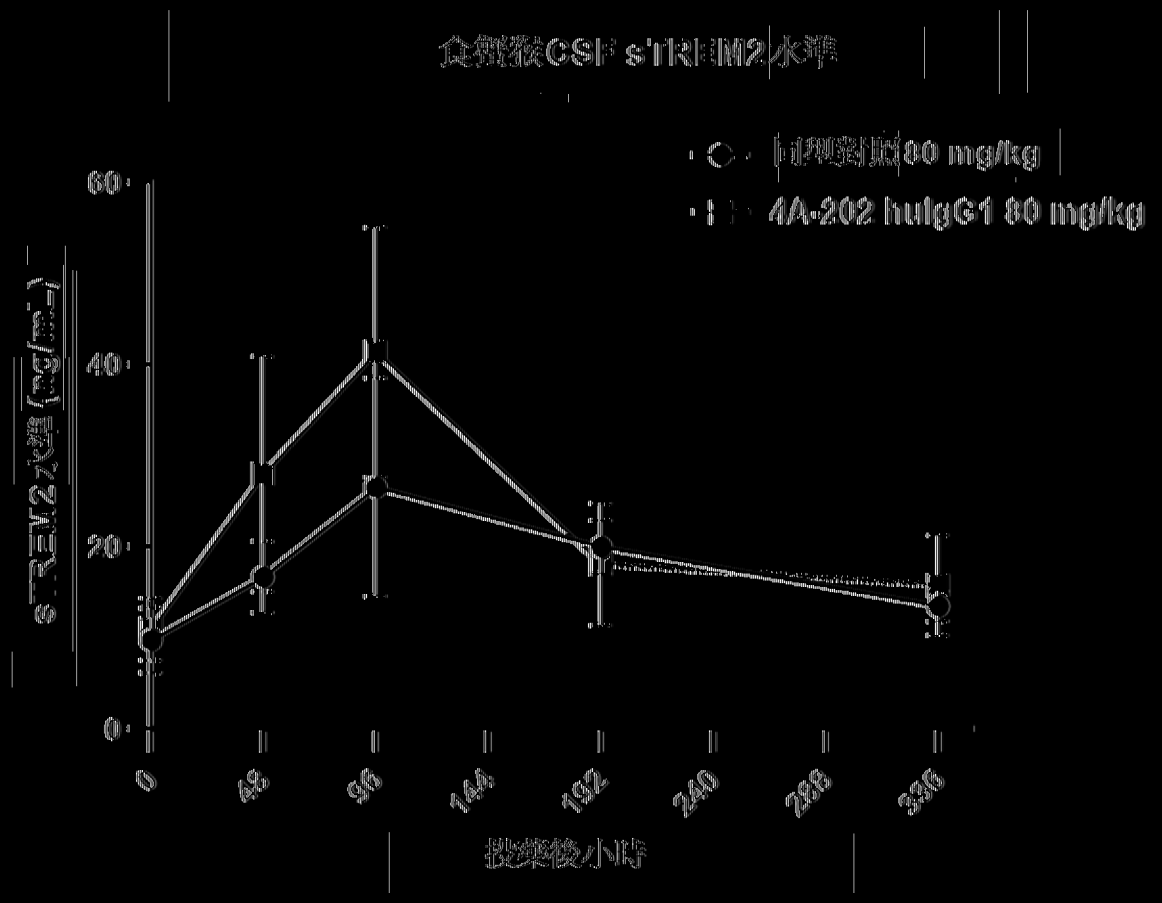

0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2


食慾抑制s'1N1 IM2 水準
·C· 1P9B3J06 80 mg/kg
·f· 4A-202 hulgG1 80 mg/kg
80
40
20
0
0
200
400
600
800
投藥後小時

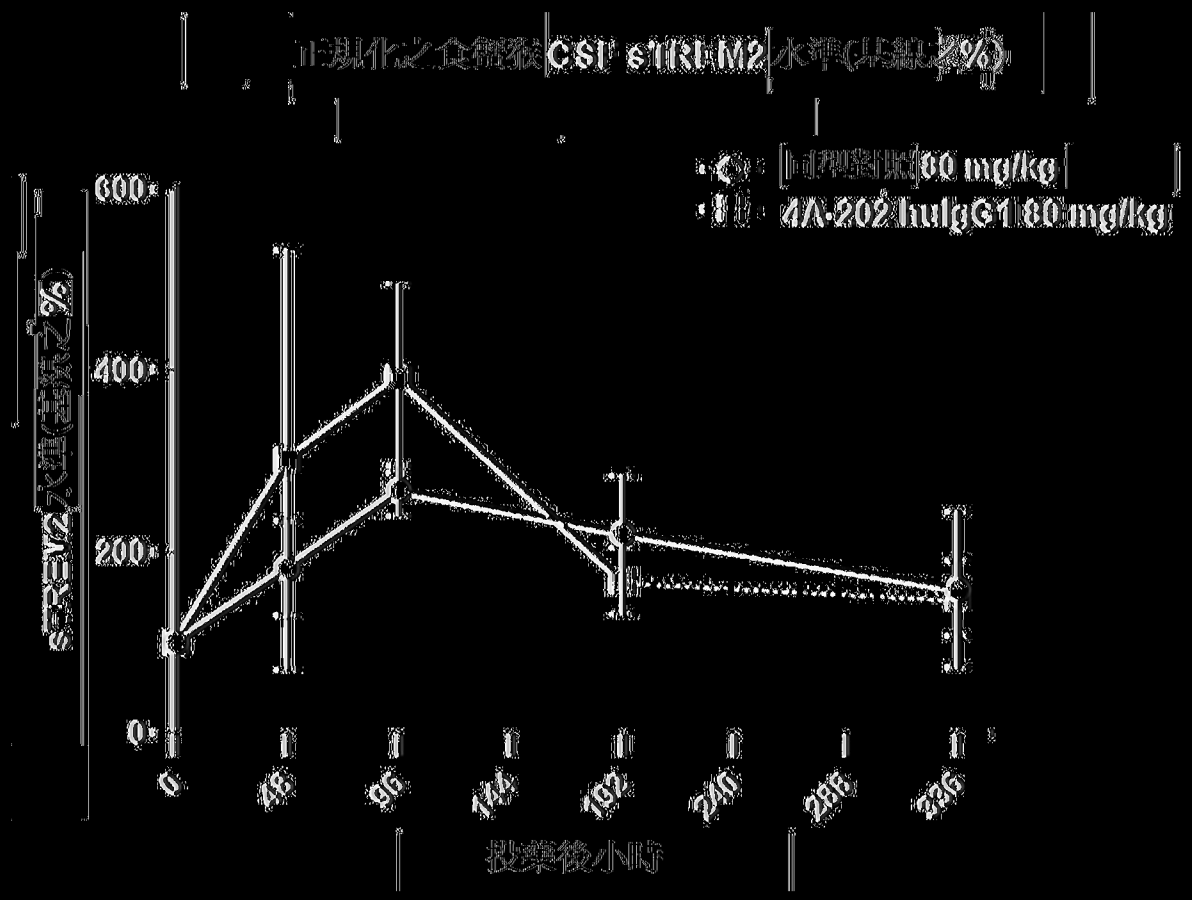
[圖 10A]


正規化之食蟹猴血清sTRAIL M2水平(以第2天%)
抗TRAIL抗體60 mg/kg
4A-202 hulgG1 60 mg/kg
200
150
100
50
0
0
200
400
600
800
投藥後小時

[圖 10B]

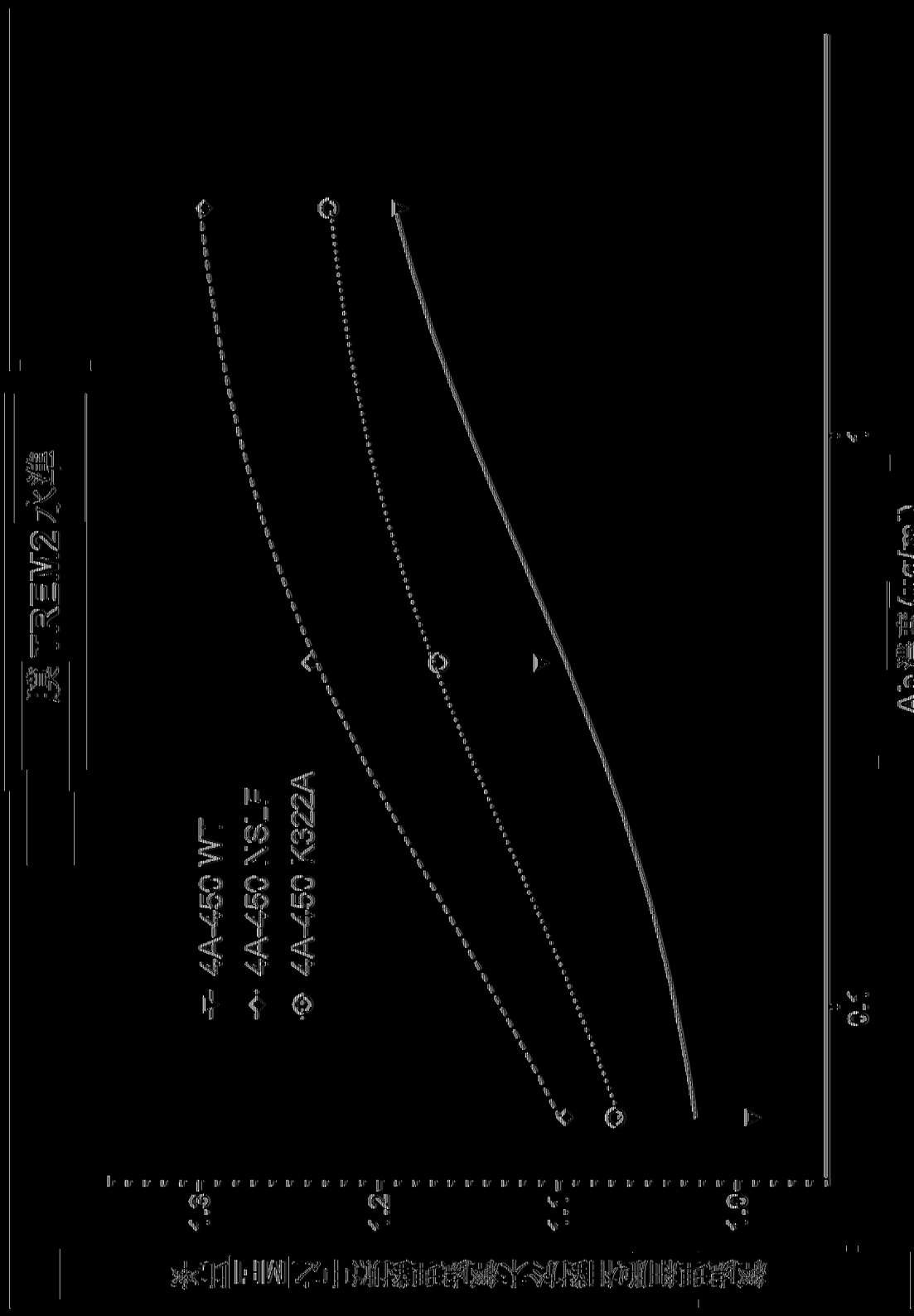

血清液CSF sTREM2水準
hIgG1 100 mg/kg
4A-202 hulgG1 80 mg/kg
60
40
20
0
0
48
96
144
192
240
288
336
投藥後小時

[圖 11A]

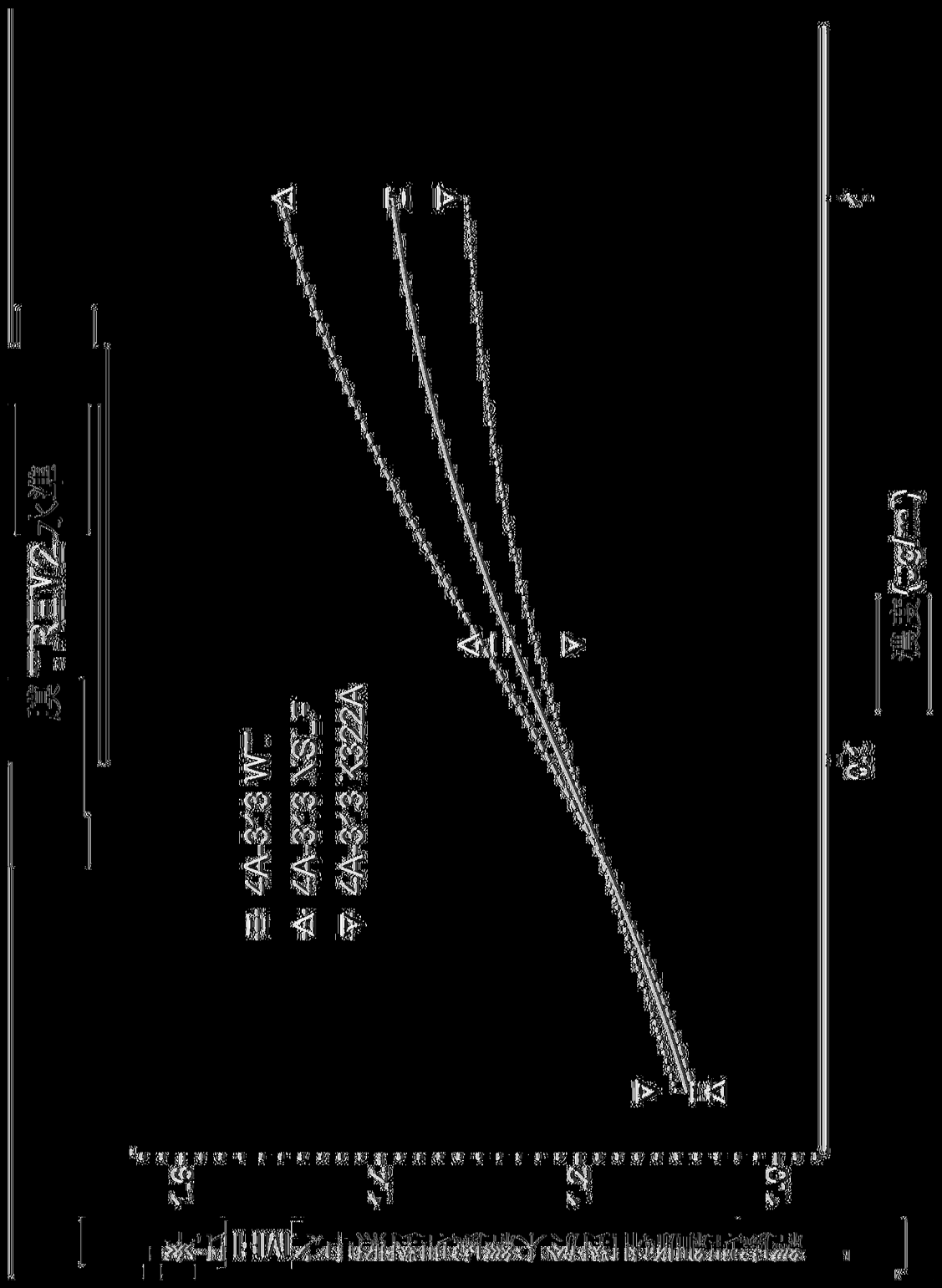

血漿化之食蟹猴 CSF sTREM2 水準(佔基線%)
對照組 80 mg/kg
4A-202 hulgG1 80 mg/kg
600
400
200
0
sTREM2 水準(佔基線之%)
0
48
96
144
192
240
288
336
投藥後小時

[圖 11B]

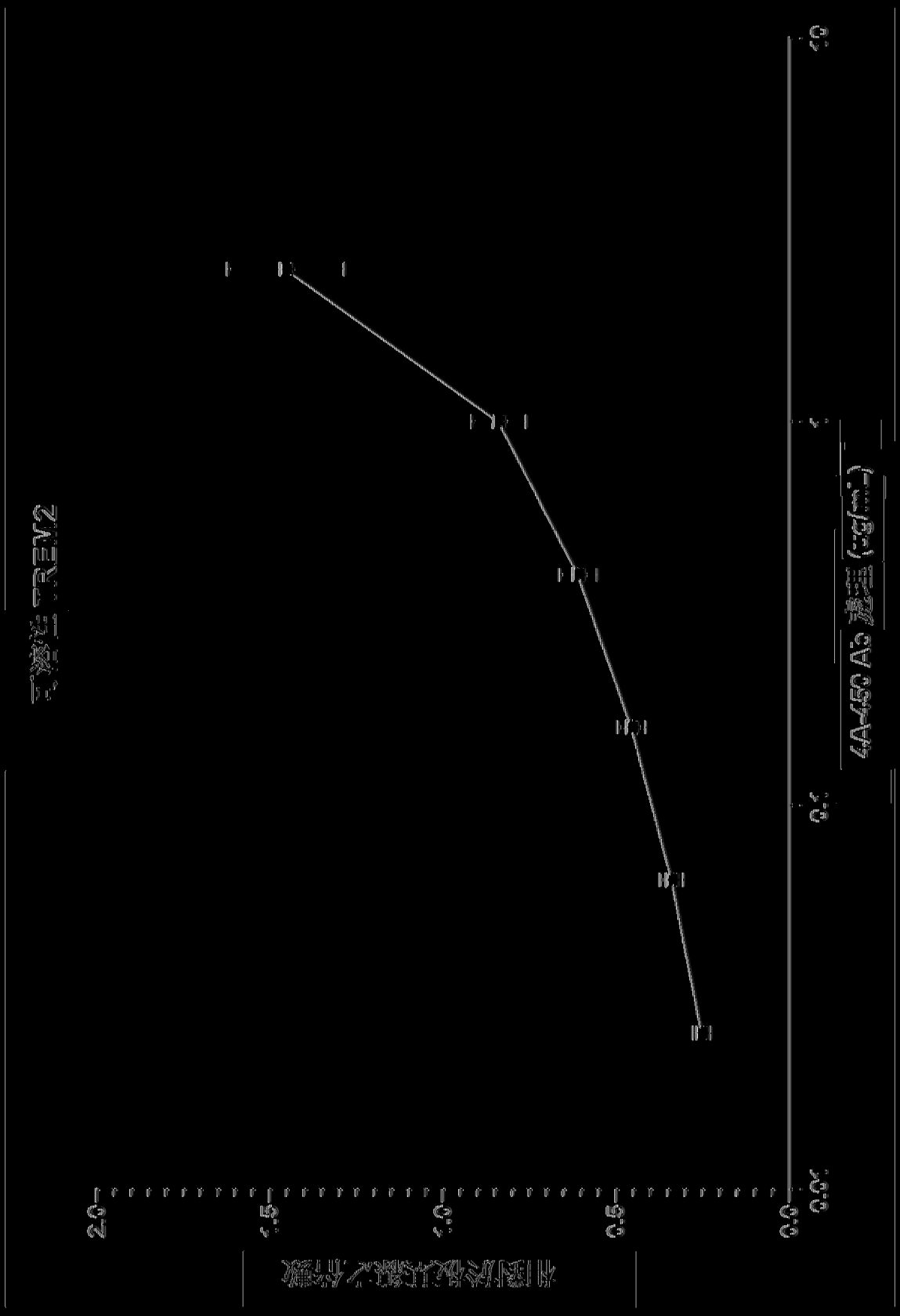
圖 12


4A450 WT
4A450 N52E
4A450 K32A
FREV2 大鼠
A549 細胞 (pg/mL)
病毒感染後的時間 (小時)

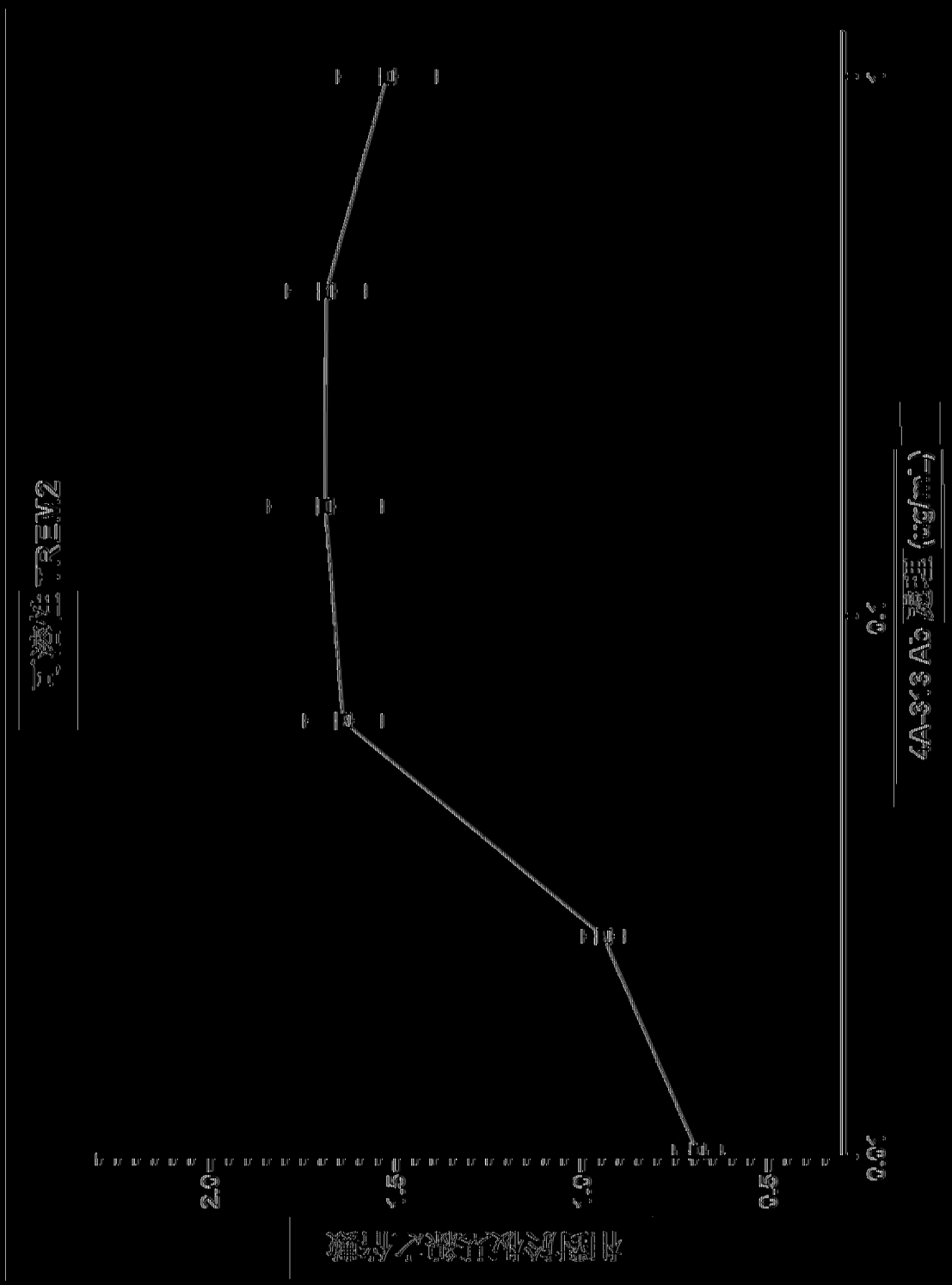
[圖 13]


REV2 次世代
ZA-3-3 WF
ZA-3-3 NS
ZA-3-3 X22A
ZA-3-3 X22A
ZA-3-3 NS
ZA-3-3 WF
REV2 次世代

[圖 14]


相對於參比電極之外加電位 (V)
-0.2
-0.5
-0.8
-1.1
-1.4
-1.7
-2.0
4A/50 A/m² 電流密度 (-mA/cm²)
0.0
-0.3
-0.6
-0.9
-1.2
-1.5
-1.8
比較例 CREV2

[圖 15]


相關係數介於-1至1
-1.0
-0.5
0.0
0.5
1.0
ΔA-3-3 Ab 濃度 (ug/mL)
0
5
10
15
20
ΔA-3-3 Ab 濃度 (ug/mL)

[圖 16]

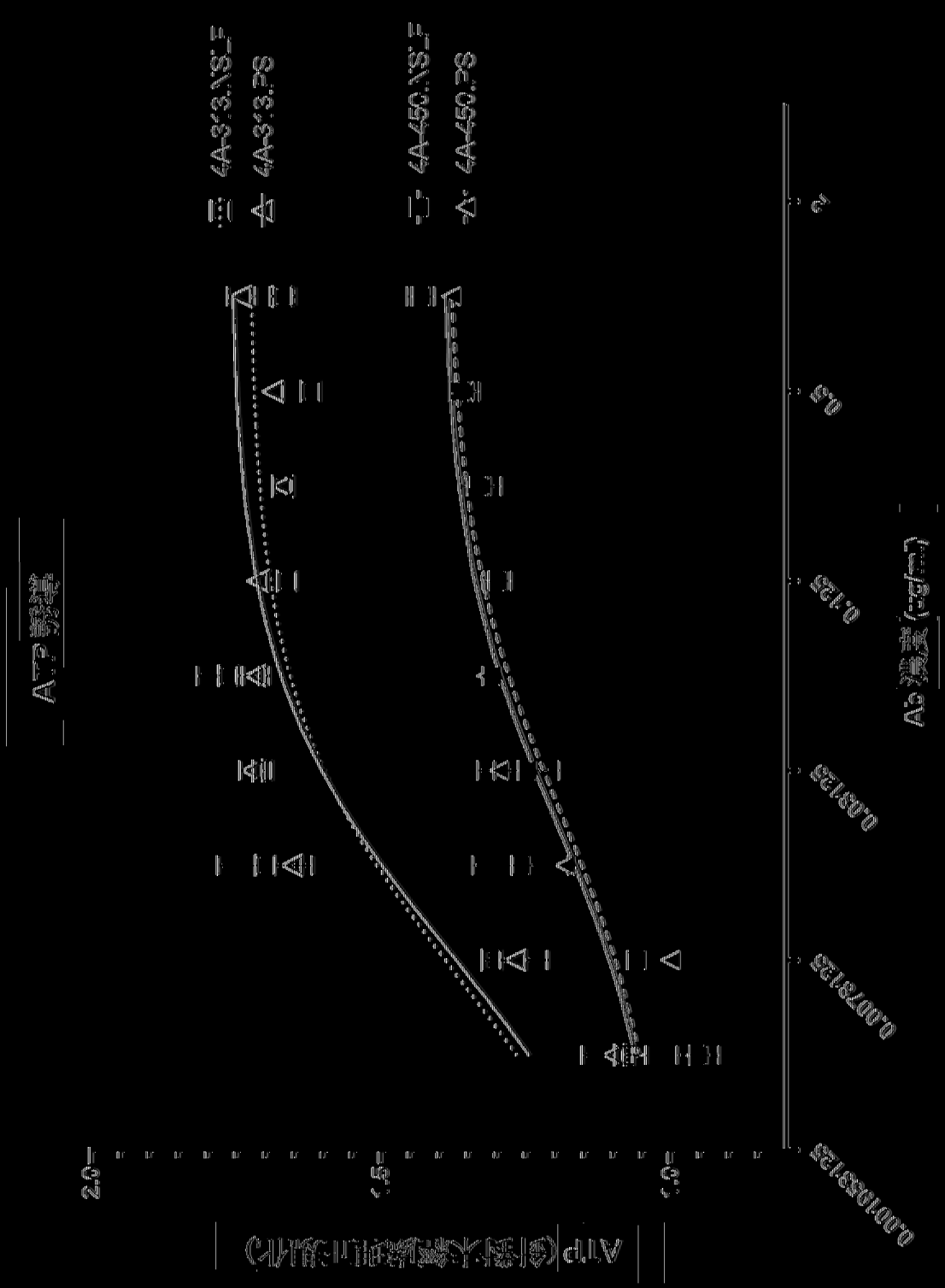

ΔTp(發光強度相對於峰值)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.00078125
0.0015625
0.003125
0.00625
0.0125
0.025
0.05
0.1
0.2
0.4
Ab濃度 (μg/mL)
ΔTp 訊號
4A3'3.2S
4A3'3.NS'F
4A450.2S
4A450.NS'F

圖 17)

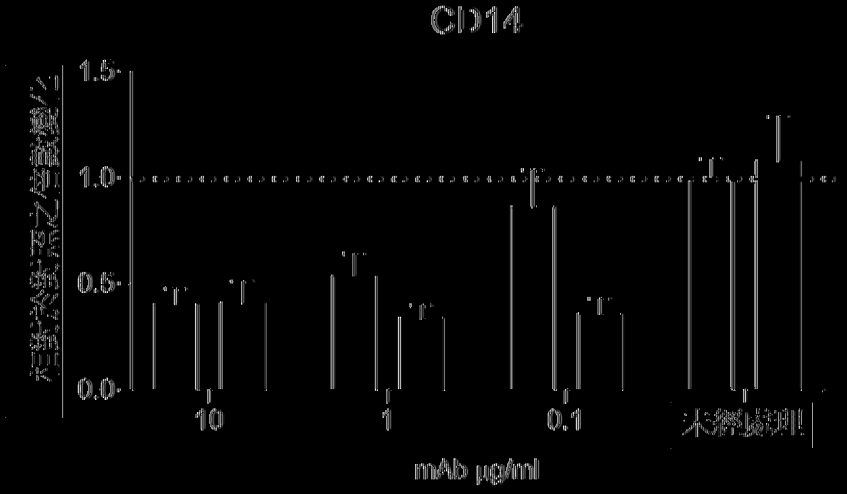


圖 18A

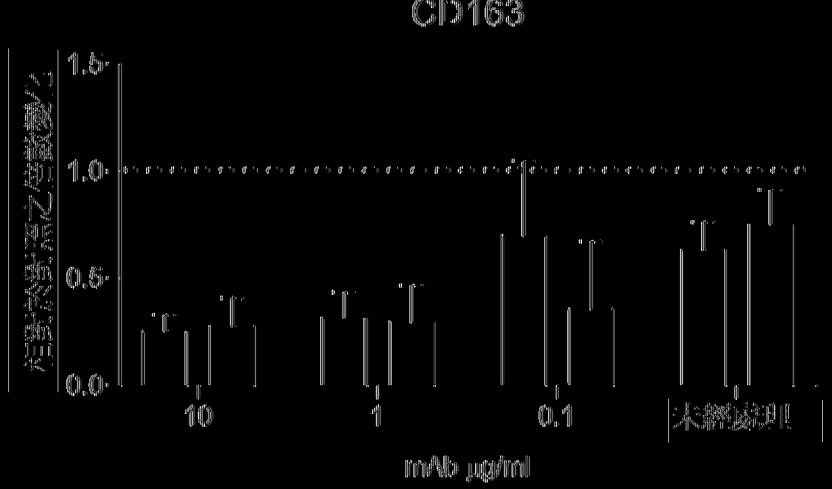


圖 18B

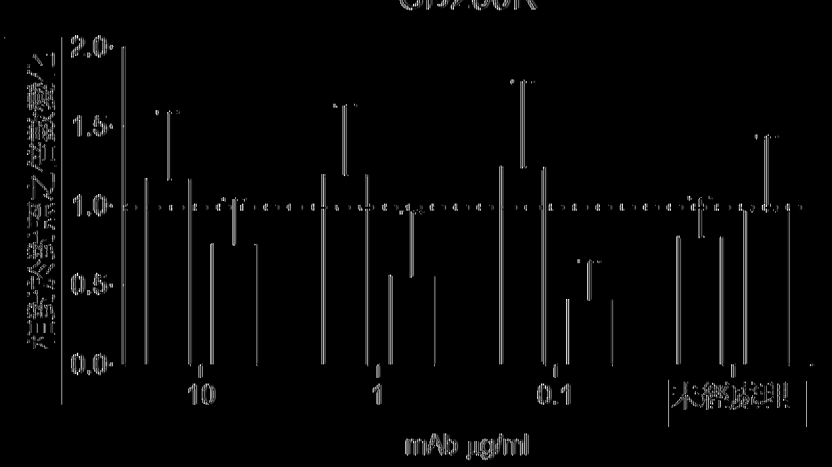
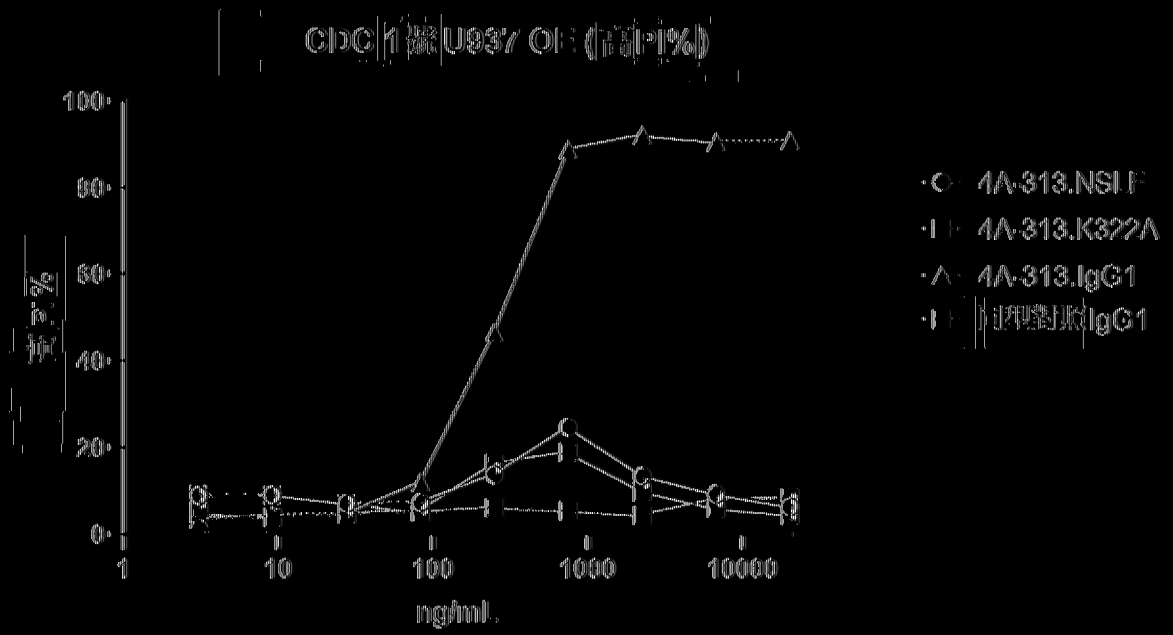
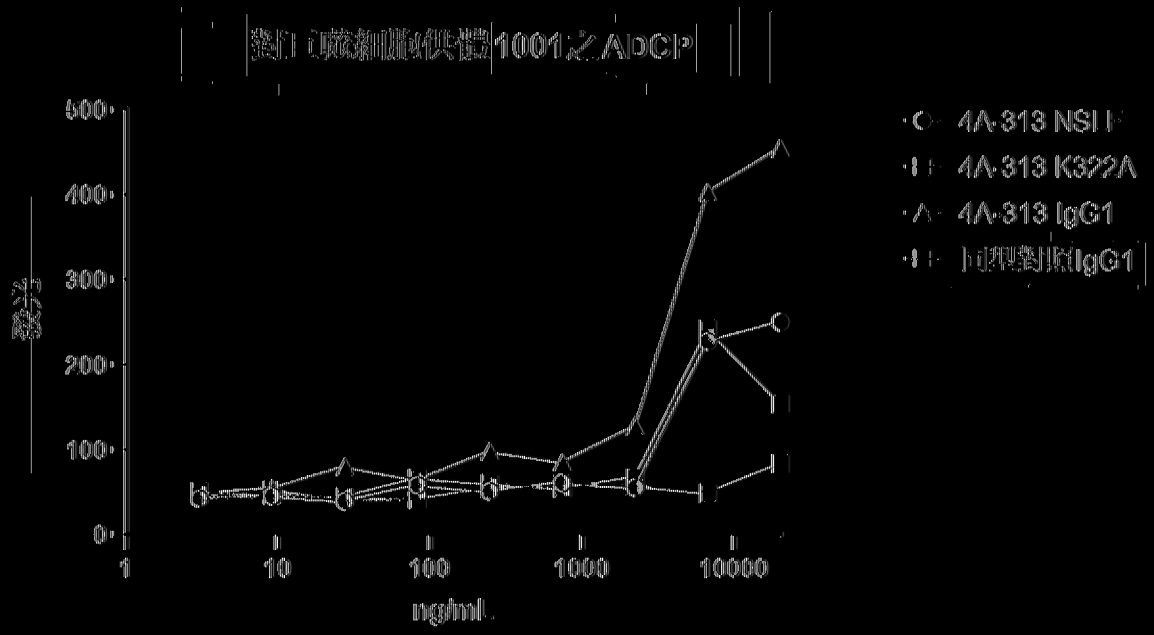


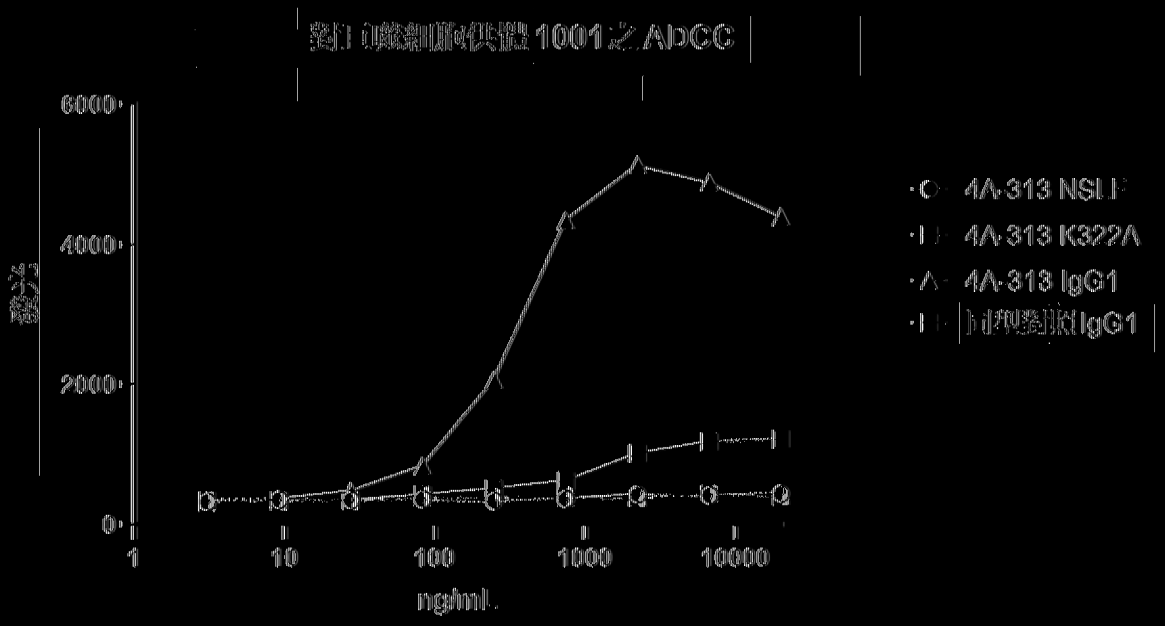
圖 18C


CDC介導U937 OB (EP1%)
100
80
60
40
20
0
1
10
100
1000
10000
ng/ml
4A-313.NSLF
4A-313.K322A
4A-313.IgG1
抗CD20.IgG1

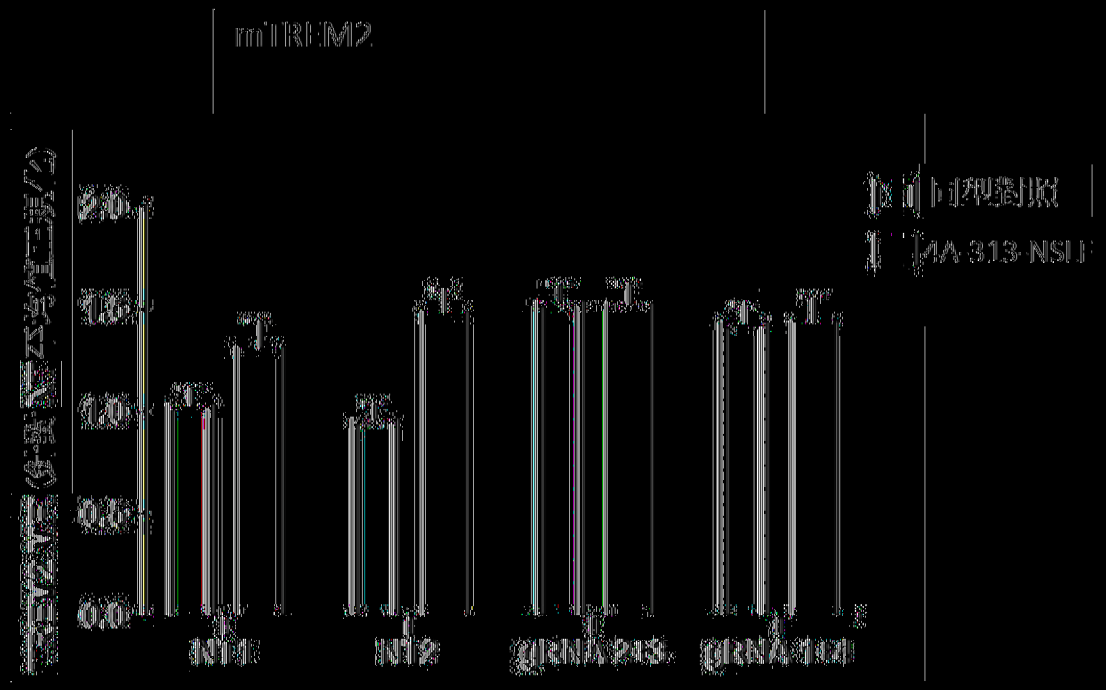
(圖 19)


對口蹄疫病毒1001之ADCP
500
400
300
200
100
0
1
10
100
1000
10000
ng/ml
4A-313 NSI F
4A-313 K322A
4A-313 IgG1
抗HBsIgG1

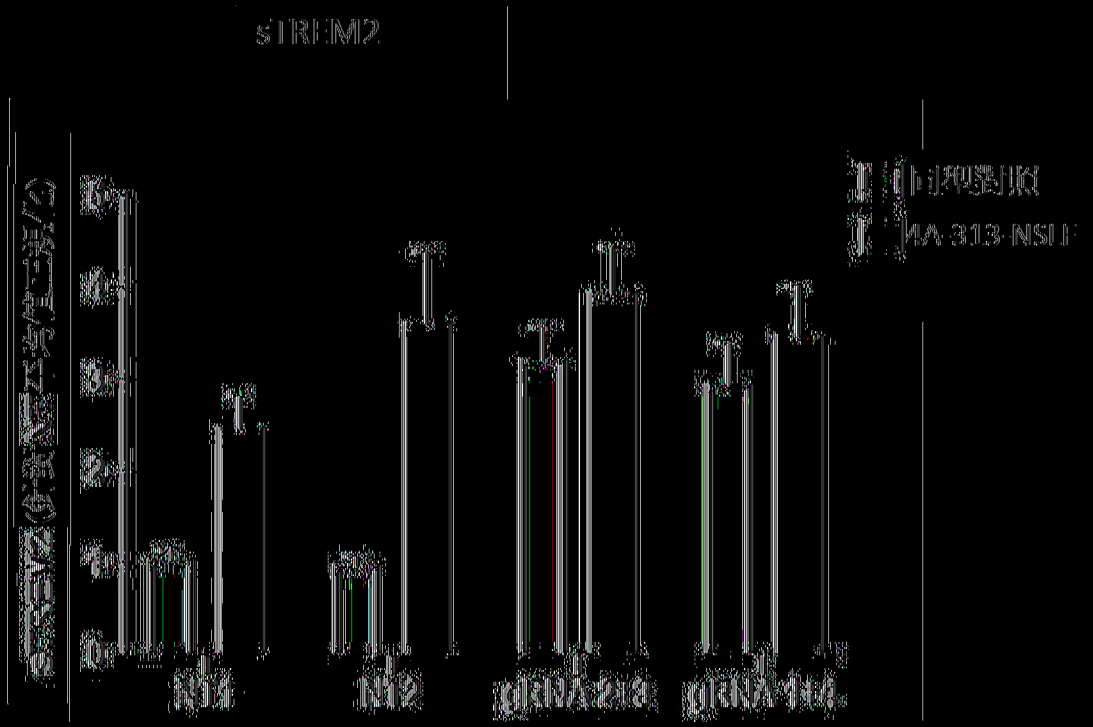
[圖 20]


對 Jurkat 細胞的效價 1001 之 ADCC
6000
4000
2000
0
1
10
100
1000
10000
ng/ml
4A-313 NSLF
4A-313 K322A
4A-313 IgG1
對照組 IgG1

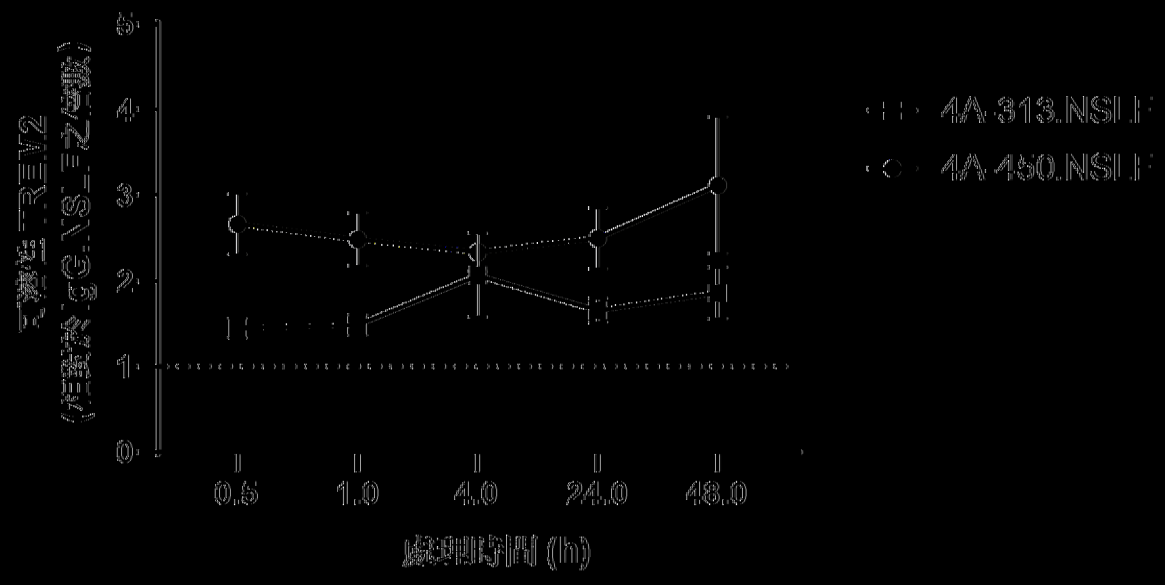
[圖 21]


mTREM2
Relative mRNA expression (2^-ΔΔCt)
20
15
10
5
0
NT1
NT2
gRNA 2#3
gRNA 1#1
Control
AAV 313-NSLP

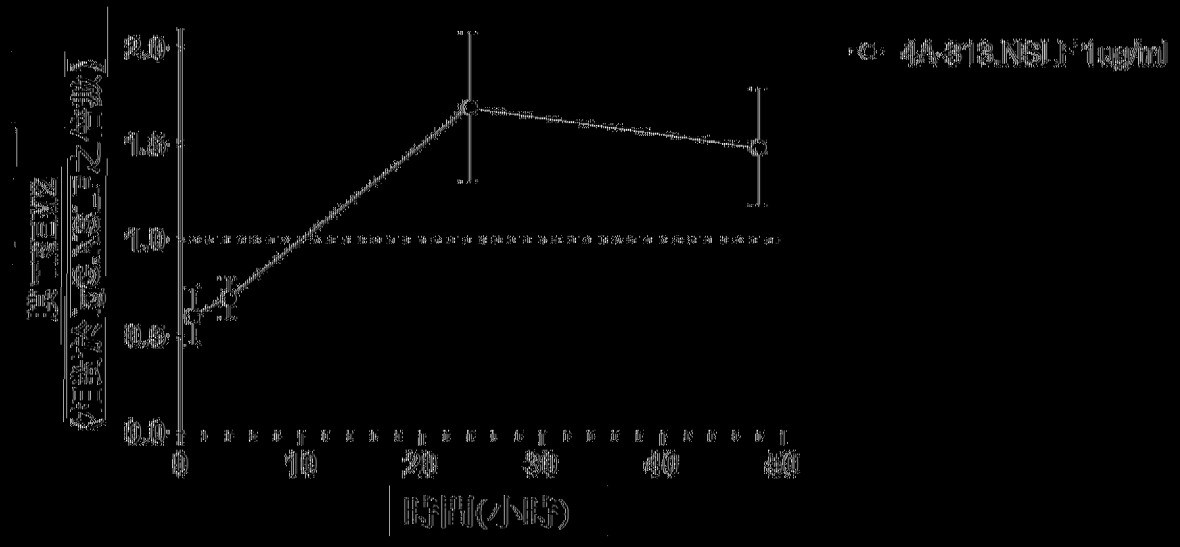
[圖 22A]


sTREM2
Relative mRNA expression (2^-ΔΔCt)
10
8
6
4
2
0
NT1
NT2
gRNA 2#3
gRNA 1#1
Control
AAV 313-NSLP

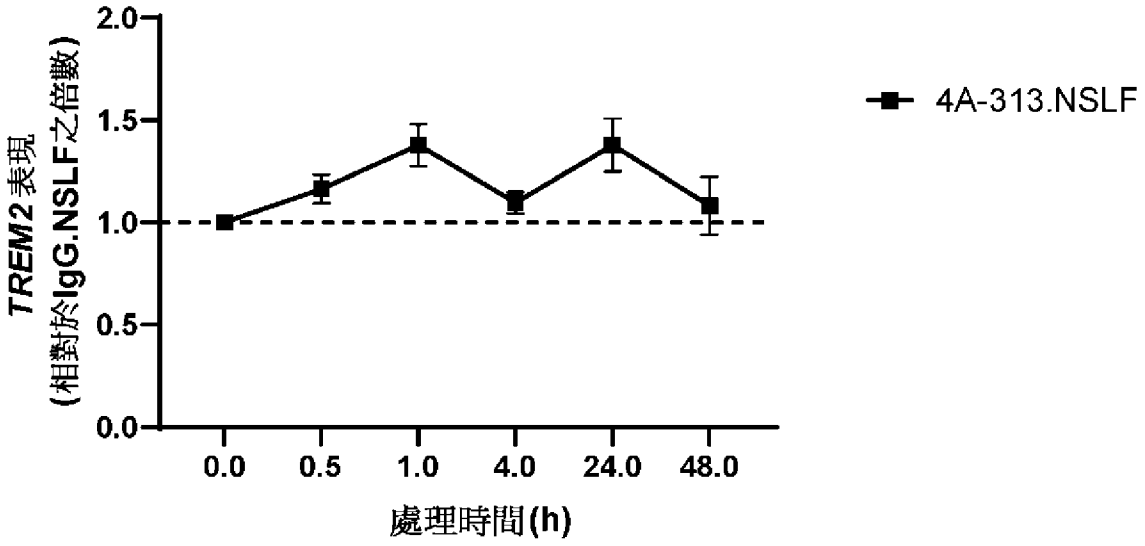
[圖 22B]


4A-313.NSI.F
4A-450.NSI.F
0.5
1.0
4.0
24.0
48.0
凝集時間 (h)

[圖 23A]


4A-313.NSI.F*1ug/ml
0
10
20
30
40
時間(小時)

[圖 23B]


2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
TREM2表現
(相對於IgG.NSLF之倍數)
0.0
0.5
1.0
4.0
24.0
48.0
處理時間(h)
4A-313.NSLF

【圖 23C】

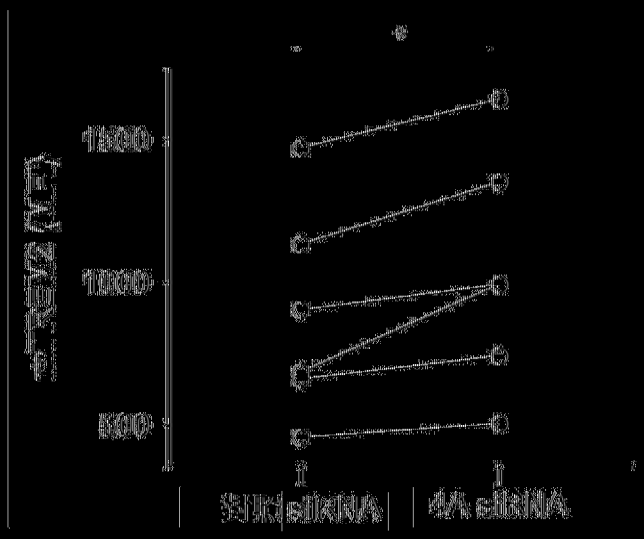

FU 強度
1500
1000
500
對照 siRNA
4A siRNA

圖 2A

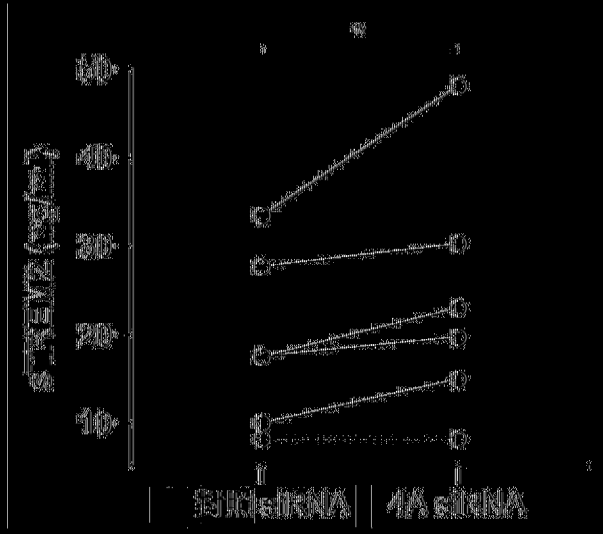
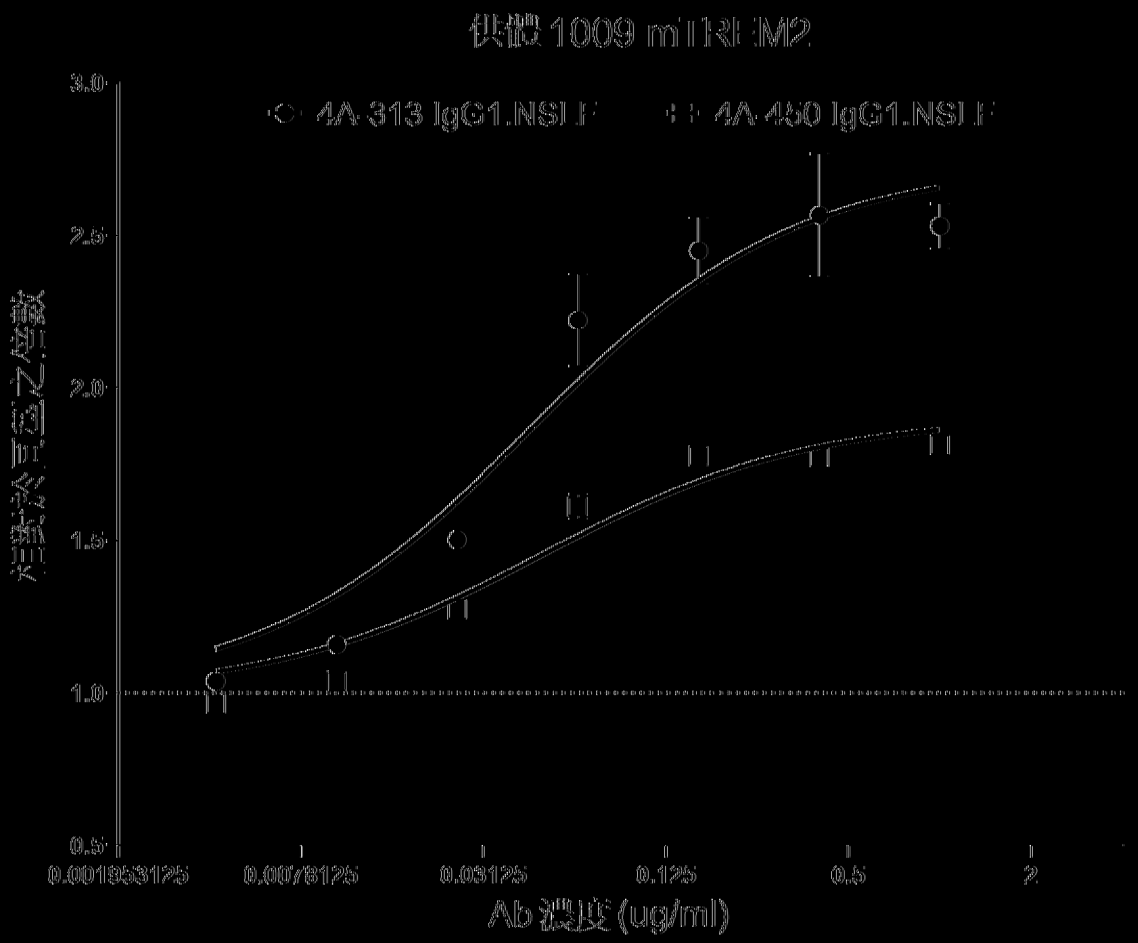
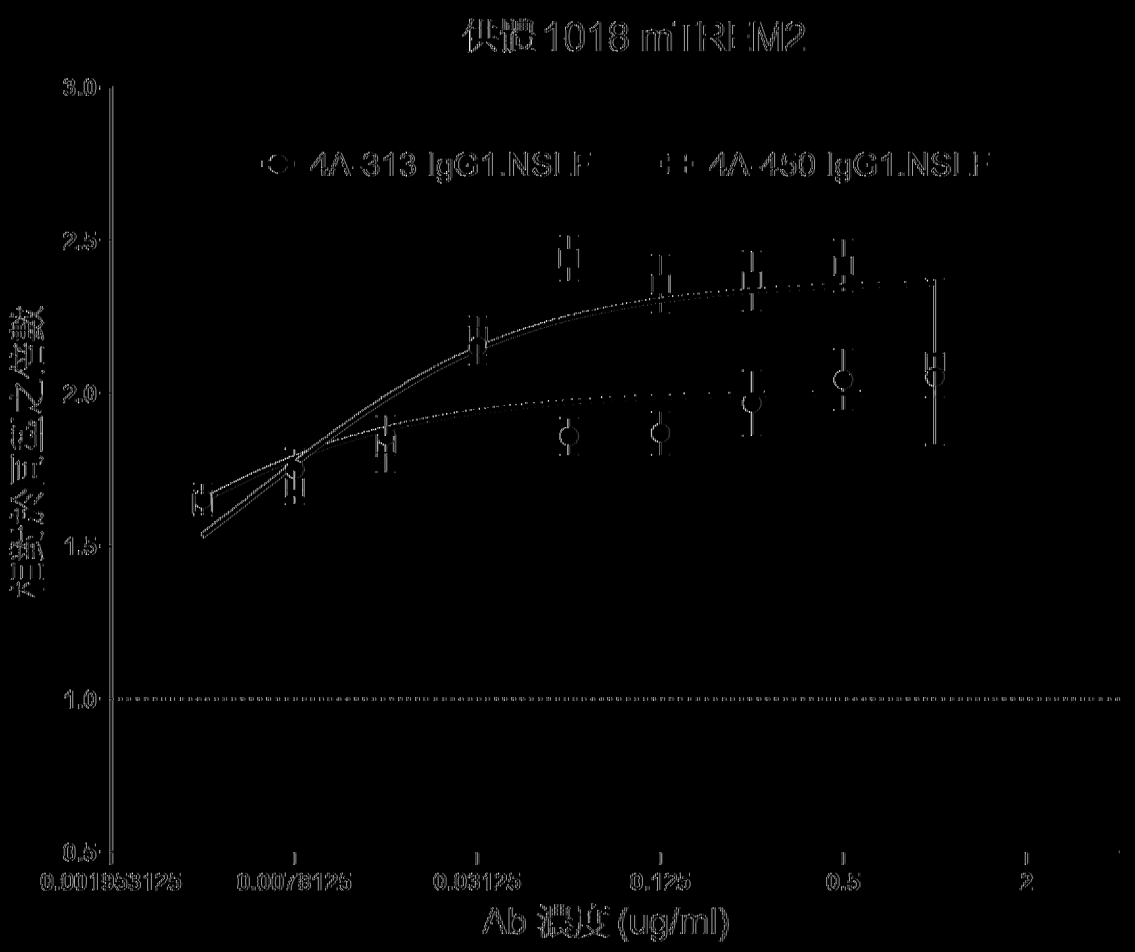

細胞存活率 (%)
40
30
20
10
對照 siRNA
4A siRNA

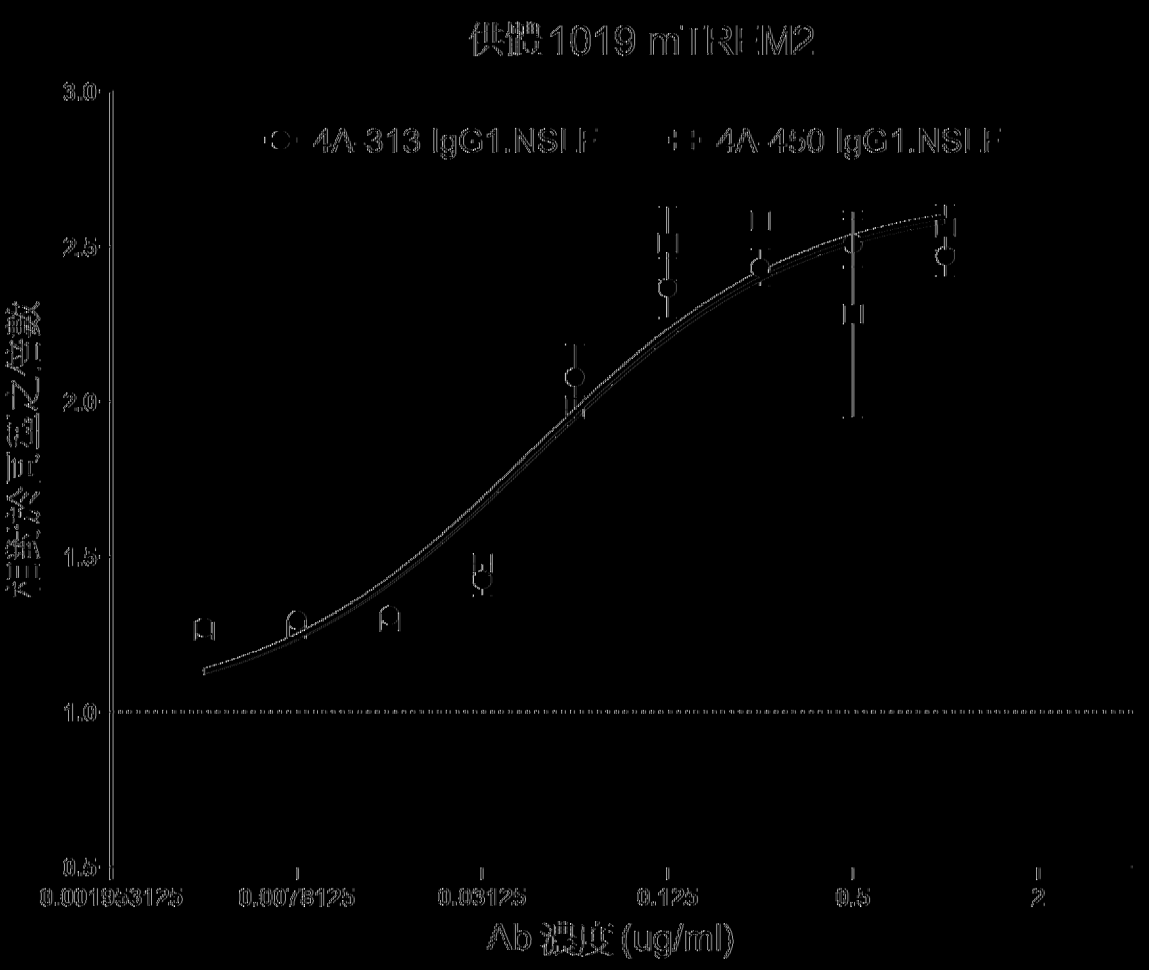
圖 2B


供體1009 mTREM2
4A-313 IgG1.NSLF
4A-450 IgG1.NSLF
螢光強度
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.001953125
0.00781125
0.03125
0.125
0.5
2
Ab濃度 (ug/ml)

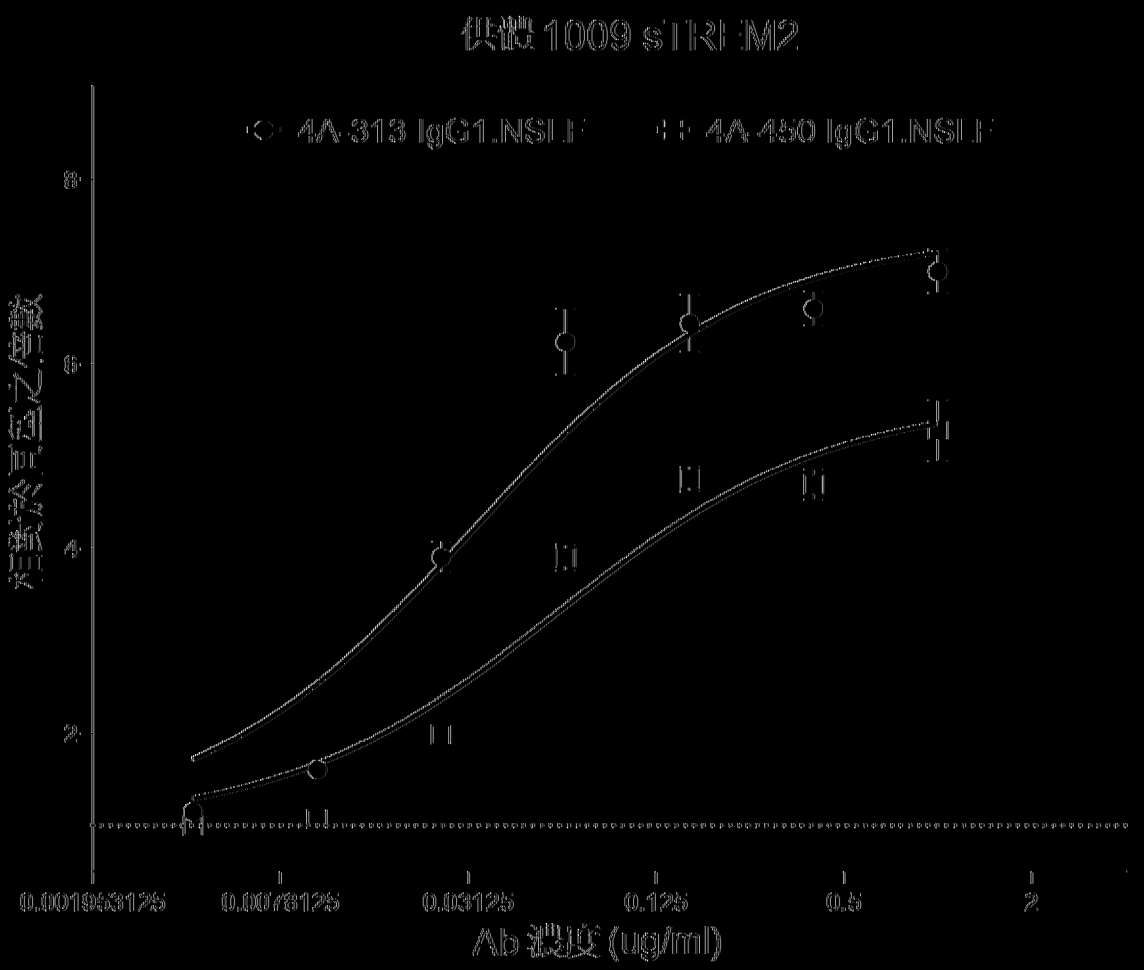
[圖 25A]


依據 1018 mTREM2
4A-313 IgG1.NSLF
4A-450 IgG1.NSLF
螢光訊號倍數變化
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0018531125
0.007B125
0.03125
0.125
0.5
2
Ab 濃度 (ug/ml)

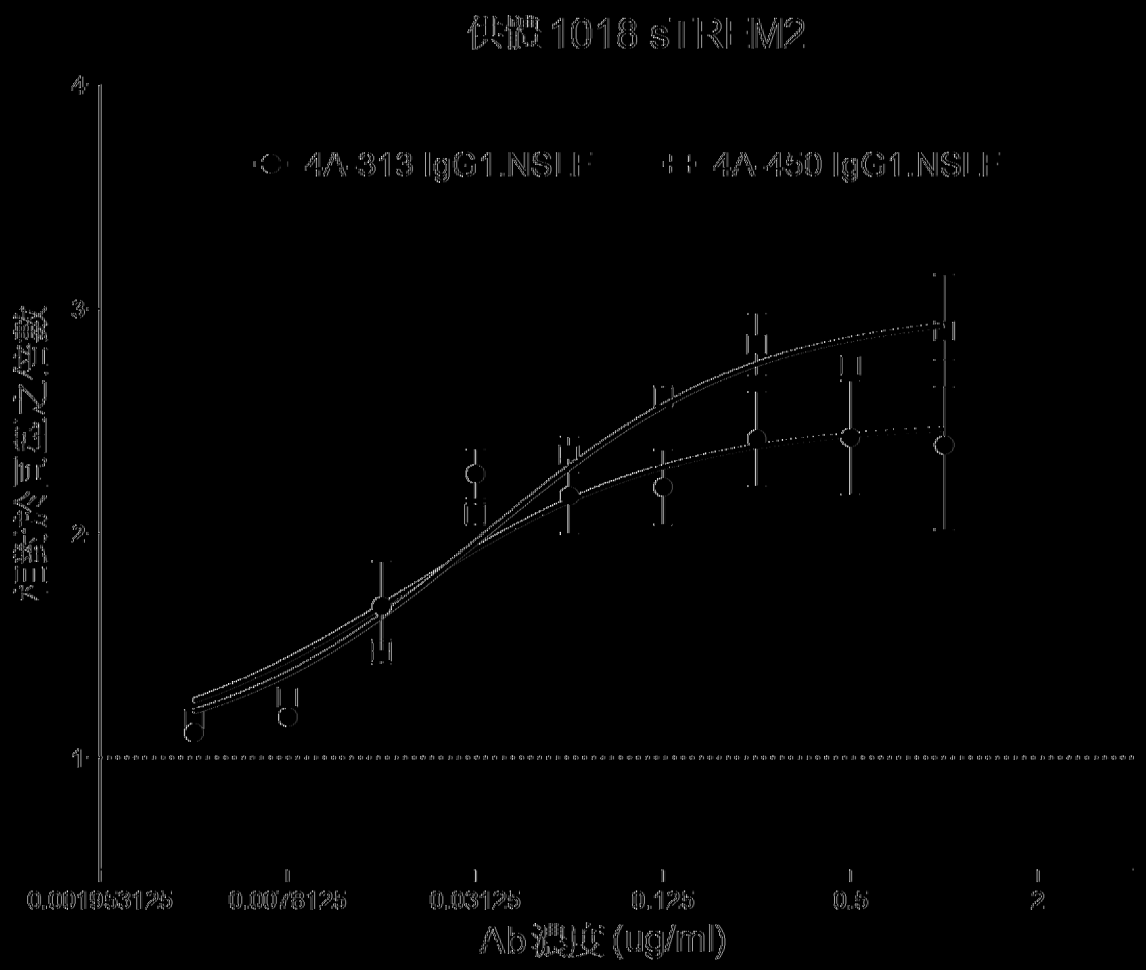
[圖 25B]


抗體 1019 mTREM2
4A 313 IgG1.NSLF
4A 450 IgG1.NSLF
螢光訊號強度
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0019531125
0.007B125
0.03125
0.125
0.5
2
Ab 濃度 (ug/ml)

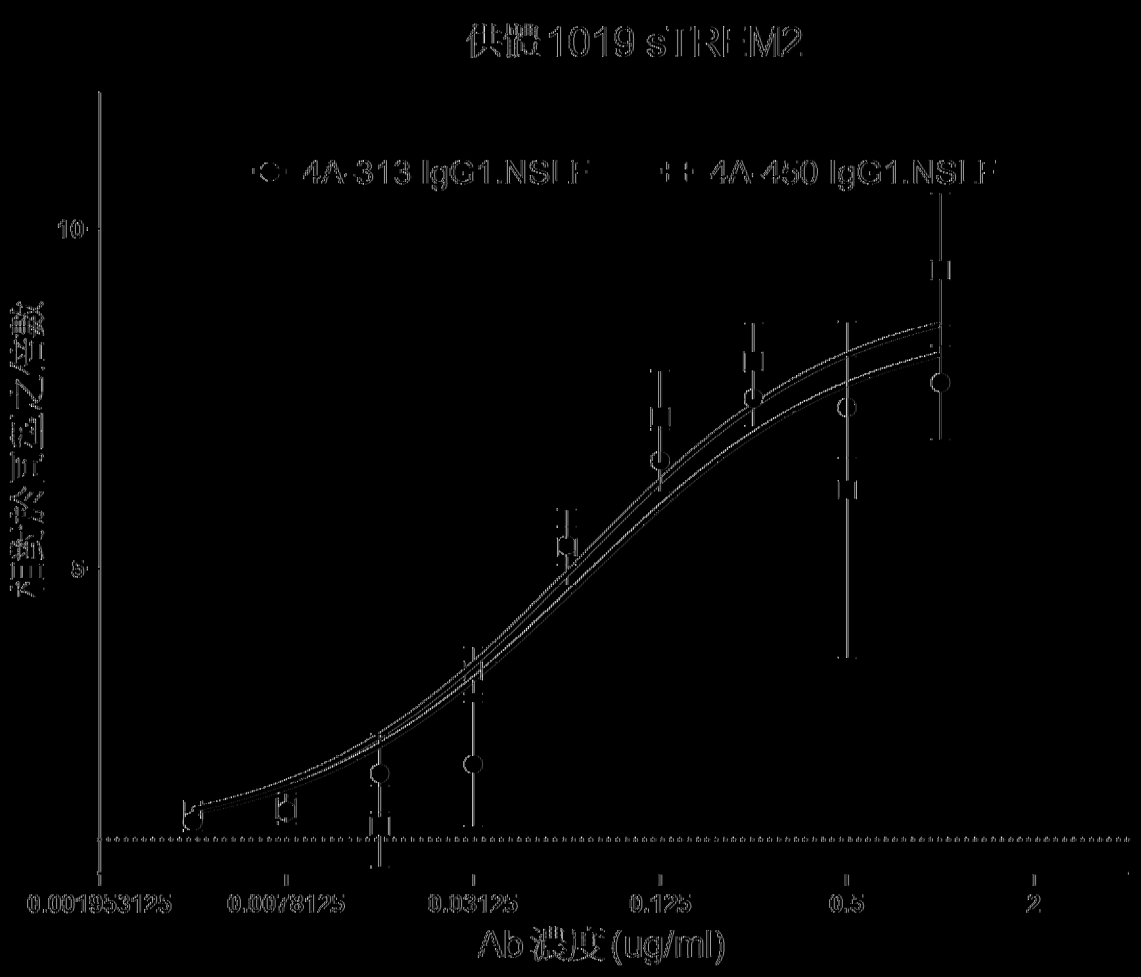
[(圖 25C)]


依帶 1009 sTRIM2
4A-313 IgG1.NSLF
4A-450 IgG1.NSLF
螢光訊號強度
8
6
4
2
0.0019531125
0.007812125
0.03125
0.125
0.5
2
Ab 濃度 (ug/ml)

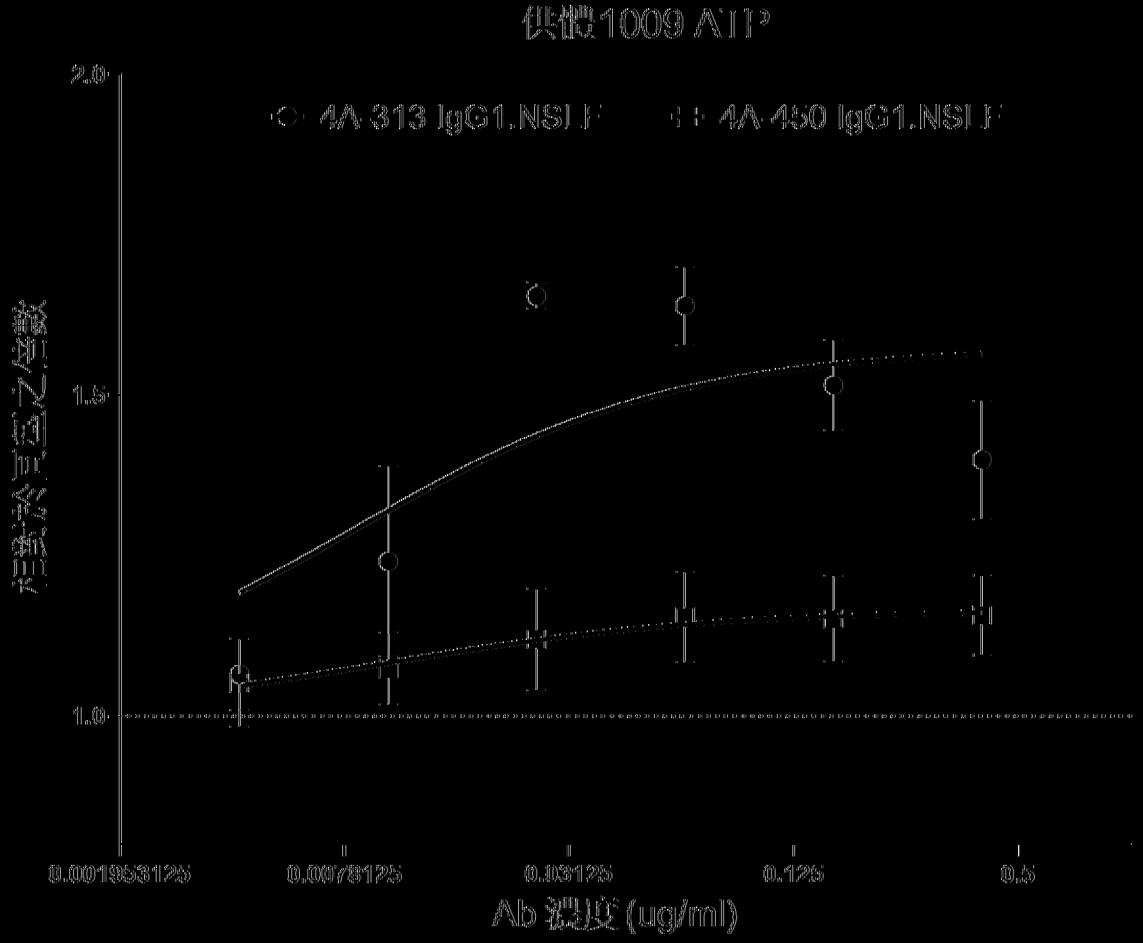
[圖 26A]


依隆 1018 sTREM2
4A 313 IgG1.NSLF
4A 450 IgG1.NSLF
螢光訊號強度
4
3
2
1
0.0019531125
0.007812 5
0.03125
0.125
0.5
2
Ab濃度 (ug/ml)

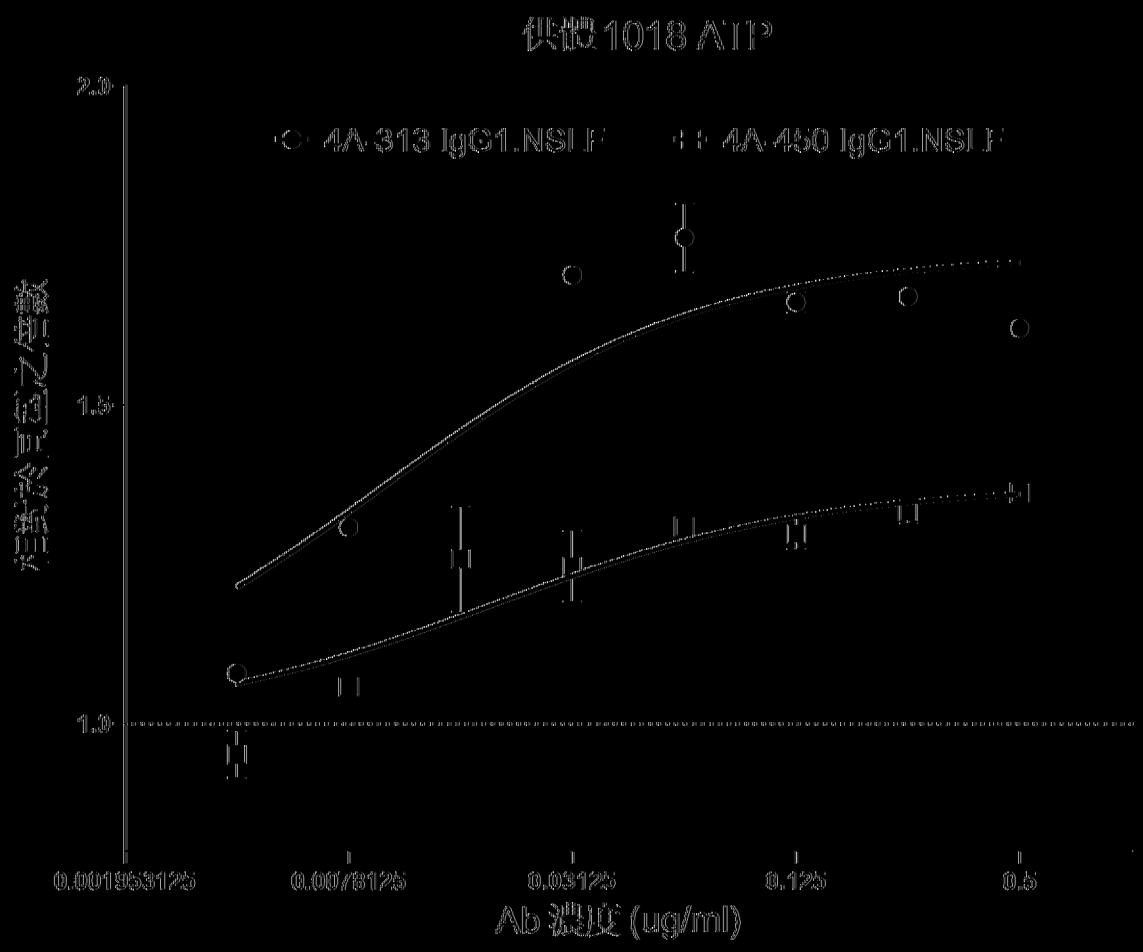
[(圖 26B)]


依據 1019 sTREM2
4A 313 IgG1.NSLF
4A 450 IgG1.NSLF
10
5
0.001953125
0.0078125
0.03125
0.125
0.5
2
Ab 濃度 (ug/ml)

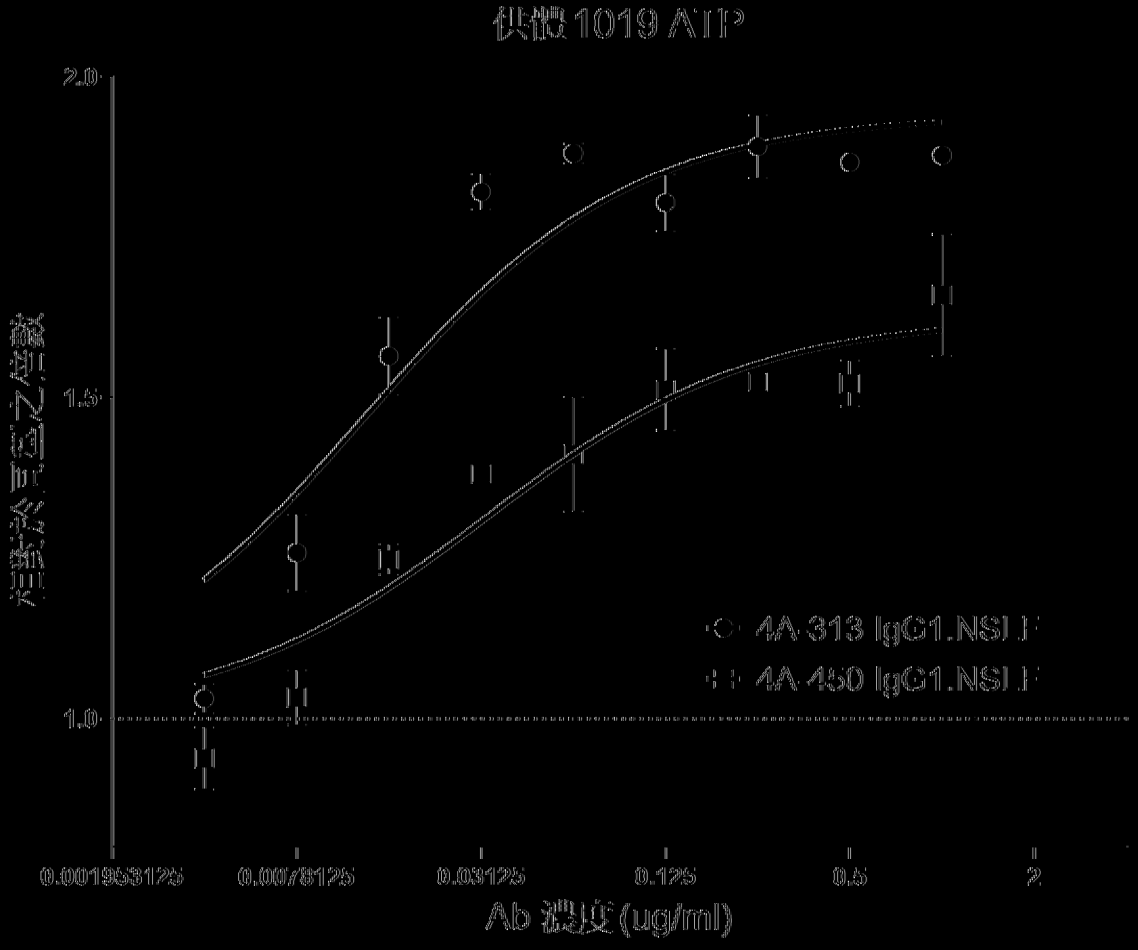
|(圖 26C)|


供試1009 ATP
4A-313 IgG1.NSLF
4A-450 IgG1.NSLF
螢光強度(RLU)
2.0
1.5
1.0
0.00195313125
0.00781125
0.03125
0.125
0.5
Ab 濃度 (ug/ml)

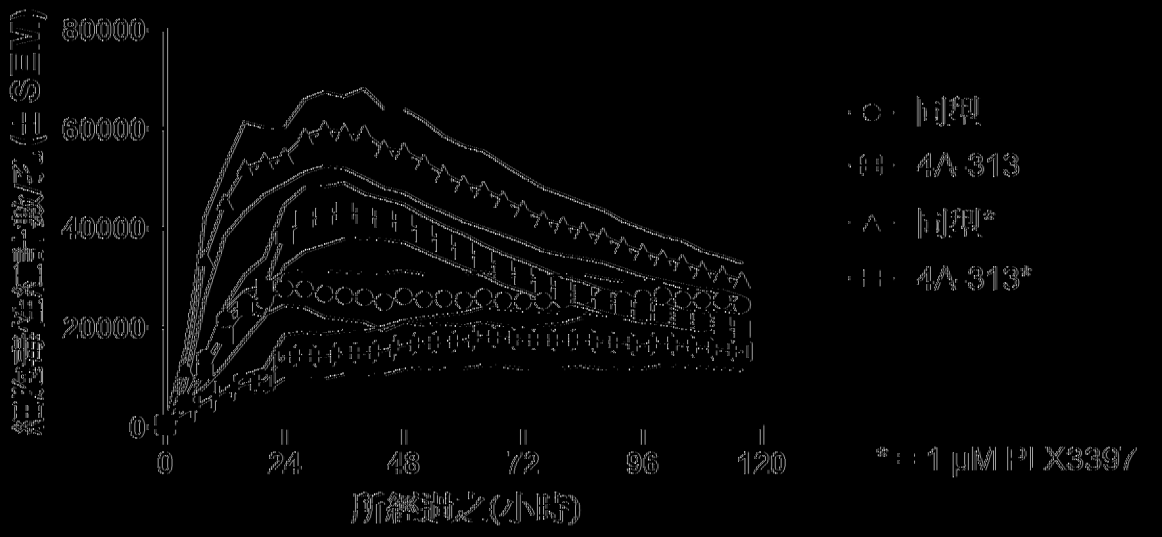
[圖 2/A)]


供體1018 ATP
4A-313 IgG1.NSLF
4A-450 IgG1.NSLF
2.0
1.5
1.0
0.00195312.5
0.00781.25
0.03125
0.125
0.5
Ab 濃度 (ug/ml)

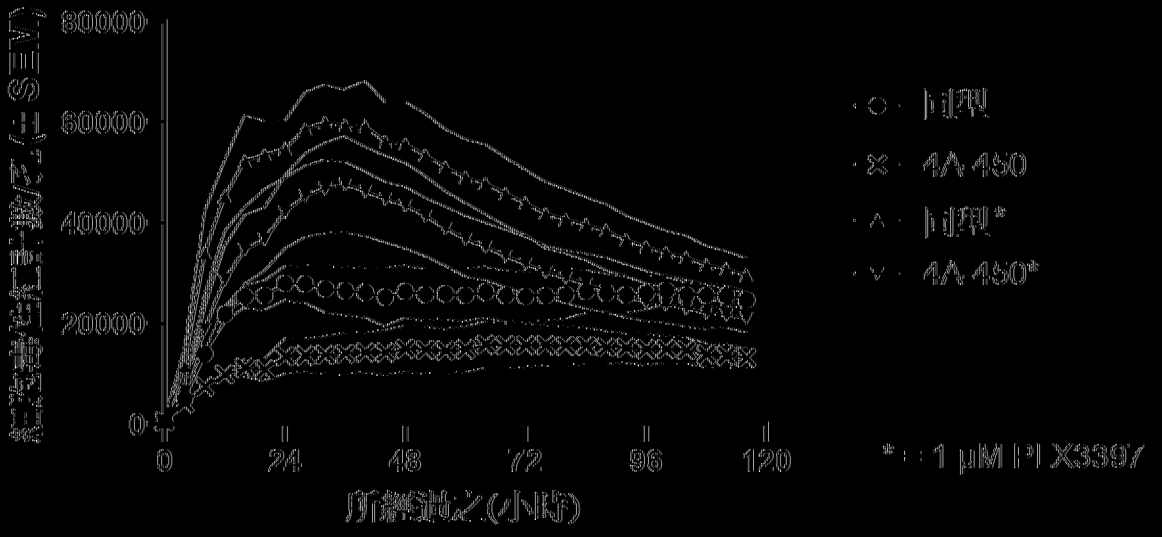
[圖 2/B]


供試 1019 ATP
2.0
1.5
1.0
標準化細胞発光強度
4A-313 IgG1.NSLF
4A-450 IgG1.NSLF
0.0001953125
0.000781125
0.03125
0.125
0.5
2
Ab 濃度 (ug/ml)

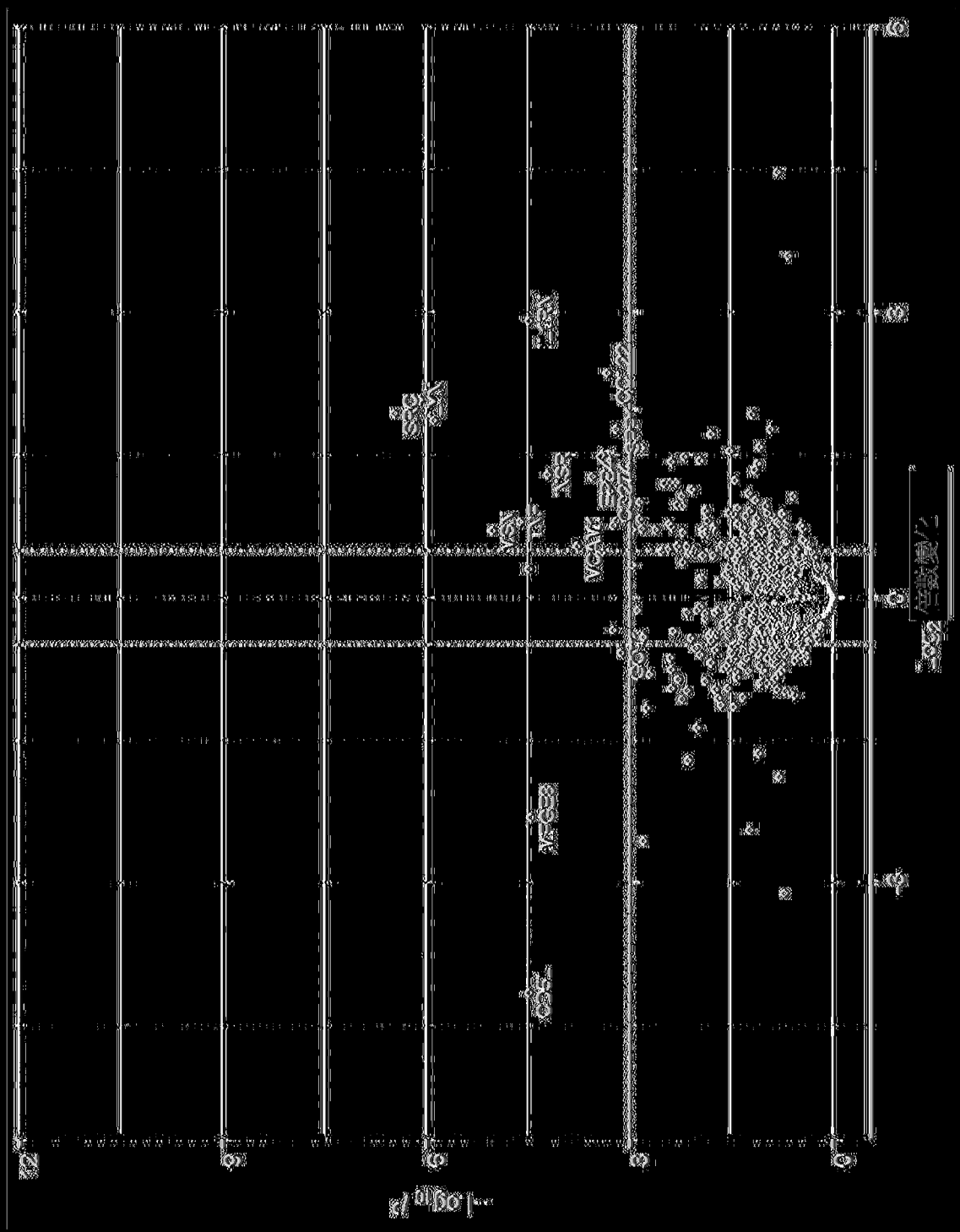
[(圖 2/C)]


80000
60000
40000
20000
0
0
24
48
72
96
120
所經過之(小時)
·○· 同型
·□· 4A-313
·△· 同型*
·▯· 4A-313*
* : 1 μM PI-3387

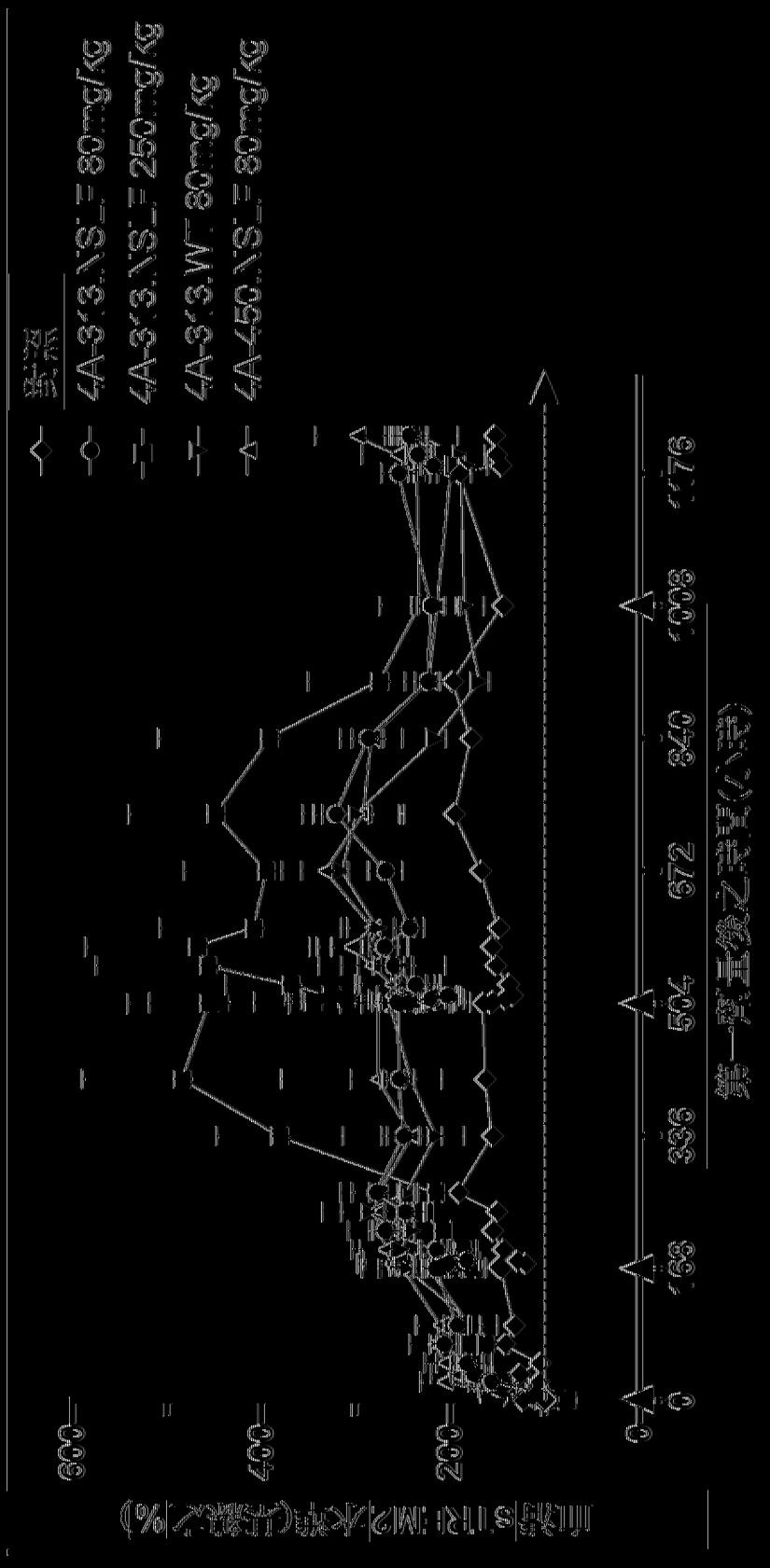
[圖 28A]


80000
60000
40000
20000
0
0
24
48
72
96
120
所經過之(小時)
·○· 同型
·✕· 4A-460
·△· 同型*
·▽· 4A-460*
* : 1 μM PI-3387

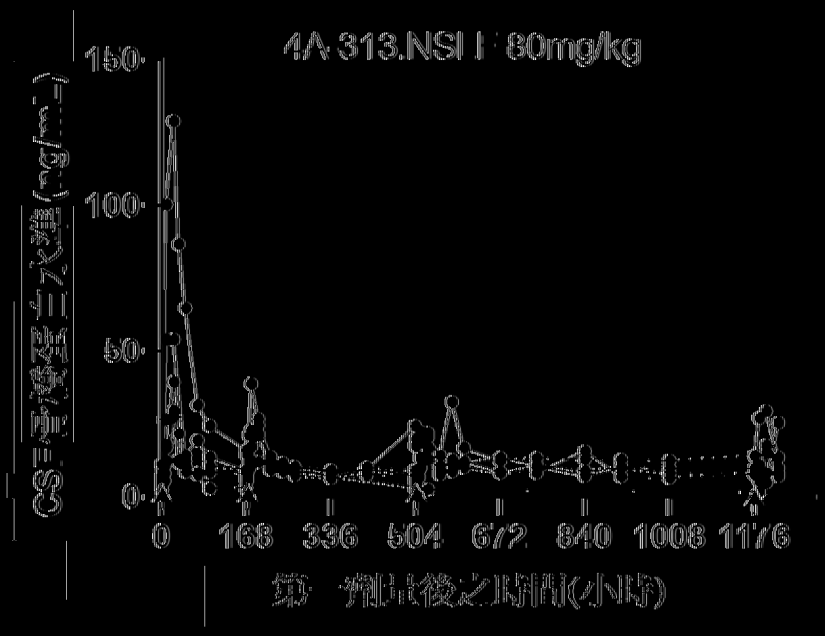
[圖 28B]



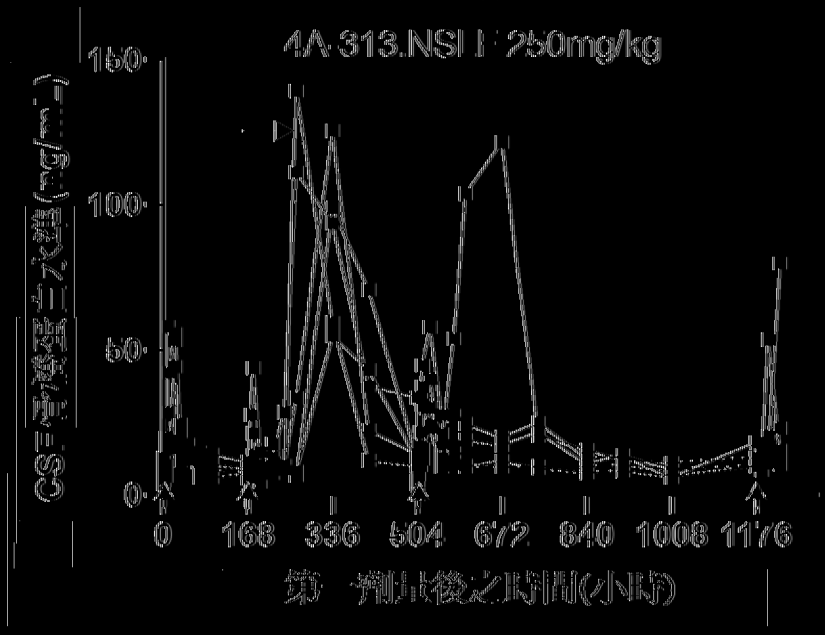
[圖 29]


比較[s.tR:M2]水準(生菌レ|%)
202
200
198
0
168
336
504
672
840
1008
1176
第一評価ヌ生存(レ:日)
4A-3'3.1'S.1=80mg/kg
4A-3'3.1'S.1=250mg/kg
4A-3'3.WT 80mg/kg
4A-50.1'S.1=80mg/kg
試験

|(図 30)|


4A 313.NSI I：80mg/kg
150
100
50
0
0
168
336
504
672
840
1008
1176
第一劑出後之時間(小時)

[圖 31A]


4A 313.NSI I：250mg/kg
150
100
50
0
0
168
336
504
672
840
1008
1176
第一劑出後之時間(小時)

[圖 31B]

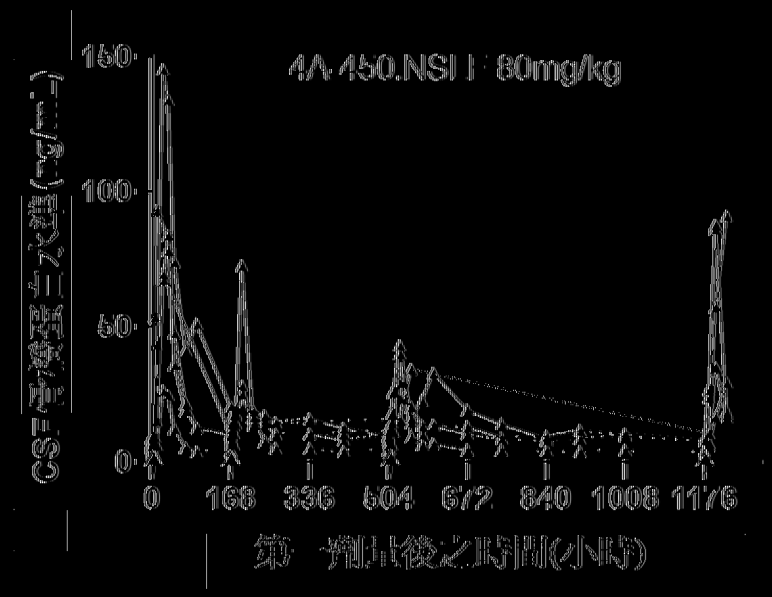

4A-450.NSH 80mg/kg
150
100
50
0
0
168
336
504
672
840
1008
1176
第一劑出後之時間(小時)

圖 31C

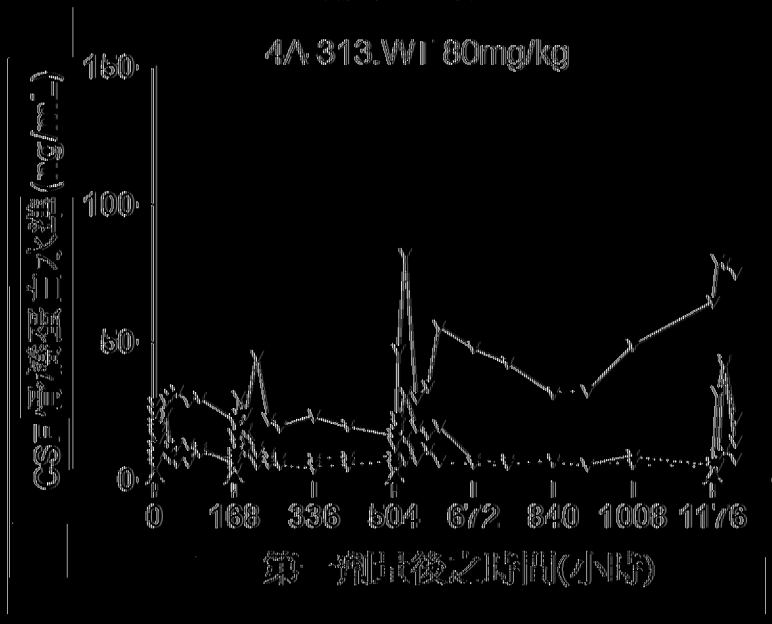
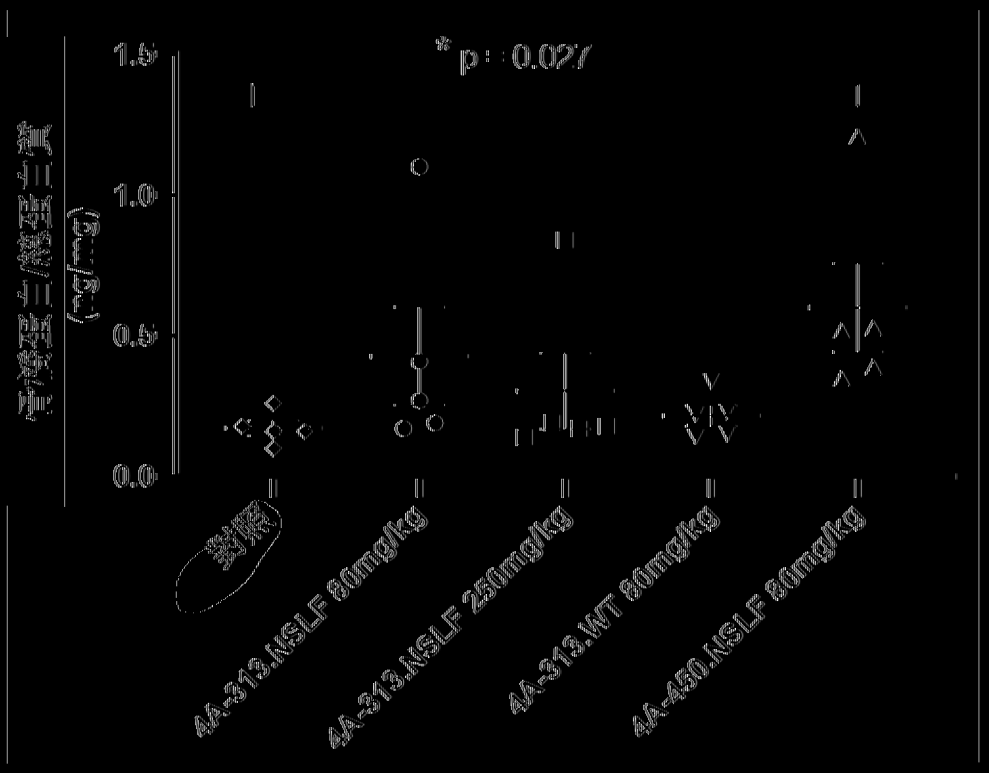
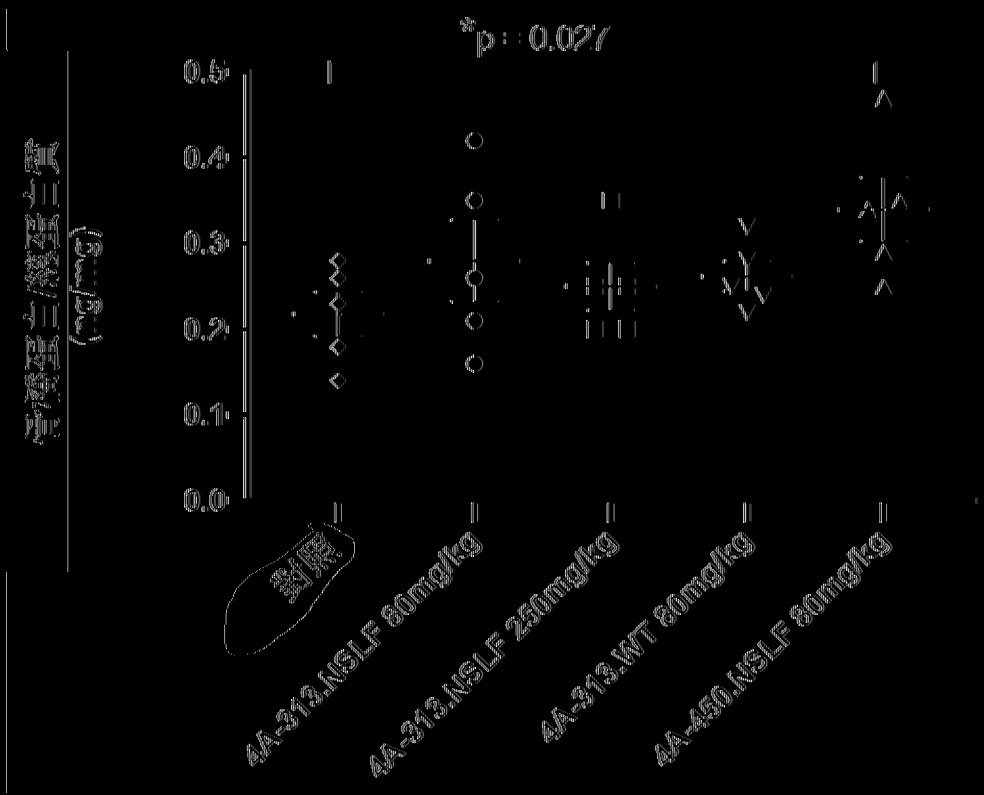

4A-313.WT 80mg/kg
150
100
50
0
0
168
336
504
672
840
1008
1176
第一劑出後之時間(小時)

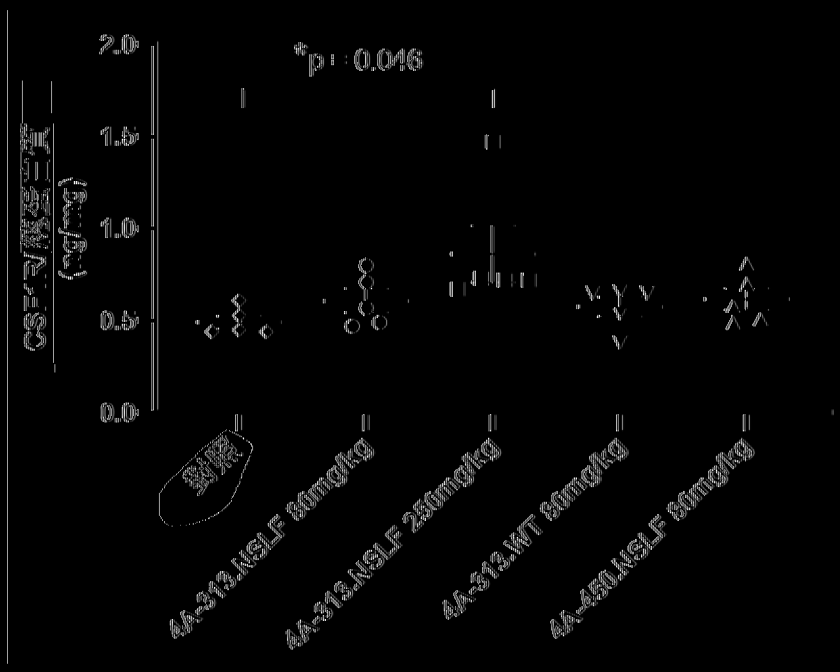
圖 31D


* p = 0.027
1.5
1.0
0.5
0.0
對照
4A-313.NSLF 80mg/kg
4A-313.NSLF 250mg/kg
4A-313.WT 80mg/kg
4A-450.NSLF 80mg/kg

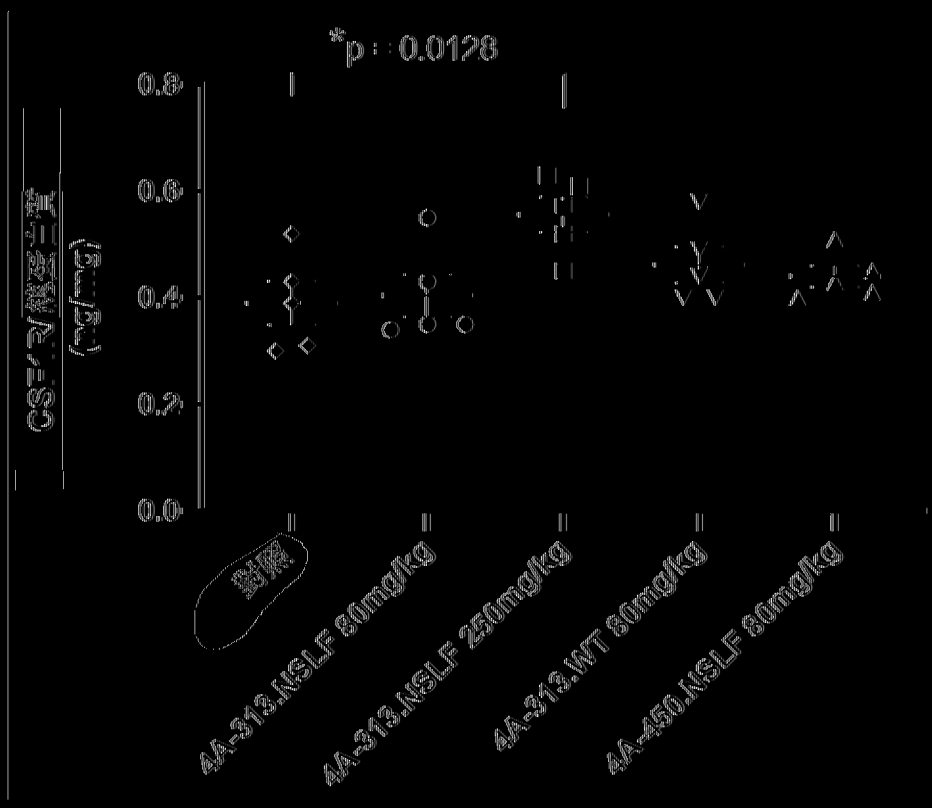
[圖 32A]


*p = 0.027
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
對照
4A-313.NSLF 80mg/kg
4A-313.NSLF 250mg/kg
4A-313.WT 80mg/kg
4A-450.NSLF 80mg/kg

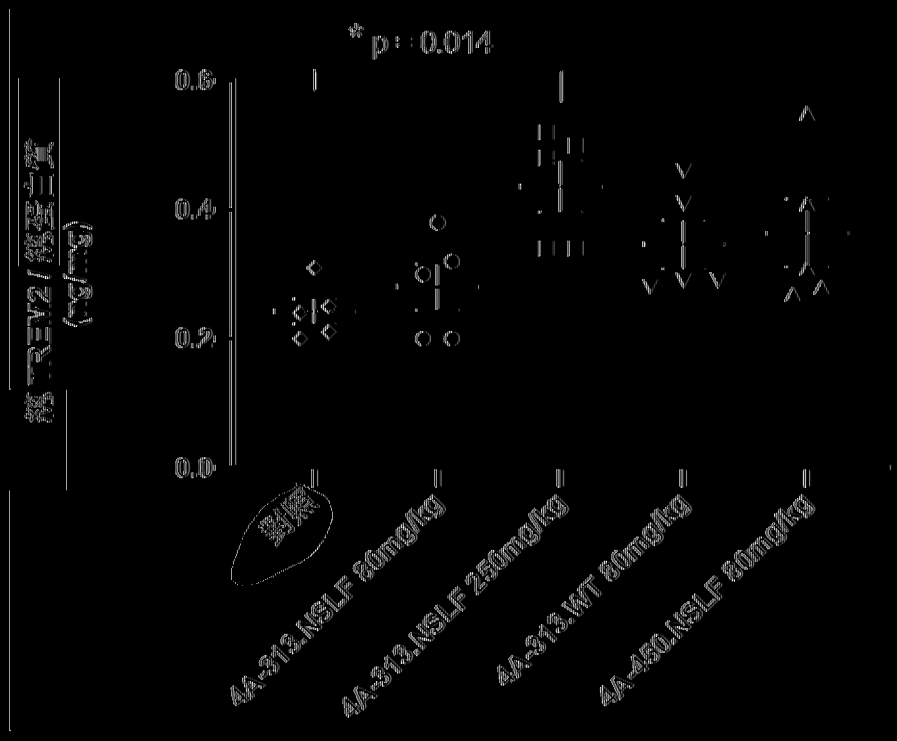
[圖 32B]


*p : 0.046
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
對照
4A-313.NSLF 8mg/kg
4A-313.NSLF 25mg/kg
4A-313.WT 8mg/kg
4A-450.NSLF 8mg/kg

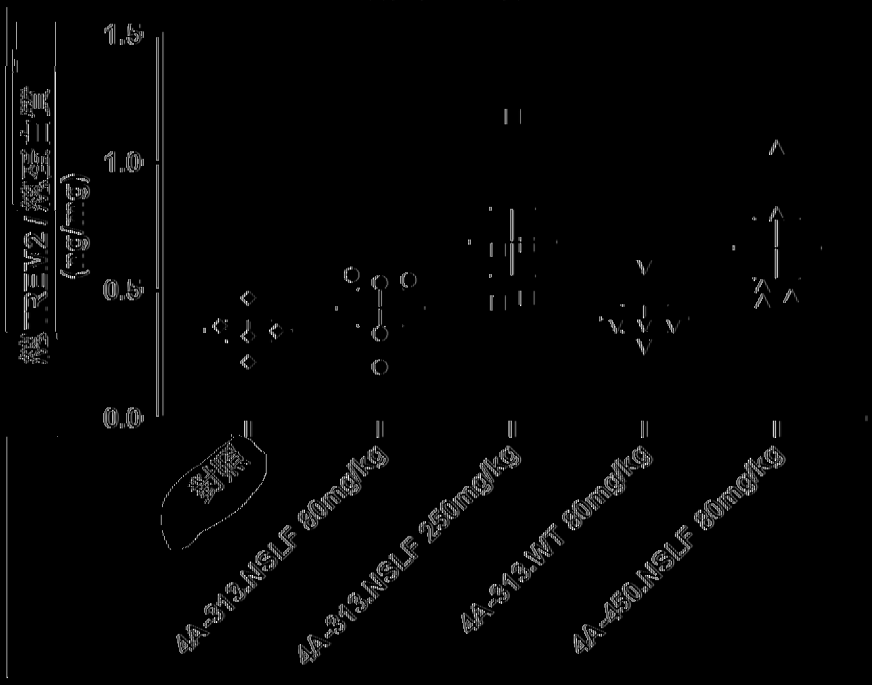
[圖 33A]


*p : : 0.0128
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
對照
4A-313.NSLF 80mg/kg
4A-313.NSLF 250mg/kg
4A-313.WT 80mg/kg
4A-450.NSLF 80mg/kg

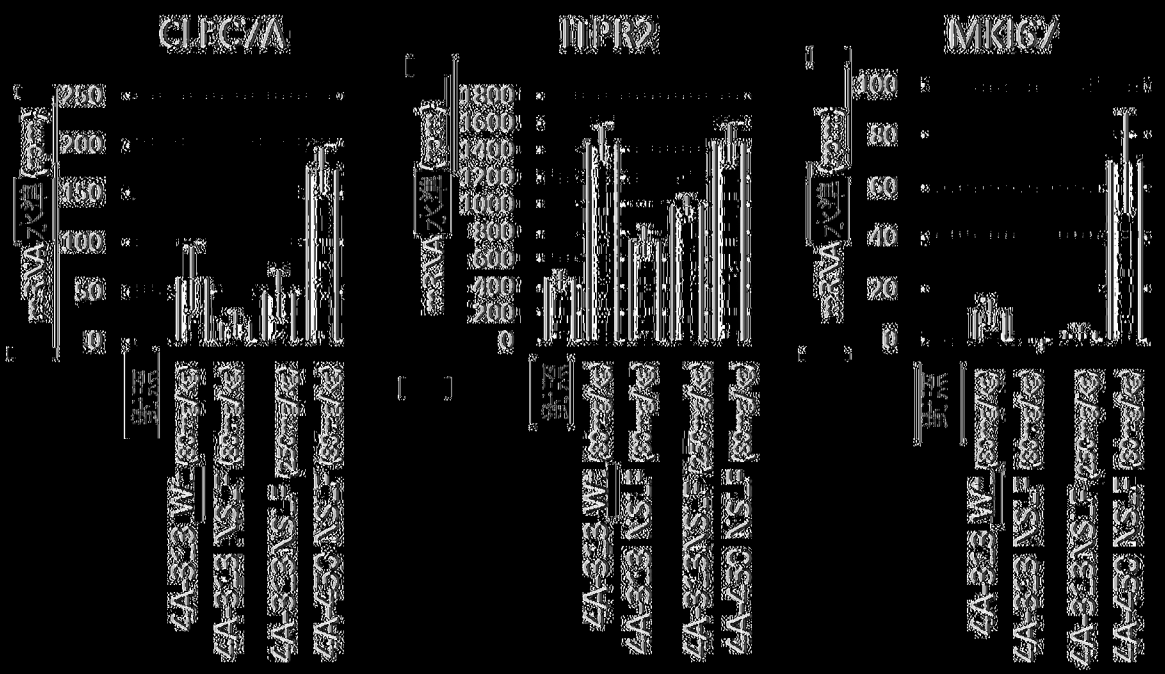
[(圖 33B)]


* p = 0.014
0.6
0.4
0.2
0.0
對照
4A-313.NSLF 60mg/kg
4A-313.NSLF 250mg/kg
4A-313.WT 60mg/kg
4A-450.NSLF 60mg/kg

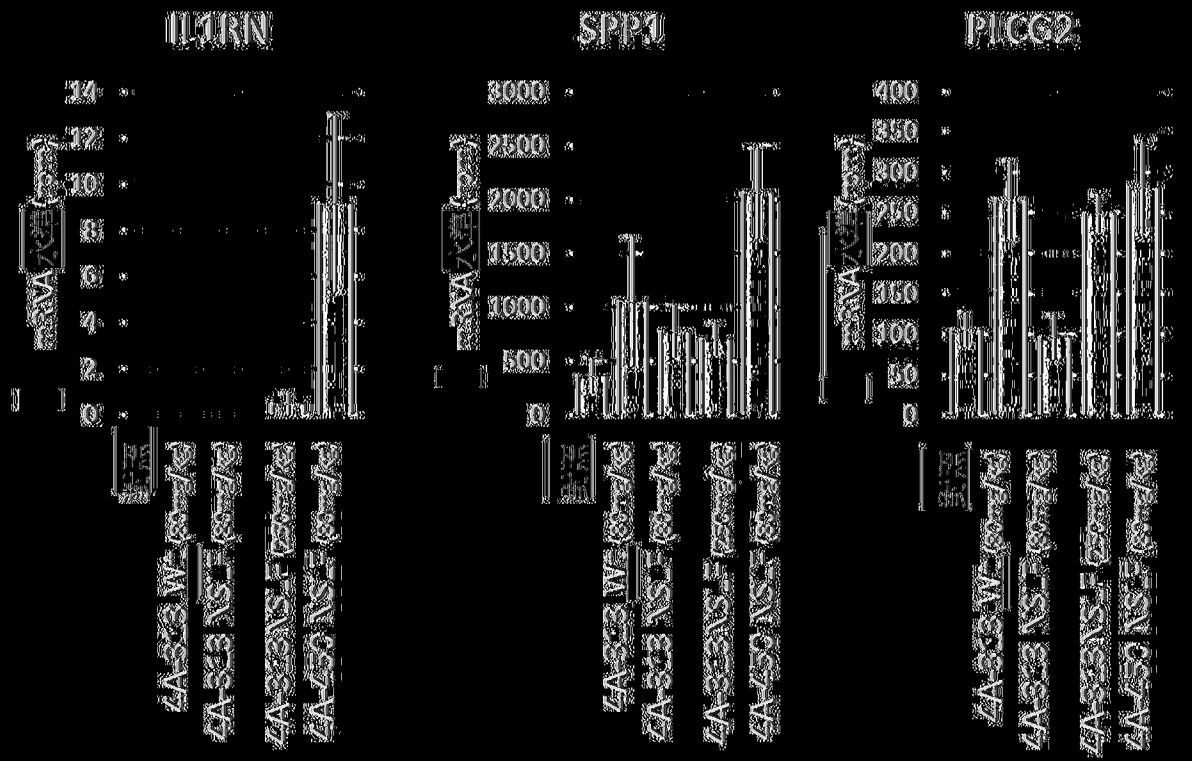
[圖 34A]


1.5
1.0
0.5
0.0
對照
4A-313.NSLF 60mg/kg
4A-313.NSLF 250mg/kg
4A-313.WT 60mg/kg
4A-450.NSLF 60mg/kg

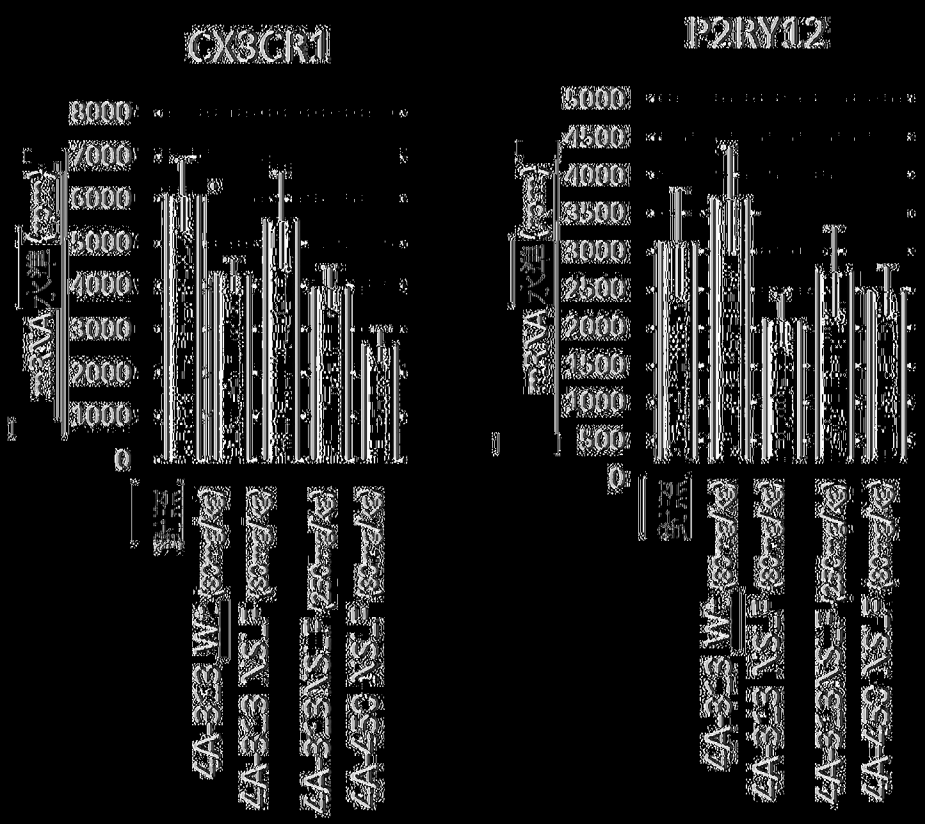
[圖 34B]


CLEC7A
TPR2
MK167
250
200
150
100
50
0
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
100
80
60
40
20
0
4A-333WF
4A-333NSF
4A-333NS
4A-333NSF
4A-450NSF

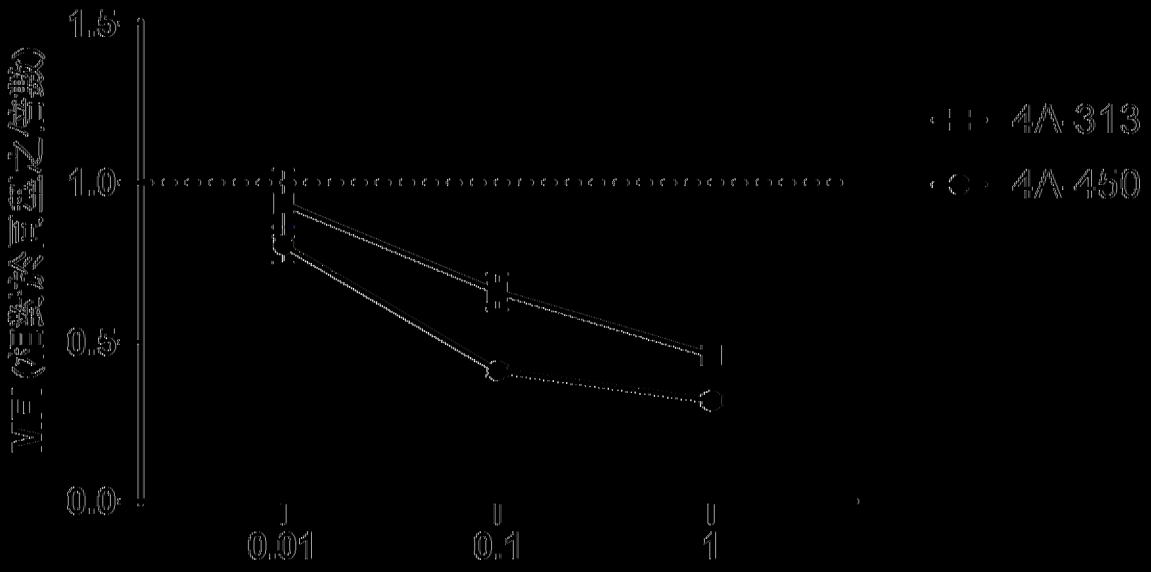
(時 35A)


IL1RN
SPP1
PIGG2
相對表現量
照組
4A-3C3-W
4A-3C3-NS
4A-3E3-F
4A-3E3-NS
4A-5C7-F
4A-5C7-NS
4A-3E3-W
4A-3E3-NS
4A-3E3-F
4A-5C7-NS
4A-3C3-W
4A-3C3-NS
4A-3E3-F
4A-3E3-NS

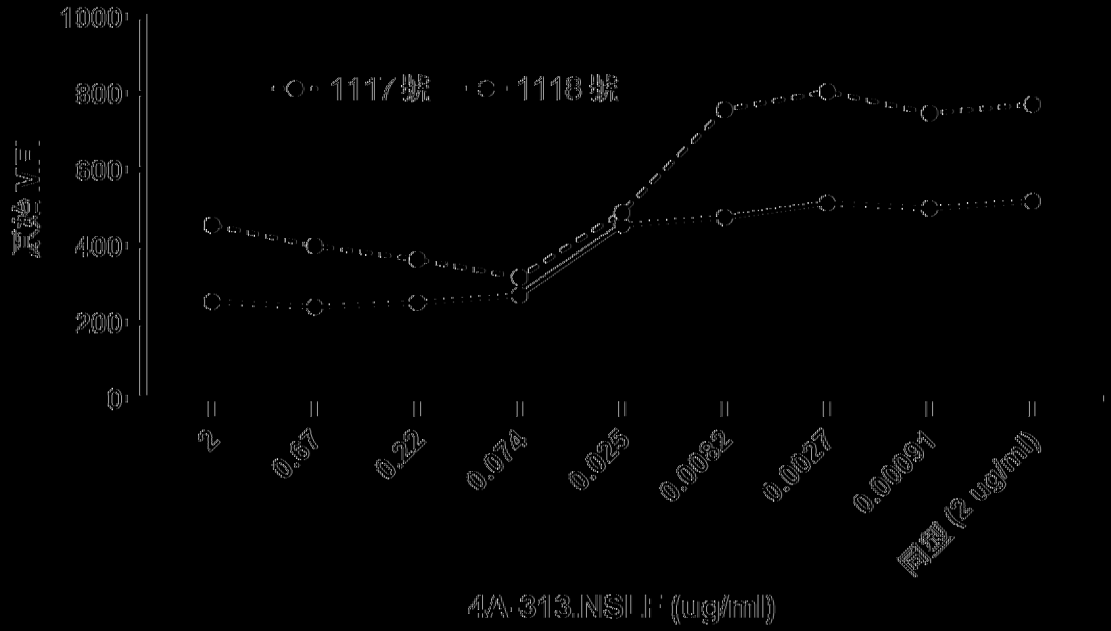
[圖 35B]


CX3CR1
P2RY12
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
LA-33 WT
LA-33 NSI
LA-33 NSI
LA-45 NSI
LA-45 NSI

[(圖 35C)]


1.5
1.0
0.5
0.0
0.01
0.1
1
4A 313
4A 450
Ab濃度 (ug/ml)

[圖 36]


細胞表面GPNMB
1000
800
600
400
200
0
1117號
1118號
2
0.67
0.22
0.074
0.025
0.0082
0.0027
0.00091
無關 (2 ug/ml)
4A-313.NSH (ug/ml)

[圖 37]