【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和3年10月14日(2021.10.14)

【公表番号】特表2020-534277(P2020-534277A)
【公表日】令和2年11月26日(2020.11.26)
【年通号数】公開・登録公報2020-048
【出願番号】特願2020-515175(P2020-515175)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　16/28　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/46　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/64　(2017.01)
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/28　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　25/14　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/13　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/62　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/16　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　16/28　ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ　16/46
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｄ
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｎ
Ａ６１Ｋ　47/64
Ａ６１Ｐ　25/00
Ａ６１Ｐ　25/28
Ａ６１Ｐ　25/16
Ａ６１Ｐ　25/14
Ａ６１Ｐ　43/00　１０５
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ｃ１２Ｎ　15/13
Ｃ１２Ｎ　15/62　Ｚ
Ａ６１Ｋ　38/16

【手続補正書】
【提出日】令和3年9月6日(2021.9.6)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト骨髄細胞上に発現するトリガー受容体2（ＴＲＥＭ２）タンパク質に特異的に結合し、かつトランスフェリン受容体に特異的に結合する修飾されたＦｃポリペプチドを含む、単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項２】

（ａ）ＴＲＥＭ２活性を増強する；
（ｂ）脾臓チロシンキナーゼ（Ｓｙｋ）リン酸化を誘導する；
（ｃ）食作用を増強するか、または骨髄細胞、ミクログリア、もしくはマクロファージの遊走、分化、機能、もしくは生存を増強する；
（ｄ）神経炎症を増大することなく、ミクログリア機能を増強する；かつ／または
（ｅ）ｓＴＲＥＭ２のレベルを増加させる
請求項1に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項３】
（ａ）前記ヒトＴＲＥＭ２タンパク質に特異的に結合する第１の可変領域を含む第１の抗原結合部分であって、（ｉ）第1のＦｃポリペプチドを含む第1の重鎖及び（ｉｉ）第1の軽鎖を含む、前記第1の抗原結合部分と、
（ｂ）前記ヒトＴＲＥＭ２タンパク質に特異的に結合する第2の可変領域を含む第2の抗原結合部分であって、（ｉ）第2のＦｃポリペプチドを含む第2の重鎖及び（ｉｉ）第2の軽鎖を含む、前記第2の抗原結合部分とを含み、
前記第1のＦｃポリペプチド及び前記第2のＦｃポリペプチドは、Ｆｃ二量体を形成し、かつ前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、トランスフェリン受容体に特異的に結合する修飾されたＦｃポリペプチドである、
請求項1または2に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項４】
（ａ）前記第1のＦｃポリペプチド及び前記第2のＦｃポリペプチドが、ヘテロ二量体化を促進する修飾をそれぞれ含有する；
（ｂ）前記第1のＦｃポリペプチド及び／もしくは前記第2のＦｃポリペプチドが、エフェクター機能を低下させる修飾を含む；
（ｃ）前記第1のＦｃポリペプチド及び／もしくは前記第2のＦｃポリペプチドが、ネイティブＦｃ配列を基準にして、血清中半減期を延長するアミノ酸変化を含む；かつ／または
（ｄ）モノクローナル抗体、キメラ抗体、もしくはヒト化抗体である、
請求項3に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項５】
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、ＥＵナンバリングに従って、384、386、387、388、389、390、413、416、及び421からなる群から選択される位置に少なくとも2つの置換を含む、請求項3に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項６】
（ａ）前記第1のＦｃポリペプチド及び／もしくは前記第2のＦｃポリペプチドが、少なくとも3、4、5、6、7、8、もしくは9つの位置に置換を含む、
（ｂ）前記第1のＦｃポリペプチド及び／もしくは前記第2のＦｃポリペプチドが、ＥＵナンバリングに従って、380、391、392、及び415を含む位置に1、2、3、もしくは4つの置換を更に含む；
（ｃ）前記第1のＦｃポリペプチド及び／もしくは前記第2のＦｃポリペプチドが、位置388にＴｒｐを含む；または
（ｄ）前記第1のＦｃポリペプチド及び／もしくは前記第2のＦｃポリペプチドが、位置421に芳香族アミノ酸を含み、任意で位置421の前記芳香族アミノ酸が、ＴｒｐもしくはＰｈｅである、
請求項5に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項７】
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、次から選択される2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11の位置：位置380はＴｒｐ、Ｌｅｕ、またはＧｌｕであり、位置384はＴｙｒまたはＰｈｅであり、位置386はＴｈｒであり、位置387はＧｌｕであり、位置388はＴｒｐであり、位置389はＳｅｒ、Ａｌａ、Ｖａｌ、またはＡ

ｓｎであり、位置390はＳｅｒまたはＡｓｎであり、位置413はＴｈｒまたはＳｅｒであり、位置415はＧｌｕまたはＳｅｒであり、位置416はＧｌｕであり、位置421はＰｈｅである、を含み；
任意で前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、次の11の位置：位置380はＴｒｐ、Ｌｅｕ、またはＧｌｕであり、位置384はＴｙｒまたはＰｈｅであり、位置386はＴｈｒであり、位置387はＧｌｕであり、位置388はＴｒｐであり、位置389はＳｅｒ、Ａｌａ、Ｖａｌ、またはＡｓｎであり、位置390はＳｅｒまたはＡｓｎであり、位置413はＴｈｒまたはＳｅｒであり、位置415はＧｌｕまたはＳｅｒであり、位置416はＧｌｕであり、位置421はＰｈｅである、
、請求項5に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項８】
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、配列番号100～185、219～298、及び337～460のいずれか1つのアミノ酸111～217に対して、少なくとも85％の同一性、少なくとも90％の同一性、または少なくとも95％の同一性を有するＣＨ3ドメインを有する、請求項7に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項９】
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、配列番号100～185、219～298、及び337～460のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、請求項7に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項１０】
前記第1のＦｃポリペプチドまたは前記第2のＦｃポリペプチドが、配列番号252または449のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有する、請求項8に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項１１】
前記第1のＦｃポリペプチドまたは前記第2のＦｃポリペプチドが、配列番号252または449のアミノ酸配列を含み、任意で
（ａ）前記第1のＦｃポリペプチドが配列番号252のアミノ酸配列を含み、かつ前記第2のＦｃポリペプチドが配列番号212のアミノ酸配列を含む；または
（ｂ）前記第1のＦｃポリペプチドが配列番号449のアミノ酸配列を含み、かつ前記第2のＦｃポリペプチドが配列番号462のアミノ酸配列を含む、
請求項10に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項１２】
前記第1のＦｃポリペプチドまたは前記第2のＦｃポリペプチドが、配列番号264または456のアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の同一性を有する、請求項8に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項１３】
前記第1のＦｃポリペプチドまたは前記第2のＦｃポリペプチドが、配列番号264または456のアミノ酸配列を含み、任意で
（ａ）前記第1のＦｃポリペプチドが配列番号264のアミノ酸配列を含み、かつ前記第2のＦｃポリペプチドが配列番号212のアミノ酸配列を含む；または
（ｂ）前記第1のＦｃポリペプチドが配列番号456のアミノ酸配列を含み、かつ前記第2のＦｃポリペプチドが配列番号462のアミノ酸配列を含む、
請求項12に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分。
【請求項１４】
(i) 請求項1～13のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分と、(ii)薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項１５】
請求項1～13のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分をコードするヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチド。
【請求項１６】

神経変性疾患を治療するための、請求項1～13のいずれか1項に記載の単離された抗体またはその抗原結合部分を含む医薬組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５７】
いくつかの実施形態において、対象からの第１のサンプルと比較した、対象からの第２のサンプル中のｓＴＲＥＭ２レベルの減少は、対象が抗ＴＲＥＭ２抗体による治療に応答していることを示す。いくつかの実施形態において、対象からの第１のサンプルと比較した、対象からの第２のサンプル中のｓＴＲＥＭ２レベルの増加は、対象が抗ＴＲＥＭ２抗体による治療に応答していることを示す。
[本発明1001]
ヒト骨髄細胞上に発現するトリガー受容体2（ＴＲＥＭ2）タンパク質に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分であって、可溶性ＴＲＥＭ2タンパク質（ｓＴＲＥＭ2）のレベルを減少させる、前記抗体またはその抗原結合部分。
[本発明1002]
前記抗体またはその抗原結合部分が、抗体クローン42Ｅ8．Ｈ1によって認識されるエピトープと同じまたは実質的に同じエピトープを認識する、本発明1001の単離された抗体。
[本発明1003]
前記抗体またはその抗原結合部分が、ＴＲＥＭ2活性を増強する、本発明1001の単離された抗体。
[本発明1004]
前記抗体またはその抗原結合部分が、脾臓チロシンキナーゼ（Ｓｙｋ）リン酸化を誘導する、本発明1003の単離された抗体。
[本発明1005]
前記抗体またはその抗原結合部分が、食作用を増強するか、または骨髄細胞、ミクログリア、もしくはマクロファージの遊走、分化、機能、もしくは生存を増強する、本発明1003または1004の単離された抗体。
[本発明1006]
前記抗体またはその抗原結合部分が、神経炎症を増大することなく、ミクログリア機能を増強する、本発明1005の単離された抗体。
[本発明1007]
前記抗体またはその抗原結合部分が、抗体クローン42Ｅ8．Ｈ1によって認識されるエピトープと同じまたは実質的に同じエピトープを認識する、本発明1003～1006のいずれかの単離された抗体。
[本発明1008]
前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドの非存在下で、ＴＲＥＭ2活性を増加させる、本発明1003の単離された抗体。
[本発明1009]
前記抗体が、ネイティブＴＲＥＭ2リガンドの結合を遮断することなく、ＴＲＥＭ2活性を増強する、本発明1003の単離された抗体。
[本発明1010]
前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドによって誘導されるＴＲＥＭ2活性を増強する、本発明1003の単離された抗体。
[本発明1011]
前記抗体またはその抗原結合部分が、ＴＲＥＭ2リガンドの存在下で、Ｓｙｋリン酸化を誘導する、本発明1010の単離された抗体。
[本発明1012]

前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドの活性を選択的に増強する、本発明1003の単離された抗体。
[本発明1013]
前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドによるＴＲＥＭ2の活性化を阻止する、本発明1003の単離された抗体。
[本発明1014]
前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドのＴＲＥＭ2への結合を遮断する、本発明1003の単離された抗体。
[本発明1015]
前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドによって誘導されるＴＲＥＭ2活性を増強するが、ＴＲＥＭ2リガンドの非存在下ではＴＲＥＭ2活性を増強しない、本発明1007の単離された抗体。
[本発明1016]
前記抗体またはその抗原結合部分が、Ｓｙｋリン酸化を、ＴＲＥＭ2リガンドの存在下では誘導するが、非存在下では誘導しない、本発明1015の単離された抗体。
[本発明1017]
前記ＴＲＥＭ2リガンドが、1－パルミトイル－2－（5’－オキソ－バレロイル）－ｓｎ－グリセロ－3－ホスホコリン（ＰＯＶＰＣ）、2－アラキドノイルグリセロール（2－ＡＧ）、7－ケトコレステロール（7－ＫＣ）、24（Ｓ）ヒドロキシコレステロール（24ＯＨＣ）、25（Ｓ）ヒドロキシコレステロール（25ＯＨＣ）、27－ヒドロキシコレステロール（27ＯＨＣ）、アシルカルニチン（ＡＣ）、アルキルアシルグリセロホスホコリン（ＰＡＦ）、α－ガラクトシルセラミド（ＫＲＮ7000）、ビス（モノアシルグリセロ）リン酸（ＢＭＰ）、カルジオリピン（ＣＬ）、セラミド、セラミド－1－リン酸（C1P）、コレステリルエステル（ＣＥ）、リン酸コレステロール（ＣＰ）、ジアシルグリセロール34：1（ＤＧ34：1）、ジアシルグリセロール38：4（ＤＧ38：4）、ジアシルグリセロールピロリン酸（ＤＧＰＰ）、ジヒドロセラミド（ＤｈＣｅｒ）、ジヒドロスフィンゴミエリン（ＤｈＳＭ）、エーテルホスファチジルコリン（ＰＣｅ）、遊離コレステロール（ＦＣ）、ガラクトシルセラミド（ＧａｌＣｅｒ）、ガラクトシルスフィンゴシン（ＧａｌＳｏ）、ガングリオシドＧM1、ガングリオシドＧM3、グルコシルスフィンゴシン（ＧｌｃＳｏ）、ハンクス平衡塩溶液（ＨＢＳＳ）、Ｋｄｏ2－リピドＡ（ＫＬＡ）、ラクトシルセラミド（ＬａｃＣｅｒ）、リゾアルキルアシルグリセロホスホコリン（ＬＰＡＦ）、リゾホスファチジン酸（ＬＰＡ）、リゾホスファチジルコリン（ＬＰＣ）、リゾホスファチジルエタノールアミン（ＬＰＥ）、リゾホスファチジルグリセロール（ＬＰＧ）、リゾホスファチジルイノシトール（ＬＰＩ）、リゾスフィンゴミエリン（ＬＳＭ）、リゾホスファチジルセリン（ＬＰＳ）、Ｎ－アシル－ホスファチジルエタノールアミン（ＮＡＰＥ）、Ｎ－アシル－セリン（ＮＳｅｒ）、酸化ホスファチジルコリン（ｏｘＰＣ）、パルミチン酸－9－ヒドロキシ－ステアリン酸（ＰＡＨＳＡ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、ホスファチジルエタノール（ＰＥｔＯＨ）、ホスファチジン酸（ＰＡ）、ホスファチジルコリン（ＰＣ）、ホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、ホスファチジルイノシトール（ＰＩ）、ホスファチジルセリン（ＰＳ）、スフィンガニン、スフィンガニン－1－リン酸（Ｓａ1Ｐ）、スフィンゴミエリン（ＳＭ）、スフィンゴシン、スフィンゴシン－1－リン酸（Ｓｏ1Ｐ）、及びスルファチドからなる群から選択される、本発明1008～1016のいずれかの単離された抗体。
[本発明1018]
前記抗体またはその抗原結合部分が、ＴＲＥＭ2活性を阻害する、本発明1001の単離された抗体。
[本発明1019]
前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドによるＴＲＥＭ2の活性化を阻止する、本発明1018の単離された抗体。
[本発明1020]

前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドのＴＲＥＭ2への結合を遮断する、本発明1018の単離された抗体。

[本発明1021]

前記ＴＲＥＭ2リガンドが、1－パルミトイル－2－（5’－オキソ－バレロイル）－ｓｎ－グリセロ－3－ホスホコリン（ＰＯＶＰＣ）、2－アラキドノイルグリセロール（2－ＡＧ）、7－ケトコレステロール（7－ＫＣ）、24（Ｓ）ヒドロキシコレステロール（24ＯＨＣ）、25（Ｓ）ヒドロキシコレステロール（25ＯＨＣ）、27－ヒドロキシコレステロール（27ＯＨＣ）、アシルカルニチン（ＡＣ）、アルキルアシルグリセロホスホコリン（ＰＡＦ）、α－ガラクトシルセラミド（ＫＲＮ7000）、ビス（モノアシルグリセロ）リン酸（ＢＭＰ）、カルジオリピン（ＣＬ）、セラミド、セラミド－1－リン酸（C1P）、コレステリルエステル（ＣＥ）、リン酸コレステロール（ＣＰ）、ジアシルグリセロール34：1（ＤＧ34：1）、ジアシルグリセロール38：4（ＤＧ38：4）、ジアシルグリセロールピロリン酸（ＤＧＰＰ）、ジヒドロセラミド（ＤｈＣｅｒ）、ジヒドロスフィンゴミエリン（ＤｈＳＭ）、エーテルホスファチジルコリン（ＰＣｅ）、遊離コレステロール（ＦＣ）、ガラクトシルセラミド（ＧａｌＣｅｒ）、ガラクトシルスフィンゴシン（ＧａｌＳｏ）、ガングリオシドＧM1、ガングリオシドＧM3、グルコシルスフィンゴシン（ＧｌｃＳｏ）、ハンクス平衡塩溶液（ＨＢＳＳ）、Ｋｄｏ2－リピドＡ（ＫＬＡ）、ラクトシルセラミド（ＬａｃＣｅｒ）、リゾアルキルアシルグリセロホスホコリン（ＬＰＡＦ）、リゾホスファチジン酸（ＬＰＡ）、リゾホスファチジルコリン（ＬＰＣ）、リゾホスファチジルエタノールアミン（ＬＰＥ）、リゾホスファチジルグリセロール（ＬＰＧ）、リゾホスファチジルイノシトール（ＬＰＩ）、リゾスフィンゴミエリン（ＬＳＭ）、リゾホスファチジルセリン（ＬＰＳ）、Ｎ－アシル－ホスファチジルエタノールアミン（ＮＡＰＥ）、Ｎ－アシル－セリン（ＮＳｅｒ）、酸化ホスファチジルコリン（ｏｘＰＣ）、パルミチン酸－9－ヒドロキシ－ステアリン酸（ＰＡＨＳＡ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、ホスファチジルエタノール（ＰＥｔＯＨ）、ホスファチジン酸（ＰＡ）、ホスファチジルコリン（ＰＣ）、ホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、ホスファチジルイノシトール（ＰＩ）、ホスファチジルセリン（ＰＳ）、スフィンガニン、スフィンガニン－1－リン酸（Ｓａ1Ｐ）、スフィンゴミエリン（ＳＭ）、スフィンゴシン、スフィンゴシン－1－リン酸（Ｓｏ1Ｐ）、及びスルファチドからなる群から選択される、本発明1019または1020の単離された抗体。

[本発明1022]

前記抗体またはその抗原結合部分が、Ｓｙｋリン酸化を減少させる、本発明1018の単離された抗体。

[本発明1023]

ヒトＴＲＥＭ2タンパク質に特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分であって、ｓＴＲＥＭ2のレベルを増加させる、前記抗体またはその抗原結合部分。

[本発明1024]

前記抗体またはその抗原結合部分が、抗体クローン21Ｄ4．Ｄ1によって認識されるエピトープと同じまたは実質的に同じエピトープを認識する、本発明1023の単離された抗体。

[本発明1025]

前記抗体またはその抗原結合部分が、ＴＲＥＭ2活性を増強する、本発明1023の単離された抗体。

[本発明1026]

前記抗体またはその抗原結合部分が、Ｓｙｋリン酸化を誘導する、本発明1025の単離された抗体。

[本発明1027]

前記抗体またはその抗原結合部分が、食作用を増強するか、または骨髄細胞、ミクログリア、もしくはマクロファージの遊走、分化、機能、もしくは生存を増強する、本発明1025または1026の単離された抗体。

[本発明1028]

前記抗体またはその抗原結合部分が、神経炎症を増大することなく、ミクログリア機能を増強する、本発明1027の単離された抗体。

[本発明1029]

前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドの非存在下で、ＴＲＥＭ2活性を増加させる、本発明1025の単離された抗体。

[本発明1030]

前記抗体が、ネイティブＴＲＥＭ2リガンドの結合を遮断することなく、ＴＲＥＭ2活性を増強する、本発明1025の単離された抗体。

[本発明1031]

前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドによって誘導されるＴＲＥＭ2活性を増強する、本発明1025の単離された抗体。

[本発明1032]

前記抗体またはその抗原結合部分が、ＴＲＥＭ2リガンドの存在下で、Ｓｙｋリン酸化を誘導する、本発明1031の単離された抗体。

[本発明1033]

前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドの活性を選択的に増強する、本発明1025の単離された抗体。

[本発明1034]

前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドによるＴＲＥＭ2の活性化を阻止する、本発明1025の単離された抗体。

[本発明1035]

前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドのＴＲＥＭ2への結合を遮断する、本発明1025の単離された抗体。

[本発明1036]

前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドによって誘導されるＴＲＥＭ2活性を増強するが、ＴＲＥＭ2リガンドの非存在下ではＴＲＥＭ2活性を増強しない、本発明1031の単離された抗体。

[本発明1037]

前記抗体またはその抗原結合部分が、Ｓｙｋリン酸化を、ＴＲＥＭ2リガンドの存在下では誘導するが、非存在下では誘導しない、本発明1036の単離された抗体。

[本発明1038]

前記ＴＲＥＭ2リガンドが、1－パルミトイル－2－（5’－オキソ－バレロイル）－ｓｎ－グリセロ－3－ホスホコリン（ＰＯＶＰＣ）、2－アラキドノイルグリセロール（2－ＡＧ）、7－ケトコレステロール（7－ＫＣ）、24（Ｓ）ヒドロキシコレステロール（24ＯＨＣ）、25（Ｓ）ヒドロキシコレステロール（25ＯＨＣ）、27－ヒドロキシコレステロール（27ＯＨＣ）、アシルカルニチン（ＡＣ）、アルキルアシルグリセロホスホコリン（ＰＡＦ）、α－ガラクトシルセラミド（ＫＲＮ7000）、ビス（モノアシルグリセロ）リン酸（ＢＭＰ）、カルジオリピン（ＣＬ）、セラミド、セラミド－1－リン酸（Ｃ1Ｐ）、コレステリルエステル（ＣＥ）、リン酸コレステロール（ＣＰ）、ジアシルグリセロール34：1（ＤＧ34：1）、ジアシルグリセロール38：4（ＤＧ38：4）、ジアシルグリセロールピロリン酸（ＤＧＰＰ）、ジヒドロセラミド（ＤｈＣｅｒ）、ジヒドロスフィンゴミエリン（ＤｈＳＭ）、エーテルホスファチジルコリン（ＰＣｅ）、遊離コレステロール（ＦＣ）、ガラクトシルセラミド（ＧａｌＣｅｒ）、ガラクトシルスフィンゴシン（ＧａｌＳｏ）、ガングリオシドＧＭ1、ガングリオシドＧＭ3、グルコシルスフィンゴシン（ＧｌｃＳｏ）、ハンクス平衡塩溶液（ＨＢＳＳ）、Ｋｄｏ2－リピドＡ（ＫＬＡ）、ラクトシルセラミド（ＬａｃＣｅｒ）、リゾアルキルアシルグリセロホスホコリン（ＬＰＡＦ）、リゾホスファチジン酸（ＬＰＡ）、リゾホスファチジルコリン（ＬＰＣ）、リゾホスファチジルエタノールアミン（ＬＰＥ）、リゾホスファチジルグリセロール（ＬＰＧ）、リゾホスファチジルイノシトール（ＬＰＩ）、リゾスフィンゴミエリン（ＬＳＭ）、リゾホスファチジルセリン（ＬＰＳ）、Ｎ－アシル－ホスファチジルエタノールアミン（ＮＡＰＥ）、Ｎ－

アシル－セリン（ＮＳｅｒ）、酸化ホスファチジルコリン（ｏｘＰＣ）、パルミチン酸－9－ヒドロキシ－ステアリン酸（ＰＡＨＳＡ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、ホスファチジルエタノール（ＰＥｔＯＨ）、ホスファチジン酸（ＰＡ）、ホスファチジルコリン（ＰＣ）、ホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、ホスファチジルイノシトール（ＰＩ）、ホスファチジルセリン（ＰＳ）、スフィンガニン、スフィンガニン－1－リン酸（Ｓａ1Ｐ）、スフィンゴミエリン（ＳＭ）、スフィンゴシン、スフィンゴシン－1－リン酸（Ｓｏ1Ｐ）、及びスルファチドからなる群から選択される、本発明1029～1037のいずれかの単離された抗体。

[本発明1039]

前記抗体またはその抗原結合部分が、ＴＲＥＭ2活性を阻害する、本発明1023の単離された抗体。

[本発明1040]

前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドによるＴＲＥＭ2の活性化を阻止する、本発明1039の単離された抗体。

[本発明1041]

前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドのＴＲＥＭ2への結合を遮断する、本発明1039の単離された抗体。

[本発明1042]

前記ＴＲＥＭ2リガンドが、1－パルミトイル－2－（5’－オキソ－バレロイル）－ｓｎ－グリセロ－3－ホスホコリン（ＰＯＶＰＣ）、2－アラキドノイルグリセロール（2－ＡＧ）、7－ケトコレステロール（7－ＫＣ）、24（Ｓ）ヒドロキシコレステロール（24ＯＨＣ）、25（Ｓ）ヒドロキシコレステロール（25ＯＨＣ）、27－ヒドロキシコレステロール（27ＯＨＣ）、アシルカルニチン（ＡＣ）、アルキルアシルグリセロホスホコリン（ＰＡＦ）、α－ガラクトシルセラミド（ＫＲＮ7000）、ビス（モノアシルグリセロ）リン酸（ＢＭＰ）、カルジオリピン（ＣＬ）、セラミド、セラミド－1－リン酸（Ｃ1Ｐ）、コレステリルエステル（ＣＥ）、リン酸コレステロール（ＣＰ）、ジアシルグリセロール34：1（ＤＧ34：1）、ジアシルグリセロール38：4（ＤＧ38：4）、ジアシルグリセロールピロリン酸（ＤＧＰＰ）、ジヒドロセラミド（ＤｈＣｅｒ）、ジヒドロスフィンゴミエリン（ＤｈＳＭ）、エーテルホスファチジルコリン（ＰＣｅ）、遊離コレステロール（ＦＣ）、ガラクトシルセラミド（ＧａｌＣｅｒ）、ガラクトシルスフィンゴシン（ＧａｌＳｏ）、ガングリオシドＧＭ1、ガングリオシドＧＭ3、グルコシルスフィンゴシン（ＧｌｃＳｏ）、ハンクス平衡塩溶液（ＨＢＳＳ）、Ｋｄｏ2－リピドＡ（ＫＬＡ）、ラクトシルセラミド（ＬａｃＣｅｒ）、リゾアルキルアシルグリセロホスホコリン（ＬＰＡＦ）、リゾホスファチジン酸（ＬＰＡ）、リゾホスファチジルコリン（ＬＰＣ）、リゾホスファチジルエタノールアミン（ＬＰＥ）、リゾホスファチジルグリセロール（ＬＰＧ）、リゾホスファチジルイノシトール（ＬＰＩ）、リゾスフィンゴミエリン（ＬＳＭ）、リゾホスファチジルセリン（ＬＰＳ）、Ｎ－アシル－ホスファチジルエタノールアミン（ＮＡＰＥ）、Ｎ－アシル－セリン（ＮＳｅｒ）、酸化ホスファチジルコリン（ｏｘＰＣ）、パルミチン酸－9－ヒドロキシ－ステアリン酸（ＰＡＨＳＡ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、ホスファチジルエタノール（ＰＥｔＯＨ）、ホスファチジン酸（ＰＡ）、ホスファチジルコリン（ＰＣ）、ホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、ホスファチジルイノシトール（ＰＩ）、ホスファチジルセリン（ＰＳ）、スフィンガニン、スフィンガニン－1－リン酸（Ｓａ1Ｐ）、スフィンゴミエリン（ＳＭ）、スフィンゴシン、スフィンゴシン－1－リン酸（Ｓｏ1Ｐ）、及びスルファチドからなる群から選択される、本発明1040または1041の単離された抗体。

[本発明1043]

前記抗体またはその抗原結合部分が、抗体クローン21Ｄ4．Ｄ1によって認識されるエピトープと同じまたは実質的に同じエピトープを認識する、本発明1039または1040の単離された抗体。

[本発明1044]

前記抗体またはその抗原結合部分が、Ｓｙｋリン酸化を減少させる、本発明1039の単離された抗体。
[本発明1045]
ヒトＴＲＥＭ2タンパク質に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分であって、ＴＲＥＭ2活性を増強する、前記抗体またはその抗原結合部分。
[本発明1046]
前記抗体またはその抗原結合部分が、Ｓｙｋリン酸化を誘導する、本発明1045の単離された抗体。
[本発明1047]
前記抗体またはその抗原結合部分が、食作用を増強するか、または骨髄細胞、ミクログリア、もしくはマクロファージの遊走、分化、機能、もしくは生存を増強する、本発明1045または1046の単離された抗体。
[本発明1048]
前記抗体またはその抗原結合部分が、神経炎症を増大することなく、ミクログリア機能を増強する、本発明1047の単離された抗体。
[本発明1049]
前記抗体またはその抗原結合部分が、抗体クローン2Ｇ4．Ｂ1、3Ｄ3．Ａ1、7Ｂ10．Ａ2、13Ｂ11．Ａ1、14Ｈ11．Ａ1、21Ｄ6．Ｇ2、22Ｇ9．Ｄ1、24Ｂ4．Ａ1、26Ｄ2．Ｄ1、26Ｅ2．Ａ3、30Ａ8．Ａ1、38Ｅ9．Ｅ5、39Ｈ10．Ａ1、42Ｅ8．Ｈ1、43Ｅ9．Ｈ1、44Ｅ2．Ｈ1、49Ｈ11．Ｂ1、52Ｈ9．Ｄ1、53Ｈ11．Ｄ3、54Ｃ2．Ａ1、55Ｂ9．Ａ1、57Ｄ7．Ａ1、60Ａ4．Ｂ1、ＲＳ9．Ｅ2、ＲＳ9．Ｆ6、またはＲＳ9．Ｆ10によって認識されるエピトープと同じまたは実質的に同じエピトープを認識する、本発明1045～1048のいずれかの単離された抗体。
[本発明1050]
前記抗体またはその抗原結合部分が、抗体クローンＲＳ9．Ｆ6によって認識されるエピトープと同じまたは実質的に同じエピトープを認識する、本発明1049の単離された抗体。
[本発明1051]
前記抗体または抗原結合部分が、アミノ酸残基140～148を含むか、またはそれらからなるＴＲＥＭ2フラグメントに結合する、本発明1050の単離された抗体。
[本発明1052]
前記抗体またはその抗原結合部分が、アミノ酸残基140～144を含むヒトＴＲＥＭ2上のエピトープに結合する、本発明1050の単離された抗体。
[本発明1053]
前記抗体またはその抗原結合部分が、残基Ａｓｐ140、Ｌｅｕ141、Ｔｒｐ142、Ｐｈｅ143、及びＰｒｏ144のうちの1つ以上と直接接触する、本発明1052の単離された抗体。
[本発明1054]
前記抗体またはその抗原結合部分が、残基Ａｓｐ140、Ｌｅｕ141、Ｔｒｐ142、Ｐｈｅ143、及びＰｒｏ144のそれぞれと直接接触する、本発明1053の単離された抗体。
[本発明1055]
前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドの非存在下で、ＴＲＥＭ2活性を増加させる、本発明1045の単離された抗体。
[本発明1056]
前記抗体が、ネイティブＴＲＥＭ2リガンドの結合を遮断することなく、ＴＲＥＭ2活性を増強する、本発明1045の単離された抗体。
[本発明1057]
前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドによって誘導されるＴＲＥＭ2活性を増強する、本発明1045の単離された抗体。
[本発明1058]
前記抗体またはその抗原結合部分が、ＴＲＥＭ2リガンドの存在下で、Ｓｙｋリン酸化を誘導する、本発明1057の単離された抗体。

[本発明1059]
前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドの活性を選択的に増強する、本発明1045の単離された抗体。
[本発明1060]
前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドのＴＲＥＭ2への結合を遮断する、本発明1045の単離された抗体。
[本発明1061]
前記抗体またはその抗原結合部分が、ＴＲＥＭ2リガンドによって誘導されるＴＲＥＭ2活性を増強するが、ＴＲＥＭ2リガンドの非存在下ではＴＲＥＭ2活性を増強しない、本発明1045の単離された抗体。
[本発明1062]
前記抗体またはその抗原結合部分が、Ｓｙｋリン酸化を、ＴＲＥＭ2リガンドの存在下では誘導するが、非存在下では誘導しない、本発明1061の単離された抗体。
[本発明1063]
前記ＴＲＥＭ2リガンドが、1－パルミトイル－2－（5’－オキソ－バレロイル）－ｓｎ－グリセロ－3－ホスホコリン（ＰＯＶＰＣ）、2－アラキドノイルグリセロール（2－ＡＧ）、7－ケトコレステロール（7－ＫＣ）、24（Ｓ）ヒドロキシコレステロール（24ＯＨＣ）、25（Ｓ）ヒドロキシコレステロール（25ＯＨＣ）、27－ヒドロキシコレステロール（27ＯＨＣ）、アシルカルニチン（ＡＣ）、アルキルアシルグリセロホスホコリン（ＰＡＦ）、α－ガラクトシルセラミド（ＫＲＮ7000）、ビス（モノアシルグリセロ）リン酸（ＢＭＰ）、カルジオリピン（ＣＬ）、セラミド、セラミド－1－リン酸（Ｃ1Ｐ）、コレステリルエステル（ＣＥ）、リン酸コレステロール（ＣＰ）、ジアシルグリセロール34：1（ＤＧ34：1）、ジアシルグリセロール38：4（ＤＧ38：4）、ジアシルグリセロールピロリン酸（ＤＧＰＰ）、ジヒドロセラミド（ＤｈＣｅｒ）、ジヒドロスフィンゴミエリン（ＤｈＳＭ）、エーテルホスファチジルコリン（ＰＣｅ）、遊離コレステロール（ＦＣ）、ガラクトシルセラミド（ＧａｌＣｅｒ）、ガラクトシルスフィンゴシン（ＧａｌＳｏ）、ガングリオシドＧＭ1、ガングリオシドＧＭ3、グルコシルスフィンゴシン（ＧｌｃＳｏ）、ハンクス平衡塩溶液（ＨＢＳＳ）、Ｋｄｏ2－リピドＡ（ＫＬＡ）、ラクトシルセラミド（ＬａｃＣｅｒ）、リゾアルキルアシルグリセロホスホコリン（ＬＰＡＦ）、リゾホスファチジン酸（ＬＰＡ）、リゾホスファチジルコリン（ＬＰＣ）、リゾホスファチジルエタノールアミン（ＬＰＥ）、リゾホスファチジルグリセロール（ＬＰＧ）、リゾホスファチジルイノシトール（ＬＰＩ）、リゾスフィンゴミエリン（ＬＳＭ）、リゾホスファチジルセリン（ＬＰＳ）、Ｎ－アシル－ホスファチジルエタノールアミン（ＮＡＰＥ）、Ｎ－アシル－セリン（ＮＳｅｒ）、酸化ホスファチジルコリン（ｏｘＰＣ）、パルミチン酸－9－ヒドロキシ－ステアリン酸（ＰＡＨＳＡ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、ホスファチジルエタノール（ＰＥｔＯＨ）、ホスファチジン酸（ＰＡ）、ホスファチジルコリン（ＰＣ）、ホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、ホスファチジルイノシトール（ＰＩ）、ホスファチジルセリン（ＰＳ）、スフィンガニン、スフィンガニン－1－リン酸（Ｓａ1Ｐ）、スフィンゴミエリン（ＳＭ）、スフィンゴシン、スフィンゴシン－1－リン酸（Ｓｏ1Ｐ）、及びスルファチドからなる群から選択される、本発明1055～1062のいずれかの単離された抗体。
[本発明1064]
前記抗体またはその抗原結合部分が、抗体クローン3Ｄ3．Ａ1、8Ａ11．Ｂ1、14Ｄ5．Ｆ1、19Ｆ10．Ｆ3、21Ｄ6．Ｇ2、22Ｂ8．Ｂ1、22Ｇ9．Ｄ1、26Ｄ11．Ｂ1、26Ｅ．2．Ａ3、30Ａ8．Ａ1、42Ｅ8．Ｈ1、43Ｅ9．Ｈ1、44Ｅ2．Ｈ1、49Ｈ11．Ｂ1、52Ｈ9．Ｄ1、53Ｈ11．Ｄ3、54Ｃ2．Ａ1、59Ｃ6．Ｆ1、60Ａ4．Ｂ1、ＲＳ9．Ｆ6、またはＲＳ9．Ｆ10によって認識されるエピトープと同じまたは実質的に同じエピトープを認識する、本発明1057の単離された抗体。
[本発明1065]
ヒトＴＲＥＭ2タンパク質に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分

であって、ＴＲＥＭ2活性を阻害する、前記抗体またはその抗原結合部分。
[本発明1066]
前記抗体またはその抗原結合部分が、抗体クローン21Ｄ4．Ｄ1によって認識されるエピトープと同じまたは実質的に同じエピトープを認識する、本発明1065の単離された抗体。
[本発明1067]
前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドによるＴＲＥＭ2の活性化を阻止する、本発明1065の単離された抗体。
[本発明1068]
前記抗体が、ＴＲＥＭ2リガンドのＴＲＥＭ2への結合を遮断する、本発明1065の単離された抗体。
[本発明1069]
前記ＴＲＥＭ2リガンドが、1－パルミトイル－2－（5’－オキソ－バレロイル）－ｓｎ－グリセロ－3－ホスホコリン（ＰＯＶＰＣ）、2－アラキドノイルグリセロール（2－ＡＧ）、7－ケトコレステロール（7－ＫＣ）、24（Ｓ）ヒドロキシコレステロール（24ＯＨＣ）、25（Ｓ）ヒドロキシコレステロール（25ＯＨＣ）、27－ヒドロキシコレステロール（27ＯＨＣ）、アシルカルニチン（ＡＣ）、アルキルアシルグリセロホスホコリン（ＰＡＦ）、α－ガラクトシルセラミド（ＫＲＮ7000）、ビス（モノアシルグリセロ）リン酸（ＢＭＰ）、カルジオリピン（ＣＬ）、セラミド、セラミド－1－リン酸（C1Ｐ）、コレステリルエステル（ＣＥ）、リン酸コレステロール（ＣＰ）、ジアシルグリセロール34：1（ＤＧ34：1）、ジアシルグリセロール38：4（ＤＧ38：4）、ジアシルグリセロールピロリン酸（ＤＧＰＰ）、ジヒドロセラミド（ＤｈＣｅｒ）、ジヒドロスフィンゴミエリン（ＤｈＳＭ）、エーテルホスファチジルコリン（ＰＣｅ）、遊離コレステロール（ＦＣ）、ガラクトシルセラミド（ＧａｌＣｅｒ）、ガラクトシルスフィンゴシン（ＧａｌＳｏ）、ガングリオシドＧM1、ガングリオシドＧM3、グルコシルスフィンゴシン（ＧｌｃＳｏ）、ハンクス平衡塩溶液（ＨＢＳＳ）、Ｋｄｏ2－リピドＡ（ＫＬＡ）、ラクトシルセラミド（ＬａｃＣｅｒ）、リゾアルキルアシルグリセロホスホコリン（ＬＰＡＦ）、リゾホスファチジン酸（ＬＰＡ）、リゾホスファチジルコリン（ＬＰＣ）、リゾホスファチジルエタノールアミン（ＬＰＥ）、リゾホスファチジルグリセロール（ＬＰＧ）、リゾホスファチジルイノシトール（ＬＰＩ）、リゾスフィンゴミエリン（ＬＳＭ）、リゾホスファチジルセリン（ＬＰＳ）、Ｎ－アシル－ホスファチジルエタノールアミン（ＮＡＰＥ）、Ｎ－アシル－セリン（ＮＳｅｒ）、酸化ホスファチジルコリン（ｏｘＰＣ）、パルミチン酸－9－ヒドロキシ－ステアリン酸（ＰＡＨＳＡ）、ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）、ホスファチジルエタノール（ＰＥｔＯＨ）、ホスファチジン酸（ＰＡ）、ホスファチジルコリン（ＰＣ）、ホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、ホスファチジルイノシトール（ＰＩ）、ホスファチジルセリン（ＰＳ）、スフィンガニン、スフィンガニン－1－リン酸（Ｓａ1Ｐ）、スフィンゴミエリン（ＳＭ）、スフィンゴシン、スフィンゴシン－1－リン酸（Ｓｏ1Ｐ）、及びスルファチドからなる群から選択される、本発明1067または1068の単離された抗体。
[本発明1070]
前記抗体またはその抗原結合部分が、抗体クローン2Ｇ4．Ｂ1、13Ｂ11．Ａ、14Ｈ11．Ａ1、21Ｄ4．Ｄ1、21Ｄ11．Ｂ1、24Ｂ4．Ａ1、26Ｄ2．Ｄ1、26Ｄ5．Ａ1、30Ａ8．Ａ1、30Ｆ2．Ａ2、38Ｅ9．Ｅ5、39Ｈ10．Ａ1、40Ｈ3．Ａ4、44Ｅ3．Ｂ1、51Ｄ4．Ａ1、55Ｂ9．Ａ1、57Ｄ7．Ａ1、またはＲＳ9．Ｅ2によって認識されるエピトープと同じまたは実質的に同じエピトープを認識する、本発明1067の単離された抗体。
[本発明1071]
前記抗体またはその抗原結合部分が、Ｓｙｋリン酸化を減少させる、本発明1065の単離された抗体。
[本発明1072]
ヒトＴＲＥＭ2タンパク質に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分であって、抗体クローン2Ｇ4．Ｂ1、3Ｄ3．Ａ1、7Ｂ10．Ａ2、13Ｂ11．Ａ1、14Ｄ5．Ｆ1

、14H11．A1、21D4．D1、21D6．G2、21D11、22B8．B1、22G9．D1、24B4．A1、26D2．D1、26D5．A1、26D11．B1、26E2．A3、30A8．A1、30F2．A2、38E9．E5、39H10．A1、40H3．A4、42E8．H1、43E9．H1、44E2．H1、44E3．B1、49H11．B1、51D4、52H9．D1、53H11．D3、54C2．A1、55B9．A1、57D7．A1、59C6．F1、60A4．B1、ＲS9．E2、ＲS9．F6、ＲS9．F10、ＲS11．1F5、ＲS11．1G6、ＲS11．1A10、ＲS11．1D11、ＲS11．4A5、ＲS11．4H6、ＲS11．4D7、ＲS11．4D9、ＲS11．4F11、ＲS12．1C6、ＲS12．1C10、ＲS12．2D1、ＲS12．2D4、ＲS12．2E1、ＲS12．2F2、ＲS12．2G1、ＲS12．2H1、またはＲS12．3C10によって認識されるエピトープと同じまたは実質的に同じエピトープを認識する、前記抗体またはその抗原結合部分。

[本発明1073]

前記抗体またはその抗原結合部分が、2G4．B1、3D3．A1、7B10．A2、13B11．A1、14D5．F1、14H11．A1、21D4．D1、21D6．G2、21D11、22B8．B1、22G9．D1、24B4．A1、26D2．D1、26D5．A1、26D11．B1、26E2．A3、30A8．A1、30F2．A2、38E9．E5、39H10．A1、40H3．A4、42E8．H1、43E9．H1、44E2．H1、44E3．B1、49H11．B1、51D4、52H9．D1、53H11．D3、54C2．A1、55B9．A1、57D7．A1、59C6．F1、60A4．B1、ＲS9．E2、ＲS9．F6、ＲS9．F10、ＲS11．1F5、ＲS11．1G6、ＲS11．1A10、ＲS11．1D11、ＲS11．4A5、ＲS11．4H6、ＲS11．4D7、ＲS11．4D9、ＲS11．4F11、ＲS12．1C6、ＲS12．1C10、ＲS12．2D1、ＲS12．2D4、ＲS12．2E1、ＲS12．2F2、ＲS12．2G1、ＲS12．2H1、及びＲS12．3C10からなる群から選択される抗体クローンによって認識されるエピトープと、少なくとも50％のオーバーラップを有する、本発明1072の単離された抗体。

[本発明1074]

前記抗体または抗原結合部分が、抗体クローンＲS9．F6によって認識されるエピトープと同じまたは実質的に同じエピトープを認識する、本発明1072の単離された抗体。

[本発明1075]

前記抗体または抗原結合部分が、アミノ酸残基140～144を含むヒトＴＲＥM2上のエピトープに結合する、本発明1074の単離された抗体。

[本発明1076]

前記抗体または抗原結合部分が、Ａｓｐ140、Ｌｅｕ141、Ｔｒｐ142、Ｐｈｅ143、及びＰｒｏ144のうちの1つ以上と直接接触する、本発明1075の単離された抗体。

[本発明1077]

前記抗体または抗原結合部分が、Ａｓｐ140、Ｌｅｕ141、Ｔｒｐ142、Ｐｈｅ143、及びＰｒｏ144のそれぞれと直接接触する、本発明1076の単離された抗体。

[本発明1078]

前記抗体または抗原結合部分が、アミノ酸残基140～148を含むか、またはそれらからなるＴＲＥM2フラグメントに結合する、本発明1074の単離された抗体。

[本発明1079]

前記抗体またはその抗原結合部分が、

抗体クローン2G4．B1、3D3．A1、7B10．A2、13B11．A1、14D5．F1、14H11．A1、21D4．D1、21D6．G2、21D11、22B8．B1、22G9．D1、24B4．A1、26D2．D1、26D5．A1、26D11．B1、26E2．A3、30A8．A1、30F2．A2、38E9．E5、39H10．A1、40H3．A4、42E8．H1、43E9．H1、44E2．H1、44E3．B1、49H11．B1、51D4、52H9．D1、53H11．D3、54C2．A1、55B9．A1、57D7．A1、59C6．F1、60A4．B1、ＲS9．E2、ＲS9．F6、ＲS9．F10、ＲS11．1F5、ＲS11．1G6、ＲS11．1A10、ＲS11．1D11、ＲS11．4A5、ＲS11．4H6、ＲS11．4D7、ＲS11．4D9、ＲS11．4F11、ＲS12．1C6、ＲS12．1C10、ＲS12．2D1、ＲS12．2D4、ＲS12．2E1、ＲS12．2F2、ＲS12．2G1、ＲS12．2H1、もしくはＲS12．3C10の相補性決定領域（ＣＤＲ）に対して、少なくとも90％の配列同一性を有する1つ以上のＣＤＲ、または

抗体クローン2G4．B1、3D3．A1、7B10．A2、13B11．A1、14D5．F1、14H11．A1、21D4．D1、21D6．G2、21D11、22B8．B1、22G9．D1、24B4．A1、26D2．D1、26D5．A1、26D11．B1、26E2．A3、30A8．A1、30F2．A2、38E9．E5、39H10．A1、40H3．A4、42E8．H1、43E9．H1、44E2．H1、44E3．B1、49H11．B1、51D4、52H9．D1、53H11．D3、54C2．A1、55B9．A1、57D7．A1、59C6．F1、60A4．B1、RS9．E2、RS9．F6、RS9．F10、RS11．1F5、RS11．1G6、RS11．1A10、RS11．1D11、RS11．4A5、RS11．4H6、RS11．4D7、RS11．4D9、RS11．4F11、RS12．1C6、RS12．1C10、RS12．2D1、RS12．2D4、RS12．2E1、RS12．2F2、RS12．2G1、RS12．2H1、もしくはRS12．3C10のCDRを基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する1つ以上のCDR
を含む、本発明1001～1078のいずれかの単離された抗体。

[本発明1080]

ヒトTREM2タンパク質に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分であって、

抗体クローン2G4．B1、3D3．A1、7B10．A2、13B11．A1、14D5．F1、14H11．A1、21D4．D1、21D6．G2、21D11、22B8．B1、22G9．D1、24B4．A1、26D2．D1、26D5．A1、26D11．B1、26E2．A3、30A8．A1、30F2．A2、38E9．E5、39H10．A1、40H3．A4、42E8．H1、43E9．H1、44E2．H1、44E3．B1、49H11．B1、51D4、52H9．D1、53H11．D3、54C2．A1、55B9．A1、57D7．A1、59C6．F1、60A4．B1、RS9．E2、RS9．F6、RS9．F10、RS11．1F5、RS11．1G6、RS11．1A10、RS11．1D11、RS11．4A5、RS11．4H6、RS11．4D7、RS11．4D9、RS11．4F11、RS12．1C6、RS12．1C10、RS12．2D1、RS12．2D4、RS12．2E1、RS12．2F2、RS12．2G1、RS12．2H1、もしくはRS12．3C10の相補性決定領域（CDR）に対して、少なくとも90％の配列同一性を有する1つ以上のCDR、または

抗体クローン2G4．B1、3D3．A1、7B10．A2、13B11．A1、14D5．F1、14H11．A1、21D4．D1、21D6．G2、21D11、22B8．B1、22G9．D1、24B4．A1、26D2．D1、26D5．A1、26D11．B1、26E2．A3、30A8．A1、30F2．A2、38E9．E5、39H10．A1、40H3．A4、42E8．H1、43E9．H1、44E2．H1、44E3．B1、49H11．B1、51D4、52H9．D1、53H11．D3、54C2．A1、55B9．A1、57D7．A1、59C6．F1、60A4．B1、RS9．E2、RS9．F6、RS9．F10、RS11．1F5、RS11．1G6、RS11．1A10、RS11．1D11、RS11．4A5、RS11．4H6、RS11．4D7、RS11．4D9、RS11．4F11、RS12．1C6、RS12．1C10、RS12．2D1、RS12．2D4、RS12．2E1、RS12．2F2、RS12．2G1、RS12．2H1、もしくはRS12．3C10のCDRを基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する1つ以上のCDR
を含む、前記抗体またはその抗原結合部分。

[本発明1081]

前記抗体またはその抗原結合部分が、抗体クローン2G4．B1、3D3．A1、7B10．A2、13B11．A1、14D5．F1、14H11．A1、21D4．D1、21D6．G2、21D11、22B8．B1、22G9．D1、24B4．A1、26D2．D1、26D5．A1、26D11．B1、26E2．A3、30A8．A1、30F2．A2、38E9．E5、39H10．A1、40H3．A4、42E8．H1、43E9．H1、44E2．H1、44E3．B1、49H11．B1、51D4、52H9．D1、53H11．D3、54C2．A1、55B9．A1、57D7．A1、59C6．F1、60A4．B1、RS9．E2、RS9．F6、RS9．F10、RS11．1F5、RS11．1G6、RS11．1A10、RS11．1D11、RS11．4A5、RS11．4H6、RS11．4D7、RS11．4D9、RS11．4F11、RS12．1C6、RS12．1C10、RS12．2D1、RS12．2D4、RS12．2E1、RS12．2F2、RS12．2G1、RS12．2H1、またはRS12．3C10の重鎖CDR1（CDR－H1）、重鎖CDR2（CDR－H2）、重鎖CDR3（CDR－H3）、軽鎖CDR1（CDR－L1）、軽鎖CDR2（CDR－L2）、及び軽鎖CDR3（CDR－L3）と同一であるCDR－H1、CDR－H2、CDR－H3、CDR－L1、CDR－L2、及びCDR－L3のそれぞれを含む、本発

明1079または1080の単離された抗体。
[本発明1082]
前記抗体またはその抗原結合部分が、
抗体クローン2G4．B1、3D3．A1、7B10．A2、13B11．A1、14D5．F1、14H11．A1、21D4．D1、21D6．G2、21D11、22B8．B1、22G9．D1、24B4．A1、26D2．D1、26D5．A1、26D11．B1、26E2．A3、30A8．A1、30F2．A2、38E9．E5、39H10．A1、40H3．A4、42E8．H1、43E9．H1、44E2．H1、44E3．B1、49H11．B1、51D4、52H9．D1、53H11．D3、54C2．A1、55B9．A1、57D7．A1、59C6．F1、60A4．B1、ＲＳ9．E2、ＲＳ9．F6、ＲＳ9．F10、ＲＳ11．1F5、ＲＳ11．1G6、ＲＳ11．1A10、ＲＳ11．1D11、ＲＳ11．4A5、ＲＳ11．4H6、ＲＳ11．4D7、ＲＳ11．4D9、ＲＳ11．4F11、ＲＳ12．1C6、ＲＳ12．1C10、ＲＳ12．2D1、ＲＳ12．2D4、ＲＳ12．2E1、ＲＳ12．2F2、ＲＳ12．2G1、ＲＳ12．2H1、もしくはＲＳ12．3C10の重鎖可変領域に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び／または
2G4．B1、3D3．A1、7B10．A2、13B11．A1、14D5．F1、14H11．A1、21D4．D1、21D6．G2、21D11、22B8．B1、22G9．D1、24B4．A1、26D2．D1、26D5．A1、26D11．B1、26E2．A3、30A8．A1、30F2．A2、38E9．E5、39H10．A1、40H3．A4、42E8．H1、43E9．H1、44E2．H1、44E3．B1、49H11．B1、51D4、52H9．D1、53H11．D3、54C2．A1、55B9．A1、57D7．A1、59C6．F1、60A4．B1、ＲＳ9．E2、ＲＳ9．F6、ＲＳ9．F10、ＲＳ11．1F5、ＲＳ11．1G6、ＲＳ11．1A10、ＲＳ11．1D11、ＲＳ11．4A5、ＲＳ11．4H6、ＲＳ11．4D7、ＲＳ11．4D9、ＲＳ11．4F11、ＲＳ12．1C6、ＲＳ12．1C10、ＲＳ12．2D1、ＲＳ12．2D4、ＲＳ12．2E1、ＲＳ12．2F2、ＲＳ12．2G1、ＲＳ12．2H1、もしくはＲＳ12．3C10の軽鎖可変領域に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域を含む、本発明1001～1081のいずれかの単離された抗体。
[本発明1083]
前記抗体またはその抗原結合部分が、
（ｉ）抗体クローン2G4．B1、3D3．A1、7B10．A2、13B11．A1、14D5．F1、14H11．A1、21D4．D1、21D6．G2、21D11、22B8．B1、22G9．D1、24B4．A1、26D2．D1、26D5．A1、26D11．B1、26E2．A3、30A8．A1、30F2．A2、38E9．E5、39H10．A1、40H3．A4、42E8．H1、43E9．H1、44E2．H1、44E3．B1、49H11．B1、51D4、52H9．D1、53H11．D3、54C2．A1、55B9．A1、57D7．A1、59C6．F1、60A4．B1、ＲＳ9．E2、ＲＳ9．F6、ＲＳ9．F10、ＲＳ11．1F5、ＲＳ11．1G6、ＲＳ11．1A10、ＲＳ11．1D11、ＲＳ11．4A5、ＲＳ11．4H6、ＲＳ11．4D7、ＲＳ11．4D9、ＲＳ11．4F11、ＲＳ12．1C6、ＲＳ12．1C10、ＲＳ12．2D1、ＲＳ12．2D4、ＲＳ12．2E1、ＲＳ12．2F2、ＲＳ12．2G1、ＲＳ12．2H1、もしくはＲＳ12．3C10の重鎖可変領域に対して、少なくとも75％の配列同一性を有するアミノ酸配列と、（ｉｉ）前記抗体クローンのＣＤＲ－Ｈ1、ＣＤＲ－Ｈ2、及びＣＤＲ－Ｈ3と同一であるＣＤＲ－Ｈ1、ＣＤＲ－Ｈ2、及びＣＤＲ－Ｈ3とを含む、重鎖可変領域、及び／または
（ｉ）抗体クローン2G4．B1、3D3．A1、7B10．A2、13B11．A1、14D5．F1、14H11．A1、21D4．D1、21D6．G2、21D11、22B8．B1、22G9．D1、24B4．A1、26D2．D1、26D5．A1、26D11．B1、26E2．A3、30A8．A1、30F2．A2、38E9．E5、39H10．A1、40H3．A4、42E8．H1、43E9．H1、44E2．H1、44E3．B1、49H11．B1、51D4、52H9．D1、53H11．D3、54C2．A1、55B9．A1、57D7．A1、59C6．F1、60A4．B1、ＲＳ9．E2、ＲＳ9．F6、ＲＳ9．F10、ＲＳ11．1F5、ＲＳ11．1G6、ＲＳ11．1A10、ＲＳ11．1D11、ＲＳ11．4A5、ＲＳ11．4H6、ＲＳ11．4D7、ＲＳ11．4D9、ＲＳ11．4F11、ＲＳ12．1C6、ＲＳ12．1C10、ＲＳ12．2D1、ＲＳ12．2D4、ＲＳ12．2E1、ＲＳ12．2F2、ＲＳ12．2G1、ＲＳ12．2H1、もしくはＲＳ12．3C10の軽鎖可変領域に対して、少なくとも75％の配列同一性を有するアミノ酸配列と、（ｉｉ）前記抗体クローンのＣＤＲ－Ｌ1、ＣＤＲ－Ｌ2、及びＣＤＲ－Ｌ3と同一であるＣ

ＤＲ－Ｌ1、ＣＤＲ－Ｌ2、及びＣＤＲ－Ｌ3とを含む、軽鎖可変領域
を含む、本発明1082の単離された抗体。
[本発明1084]
前記抗体またはその抗原結合部分が、
（ａ）配列番号8、36、39、45、51、57、62、68、74、81、85、307、及び315のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するか、または配列番号8、36、39、45、51、57、62、68、74、81、85、307、及び315のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する、重鎖ＣＤＲ1配列、
（ｂ）配列番号9、37、40、46、52、58、63、69、75、79、82、86、308、及び316のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するか、または配列番号9、37、40、46、52、58、63、69、75、79、82、86、308、及び316のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する、重鎖ＣＤＲ2配列、
（ｃ）配列番号10、41、47、53、59、64、70、76、83、87、309、及び317のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するか、または配列番号10、41、47、53、59、64、70、76、83、87、309、及び317のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する、重鎖ＣＤＲ3配列、
（ｄ）配列番号11、42、48、54、60、65、71、77、88、及び311のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するか、または配列番号11、42、48、54、60、65、71、77、88、及び311のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する、軽鎖ＣＤＲ1配列、
（ｅ）配列番号12、38、43、49、55、66、72、312、及び319のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するか、または配列番号12、38、43、49、55、66、72、312、及び319のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する、軽鎖ＣＤＲ2配列、ならびに
（ｆ）配列番号13、44、50、56、61、67、73、78、80、84、89、及び313のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するか、または配列番号13、44、50、56、61、67、73、78、80、84、89、及び313のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する、軽鎖ＣＤＲ3配列
からなる群から選択される1つ以上のＣＤＲを含む、本発明1001～1083のいずれかの単離された抗体。
[本発明1085]
前記抗体またはその抗原結合部分が、
（ａ）配列番号8、36、39、45、51、57、62、68、74、81、85、307、及び315のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、重鎖ＣＤＲ1配列、
（ｂ）配列番号9、37、40、46、52、58、63、69、75、79、82、86、308、及び316のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、重鎖ＣＤＲ2配列、
（ｃ）配列番号10、41、47、53、59、64、70、76、83、87、309、及び317のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、重鎖ＣＤＲ3配列、
（ｄ）配列番号11、42、48、54、60、65、71、77、88、及び311のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、軽鎖ＣＤＲ1配列、
（ｅ）配列番号12、38、43、49、55、66、72、312、及び319のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、軽鎖ＣＤＲ2配列、ならびに
（ｆ）配列番号13、44、50、56、61、67、73、78、80、84、89、及び313のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、軽鎖ＣＤＲ3配列
からなる群から選択される1つ以上のＣＤＲを含む、本発明1084の単離された抗体。
[本発明1086]
（ａ）配列番号8のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号10のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号12のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列

、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｂ）配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号37のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号10のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｃ）配列番号39のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号40のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号41のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号42のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号43のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号44のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｄ）配列番号45のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号46のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号47のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号48のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号49のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号50のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｅ）配列番号51のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号52のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号53のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号54のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号55のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号56のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｆ）配列番号57のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号58のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号59のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号60のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号61のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｇ）配列番号62のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号63のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号64のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号65のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号66のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号67のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｈ）配列番号68のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号69のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号70のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号71のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号72のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号73のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｉ）配列番号74のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号75のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号76のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号77のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号78のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｊ）配列番号74のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号79のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号76のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号77のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号80のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｋ）配列番号81のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号82のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号83のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号60のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号84のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｌ）配列番号85のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号86のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号87のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号88のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号89のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｍ）配列番号307のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号308のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号309のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号311のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号312のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号313のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｎ）配列番号315のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号316のアミノ酸配

列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号317のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号48のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号319のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号50のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列
を含む、本発明1085の単離された抗体。
[本発明1087]
配列番号6、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、306、及び314のうちのいずれか1つに対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域を含む、本発明1085の単離された抗体。
[本発明1088]
配列番号7、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、310、及び318のうちのいずれか1つに対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域を含む、本発明1085の単離された抗体。
[本発明1089]
（ａ）配列番号6に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号7に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｂ）配列番号14に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号25に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｃ）配列番号15に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号26に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｄ）配列番号16に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号27に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｅ）配列番号17に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号28に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｆ）配列番号18に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号29に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｇ）配列番号19に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号30に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｈ）配列番号20に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号31に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｉ）配列番号21に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号32に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｊ）配列番号22に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号33に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｋ）配列番号23に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号34に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｌ）配列番号24に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号35に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｍ）配列番号306に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含

む、重鎖可変領域、及び配列番号310に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｎ）配列番号314に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号318に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域
を含む、本発明1085の単離された抗体。
[本発明1090]
ヒトＴＲＥＭ2タンパク質に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分であって、以下を含む、前記抗体またはその抗原結合部分：
（ａ）軽鎖可変領域；ならびに
（ｂ）重鎖ＣＤＲ1（ＣＤＲ－Ｈ1）、重鎖ＣＤＲ2（ＣＤＲ－Ｈ2）、及び重鎖ＣＤＲ3（ＣＤＲ－Ｈ3）を含む、重鎖可変領域であって、
（ｉ）ＣＤＲ－Ｈ1は、式$GX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$（Ｉ）
（式中、X_2はＹまたはＦであり、X_3はＴ、Ｎ、またはＳであり、X_4はＦ、Ｌ、またはＩであり、X_5はＴ、Ｓ、またはＫであり、X_6はＤ、Ｓ、またはＥであり、X_7はＤまたは不在であり、X_8はＨ、Ｙ、またはＴであり、X_9はＡ、Ｎ、Ｇ、Ｖ、Ｗ、Ｔ、またはＹであり、X_{10}はＭ、Ｉ、またはＷであり、X_{11}はＨ、Ｑ、またはＮである）
を含み、
（ｉｉ）ＣＤＲ－Ｈ2は、式$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}YX_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$（Ｖ）
（式中、X_1はＤ、Ｖ、Ｙ、Ｒ、Ｇ、またはＴであり、X_2はＩ、Ｓ、またはＶであり、X_3はＬ、Ｓ、Ｎ、Ｄ、Ｉ、またはＹであり、X_4はＰ、Ｔ、または不在であり、X_5はＳ、Ｙ、Ｎ、Ｔ、Ａ、Ｇ、またはＦであり、X_6はＩ、Ｓ、Ｎ、Ｔ、またはＤであり、X_7はＧまたはＤであり、X_8はＧ、Ｄ、Ｎ、Ｒ、またはＳであり、X_9はＲ、Ｔ、またはＡであり、X_{10}はＩ、Ｇ、Ｓ、Ｋ、Ｔ、Ｎ、またはＲであり、X_{12}はＧ、Ｎ、Ｄ、またはＴであり、X_{13}はＶ、Ｑ、Ｅ、またはＰであり、X_{14}はＫまたはＳであり、X_{15}はＦ、ＹまたはＬであり、X_{16}はＫ、Ｒ、Ｑ、または不在であり、X_{17}はＧ、Ｔ、Ｄ、Ｓ、または不在である）
を含み、
（ｉｉｉ）ＣＤＲ－Ｈ3は、配列番号10、配列番号47、配列番号53、配列番号59、配列番号70、配列番号76、配列番号83、配列番号87、配列番号319、及び配列番号317からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むか、または式$ARX_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}YAX_{13}DY$（ＶＩＩＩ）
（式中、X_3はＧまたはＮであり、X_4はＤまたはＧであり、X_5はＤまたはＩであり、X_6はＳまたはＴであり、X_7はＹまたはＴであり、X_8はＲまたはＡであり、X_9はＲまたはＧであり、X_{10}はＧまたはＹであり、X_{13}はＬまたはＭである）
を含む、前記重鎖可変領域。
[本発明1091]
式Ｉの前記アミノ酸が、次のように：X_2はＹであり、X_3はＴまたはＳであり、X_5はＴまたはＳであり、X_8はＨまたはＹであり、X_9はＡ、Ｎ、Ｇ、Ｖ、Ｗ、またはＴである、と更に定義される、本発明1090の単離された抗体。
[本発明1092]
ＣＤＲ－Ｈ1において、X_7が不在である、本発明1090または1091の単離された抗体。
[本発明1093]
ＣＤＲ－Ｈ1において、X_{10}がＷであり、Ｘ11がＮである、本発明1090～1092のいずれかの単離された抗体。
[本発明1094]
式Ｉの前記アミノ酸が、次のように：X_3はＴまたはＮであり、X_7は不在であり、X_{10}はＭまたはＩであり、X_{11}はＨまたはＱである、と更に定義される、本発明1090の単離された抗体。

[本発明1095]
ＣＤＲ－Ｈ2が、式ＧＹＴ$X_4$$X_5$$X_6$$X_8$$X_9$$X_{10}$$X_{11}$（ＩＶ）
（式中、X_4はＦまたはＬであり、X_5はＴまたはＳであり、X_6はＤ、Ｓ、またはＥであり、X_8はＨまたはＹであり、X_9はＡ、Ｎ、Ｇ、Ｖ、Ｗ、またはＴであり、X_{10}はＭまたはＩであり、X_{11}はＨまたはＱである）
を有する、本発明1091または1092の単離された抗体。
[本発明1096]
ＣＤＲ－Ｈ1のX_4が、Ｆである、本発明1090～1095のいずれかの単離された抗体。
[本発明1097]
ＣＤＲ－Ｈ1のX_5が、Ｔである、本発明1090～1096のいずれかの単離された抗体。
[本発明1098]
ＣＤＲ－Ｈ1のX_4及びX_5が、それぞれＦ及びＴである、本発明1096または1097の単離された抗体。
[本発明1099]
ＣＤＲ－Ｈ1のX_6が、ＤまたはＳである、本発明1090～1098のいずれかの単離された抗体。
[本発明1100]
ＣＤＲ－Ｈ1のX_6が、Ｄである、本発明1099の単離された抗体。
[本発明1101]
ＣＤＲ－Ｈ1のX_6が、Ｓである、本発明1099の単離された抗体。
[本発明1102]
ＣＤＲ－Ｈ1のX_8が、Ｙである、本発明1090～1101のいずれかの単離された抗体。
[本発明1103]
ＣＤＲ－Ｈ1のX_{10}が、Ｍである、本発明1090～1102のいずれかの単離された抗体。
[本発明1104]
ＣＤＲ－Ｈ1のX_{11}が、Ｈである、本発明1090～1103のいずれかの単離された抗体。
[本発明1105]
ＣＤＲ－Ｈ1のX_{10}及びX_{11}が、それぞれＭ及びＨである、本発明1103または1104の単離された抗体。
[本発明1106]
ＣＤＲ－Ｈ1のX_{10}及びX_{11}が、それぞれＩ及びＱである、本発明1090～1102のいずれかの単離された抗体。
[本発明1107]
式Ｖの前記アミノ酸が、次のように：X_1はＶ、Ｙ、Ｒ、Ｇ、またはＴであり、X_3はＳ、Ｎ、Ｄ、Ｉ、またはＹであり、X_5はＹ、Ｎ、Ｔ、Ａ、Ｇ、またはＦであり、X_6はＳ、Ｎ、Ｔ、またはＤであり、X_9はＴまたはＡであり、X_{12}はＮ、Ｄ、またはＴであり、X_{13}はＱ、Ｅ、またはＰであり、X_{16}はＫ、Ｒ、またはＱであり、X_{17}はＧ、Ｔ、Ｄ、またはＳである、と更に定義される、本発明1090～1106のいずれかの単離された抗体。
[本発明1108]
式Ｖの前記アミノ酸が、次のように：X_4はＰまたはＴであり、X_5はＹ、Ｎ、Ｔ、Ａ、またはＧであり、X_8はＧ、Ｄ、またはＮであり、X_{10}はＧ、Ｓ、Ｋ、Ｔ、Ｎ、またはＲであり、X_{14}はＫであり、X_{15}はＦまたはＹであり、X_{17}はＧ、Ｔ、またはＤである、と更に定義される、本発明1107の単離された抗体。
[本発明1109]
前記抗体が、軽鎖ＣＤＲ1（ＣＤＲ－Ｌ1）、軽鎖ＣＤＲ－2（ＣＤＲ－Ｌ2）、及び軽鎖ＣＤＲ3（ＣＤＲ－Ｌ3）を含む、軽鎖可変領域を含み、
（ｉ）ＣＤＲ－Ｌ1は、式X_1ＳＳX_4ＳＬ$X_7$$X_8$$X_9$$X_{10}$$X_{11}$$X_{12}$$X_{13}$$X_{14}$$X_{15}$Ｌ$X_{17}$（ＩＸ）
（式中、X_1はＲまたはＫであり、X_4はＱまたはＫであり、X_7はＶまたはＬであり、X_8はＨ、Ｄ、またはＹであり、X_9はＩ、Ｎ、またはＳであり、X_{10}はＳまたは不在で

あり、X_{11}はＤまたはＮであり、X_{12}はＧまたはＱであり、X_{13}はＮ、Ｉ、またはＫであり、X_{14}はＴまたはＳであり、X_{15}はＹまたはＦであり、X_{17}はＱ、Ｈ、Ｙ、Ｎ、またはＡである）
を含むか、またはＣＤＲ－Ｌ1は、式X_1ＡＳX_4X_5Ｉ$X_7X_8X_9$ＬX_{11}（Ｘ）
（式中、X_1はＲ、Ｋ、またはＳであり、X_4はＥまたはＱであり、X_5はＮ、Ｄ、またはＧであり、X_7はＹまたはＳであり、X_8はＳまたはＮであり、X_9はＮ、Ｒ、またはＹであり、X_{11}はＡまたはＮである）
を含み、
（ｉｉ）ＣＤＲ－Ｌ2は、式X_1X_2Ｓ$X_4X_5X_6$Ｓ（ＸＩ）
（式中、X_1はＫ、Ｑ、Ｙ、Ｖ、またはＬであり、X_2はＶ、Ｍ、またはＴであり、X_4はＮ、Ｋ、またはＹであり、X_5はＲまたはＬであり、X_6はＦ、Ａ、Ｈ、またはＤである）
を含むか、またはＣＤＲ－Ｌ2は、配列番号43、配列番号55、または配列番号66のアミノ酸配列を含み、
（ｉｉｉ）ＣＤＲ－Ｌ3は、式$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$Ｔ（ＸＩＩ）
（式中、X_1はＳ、Ｗ、またはＱであり、X_2はＱまたはＨであり、X_3はＳ、Ｔ、Ｇ、Ｙ、またはＦであり、X_4はＴ、Ｆ、Ｗ、またはＳであり、X_5はＨ、Ｓ、Ｇ、またはＮであり、X_6はＶ、Ａ、Ｆ、Ｙ、Ｔ、またはＬであり、X_7はＰ、Ｔ、またはＬであり、X_8はＹ、Ｆ、Ｐ、またはＷである）
を含むか、またはＣＤＲ－Ｌ3は、配列番号73のアミノ酸配列を含む、
本発明1090～1108のいずれかの単離された抗体。
[本発明1110]
式ＩＸのX_4が、Ｑである、本発明1109の単離された抗体。
[本発明1111]
式ＩＸのX_8が、Ｈである、本発明1109または1110の単離された抗体。
[本発明1112]
式ＩＸのX_9が、ＩまたはＳである、本発明1109～1111のいずれかの単離された抗体。
[本発明1113]
式ＩＸのX_{10}が、不在である、本発明1109～1112のいずれかの単離された抗体。
[本発明1114]
式ＩＸのX_{11}が、Ｎである、本発明1109～1113のいずれかの単離された抗体。
[本発明1115]
式ＩＸのX_{12}が、Ｇである、本発明1109～1114のいずれかの単離された抗体。
[本発明1116]
式ＩＸのX_{13}が、ＮまたはＫである、本発明1109～1115のいずれかの単離された抗体。
[本発明1117]
式ＩＸのX_{14}が、Ｔである、本発明1109～1116のいずれかの単離された抗体。
[本発明1118]
式ＩＸのX_{15}が、Ｙである、本発明1109～1111のいずれかの単離された抗体。
[本発明1119]
式ＸＩのX_2が、Ｖである、本発明1109～1118のいずれかの単離された抗体。
[本発明1120]
式ＸＩのX_4が、Ｎである、本発明1109～1119のいずれかの単離された抗体。
[本発明1121]
式ＸＩのX_5が、Ｒである、本発明1109～1120のいずれかの単離された抗体。
[本発明1122]
式ＸＩのX_5が、Ｌである、本発明1109～1121のいずれかの単離された抗体。
[本発明1123]
式ＸＩＩの前記アミノ酸が、次のように：X_1はＱであり、X_3はＹまたはＦであり、X_4はＦ、Ｗ、またはＳであり、X_5はＳ、Ｇ、またはＮであり、X_6はＹ、Ｔ、またはＬで

あり、X_7はＰであり、X_8はＰ、Ｙ、またはＷである、と更に定義される、本発明1109～1122のいずれかの単離された抗体。

[本発明1124]

式ＸＩＩのX_2が、Ｑである、本発明1109～1123のいずれかの単離された抗体。

[本発明1125]

式ＸＩＩのX_4が、Ｔである、本発明1109～1124のいずれかの単離された抗体。

[本発明1126]

式ＸＩＩのX_5が、Ｈである、本発明1109～1125のいずれかの単離された抗体。

[本発明1127]

式ＸＩＩの前記アミノ酸が、次のように：X_1はＳまたはＷであり、X_2はＱであり、X_3はＳ、Ｔ、またはＧであり、X_4はＴであり、X_5はＨであり、X_6はＶ、Ａ、またはＦであり、X_7はＰ、Ｔ、またはＬであり、X_8はＹ、Ｆ、またはＰである、と更に定義される、本発明1109～1122のいずれかの単離された抗体。

[本発明1128]

式ＸＩＩのX_6が、ＶまたはＦである、本発明1127の単離された抗体。

[本発明1129]

ヒトＴＲＥＭ2タンパク質に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分であって、

（ａ）配列番号8、36、39、45、51、57、62、68、74、81、85、307、及び315のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するか、または配列番号8、36、39、45、51、57、62、68、74、81、85、307、及び315のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する、重鎖ＣＤＲ1配列、

（ｂ）配列番号9、37、40、46、52、58、63、69、75、79、82、86、308、及び316のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するか、または配列番号9、37、40、46、52、58、63、69、75、79、82、86、308、及び316のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する、重鎖ＣＤＲ2配列、

（ｃ）配列番号10、41、47、53、59、64、70、76、83、87、319、及び317のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するか、または配列番号10、41、47、53、59、64、70、76、83、87、319、及び317のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する、重鎖ＣＤＲ3配列、

（ｄ）配列番号11、42、48、54、60、65、71、77、88、及び311のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するか、または配列番号11、42、48、54、60、65、71、77、88、及び311のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する、軽鎖ＣＤＲ1配列、

（ｅ）配列番号12、38、43、49、55、66、72、312、及び319のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するか、または配列番号12、38、43、49、55、66、72、312、及び319のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する、軽鎖ＣＤＲ2配列、ならびに

（ｆ）配列番号13、44、50、56、61、67、73、78、80、84、89、及び313のうちのいずれか1つのアミノ酸配列に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するか、または配列番号13、44、50、56、61、67、73、78、80、84、89、及び313のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を基準として、最大2つのアミノ酸置換を有する、軽鎖ＣＤＲ3配列

からなる群から選択される1つ以上のＣＤＲを含む、前記抗体またはその抗原結合部分。

[本発明1130]

（ａ）配列番号8、36、39、45、51、57、62、68、74、81、85、307、及び315のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、重鎖ＣＤＲ1、

（ｂ）配列番号9、37、40、46、52、58、63、69、75、79、82、86、308、及び316のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、重鎖ＣＤＲ2配列、

（ｃ）配列番号10、41、47、53、59、64、70、76、83、87、319、及び317のうちのいず

れか1つのアミノ酸配列を含む、重鎖ＣＤＲ3配列、
（ｄ）配列番号11、42、48、54、60、65、71、77、88、及び311のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、軽鎖ＣＤＲ1配列、
（ｅ）配列番号12、38、43、49、55、66、72、312、及び319のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、軽鎖ＣＤＲ2配列、ならびに
（ｆ）配列番号13、44、50、56、61、67、73、78、80、84、89、及び313のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、軽鎖ＣＤＲ3配列
からなる群から選択される1つ以上のＣＤＲを含む、本発明1129の単離された抗体。
[本発明1131]
（ａ）配列番号8のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号10のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号12のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｂ）配列番号36のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号37のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号10のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号11のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号13のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｃ）配列番号39のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号40のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号41のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号42のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号43のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号44のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｄ）配列番号45のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号46のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号47のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号48のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号49のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号50のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｅ）配列番号51のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号52のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号53のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号54のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号55のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号56のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｆ）配列番号57のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号58のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号59のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号60のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号61のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｇ）配列番号62のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号63のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号64のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号65のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号66のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号67のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｈ）配列番号68のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号69のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号70のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号71のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号72のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号73のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｉ）配列番号74のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号75のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号76のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号77のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号78のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｊ）配列番号74のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号79のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号76のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号77のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号80のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または
（ｋ）配列番号81のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号82のアミノ酸配列

を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号83のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号60のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号84のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または

（ｌ）配列番号85のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号86のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号87のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号88のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号38のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号89のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または

（ｍ）配列番号307のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号308のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号309のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号311のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号312のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号313のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列、または

（ｎ）配列番号315のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ1配列、配列番号316のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ2配列、配列番号317のアミノ酸配列を含む重鎖ＣＤＲ3配列、配列番号48のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ1配列、配列番号319のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ2配列、及び配列番号50のアミノ酸配列を含む軽鎖ＣＤＲ3配列

を含む、本発明1130の単離された抗体。

[本発明1132]

配列番号6、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、306、及び314のうちのいずれか1つに対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域を含む、本発明1130または1131の単離された抗体。

[本発明1133]

配列番号7、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、310、及び318のうちのいずれか1つに対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域を含む、本発明1130または1131の単離された抗体。

[本発明1134]

（ａ）配列番号6に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号7に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または

（ｂ）配列番号14に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号25に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または

（ｃ）配列番号15に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号26に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または

（ｄ）配列番号16に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号27に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または

（ｅ）配列番号17に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号28に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または

（ｆ）配列番号18に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号29に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または

（ｇ）配列番号19に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号30に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または

（ｈ）配列番号20に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号31に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または

（ｉ）配列番号21に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む

、重鎖可変領域、及び配列番号32に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｊ）配列番号22に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号33に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｋ）配列番号23に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号34に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｌ）配列番号24に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号35に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｍ）配列番号306に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号310に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域、または
（ｎ）配列番号314に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域、及び配列番号318に対して、少なくとも90％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、軽鎖可変領域
を含む、本発明1129～1131のいずれかの単離された抗体。
[本発明1135]
前記抗体が、第1のＦｃポリペプチドと、任意で第2のＦｃポリペプチドとを含む、本発明1001～1134のいずれかの単離された抗体。
[本発明1136]
前記抗体が、前記第1のＦｃポリペプチド及び前記第2のＦｃポリペプチドを含む、本発明1135の単離された抗体。
[本発明1137]
前記第1のＦｃポリペプチドが、修飾されたＦｃポリペプチドであり、及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、修飾されたＦｃポリペプチドである、本発明1135または1136の単離された抗体。
[本発明1138]
前記抗体が、
（ａ）前記ヒトＴＲＥＭ2タンパク質に特異的に結合する第1の可変領域を含む第1の抗原結合部分であって、（ｉ）第1のＦｃポリペプチドを含む第1の重鎖及び（ｉｉ）第1の軽鎖を含む、前記第1の抗原結合部分と、
（ｂ）前記ヒトＴＲＥＭ2に特異的に結合する第2の可変領域を含む第2の抗原結合部分であって、（ｉ）第1のＦｃポリペプチドを含む第2の重鎖及び（ｉｉ）第2の軽鎖を含む、前記第2の抗原結合部分とを含み、
前記第1のＦｃポリペプチド及び前記第2のＦｃポリペプチドは、Ｆｃ二量体を形成する、
本発明1001～1137のいずれかの単離された抗体。
[本発明1139]
前記第1のＦｃポリペプチドが、修飾されたＦｃポリペプチドであり、及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、修飾されたＦｃポリペプチドである、本発明1138の単離された抗体。
[本発明1140]
前記第1の可変領域及び前記第2の可変領域が、前記ヒトＴＲＥＭ2タンパク質中の同じエピトープを認識する、本発明1138または1139の単離された抗体。
[本発明1141]
前記第1の可変領域及び前記第2の可変領域が、前記ヒトＴＲＥＭ2タンパク質中の異なるエピトープを認識する、本発明1138または1139の単離された抗体。
[本発明1142]

前記第1のＦｃポリペプチド及び前記第2のＦｃポリペプチドが、ヘテロ二量体化を促進する修飾をそれぞれ含有する、本発明1137～1141のいずれかの単離された抗体。
[本発明1143]
ＥＵナンバリングに従って、前記Ｆｃポリペプチドの一方がＴ366Ｗ置換を有し、前記Ｆｃポリペプチドのもう一方がＴ366Ｓ、Ｌ368Ａ、及びＹ407Ｖ置換を有する、本発明1142の単離された抗体。
[本発明1144]
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、ネイティブＦｃＲｎ結合部位を含む、本発明1137～1143のいずれかの単離された抗体。
[本発明1145]
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、ＦｃＲｎ結合を変化させる修飾を含む、本発明1137～1143のいずれかの単離された抗体。
[本発明1146]
前記第1のＦｃポリペプチド及び前記第2のＦｃポリペプチドが、エフェクター機能を持たない、本発明1137～1145のいずれかの単離された抗体。
[本発明1147]
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、エフェクター機能を低下させる修飾を含む、本発明1137～1145のいずれかの単離された抗体。
[本発明1148]
エフェクター機能を低下させる前記修飾が、ＥＵナンバリングに従って、位置234にＡｌａ及び位置235にＡｌａの置換を含む、本発明1147の単離された抗体。
[本発明1149]
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、ネイティブＦｃ配列を基準にして、血清中半減期を延長するアミノ酸変化を含む、本発明1137～1148のいずれかの単離された抗体。
[本発明1150]
前記アミノ酸変化が、ＥＵナンバリングに従って、位置252にＴｙｒ、位置254にＴｈｒ、及び位置256にＧｌｕの置換を含む、本発明1149の単離された抗体。
[本発明1151]
前記アミノ酸変化が、ＥＵナンバリングに従って、位置428にＬｅｕ及び位置434にＳｅｒの置換を含む、本発明1149の単離された抗体。
[本発明1152]
前記アミノ酸変化が、ＥＵナンバリングに従って、位置434にＳｅｒまたはＡｌａの置換を含む、本発明1149の単離された抗体。
[本発明1153]
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、トランスフェリン受容体に特異的に結合する、本発明1137～1152のいずれかの単離された抗体。
[本発明1154]
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、ＥＵナンバリングに従って、384、386、387、388、389、390、413、416、及び421からなる群から選択される位置に少なくとも2つの置換を含む、本発明1153の単離された抗体。
[本発明1155]
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、少なくとも3、4、5、6、7、8、または9つの位置に置換を含む、本発明1154の単離された抗体。
[本発明1156]
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、ＥＵナンバリングに従って、380、391、392、及び415を含む位置に1、2、3、または4つの置換を更に含む、本発明1154または1155の単離された抗体。
[本発明1157]
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、ＥＵナンバリ

ングに従って、414、424、及び426を含む位置に1つ、2つ、または3つの置換を更に含む、本発明1154～1156のいずれかの単離された抗体。

[本発明1158]

前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、位置388にＴｒｐを含む、本発明1154～1157のいずれかの単離された抗体。

[本発明1159]

前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、位置421に芳香族アミノ酸を含む、本発明1154～1158のいずれかの単離された抗体。

[本発明1160]

位置421の前記芳香族アミノ酸が、ＴｒｐまたはＰｈｅである、本発明1159の単離された抗体。

[本発明1161]

前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、次から選択される少なくとも1つの位置：位置380はＴｒｐ、Ｌｅｕ、またはＧｌｕであり、位置384はＴｙｒまたはＰｈｅであり、位置386はＴｈｒであり、位置387はＧｌｕであり、位置388はＴｒｐであり、位置389はＳｅｒ、Ａｌａ、Ｖａｌ、またはＡｓｎであり、位置390はＳｅｒまたはＡｓｎであり、位置413はＴｈｒまたはＳｅｒであり、位置415はＧｌｕまたはＳｅｒであり、位置416はＧｌｕであり、位置421はＰｈｅである、を含む、本発明1154～1160のいずれかの単離された抗体。

[本発明1162]

前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、次から選択される2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11の位置：位置380はＴｒｐ、Ｌｅｕ、またはＧｌｕであり、位置384はＴｙｒまたはＰｈｅであり、位置386はＴｈｒであり、位置387はＧｌｕであり、位置388はＴｒｐであり、位置389はＳｅｒ、Ａｌａ、Ｖａｌ、またはＡｓｎであり、位置390はＳｅｒまたはＡｓｎであり、位置413はＴｈｒまたはＳｅｒであり、位置415はＧｌｕまたはＳｅｒであり、位置416はＧｌｕであり、位置421はＰｈｅである、を含む、本発明1161の単離された抗体。

[本発明1163]

前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、次の11の位置：位置380はＴｒｐ、Ｌｅｕ、またはＧｌｕであり、位置384はＴｙｒまたはＰｈｅであり、位置386はＴｈｒであり、位置387はＧｌｕであり、位置388はＴｒｐであり、位置389はＳｅｒ、Ａｌａ、Ｖａｌ、またはＡｓｎであり、位置390はＳｅｒまたはＡｓｎであり、位置413はＴｈｒまたはＳｅｒであり、位置415はＧｌｕまたはＳｅｒであり、位置416はＧｌｕであり、位置421はＰｈｅである、を含む、本発明1162の単離された抗体。

[本発明1164]

前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、配列番号100～185、219～298、及び337～460のいずれか1つのアミノ酸111～217に対して、少なくとも85％の同一性、少なくとも90％の同一性、または少なくとも95％の同一性を有するＣＨ3ドメインを有する、本発明1162または1163の単離された抗体。

[本発明1165]

前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、配列番号100～185、219～298、及び337～460のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、本発明1162または1163の単離された抗体。

[本発明1166]

配列番号100～185、219～298、及び337～460のうちのいずれか1つのＥＵインデックス位置380、384、386、387、388、389、390、391、392、413、414、415、416、421、424及び426に対応する位置の少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または16の残基が、欠失も置換もされない、本発明1164または1165の単離された抗体。

[本発明1167]

前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、前記トランス

フェリン受容体のアピカルドメインに結合する、本発明1153～1166のいずれかの単離された抗体。
[本発明1168]
前記抗体またはその抗原結合部分の前記トランスフェリン受容体への前記結合が、前記トランスフェリン受容体へのトランスフェリンの結合を実質的に阻害しない、本発明1167の単離された抗体。
[本発明1169]
前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドが、対応する野生型Ｆｃポリペプチドと比較して、少なくとも75％、または少なくとも80％、90％、92％、もしくは95％のアミノ酸配列同一性を有する、本発明1135～1168のいずれかの単離された抗体。
[本発明1170]
前記対応する野生型Ｆｃポリペプチドが、ヒトＩｇＧ1、ＩｇＧ2、ＩｇＧ3、またはＩｇＧ4　Ｆｃポリペプチドである、本発明1169の単離された抗体。
[本発明1171]
前記抗体またはその抗原結合部分の脳への取り込みが、前記第1のＦｃポリペプチド及び／または前記第2のＦｃポリペプチドにトランスフェリン受容体結合をもたらす修飾がない抗体またはその抗原結合部分の取り込みよりも少なくとも10倍大きい、本発明1153～1121のいずれかの単離された抗体。
[本発明1172]
前記Ｆｃポリペプチドの一方が、血液脳関門受容体に結合するように修飾されておらず、前記Ｆｃポリペプチドのもう一方が、トランスフェリン受容体に特異的に結合するように修飾されている、本発明1135～1171のいずれかの単離された抗体。
[本発明1173]
前記抗体またはその抗原結合部分が、マウスＴＲＥＭ2タンパク質との交差反応性を示す、本発明1001～1172のいずれかの単離された抗体。
[本発明1174]
前記抗体が、モノクローナル抗体である、本発明1001～1173のいずれかの単離された抗体。
[本発明1175]
前記抗体が、キメラ抗体である、本発明1001～1173のいずれかの単離された抗体。
[本発明1176]
前記抗体が、ヒト化抗体である、本発明1001～1173のいずれかの単離された抗体。
[本発明1177]
前記抗体が、完全ヒト抗体である、本発明1001～1173のいずれかの単離された抗体。
[本発明1178]
前記抗原結合部分が、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ｓｃＦｖ、または二価のｓｃＦｖである、本発明1001～1173のいずれかの単離された抗体。
[本発明1179]
前記抗体が、多重特異性抗体である、本発明1001～1178のいずれかの単離された抗体。
[本発明1180]
前記多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、本発明1179の単離された抗体。
[本発明1181]
前記二重特異性抗体が、2つの異なるＴＲＥＭ2エピトープを認識する、本発明1180の単離された抗体。
[本発明1182]
前記二重特異性抗体が、細胞の表面におけるＴＲＥＭ2クラスタリングを誘導することが可能である、本発明1180または1181の単離された抗体。
[本発明1183]
前記二重特異性抗体が、前記二重特異性抗体の単一アームと同じ配列を含む二価単一特

異性抗体よりも少なくとも2倍低いＥＣ$_{50}$を有する、本発明1180～1182のいずれかの単離された抗体。

[本発明1184]

前記二重特異性抗体の2つのアームのそれぞれが、2Ｇ4．Ｂ1、3Ｄ3．Ａ1、7Ｂ10．Ａ2、13Ｂ11．Ａ1、14Ｄ5．Ｆ1、14Ｈ11．Ａ1、21Ｄ4．Ｄ1、21Ｄ6．Ｇ2、21Ｄ11、22Ｂ8．Ｂ1、22Ｇ9．Ｄ1、24Ｂ4．Ａ1、26Ｄ2．Ｄ1、26Ｄ5．Ａ1、26Ｄ11．Ｂ1、26Ｅ2．Ａ3、30Ａ8．Ａ1、30Ｆ2．Ａ2、38Ｅ9．Ｅ5、39Ｈ10．Ａ1、40Ｈ3．Ａ4、42Ｅ8．Ｈ1、43Ｅ9．Ｈ1、44Ｅ2．Ｈ1、44Ｅ3．Ｂ1、49Ｈ11．Ｂ1、51Ｄ4、52Ｈ9．Ｄ1、53Ｈ11．Ｄ3、54Ｃ2．Ａ1、55Ｂ9．Ａ1、57Ｄ7．Ａ1、59Ｃ6．Ｆ1、60Ａ4．Ｂ1、ＲＳ9．Ｅ2、ＲＳ9．Ｆ6、及びＲＳ9．Ｆ10からなる群から選択される抗体クローンから選択され、前記2つのアームは異なるエピトープビンである、本発明1180～1183のいずれかの単離された抗体。

[本発明1185]

本発明1001～1184のいずれかの単離された抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

[本発明1186]

前記ヒトＴＲＥＭ2タンパク質への結合について、本発明1001～1184のいずれかの単離された抗体と競合する、抗体。

[本発明1187]

本発明1001～1184のいずれかの単離された抗体または本発明1185の医薬組成物と、

その使用のための説明書と

を含む、キット。

[本発明1188]

神経変性疾患を治療する方法であって、神経変性疾患を有する対象に、本発明1001～1184のいずれかの単離された抗体または本発明1185の医薬組成物を投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1189]

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、原発性年齢関連タウオパチー、進行性核上性麻痺（ＰＳＰ）、前頭側頭型認知症、第17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、嗜銀顆粒性認知症、筋萎縮性側索硬化症、グアムの筋萎縮性側索硬化症／パーキンソニズム認知症複合（ＡＬＳ－ＰＤＣ）、皮質基底核変性症、慢性外傷性脳症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ボクサー認知症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、グリア細胞球状封入体タウオパチー、グアドループ認知症パーキンソニズム、グアドループＰＳＰ、ハレフォルデン－スパッツ病、スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症（ＨＤＬＳ）、ハンチントン病、封入体筋炎、多系統萎縮症、筋強直性ジストロフィー、那須・ハコラ病、神経原線維変化優位型認知症、ニーマン・ピック病Ｃ型、淡蒼球－橋－黒質変性症、パーキンソン病、ピック病、脳炎後パーキンソニズム、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性皮質下グリオーシス、亜急性硬化性全脳炎、及び神経原線維型老年認知症からなる群から選択される、本発明1188の方法。

[本発明1190]

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病である、本発明1189の方法。

[本発明1191]

神経変性疾患を有する対象のｓＴＲＥＭ2のレベルを減少させる方法であって、前記対象に、本発明1001～1022または1072～1184のいずれかの単離された抗体を投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1192]

神経変性疾患を有する対象のｓＴＲＥＭ2のレベルを増加させる方法であって、前記対象に、本発明1023～1044または1072～1184のいずれかの単離された抗体を投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1193]
神経変性疾患を有する対象のＴＲＥＭ2活性を増強する方法であって、前記対象に、本発明1045～1064または1072～1184のいずれかの単離された抗体を投与する段階を含む、前記方法。
[本発明1194]
前記単離された抗体またはその抗原結合部分が、リガンドによって誘導されるＴＲＥＭ2活性を増強する抗体である、本発明1193の方法。
[本発明1195]
前記単離された抗体またはその抗原結合部分が、ＴＲＥＭ2活性を選択的に増強する抗体である、本発明1193の方法。
[本発明1196]
前記単離された抗体またはその抗原結合部分が、ネイティブＴＲＥＭ2リガンドの結合を遮断することなく、ＴＲＥＭ2活性を増強する抗体である、本発明1193の方法。
[本発明1197]
神経変性疾患を有する対象のＴＲＥＭ2活性を阻害する方法であって、前記対象に、本発明1065～1184のいずれかの単離された抗体を投与する段階を含む、前記方法。
[本発明1198]
前記単離された抗体またはその抗原結合部分が、ｓＴＲＥＭ2のレベルを減少させる抗体である、本発明1193～1197のいずれかの方法。
[本発明1199]
前記単離された抗体またはその抗原結合部分が、ｓＴＲＥＭ2のレベルを増加させる抗体である、本発明1193～1197のいずれかの方法。
[本発明1200]
神経変性疾患を有する対象を抗ＴＲＥＭ2抗体による治療の候補として特定する方法であって、
前記対象からのサンプル中のｓＴＲＥＭ2のレベルを測定する段階と、
前記対象からの前記サンプル中のｓＴＲＥＭ2の前記レベルを対照値と比較する段階であって、前記対象からの前記サンプル中のｓＴＲＥＭ2の前記レベルが前記対照値を基準として増加している場合、前記対象を治療の候補であると特定する、前記比較する段階と、
治療の候補として特定された対象に関して、ヒトＴＲＥＭ2タンパク質に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分を前記対象に投与する段階と
を含み、
前記単離された抗体またはその抗原結合部分は、ｓＴＲＥＭ2のレベルを減少させる、前記方法。
[本発明1201]
抗ＴＲＥＭ2抗体による治療の候補として特定された神経変性疾患を有する対象を治療する方法であって、
前記対象は、ｓＴＲＥＭ2のレベルが対照値を基準として増加していることが特定されており、
前記方法は、ヒトＴＲＥＭ2タンパク質に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分を前記対象に投与する段階、を含み、
前記単離された抗体またはその抗原結合部分は、ｓＴＲＥＭ2のレベルを減少させる、前記方法。
[本発明1202]
前記単離された抗体またはその抗原結合部分が、本発明1001～1022または1072～1184のいずれかの抗体である、本発明1200または1201の方法。
[本発明1203]
神経変性疾患を有する対象を抗ＴＲＥＭ2抗体による治療の候補として特定する方法であって、

前記対象からのサンプル中のｓＴＲＥＭ2のレベルを測定する段階と、
前記対象からの前記サンプル中のｓＴＲＥＭ2の前記レベルを対照値と比較する段階であって、前記対象からの前記サンプル中のｓＴＲＥＭ2の前記レベルが前記対照値を基準として減少している場合、前記対象を治療の候補であると特定する、前記比較する段階と、
治療の候補として特定された対象に関して、ヒトＴＲＥＭ2タンパク質に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分を前記対象に投与する段階と
を含み、
前記単離された抗体またはその抗原結合部分は、ｓＴＲＥＭ2のレベルを増加させる、前記方法。
[本発明1204]
抗ＴＲＥＭ2抗体による治療の候補として特定された神経変性疾患を有する対象を治療する方法であって、
前記対象は、ｓＴＲＥＭ2のレベルが対照値を基準として減少していることが特定されており、
前記方法は、ヒトＴＲＥＭ2タンパク質に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分を前記対象に投与する段階、を含み、
前記単離された抗体またはその抗原結合部分は、ｓＴＲＥＭ2のレベルを増加させる、前記方法。
[本発明1205]
前記単離された抗体またはその抗原結合部分が、本発明1023～1044または1072～1184のいずれかの抗体である、本発明1203または1204の方法。
[本発明1206]
神経変性疾患を有する対象に対する抗ＴＲＥＭ2抗体による治療の有効性をモニタリングする方法であって、
抗ＴＲＥＭ2抗体の投与前に採取された前記対象からの第1のサンプル中のｓＴＲＥＭ2のレベルを測定する段階と、
ヒトＴＲＥＭ2タンパク質に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分により前記対象を治療する段階と、
前記抗ＴＲＥＭ2抗体の投与後に採取された前記対象からの第2のサンプル中のｓＴＲＥＭ2のレベルを測定する段階と
を含み、
前記対象からの前記第1のサンプルと比較した、前記対象からの前記第2のサンプル中のｓＴＲＥＭ2レベルの変化は、前記対象が前記抗ＴＲＥＭ2抗体による治療に応答していることを示す、前記方法。
[本発明1207]
前記単離された抗体またはその抗原結合部分が、本発明1001～1184のいずれかの抗体である、本発明1071の方法。
[本発明1208]
前記対象からの前記第1のサンプルと比較した、前記対象からの前記第2のサンプル中のｓＴＲＥＭ2レベルの減少は、前記対象が前記抗ＴＲＥＭ2抗体による治療に応答していることを示す、本発明1206の方法。
[本発明1209]
前記対象からの前記第1のサンプルと比較した、前記対象からの前記第2のサンプル中のｓＴＲＥＭ2レベルの増加は、前記対象が前記抗ＴＲＥＭ2抗体による治療に応答していることを示す、本発明1206の方法。
[本発明1210]
前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、原発性年齢関連タウオパチー、進行性核上性麻痺（ＰＳＰ）、前頭側頭型認知症、第17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、嗜銀顆粒性認知症、筋萎縮性側索硬化症、グアムの筋萎縮性側索硬化症／

パーキンソニズム認知症複合（ＡＬＳ－ＰＤＣ）、皮質基底核変性症、慢性外傷性脳症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ボクサー認知症、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、家族性イギリス型認知症、家族性デンマーク型認知症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、グリア細胞球状封入体タウオパチー、グアドループ認知症パーキンソニズム、グアドループＰＳＰ、ハレフォルデン－スパッツ病、スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症（ＨＤＬＳ）、ハンチントン病、封入体筋炎、多系統萎縮症、筋強直性ジストロフィー、那須・ハコラ病、神経原線維変化優位型認知症、ニーマン・ピック病Ｃ型、淡蒼球－橋－黒質変性症、パーキンソン病、ピック病、脳炎後パーキンソニズム、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、進行性皮質下グリオーシス、亜急性硬化性全脳炎、及び神経原線維型老年認知症からなる群から選択される、本発明1191～1209のいずれかの方法。

[本発明1211]

前記神経変性疾患がアルツハイマー病である、本発明1210の方法。