202511296

(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 202511296 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：113146124 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 08 月 02 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/08/03 美國 62/541,019
2018/02/27 美國 62/636,095

(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：斯瞿瑋貝 蒂娜 SCHWABE, TINA (DE)；布朗 艾瑞克 BROWN, ERIC (US)；江 寧 KONG, PHILIP (NZ)；泰斯 伊拉利亞 TASSI, ILARIA (IT)；李承周 LEE, SEUNG-JOO (KR)；洛森泰爾 阿儂 ROSENTHAL, ARNON (US)；佩吉喬爾 羅伯特 PEJCHAL, ROBERT (US)；尼爾森 奈爾斯 P NIELSON, NELS P. (US)

(74)代理人：陳長文；蔣大中；朱淑尹

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：9 共 545 頁

(54)名稱

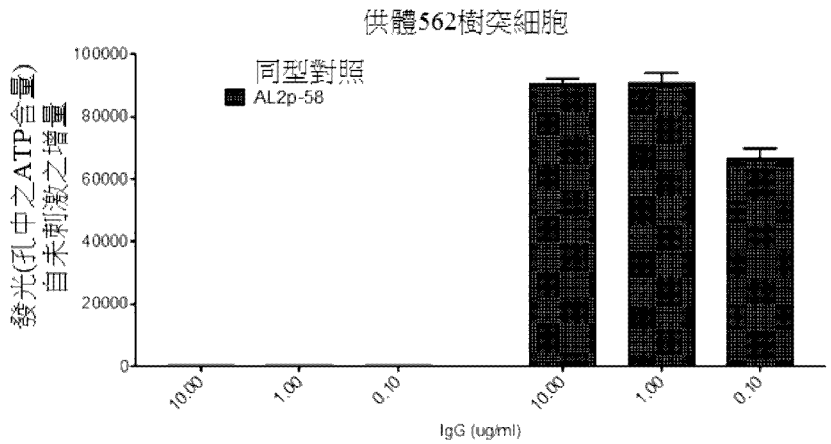
抗 TREM2 抗體及其使用方法

(57)摘要

本揭示案概言之係關於包括特異性結合 TREM2 蛋白，例如哺乳動物 TREM2 或人類 TREM2 之抗體，例如單株抗體、抗體片段等之組合物，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, antibody fragments, etc., that specifically bind a TREM2 protein, e.g., a mammalian TREM2 or human TREM2, and use of such compositions in preventing, reducing risk, or treating an individual in need thereof.

指定代表圖：



【圖 8C】

20251226
專利案號：113146124
原申請案號：112126799

【發明摘要】

【中文發明名稱】抗TREM2抗體及其使用方法

【英文發明名稱】ANTI-TREM2 ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本揭示案概言之係關於包括特異性結合 TREM2 蛋白，例如哺乳動物 TREM2 或人類 TREM2 之抗體，例如單株抗體、抗體片段等之組合物，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, antibody fragments, *etc.*, that specifically bind a TREM2 protein, *e.g.*, a mammalian TREM2 or human TREM2, and use of such compositions in preventing, reducing risk, or treating an individual in need thereof.

【指定代表圖】

圖8C

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】抗TREM2抗體及其使用方法

【英文發明名稱】ANTI-TREM2 ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本揭示案係關於抗 TREM2 抗體及此等抗體之治療用途。

【先前技術】

【0002】 骨髓細胞-2 上表現之觸發受體(TREM2)係在(例如)骨髓系細胞上表現之免疫球蛋白樣受體。

【0003】 TREM2 活性與疾病、病症及病況有關，例如額顳失智症(FTD)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、中風/缺血性腦損傷、多發性硬化及 Nasu-Hakola 病(Neumann, H 等人，(2007) J Neuroimmunol 184: 92-99；Takahashi, K 等人，(2005) J Exp Med 201: 647-657；Takahashi, K 等人，(2007) PLoS Med 4: e124；及 Hsieh, CL 等人，(2009) J Neurochem 109: 1144-1156；Malm, TM 等人，*Neurotherapeutics*. 2014 年 11 月 18 日；Paloneva, J 等人，(2002) Am J Hum Genet 71: 656-662；及 Paloneva, J 等人，(2003) J Exp Med 198: 669-675；Guerreiro, RJ 等人，(2013) JAMA Neurol 70: 78-84；Guerreiro, RJ 等人，(2012) Arch Neurol: 1-7；Guerreiro, R 等人，(2013) N Engl J Med 368: 117-127；Jonsson, T 等人，(2013) N Engl J Med 368: 107-116；及 Neumann, H 等人，(2013) N Engl J Med 368: 182-184；及 Wang Y, Cell. 2015; 160(6):1061-71)。

【0004】 因此，業內需要治療與 TREM2 活性降低相關之疾病、病症及病況之治療性抗 TREM2 抗體。

【0005】 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】

【0006】　本揭示案概言之係關於包括抗體(例如，單株、嵌合、人類化抗體、抗體片段等)之組合物，該等抗體特異性結合 TREM2 蛋白(例如，哺乳動物 TREM2 (例如，任何非人類哺乳動物)或人類 TREM2)，且係關於使用此等組合物之方法。

【0007】　本揭示案之某些態樣至少部分地基於具有改良之親和力及功能特性之抗 TREM2 抗體之鑑別。令人驚訝地，抗 TREM2 抗體之功能特性不能自親和力之增加來預測。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體以較選自以下之抗 TREM2 抗體高至少約 1 倍之親和力結合人類及食蟹猴(cynomolgus monkey) TREM2 二者：包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體(例如，抗體 AL2p-h50)；包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體(例如，抗體 AL2p-h77)；及包含含有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體(例如，抗體 AL2)。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體以較選自以下之抗 TREM2 抗體高至少約 10 倍之親和力結合至原代人類免疫細胞：包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；及包含含有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體以較選自以下之抗 TREM2 抗體大至少約 1 倍之量聚集且使 TREM2 信號傳導活化：包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗

TREM2 抗體；包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；及包含含有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體使活體外免疫細胞存活增加，其程度高於選自以下之抗 TREM2 抗體：包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；及包含含有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體亦可具有改良之活體內半衰期。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體亦可降低活體內可溶性 TREM2 之血漿含量。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體亦可降低可溶性 TREM2。在一些實施例中，可溶性 TREM2 降低約 10%、20%、30%、40%、50%或 60%中之任一者。

【0008】 因此，本揭示案之某些態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，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：HVR-H1，其包含根據式 I：$YAFX_1X_2X_3WMN$ 之序列，其中 X_1 係 S 或 W，X_2 係 S、L 或 R，且 X_3 係 S、D、H、Q 或 E (SEQ ID NO: 121)；HVR-H2，其包含根據式 II：$RIYPGX_1GX_2TNYAX_3KX_4X_5G$ 之序列，其中 X_1 係 D、G、E、Q 或 V，X_2 係 D 或 Q，X_3 係 Q、R、H、W、Y 或 G，X_4 係 F、R 或 W，且 X_5 係 Q、R、K 或 H (SEQ ID NO: 122)；及 HVR-H3，其包含根據式 III：$ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY$ 之序列，其中 X_1 係 Q 或 K，X_2 係 E、S 或 A，且 X_3 係 M 或 H (SEQ ID NO: 123)，且其中該抗體不係包含含有以下各項之重鏈可變區之抗體：HVR-H1，其包含 YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124) 之序列；HVR-H2，其包含

RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125)之序列；及 HVR-H3，其包含 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)之序列。本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含根據式 IV：$RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$ 之序列，其中 X_1 係 S 或 T，X_2 係 Q、R 或 S，X_3 係 V 或 I，且 X_4 係 G、R、W、Q 或 A (SEQ ID NO: 127)；HVR-L2，其包含根據式 V：$KVSNRX_1S$ 之序列，其中 X_1 係 F、R、V 或 K (SEQ ID NO: 128)；及 HVR-L3，其包含根據式 V：SQSTRVPYT 之序列(SEQ ID NO: 129)，且其中該抗體不係包含含有以下各項之輕鏈可變區之抗體：HVR-L1，其包含 RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130)之序列；HVR-L2，其包含 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)之序列；及 HVR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，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：HVR-H1，其包含根據式 I：$YAFX_1X_2X_3WMN$ 之序列，其中 X_1 係 S 或 W，X_2 係 S、L 或 R，且 X_3 係 S、D、H、Q 或 E (SEQ ID NO: 121)；HVR-H2，其包含根據式 II：$RIYPGX_1GX_2TNYAX_3KX_4X_5G$ 之序列，其中 X_1 係 D、G、E、Q 或 V，X_2 係 D 或 Q，X_3 係 Q、R、H、W、Y 或 G，X_4 係 F、R 或 W，且 X_5 係 Q、R、K 或 H (SEQ ID NO: 122)；及 HVR-H3，其包含根據式 III：$ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY$ 之序列，其中 X_1 係 Q 或 K，X_2 係 E、S 或 A，且 X_3 係 M 或 H (SEQ ID NO: 123)，且該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含根據式 IV：$RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$ 之序列，其中 X_1 係 S 或 T，X_2 係 Q、R 或 S，X_3 係 V 或 I，且 X_4 係 G、R、W、Q 或 A (SEQ ID NO: 127)；HVR-L2，其包含根據式 V：$KVSNRX_1S$ 之序列，其中 X_1 係 F、R、V 或 K (SEQ ID NO: 128)；及 HVR-L3，其包含序列：SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)，且其中該抗體不係以下抗體：包含含有以下各項之重鏈可變區：HVR-H1，其包含 YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124)

之序列；HVR-H2，其包含 RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125)之序列；及 HVR-H3，其包含 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)之序列且包含含有以下各項之輕鏈可變區：HVR-L1，其包含 RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130)之序列；HVR-L2，其包含 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)之序列；及 HVR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。

【0009】 本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，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：HVR-H1，其包含選自由 SEQ ID NO: 132 及 136 組成之群之序列；HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 133、135、137 及 141 組成之群之序列；及 HVR-H3，其包含選自由 SEQ ID NO: 126 及 138 組成之群之序列；及/或該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含選自由 130、139、142 及 144 組成之群之序列；HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 131、134 及 140 組成之群之序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 129 之序列。本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，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：HVR-H1，其包含 SEQ ID No: 132 之序列；HVR-H2，其包含選自由 SEQ ID NO: 133、135 及 141 組成之群之序列；及 HVR-H3，其包含 SEQ ID No: 126 之序列；及/或該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含選自由 130、142 及 144 組成之群之序列；HVR-L2，其包含選自由 SEQ ID NO: 131 及 134 組成之群之序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 129 之序列。

【0010】 本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，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以下抗體之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3：AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-35、

AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62 (如表 2A 至表 2C 中所示)。本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包含以下抗體之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3：AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62 (如表 3A 至表 3C 中所示)。本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，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以下抗體之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3：AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62 (如表 2A 至表 2C 中所示)；且該輕鏈可變區包含以下抗體之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3：AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、

AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61或AL2p-62 (如表3A至表3C中所示)。本揭示案之其他態樣係關於結合至TREM2蛋白之抗體，其中該抗體包含含有 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 之重鏈可變區及含有 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 之輕鏈可變區，其中該抗體包含以下抗體之HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3：AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62 (如表 2A 至表 2C 及表 3A 至表 3C 中所示)。

【0011】　在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該重鏈可變區包含一個、兩個、三個或四個選自 VH FR1、VH FR2、VH FR3 及 VH FR4 之框架區，其中：該 VH FR1 包含選自由 SEQ ID NO: 9-11 組成之群之序列，該 VH FR2 包含選自由 SEQ ID NO: 12 及 13 組成之群之序列，該 VH FR3 包含選自由 SEQ ID NO: 14 及 15 組成之群之序列，且該 VH FR4 包含 SEQ ID NO: 16 之序列；及/或輕鏈可變區包含一個、兩個、三個或四個選自 VL FR1、VL FR2、VL FR3 及

VL FR4 之框架區，其中：該 VL FR1 包含選自由 SEQ ID NO: 17-20 組成之群之序列，該 VL FR2 包含選自由 SEQ ID NO: 21 及 22 組成之群之序列，該 VL FR3 包含選自由 SEQ ID NO: 23 及 24 組成之群之序列，且該 VL FR4 包含選自由 SEQ ID NO: 25 及 26 組成之群之序列。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含選自由 SEQ ID NO: 27-71 及 91 組成之群之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含選自由 SEQ ID NO: 92-113 及 118 組成之群之胺基酸序列。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體包含以下抗體之重鏈可變區：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62 (如表 6A 中所示)；及/或該抗體包含以下抗體之輕鏈可變區：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62

(如表 7A 中所示)。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中：(a) HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRRS (SEQ ID NO: 134)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)；(b) HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)；(c) HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 136)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRVS (SEQ ID NO: 140)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)；(d) HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRRS (SEQ ID NO: 134)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)；(e) HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，HVR-L1 包含胺基酸序列

RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)；(f) HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)；或(g) HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRRS (SEQ ID NO: 134)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。

在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRRS (SEQ ID NO: 134)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。

在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。

在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 136)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRVS (SEQ ID NO: 140)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。

在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRRS (SEQ ID NO: 134)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。

在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。

在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。

在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRRS (SEQ ID NO: 134)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。在一些實施例中，HVR-H1 包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)，HVR-H2 包含胺基酸序列 RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135)，HVR-H3 包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，HVR-L1 包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144)，HVR-L2 包含胺基酸序列 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)，且 HVR-L3 包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。

【0012】 本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，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 Kabat CDR；及/或該輕鏈可變區包含 Kabat CDR。在一些實施例中，該重鏈可變區包含：CDR-H1，其包含 SQWMN (SEQ ID NO: 194) 之序列；CDR-H2，其包含 RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135)之序列；及 CDR-H3，其包含 LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195)之序列。在一些實施例中，該輕鏈可變區包含：CDR-L1，其包含 RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130)之序列；CDR-L2，其包含 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)之序列；及 CDR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。在一些實施例中，該重鏈可變區包含：CDR-H1，其包含 SQWMN (SEQ ID NO: 194)之序列；CDR-H2，其包含 RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135)之序列；及 CDR-H3，其包含 LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195)之序列；且該輕鏈可變區包含：CDR-L1，其包含 RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130)之序列；CDR-L2，其包含

KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)之序列；及 CDR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。

【0013】 本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，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 Kabat CDR；及/或該輕鏈可變區包含 Kabat CDR。在一些實施例中，該重鏈可變區包含：CDR-H1，其包含 SDWMN (SEQ ID NO: 196)之序列；CDR-H2，其包含 RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137)之序列；及 CDR-H3，其包含 LLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 197)之序列。在一些實施例中，該輕鏈可變區包含：CDR-L1，其包含 RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139)之序列；CDR-L2，其包含 KVSNRVS (SEQ ID NO: 140)之序列；及 CDR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。在一些實施例中，該重鏈可變區包含：CDR-H1，其包含 SDWMN (SEQ ID NO: 196)之序列；CDR-H2，其包含 RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137)之序列；及 CDR-H3，其包含 LLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 197)之序列；且該輕鏈可變區包含：CDR-L1，其包含 RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139)之序列；CDR-L2，其包含 KVSNRVS (SEQ ID NO: 140)之序列；及 CDR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。

【0014】 本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，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 Kabat CDR；及/或該輕鏈可變區包含 Kabat CDR。在一些實施例中，該重鏈可變區包含：CDR-H1，其包含 SQWMN (SEQ ID NO: 194)之序列；CDR-H2，其包含 RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135)之序列；及 CDR-H3，其包含 LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195)之序列。在一些實施例中，該輕鏈可變區包含：CDR-L1，其包含 RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144)之序列；CDR-L2，其包含 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)之序列；及 CDR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。在一些實施例中，該重鏈可變區包含：

CDR-H1，其包含 SQWMN (SEQ ID NO: 194)之序列；CDR-H2，其包含 RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135)之序列；及 Kabat CDR-H3，其包含 LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195)之序列；且該輕鏈可變區包含：CDR-L1，其包含 RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144)之序列；CDR-L2，其包含 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)之序列；及 CDR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。

【0015】 本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，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 Kabat CDR；及/或該輕鏈可變區包含 Kabat CDR。在一些實施例中，該重鏈可變區包含：CDR-H1，其包含 SQWMN (SEQ ID NO: 194)之序列；CDR-H2，其包含 RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133)之序列；及 CDR-H3，其包含 LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195)之序列。在一些實施例中，該輕鏈可變區包含：CDR-L1，其包含 RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144)之序列；CDR-L2，其包含 KVSNRRS (SEQ ID NO: 134)之序列；及 CDR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。在一些實施例中，該重鏈可變區包含：CDR-H1，其包含 SQWMN (SEQ ID NO: 194)之序列；CDR-H2，其包含 RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133)之序列；及 CDR-H3，其包含 LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195)之序列；且該輕鏈可變區包含：CDR-L1，其包含 RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144)之序列；CDR-L2，其包含 KVSNRRS (SEQ ID NO: 134)之序列；及 CDR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。

【0016】 本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，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 Kabat CDR；及/或該輕鏈可變區包含 Kabat CDR。在一些實施例中，該重鏈可變區包含：CDR-H1，其包含 SQWMN (SEQ ID NO: 194)之序列；CDR-H2，其包含 RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141)之序列；及 CDR-H3，其包含

LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195)之序列。在一些實施例中，該輕鏈可變區包含：CDR-L1，其包含 RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142)之序列；CDR-L2，其包含 KVSNRRS (SEQ ID NO: 134)之序列；及 CDR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。在一些實施例中，該重鏈可變區包含：CDR-H1，其包含 SQWMN (SEQ ID NO: 194)之序列；CDR-H2，其包含 RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141)之序列；及 CDR-H3，其包含 LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195)之序列；且該輕鏈可變區包含：CDR-L1，其包含 RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142)之序列；CDR-L2，其包含 KVSNRRS (SEQ ID NO: 134)之序列；及 CDR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。

【0017】 本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含選自由 SEQ ID NO: 27-71 及 91 組成之群之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含選自由 SEQ ID NO: 92-113 及 118 組成之群之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含以下抗體之重鏈可變區：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62 (如表 6A 中所示)；及/或該抗體包含以下抗體之輕鏈可變區：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、

AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62 (如表 7A 中所示)。在一些實施例中：(a)重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列，及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列；(b)重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列；(c)重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列；(d)重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列；(e)重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列；(f)重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列；或(g)重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含含有選自由 SEQ ID NO: 146-156 組成之群之胺基酸序列之 Fc 區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 146 之胺基酸序列之 Fc 區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 147 之胺基酸序列之 Fc 區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列之 Fc 區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列之 Fc 區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 150 之胺基酸序列之 Fc 區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 151 之胺基酸序列之 Fc 區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 152 之胺基酸序列之 Fc 區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 153 之胺基酸序列之 Fc 區。

在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 154 之胺基酸序列之 Fc 區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 155 之胺基酸序列之 Fc 區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 156 之胺基酸序列之 Fc 區。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 198-213 組成之群之胺基酸序列；及/或輕鏈，該輕鏈包含選自由 SEQ ID NO: 214-218 組成之群之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 198 及 199 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 214 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 200 及 201 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 214 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 202 及 203 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 215 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 204 及 205 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 215 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 206 及 207 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 216 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 208 及 209 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 210 及 211 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 212 及 213 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 217 之胺基酸序列。

【0018】　在一些實施例中，重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列，及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列。在一些實施例中，重鏈可

變區包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列。在一些實施例中，重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列。在一些實施例中，重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列。在一些實施例中，重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列。在一些實施例中，重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列。在一些實施例中，重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列。

【0019】　本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，其中該抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含選自由 SEQ ID NO: 27、56 及 72-90 組成之群之胺基酸序列；及/或輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含選自由 SEQ ID NO: 92、104 及 114-117 組成之群之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含以下抗體之重鏈可變區：AL2p-h19、AL2p-h21、AL2p-h22、AL2p-h23、AL2p-h24、AL2p-h25、AL2p-h26、AL2p-h27、AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44、AL2p-h47、AL2p-h59、AL2p-h76 或 AL2p-h90 (如表 6A 中所示)；及/或該抗體包含以下抗體之輕鏈可變區：AL2p-h19、AL2p-h21、AL2p-h22、AL2p-h23、AL2p-h24、AL2p-h25、AL2p-h26、AL2p-h27、AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44、AL2p-h47、AL2p-h59、AL2p-h76 或 AL2p-h90 (如表 7A 中所示)。

【0020】　本揭示案之其他態樣係關於結合至 TREM2 蛋白之抗體，其中該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 198-213 組成之群之胺基酸序列；及/

或輕鏈，該輕鏈包含選自由 SEQ ID NO: 214-218 組成之群之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 198 及 199 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 214 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 200 及 201 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 214 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 202 及 203 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 215 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 204 及 205 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 215 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 206 及 207 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 216 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 208 及 209 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 210 及 211 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 218 之胺基酸序列。在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由 SEQ ID NO: 212 及 213 組成之群之胺基酸序列；及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 217 之胺基酸序列。

【0021】　在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體為 IgG 類、IgM 類或 IgA 類。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體為 IgG 類且具有 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 同型。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體包含一或多個在 Fc 區中選自由以下組成之群之殘基位置處的胺基酸取代：C127S、L234A、L234F、L235A、L235E、S267E、K322A、L328F、A330S、P331S、E345R、E430G、S440Y 及其任何組合，其中殘基編號係根據 EU 或 Kabat 編號。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實

施例中：(a) Fc 區包含位置 E430G、L243A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(b) Fc 區包含位置 E430G 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(c) Fc 區包含位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(d) Fc 區包含位置 E430G、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(e) Fc 區包含位置 E430G、K322A、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(f) Fc 區包含位置 E430G、K322A 及 A330S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(g) Fc 區包含位置 E430G、K322A 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(h) Fc 區包含位置 S267E 及 L328F 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(i) Fc 區包含位置 C127S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(j) Fc 區包含位置 E345R、E430G 及 S440Y 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；或(k) Fc 區包含選自由 SEQ ID NO: 146-156 組成之群之胺基酸序列。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含 SEQ ID NO: 146 之胺基酸序列。在一些實施例中，Fc 區包含 SEQ ID NO: 147 之胺基酸序列。在一些實施例中，Fc 區包含 SEQ ID NO: 148 之胺基酸序列。在一些實施例中，Fc 區包含 SEQ ID NO: 149 之胺基酸序列。在一些實施例中，Fc 區包含 SEQ ID NO: 150 之胺基酸序列。在一些實施例中，Fc 區包含 SEQ ID NO: 151 之胺基酸序列。在一些實施例中，Fc 區包含 SEQ ID NO: 152 之胺基酸序列。在一些實施例中，Fc 區包含 SEQ ID NO: 153 之胺基酸序列。在一些實施例中，Fc 區包含 SEQ ID NO: 154 之胺基酸序列。在一些實施例中，

Fc區包含SEQ ID NO: 155之胺基酸序列。在一些實施例中，Fc區包含SEQ ID NO: 156之胺基酸序列。

【0022】 在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，TREM2蛋白係人類蛋白質。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，TREM2蛋白係野生型蛋白質。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，TREM2蛋白係天然變體。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體係結合至一或多種選自由以下組成之群之人類蛋白質之抗體片段：人類TREM2、人類TREM2之天然變體及人類TREM2之疾病變體，且視情況其中該抗體片段與第二抗體片段交聯，該第二抗體片段結合至一或多種選自由以下組成之群之人類蛋白質：人類TREM2、人類TREM2之天然變體及人類TREM2之疾病變體。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該片段係Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')2、Fv或scFv片段。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體係單株抗體。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體係人類化抗體。

【0023】 在可與前述實施例中之任一者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，其中該第一抗原係人類TREM2或其天然變體，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(penetratin)、聚精胺酸肽、血管肽(angiopeptide)及ANG1005；(c) 選自由致病肽或蛋白質或致病核酸組成之群之致病劑，其中該等致病核酸係反義GGCCCC (G2C4)重複擴增RNA，該等致病蛋白質係選自由以下組成之群：類澱粉β、寡聚類澱粉β、類澱粉β斑塊、類澱粉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)、降鈣素(calcitonin)、超氧化物歧化酶、共濟失調蛋白(ataxin)、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)、心房利尿鈉因子、胰島類澱粉多肽、胰島素、載脂蛋白 AI、血清類澱粉 A、邁迪因(medin)、泌乳素、轉甲狀腺素蛋白、溶菌酶、β2 微球蛋白、凝溶膠蛋白、角膜上皮蛋白(keratoepithelin)、胱抑素(cystatin)、免疫球蛋白輕鏈 AL、S-IBM 蛋白、重複相關之非 ATG (RAN)轉譯產物、二肽重複(DPR)肽、甘胺酸-丙胺酸(GA)重複肽、甘胺酸-脯胺酸(GP)重複肽、甘胺酸-精胺酸(GR)重複肽、脯胺酸-丙胺酸(PA)重複肽、泛素及脯胺酸-精胺酸(PR)重複肽；(d) 免疫細胞上表現之配體及/或蛋白質，其中該等配體及/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、GAL9、TIM3、A2AR、LAG-3 及磷脂醯絲胺酸；及(e) 一或多種腫瘤細胞上表現之蛋白質、脂質、多醣或醣脂。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體特異性結合至人類 TREM2 及食蟹猴 TREM2 兩者。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體對人類 TREM2 及/或食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)較包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體低至少 1 倍；或較包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體低至少 1 倍。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)係在約 9 μM 至約 100 pM 範圍內或小於 100 pM，其中 K_D 係在大約 25℃之溫度下測定。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)係在

約 50 nM 至約 100 pM 範圍內或小於 100 pM，其中 K_D 係在大約 25°C之溫度下測定。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體以以下親和力結合至原代人類免疫細胞：較包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體高至少 10 倍；或較包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體高至少 10 倍。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體以以下之量聚集且使 TREM2 信號傳導活化：較包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體大至少 1 倍；或較包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體大至少 1 倍。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體使活體外免疫細胞存活增加，其程度高於包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；或高於包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體之活體內半衰期低於人類對照 IgG1 抗體。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體使活體內可溶性 TREM2 之血漿含量降低之量較人類對照 IgG1 抗體高至少 25%。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體藉由阻斷裂解、藉由抑制一或多種金屬蛋白酶及/或藉由誘導內化使活體內可溶性 TREM2 之血漿含量降低。在一些實施例中，可溶性 TREM2 降低約 10%、20%、30%、40%或 50%中之任一者。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體與一或多種選自由以下組成之群之抗體競爭與 TREM2 之結合：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、

AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61、AL2p-62、AL2p-h19、AL2p-h21、AL2p-h22、AL2p-h23、AL2p-h24、AL2p-h25、AL2p-h26、AL2p-h27、AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44、AL2p-h47、AL2p-h59、AL2p-h76、AL2p-h90 及其任何組合。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體與選自由以下組成之群之抗體結合基本上相同之 TREM2 表位：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61、AL2p-62、AL2p-h19、AL2p-h21、AL2p-h22、AL2p-h23、AL2p-h24、AL2p-h25、AL2p-h26、AL2p-h27、AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44、AL2p-h47、AL2p-h59、AL2p-h76 及 AL2p-h90。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體結合至 SEQ ID NO: 1

之胺基酸殘基 149-157 內之一或多個胺基酸。在可與前述實施例中之任一者組合之一些實施例中，該抗體結合至選自由 SEQ ID NO: 1 之 E151、D152 及 E156 組成之群之一或多個胺基酸殘基。

【0024】 本揭示案之其他態樣係關於經分離核酸，其包含編碼前述實施例中任一者之抗體之核酸序列。本揭示案之其他態樣係關於載體，其包含前述實施例中任一者之核酸。本揭示案之其他態樣係關於經分離之宿主細胞，其包含前述實施例中任一者之載體。本揭示案之其他態樣係關於產生結合至 TREM2 之抗體之方法，其包括培養前述實施例中任一者之細胞，從而產生抗體。在一些實施例中，該方法進一步包含回收由細胞產生之抗體。本揭示案之其他態樣係關於藉由前述實施例中任一者之方法產生的結合至 TREM2 之經分離抗體。本揭示案之其他態樣係關於醫藥組合物，其包含前述實施例中任一者之抗體及醫藥學上可接受之載劑。

【0025】 本揭示案之其他態樣係關於達成患有選自由以下組成之群之疾病、病症或損傷之個體預防、降低風險或治療的方法：失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、Nasu-Hakola 病、認知缺陷、記憶喪失、脊髓損傷、創傷性腦損傷、多發性硬化、慢性結腸炎、潰瘍性結腸炎及癌症，其包括向有需要之個體投與治療有效量之前述實施例之抗體。在一些實施例中，該疾病、病症或損傷係阿茲海默氏病。

【0026】 本揭示案之其他態樣係關於包含 Fc 區之抗體，其中該抗體包含位置 E430G 處之胺基酸取代及一或多個在 Fc 區中選自由以下組成之群之殘基位置處的胺基酸取代：L234F、L235A、L235E、S267E、K322A、L328F、A330S、P331S 及其任何組合，其中殘基編號係根據 EU 或 Kabat 編號。在一些實施例中：(a) Fc 區包含位置 E430G、L243A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(b) Fc 區包含位置 E430G 及 P331S 處之胺基酸取代，其中

殘基位置編號係根據 EU 編號；(c) Fc 區包含位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(d) Fc 區包含位置 E430G、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(e) Fc 區包含位置 E430G、K322A、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(f) Fc 區包含位置 E430G、K322A 及 A330S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；(g) Fc 區包含位置 E430G、K322A 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；或(h) Fc 區包含選自由 SEQ ID NO: 146-156 組成之群之胺基酸序列。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G、L243A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G、K322A、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G、K322A 及 A330S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G、K322A 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，與包含不含胺基酸取代之 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 TREM2。

【0027】 應理解，本文所述之各個實施例之性質中之一者、一些或全部可組合以形成本發明之其他實施例。熟習此項技術者將明瞭本發明之該等及其他態樣。本發明之該等及其他實施例由以下詳細說明進一步闡述。

【圖式簡單說明】

【0028】　圖 1A 顯示 Fc 變體抗 TREM2 抗體之增加之激動活性。與抗 TREM2 抗體之 Fc 變體一起培養 6 h 後之螢光素酶活性。圖 1B 顯示 Fc 變體抗 TREM2 抗體之增加之激動活性。Fc 變體抗體與 BWZ 報導基因細胞及 THP-1 細胞以 1:1 比率共培養 6 小時後之螢光素酶活性。

【0029】　圖 2A 顯示 Fc 變體抗 TREM2 抗體誘導之 C3b 沈積。在 10 μg/mL 下相對於人類 IgG1 同型對照抗體，AL2p Fc 變體在表現 TREM2 之 HEK 細胞系上之 C3b 沈積之倍數變化。圖 2B 顯示 Fc 變體抗 TREM2 抗體誘導之 C3b 沈積。具有所列示 Fc 突變之 AL2p 親和力成熟變體相對於其親代 IgG1 Fc 變體之 C3b 沈積之倍數變化。

【0030】　圖 3A 顯示可溶性抗 TREM2 抗體之增加之活性。圖 3B 顯示板結合抗 TREM2 抗體之增加之活性。圖 3C 顯示與親代人類化抗體 Alp2-h50 (h50)、親代人類化抗體 AL2p-77 (h77)及親代鼠類抗體 AL2p (AL2p msIgG1 親代)純系(黑色條形)相比，以 5 μg/ml 板結合之親和力成熟抗 TREM2 抗體之報導基因活性(灰色條形)。呈具有黑色輪廓之灰色條形之純系表示含有不同胺基酸取代之 AL2p-h50 抗體變體。

【0031】　圖 4A 顯示可溶性抗 TREM2 抗體之增加之活性。圖 4B 顯示板結合抗 TREM2 抗體之增加之活性。

【0032】　圖 5A 顯示來自供體 534 之原代人類樹突細胞在與抗 TREM2 或對照抗體一起培育時經 48 h 分泌之 sTREM2。圖 5B 顯示來自供體 535 之原代人類樹突細胞在與抗 TREM2 或對照抗體一起培育時經 48 h 分泌之 sTREM2。

【0033】　圖 6A 顯示在供體 534 之原代人類樹突細胞與抗 TREM2 或對照抗體一起培育時細胞數無變化。圖 6B 顯示在供體 535 之原代人類樹突細胞與抗 TREM2 或對照抗體一起培育時細胞數無變化。

【0034】　圖 7A 顯示在單次注射 15 mg/kg TREM2 抗體 AL2p-47 huIgG1、

AL2p-47 huIgG1 ASPSEG、AL2p-58 huIgG1 或對照 huIgG1 後作為基線含量%之血漿 sTREM2。圖 7B 顯示在單次注射 15 mg/kg TREM2 抗體 AL2p-58 huIgG1、AL2p-58 huIgG1 PSEG 或對照 huIgG1 後作為基線含量%之血漿 sTREM2。圖 7C 顯示在單次注射 15 mg/kg TREM2 抗體 AL2p-61 huIgG1 PSEG、AL2p-47 huIgG1、AL2p-58 huIgG1 或對照 huIgG1 後作為基線含量%之血漿 sTREM2。圖 7D 顯示在單次注射 20 mg/kg TREM2 抗體 AL2p msIgG1、T21-9 msIgG1 或對照 msIgG1 後以 ng/ml 計之血漿 sTREM2。

【0035】 圖 8A 及圖 8B 繪示在利用板結合 TREM2 抗體對對照 IgG 將來自一個供體之原代人類巨噬細胞(圖 8A)或人類原代樹突細胞(圖 8B)刺激 48 小時後增加之活力(細胞 ATP 之增加)。圖 8C、圖 8D、圖 8E 及圖 8F 繪示在用可溶性 AL2p-58 huIgG1 對對照人類 IgG1 將兩個供體之原代人類樹突細胞(圖 8C 及圖 8D)或兩個供體之人類原代巨噬細胞(圖 8E 及圖 8F)刺激 48 小時後增加之活力(細胞 ATP 之增加)。

【0036】 圖 9 顯示在用 AL2p-58 huIgG1、AL2p-58 huIgG1 PSEG 或對照 huIgG1 處理 WT 或 TREM2 Bac-Tg 小鼠後腹膜巨噬細胞中 Dap12 磷酸化之西方墨點分析(Western blot)。用抗 TREM2 免疫沈澱細胞溶解物；上部條帶組顯示用磷酸酪胺酸抗體染色且下部組顯示總人類 TREM2 含量。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0037】 本申請案主張於 2017 年 8 月 3 日提出申請之美國臨時申請案第 62/541,019 號及於 2018 年 2 月 27 日提出申請之美國臨時申請案第 62/636,095 號之權益，其係以全文引用的方式併入本文中。

ASCII 文本檔案上之序列表之提交

【0038】 以下 ASCII 文本檔案上提交之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：735022001842SEQLIST.TXT，記錄日期：2018 年 7 月 3 日，大小：249 KB)。

一般技術

【0039】 本文所述或提及之技術及程序通常眾所周知且常常由熟習此項技術者使用習用方法採用，舉例而言，例如闡述於以下文獻中之廣泛利用之方法：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))；叢書 *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames 及 G.R. Taylor 編輯(1995)), Harlow 及 Lane 編輯(1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney 編輯(1987))；*Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait 編輯，1984)；*Methods in Molecular Biology*, Humana Press；*Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis 編輯，1998) Academic Press；*Animal Cell Culture* (R.I. Freshney)編輯，1987)；*Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather 及 P.E. Roberts, 1998) Plenum Press；*Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths 及 D.G. Newell 編輯，1993-8) J. Wiley and Sons；*Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir 及 C.C. Blackwell 編輯)；*Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller 及 M.P. Calos 編輯，1987)；*PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis 等人編輯，1994)；*Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan 等人編輯，1991)；*Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999)；*Immunobiology* (C.A. Janeway 及 P. Travers, 1997)；*Antibodies* (P. Finch, 1997)；*Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty.編輯，IRL Press, 1988-1989)；*Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd 及 C. Dean 編輯，Oxford University Press, 2000)；*Using Antibodies: A Laboratory*

Manual (E. Harlow 及 D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)；*The Antibodies* (M. Zanetti 及 J. D. Capra 編輯，Harwood Academic Publishers, 1995)；及 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita 等人編輯，J.B. Lippincott Company, 1993)。

定義

【0040】 如本文所用，術語「*預防*」包括提供關於個體之特定疾病、病症或病況之發生或復發之預防。個體可傾向於、易於患特定疾病、病症或病況，或處於發生此一疾病、病症或病況之風險下，但尚未診斷出患有該疾病、病症或病況。

【0041】 如本文所用，處於發生特定疾病、病症或病況「*風險*」之個體可或可不具有可檢測之疾病或疾病症狀，且可在本文所述之治療方法之前已展示或可未展示可檢測之疾病或疾病症狀。「處於風險」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、病症或病況之發生相關之可量測參數，如業內所已知。具有該等風險因素中之一或多者之個體發生特定疾病、病症或病況之機率高於不具該等風險因素中之一或多者之個體。

【0042】 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、病症或病況之進展速率、改善或減輕病理狀態及緩解或改良預後。舉例而言，若一或多種與特定疾病、病症或病況相關之症狀緩和或消除，則個體得到成功地「治療」。

【0043】 「*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例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。對於預防性使用而言，有益或期望結果包括例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。對於治療性使用而言，有益或期望結果包括例如以下之臨床結果：例如經由靶向、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、增加患病者之生活品質、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實現預防性或治療性治療之量。如在臨床背景下所理解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效量可或可不結合另一藥物、化合物或醫藥組合物來達成。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，且若結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。

【0044】　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，例如狗、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。

【0045】　如本文所用，與另一化合物或組合物「*結合*」投與包括同時投與及/或於不同時間投與。結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。

【0046】　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、由至少兩種完整抗體形成之多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現期望之生物活性即可。

【0047】　基礎 4 鏈抗體單元係由兩條相同輕(L)鏈及兩條相同重(H)鏈構成之異四聚體醣蛋白。V_H與 V_L配對一起形成單一抗原結合位點。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。

【0048】 基於其恆定結構域之胺基酸序列，可將來自任何脊椎動物物種之 L 鏈歸類為兩種明顯不同類型(稱為卡帕(「κ」)及拉姆達(「λ」))中之一者。端視其重鏈(CH)恆定結構域之胺基酸序列，可將免疫球蛋白歸類為不同類別或同型。存在五類免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，其重鏈分別定名為阿爾法(「α」)、德爾塔(「δ」)、伊普西龍(「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位結構及三維構形已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。

【0049】 「*天然抗體*」通常為約 150,000 道爾頓(dalton)之異四聚體醣蛋白，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界面。

【0050】 「*經分離*」抗體(例如本揭示案之經分離之抗 TREM2 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，經分離多肽不與來自其產生環境之所有其他污染性組分締合。來自其產生環境之污染性組分(例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

或治療用途之物質，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，將多肽純化(1) 至如藉由(例如) Lowry 方法所測定大於 95 重量%之抗體，且在一些實施例中，至大於 99 重量%；(2) 至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) 至藉由 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。由於抗體天然環境之至少一種組分不會存在，故經分離抗體包括在重組 T 細胞內之原位抗體。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。

【0051】 抗體(例如本揭示案之抗 TREM2 抗體)之「*可變區*」或「*可變結構域*」係指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。

【0052】 術語「*可變*」係指抗體(例如本揭示案之抗 TREM2 抗體)之間可變結構域之某些區段的序列差異極大之事實。V 結構域介導抗原結合且界定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 連結之主要採用 β 褶板構形之 FR 區，該等 HVR 形成連結且在一些情形下形成 β 褶板結構之一部分之環。每一鏈中之 HVR 藉由 FR 區保持緊密靠近，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，但展現各種效應物功能，例如抗體參與抗體依賴性細胞毒性。

【0053】 如本文所用之術語「*單株抗體*」係指自實質上同源抗體之群體獲得之抗體(例如本揭示案之單株抗 TREM2 抗體)，亦即，除可以少量存在之可能天

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簇(表位)之不同抗體之多株抗體製劑相比，每一單株抗體係針對抗原上之單一決定簇。除其特異性以外，單株抗體製劑之優勢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，根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術來製得，包括(例如)雜交瘤方法(例如，Kohler 及 Milstein.，*Nature*, 256:495-97 (1975)；Hongo 等人，*Hybridoma,* 14 (3):253-260 (1995)；Harlow 等人，*Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press，第 2 版 1988)；Hammerling 等人，*Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981))、重組 DNA 方法(例如，參見美國專利第 4,816,567 號)、噬菌體展示技術(例如，參見 Clackson 等人，*Nature*, 352:624-628 (1991)；Marks 等人，*J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992)；Sidhu 等人，*J. Mol. Biol.* 338(2):299-310 (2004)；Lee 等人，*J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004)；Fellouse，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-472 (2004)；及 Lee 等人，*J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004))、酵母呈遞技術(例如，參見 WO2009/036379A2；WO2010105256；WO2012009568，及 Xu 等人，*Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10):663-70 (2013)，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之動物中產生人類或人類樣抗體之技術(例如，參見 WO 1998/24893；WO 1996/34096；WO 1996/33735；WO 1991/10741；Jakobovits 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:2551 (1993)；Jakobovits 等人，*Nature* 362:255-258 (1993)；Bruggemann 等人，*Year in Immunol.* 7:33 (1993)；美國專利第 5,545,807 號；第 5,545,806 號；第 5,569,825 號；第 5,625,126 號；第 5,633,425 號；及第 5,661,016 號；Marks 等人，*Bio/Technology*

10:779-783 (1992)；Lonberg 等人，*Nature* 368:856-859 (1994)；Morrison, *Nature* 368:812-813 (1994)；Fishwild 等人，*Nature Biotechnol.* 14:845-851 (1996)；Neuberger，*Nature Biotechnol.* 14:826 (1996)；及 Lonberg 及 Huszar，*Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93 (1995))。

【0054】 術語「*全長抗體*」、「*完整抗體*」或「*全抗體*」可互換使用，其係指與抗體片段相對之呈其實質上完整形式之抗體(例如本揭示案之抗 TREM2 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)或其胺基酸序列變體。在一些情形下，完整抗體可具有一或多種效應物功能。

【0055】 「*抗體片段*」包含完整抗體之一部分，較佳完整抗體之抗原結合區及/或可變區。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 5,641,870，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。

【0056】 抗體(例如本揭示案之抗 TREM2 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)及殘餘「*Fc*」片段，其命名反映容易結晶之能力。Fab 片段係由整個 L 鏈以及 H 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。Fab'-SH 係本文針對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。

【0057】 Fc片段包含藉由二硫鍵保持在一起之兩條H鏈之羧基末端部分。抗體之效應物功能係由Fc區中之序列確定，該區亦為藉由某些細胞類型上發現之Fc受體(FcR)識別。

【0058】 「*Fv*」係含有完全抗原識別及結合位點之最小抗體片段。此片段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)亦具有識別且結合抗原之能力，但其親和力低於完整結合位點。

【0059】 亦縮寫為「*sFv*」或「*scFv*」之「*單鏈Fv*」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。關於sFv之綜述，*參見* Plückthun，*The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第113卷，Rosenburg及Moore編輯，Springer-VerLAG-3, New York，第269-315頁(1994)。

【0060】 抗體(例如本揭示案之抗TREM2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之保留或具有經修飾FcR結合能力之F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。

【0061】 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V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。雙價抗體更詳細地闡述於(例如) EP 404,097；WO 93/11161；Hollinger等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:6444-48 (1993)

中。

【0062】　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相同或同源，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相同或同源之抗體(免疫球蛋白)(例如本揭示案之嵌合抗 TREM2 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(美國專利第 4,816,567 號；Morrison 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 81:6851-55 (1984))。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」之亞組使用。

【0063】　非人類(例如，鼠類)抗體之「*人類化*」形式(例如本揭示案之抗 TREM2 抗體之人類化形式)係含有最少量源自非人類免疫球蛋白之序列之嵌合抗體。在一個實施例中，人類化抗體係人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者之 HVR 之殘基係由來自非人類物種(例如小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物)之 HVR(供體抗體)之具有期望特異性、親和力及/或能力之殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之 FR 殘基由相應的非人類殘基置換。此外，人類化抗體可包含接受者抗體或供體抗體中不存在之殘基。可進行該等修飾以進一步改善抗體性能，例如結合親和力。通常，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超變環對應於非人類免疫球蛋白序列之彼等超變環，且全部或實質上全部之 FR 區為人類免疫球蛋白序列之彼等 FR 區，但 FR 區可包括改良抗體性能(例如結合親和力、異構化、免疫原性及諸如此類)之一或多個個別 FR 殘基取代。FR 中之該等胺基酸取代之數量通常在 H 鏈中不超過 6，且在 L 鏈中不超過 3。人類化抗體視情況將亦包含免疫球蛋白恆定區(Fc) (通常為人類免疫球蛋白恆定區)之至少一部分。關於其他細節，參

見(例如) Jones 等人，*Nature* 321:522-525(1986)；Riechmann 等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；及 Presta，*Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)。*亦參見*(例如) Vaswani 及 Hamilton，*Ann. Allergy, Asthma & Immunol.*1:105-115 (1998)；Harris，*Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995)；Hurle 及 Gross，*Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994)；及美國專利第 6,982,321 號及第 7,087,409 號。

【0064】 「*人類抗體*」係具有對應於由人類產生之抗體(例如本揭示案之抗 TREM2 抗體)之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技術中之任一者製備的抗體。此人類抗體之定義明確排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。人類抗體可使用業內已知之各種技術(包括噬菌體展示庫)來產生。Hoogenboom 及 Winter，*J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991)；Marks 等人，*J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991)。闡述於以下文獻中之方法亦可用於製備人類單株抗體：Cole 等人，*Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss，第 77 頁(1985)；Boerner 等人，*J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991)。*亦參見* van Dijk 及 van de Winkel，*Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74 (2001)。人類抗體可藉由向轉基因動物投與抗原來製備，該等動物已經修飾從而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 xenomice (關於 XENOMOUSE™ 技術，*參見*(例如)美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號)。關於經由人類 B 細胞雜交瘤技術所產生之人類抗體，*亦參見*(例如) Li 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)。或者，人類抗體亦可藉由採用酵母庫及如(例如) WO2009/036379A2；WO2010105256；WO2012009568；及 Xu 等人，*Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10):663-70 (2013)中所揭示之方法來製備。

【0065】 術語「*超變區*」、「*HVR*」或「*HV*」在本文中使用時係指抗體可變結構域(例如本揭示案之抗 TREM2 抗體之可變結構域)之在序列上超變及/或形成結構上界定環之區。通常，抗體包含 6 個 HVR；3 個在 VH 中(H1、H2、H3)，

且 3 個在 VL 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。例如，參見 Xu 等人，*Immunity* 13:37-45 (2000)；Johnson 及 Wu，*Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo 編輯，Human Press, Totowa, NJ, 2003))。實際上，僅由重鏈組成之天然駱駝科動物抗體在不存在輕鏈下具有功能性且穩定。例如，參見 Hamers-Casterman 等人，*Nature* 363:446-448 (1993)及 Sheriff 等人，*Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996)。

[0066] 本文使用且涵蓋許多 HVR 之描述。在一典實施例中，HVR 可係基於序列可變性之 Kabat 互補決定區(CDR)且使用最為廣泛(Kabat 等人，上文文獻)。在一典實施例中，HVR 可係 Chothia CDR。而 Chothia 係指結構環之位置(Chothia 及 Lesk，*J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))。在一典實施例中，HVR 可係 AbM HVR。AbM HVR 表示 Kabat CDR 與 Chothia 結構環之間的折衷，且用於 Oxford Molecular 之 AbM 抗體建模軟體中。在一典實施例中，HVR 可係「contact」HVR。「contact」HVR 係基於對可獲得之複雜晶體結構之分析。來自該等 HVR 中每一者之殘基係如下所述。

環	Kabat	AbM	Chothia	Contact	
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	

[0067] HVR 可包含如下「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。

【0068】 「*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。

【0069】 片語「*如 Kabat 中之可變結構域殘基編號*」或「*如 Kabat 中之胺基酸位置編號*」及其變化形式係指用於 Kabat 等人(上文文獻)中之所彙編抗體之重鏈可變結構域或輕鏈可變結構域之編號系統。使用此編號系統，實際線性胺基酸序列可含有較少或額外之對應於可變結構域之 FR 或 HVR 之縮短或插入之胺基酸。舉例而言，重鏈可變結構域可包括在 H2 之殘基 52 後之單胺基酸插入(根據 Kabat 之殘基 52a)及重鏈 FR 殘基 82 後之插入殘基(例如，根據 Kabat 之殘基 82a、82b 及 82c 等)。可藉由將抗體序列之同源區與「標準」Kabat 編號序列比對來確定給定抗體殘基之 Kabat 編號。

【0070】 Kabat 編號系統通常在提及可變結構域中之殘基(大約輕鏈之殘基 1-107 及重鏈之殘基 1-113)時使用(例如，Kabat 等人，Sequences of Immunological Interest. 第 5 版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。「EU 或 Kabat 編號系統」或「EU 索引」通常在提及免疫球蛋白重鏈恆定區中之殘基時使用(例如，Kabat 等人，上文文獻中所報導之 EU 索引)。「如 Kabat 中之 EU 索引」係指人類 IgG1 EU 抗體之殘基編號。對抗體可變結構域中之殘基編號之提及意指 Kabat 編號系統之殘基編號。對抗體恆定結構域中之殘基編號之提及意指 EU 或 Kabat 編號系統之殘基編號(例如，*參見*美國專利公開案第 2010-280227 號)。

【0071】 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共有框架之 VL 或 VH 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共有框架之接受體人類框架可包含其相同胺基酸序列，或其可含有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係 71A、73T 及/或 78A。在一個實施例中，VL 接受體人類框架之序列與 VL 人類免疫球蛋白框架序列或人類共有框架序列一致。

【0072】 「*人類共有框架*」係代表在人類免疫球蛋白 VL 或 VH 框架序列之選擇中最常出現之胺基酸殘基之框架。通常，人類免疫球蛋白 VL 或 VH 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 VL 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 VH 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。

【0073】 在(例如)本揭示案之抗 TREM2 抗體之指定位置處之「*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」指定殘基插入意指在其一至兩個殘基內插入。插入可係至指定殘基之 N 末端或 C 端。本文之較佳胺基酸修飾係取代。

【0074】 「*親和力成熟*」抗體(例如本揭示案之親和力成熟之抗 TREM2 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標抗原具有奈莫耳級級或甚至皮莫耳級親和力。親和力成熟抗體係藉由業內已知之程序來產生。舉例而言，Marks 等人，*Bio/Technology* 10:779-783 (1992)闡述藉由 VH 及 VL 結構域改組(shuffling)之親和力成熟。HVR 及/或框架殘基之隨機誘變闡述於(例如)以下文獻中：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)。

【0075】 如本文所用，術語「*特異性識別*」或「*特異性結合*」係指可量測且可再現之相互作用，例如靶標與抗體之間(例如抗 TREM2 抗體與 TREM2 之間)之吸引或結合，其決定在異源性分子群體(包括生物分子)存在下靶標之存在。舉例而言，特異性或優先結合至靶標或表位之抗體(例如本揭示案之抗 TREM2 抗體)係與其結合至其他靶標或靶標之其他表位相比以更大親和力、親合力更容易地及/或以更長持續時間結合此靶標或表位之抗體。藉由閱讀此定義亦應理解，例如，特異性或優先結合至第一靶標之抗體(或部分)可或可不特異性或優先結合至第二靶標。因此，「*特異性結合*」或「*優先結合*」不一定需要(但其可包括)排他性結合。特異性結合至靶標之抗體可具有至少約 $10^3\ M^{-1}$ 或 $10^4\ M^{-1}$、有時約 $10^5\ M^{-1}$ 或 $10^6\ M^{-1}$、在其他情況下約 $10^6\ M^{-1}$ 或 $10^7\ M^{-1}$、約 $10^8\ M^{-1}$ 至 $10^9\ M^{-1}$ 或約 $10^{10}\ M^{-1}$ 至 $10^{11}\ M^{-1}$ 或更高之締合常數。可使用多種免疫分析格式來選擇與特定蛋白質特異性免疫反應之抗體。舉例而言，通常使用固相 ELISA 免疫分析來選擇與蛋白質特異性免疫反應之單株抗體。關於對用於測定特異性免疫反應性之免疫分析格式及條件之說明*參見*(例如) Harlow 及 Lane (1988)，Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New York。

【0076】 如本文所用，TREM2 蛋白與第二蛋白質之間之「*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蛋白質之間之相互作用時，該抗體「抑制該兩種蛋白質之間之相互作用」。當本揭示案之抗體或其片段結合至兩種蛋白質中之一者時，該抗體或其片段「抑制該兩種蛋白質之間之相互作用」。

【0077】 「*激動劑*」抗體或「*活化*」抗體係在該抗體結合抗原後誘導(例如，增加)該抗原之一或多種活性或功能之抗體。

【0078】 「*拮抗劑*」抗體或「*阻斷*」抗體係在該抗體結合抗原後降低或消除(例如，減少)該抗原結合至一或多種配體及/或在該抗體結合抗原後降低或消除(例如，減少)該抗原之一或多種活性或功能之抗體。在一些實施例中，拮抗劑抗體或阻斷抗體實質上或完全抑制抗原結合至一或多種配體及/或抗原之一或多種活性或功能。

【0079】 抗體「*效應物功能*」係指彼等可歸因於抗體 Fc 區(天然序列 Fc 區或胺基酸序列變體 Fc 區)之生物學活性，且隨抗體同型而有所變化。

【0080】 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 區及變體 Fc 區。儘管免疫球蛋白重鏈之 Fc 區之邊界可有所變化，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 或 Kabat 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改造編碼抗體重鏈之核酸去除。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有 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。

【0081】 「*天然序列 Fc 區*」包含與自然界中發現之 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 區以及其天然變體。

【0082】 「*變體 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。

【0083】 「*Fc 受體*」或「*FcR*」闡述結合至抗體之 Fc 區之受體。較佳 FcR 係天然序列人類 FcR。此外，較佳 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之類似胺基酸序列。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序(「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序(「ITIM」)。(例如，*參見* M. Daëron，*Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997))。FcR 綜述於 Ravetch 及 Kinet，*Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991)；Capel 等人，*Immunomethods* 4:25-34 (1994)；及 de Haas 等人，*J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)中。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。

【0084】 可在(例如)表現人類 FcRn 之轉基因小鼠或經轉染人類細胞系中或在投與具有變體 Fc 區之多肽之靈長類動物中分析人類 FcRn 高親和力結合多肽與 FcRn 之活體內結合及血清半衰期。WO 2004/42072 (Presta)闡述具有經改良或減少之與 FcR 結合之抗體變體。*亦參見*(例如) Shields 等人，*J. Biol. Chem.* 9(2):6591-6604 (2001)。

【0085】 如本文所用，關於肽、多肽或抗體序列之「*胺基酸序列同一性百分比(%)*」及「*同源性*」係指在比對序列且引入空位(若需要)以達成最大序列同一性百分比後，且不將任何保守取代視為序列同一性之一部分之情況下，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

定胺基酸序列同一性百分比之目的，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，例如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 MEGALIGN™ (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可測定用於量測比對之適當參數，包括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。

【0086】 編碼抗體(例如本揭示案之抗 TREM2 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且分離之核酸分子。較佳地，經分離核酸不與與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天然存在於細胞中之編碼本文多肽及抗體之核酸。

【0087】 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」，其係指其他 DNA 區段可連接至其中之環形雙鏈 DNA。另一類載體為噬菌體載體。另一類載體為病毒載體，其中其他 DNA 區段可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的表現。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。

【0088】 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。多核苷酸可包含經修飾之核苷酸，例如甲基化核苷酸及其類似物。若存在，則可在聚合物之組裝之前或之後賦予對核苷酸

結構之修飾。非核苷酸組分可中斷核苷酸之序列。多核苷酸可包含在合成之後進行之一或多種修飾，例如偶聯至標記。其他類型之修飾包括(例如)「帽子」、用類似物取代天然核苷酸中之一或多者、核苷酸間修飾，例如具有不帶電連接(例如，膦酸甲基酯、磷酸三酯、胺基磷酸酯、胺基甲酸酯等)及具有帶電連接(例如，硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)之彼等修飾、含有側接部分(例如，蛋白質(例如，核酸酶、毒素、抗體、信號肽、聚-L-離胺酸等)之彼等修飾、具有嵌入劑(例如，吖啶、補骨脂素等)之彼等修飾、含有螯合劑(例如，金屬、放射性金屬、硼、氧化金屬等)之彼等修飾、含有烷基化劑之彼等修飾、具有經修飾連接(例如，α變旋異構核酸等)之彼等修飾以及多核苷酸之未經修飾形式。此外，通常存在於糖中之羥基中之任一者均可由(例如)膦酸酯基團、磷酸酯基團置換，由標準保護基團保護，或經活化以製備與額外核苷酸之額外連接，或可偶聯至固體或半固體載體。5'及 3'末端 OH 可經胺或 1 至 20 個碳原子之有機封端基團部分磷酸化或取代。其他羥基亦可衍生化成標準保護基團。多核苷酸亦可含有業內通常已知之核糖或去氧核糖糖之類似形式，包括(例如) 2'-O-甲基-、2'-O-烯丙基、2'-氟-或2'-疊氮基-核糖、碳環糖類似物、α-變旋異構糖、差向異構糖(例如阿拉伯糖、木糖或來蘇糖(lyxose))、吡喃糖糖、呋喃糖糖、景天庚酮糖(sedoheptulose)、非環類似物及鹼性核苷類似物(例如甲基核糖苷)。一或多個磷酸二酯連接可由替代連接基團置換。該等替代連接基團包括(但不限於)以下實施例：其中磷酸酯由P(O)S(「硫代酯」)、P(S)S (「二硫代酯」)、(O)NR2 (「醯胺化物」)、P(O)R、P(O)OR'、CO 或 CH2 (「甲乙縮醛」)置換，其中每一 R 或 R'獨立地係 H 或視情況含有醚(-O-)連接之經取代或未經取代之烷基(1-20 個 C)、芳基、烯基、環烷基、環烯基或芳烷基(araldyl)。並非多核苷酸中之所有連接均需要相同。前述說明適於本文中所提及之所有多核苷酸，包括 RNA 及 DNA。

【0089】　「*宿主細胞*」包括可為或已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初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發明之多核苷酸轉染之細胞。

【0090】 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。通常，生理學上可接受之載劑係 pH 緩衝水溶液。生理學上可接受之載劑之實例包括緩衝劑，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸；低分子量(小於約 10 個殘基)多肽；蛋白質，例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，例如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天門冬醯胺、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，例如 EDTA；糖醇，例如甘露醇或山梨醇；成鹽相對離子，例如鈉；及/或非離子型表面活性劑，例如 TWEEN™、聚乙二醇(PEG)及 PLURONICS™。

【0091】 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。

【0092】 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使用，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，例如莫耳量，且包括為熟習此項技術者已知之其等效物等。

【0093】 應理解，本文所述之本揭示案之態樣及實施例包括「包含」態樣及實施例、「由態樣及實施例組成」及「基本上由態樣及實施例組成」。

概述

【0094】 本揭示案係關於具有改良之親和力及功能特性之抗 TREM2 抗體(例如，單株抗體)；製備及使用此等抗體之方法；含有此等抗體之醫藥組合物；編

碼此等抗體之核酸；及含有編碼此等抗體之核酸之宿主細胞。

【0095】 因此，本揭示案之某些態樣至少部分地基於以下抗 TREM2 抗體之鑑別：能夠以高親和力結合至人類及食蟹猴 TREM2 二者(例如，*參見*實例 2 及實例 6)；能夠以高親和力結合至原代人類免疫細胞(例如，*參見*實例 1 至實例 3)；具有改良之在活體外及活體內聚集且使 TREM2 信號傳導活化之能力(例如，*參見*實例 3、實例 7 及實例 11)；及具有改良之使活體外免疫細胞存活增加之能力(例如，*參見*實例 3 及實例 9)。有利地，本揭示案之抗 TREM2 抗體顯示具有改良之活體內半衰期且能夠降低活體外及活體內可溶性 TREM2 之血漿含量(例如，*參見*實例 4、實例 8 及實例 10)。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體誘導、增加或以其他方式增強本揭示案之一或多種 TREM2 活性。在一些實施例中，與具有抗體 AL2p-h50 或 AL2p-h77 之重鏈可變區及輕鏈可變區之抗 TREM2 抗體相比，本揭示案之抗 TREM2 抗體具有該等改良親和力及功能特性中之一或多者。此外，基於實例 2 至實例 11 中所述之結果，本揭示案之親和力成熟之抗 TREM2 抗體之功能特性將不能自其對 TREM2 改良之親和力預測。

【0096】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體具有對 TREM2 之高親和力，展現以下功能性質：以可溶性及以板結合形式二者提昇 TREM2 信號傳導之能力；促進原代人類巨噬細胞及原代人類樹突細胞存活之能力；降低活體外*由*原代人類骨髓細胞及活體內產生可溶性 TREM2 (sTREM2)之能力；且具有相對較低之多特異性反應性(PSR)，其係非特異性結合之量度。如本文所揭示，親和力成熟可產生具有增加之結合親和力及增加之 PSR (亦即，相對較高之非特異性結合)二者之抗 TREM2 抗體變體。雖然本揭示案之某些抗體(例如 AL2p-31 及 AL2p-60)較其他親和力成熟抗體變體具有較高之結合親和力及較佳之功能性質，但該等抗體亦展現高 PSR 且具有與細胞之高背景結合程度(例如，*參見*實例 12)。令人驚訝地，與其他高親和力抗體變體(例如 AL2p-31 及 AL2p-60)相比，抗體

AL2p-58 及 AL2p-47 展現高結合親和力及相對較低之 PSR 二者，同時亦具有以可溶性及以板結合形式二者提昇 TREM2 信號傳導、促進原代人類巨噬細胞及原代人類樹突細胞之存活；及降低活體外由原代人類骨髓細胞及活體內產生可溶性 TREM2 (sTREM2)之能力(例如，*參見*實例 2 至實例 12)。基於該等結果，出乎意料地，抗體 AL2p-58 及 AL2p-47 展現與 TREM2 之高親和力及良好功能性質而不顯示任何顯著之 PSR 或與細胞之背景結合。

【0097】 實例 9 中之結果亦令人驚訝地顯示，本揭示案之親和力成熟之抗 TREM2 抗體(例如 AL2p-58 及 AL2p-47)誘導原代人類巨噬細胞及樹突細胞之細胞活力增加數百倍(例如，*參見*表 14 及圖 8A 及圖 8B)。此功能性質令人驚訝，此乃因與親代小鼠抗 TREM2 抗體 AL2p 相比，親和力成熟之抗 TREM2 抗體(例如 AL2p-58 及 AL2p-47)對結合至人類 TREM2-Fc 之親和力(K_D)僅展現大約 10 倍之改良(例如，*參見*表 1 及 8)，但在其促進細胞活力之能力方面卻具有數百倍之增加。另外，令人驚訝的是，具有與 AL2p-58 及 AL2p-47 大致相似結合親和力之抗體 AL2p-37 具有較 AL2p-58 及 AL2p-47 相對更低之促進細胞活力之功效。

TREM2 蛋白

【0098】 在一個態樣中，本揭示案提供結合至本揭示案之 TREM2 蛋白之抗體，其具有改良之親和力且在結合至細胞中表現之 TREM2 蛋白後誘導一或多種 TREM2 活性及/或增強一或多種 TREM2 活性。

【0099】 本揭示案之 TREM2 蛋白包括(但不限於)人類 TREM2 蛋白(Uniprot 登錄號 Q9NZC2；SEQ ID NO: 1)及非人類哺乳動物 TREM2 蛋白，例如小鼠 TREM2 蛋白(Uniprot 登錄號 Q99NH8；SEQ ID NO: 2)、大鼠 TREM2 蛋白(Uniprot 登錄號 D3ZZ89；SEQ ID NO: 3)、恆河猴(Rhesus monkey) TREM2 蛋白(Uniprot 登錄號 F6QVF2；SEQ ID NO: 4)、食蟹猴 TREM2 蛋白(NCBI 登錄號 XP_015304909.1；SEQ ID NO: 5)、馬 TREM2 蛋白(Uniprot 登錄號 F7D6L0；SEQ

ID NO: 6)、豬 TREM2 蛋白(Uniprot 登錄號 H2EZZ3；SEQ ID NO: 7)及狗 TREM2 蛋白(Uniprot 登錄號 E2RP46；SEQ ID NO: 8)。如本文所用，「TREM2 蛋白」係指野生型序列及天然變體序列二者。

【0100】 骨髓細胞-2 上表現之觸發受體(TREM2)不同地稱為 TREM-2、TREM2a、TREM2b、TREM2c、骨髓細胞-2a 上表現之觸發受體及單核球-2 上表現之觸發受體。TREM2 係 230 個胺基酸之膜蛋白。TREM2 係主要在骨髓系細胞上表現之免疫球蛋白樣受體，該等細胞包括(但不限於)巨噬細胞、樹突細胞、單核球、皮膚之朗格漢斯細胞(Langerhans cell)、庫佛氏細胞(Kupffer cell)、破骨細胞及小神經膠質細胞。在一些實施例中，TREM2 與 DAP12 一起形成受體信號傳導複合物。在一些實施例中，TREM2 磷酸化且經由 DAP12 (ITAM 結構域轉接蛋白)進行信號傳導。在一些實施例中，TREM2 信號傳導導致 PI3K 或其他細胞內信號之下游活化。在骨髓細胞上，類鐸受體(TLR)信號對於 TREM2 活性之活化係重要的，例如，在感染反應之背景下。TLR 在病理性發炎性反應中亦起關鍵作用，例如，巨噬細胞及樹突細胞上表現之 TLR。

【0101】 在一些實施例中，人類 TREM2 胺基酸序列之實例如下文 SEQ ID NO: 1 所示：

```
          10         20         30         40         50         60
MEPLRLLILL FVTELSGAHN TTVFQGVAGQ SLQVSCPYDS MKHWGRRKAW CRQLGEKGPC

          70         80         90        100        110        120
QRVVSTHNLW LLSFLRRWNG STAITDDTLG GTLTITLRNL QPHDAGLYQC QSLHGSEADT

         130        140        150        160        170        180
LRKVLVEVLA DPLDHRDAGD LWFPGESESF EDAHVEHSIS RSLLEGEIPF PPTSILLLLA

         190        200        210        220        230
CIFLIKILAA SALWAAAWHG QKPGTHPPSE LDCGHDPGYQ LQTLPGLRDT
```

【0102】 在一些實施例中，該人類 TREM2 係包括信號肽之前蛋白。在一些實施例中，該人類 TREM2 係成熟蛋白質。在一些實施例中，成熟 TREM2 蛋白不包括信號肽。在一些實施例中，成熟 TREM2 蛋白表現於細胞上。在一些實施例

中，TREM2 含有位於人類 TREM2 (SEQ ID NO: 1)之胺基酸殘基 1-18 處之信號肽；位於人類 TREM2 (SEQ ID NO: 1)之胺基酸殘基 29-112 處之細胞外免疫球蛋白樣可變型(IgV)結構域；位於人類 TREM2 (SEQ ID NO: 1)之胺基酸殘基 113-174 處之額外細胞外序列；位於人類 TREM2 (SEQ ID NO: 1)之胺基酸殘基 175-195 處之跨膜結構域；及位於人類 TREM2 (SEQ ID NO: 1)之胺基酸殘基 196-230 處之細胞內結構域。

【0103】 人類 TREM2 之跨膜結構域含有在胺基酸殘基 186 處之離胺酸，其可與 DAP12 中之天冬胺酸相互作用，DAP12 係轉導來自 TREM2、TREM1 及其他相關 IgV 家族成員之信號傳導之關鍵轉接蛋白。

【0104】 人類 TREM2 之同系物包括(但不限於)天然殺手(NK)細胞受體 NK-p44 (NCTR2)、聚合免疫球蛋白受體(pIgR)、CD300E、CD300A、CD300C 及 TREML1/TLT1。在一些實施例中，NCTR2 與 IgV 結構域內之 TREM2 具有相似性。

抗 TREM2 抗體

【0105】 本揭示案之某些態樣係關於以改良之親和力特異性結合至 TREM2 之抗體(例如，單株抗體)。在一些實施例中，本揭示案之抗體結合成熟 TREM2 蛋白。在一些實施例中，本揭示案之抗體結合成熟 TREM2 蛋白，其中該成熟 TREM2 蛋白表現於細胞上。在一些實施例中，本揭示案之抗體結合表現於一或多種選自以下之人類細胞上之 TREM2 蛋白：人類樹突細胞、人類巨噬細胞、人類單核球、人類破骨細胞、人類皮膚之朗格漢斯細胞、人類庫佛氏細胞、人類小神經膠質細胞及其任何組合。

【0106】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至 TREM2 蛋白而不與一或多種 TREM2 配體競爭與 TREM2 蛋白之結合、抑制其與 TREM2 蛋白之結合或以其他方式阻斷其與 TREM2 蛋白之結合。適宜 TREM2 配體之實例包

括(但不限於)大腸桿菌(*E. coli*)細胞表現之 TREM2 配體、凋亡細胞、核酸、陰離子脂質、APOE、APOE2、APOE3、APOE4、陰離子 APOE、陰離子 APOE2、陰離子 APOE3、陰離子 APOE4、脂質化 APOE、脂質化 APOE2、脂質化 APOE3、脂質化 APOE4、兩性離子脂質、帶負電之磷脂質、磷脂醯絲胺酸、硫脂、磷酯醯膽鹼、鞘磷脂、膜磷脂質、脂質化蛋白質、蛋白脂質、脂質化肽及脂質化類澱粉 β 肽。因此，在某些實施例中，該一或多種 TREM2 配體包含大腸桿菌細胞、凋亡細胞、核酸、陰離子脂質、兩性離子脂質、帶負電之磷脂質、磷脂醯絲胺酸(PS)、硫脂、磷酯醯膽鹼、鞘磷脂(SM)、磷脂質、脂質化蛋白質、蛋白脂質、脂質化肽及脂質化類澱粉 β 肽。

【0107】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體不抑制一或多種先天免疫細胞之生長。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體以較選自以下之抗 TREM2 抗體高 5 倍至高 100 倍之親和力結合至一或多種原代免疫細胞：包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈可變區且包含含有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；及包含含有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體以較選自以下之抗 TREM2 抗體高至少 5 倍、高至少 6 倍、高至少 7 倍、高至少 8 倍、高至少 9 倍、高至少 10 倍、高至少 11 倍、高至少 12 倍、高至少 13 倍、高至少 14 倍、高至少 15 倍、高至少 16 倍、高至少 17 倍、高至少 18 倍、高至少 19 倍、高至少 20 倍、高至少 21 倍、高至少 22 倍、高至少 23 倍、高至少 24 倍、高至少 25 倍、高至少 26 倍、高至少 27 倍、高至少 28 倍、高至少 29 倍、高至少 30 倍、高至少 35 倍、高至少 40 倍、高至少 45 倍、高至少 50 倍之親和力結合至一或多種原代免疫細胞：包含含有 SEQ ID NO: 27

之胺基酸序列之重鏈可變區且包含含有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；及包含含有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至一或多種原代免疫細胞，其平均螢光強度(MFI)在 100 至 1500 範圍內或大於 1500。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至一或多種原代免疫細胞，其平均螢光強度(MFI)為至少 100、至少 110、至少 120、至少 130、至少 140、至少 141、至少 150、至少 152、至少 155、至少 159、至少 160、至少 170、至少 180、至少 187、至少 190、至少 194、至少 195、至少 200、至少 210、至少 220、至少 224、至少 230、至少 235、至少 240、至少 250、至少 260、至少 262、至少 270、至少 280、至少 288、至少 290、至少 296、至少 300、至少 310、至少 318、至少 320、至少 322、至少 327、至少 330、至少 340、至少 350、至少 360、至少 370、至少 372、至少 380、至少 390、至少 400、至少 408、至少 410、至少 413、至少 420、至少 430、至少 440、至少 450、至少 460、至少 470、至少 480、至少 490、至少 499、至少 500、至少 510、至少 520、至少 530、至少 534、至少 540、至少 547、至少 550、至少 560、至少 570、至少 580、至少 590、至少 600、至少 610、至少 620、至少 630、至少 640、至少 650、至少 660、至少 662、至少 670、至少 680、至少 690、至少 700、至少 710、至少 720、至少 730、至少 740、至少 750、至少 760、至少 770、至少 780、至少 790、至少 800、至少 810、至少 820、至少 830、至少 840、至少 850、至少 860、至少 870、至少 880、至少 890、至少 900、至少 910、至少 920、至少 930、至少 940、至少 950、至少 960、至少 970、至少 980、至少 990、至少 1000、至少 1035、至少 1110、至少 1120、至少 1130、至少 1140、至少 1150、至少 1160、至少 1170、

至少 1180、至少 1190、至少 1200、至少 1210、至少 1220、至少 1230、至少 1240、至少 1250、至少 1260、至少 1270、至少 1280、至少 1290、至少 1300、至少 1310、至少 1320、至少 1330、至少 1340、至少 1350、至少 1360、至少 1370、至少 1380、至少 1390、至少 1400、至少 1410、至少 1420、至少 1430、至少 1440、至少 1450、至少 1460、至少 1467、至少 1470、至少 1480、至少 1490 或至少 1500。在一些實施例中，MFI 係在大約 25℃之溫度下測定。在一些實施例中，K_D 係使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體來測定。本文闡述製備及選擇與 TREM2 相互作用及/或特異性結合之抗體之方法。(例如，參見實例 1 及實例 2)。

【0108】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體以較選自以下之抗 TREM2 抗體大至少 0.5 倍、大至少 0.6 倍、大至少 0.7 倍、大至少 0.8 倍、大至少 0.9 倍、大至少 1 倍、大至少 2 倍、大至少 3 倍、大至少 4 倍、大至少 5 倍、大至少 6 倍、大至少 7 倍、大至少 8 倍、大至少 9 倍或大至少 10 倍之量聚集且使 TREM2 信號傳導活化：包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈可變區且包含含有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；及包含含有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體。

【0109】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體以約 1 倍於對照(FOC)至約 30 倍於對照(FOC)範圍內之量聚集且使 TREM2 信號傳導活化。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體以以下之量聚集且使 TREM2 信號傳導活化：至少 1 倍於對照(FOC)、至少 1.1 倍於對照(FOC)、至少 1.2 倍於對照(FOC)、至少 1.3 倍於對照(FOC)、至少 1.4 倍於對照(FOC)、至少 1.5 倍於對照(FOC)、至少 1.6 倍於對照(FOC)、至少 1.7 倍於對照(FOC)、至少 1.8 倍於對照(FOC)、至

少 1.9 倍於對照(FOC)、至少 2 倍於對照(FOC)、至少 2.1 倍於對照(FOC)、至少 2.2 倍於對照(FOC)、至少 2.3 倍於對照(FOC)、至少 2.4 倍於對照(FOC)、至少 2.5 倍於對照(FOC)、至少 2.6 倍於對照(FOC)、至少 2.7 倍於對照(FOC)、至少 2.8 倍於對照(FOC)、至少 2.9 倍於對照(FOC)、3 倍於對照(FOC)、至少 3.1 倍於對照(FOC)、至少 3.2 倍於對照(FOC)、至少 3.3 倍於對照(FOC)、至少 3.4 倍於對照(FOC)、至少 3.5 倍於對照(FOC)、至少 3.6 倍於對照(FOC)、至少 3.7 倍於對照(FOC)、至少 3.8 倍於對照(FOC)、至少 3.9 倍於對照(FOC)、4 倍於對照(FOC)、至少 4.1 倍於對照(FOC)、至少 4.2 倍於對照(FOC)、至少 4.3 倍於對照(FOC)、至少 4.4 倍於對照(FOC)、至少 4.5 倍於對照(FOC)、至少 4.6 倍於對照(FOC)、至少 4.7 倍於對照(FOC)、至少 4.8 倍於對照(FOC)、至少 4.9 倍於對照(FOC)、5 倍於對照(FOC)、至少 5.1 倍於對照(FOC)、至少 5.2 倍於對照(FOC)、至少 5.3 倍於對照(FOC)、至少 5.4 倍於對照(FOC)、至少 5.5 倍於對照(FOC)、至少 5.6 倍於對照(FOC)、至少 5.7 倍於對照(FOC)、至少 5.8 倍於對照(FOC)、至少 5.9 倍於對照(FOC)、6 倍於對照(FOC)、至少 6.1 倍於對照(FOC)、至少 6.2 倍於對照(FOC)、至少 6.3 倍於對照(FOC)、至少 6.4 倍於對照(FOC)、至少 6.5 倍於對照(FOC)、至少 6.6 倍於對照(FOC)、至少 6.7 倍於對照(FOC)、至少 6.8 倍於對照(FOC)、至少 6.9 倍於對照(FOC)、7 倍於對照(FOC)、至少 7.1 倍於對照(FOC)、至少 7.2 倍於對照(FOC)、至少 7.3 倍於對照(FOC)、至少 7.4 倍於對照(FOC)、至少 7.5 倍於對照(FOC)、至少 7.6 倍於對照(FOC)、至少 7.7 倍於對照(FOC)、至少 7.8 倍於對照(FOC)、至少 7.9 倍於對照(FOC)、8 倍於對照(FOC)、至少 8.1 倍於對照(FOC)、至少 8.2 倍於對照(FOC)、至少 8.3 倍於對照(FOC)、至少 8.4 倍於對照(FOC)、至少 8.5 倍於對照(FOC)、至少 8.6 倍於對照(FOC)、至少 8.7 倍於對照(FOC)、至少 8.8 倍於對照(FOC)、至少 8.9 倍於對照(FOC)、9 倍於對照(FOC)、至少 9.1 倍於對照(FOC)、至少 9.2 倍於對照(FOC)、至少 9.3 倍於對

照(FOC)、至少 9.4 倍於對照(FOC)、至少 9.5 倍於對照(FOC)、至少 9.6 倍於對照(FOC)、至少 9.7 倍於對照(FOC)、至少 9.8 倍於對照(FOC)、至少 9.9 倍於對照(FOC)、至少 10 倍於對照(FOC)、至少 11 倍於對照(FOC)、至少 12 倍於對照(FOC)、至少 13 倍於對照(FOC)、至少 14 倍於對照(FOC)、至少 15 倍於對照(FOC)、至少 16 倍於對照(FOC)、至少 17 倍於對照(FOC)、至少 18 倍於對照(FOC)、至少 19 倍於對照(FOC)、至少 20 倍於對照(FOC)、至少 21 倍於對照(FOC)、至少 22 倍於對照(FOC)、至少 23 倍於對照(FOC)、至少 24 倍於對照(FOC)、至少 25 倍於對照(FOC)、至少 26 倍於對照(FOC)、至少 27 倍於對照(FOC)、至少 28 倍於對照(FOC)、至少 29 倍於對照(FOC)或至少 30 倍於對照(FOC)。在一些實施例中，聚集且使 TREM2 信號傳導活化係在 37°C下使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體來測定。本文闡述量測聚集且使 TREM2 信號傳導活化之方法(例如，參見實例 3)。

【0110】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體使活體外免疫細胞存活增加，其程度較選自以下之抗 TREM2 抗體高至少 1.5 倍、高至少 2 倍、高至少 3 倍、高至少 4 倍、高至少 5 倍、高至少 6 倍、高至少 7 倍、高至少 8 倍、高至少 9 倍、高至少 10 倍、高至少 11 倍、高至少 12 倍、高至少 13 倍、高至少 14 倍、高至少 15 倍、高至少 16 倍、高至少 17 倍、高至少 18 倍、高至少 19 倍、高至少 20 倍、高至少 21 倍、高至少 22 倍、高至少 23 倍、高至少 24 倍、高至少 25 倍、高至少 26 倍、高至少 27 倍、高至少 28 倍、高至少 29 倍、高至少 30 倍、高至少 35 倍、高至少 40 倍、高至少 45 倍、高至少 50 倍、高至少 55 倍、高至少 60 倍、高至少 65 倍、高至少 70 倍、高至少 75 倍、高至少 80 倍、高至少 85 倍、高至少 90 倍、高至少 95 倍或高至少 100 倍：包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈可變區且包含含有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及

含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；及包含含有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體。

【0111】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體使活體外免疫細胞存活增加之能力係藉由測定經本揭示案之抗 TREM2 抗體處理之培養中原代免疫細胞之生長曲線的曲線下面積(AUC)來量測。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體使活體外免疫細胞存活增加，其 AUC 係在約 200000 至約 1500000 範圍內。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體使活體外免疫細胞存活增加，其AUC為至少200000、至少210000、至少220000、至少230000、至少240000、至少250000、至少260000、至少270000、至少280000、至少290000、至少300000、至少310000、至少320000、至少330000、至少340000、至少350000、至少360000、至少370000、至少380000、至少390000、至少400000、至少410000、至少420000、至少430000、至少440000、至少450000、至少460000、至少470000、至少480000、至少490000、至少500000、至少510000、至少520000、至少530000、至少540000、至少550000、至少560000、至少570000、至少580000、至少590000、至少600000、至少610000、至少620000、至少630000, 至少640000、至少650000、至少660000、至少670000、至少680000、至少690000、至少700000、至少710000、至少720000、至少730000、至少740000、至少750000、至少760000、至少770000、至少780000、至少790000、至少800000、至少810000、至少820000、至少830000、至少840000、至少850000、至少860000、至少870000、至少880000、至少890000、至少900000、至少910000、至少920000、至少930000、至少940000、至少950000、至少960000、至少 970000、至少 980000、至少 990000、至少 1000000、至少 1010000、至少 1020000、至少 1030000、至少 1040000、至少 1050000、至少 1060000、至少 1070000、至少 1080000、至少 1090000、至少 1100000、至少 1110000、至少 1120000、至

少 1130000、至少 1140000、至少 1150000、至少 1160000、至少 1170000、至少 1180000、至少 1190000、至少 1200000、至少 1210000、至少 1220000、至少 1230000、至少 1240000、至少 1250000、至少 1260000、至少 1270000、至少 1280000、至少 1290000、至少 1300000、至少 1310000、至少 1320000、至少 1330000、至少 1340000、至少 1350000、至少 1360000、至少 1370000、至少 1380000、至少 1390000、至少 1400000、至少 1410000、至少 1420000、至少 1430000、至少 1440000、至少 1450000、至少 1460000、至少 1470000、至少 1480000、至少 1490000 或至少 1500000。在一些實施例中，活體外免疫細胞存活係在 4°C下使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體來量測。本文闡述量測活體外免疫細胞存活之方法(例如，參見實例 3)。

【0112】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體之活體內半衰期低於人類對照 IgG1 抗體。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體之活體內半衰期較選自以下之抗 TREM2 抗體低至少 1.5 倍、低至少 2 倍、低至少 3 倍、低至少 4 倍、低至少 5 倍、低至少 6 倍、低至少 7 倍、低至少 8 倍、低至少 9 倍、低至少 10 倍、低至少 11 倍、低至少 12 倍、低至少 13 倍、低至少 14 倍、低至少 15 倍、低至少 16 倍、低至少 17 倍、低至少 18 倍、低至少 19 倍、低至少 20 倍、低至少 21 倍、低至少 22 倍、低至少 23 倍、低至少 24 倍、低至少 25 倍、低至少 26 倍、低至少 27 倍、低至少 28 倍、低至少 29 倍、低至少 30 倍、低至少 35 倍、低至少 40 倍、低至少 45 倍、低至少 50 倍、低至少 55 倍、低至少 60 倍、低至少 65 倍、低至少 70 倍、低至少 75 倍、低至少 80 倍、低至少 85 倍、低至少 90 倍、低至少 95 倍或低至少 100 倍：包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈可變區且包含含有 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；及包含含有 SEQ ID

NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體。

【0113】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體之活體內半衰期係在約 0.1 天至約 10 天範圍內。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體之活體內半衰期為約 0.1 天、約 0.2 天、約 0.3 天、約 0.4 天、約 0.5 天、約 0.6 天、約 0.7 天、約 0.8 天、約 0.9 天、約 1 天、約 1.1 天、約 1.2 天、約 1.3 天、約 1.4 天、約 1.5 天、約 1.6 天、約 1.7 天、約 1.8 天、約 1.9 天、約 2 天、約 2.1 天、約 2.2 天、約 2.3 天、約 2.4 天、約 2.5 天、約 2.6 天、約 2.7 天、約 2.8 天、約 2.9 天、約 3 天、約 3.1 天、約 3.2 天、約 3.3 天、約 3.4 天、約 3.5 天、約 3.6 天、約 3.7 天、約 3.8 天、約 3.9 天、約 4 天、約 4.1 天、約 4.2 天、約 4.3 天、約 4.4 天、約 4.5 天、約 4.6 天、約 4.7 天、約 4.8 天、約 4.9 天、約 5 天、約 5.1 天、約 5.2 天、約 5.3 天、約 5.4 天、約 5.5 天、約 5.6 天、約 5.7 天、約 5.8 天、約 5.9 天、約 6 天、約 6.1 天、約 6.2 天、約 6.3 天、約 6.4 天、約 6.5 天、約 6.6 天、約 6.7 天、約 6.8 天、約 6.9 天、約 7 天、約 7.1 天、約 7.2 天、約 7.3 天、約 7.4 天、約 7.5 天、約 7.6 天、約 7.7 天、約 7.8 天、約 7.9 天、約 8 天、約 8.1 天、約 8.2 天、約 8.3 天、約 8.4 天、約 8.5 天、約 8.6 天、約 8.7 天、約 8.8 天、約 8.9 天、約 9 天、約 9.1 天、約 9.2 天、約 9.3 天、約 9.4 天、約 9.5 天、約 9.6 天、約 9.7 天、約 9.8 天、約 9.9 天或約 10 天。在一些實施例中，活體內半衰期係使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體來量測。本文闡述量測活體內半衰期之方法(例如，參見實例 4)。

【0114】 本揭示案之抗 TREM2 抗體通常以高親和力結合至細胞上表現之一或多種 TREM2 蛋白。舉例而言，認為 TREM2 受體需要在細胞表面上聚集以轉導信號。因此，激動劑抗體可具有獨特特徵以刺激(例如) TREM2 受體。舉例而言，其可具有與受體活化相容之正確表位特異性，以及誘導或保留細胞表面上

受體聚集之能力。另外，本揭示案之抗 TREM2 抗體可展示結合 TREM2 而不阻斷一或多種 TREM2 配體之同時結合之能力。本揭示案之抗 TREM2 抗體可進一步展示與一或多種 TREM2 配體之加性及/或協同功能相互作用。因此，在一些實施例中，在與本揭示案之抗 TREM2 抗體及本揭示案之一或多種 TREM2 配體之組合結合時，TREM2 之最大活性可大於(例如，增強)在暴露於飽和濃度之單獨配體或飽和濃度之單獨抗體時 TREM2 之最大活性。另外，TREM2 在給定濃度之 TREM2 配體下之活性可在抗體存在下更大(例如，增強)。因此，在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體與一或多種 TREM2 配體具有加性效應以在與 TREM2 蛋白結合時增強一或多種 TREM2 活性。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體與一或多種 TREM2 配體協同增強一或多種 TREM2 活性。在一些實施例中，與不存在抗體下一或多種 TREM2 配體誘導一或多種 TREM2 活性之功效相比，本揭示案之抗 TREM2 抗體增加一或多種 TREM2 配體誘導一或多種 TREM2 活性之功效。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體在不存在 TREM2 之細胞表面聚集下增強一或多種 TREM2 活性。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體藉由誘導或保留 TREM2 之細胞表面聚集來增強一或多種 TREM2 活性。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體藉由一或多種免疫細胞上表現之一或多種 Fc-γ 受體聚集，該(等)免疫細胞包括(但不限於) B 細胞及小神經膠質細胞。在一些實施例中，在原代細胞上或細胞系上量測由一或多種 TREM2 配體與 TREM2 蛋白結合誘導之一或多種 TREM2 活性之增強，該等原代細胞包括(但不限於)樹突細胞、骨髓源樹突細胞、單核球、小神經膠質細胞、巨噬細胞、嗜中性球、NK 細胞、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞及庫佛氏細胞，且(例如)利用活體外細胞分析來量測由一或多種 TREM2 配體與 TREM2 蛋白結合誘導之一或多種 TREM2 活性之增強。

【0115】　在活體內，本揭示案之抗 TREM2 抗體可藉由多種潛在機制來使受體

活化。在一些實施例中，由於正確表位特異性，本揭示案之抗 TREM2 抗體具有在溶液中活化 TREM2 而不必與二級抗體一起聚集、結合於板上或經由 Fcg 受體聚集之能力。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體具有人類抗體之同型(例如 IgG2)，該等同型由於其獨特結構而具有聚集受體或以聚集構形保留受體之內在能力，藉此在不結合至 Fc 受體之情形下使受體(例如 TREM2)活化(例如，White 等人，(2015) Cancer Cell 27, 138-148)。

【0116】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體藉由結合至毗鄰細胞上之 Fcg 受體來聚集受體(例如，TREM2)。抗體之恆定 IgG Fc 部分與 Fcg 受體之結合導致抗體集聚，且抗體進而使經由其可變區結合之受體集聚(Chu 等人(2008) Mol Immunol, 45:3926-3933；及 Wilson 等人，(2011) Cancer Cell 19, 101-113)。結合至不引發細胞介素分泌、氧化爆發、增加之吞噬作用及增強之抗體依賴性、細胞介導之細胞毒性(ADCC)之抑制性 Fcg 受體 FcgR (FcgRIIB)通常係在活體內聚集抗體之較佳方式，此乃因結合至 FcgRIIB 與免疫不利效應不相關。本文所述之任何適宜分析可用於測定抗體聚集。

【0117】 亦可使用其他機制來聚集受體(例如，TREM2)。舉例而言，在一些實施例中，交聯在一起之抗體片段(例如，Fab 片段)可用於以與具有結合 Fcg 受體之 Fc 區的抗體類似之方式聚集受體(例如，TREM2)，如上文所述。在一些實施例中，若交聯抗體片段(例如，Fab 片段)誘導細胞表面上之受體聚集且結合靶標(例如，TREM2)上之適當表位，則其可起激動劑抗體之作用。

【0118】 在一些實施例中，本揭示案之結合 TREM2 蛋白之抗體可包括由於其表位特異性結合 TREM2 且使一或多種 TREM2 活性活化之抗體。在一些實施例中，此等抗體可結合至 TREM2 上之配體結合位點且模仿一或多種 TREM2 配體之作用，或藉由結合至一或多個不係配體結合位點之結構域來刺激靶標抗原轉導信號。在一些實施例中，抗體不與配體競爭與 TREM2 結合或以其他方式阻斷

其與 TREM2 結合。在一些實施例中，抗體與一或多種 TREM2 配體一起加性或協同作用以使一或多種 TREM2 活性活化及/或增強。

【0119】 在一些實施例中，可藉由本揭示案之抗 TREM2 抗體及/或本揭示案之一或多種 TREM2 配體誘導及/或增強之 TREM2 活性包括(但不限於) TREM2 結合至 DAP12；DAP12 磷酸化；Syk 激酶之活化；一或多種選自以下之促發炎介質之調節：IFN-β、IL-1α、IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-8、CRP、CD86、MCP-1/CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCR2、CXCL-10、Gata3、IL-20 家族成員、IL-33、LIF、IFN-γ、OSM、CNTF、CSF-1、OPN、CD11c、GM-CSF、IL-11、IL-12、IL-17、IL-18 及 IL-23，其中該調節可在一或多種選自以下之細胞中發生：巨噬細胞、M1 巨噬細胞、活化 M1 巨噬細胞、M2 巨噬細胞、樹突細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞及小神經膠質細胞；Syk 募集至 DAP12/TREM2 複合物；增加一或多種 TREM2 依賴性基因之活性，其中該一或多種 TREM2 依賴性基因包含活化 T 細胞核因子(NFAT)轉錄因子；增加樹突細胞、巨噬細胞、M1 巨噬細胞、活化 M1 巨噬細胞、M2 巨噬細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞、小神經膠質細胞、M1 小神經膠質細胞、活化 M1 小神經膠質細胞及 M2 小神經膠質細胞或其任何組合之存活；調節一或多種選自以下之刺激性分子之表現：CD83、II 類 CD86 MHC、CD40 及其任何組合，其中 CD40 可在樹突細胞、單核球、巨噬細胞或其任何組合上表現，且其中樹突細胞可包含骨髓源樹突細胞；增加記憶力；及降低認知缺陷。

【0120】 如本文所用，與在抗 TREM2 抗體不存在下由一或多種 TREM2 配體與 TREM2 蛋白之結合誘導之一或多種 TREM2 活性之程度相比，若本揭示案之抗 TREM2 抗體誘導至少 2 倍、至少 3 倍、至少 4 倍、至少 5 倍、至少 6 倍、至少 7 倍、至少 8 倍、至少 9 倍、至少 10 倍、至少 11 倍、至少 12 倍、至少 13 倍、至少 14 倍、至少 15 倍、至少 16 倍、至少 17 倍、至少 18 倍、至少 19 倍、至少

20 倍或更大之一或多種 TREM2 活性增加，則其增強由一或多種 TREM2 配體與 TREM2 蛋白之結合誘導之一或多種 TREM2 活性。在一些實施例中，一或多種 TREM2 活性之增加可藉由本文所述或業內已知之任何適宜活體外基於細胞之分析或適宜活體內模型來量測，例如，藉由利用基於螢光素酶之報導基因分析來量測 TREM2 依賴性基因表現、使用西方墨點分析來量測下游信號傳導搭配物(例如 Syk)之 TREM2 誘導之磷酸化增加或藉由利用流式細胞術(例如螢光活化細胞分選(FACS))來量測 TREM2 活化標記物之細胞表面含量之變化。本文所述或業內已知之任何活體外基於細胞之分析或適宜活體內模型可用於量測 TREM2 與一或多種 TREM2 配體之間的相互作用(例如，結合)。

【0121】 在一些實施例中，當 TREM2 配體以其 EC_{50} 濃度使用時，且與在抗 TREM2 抗體不存在下由 TREM2 配體與 TREM2 蛋白之結合誘導之 TREM2 依賴性基因轉錄程度相比，若本揭示案之抗 TREM2 抗體在以約 0.5 nM 至約 50 nM 範圍內或大於 50 nM 之濃度使用時在配體誘導之 TREM2 依賴性基因轉錄中誘導約 1 倍至約 6 倍範圍內或超過 6 倍之增加，則其增強由 TREM2 配體與 TREM2 蛋白之結合誘導之一或多種 TREM2 活性。在一些實施例中，當 TREM2 配體以其 EC_{50} 濃度使用時，且與在抗 TREM2 抗體不存在下由 TREM2 配體與 TREM2 蛋白之結合誘導之 TREM2 依賴性基因轉錄程度相比，在以約 0.5 nM 至約 50 nM 範圍內或大於 50 nM 之濃度使用時，配體誘導之 TREM2 依賴性基因轉錄增加至少 1 倍、至少 2 倍、至少 3 倍、至少 4 倍、至少 5 倍、至少 6 倍、至少 7 倍、至少 8 倍、至少 9 倍、至少 10 倍、至少 11 倍、至少 12 倍、至少 13 倍、至少 14 倍、至少 15 倍、至少 16 倍、至少 17 倍、至少 18 倍、至少 19 倍、至少 20 倍或更大。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體以以下濃度使用：至少 0.5 nM、至少 0.6 nM、至少 0.7 nM、至少 0.8 nM、至少 0.9 nM、至少 1 nM、至少 2 nM、至少 3 nM、至少 4 nM、至少 5 nM、至少 6 nM、至少 7 nM、至少 8 nM、至少 9 nM、

至少 10 nM、至少 15 nM、至少 20 nM、至少 25 nM、至少 30 nM、至少 35 nM、至少 40 nM、至少 45 nM、至少 46 nM、至少 47 nM、至少 48 nM、至少 49 nM 或至少 50 nM。在一些實施例中，TREM2 配體係磷脂醯絲胺酸(PS)。在一些實施例中，TREM2 配體係鞘磷脂(SM)。在一些實施例中，一或多種 TREM2 活性之增加可藉由本文所述或業內已知之任何適宜活體外基於細胞之分析或適宜活體內模型來量測。在一些實施例中，使用基於螢光素酶之報導基因分析來量測在抗體存在及不存在下配體誘導之 TREM2 依賴性基因表現之倍數增加。

【0122】 如本文所用，利用本文所述或業內已知之任何活體外分析或基於細胞之培養分析，若本揭示案之抗TREM2抗體在飽和抗體濃度下使配體與TREM2之結合降低小於 20%，則其不與一或多種 TREM2 配體競爭與 TREM2 之間的相互作用(例如，結合)、不對其進行抑制或不以其他方式對其進行阻斷。在一些實施例中，利用本文所述或業內已知之任何活體外分析或基於細胞之培養分析，本揭示案之抗TREM2抗體在飽和抗體濃度下使一或多種TREM2配體與TREM2之間的相互作用(例如，結合)抑制小於 20%、小於 19%、小於 18%、小於 17%、小於 16%、小於 15%、小於 14%、小於 13%、小於 12%、小於 11%、小於 10%、小於 9%、小於 8%、小於 7%、小於 6%、小於 5%、小於 4%、小於 3%、小於 2%或小於 1%。

【0123】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體誘導一或多種 TREM2 活性。在一些實施例中，抗體在結合至細胞上表現之 TREM2 蛋白後誘導 TREM2 之一或多種活性。在一些實施例中，抗體在結合至不與細胞膜結合之可溶性 TREM2 蛋白後誘導 TREM2 之一或多種活性。在某些實施例中，TREM2 蛋白表現在細胞表面上。在某些實施例中，可溶性 TREM2 蛋白(sTREM2)可發現(但不限於)於細胞外環境、血清、腦脊液(CSF)及組織內之間隙空間中。在某些實施例中，可溶性 TREM2 蛋白(sTREM2)係非細胞蛋白。在一些實施例中，本揭示案

之可溶性 TREM2 (sTREM2)蛋白對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 19-160。在一些實施例中，本揭示案之可溶性 TREM2 (sTREM2)蛋白對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 19-159。在一些實施例中，本揭示案之可溶性 TREM2 (sTREM2)蛋白對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 19-158。在一些實施例中，本揭示案之可溶性 TREM2 (sTREM2)蛋白對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 19-157。在一些實施例中，本揭示案之可溶性 TREM2 (sTREM2)蛋白對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 19-156。在一些實施例中，本揭示案之可溶性 TREM2 (sTREM2)蛋白對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 19-155。在一些實施例中，本揭示案之可溶性 TREM2 (sTREM2)蛋白對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 19-154。

【0124】 在一些實施例中，本揭示案之可溶性 TREM2 (sTREM2)蛋白可係細胞 TREM2 受體之非活性變體。在一些實施例中，sTREM2 可存在於外周中，例如個體之血漿中或腦中。

【0125】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體降低活體內可溶性 TREM2 之血漿含量。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體藉由阻斷裂解、藉由抑制一或多種金屬蛋白酶或藉由誘導內化來降低活體內可溶性 TREM2 之血漿含量。

【0126】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體使活體內可溶性 TREM2 之血漿含量降低之量較人類對照 IgG1 抗體高約 5%至高約 50%範圍。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體使活體內可溶性 TREM2 之血漿含量降低之量較人類對照 IgG1 抗體高至少 5%、至少 6%、至少 7%、至少 8%、至少 9%、至少 10%、至少 11%、至少 12%、至少 13%、至少 14%、至少 15%、至少 16%、至少 17%、至少 18%、至少 19%、至少 20%、至少 21%、至少 22%、至少 23%、至少 24%、至少 25%、至少 26%、至少 27%、至少 28%、至少 29%、至少 30%、至少 31%、至少 32%、至少 33%、至少 34%、至少 35%、至少 36%、

至少 37%、至少 38%、至少 39%、至少 40%、至少 41%、至少 42%、至少 43%、至少 44%、至少 45%、至少 46%、至少 47%、至少 48%、至少 49%或至少 50%。

【0127】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體使活體內可溶性 TREM2 之血漿含量降低，使得在抗體治療後 6 天作為基線百分比之可溶性 TREM2 之血漿含量為至少 5%、至少 6%、至少 7%、至少 8%、至少 9%、至少 10%、至少 11%、至少 12%、至少 13%、至少 14%、至少 15%、至少 16%、至少 17%、至少 18%、至少 19%、至少 20%、至少 21%、至少 22%、至少 23%、至少 24%、至少 25%、至少 26%、至少 27%、至少 28%、至少 29%、至少 30%、至少 31%、至少 32%、至少 33%、至少 34%、至少 35%、至少 36%、至少 37%、至少 38%、至少 39%、至少 40%、至少 41%、至少 42%、至少 43%、至少 44%、至少 45%、至少 46%、至少 47%、至少 48%、至少 49%、至少 50%、至少 51%、至少 52%、至少 53%、至少 54%、至少 55%、至少 56%、至少 57%、至少 58%、至少 59%、至少 60%、至少 61%、至少 62%、至少 63%、至少 64%、至少 65%、至少 66%、至少 67%、至少 68%、至少 69%、至少 70%、至少 71%、至少 72%、至少 73%、至少 74%、至少 75%、至少 76%、至少 77%、至少 78%、至少 79%或至少 80%。在一些實施例中，活體內可溶性 TREM2 之血漿含量係使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體來量測。本文闡述量測活體內可溶性 TREM2 之血漿含量之方法(例如，參見實例 4)。

【0128】 本揭示案之抗 TREM2 抗體可用於預防以下疾病、降低其風險或治療以下疾病：失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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(tauopathy disease)、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病(Crohn's disease)、發炎

性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、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、多系統萎縮、夏伊-德雷格症候群(Shy-Drager syndrome)、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病(osteopetrotic disease)、佩吉特氏病(Paget's disease of bone)、實體及血液癌、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲(Trypanosome)感染、克氏錐蟲(Cruzi)感染、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)感染、杜氏利什曼蟲(*Leishmania donovani*)感染、B 群鏈球菌(*Streptococcus*)感染、空腸彎曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)感染、腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningiditis*)感染、I 型 HIV 及流感嗜血桿菌(Haemophilus influenza)。本文所提供之方法亦可用於誘導或促進有需要之個體中一或多種免疫細胞之存活、成熟、功能性、遷移或增殖。本文所提供之方法可進一步用於降低有需要之個體中調節性 T 細胞、腫瘤嵌入免疫阻抑樹突細胞、腫瘤嵌入免疫阻抑巨噬細胞、髓源性阻抑細胞、腫瘤相關巨噬細胞、急性骨髓性白血病(AML)細胞、慢性淋巴球性白血病(CLL)細胞或慢性骨髓性白血病(CML)細胞之活性、功能性或存活。本文所提供之方法可進一步用於增加記憶力及/或降低認知缺陷。

【0129】 本揭示案之抗 TREM2 抗體亦可用於高級傷口照護。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體係單株抗體。可針對誘導一或多種 TREM2 活性測試本揭示案之抗 TREM2 抗體。可用分析可包括西方墨點(例如，對於酪胺酸磷酸化之 DAP12 或蘇胺酸/絲胺酸磷酸化之 PI3K-激酶受質)、ELISA (例如，對於經分泌之介白素或細胞介素分泌)、FACS (例如，對於抗 TREM2 結合至 TREM2)、免疫細胞化學(例如，對於酪胺酸磷酸化之 DAP12 或蘇胺酸/絲胺酸磷酸化之 PI3K-激酶受質)、報導基因分析(例如，對於 TLR 活化)、使樹突細胞、巨噬細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞及/或小神經膠質細胞之存活及/或功能增加、使凋亡神經元、受損突觸、類澱粉 β 或其片段、Tau、IAPP、α-突觸核蛋白、TDP-43、FUS 蛋白、普里昂蛋白、PrPSc、亨庭頓蛋白、降鈣素、超氧化物歧化酶、共濟失調蛋白、路易氏體、心房利尿鈉因子、胰島類澱粉多肽、胰島素、載脂蛋白 AI、血清類澱粉 A、邁迪因、泌乳素、轉甲狀腺素蛋白、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、重複相關之非 ATG (RAN)轉譯產物、二肽重複(DPR)肽、甘胺酸-丙胺酸(GA)重複肽、甘胺酸-脯胺酸(GP)重複肽、甘胺酸-精胺酸(GR)重複肽、脯胺酸-丙胺酸(PA)重複肽及脯胺酸-精胺酸(PR)重複肽、神經組織碎片、非神經組織碎片、細菌、其他異物、致病蛋白質、致病肽、致病核酸或巨噬細胞、樹突細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞、單核球、破骨細胞及/或小神經膠質細胞之腫瘤細胞之吞噬作用增加、使細胞骨架重組增加及使小神經膠質細胞促發炎反應降低或業內已知之其他分析。

【0130】 若依賴於結合至 FcgR 受體以使靶向受體活化之抗體經改造以消除 FcgR 結合，則其可喪失激動劑活性(例如，參見 Wilson 等人，(2011) Cancer Cell 19, 101-113；Armour 等人，(2003) Immunology 40 (2003) 585-593)；及 White 等人，(2015) Cancer Cell 27, 138-148)。因此，當具有正確表位特異性之本揭示案

之抗 TREM2 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 受體或其變化形式之另一類 Fc 結構域時，認為該抗體可使靶標抗原活化且不利效應最低。

【0131】 例示性抗體 Fc 同型及修飾提供於下表 A 中。在一些實施例中，抗體具有下表 A 中所列示之 Fc 同型。

表 A：能夠結合 Fc γ 受體之例示性抗體 Fc 同型

Fc 同型	**突變(EU 編號方案)**
IgG1	N297A
IgG1	D265A 及 N297A
IgG1	D270A
IgG1	L234A 及 L235A L234A 及 G237A L234A 及 L235A 及 G237A
IgG1	P238D 及/或 L328E 及/或 S267E/L328F 及/或 E233 及/或 G237D 及/或 H268D 及/或 P271G 及/或 A330R
IgG1	P238D 及 L328E 及 E233D 及 G237D 及 H268D 及 P271G 及 A330R
IgG1	P238D 及 L328E 及 G237D 及 H268D 及 P271G 及 A330R
IgG1	P238D 及 S267E 及 L328F 及 E233D 及 G237D 及 H268D 及 P271G 及 A330R
IgG1	P238D 及 S267E 及 L328F 及 G237D 及 H268D 及 P271G 及 A330R
IgG2	V234A 及 G237A
IgG4	L235A 及 G237A 及 E318A
IgG4	S228P 及 L236E
IgG2/4 雜合體	IgG2 aa 118 至 260 及 IgG4 aa 261 至 447
	H268Q 及 V309L；及 A330S 及 P331S
IgG1	C226S 及 C229S 及 E233P 及 L234V 及 L235A
IgG1	L234F 及 L235E 及 P331S
IgG2	C232S 或 C233S
IgG2	A330S 及 P331S
IgG1	S267E 及 L328F 單獨之 S267E
IgG2	S267E 及 L328F
IgG4	S267E 及 L328F
IgG2	具有 κ(輕鏈) LC 之 WT HC 具有 κLC 之 HC C127S κLC C214S κLC C214S 及 HC C233S

Fc 同型	突變(EU 編號方案)
	κLC C214S 及 HC C232S 以上所列示突變中之任一者以及 A330S 及 P331S 突變 WT IgG1 之 F(ab')2 片段及以上所列示突變中之任一者
IgG1	用具有 κLC 之 IGg2 之恆定重鏈 1 (CH1)及鉸鏈區取代 IgG1 之 CH1 及鉸鏈區 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP (SEQ ID NO: 145)
IgG1	以上所列示突變中之任一者以及 A330L/A330S 及/或 L234F 及/或 L235E 及/或 P331S
IgG1、IgG2 或 IgG4	以上所列示突變中之任一者以及 M252Y 及/或 S254T 及/或 T256E
小鼠 IgG1	用於小鼠疾病模型
IgG4	WT
IgG1	以上所列示突變中之任一者以及 E430G、E430S、E430F、E430T、E345K、E345Q、E345R、E345Y、S440Y、S440W 及/或其任何組合。
IgG2	以上所列示突變中之任一者以及 E430G、E430S、E430F、E430T、E345K、E345Q、E345R、E345Y、S440Y、S440W 及/或其任何組合。

【0132】 除表 A 中所述之同型以外且不希望受限於理論，認為結合人類中之活化 Fcg 受體 I、IIA、IIC、IIIA、IIIB 及/或小鼠中之 Fcg 受體 I、III 及 IV 之具有人類 IgG1 或 IgG3 同型之抗體及其突變體(例如 Strohl (2009) Current Opinion in Biotechnology 2009, 20:685-691)亦可在活體內用作激動劑抗體，但可與 ADCC 相關之不利效應有關。然而，與抑制性 Fcg 受體 FcgRIIB 相比，此等 Fcg 受體似乎對於活體內抗體結合可用性較低(例如，參見 White 等人，(2013) Cancer Immunol. Immunother. 62, 941-948；及 Li 等人，(2011) Science 333(6045):1030-1034.)。

【0133】 在一些實施例中，抗體為 IgG 類、IgM 類或 IgA 類。在一些實施例中，抗體具有 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 同型。

【0134】 在某些實施例中，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，抗體獨立於結合至 Fc 受體誘導一或多種 TREM2 活性、DAP12 活性或兩

者。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)。在一些實施例中，Fc 區含有一或多種修飾。舉例而言，在一些實施例中，Fc 區含有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 V234A (Alegre 等人，(1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31；Xu 等人，(2000) *Cell Immunol*, 200:16-26)、G237A (Cole 等人，(1999) *Transplantation*, 68:563-571)、H268Q、V309L、A330S、P331S (US 2007/0148167；Armour 等人，(1999) *Eur J Immunol* 29:2613-2624；Armour 等人，(2000) *The Haematology Journal* 1(增刊 1):27；Armour 等人，(2000) *The Haematology Journal* 1(增刊 1):27)、C232S 及/或 C233S (White 等人，(2015) *Cancer Cell* 27, 138-148)、S267E、L328F (Chu 等人，(2008) *Mol Immunol*, 45:3926-3933)、M252Y、S254T 及/或 T256E，其中胺基酸位置係根據 EU 或 Kabat 編號慣例。

【0135】 在一些實施例中，抗體具有重鏈恆定結構域含有 C127S 胺基酸取代之 IgG2 同型，其中胺基酸位置係根據 EU 或 Kabat 編號慣例(White 等人，(2015) *Cancer Cell* 27, 138-148；Lightle 等人，(2010) *PROTEIN SCIENCE* 19:753-762；及 WO2008079246)。

【0136】 在一些實施例中，抗體具有 κ 輕鏈恆定結構域含有 C214S 胺基酸取代之 IgG2 同型，其中胺基酸位置係根據 EU 或 Kabat 編號慣例(White 等人，(2015) *Cancer Cell* 27, 138-148；Lightle 等人，(2010) *PROTEIN SCIENCE* 19:753-762；及 WO2008079246)。

【0137】 在某些實施例中，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，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)。在一些實施

例中，Fc 區含有一或多種修飾。舉例而言，在一些實施例中，Fc 區含有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 或 Kabat 編號慣例。

【0138】 在一些實施例中，抗體包括 IgG2 同型重鏈恆定結構域 1(CH1)及鉸鏈區(White 等人，(2015) Cancer Cell 27, 138-148)。在某些實施例中，IgG2 同型 CH1 及鉸鏈區含有 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 145)之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體 Fc 區含有 S267E 胺基酸取代、L328F 胺基酸取代或兩者及/或 N297A 或 N297Q 胺基酸取代，其中胺基酸位置係根據 EU 或 Kabat 編號慣例。

【0139】 在某些實施例中，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)。在一些實施例中，Fc 區含有一或多種修飾。舉例而言，在一些實施例中，Fc 區含有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 L235A、G237A、S228P、

L236E (Reddy 等人，(2000) *J Immunol*,164:1925-1933)、S267E、E318A、L328F、M252Y、S254T 及/或 T256E，其中胺基酸位置係根據 EU 或 Kabat 編號慣例。

【0140】 在某些實施例中，抗體具有雜合 IgG2/4 同型。在一些實施例中，抗體包括含有根據人類 IgG2 之 EU 或 Kabat 編號胺基酸 118 至 260 及根據人類 IgG4 之 EU 或 Kabat 編號胺基酸 261-447 之胺基酸序列(WO 1997/11971；WO 2007/106585)。

【0141】 在某些實施例中，抗體含有小鼠 IgG4 恆定區(Bartholomaeus 等人，(2014). J. Immunol. 192, 2091-2098)。

【0142】 在一些實施例中，Fc 區進一步含有一或多個選自以下之額外胺基酸取代：根據 EU 或 Kabat 編號 A330L、L234F、L235E 或 P331S 及其任何組合。

【0143】 在某些實施例中，抗體含有一或多個在 Fc 區中選自以下之殘基位置處之胺基酸取代：C127S、L234A、L234F、L235A、L235E、S267E、K322A、L328F、A330S、P331S、E345R、E430G、S440Y 及其任何組合，其中殘基編號係根據 EU 或 Kabat 編號。在一些實施例中，Fc 區含有在位置 E430G、L243A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區含有在位置 E430G 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區含有在位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區含有在位置 E430G、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區含有在位置 E430G、K322A、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區含有在位置 E430G、K322A 及 A330S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區含有在位置 E430G、K322A 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區含有在位置 S267E

及L328F處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據EU編號。在一些實施例中，Fc區含有在位置C127S處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據EU編號。在一些實施例中，Fc區含有在位置E345R、E430G及S440Y處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據EU編號。

其他IgG突變

【0144】 在一些實施例中，本文所述IgG1變體中之一或多者可與A330L突變(Lazar等人，(2006) Proc Natl Acad Sci USA, 103:4005-4010)或L234F、L235E及/或P331S突變中之一或多者(Sazinsky等人，(2008) Proc Natl Acad Sci USA, 105:20167-20172)組合以消除補體活化，其中胺基酸位置係根據EU或Kabat編號慣例。在一些實施例中，本文所述之IgG變體可與一或多個突變組合以延長人類血清中之抗體半衰期(例如根據EU或Kabat編號慣例之M252Y、S254T、T256E突變) (Dall'Acqua等人，(2006) J Biol Chem, 281:23514-23524；及Strohl等人，(2009) Current Opinion in Biotechnology, 20:685-691)。

【0145】 在一些實施例中，本揭示案之IgG4變體可與根據EU或Kabat編號慣例之S228P突變(Angal等人，(1993) Mol Immunol, 30:105-108)及/或與Peters等人，(2012) J Biol Chem. 13;287(29):24525-33)中所述之一或多個突變組合以增強抗體穩定。

例示性抗TREM2抗體

【0146】 在一些實施例中，與在經分離抗體不存在下由一或多種TREM2配體與TREM2蛋白之結合誘導之一或多種TREM2活性相比，本揭示案之經分離抗TREM2抗體以高親和力結合至TREM2且增強由一或多種TREM2配體與TREM2蛋白結合誘導之一或多種TREM2活性。在一些實施例中，抗TREM2抗體增強一或多種TREM2活性，而不與一或多種TREM2配體競爭與TREM2蛋白之結合或以其他方式阻斷其結合。在一些實施例中，抗體係人類化抗體、

雙特異性抗體、多價抗體或嵌合抗體。在整個本揭示案中可發現此等抗體之例示性說明。在一些實施例中，抗體係識別第一抗原及第二抗原之雙特異性抗體。

【0147】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至人類 TREM2 或其同系物，包括(但不限於)哺乳動物(例如，非人類哺乳動物) TREM2 蛋白、小鼠 TREM2 蛋白(Uniprot 登錄號 Q99NH8)、大鼠 TREM2 蛋白(Uniprot 登錄號 D3ZZ89)、恆河猴 TREM2 蛋白(Uniprot 登錄號 F6QVF2)、食蟹猴 TREM2 蛋白(NCBI 登錄號 XP_015304909.1)、馬 TREM2 蛋白(Uniprot 登錄號 F7D6L0)、豬 TREM2 蛋白(Uniprot 登錄號 H2EZZ3)及狗 TREM2 蛋白(Uniprot 登錄號 E2RP46)。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體特異性結合至人類 TREM2。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體特異性結合至食蟹猴 TREM2。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體特異性結合至人類 TREM2 及食蟹猴 TREM2 兩者。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體誘導至少一種本揭示案之 TREM2 活性。

抗 TREM2 抗體結合區

【0148】 本揭示案之某些態樣係關於結合至人類 TREM2 表位之抗 TREM2 抗體，該表位與由包含含有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體結合之 TREM2 表位相同或重疊。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合與包含含有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體所結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至胺基酸殘基 SFEDAHVEH (SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 149-157)內之一或多個胺基酸。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至一或多個選自 SEQ ID NO: 1 之 E151、D152 及 E156 之胺基酸殘基。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合 SEQ ID NO: 1 之胺

基酸殘基 E151、D152 及 E156。

【0149】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體競爭性地抑制包含含有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體與包含含有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體競爭與 TREM2 之結合。

【0150】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體競爭性地抑制至少一種選自表 2A 至表 2C、表 3A 至表 3C、表 4A 至表 4D、表 5A 至表 5D、表 6 及表 7 中所列示之任何抗體的抗體之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體競爭性地抑制至少一種選自以下之抗體之結合：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61、AL2p-62、AL2p-h19、AL2p-h21、AL2p-h22、AL2p-h23、AL2p-h24、AL2p-h25、AL2p-h26、AL2p-h27、AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44、AL2p-h47、AL2p-h59、AL2p-h76 及 AL2p-h90。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體競爭性地抑制抗體 AL2p-31 之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體競爭性地抑制抗體 AL2p-37 之結合。在

一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體競爭性地抑制抗體 AL2p-47 之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體競爭性地抑制抗體 AL2p-58 之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體競爭性地抑制抗體 AL2p-60 之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體競爭性地抑制抗體 AL2p-61 之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體競爭性地抑制抗體 AL2p-62 之結合。

【0151】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至人類 TREM2 之表位，該表位與至少一種選自表 2A 至表 2C、表 3A 至表 3C、表 4A 至表 4D、表 5A 至表 5D、表 6 及表 7 中所列示之任何抗體的抗體所結合之 TREM2 表位相同或重疊。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至人類 TREM2 之表位，該表位與至少一種選自以下之抗體所結合之 TREM2 表位相同或重疊：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61、AL2p-62、AL2p-h19、AL2p-h21、AL2p-h22、AL2p-h23、AL2p-h24、AL2p-h25、AL2p-h26、AL2p-h27、AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44、AL2p-h47、AL2p-h59、AL2p-h76 及 AL2p-h90。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至人類 TREM2 之表位，該表位與抗體 AL2p-31 所結合之 TREM2 表位相同或重疊。在一些實施

例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至人類 TREM2 之表位，該表位與抗體 AL2p-37 所結合之 TREM2 表位相同或重疊。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至人類 TREM2 之表位，該表位與抗體 AL2p-47 所結合之 TREM2 表位相同或重疊。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至人類TREM2之表位，該表位與抗體AL2p-58所結合之TREM2表位相同或重疊。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至人類 TREM2 之表位，該表位與抗體 AL2p-60 所結合之 TREM2 表位相同或重疊。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至人類 TREM2 之表位，該表位與抗體 AL2p-61 所結合之 TREM2 表位相同或重疊。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合至人類 TREM2 之表位，該表位與抗體 AL2p-62 所結合之 TREM2 表位相同或重疊。

【0152】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合與至少一種選自表 2A 至表 2C、表 3A 至表 3C、表 4A 至表 4D、表 5A 至表 5D、表 6 及表 7 中所列示之任何抗體的抗體所結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合與至少一種選自以下之抗體所結合基本上相同之 TREM2 表位：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61、AL2p-62、AL2p-h19、AL2p-h21、AL2p-h22、AL2p-h23、AL2p-h24、AL2p-h25、AL2p-h26、AL2p-h27、

AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44、AL2p-h47、AL2p-h59、AL2p-h76 及 AL2p-h90。用於定位抗體所結合表位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。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合與抗體 AL2p-31 所結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合與抗體 AL2p-37 所結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合與抗體 AL2p-47 所結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合與抗體 AL2p-58 所結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合與抗體 AL2p-60 所結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合與抗體 AL2p-61 所結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體結合與抗體 AL2p-62 所結合基本上相同之 TREM2 表位。

【0153】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體與一或多種選自以下之抗體競爭與 TREM2 之結合：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61、AL2p-62、AL2p-h19、AL2p-h21、AL2p-h22、AL2p-h23、AL2p-h24、AL2p-h25、

AL2p-h26、AL2p-h27、AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44、AL2p-h47、AL2p-h59、AL2p-h76 及 AL2p-h90 及其任何組合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體與抗體 AL2p-31 競爭與 TREM2 之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體與抗體 AL2p-37 競爭與 TREM2 之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體與抗體 AL2p-47 競爭與 TREM2 之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體與抗體 AL2p-58 競爭與 TREM2 之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體與抗體 AL2p-60 競爭與 TREM2 之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體與抗體 AL2p-61 競爭與 TREM2 之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體與抗體 AL2p-62 競爭與 TREM2 之結合。

【0154】 在例示性競爭分析中，將固定化 TREM2 或在細胞表面上表現 TREM2 之細胞於包含第一經標記抗體(其結合至 TREM2 (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與 TREM2 之結合的能力)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，將固定化 TREM2 或表現 TREM2 之細胞於包含第一經標記抗體而無第二未經標記抗體之溶液中培育。在允許第一抗體與 TREM2 結合之條件下培育後，去除過量未結合抗體，且量測與固定化 TREM2 或表現 TREM2 之細胞締合之標記的量。若與固定化 TREM2 或表現 TREM2 之細胞締合之標記的量在測試樣品中相對於對照樣品樣實質上減少，則此指示第二抗體與第一抗體競爭與 TREM2 之結合。*參見* Harlow 及 Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* 第 14 章(Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

抗 TREM2 抗體輕鏈及重鏈可變區

【0155】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含(a)重鏈可變區，

其包含至少一個、兩個或三個 HVR，該(等) HVR 係選自表 2A 至表 2C 中所列示或選自以下之抗體中任一者之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3：AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62 及其任何組合；及/或(b)輕鏈可變區，其包含至少一個、兩個或三個 HVR，該(等) HVR 係選自表 3A 至表 3C 中所列示或選自以下之抗體中任一者之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3：AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62 及其任何組合。在一些實施例中，HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 包含如表 2A 至表 2C、表 3A 至表 3C、表 6 及表 7 中所示或來自選自以下之抗體之 EU 或 Kabat HVR、Chothia HVR 或 Contact HVR 序列：AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、

AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62 及其任何組合。

【0156】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 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，其包含根據式 I：$YAFX_1X_2X_3WMN$ 之序列，其中 X_1 係 S 或 W，X_2 係 S、L 或 R，且 X_3 係 S、D、H、Q 或 E (SEQ ID NO: 121)；HVR-H2，其包含根據式 II：$RIYPGX_1GX_2TNYAX_3KX_4X_5G$ 之序列，其中 X_1 係 D、G、E、Q 或 V，X_2 係 D 或 Q，X_3 係 Q、R、H、W、Y 或 G，X_4 係 F、R 或 W，且 X_5 係 Q、R、K 或 H (SEQ ID NO: 122)；及 HVR-H3，其包含根據式 III：$ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY$ 之序列，其中 X_1 係 Q 或 K，X_2 係 E、S 或 A，且 X_3 係 M 或 H (SEQ ID NO: 123)，且其中該抗體不係包含含有以下各項之重鏈可變區之抗體：HVR-H1，其包含 YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124)之序列；HVR-H2，其包含 RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125)之序列；及 HVR-H3，其包含 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)之序列。

【0157】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含根據式 IV：$RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$ 之序列，其中 X_1 係 S 或 T，X_2 係 Q、R 或 S，X_3 係 V 或 I，且 X_4 係 G、R、W、Q 或 A (SEQ ID NO: 127)；HVR-L2，其包含根據式 V：$KVSNRX_1S$ 之序列，其中 X_1 係 F、R、V 或 K (SEQ ID NO: 128)；及 HVR-L3，其包含根據式 V：SQSTRVPYT 之序列(SEQ ID NO: 129)，且其中該抗體不係包含含有以下各項之輕鏈可變區之抗體：HVR-L1，其包含 RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130)之序列；HVR-L2，其包含 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)之序列；

及 HVR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。

【0158】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 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，其包含根據式 I 之序列，其中 X_1 係 S 或 W，X_2 係 S、L 或 R，且 X_3 係 S、D、H、Q 或 E；HVR-H2，其包含根據式 II 之序列，其中 X_1 係 D、G、E、Q 或 V，X_2 係 D 或 Q，X_3 係 Q、R、H、W、Y 或 G，X_4 係 F、R 或 W，且 X_5 係 Q、R、K 或 H；及 HVR-H3，其包含根據式 III 之序列，其中 X_1 係 Q 或 K，X_2 係 E、S 或 A，且 X_3 係 M 或 H，且該輕鏈可變區包含：HVR-L1，其包含根據式 IV 之序列，其中 X_1 係 S 或 T，X_2 係 Q、R 或 S，X_3 係 V 或 I，且 X_4 係 G、R、W、Q 或 A；HVR-L2，其包含根據式 V 之序列，其中 X_1 係 F、R、V 或 K；及 HVR-L3，其包含序列：SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)，且其中該抗體不係以下抗體：包含含有以下各項之重鏈可變區：HVR-H1，其包含 YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124)之序列；HVR-H2，其包含 RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125)之序列；及 HVR-H3，其包含 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)之序列且包含含有以下各項之輕鏈可變區：HVR-L1，其包含 RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130)之序列；HVR-L2，其包含 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)之序列；及 HVR-L3，其包含 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)之序列。

【0159】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含以下中之一或多者：(a) HVR-H1，其包含與以下抗體之 HVR-H1 胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列：AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、

AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62；(b) HVR-H2，其包含與以下抗體之 HVR-H2 胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列：AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62；及(c) HVR-H3，其包含與以下抗體之 HVR-H3 胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列：AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、

AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61或AL2p-62；及/或其中該輕鏈可變結構域包含以下中之一或多者：(a) HVR-L1，其包含與以下抗體之 HVR-L1 胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%同一性之胺基酸序列：AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61或AL2p-62；(b) HVR-L2，其包含與以下抗體之HVR-L1胺基酸序列具有至少85%、至少86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列：AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62；及(c) HVR-L3，其包含與以下抗體之 HVR-L3

胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列：AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 或 AL2p-62。

【0160】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變區包含 HVR-H1，其包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)；HVR-H2，其包含胺基酸序列 RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133)；HVR-H3，其包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，且該輕鏈可變區包含 HVR-L1，其包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130)；HVR-L2，其包含胺基酸序列 KVSNRRS (SEQ ID NO: 134)；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變區包含 HVR-H1，其包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)；HVR-H2，其包含胺基酸序列 RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135)；HVR-H3，其包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，且該輕鏈可變區包含 HVR-L1，其包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130)；HVR-L2，其包含胺基酸序列 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列

SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變區包含 HVR-H1，其包含胺基酸序列 YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 136)；HVR-H2，其包含胺基酸序列 RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137)；HVR-H3，其包含胺基酸序列 ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138)，且該輕鏈可變區包含 HVR-L1，其包含胺基酸序列 RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139)；HVR-L2，其包含胺基酸序列 KVSNRVS (SEQ ID NO: 140)；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變區包含 HVR-H1，其包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)；HVR-H2，其包含胺基酸序列 RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141)；HVR-H3，其包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，且該輕鏈可變區包含 HVR-L1，其包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142)；HVR-L2，其包含胺基酸序列 KVSNRRS (SEQ ID NO: 134)；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變區包含 HVR-H1，其包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)；HVR-H2，其包含胺基酸序列 RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143)；HVR-H3，其包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，且該輕鏈可變區包含 HVR-L1，其包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142)；HVR-L2，其包含胺基酸序列 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變區包含 HVR-H1，其包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)；HVR-H2，其包含胺基酸序列

RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135)；HVR-H3，其包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，且該輕鏈可變區包含 HVR-L1，其包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144)；HVR-L2，其包含胺基酸序列 KVSNRFS (SEQ ID NO: 131)；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變區包含 HVR-H1，其包含胺基酸序列 YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132)；HVR-H2，其包含胺基酸序列 RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133)；HVR-H3，其包含胺基酸序列 ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126)，且該輕鏈可變區包含 HVR-L1，其包含胺基酸序列 RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144)；HVR-L2，其包含胺基酸序列 KVSNRRS (SEQ ID NO: 134)；及 HVR-L3，其包含胺基酸序列 SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129)。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 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一個、兩個、三個或四個選自 VH FR1、VH FR2、VH FR3 及 VH FR4 之框架區，其中：該 VH FR1 包含選自由 SEQ ID NO: 9-11 組成之群之序列，該 VH FR2 包含選自由 SEQ ID NO: 12 及 13 組成之群之序列，該 VH FR3 包含選自由 SEQ ID NO: 14 及 15 組成之群之序列，且該 VH FR4 包含 SEQ ID NO: 16 之序列；及/或該輕鏈可變區包含一個、兩個、三個或四個選自 VL FR1、VL FR2、VL FR3 及 VL FR4 之框架區，其中：該 VL FR1 包含選自由 SEQ ID NO: 17-20 組成之群之序列，該 VL FR2 包含選自由 SEQ ID NO: 21 及 22 組成之群之序列，該 VL FR3 包含選自由 SEQ ID NO: 23 及 24 組成之群之序列，且該 VL FR4 包含選自由 SEQ ID NO: 25 及 26 組成之群之序列。

【0161】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含表 6A 中所列示或選自以下之抗體中任一者之重鏈可變區：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、

AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61、AL2p-62、AL2p-h19、AL2p-h21、AL2p-h22、AL2p-h23、AL2p-h24、AL2p-h25、AL2p-h26、AL2p-h27、AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44、AL2p-h47、AL2p-h59、AL2p-h76 及 AL2p-h90；及/或表 7A 中所列示或選自以下之抗體中任一者之輕鏈可變區：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61、AL2p-62、AL2p-h19、AL2p-h21、AL2p-h22、AL2p-h23、AL2p-h24、AL2p-h25、AL2p-h26、AL2p-h27、AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44、AL2p-h47、AL2p-h59、AL2p-h76 及 AL2p-h90。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含選自

SEQ ID NO: 27-71 及 91 中之任一者之胺基酸序列；及/或輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含選自 SEQ ID NO: 92-113 及 118 中之任一者之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含選自 SEQ ID NO: 27、56 及 72-90 中之任一者之胺基酸序列；及/或輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含選自 SEQ ID NO: 92、104 及 114-117 中之任一者之胺基酸序列。

【0162】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-2 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-2 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-2 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-2 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-2 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、

至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-2 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-2 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-2 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-2 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 28 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-2 或 SEQ ID NO: 28 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-2 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-2 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-2 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-2 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-2

之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-2 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-2 或 SEQ ID NO: 92 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-2 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-2 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-2 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0163】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-3 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-3 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-3 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-3 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序

列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-3 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-3 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-3 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-3 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-3 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-3 或 SEQ ID NO: 29 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-3 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-3 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-3 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-3 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、

至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-3 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-3 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-3 或 SEQ ID NO: 92 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-3 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-3 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-3 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0164】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-4 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-4 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-4 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、

至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-4 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-4 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-4 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-4 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-4 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-4 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 30 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-4 或 SEQ ID NO: 30 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-4 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-4 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-4 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭

示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-4 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-4 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-4 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 92 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-4 或 SEQ ID NO: 92 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-4 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-4 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-4 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0165】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-7 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-7 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一

性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-7 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-7 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-7 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-7 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-7 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-7 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-7 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-7 或 SEQ ID NO: 31 之 VH 序列，

包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之HVR：(a) 抗體 AL2p-7 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-7 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-7 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-7 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-7 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-7 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-7 或 SEQ ID NO: 95 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-7 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-7 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-7 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0166】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-8 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-8 之輕鏈可變結構域

胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-8 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-8 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-8 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-8 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-8 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-8 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-8 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺

基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-8 或 SEQ ID NO: 32 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-8 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-8 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-8 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-8 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-8 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-8 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-8 或 SEQ ID NO: 95 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-8 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-8 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-8 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0167】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-9 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少

87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列;及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-9 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-9 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-9 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-9 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-9 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-9 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，

在抗體 AL2p-9 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-9 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-9 或 SEQ ID NO: 33 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-9 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-9 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-9 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-9 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-9 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-9 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-9 或 SEQ ID NO: 96 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-9 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-9 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-9 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0168】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-10 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-10 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-10 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-10 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-10 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-10 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-10 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、

至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-10 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-10 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-10 或 SEQ ID NO: 34 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-10 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-10 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-10 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-10 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-10 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-10 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-10 或 SEQ ID NO:

97 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-10 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-10 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-10 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0169】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-11 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-11 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-11 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-11 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-11 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-11 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。

在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-11 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-11 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-11 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-11 或 SEQ ID NO: 35 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-11 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-11 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-11 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-11 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-11 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-11 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列

中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-11 或 SEQ ID NO: 98 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-11 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-11 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-11 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0170】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-12 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-12 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-12 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-12 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-12 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少

89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-12 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-12 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-12 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-12 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-12 或 SEQ ID NO: 36 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-12 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-12 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-12 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-12 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某

些實施例中，在抗體 AL2p-12 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-12 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-12 或 SEQ ID NO: 97 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-12 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-12 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-12 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0171】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-13 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-13 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-13 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-13 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3

胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-13 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-13 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-13 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-13 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-13 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-13 或 SEQ ID NO: 37 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-13 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-13 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-13 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-13 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、

至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-13 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-13 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-13 或 SEQ ID NO: 95 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-13 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-13 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-13 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0172】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-14 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-14 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-14 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少

88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-14 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-14 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-14 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-14 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-14 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-14 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-14 或 SEQ ID NO: 38 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-14 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-14 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-14 之 HVR-H3 胺基酸序列。在

一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-14 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-14 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-14 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-14 或 SEQ ID NO: 99 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-14 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-14 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-14 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0173】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-15 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-15 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同

一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-15 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-15 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-15 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-15 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-15 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-15 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-15 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-15 或 SEQ ID NO:

38 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-15 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-15 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-15 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-15 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-15 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-15 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-15 或 SEQ ID NO: 100 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-15 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-15 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-15 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0174】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-16 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-16 之輕鏈可變結

構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-16 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-16 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-16 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-16 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-16 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-16 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-16 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列中總計 1

至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-16 或 SEQ ID NO: 39 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-16 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-16 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-16 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-16 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-16 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-16 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-16 或 SEQ ID NO: 96 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-16 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-16 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-16 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0175】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-17 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至

少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-17 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-17 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-17 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-17 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-17 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-17 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例

中，在抗體 AL2p-17 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-17 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-17 或 SEQ ID NO: 40 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-17 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-17 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-17 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-17 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-17 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-17 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-17 或 SEQ ID NO: 98 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-17 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-17 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-17 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0176】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-18 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-18 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-18 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-18 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-18 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-18 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-18 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、

至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-18 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-18 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-18 或 SEQ ID NO: 41 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-18 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-18 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-18 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-18 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-18 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-18 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-18 或 SEQ ID NO:

96 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-18 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-18 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-18 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0177】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-19 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-19 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-19 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-19 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-19 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-19 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。

在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-19 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-19 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-19 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-19 或 SEQ ID NO: 42 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-19 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-19 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-19 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-19 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-19 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-19 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 98 之胺基酸序列

中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-19 或 SEQ ID NO: 98 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-19 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-19 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-19 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0178】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-20 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-20 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-20 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-20 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-20 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少

89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-20 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-20 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-20 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-20 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 42 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-20 或 SEQ ID NO: 42 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-20 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-20 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-20 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-20 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某

些實施例中，在抗體 AL2p-20 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-20 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-20 或 SEQ ID NO: 96 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-20 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-20 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-20 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0179】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-21 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-21 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-21 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-21 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3

胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-21 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-21 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-21 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-21 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-21 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 43 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-21 或 SEQ ID NO: 43 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-21 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-21 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-21 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-21 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、

至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-21 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-21 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-21 或 SEQ ID NO: 100 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-21 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-21 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-21 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0180】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-22 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-22 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 101 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-22 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少

88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-22 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-22 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 101 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-22 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-22 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-22 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-22 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 44 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-22 或 SEQ ID NO: 44 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-22 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-22 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-22 之 HVR-H3 胺基酸序列。

在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-22 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 101 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-22 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 101 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-22 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 101 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-22 或 SEQ ID NO: 101 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-22 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-22 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-22 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0181】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-23 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-23 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同

一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-23 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-23 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-23 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-23 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-23 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-23 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-23 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 45 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-23 或 SEQ ID NO: 45 之

VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-23 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-23 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-23 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-23 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-23 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-23 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-23 或 SEQ ID NO: 96 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-23 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-23 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-23 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0182】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-24 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 46 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-24 之輕鏈可變結

構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-24 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 46 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-24 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-24 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-24 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-24 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 46 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-24 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 46 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-24 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 46 之胺基酸序列中總計 1

至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-24 或 SEQ ID NO: 46 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-24 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-24 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-24 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-24 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-24 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-24 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-24 或 SEQ ID NO: 99 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-24 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-24 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-24 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0183】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-25 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至

少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-25 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-25 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-25 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-25 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-25 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-25 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例

中，在抗體 AL2p-25 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-25 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 47 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-25 或 SEQ ID NO: 47 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-25 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-25 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-25 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-25 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-25 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-25 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-25 或 SEQ ID NO: 96 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-25 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-25 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-25 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0184】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-26 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-26 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-26 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-26 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-26 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-26 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-26 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、

至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-26 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-26 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 48 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-26 或 SEQ ID NO: 48 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-26 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-26 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-26 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-26 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-26 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-26 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 95 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-26 或 SEQ ID NO:

95 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-26 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-26 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-26 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0185】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-27 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-27 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-27 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-27 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-27 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-27 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序

列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-27 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-27 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-27 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 49 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-27 或 SEQ ID NO: 49 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-27 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-27 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-27 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-27 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-27 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-27 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 102 之胺基酸序列

中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-27 或 SEQ ID NO: 102 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-27 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-27 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-27 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0186】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-28 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-28 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-28 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-28 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-28 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少

89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-28 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-28 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-28 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-28 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 50 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-28 或 SEQ ID NO: 50 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-28 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-28 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-28 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-28 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某

些實施例中，在抗體 AL2p-28 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-28 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 96 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-28 或 SEQ ID NO: 96 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-28 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-28 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-28 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0187】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-29 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-29 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-29 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-29 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3

胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-29 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-29 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-29 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-29 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-29 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 51 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-29 或 SEQ ID NO: 51 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-29 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-29 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-29 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-29 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、

至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-29 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-29 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 99 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-29 或 SEQ ID NO: 99 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-29 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-29 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-29 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0188】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-30 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-30 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-30 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少

88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-30 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-30 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-30 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-30 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-30 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-30 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-30 或 SEQ ID NO: 52 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-30 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-30 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-30 之 HVR-H3 胺基酸序列。

在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-30 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-30 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-30 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 100 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-30 或 SEQ ID NO: 100 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-30 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-30 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-30 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0189】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-31 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-31 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同

一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-31 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-31 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-31 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-31 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-31 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-31 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-31 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-31 或 SEQ ID NO: 53 之

VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-31 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-31 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-31 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-31 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-31 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-31 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-31 或 SEQ ID NO: 97 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-31 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-31 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-31 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0190】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-32 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-32 之輕鏈可變結

構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-32 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-32 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-32 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-32 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-32 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-32 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-32 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列中總計 1

至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-32 或 SEQ ID NO: 54 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-32 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-32 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-32 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-32 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-32 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-32 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-32 或 SEQ ID NO: 97 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-32 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-32 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-32 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0191】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-33 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至

少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-33 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-33 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-33 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-33 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-33 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-33 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某

些實施例中，在抗體 AL2p-33 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-33 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-33 或 SEQ ID NO: 55 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-33 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-33 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-33 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-33 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-33 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-33 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-33 或 SEQ ID NO: 103 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-33 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-33 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-33 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0192】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-35 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-35 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-35 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-35 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-35 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-35 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-35 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至

少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-35 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-35 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-35 或 SEQ ID NO: 57 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-35 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-35 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-35 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-35 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-35 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-35 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-35 或 SEQ ID NO:

104 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-35 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-35 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-35 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0193】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-36 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-36 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-36 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-36 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-36 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-36 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序

列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-36 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-36 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-36 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 58 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-36 或 SEQ ID NO: 58 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-36 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-36 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-36 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-36 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-36 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-36 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列

中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-36 或 SEQ ID NO: 104 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-36 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-36 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-36 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0194】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-37 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-37 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-37 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-37 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-37 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至

少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-37 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-37 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-37 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-37 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-37 或 SEQ ID NO: 59 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-37 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-37 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-37 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-37 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某

些實施例中，在抗體 AL2p-37 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-37 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-37 或 SEQ ID NO: 104 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-37 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-37 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-37 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0195】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-38 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-38 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-38 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-38 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3

胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-38 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-38 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-38 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-38 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-38 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-38 或 SEQ ID NO: 60 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-38 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-38 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-38 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-38 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、

至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-38 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-38 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-38 或 SEQ ID NO: 105 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-38 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-38 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-38 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0196】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-39 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-39 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-39 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少

88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-39 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-39 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-39 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-39 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-39 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-39 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-39 或 SEQ ID NO: 60 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-39 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-39 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-39 之 HVR-H3 胺基酸序列。

在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-39 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-39 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-39 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-39 或 SEQ ID NO: 106 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-39 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-39 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-39 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0197】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-40 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-40 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同

一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-40 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-40 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-40 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-40 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-40 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-40 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-40 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 60 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-40 或 SEQ ID NO:

60 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-40 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-40 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-40 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-40 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-40 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-40 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-40 或 SEQ ID NO: 107 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-40 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-40 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-40 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0198】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-41 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-41 之輕鏈可變結

構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-41 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-41 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-41 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-41 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-41 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-41 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-41 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列

中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-41 或 SEQ ID NO: 61 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-41 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-41 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-41 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-41 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-41 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-41 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 106 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-41 或 SEQ ID NO: 106 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-41 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-41 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-41 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0199】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-42 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至

少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-42 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-42 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-42 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-42 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-42 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-42 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某

些實施例中，在抗體 AL2p-42 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-42 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 61 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-42 或 SEQ ID NO: 61 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-42 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-42 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-42 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-42 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-42 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-42 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-42 或 SEQ ID NO: 107 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-42 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-42 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-42 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0200】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-43 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-43 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-43 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-43 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-43 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-43 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-43 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至

少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-43 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-43 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-43 或 SEQ ID NO: 62 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-43 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-43 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-43 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-43 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-43 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-43 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 105 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-43 或 SEQ ID NO:

105 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-43 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-43 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-43 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0201】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-44 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-44 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-44 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-44 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-44 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-44 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序

列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-44 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-44 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-44 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 62 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-44 或 SEQ ID NO: 62 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-44 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-44 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-44 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-44 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-44 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-44 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 107 之胺基酸序列

中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-44 或 SEQ ID NO: 107 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-44 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-44 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-44 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0202】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-45 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-45 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-45 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-45 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-45 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至

少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-45 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-45 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-45 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-45 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-45 或 SEQ ID NO: 63 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-45 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-45 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-45 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-45 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某

些實施例中，在抗體 AL2p-45 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-45 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-45 或 SEQ ID NO: 108 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-45 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-45 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-45 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0203】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-46 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-46 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-46 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-46 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3

胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-46 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-46 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-46 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-46 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-46 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 63 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-46 或 SEQ ID NO: 63 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-46 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-46 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-46 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-46 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、

至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-46 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-46 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-46 或 SEQ ID NO: 109 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-46 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-46 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-46 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0204】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-47 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-47 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-47 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少

88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-47 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-47 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-47 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-47 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-47 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-47 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-47 或 SEQ ID NO: 64 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-47 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-47 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-47 之 HVR-H3 胺基酸序列。

在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-47 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-47 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-47 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-47 或 SEQ ID NO: 108 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-47 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-47 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-47 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0205】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-48 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-48 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同

一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-48 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-48 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-48 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-48 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-48 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-48 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-48 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-48 或 SEQ ID NO:

64 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-48 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-48 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-48 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-48 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-48 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-48 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-48 或 SEQ ID NO: 109 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-48 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-48 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-48 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0206】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-49 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-49 之輕鏈可變結

構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-49 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-49 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-49 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-49 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-49 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-49 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-49 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 65 之胺基酸序列

中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-49 或 SEQ ID NO: 65 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-49 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-49 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-49 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-49 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-49 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-49 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-49 或 SEQ ID NO: 109 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-49 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-49 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-49 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0207】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-50 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至

少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-50 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-50 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-50 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-50 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-50 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-50 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某

些實施例中，在抗體 AL2p-50 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-50 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-50 或 SEQ ID NO: 66 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-50 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-50 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-50 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-50 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-50 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-50 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-50 或 SEQ ID NO: 108 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-50 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-50 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-50 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0208】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-51 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-51 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-51 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-51 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-51 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-51 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-51 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至

少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-51 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-51 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 66 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-51 或 SEQ ID NO: 66 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-51 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-51 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-51 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-51 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-51 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-51 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-51 或 SEQ ID NO:

109 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-51 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-51 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-51 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0209】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-52 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-52 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-52 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-52 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-52 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-52 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序

列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-52 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-52 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-52 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-52 或 SEQ ID NO: 67 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-52 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-52 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-52 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-52 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-52 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-52 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列

中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-52 或 SEQ ID NO: 108 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-52 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-52 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-52 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0210】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-53 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-53 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-53 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-53 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-53 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至

少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-53 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-53 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-53 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-53 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 67 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-53 或 SEQ ID NO: 67 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-53 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-53 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-53 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-53 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某

些實施例中，在抗體 AL2p-53 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-53 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-53 或 SEQ ID NO: 109 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-53 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-53 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-53 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0211】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-54 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-54 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-54 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-54 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3

胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-54 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-54 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-54 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-54 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-54 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 68 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-54 或 SEQ ID NO: 68 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-54 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-54 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-54 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-54 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、

至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-54 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-54 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-54 或 SEQ ID NO: 109 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-54 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-54 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-54 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0212】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-55 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-55 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-55 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少

88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-55 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-55 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-55 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-55 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-55 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-55 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-55 或 SEQ ID NO: 69 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-55 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-55 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-55 之 HVR-H3 胺基酸序列。

在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-55 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-55 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-55 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-55 或 SEQ ID NO: 108 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-55 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-55 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-55 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0213】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-56 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-56 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同

一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-56 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-56 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-56 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-56 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-56 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-56 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-56 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-56 或 SEQ ID NO:

69 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-56 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-56 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-56 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-56 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-56 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-56 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-56 或 SEQ ID NO: 108 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-56 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-56 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-56 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0214】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-57 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-57 之輕鏈可變結

構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-57 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-57 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-57 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-57 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-57 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-57 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-57 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 69 之胺基酸序列

中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-57 或 SEQ ID NO: 69 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-57 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-57 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-57 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-57 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-57 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-57 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 109 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-57 或 SEQ ID NO: 109 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-57 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-57 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-57 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0215】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-58 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至

少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-58 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-58 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-58 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-58 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-58 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-58 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某

些實施例中，在抗體 AL2p-58 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-58 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-58 或 SEQ ID NO: 59 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-58 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-58 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-58 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-58 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-58 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-58 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-58 或 SEQ ID NO: 112 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-58 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-58 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-58 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0216】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-59 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-59 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-59 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-59 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-59 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-59 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-59 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至

少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-59 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-59 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-59 或 SEQ ID NO: 91 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-59 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-59 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-59 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-59 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-59 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-59 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 118 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-59 或 SEQ ID NO:

118 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-59 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-59 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-59 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0217】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-60 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-60 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-60 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-60 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-60 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-60 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序

列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-60 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-60 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-60 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-60 或 SEQ ID NO: 53 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-60 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-60 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-60 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-60 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-60 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-60 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列

中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-60 或 SEQ ID NO: 113 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-60 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-60 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-60 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0218】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-61 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-61 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-61 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-61 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-61 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至

少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-61 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-61 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-61 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-61 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 70 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-61 或 SEQ ID NO: 70 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-61 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-61 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-61 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-61 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某

些實施例中，在抗體 AL2p-61 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-61 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-61 或 SEQ ID NO: 110 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-61 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-61 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-61 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0219】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域，其中該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-62 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列；及/或該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-62 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-62 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該重鏈可變結構域包含抗體 AL2p-62 之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3

胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與抗體 AL2p-62 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之胺基酸序列，其中該輕鏈可變結構域包含抗體 AL2p-62 之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 胺基酸序列。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-62 之重鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之重鏈可變結構域(VH)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-62 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-62 之重鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-62 或 SEQ ID NO: 71 之 VH 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VH 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-62 之 HVR-H1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-62 之 HVR-H2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-62 之 HVR-H3 胺基酸序列。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體包含與抗體 AL2p-62 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列具有至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、

至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%同一性之輕鏈可變結構域(VL)序列且含有取代(例如，相對於參考序列之保守取代、插入或缺失)，但包含該序列之抗 TREM2 抗體保留結合至 TREM2 之能力。在某些實施例中，在抗體 AL2p-62 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列中總計 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，在抗體 AL2p-62 之輕鏈可變結構域胺基酸序列或 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列中總計 1 至 5 個胺基酸經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 外部之區中(亦即，FR 區中)。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在 FR 區中。視情況，抗 TREM2 抗體包含抗體 AL2p-62 或 SEQ ID NO: 111 之 VL 序列，包括該序列之轉譯後修飾。在具體實施例中，該 VL 包含一個、兩個或三個選自以下之 HVR：(a) 抗體 AL2p-62 之 HVR-L1 胺基酸序列、(b) 抗體 AL2p-62 之 HVR-L2 胺基酸序列及(c) 抗體 AL2p-62 之 HVR-L3 胺基酸序列。

【0220】　在一些實施例中，提供抗 TREM2 抗體，其中該抗體包含如上文所提供任一實施例中之 VH 及如上文所提供任一實施例中之 VL。在一些實施例中，本文提供抗 TREM2 抗體，其中該抗體包含如上文所提供任一實施例中之 VH 及如上文所提供任一實施例中之 VL。在一個實施例中，該抗體分別包含 SEQ ID NO: 27-71 及 91 以及 SEQ ID NO: 92-113 及 118 中之 VH 及 VL 序列，包括彼等序列之轉譯後修飾。

【0221】　在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列之重鏈可變區；及/或含有 SEQ ID NO: 97 之胺基酸序列之輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列之重鏈可變區；及/或含有 SEQ ID NO: 104 之胺基酸序列之輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 64 之胺基酸序列之重鏈可變區；及/或含有 SEQ ID NO: 108 之胺基酸序列之輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 70

之胺基酸序列之重鏈可變區；及/或含有 SEQ ID NO: 110 之胺基酸序列之輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 71 之胺基酸序列之重鏈可變區 ;及/或含有 SEQ ID NO: 111 之胺基酸序列之輕鏈可變區 。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 59 之胺基酸序列之重鏈可變區；及/或含有 SEQ ID NO: 112 之胺基酸序列之輕鏈可變區。在一些實施例中，該抗體包含含有 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列之重鏈可變區；及/或含有 SEQ ID NO: 113 之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0222】 本揭示案之任何抗體可藉由細胞系產生。在一些實施例中，細胞系可係哺乳動物細胞系。在某些實施例中，細胞系可係雜交瘤細胞系。在其他實施例中，細胞系可係酵母細胞系。可使用業內已知之適於抗體產生之任何細胞系來產生本揭示案之抗體。用於抗體產生之例示性細胞系闡述於整個本揭示案中。

【0223】 在一些實施例中，抗TREM2抗體係選自以下之抗TREM2單株抗體：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61、AL2p-62、AL2p-h19、AL2p-h21、AL2p-h22、AL2p-h23、AL2p-h24、AL2p-h25、AL2p-h26、AL2p-h27、AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44、AL2p-h47、AL2p-h59、AL2p-h76

及 AL2p-h90。

【0224】 在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係抗 TREM2 單株抗體 AL2p-31。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其與 AL2p-31 結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-31 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-31 之輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-31 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 及輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。

【0225】 在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係抗 TREM2 單株抗體 AL2p-37。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其與 AL2p-37 結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-37 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-37 之輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-37 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 及輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。

【0226】 在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係抗 TREM2 單株抗體 AL2p-47。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其與 AL2p-47 結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-47 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-47 之輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-47 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及

HVR-H3 及輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。

【0227】 在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係抗 TREM2 單株抗體 AL2p-58。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其與 AL2p-58 結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-58 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-58 之輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-58 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 及輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。

【0228】 在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係抗 TREM2 單株抗體 AL2p-60。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其與 AL2p-60 結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-60 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-60 之輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-60 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 及輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。

【0229】 在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係抗 TREM2 單株抗體 AL2p-61。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其與 AL2p-61 結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-61 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-61 之輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-61 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及

HVR-H3 及輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。

【0230】 在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係抗 TREM2 單株抗體 AL2p-62。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其與 AL2p-62 結合基本上相同之 TREM2 表位。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-62 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-62 之輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體係經分離抗體，其包含單株抗體 AL2p-62 之重鏈可變結構域之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 及輕鏈可變結構域之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3。

【0231】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體不與一或多種 TREM2 配體競爭與 TREM2 之結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體能夠結合 TREM2 而不阻斷一或多種 TREM2 配體與 TREM2 之同時結合。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體能夠與一或多種 TREM2 配體發生加性及/或協同功能性相互作用。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體增加暴露於飽和濃度之一或多種 TREM2 配體之 TREM2 的最大活性。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體增加在任何濃度之一或多種 TREM2 配體下獲得之 TREM2 之活性。

抗 TREM2 抗體結合親和力

【0232】 抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 及食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可較選自以下之抗 TREM2 抗體低至少 1 倍、低至少 2 倍、低至少 3 倍、低至少 4 倍、低至少 5 倍、低至少 6 倍、低至少 7 倍、低至少 8 倍、低至少 9 倍、低至少 10 倍、低至少 11 倍、低至少 12 倍、低至少 13 倍、低至少 14 倍、低至少 15 倍、低至少 16 倍、低至少 17 倍、低至少 18 倍、低至少 19 倍、低至少 20 倍或更低：包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列之重鏈可變區且包含含有 SEQ ID NO: 56

之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；包含含有 SEQ ID NO: 91 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 103 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體；及包含含有 SEQ ID NO: 119 之胺基酸序列之重鏈可變區及含有 SEQ ID NO: 120 之胺基酸序列之輕鏈可變區的抗 TREM2 抗體。在一些實施例中，解離常數(K_D)係在大約 25°C之溫度下測定。在一些實施例中，K_D 係使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體來測定。本文闡述製備及選擇與 TREM2 相互作用及/或特異性結合之抗體之方法。(例如，參見實例 1 及實例 2)。

【0233】 在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 300 nM 至約 100 pM、約 200 nM 至約 100 pM、約 100 nM 至約 100 pM、約 90 nM 至約 100 pM、約 80 nM 至約 100 pM、約 70 nM 至約 100 pM、約 60 nM 至約 100 pM、約 50 nM 至約 100 pM、約 40 nM 至約 100 pM、約 30 nM 至約 100 pM、約 20 nM 至約 100 pM、約 10 nM 至約 100 pM、約 9 nM 至約 100 pM、約 8 nM 至約 100 pM、約 7 nM 至約 100 pM、約 6 nM 至約 100 pM、約 5 nM 至約 100 pM、約 4 nM 至約 100 pM、約 3 nM 至約 100 pM、約 2 nM 至約 100 pM、約 1 nM 至約 100 pM、900 pM 至約 100 pM、約 800 pM 至約 100 pM、700 pM 至約 100 pM、600 pM 至約 500 pM、400 pM 至約 100 pM、300 pM 至約 100 pM、200 pM 至約 100 pM、900 pM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，解離常數(K_D)係在大約 25°C之溫度下測定。在一些實施例中，K_D 係使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體來測定。本文闡述製備及選擇與 TREM2 相互作用及/或特異性結合之抗體之方法。(例如，參見實例 1 及實例 2)。

【0234】 在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 300 nM 至約 90 pM、約 300 nM 至約 80 pM、約 300 nM 至約 70 pM、約 300 nM 至約 60 pM、約 300 nM 至約 50 pM、約 300 nM 至約 40 pM、約 300 nM 至約 30 pM、約 300 nM 至約 20 pM、約 300 nM 至約 10 pM、約 300 nM

至約 9 pM、約 300 nM 至約 8 pM、約 300 nM 至約 7 pM、約 300 nM 至約 6 pM、約 300 nM 至約 5 pM、約 300 nM 至約 4 pM、約 300 nM 至約 3 pM、約 300 nM 至約 2 pM、約 300 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內:約 200 nM 至約 90 pM、約 200 nM 至約 80 pM、約 200 nM 至約 70 pM、約 200 nM 至約 60 pM、約 200 nM 至約 50 pM、約 200 nM 至約 40 pM、約 200 nM 至約 30 pM、約 200 nM 至約 20 pM、約 200 nM 至約 10 pM、約 200 nM 至約 9 pM、約 200 nM 至約 8 pM、約 200 nM 至約 7 pM、約 200 nM 至約 6 pM、約 200 nM 至約 5 pM、約 200 nM 至約 4 pM、約 200 nM 至約 3 pM、約 200 nM 至約 2 pM、約 200 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 100 nM 至約 90 pM、約 100 nM 至約 80 pM、約 100 nM 至約 70 pM、約 100 nM 至約 60 pM、約 100 nM 至約 50 pM、約 100 nM 至約 40 pM、約 100 nM 至約 30 pM、約 100 nM 至約 20 pM、約 100 nM 至約 10 pM、約 100 nM 至約 9 pM、約 100 nM 至約 8 pM、約 100 nM 至約 7 pM、約 100 nM 至約 6 pM、約 100 nM 至約 5 pM、約 100 nM 至約 4 pM、約 100 nM 至約 3 pM、約 100 nM 至約 2 pM、約 100 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 90 nM 至約 90 pM、約 90 nM 至約 80 pM、約 90 nM 至約 70 pM、約 90 nM 至約 60 pM、約 90 nM 至約 50 pM、約 90 nM 至約 40 pM、約 90 nM 至約 30 pM、約 90 nM 至約 20 pM、約 90 nM 至約 10 pM、約 90 nM 至約 9 pM、約 90 nM 至約 8 pM、約 90 nM 至約 7 pM、約 90 nM 至約 6 pM、約 90 nM 至約 5 pM、約 90 nM 至約 4 pM、約 90 nM 至約 3 pM、約 90 nM 至約 2 pM、約 90 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 80 nM 至約 90 pM、約 80 nM 至約 80 pM、約 80 nM 至約 70 pM、約 80 nM 至約 60 pM、約 80 nM 至約 50 pM、約 80 nM 至約 40 pM、約 80 nM 至約 30 pM、約 80 nM 至約

20 pM、約 80 nM 至約 10 pM、約 80 nM 至約 9 pM、約 80 nM 至約 8 pM、約 80 nM 至約 7 pM、約 80 nM 至約 6 pM、約 80 nM 至約 5 pM、約 80 nM 至約 4 pM、約 80 nM 至約 3 pM、約 80 nM 至約 2 pM、約 80 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 70 nM 至約 90 pM、約 70 nM 至約 80 pM、約 70 nM 至約 70 pM、約 70 nM 至約 60 pM、約 70 nM 至約 50 pM、約 70 nM 至約 40 pM、約 70 nM 至約 30 pM、約 70 nM 至約 20 pM、約 70 nM 至約 10 pM、約 70 nM 至約 9 pM、約 70 nM 至約 8 pM、約 70 nM 至約 7 pM、約 70 nM 至約 6 pM、約 70 nM 至約 5 pM、約 70 nM 至約 4 pM、約 70 nM 至約 3 pM、約 70 nM 至約 2 pM、約 70 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 60 nM 至約 90 pM、約 60 nM 至約 80 pM、約 60 nM 至約 70 pM、約 60 nM 至約 60 pM、約 60 nM 至約 50 pM、約 60 nM 至約 40 pM、約 60 nM 至約 30 pM、約 60 nM 至約 20 pM、約 60 nM 至約 10 pM、約 60 nM 至約 9 pM、約 60 nM 至約 8 pM、約 60 nM 至約 7 pM、約 60 nM 至約 6 pM、約 60 nM 至約 5 pM、約 60 nM 至約 4 pM、約 60 nM 至約 3 pM、約 60 nM 至約 2 pM、約 60 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 50 nM 至約 90 pM、約 50 nM 至約 80 pM、約 50 nM 至約 70 pM、約 50 nM 至約 60 pM、約 50 nM 至約 50 pM、約 50 nM 至約 40 pM、約 50 nM 至約 30 pM、約 50 nM 至約 20 pM、約 50 nM 至約 10 pM、約 50 nM 至約 9 pM、約 50 nM 至約 8 pM、約 50 nM 至約 7 pM、約 50 nM 至約 6 pM、約 50 nM 至約 5 pM、約 50 nM 至約 4 pM、約 50 nM 至約 3 pM、約 50 nM 至約 2 pM、約 50 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 40 nM 至約 90 pM、約 40 nM 至約 80 pM、約 40 nM 至約 70 pM、約 40 nM 至約 60 pM、約 40 nM 至約 50 pM、約 40 nM 至約 40 pM、約 40 nM 至約 30 pM、約 40 nM 至約

20 pM、約 40 nM 至約 10 pM、約 40 nM 至約 9 pM、約 40 nM 至約 8 pM、約 40 nM 至約 7 pM、約 40 nM 至約 6 pM、約 40 nM 至約 5 pM、約 40 nM 至約 4 pM、約 40 nM 至約 3 pM、約 40 nM 至約 2 pM、約 40 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 30 nM 至約 90 pM、約 30 nM 至約 80 pM、約 30 nM 至約 70 pM、約 30 nM 至約 60 pM、約 30 nM 至約 50 pM、約 30 nM 至約 40 pM、約 30 nM 至約 30 pM、約 30 nM 至約 20 pM、約 30 nM 至約 10 pM、約 30 nM 至約 9 pM、約 30 nM 至約 8 pM、約 30 nM 至約 7 pM、約 30 nM 至約 6 pM、約 30 nM 至約 5 pM、約 30 nM 至約 4 pM、約 30 nM 至約 3 pM、約 30 nM 至約 2 pM、約 30 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 20 nM 至約 90 pM、約 20 nM 至約 80 pM、約 20 nM 至約 70 pM、約 20 nM 至約 60 pM、約 20 nM 至約 50 pM、約 20 nM 至約 40 pM、約 20 nM 至約 30 pM、約 20 nM 至約 20 pM、約 20 nM 至約 10 pM、約 20 nM 至約 9 pM、約 20 nM 至約 8 pM、約 20 nM 至約 7 pM、約 20 nM 至約 6 pM、約 20 nM 至約 5 pM、約 20 nM 至約 4 pM、約 20 nM 至約 3 pM、約 20 nM 至約 2 pM、約 20 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 10 nM 至約 90 pM、約 10 nM 至約 80 pM、約 10 nM 至約 70 pM、約 10 nM 至約 60 pM、約 10 nM 至約 50 pM、約 10 nM 至約 40 pM、約 10 nM 至約 30 pM、約 10 nM 至約 20 pM、約 10 nM 至約 10 pM、約 10 nM 至約 9 pM、約 10 nM 至約 8 pM、約 10 nM 至約 7 pM、約 10 nM 至約 6 pM、約 10 nM 至約 5 pM、約 10 nM 至約 4 pM、約 10 nM 至約 3 pM、約 10 nM 至約 2 pM、約 10 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 5 nM 至約 90 pM、約 5 nM 至約 80 pM、約 5 nM 至約 70 pM、約 5 nM 至約 60 pM、約 5 nM 至約 50 pM、約 5 nM 至約 40 pM、約 5 nM 至約 30 pM、約 5 nM 至約 20 pM、

約 5 nM 至約 10 pM、約 5 nM 至約 9 pM、約 5 nM 至約 8 pM、約 5 nM 至約 7 pM、約 5 nM 至約 6 pM、約 5 nM 至約 5 pM、約 5 nM 至約 4 pM、約 5 nM 至約 3 pM、約 5 nM 至約 2 pM、約 5 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 1 nM 至約 90 pM、約 1 nM 至約 80 pM、約 1 nM 至約 70 pM、約 1 nM 至約 60 pM、約 1 nM 至約 50 pM、約 1 nM 至約 40 pM、約 1 nM 至約 30 pM、約 1 nM 至約 20 pM、約 1 nM 至約 10 pM、約 1 nM 至約 9 pM、約 1 nM 至約 8 pM、約 1 nM 至約 7 pM、約 1 nM 至約 6 pM、約 1 nM 至約 5 pM、約 1 nM 至約 4 pM、約 1 nM 至約 3 pM、約 1 nM 至約 2 pM、約 1 nM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 500 pM 至約 90 pM、約 500 pM 至約 80 pM、約 500 pM 至約 70 pM、約 500 pM 至約 60 pM、約 500 pM 至約 50 pM、約 500 pM 至約 40 pM、約 500 pM 至約 30 pM、約 500 pM 至約 20 pM、約 500 pM 至約 10 pM、約 500 pM 至約 9 pM、約 500 pM 至約 8 pM、約 500 pM 至約 7 pM、約 500 pM 至約 6 pM、約 500 pM 至約 5 pM、約 500 pM 至約 4 pM、約 500 pM 至約 3 pM、約 500 pM 至約 2 pM、約 500 pM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 250 pM 至約 90 pM、約 250 pM 至約 80 pM、約 250 pM 至約 70 pM、約 250 pM 至約 60 pM、約 250 pM 至約 50 pM、約 250 pM 至約 40 pM、約 250 pM 至約 30 pM、約 250 pM 至約 20 pM、約 250 pM 至約 10 pM、約 250 pM 至約 9 pM、約 250 pM 至約 8 pM、約 250 pM 至約 7 pM、約 250 pM 至約 6 pM、約 250 pM 至約 5 pM、約 250 pM 至約 4 pM、約 250 pM 至約 3 pM、約 250 pM 至約 2 pM、約 250 pM 至約 1 pM 或小於 1 pM。抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 100 pM 至約 90 pM、約 100 pM 至約 80 pM、約 100 pM 至約 70 pM、約 100 pM 至約 60 pM、約 100 pM 至約 50 pM、約 100 pM 至約 40 pM、約 100 pM 至約 30 pM、約 100 pM 至約 20 pM、約 100 pM 至約 10

pM、約 100 pM 至約 9 pM、約 100 pM 至約 8 pM、約 100 pM 至約 7 pM、約 100 pM 至約 6 pM、約 100 pM 至約 5 pM、約 100 pM 至約 4 pM、約 100 pM 至約 3 pM、約 100 pM 至約 2 pM、約 100 pM 至約 1 pM 或小於 1 pM。在一些實施例中，解離常數(K_D)係在大約 25°C之溫度下測定。在一些實施例中，K_D 係使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體來測定。本文闡述製備及選擇與 TREM2 相互作用及/或特異性結合之抗體之方法。(例如，參見實例 1 及實例 2)。

【0235】 在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對人類 TREM2 之解離常數(K_D)可小於 260 nM、可小於 225 nM、可小於 200 nM、可小於 150 nM、可小於 135 nM、可小於 125 nM、可小於 100 nM、可小於 95 nM、可小於 90 nM、可小於 85 nM、可小於 80 nM、可小於 75 nM、可小於 70 nM、可小於 65 nM、可小於 60 nM、可小於 55 nM、可小於 50 nM、可小於 45 nM、可小於 40 nM、可小於 36 nM、可小於 35 nM、可小於 30 nM、可小於 29 nM、可小於 28 nM、可小於 27 nM、可小於 26 nM、可小於 25 nM、可小於 24 nM、可小於 23 nM、可小於 22 nM、可小於 21 nM、可小於 20 nM、可小於 19 nM、可小於 18.5 nM、可小於 18 nM、可小於 15 nM、可小於 14 nM、可小於 13 nM、可小於 12 nM、可小於 11 nM、可小於 10 nM、可小於 9.5 nM、可小於 9 nM、可小於 8.5 nM、可小於 8 nM、可小於 7.5 nM、可小於 7 nM、可小於 6.5 nM、可小於 6 nM、可小於 5.5 nM、可小於 5 nM、可小於 4.5 nM、可小於 4 nM、可小於 3.5 nM、可小於 3 nM、可小於 2.5 nM、可小於 2 nM、可小於 1.5 nM、可小於 1 nM、可小於 950 pM、可小於 900 pM、可小於 850 pM、可小於 830 pM、可小於 800 pM、可小於 750 pM、可小於 730 pM、可小於 700 pM、可小於 650 pM、可小於 630 pM、可小於 600 pM、可小於 550 pM、可小於 500 pM、可小於 450 pM、可小於 415 pM、可小於 400 pM、可小於 350 pM、可小於 300 pM、可小於 250 pM、可小於 200 pM、可小於 150 pM、可小於 100 pM、可小於 95 pM、可小於 90 pM、可小於 85 pM、可小於 80 pM、

可小於 75pM、可小於 70 pM、可小於 65 pM、可小於 60 pM、可小於 55 pM、可小於 50 pM、可小於 45 pM、可小於 40 pM、可小於 35 pM、可小於 30 pM、可小於 25 pM、可小於 20 pM、可小於 15 pM、可小於 10 pM、可小於 9 pM、可小於 8 pM、可小於 7 pM、可小於 6 pM、可小於 5 pM、可小於 4 pM、可小於 3 pM、可小於 2 pM 或可小於 1 pM。在一些實施例中，解離常數(K_D)係在大約 25°C之溫度下測定。在一些實施例中，K_D 係使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體來測定。本文闡述製備及選擇與 TREM2 相互作用及/或特異性結合之抗體之方法。(例如，參見實例 1 及實例 2)。

【0236】 在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 10 μM 至約 100 pM、約 200 nM 至約 100 pM、約 100 nM 至約 100 pM、約 90 nM 至約 100 pM、約 80 nM 至約 100 pM、約 70 nM 至約 100 pM、約 60 nM 至約 100 pM、約 50 nM 至約 100 pM、約 40 nM 至約 100 pM、約 30 nM 至約 100 pM、約 20 nM 至約 100 pM、約 10 nM 至約 100 pM、約 9 nM 至約 100 pM、約 8 nM 至約 100 pM、約 7 nM 至約 100 pM、約 6 nM 至約 100 pM、約 5 nM 至約 100 pM、約 4 nM 至約 100 pM、約 3 nM 至約 100 pM、約 2 nM 至約 100 pM、約 1 nM 至約 100 pM、900 pM 至約 100 pM、約 800 pM 至約 100 pM、700 pM 至約 100 pM、600 pM 至約 500 pM、400 pM 至約 100 pM、300 pM 至約 100 pM、200 pM 至約 100 pM、900 pM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，解離常數(K_D)係在大約 25°C之溫度下測定。在一些實施例中，K_D 係使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體來測定。本文闡述製備及選擇與 TREM2 相互作用及/或特異性結合之抗體之方法。(例如，參見實例 1 及實例 2)。

【0237】 在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 10 μM 至約 900 pM、約 10 μM 至約 800 pM、約 10 μM 至

約700 pM、約10 μM至約600 pM、約10 μM至約500 pM、約10 μM至約400 pM、約10 μM至約300 pM、約10 μM至約200 pM、約10 μM至約100 pM或小於100 pM。在一些實施例中，抗TREM2抗體對食蟹猴TREM2之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約5 μM至約900 pM、約5 μM至約800 pM、約5 μM至約700 pM、約5 μM至約600 pM、約5 μM至約500 pM、約5 μM至約400 pM、約5 μM至約300 pM、約5 μM至約200 pM、約5 μM至約100 pM或小於100 pM。在一些實施例中，抗TREM2抗體對食蟹猴TREM2之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約1 μM至約900 pM、約1 μM至約800 pM、約1 μM至約700 pM、約1 μM至約600 pM、約1 μM至約500 pM、約1 μM至約400 pM、約1 μM至約300 pM、約1 μM至約200 pM、約1 μM至約100 pM或小於100 pM。在一些實施例中，抗TREM2抗體對食蟹猴TREM2之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約900 nM至約900 pM、約900 nM至約800 pM、約900 nM至約700 pM、約900 nM至約600 pM、約900 nM至約500 pM、約900 nM至約400 pM、約900 nM至約300 pM、約900 nM至約200 pM、約900 nM至約100 pM或小於100 pM。在一些實施例中，抗TREM2抗體對食蟹猴TREM2之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約800 nM至約900 pM、約800 nM至約800 pM、約800 nM至約700 pM、約800 nM至約600 pM、約800 nM至約500 pM、約800 nM至約400 pM、約800 nM至約300 pM、約800 nM至約200 pM、約800 nM至約100 pM或小於100 pM。在一些實施例中，抗TREM2抗體對食蟹猴TREM2之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約700 nM至約900 pM、約700 nM至約800 pM、約700 nM至約700 pM、約700 nM至約600 pM、約700 nM至約500 pM、約700 nM至約400 pM、約700 nM至約300 pM、約700 nM至約200 pM、約700 nM至約100 pM或小於100 pM。在一些實施例中，抗TREM2抗體對食蟹猴TREM2之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約600 nM至約900 pM、約600 nM至約800 pM、約600 nM至

約 700 pM、約 600 nM 至約 600 pM、約 600 nM 至約 500 pM、約 600 nM 至約 400 pM、約 600 nM 至約 300 pM、約 600 nM 至約 200 pM、約 600 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 500 nM 至約 900 pM、約 500 nM 至約 800 pM、約 500 nM 至約 700 pM、約 500 nM 至約 600 pM、約 500 nM 至約 500 pM、約 500 nM 至約 400 pM、約 500 nM 至約 300 pM、約 500 nM 至約 200 pM、約 500 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 400 nM 至約 900 pM、約 400 nM 至約 800 pM、約 400 nM 至約 700 pM、約 400 nM 至約 600 pM、約 400 nM 至約 500 pM、約 400 nM 至約 400 pM、約 400 nM 至約 300 pM、約 400 nM 至約 200 pM、約 400 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 300 nM 至約 900 pM、約 300 nM 至約 800 pM、約 300 nM 至約 700 pM、約 300 nM 至約 600 pM、約 300 nM 至約 500 pM、約 300 nM 至約 400 pM、約 300 nM 至約 300 pM、約 300 nM 至約 200 pM、約 300 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 200 nM 至約 900 pM、約 200 nM 至約 800 pM、約 200 nM 至約 700 pM、約 200 nM 至約 600 pM、約 200 nM 至約 500 pM、約 200 nM 至約 400 pM、約 200 nM 至約 300 pM、約 200 nM 至約 200 pM、約 200 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 100 nM 至約 900 pM、約 100 nM 至約 800 pM、約 100 nM 至約 700 pM、約 100 nM 至約 600 pM、約 100 nM 至約 500 pM、約 100 nM 至約 400 pM、約 100 nM 至約 300 pM、約 100 nM 至約 200 pM、約 100 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 90 nM 至約

900 pM、約 90 nM 至約 800 pM、約 90 nM 至約 700 pM、約 90 nM 至約 600 pM、約 90 nM 至約 500 pM、約 90 nM 至約 400 pM、約 90 nM 至約 300 pM、約 90 nM 至約 200 pM、約 90 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 80 nM 至約 900 pM、約 80 nM 至約 800 pM、約 80 nM 至約 700 pM、約 80 nM 至約 600 pM、約 80 nM 至約 500 pM、約 80 nM 至約 400 pM、約 80 nM 至約 300 pM、約 80 nM 至約 200 pM、約 80 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 70 nM 至約 900 pM、約 70 nM 至約 800 pM、約 70 nM 至約 700 pM、約 70 nM 至約 600 pM、約 70 nM 至約 500 pM、約 70 nM 至約 400 pM、約 70 nM 至約 300 pM、約 70 nM 至約 200 pM、約 70 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 60 nM 至約 900 pM、約 60 nM 至約 800 pM、約 60 nM 至約 700 pM、約 60 nM 至約 600 pM、約 60 nM 至約 500 pM、約 60 nM 至約 400 pM、約 60 nM 至約 300 pM、約 60 nM 至約 200 pM、約 60 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 50 nM 至約 900 pM、約 50 nM 至約 800 pM、約 50 nM 至約 700 pM、約 50 nM 至約 600 pM、約 50 nM 至約 500 pM、約 50 nM 至約 400 pM、約 50 nM 至約 300 pM、約 50 nM 至約 200 pM、約 50 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 40 nM 至約 900 pM、約 40 nM 至約 800 pM、約 40 nM 至約 700 pM、約 40 nM 至約 600 pM、約 40 nM 至約 500 pM、約 40 nM 至約 400 pM、約 40 nM 至約 300 pM、約 40 nM 至約 200 pM、約 40 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 30 nM 至約 900 pM、約

30 nM 至約 800 pM、約 30 nM 至約 700 pM、約 30 nM 至約 600 pM、約 30 nM 至約 500 pM、約 30 nM 至約 400 pM、約 30 nM 至約 300 pM、約 30 nM 至約 200 pM、約 30 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM、約 20 nM 至約 900 pM、約 20 nM 至約 800 pM、約 20 nM 至約 700 pM、約 20 nM 至約 600 pM、約 20 nM 至約 500 pM、約 20 nM 至約 400 pM、約 20 nM 至約 300 pM、約 20 nM 至約 200 pM、約 20 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 10 nM 至約 900 pM、約 10 nM 至約 800 pM、約 10 nM 至約 700 pM、約 10 nM 至約 600 pM、約 10 nM 至約 500 pM、約 10 nM 至約 400 pM、約 10 nM 至約 300 pM、約 10 nM 至約 200 pM、約 10 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 9 nM 至約 900 pM、約 9 nM 至約 800 pM、約 9 nM 至約 700 pM、約 9 nM 至約 600 pM、約 9 nM 至約 500 pM、約 9 nM 至約 400 pM、約 9 nM 至約 300 pM、約 9 nM 至約 200 pM、約 9 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 8 nM 至約 900 pM、約 8 nM 至約 800 pM、約 8 nM 至約 700 pM、約 8 nM 至約 600 pM、約 8 nM 至約 500 pM、約 8 nM 至約 400 pM、約 8 nM 至約 300 pM、約 8 nM 至約 200 pM、約 8 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 7 nM 至約 900 pM、約 7 nM 至約 800 pM、約 7 nM 至約 700 pM、約 7 nM 至約 600 pM、約 7 nM 至約 500 pM、約 7 nM 至約 400 pM、約 7 nM 至約 300 pM、約 7 nM 至約 200 pM、約 7 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 6 nM 至約 900 pM、約 6 nM 至約 800 pM、約 6 nM 至約 700 pM、約 6 nM 至約 600 pM、約 6 nM 至約 500 pM、約 6 nM 至約 400 pM、約 6 nM 至約 300 pM、約 6 nM 至

約 200 pM、約 6 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 5 nM 至約 900 pM、約 5 nM 至約 800 pM、約 5 nM 至約 700 pM、約 5 nM 至約 600 pM、約 5 nM 至約 500 pM、約 5 nM 至約 400 pM、約 5 nM 至約 300 pM、約 5 nM 至約 200 pM、約 5 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 4 nM 至約 900 pM、約 4 nM 至約 800 pM、約 4 nM 至約 700 pM、約 4 nM 至約 600 pM、約 4 nM 至約 500 pM、約 4 nM 至約 400 pM、約 4 nM 至約 300 pM、約 4 nM 至約 200 pM、約 4 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 3 nM 至約 900 pM、約 3 nM 至約 800 pM、約 3 nM 至約 700 pM、約 3 nM 至約 600 pM、約 3 nM 至約 500 pM、約 3 nM 至約 400 pM、約 3 nM 至約 300 pM、約 3 nM 至約 200 pM、約 3 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 2 nM 至約 900 pM、約 2 nM 至約 800 pM、約 2 nM 至約 700 pM、約 2 nM 至約 600 pM、約 2 nM 至約 500 pM、約 2 nM 至約 400 pM、約 2 nM 至約 300 pM、約 2 nM 至約 200 pM、約 2 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)可在以下範圍內：約 1 nM 至約 900 pM、約 1 nM 至約 800 pM、約 1 nM 至約 700 pM、約 1 nM 至約 600 pM、約 1 nM 至約 500 pM、約 1 nM 至約 400 pM、約 1 nM 至約 300 pM、約 1 nM 至約 200 pM、約 1 nM 至約 100 pM 或小於 100 pM。在一些實施例中，解離常數(K_D)係在大約 25°C之溫度下測定。在一些實施例中，K_D 係使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體來測定。本文闡述製備及選擇與 TREM2 相互作用及/或特異性結合之抗體之方法。(例如，參見實例 1 及實例 2)。

【0238】　在一些實施例中，抗 TREM2 抗體對食蟹猴 TREM2 之解離常數(K_D)

可小於 6 μM、可小於 5 μM、可小於 4.6 μM、可小於 4 μM、可小於 3 μM、可小於 2 μM、可小於 1.5 μM、可小於 1 μM、可小於 900 nM、可小於 800 nM、可小於 700 nM、可小於 600 nM、可小於 500 nM、可小於 400 nM、可小於 300 nM、可小於 200 nM、可小於 100 nM、可小於 95 nM、可小於 90 nM、可小於 85 nM、可小於 80 nM、可小於 75 nM、可小於 70 nM、可小於 65 nM、可小於 60 nM、可小於 55 nM、可小於 50 nM、可小於 45 nM、可小於 40 nM、可小於 36 nM、可小於 35 nM、可小於 31 nM、可小於 30 nM、可小於 29 nM、可小於 28 nM、可小於 27 nM、可小於 26 nM、可小於 25 nM、可小於 24 nM、可小於 23 nM、可小於 22 nM、可小於 21 nM、可小於 20 nM、可小於 19 nM、可小於 18.5 nM、可小於 18 nM、可小於、可小於 17 nM、可小於 16.5 nM、可小於 16 nM、可小於 15.5 nM、可小於 15 nM、可小於 14.5 nM、可小於 14 nM、可小於 13 nM、可小於 12 nM、可小於 11 nM、可小於 10 nM、可小於 9.5 nM、可小於 9 nM、可小於 8.5 nM、可小於 8 nM、可小於 7.5 nM、可小於 7 nM、可小於 6.5 nM、可小於 6 nM、可小於 5.5 nM、可小於 5 nM、可小於 4.5 nM、可小於 4 nM、可小於 3.5 nM、可小於 3 nM、可小於 2.5 nM、可小於 2 nM、可小於 1.5 nM、可小於 1 nM、可小於 950 pM、可小於 900 pM、可小於 890 pM、可小於 850 pM、可小於 800 pM、可小於 750 pM、可小於 700 pM、可小於 650 pM、可小於 600 pM、可小於 550 pM、可小於 500 pM、可小於 450 pM、可小於 400 pM、可小於 375 pM、可小於 350 pM、可小於 325 pM、可小於 300 pM、可小於 270 pM、可小於 250 pM、可小於 225 pM、可小於 200 pM、可小於 150 pM 或可小於 100 pM。在一些實施例中，解離常數(K_D)係在大約 25°C之溫度下測定。在一些實施例中，K_D 係使用單價抗體(例如，Fab)或呈單價形式之全長抗體來測定。本文闡述製備及選擇與 TREM2 相互作用及/或特異性結合之抗體之方法。(例如，參見實例 1 及實例 2)。

【0239】　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，例如 ELISA、表面電漿共振(SPR)、生物層干涉(例如，*參見* Octet System (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解鏈分析。在一些實施例中，對 TREM2 之解離常數(K_D)係在大約 25°C之溫度下測定。在一些實施例中，K_D 係使用單價抗體(例如，Fab)或全長抗體來測定。在一些實施例中，K_D 係使用呈單價形式之全長抗體來測定。利用(例如)本文所述之任何分析(例如，參見實例 1 及實例 2)。

【0240】　可藉由業內已知之各種分析鑑別、篩選及/或表徵其他抗 TREM2 抗體(例如，特異性結合至本揭示案之 TREM2 蛋白之抗體)之物理/化學性質及/或生物學活性。

雙特異性抗體

【0241】　本揭示案之某些態樣係關於雙特異性抗體，其結合至本揭示案之 TREM2 蛋白及第二抗原。產生雙特異性抗體之方法為業內所熟知且闡述於本文中。在一些實施例中，本揭示案之雙特異性抗體結合至人類 TREM2 (SEQ ID NO: 1)之一或多個胺基酸殘基或 TREM2 蛋白上對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基之胺基酸殘基。在其他實施例中，本揭示案之雙特異性抗體亦結合至人類 DAP12 之一或多個胺基酸殘基。

【0242】　在一些實施例中，本揭示案之雙特異性抗體識別第一抗原及第二抗原。在一些實施例中，該第一抗原係人類 TREM2 或其天然變體，或人類 DAP12 或其天然變體。在一些實施例中，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 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、聚精胺酸肽、血管肽及 ANG1005；(c) 選自以下之致病蛋白質：類澱粉 β、寡聚類澱粉 β、類澱粉 β 斑塊、類澱粉前體蛋

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、心房利尿鈉因子、胰島類澱粉多肽、胰島素、載脂蛋白 AI、血清類澱粉 A、邁迪因、泌乳素、轉甲狀腺素蛋白、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、重複相關之非 ATG (RAN)轉譯產物、二肽重複(DPR)肽、甘胺酸-丙胺酸(GA)重複肽、甘胺酸-脯胺酸(GP)重複肽、甘胺酸-精胺酸(GR)重複肽、脯胺酸-丙胺酸(PA)重複肽、泛素及脯胺酸-精胺酸(PR)重複肽；及(d) 免疫細胞上表現之配體及/或蛋白質，其中該等配體及/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 及磷脂醯絲胺酸；及(e) 一或多種腫瘤細胞上表現之蛋白質、脂質、多醣或醣脂及其任何組合。

抗體片段

【0243】 本揭示案之某些態樣係關於抗體片段，其結合至人類 TREM2、人類 TREM2 之天然變體及人類 TREM2 之疾病變體中之一或多者。在一些實施例中，抗體片段係 Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')2、Fv 或 scFv 片段。在一些實施例中，抗體片段與一或多種特異性結合選自以下之致病蛋白質之抗體組合使用：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 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、聚精胺酸肽、血管肽及 ANG1005；(c) 選自以下之致病蛋白質：類澱粉 β、寡聚類澱粉 β、類

澱粉 β 斑塊、類澱粉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、心房利尿鈉因子、胰島類澱粉多肽、胰島素、載脂蛋白 AI、血清類澱粉 A、邁迪因、泌乳素、轉甲狀腺素蛋白、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、重複相關之非 ATG (RAN)轉譯產物、二肽重複(DPR)肽、甘胺酸-丙胺酸(GA)重複肽、甘胺酸-脯胺酸(GP)重複肽、甘胺酸-精胺酸(GR)重複肽、脯胺酸-丙胺酸(PA)重複肽、泛素及脯胺酸-精胺酸(PR)重複肽；及(d) 免疫細胞上表現之配體及/或蛋白質，其中該等配體及/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 及磷脂醯絲胺酸；及(e) 一或多種腫瘤細胞上表現之蛋白質、脂質、多醣或醣脂及其任何組合。

抗體框架

【0244】　本文所述抗體中之任一者進一步包括框架。在一些實施例中，該框架係人類免疫球蛋白框架。舉例而言，在一些實施例中，抗體(例如，抗 TREM2 抗體)包含如任一上述實施例中之 HVR，且進一步包含受體人類框架，例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架。人類免疫球蛋白框架可係人類抗體之一部分，或可藉由用一或多個人類框架區置換一或多個內源性框架使非人類抗體人類化。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之共有序列的框架區(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(經體突變)框架區或人類生殖細胞系框架區(例如，參見 Almagro 及 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；及衍生自篩選 FR 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))。

【0245】 在一些實施例中，抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含本揭示案之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 以及如表 4A 至表 4D 中所示之重鏈框架區中之一者、兩者、三者或四者。在一些實施例中，抗體包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含本揭示案之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 以及如表 5A 至表 5D 中所示之輕鏈框架區中之一者、兩者、三者或四者。在一些實施例中，抗體包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含本揭示案之 HVR-H1、HVR-H2 及 HVR-H3 以及如表 4A 至表 4D 中所示之重鏈框架區中之一者、兩者、三者或四者，且該抗體進一步包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含本揭示案之 HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 以及如表 5A 至表 5D 中所示之輕鏈框架區中之一者、兩者、三者或四者。

促發炎介質之受調節表現

【0246】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體在結合至細胞中表現之 TREM2 蛋白後可調節(例如，增加或降低)促發炎介質之表現。

【0247】 如本文所用，促發炎介質係直接或間接參與(例如，藉助促發炎信號傳導路徑)誘導、活化、促進或以其他方式增加發炎性反應之機制之蛋白質。可使用業內已知之任何鑑別及表徵促發炎介質之方法。促發炎介質之實例包括(但不限於)細胞介素，例如 IFN-β、IL-1α、IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-8、CRP、CD86、MCP-1/CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCR2、CXCL-10、Gata3、IL-20 家族成員、IL-33、LIF、IFN-γ、OSM、CNTF、CSF-1、OPN、CD11c、GM-CSF、IL-11、IL-12、IL-17、IL-18 及 IL-23。

【0248】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可調節促發炎介質之功能性表現及/或分泌，該等促發炎介質例如 IFN-β、IL-1α、IL-1β、CD86、TNF-α、IL-6、IL-8、CRP、MCP-1/CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCR2、CXCL-10、Gata3、IL-20 家族成員、IL-33、LIF、IFN-γ、OSM、CNTF、CSF1、OPN、CD11c、GM-CSF、IL-11、IL-12、IL-17、IL-18 及 IL-23。在某些實施例中，促發炎介質之受調節表現發生在巨噬細胞、樹突細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞及/或小神經膠質細胞中。受調節表現可包括(但不限於)受調節之基因表現、受調節之轉錄表現或受調節之蛋白質表現。可使用業內已知之用於測定基因、轉錄本(例如，mRNA)及/或蛋白質表現之任何方法。舉例而言，北方墨點(Northern blot)分析可用於測定促發炎介質基因表現程度，RT-PCR 可用於測定促發炎介質轉錄程度，且西方墨點分析可用於測定促發炎介質蛋白質含量。

【0249】 在某些實施例中，促發炎介質包括發炎性細胞介素。因此，在某些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可調節一或多種發炎性細胞介素之分泌。其分泌可由本揭示案之抗 TREM2 抗體降低之發炎性細胞介素之實例包括(但不限於) IFN-β、IL-1α、IL-1β、CD86、TNF-α、IL-6、IL-8、CRP、MCP-1/CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CCR2、CXCL-10、Gata3、IL-20 家族成員、IL-33、LIF、IFN-γ、OSM、CNTF、CSF1、OPN、CD11c、GM-CSF、IL-11、IL-12、IL-17、IL-18 及 IL-23。

【0250】 在某些實施例中，促發炎介質包括發炎性受體。因此，在某些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可調節一或多種發炎性受體之表現。其表現可由本揭示案之抗 TREM2 抗體降低之發炎性受體之實例包括(但不限於) CD86。

【0251】 如本文所用，若促發炎介質在經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之個體的一或多種細胞中之表現與相同促發炎介質在未經該抗 TREM2 抗體治療之

相應個體的一或多種細胞中之表現相比受調節(例如，增加或降低)，則其可具有受調節之表現。在一些實施例中，與未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的一或多種細胞中之促發炎介質表現相比，該抗 TREM2 抗體可將個體之一或多種細胞中之促發炎介質表現調節(例如)至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 100%、至少 110%、至少 115%、至少 120%、至少 125%、至少 130%、至少 135%、至少 140%、至少 145%、至少 150%、至少 160%、至少 170%、至少 180%、至少 190%或至少 200%。在其他實施例中，與未經該抗 TREM2 抗體治療之相應個體的一或多種細胞中之促發炎介質表現相比，該抗 TREM2 抗體可將個體之一或多種細胞中之促發炎介質表現調節(例如)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、至少 2.0 倍、至少 2.1 倍、至少 2.15 倍、至少 2.2 倍、至少 2.25 倍、至少 2.3 倍、至少 2.35 倍、至少 2.4 倍、至少 2.45 倍、至少 2.5 倍、至少 2.55 倍、至少 3.0 倍、至少 3.5 倍、至少 4.0 倍、至少 4.5 倍、至少 5.0 倍、至少 5.5 倍、至少 6.0 倍、至少 6.5 倍、至少 7.0 倍、至少 7.5 倍、至少 8.0 倍、至少 8.5 倍、至少 9.0 倍、至少 9.5 倍或至少 10 倍。

【0252】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可用於預防與一或多種促發炎介質之異常含量相關之病況及/或疾病、降低其風險或治療該等病況及/或疾病，該等病況及/或疾病包括失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、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、夏

伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現TREM2之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B群鏈球菌感染、空腸彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I型HIV及流感嗜血桿菌，其包括向有需要之個體投與治療有效量之不抑制TREM2與一或多種TREM2配體之間的相互作用及/或增強至少一種TREM2配體之一或多種活性之劑。本揭示案之其他態樣係關於不抑制TREM2與一或多種TREM2配體之間的相互作用及/或增強至少一種TREM2配體之一或多種活性之劑，其用於預防選自以下之疾病、病症或損傷、降低其風險或治療該疾病、病症或損傷：失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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、Nasu-Hakola病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、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、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散

性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B 群鏈球菌感染、空腸彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I 型 HIV 及流感嗜血桿菌。

Syk 磷酸化

【0253】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可在結合至細胞中表現之 TREM2 蛋白後誘導脾酪胺酸激酶(Syk)磷酸化。

【0254】　脾酪胺酸激酶(Syk)係細胞內信號傳導分子，其藉由使若干種受質磷酸化在 TREM2 下游起作用，藉此促進信號傳導複合物之形成，從而導致細胞活化及發炎過程。

【0255】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可有益於預防與 Syk 磷酸化之程度降低相關之病況及/或疾病、降低其風險或治療該等病況及/或疾病，該等病況及/或疾病包括失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克

隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、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、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B 群鏈球菌感染、空腸彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I 型 HIV 及流感嗜血桿菌，其包括向有需要之個體投與治療有效量之不抑制 TREM2 與一或多種 TREM2 配體之間的相互作用及/或增強至少一種 TREM2 配體之一或多種活性之劑。本揭示案之其他態樣係關於不抑制 TREM2 與一或多種 TREM2 配體之間的相互作用及/或增強至少一種 TREM2 配體之一或多種活性之劑，其用於預防選自以下之疾病、病症或損傷、降低其風險或治療該疾病、病症或損傷：失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、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、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B 群鏈球菌感染、空腸彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I 型 HIV 及流感嗜血桿菌。

DAP12 結合及磷酸化

【0256】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可誘導 TREM2 與 DAP12 之結合。在其他實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可在結合至細胞中表現之 TREM2 蛋白後誘導 DAP12 磷酸化。在其他實施例中，TREM2 介導之 DAP12 磷酸化係由一或多種 SRC 家族酪胺酸激酶誘導。Src 家族酪胺酸激酶之實例包括(但不限於) Src、Syk、Yes、Fyn、Fgr、Lck、Hck、Blk、Lyn 及 Frk。

【0257】 DAP12 不同地稱為 TYRO 蛋白酪胺酸激酶結合蛋白、TYROBP、KARAP 及 PLOSL。DAP12 係在其細胞質結構域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化基序(ITAM)之跨膜信號傳導蛋白。在某些實施例中，抗 TREM2 抗體可在其 ITAM 基序中誘導 DAP12 磷酸化。可使用業內已知之用於測定蛋白質磷酸化

(例如 DAP12 磷酸化)之任何方法。

【0258】 在一些實施例中，DAP12 由 SRC 家族激酶磷酸化，從而導致 Syk 激酶、ZAP70 激酶或兩者至 DAP12/TREM2 複合物之募集及活化。因此，在某些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可募集 Syk、ZAP70 或兩者至 DAP12/TREM2 複合物。不希望受限於理論，據信本揭示案之抗 TREM2 抗體可用於預防與 DAP12 活性、DAP12 磷酸化或 Syk、ZAP70 或兩者至 DAP12/TREM2 複合物之募集程度降低相關之病況及/或疾病、降低其風險或治療該等病況及/或疾病，該等病況及/或疾病包括失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、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、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏

錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B 群鏈球菌感染、空腸彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I 型 HIV 及流感嗜血桿菌，其包括向有需要之個體投與治療有效量之不抑制 TREM2 與一或多種 TREM2 配體之間的相互作用及/或增強一或多種 TREM2 配體之一或多種活性之劑。本揭示案之其他態樣係關於不抑制 TREM2 與一或多種 TREM2 配體之間的相互作用及/或增強一或多種 TREM2 配體之一或多種活性之劑，其用於預防選自以下之疾病、病症或損傷、降低其風險或治療該疾病、病症或損傷：失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、瘧疾、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、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B 群鏈球菌感染、空腸

彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I 型 HIV 及流感嗜血桿菌。

TREM2 表現細胞之增殖、存活及功能性

【0259】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體在結合至細胞中表現之 TREM2 蛋白後可增加樹突細胞、巨噬細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞及小神經膠質細胞(microglial cell 或 microglia)之增殖、存活及/或功能。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體不抑制一或多種先天免疫細胞之生長(例如，增殖及/或存活)。

【0260】 小神經膠質細胞係一類神經膠質細胞，其為腦及脊髓之駐留巨噬細胞，且因此充當中樞神經系統(CNS)中主動免疫防禦之第一及主要形式。小神經膠質細胞構成腦內總神經膠質細胞群體之 20%。小神經膠質細胞不斷清除 CNS 中之斑塊、受損神經元及傳染原。腦及脊髓視為「免疫豁免」器官，此乃因其藉由一系列稱為血腦障壁之內皮細胞與身體之其他部分分離，此防止大部分感染到達脆弱之神經組織。在其中傳染原直接引入至腦或跨血腦障壁之情形下，小神經膠質細胞必須快速反應以降低發炎且在傳染原損害敏感神經組織之前將其破壞。由於來自身體其他部分之抗體不可用(極少抗體足夠小以跨血腦障壁)，因此小神經膠質細胞必須能夠識別異物，將其吞噬且用作使 T 細胞活化之抗原呈遞細胞。由於此過程必須快速完成以防止潛在之致命損害，因此小神經膠質細胞對 CNS 中即使小的病理性變化亦極敏感。其部分地因具有獨特鉀通道達成此敏感性，該等鉀通道對細胞外鉀之即使小的變化亦有反應。

【0261】 如本文所用，本揭示案之巨噬細胞包括(但不限於) M1 巨噬細胞、活化 M1 巨噬細胞及 M2 巨噬細胞。如本文所用，本揭示案之小神經膠質細胞包括(但不限於) M1 小神經膠質細胞、活化 M1 小神經膠質細胞及 M2 小神經膠質細胞。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可有益於降低與免疫細胞之增殖或存活降低相關之病況及/或疾病之風險或治療該等病況及/或疾病，該等病況

及/或疾病包括失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、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、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B 群鏈球菌感染、空腸彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I 型 HIV 及流感嗜血桿菌，其包括向有需要之個體投與治療有效量之不抑制 TREM2 與一或多種 TREM2 配體之間的相互作用及/或增強一或多種 TREM2 配體之一或多種活性之劑。本揭示案之其他態樣係關於不抑制 TREM2 與一或多種 TREM2 配體之間的相互作用及/或增強一或多種 TREM2 配體之一或多種活性之劑，其用於預防選自以下之疾病、病症或損傷、降低其風險或治療該疾病、病症或損傷：失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、

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、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、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、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B 群鏈球菌感染、空腸彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I 型 HIV 及流感嗜血桿菌。

【0262】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可增加樹突細胞、單核球及/或巨噬細胞上 CD83 及/或 CD86 之表現。

【0263】 如本文所用，若經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之個體中樹突細胞、巨噬細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞及/或小神經膠質細胞之增殖速率、存活及/或功能大於未經該抗 TREM2 抗體治療之相應個體中樹突細胞、巨噬細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏

細胞及/或小神經膠質細胞之增殖速率、存活及/或功能，則巨噬細胞、樹突細胞、單核球及/或小神經膠質細胞之增殖速率、存活及/或功能可包括增加之表現。在一些實施例中，與未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體中樹突細胞、巨噬細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞及/或小神經膠質細胞之增殖速率、存活及/或功能相比，本揭示案之抗 TREM2 抗體可使個體中樹突細胞、巨噬細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞及/或小神經膠質細胞之增殖速率、存活及/或功能增加(例如)至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 100%、至少 110%、至少 115%、至少 120%、至少 125%、至少 130%、至少 135%、至少 140%、至少 145%、至少 150%、至少 160%、至少 170%、至少 180%、至少 190%或至少 200%。在其他實施例中，與未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體中樹突細胞、巨噬細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞及/或小神經膠質細胞之增殖速率、存活及/或功能相比，本揭示案之抗 TREM2 抗體可使個體中樹突細胞、巨噬細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞及/或小神經膠質細胞之增殖速率、存活及/或功能增加(例如)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、至少 2.0 倍、至少 2.1 倍、至少 2.15 倍、至少 2.2 倍、至少 2.25 倍、至少 2.3 倍、至少 2.35 倍、至少 2.4 倍、至少 2.45 倍、至少 2.5 倍、至少 2.55 倍、至少 3.0 倍、至少 3.5 倍、至少 4.0 倍、至少 4.5 倍、至少 5.0 倍、至少 5.5 倍、至少 6.0 倍、至少 6.5 倍、至少 7.0 倍、至少 7.5 倍、至少 8.0 倍、至少 8.5 倍、至少 9.0 倍、至少 9.5 倍或至少 10 倍。

【0264】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可有益於預防與樹突細胞、巨噬細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞及/或小

神經膠質細胞之功能降低相關之病況及/或疾病、降低其風險或治療該等病況及/或疾病，該等病況及/或疾病包括失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、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、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B 群鏈球菌感染、空腸彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I 型 HIV 及流感嗜血桿菌，其包括向有需要之個體投與治療有效量之不抑制 TREM2 與一或多種 TREM2 配體之間的相互作用及/或增強至少一種 TREM2 配體之一或多種活性之劑。本揭示案之其他態樣係關於不抑制 TREM2 與一或多種 TREM2 配體之間的相互作用及/或增強至少一種 TREM2 配體之一或多種活性之劑，其用於預防選自以下之疾病、病症或損傷、

降低其風險或治療該疾病、病症或損傷：失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、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、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B 群鏈球菌感染、空腸彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I 型 HIV 及流感嗜血桿菌。

TREM2 依賴性基因表現

【0265】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可增加 TREM2 依賴性基因(例如活化 T 細胞核因子(NFAT)轉錄因子家族之一或多種轉錄因子)之活性及/或表現。

【0266】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可有益於預防與

TREM2 依賴性基因之含量降低相關之病況及/或疾病、降低其風險或治療該等病況及/或疾病，該等病況及/或疾病包括失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、瘧疾、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、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B 群鏈球菌感染、空腸彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I 型 HIV 及流感嗜血桿菌，其包括向有需要之個體投與治療有效量之不抑制 TREM2 與一或多種 TREM2 配體之間的相互作用及/或增強至少一種 TREM2 配體之一或多種活性之劑。本揭示案之其他態樣係關於不抑制 TREM2 與一或多種 CD33 配體之間的相互作用之劑，其用於預防選自以下之疾病、病症或損傷、降低其風險或治療該疾病、病症或損傷：失智

症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、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、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B 群鏈球菌感染、空腸彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I 型 HIV 及流感嗜血桿菌。

抗體製備

【0267】 本揭示案之抗 TREM2 抗體可涵蓋多株抗體、單株抗體、人類化及嵌合抗體、人類抗體、抗體片段(例如，Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 $F(ab')_2$)、雙特異性及多特異性抗體、多價抗體、庫源抗體、具有改良之效應物功能之抗體、含有抗體部分之融合蛋白及包括抗原識別位點(例如具有本揭示案之 TREM2 蛋

白之胺基酸殘基的表位)之免疫球蛋白分子之任何其他經修飾構形，包括抗體之醣基化變體、抗體之胺基酸序列變體及共價修飾抗體。抗TREM2抗體可為人類、鼠類、大鼠或任何其他起源抗體(包括嵌合或人類化抗體)。

(1) 多株抗體

【0268】 多株抗體(例如抗 TREM2 多株抗體)通常藉由多次皮下(sc)或腹膜內(ip)注射相關抗原及佐劑在動物中產生。有用地，可使用雙官能團試劑或衍生劑(例如，馬來醯亞胺基苯甲醯基磺基琥珀醯亞胺酯(經由半胱胺酸殘基偶聯)、N-羥基琥珀醯亞胺(經由離胺酸殘基)、戊二醛、琥珀酸酐、$SOCl_2$ 或 $R^1N=C=NR$，其中 R 及 R^1 獨立地係低碳數烷基)使相關抗原(例如，本揭示案之純化或重組 TREM2 蛋白)與在欲免疫物種體內具有免疫原性之蛋白質(例如，鑰孔帽貝血藍蛋白(KLH)、血清白蛋白、牛甲狀腺球蛋白或大豆胰蛋白酶抑制劑)偶聯。可採用之佐劑之實例包括弗氏完全佐劑(Freund's complete adjuvant)及MPL-TDM佐劑(單磷醯基脂質 A、合成海藻糖二棒桿黴菌酸酯(trehalose dicorynomycolate))。熟習此項技術者無需過多實驗即可選擇免疫方案。

【0269】 藉由以下對動物實施針對期望抗原、免疫原性偶聯物或衍生物之免疫：將(例如) 100 μg (對於兔)或 5 μg (對於小鼠)之蛋白質或偶聯物與 3 體積之弗氏完全佐劑組合，且將溶液皮內注射在多個位點。1 個月後，藉由多位點皮下注射用佔初始量 1/5 至 1/10 之於弗氏完全佐劑中之肽或偶聯物對動物加強免疫。7 天至 14 天後，抽取動物之血液且對血清進行抗體效價分析。對動物加強免疫直至效價達到穩定狀態。偶聯物亦可在重組細胞培養物中作為蛋白融合物來製得。此外，例如明礬等集聚劑適於增強免疫反應。

(2) 單株抗體

【0270】 單株抗體(例如抗 TREM2 單株抗體)係自實質上同源之抗體群體獲得，亦即，除可少量存在之可能天然突變及/或轉譯後修飾(異構化、醯胺化)外，構

成該群體之個別抗體均相同。因此，修飾語「單株」指示抗體之特徵並非分立抗體之混合物。

【0271】 舉例而言，抗 TREM2 單株抗體可使用首先由 Köhler 等人，*Nature,* 256:495 (1975)闡述之雜交瘤方法來製得或可藉由重組 DNA 方法(美國專利第 4,816,567 號)來製得。

【0272】 在雜交瘤方法中，如上文所述對小鼠或其他適當宿主動物(例如倉鼠)實施免疫以誘發產生或能夠產生將與免疫所用蛋白質(例如，本揭示案之純化或重組 TREM2 蛋白)特異性結合之抗體的淋巴球。或者，可在活體外對淋巴球實施免疫。然後，使用適宜融合劑(例如聚乙二醇)使淋巴球與骨髓瘤細胞融合，以形成雜交瘤細胞(Goding，*Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*，第 59-103 頁(Academic Press, 1986))。

【0273】 免疫劑將通常包括抗原性蛋白(例如，本揭示案之純化或重組 TREM2 蛋白)或其融合變體。通常，若期望人類來源之細胞，則使用外周血淋巴球(「PBL」)，而若期望非人類哺乳動物來源之細胞，則使用脾細胞或淋巴結細胞。然後，使用適宜融合劑(例如聚乙二醇)使淋巴球與永生化細胞系融合，以形成雜交瘤細胞。Goding，*Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, Academic Press (1986)，第 59-103 頁。

【0274】 永生化細胞系通常為經轉化之哺乳動物細胞，尤其為嚙齒類動物、牛或人類來源之骨髓瘤細胞。通常，採用大鼠或小鼠骨髓瘤細胞系。將由此製備之雜交瘤細胞接種於適宜培養基中且使之於其中生長，該培養基較佳含有一或多種抑制未融合親代骨髓瘤細胞生長或存活之物質。舉例而言，若親代骨髓瘤細胞缺乏次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(HGPRT 或 HPRT)，則用於雜交瘤之培養基通常將包括次黃嘌呤、胺基蝶呤及胸苷(HAT 培養基)，該等物質可防止 HGPRT 缺乏型細胞生長。

【0275】 較佳之永生化骨髓瘤細胞係有效融合、支持所選抗體產生細胞穩定大量產生抗體且對培養基(例如 HAT 培養基)敏感之彼等細胞。在該等細胞中，較佳者係鼠類骨髓瘤系，例如源自 MOPC-21 及 MPC-11 小鼠腫瘤之彼等骨髓瘤系(可自沙克研究院細胞分配中心(Salk Institute Cell Distribution Center), San Diego, California USA 獲得)，以及 SP-2 細胞及其衍生物(例如，X63-Ag8-653) (可自美國模式培養物保藏所(American Type Culture Collection), Manassas, Virginia USA 獲得)。亦已闡述將人類骨髓瘤及小鼠-人類雜交骨髓瘤細胞系用於產生人類單株抗體(Kozbor，*J. Immunol.*, 133:3001 (1984)；Brodeur 等人，*Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*，第 51-63 頁(Marcel Dekker, Inc., New York, 1987))。

【0276】 就針對抗原(例如，本揭示案之 TREM2 蛋白)之單株抗體之產生分析生長雜交瘤細胞之培養基。較佳地，雜交瘤細胞所產生單株抗體之結合特異性係藉由免疫沈澱或藉由活體外結合分析(例如放射免疫分析(RIA)或酶聯免疫吸附分析(ELISA))來測定。

【0277】 可分析培養雜交瘤細胞之培養基以確定針對期望抗原(例如，本揭示案之 TREM2 蛋白)之單株抗體之存在。較佳地，單株抗體之結合親和力及特異性可藉由免疫沈澱或藉由活體外結合分析(例如放射免疫分析(RIA)或酶聯分析(ELISA))來測定。此等技術及分析為業內所已知。舉例而言，結合親和力可藉由 Munson 等人，*Anal. Biochem.*, 107:220 (1980)之斯卡查德分析(Scatchard analysis)來測定。

【0278】 在鑑別產生具有期望特異性、親和力及/或活性之抗體的雜交瘤細胞後，可藉由有限稀釋程序對純系進行亞選殖且藉由標準方法使其生長(Goding，上文文獻)。用於此目的之適宜培養基包括(例如) D-MEM 或 RPMI-1640 培養基。另外，可使雜交瘤細胞作為哺乳動物內之腫瘤在活體內生長。

【0279】 藉由習用免疫球蛋白純化程序以適宜方式將亞純系分泌之單株抗體與培養基、腹水或血清分離，舉例而言，該等免疫球蛋白純化程序例如蛋白質A-瓊脂糖層析、羥基磷灰石層析、凝膠電泳、透析、親和層析及如上文所述之其他方法。

【0280】 抗 TREM2 單株抗體亦可藉由重組 DNA 方法製得，例如美國專利第4,816,567 號中所揭示及如上文所述之彼等方法。編碼單株抗體之 DNA 可使用習用程序容易地分離且定序(例如，藉由使用特異性結合至編碼鼠類抗體之重鏈及輕鏈的基因之寡核苷酸探針)。雜交瘤細胞用作此 DNA 之較佳來源。分離後，可將 DNA 置於表現載體中，接著將其轉染至原本不產生免疫球蛋白之宿主細胞(例如大腸桿菌細胞、猿猴 COS 細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或骨髓瘤細胞)中，以在此等重組宿主細胞中合成單株抗體。關於編碼抗體之 DNA 在細菌中之重組表現之綜述文章包括 Skerra 等人，*Curr. Opin. Immunol.*, 5:256-262 (1993)及 Plückthun，*Immunol. Rev.* 130:151-188 (1992)。

【0281】 在某些實施例中，抗 TREM2 抗體可自使用 McCafferty 等人，*Nature*, 348:552-554 (1990)中所述之技術產生的抗體噬菌體庫分離。Clackson 等人，*Nature*, 352:624-628 (1991)及 Marks 等人，*J. Mol. Biol.*, 222:581-597 (1991)分別闡述自噬菌體庫分離鼠類及人類抗體。後續出版物闡述藉由鏈改組(Marks 等人，*Bio/Technology*, 10:779-783 (1992))以及作為構築極大噬菌體庫之策略之組合感染及活體內重組(Waterhouse 等人，*Nucl. Acids Res.* 21:2265-2266 (1993))來產生高親和力(奈莫耳級(「nM」)範圍)人類抗體。因此，該等技術係對用於分離具有期望特異性之單株抗體(例如，結合本揭示案之 TREM2 蛋白之彼等抗體)的傳統單株抗體雜交瘤技術之可行替代方案。

【0282】 亦可(例如)藉由以下方式來修飾編碼抗體或其片段之 DNA：用人類重鏈及輕鏈恆定結構域之編碼序列取代同源鼠類序列(美國專利第4,816,567號；

Morrison 等人，*Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 81:6851 (1984))，或將非免疫球蛋白多肽之全部或部分編碼序列共價接合至免疫球蛋白編碼序列。通常，此等非免疫球蛋白多肽取代抗體之恆定結構域，或其取代抗體之一個抗原組合位點之可變結構域以產生嵌合二價抗體，該嵌合二價抗體包含一個對抗原具有特異性之抗原組合位點及另一對不同抗原具有特異性之抗原組合位點。

【0283】　本文所述之單株抗體(例如，本揭示案之抗 TREM2 抗體或其片段)可係單價抗體，其製備為業內所熟知。舉例而言，一種方法涉及免疫球蛋白輕鏈及經修飾重鏈之重組表現。重鏈通常在 Fc 區中之任一點處截短以防止重鏈交聯。或者，可用另一胺基酸殘基取代相關半胱胺酸殘基或使其缺失以防止交聯。活體外方法亦適於製備單價抗體。消化抗體以產生其片段、尤其 Fab 片段可使用業內已知之常規技術來完成。

【0284】　亦可使用合成蛋白質化學中之已知方法(包括涉及交聯劑之彼等方法)在活體外製備嵌合或雜合抗 TREM2 抗體。舉例而言，可使用二硫鍵交換反應或藉由形成硫醚鍵來構築免疫毒素。用於此目的之適宜試劑之實例包括亞胺基硫醇鹽及 4-巰基丁醯亞胺甲基酯。

(3)　人類化抗體

【0285】　本揭示案之抗 TREM2 抗體或其抗體片段可進一步包括人類化或人類抗體。非人類(例如，鼠類)抗體之人類化形式係嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段(例如 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv、$F(ab')_2$ 或抗體之其他抗原結合子序列)，其含有源自非人類免疫球蛋白之最小序列。人類化抗體包括人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者之互補決定區(CDR)之殘基由來自例如小鼠、大鼠或兔等非人類物種(供體抗體)之 CDR 且具有期望特異性、親和力及能力之殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之 Fv 框架殘基由相應非人類殘基置換。人類化抗體亦可包含在接受者抗體及引入之 CDR 或框架序列中均未發現之

殘基。一般而言，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 CDR 區對應於非人類免疫球蛋白之 CDR 區，且全部或實質上全部之 FR 區係人類免疫球蛋白共有序列之彼等 FR 區。人類化抗體視情況亦包含免疫球蛋白恆定區(Fc) (通常為人類免疫球蛋白恆定區)之至少一部分。Jones 等人，*Nature* 321:522-525 (1986)；Riechmann 等人，*Nature* 332:323-329 (1988)及 Presta，*Curr. Opin. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)。

【0286】 用於使非人類抗 TREM2 抗體人類化之方法為業內所熟知。通常，人類化抗體具有自非人類來源引入至其中之一或多個胺基酸殘基。該等非人類胺基酸殘基通常稱為「輸入」殘基，其通常取自「輸入」可變結構域。人類化可遵循 Winter 及合作者之方法(Jones 等人，*Nature* 321:522-525 (1986)；Riechmann 等人，*Nature* 332:323-327 (1988)；Verhoeyen 等人，*Science* 239:1534-1536 (1988))或經由用嚙齒類動物 CDR 或 CDR 序列取代人類抗體之相應序列來基本上實施。因此，此等「人類化」抗體為嵌合抗體(美國專利第 4,816,567 號)，其中實質上少於一個完整人類可變結構域已由來自非人類物種之相應序列所取代。實際上，人類化抗體通常為人類抗體，其中一些 CDR 殘基及可能一些 FR 殘基由來自嚙齒類動物抗體中類似位點之殘基所取代。

【0287】 欲用於製備人類化抗體之人類可變結構域(輕及重)之選擇對於降低抗原性極為重要。根據所謂的「最佳擬合」方法，針對已知人類可變結構域序列之整個庫來篩選嚙齒類動物抗體之可變結構域之序列。然後將最接近嚙齒類動物序列之人類序列視作人類化抗體之人類框架(FR)。Sims 等人，*J. Immunol.*, 151:2296 (1993)；Chothia 等人，*J. Mol. Biol.*, 196:901 (1987)。另一方法使用衍生自輕鏈或重鏈之特定子組之所有人類抗體之共有序列的特定框架。相同框架可用於若干種不同人類化抗體。Carter 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992)；Presta 等人，*J. Immunol.* 151:2623 (1993)。

【0288】 此外，重要的是人類化抗體應保留對抗原之高親和力及其他有利之生物學性質。為達成此目標，根據較佳方法，人類化抗體係藉由使用親代及人類化序列之三維模型分析親代序列及各種概念性人類化產物之方法來製備。三維免疫球蛋白模型通常可獲得且為熟習此項技術者所熟悉。可使用電腦程式，該等電腦程式說明且展示所選候選免疫球蛋白序列之可能的三維構形結構。觀察該等展示內容容許分析殘基在候選免疫球蛋白序列功能行使中之可能作用，亦即分析影響候選免疫球蛋白與其抗原結合之能力的殘基。以此方式，可自接受者序列及引入序列選擇 FR 殘基且合併使得達成期望抗體特性，例如對一或多種靶抗原(例如，本揭示案之 TREM2 蛋白)之親和力增加。一般而言，CDR 殘基直接且最為實質性地參與影響抗原結合。

【0289】 涵蓋人類化抗 TREM2 抗體之各種形式。舉例而言，人類化抗 TREM2 抗體可係抗體片段(例如 Fab)，其視情況與一或多種 TREM2 配體(例如 HSP60)偶聯。或者，人類化抗 TREM2 抗體可係完整抗體，例如完整 IgG1 抗體。

(4) 抗體片段

【0290】 在某些實施例中，有利地使用抗 TREM2 抗體片段而非完整抗 TREM2 抗體。在一些實施例中，較小之片段大小容許快速清除及較佳之腦滲透。

【0291】 已開發出各種技術用於產生抗體片段。傳統上，該等片段係經由蛋白水解消化完整抗體而獲得(例如，*參見* Morimoto 等人，*J. Biochem. Biophys. Method.* 24:107-117 (1992)；及 Brennan 等人，*Science* 229:81 (1985))。然而，例如使用編碼本揭示案之抗 TREM2 抗體之核酸，該等片段現可由重組宿主細胞直接產生。Fab、Fv 及 scFv 抗體片段全部均可在大腸桿菌中表現且自其分泌，由此容許大量該等片段之直接產生。抗 TREM2 抗體片段亦可自如上文所論述之抗體噬菌體庫分離。或者，Fab'-SH 片段可自大腸桿菌直接回收且化學偶合以形成 $F(ab')_2$ 片段(Carter 等人，*Bio/Technology* 10:163-167 (1992))。根據另一方法，$F(ab')_2$

片段可直接自重組宿主細胞培養物分離。具有延長之活體內半衰期之 Fab 及 $F(ab')_2$ 抗體片段之產生闡述於美國專利第 5,869,046 號中。在其他實施例中，所選抗體係單鏈 Fv 片段(scFv)。參見 WO 93/16185；美國專利第 5,571,894 號及美國專利第 5,587,458 號。抗 TREM2 抗體片段亦可係「直鏈抗體」，例如如美國專利 5,641,870 中所述。此等直鏈抗體片段可為單特異性或雙特異性片段。

(5) 雙特異性及多特異性抗體

【0292】 雙特異性抗體(BsAb)係對至少兩種不同表位(包括在同一或另一蛋白質(例如，一或多種本揭示案之 TREM2 蛋白)上之彼等表位)具有結合特異性之抗體。或者，BsAb 之一部分可臂接以結合至靶標 TREM2 抗原，且另一部分可與結合至第二蛋白質之臂組合。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)。

【0293】 製備雙特異性抗體之方法為業內所已知。全長雙特異性抗體之傳統產生係基於兩個免疫球蛋白重鏈/輕鏈對之共表現，其中該兩條鏈具有不同特異性。Millstein 等人，*Nature*, 305:537-539 (1983)。由於免疫球蛋白重鏈及輕鏈係隨機分配，因此該等雜交瘤(四源雜交瘤)產生 10 種不同抗體分子之可能混合物，其中僅一種具有正確的雙特異性結構。通常藉由親和層析步驟進行的正確分子之純化相當繁瑣，且產物產率較低。類似程序揭示於 WO 93/08829 及 Traunecker 等人，*EMBO J.*, 10:3655-3659 (1991)中。

【0294】 根據不同方法，使具有期望結合特異性(抗體-抗原結合位點)之抗體可變結構域融合至免疫球蛋白恆定結構域序列。融合物較佳具有免疫球蛋白重鏈恆定結構域，該結構域包含鉸鏈區、C_H2 區及 C_H3 區之至少一部分。較佳使含有輕鏈結合所需位點之第一重鏈恆定區(C_H1)存在於該等融合物中之至少一者中。將編碼免疫球蛋白重鏈融合物及(若期望)免疫球蛋白輕鏈之 DNA 插入至單獨表現載體中，且共轉染至適宜宿主生物體中。當用於構築之 3 種多肽鏈之不等比

率提供最佳產率時，此共轉染可為調整實施例中 3 種多肽片段之相互比例提供較大靈活性。然而，當以等比率表現至少 2 種多肽鏈可產生高產率時或當該等比率並無特別重要意義時，可將 2 種或全部 3 種多肽鏈之編碼序列插入一個表現載體中。

【0295】 在此方法之較佳實施例中，雙特異性抗體係由一臂中具有第一結合特異性之雜合免疫球蛋白重鏈及另一臂中之雜合免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(提供第二結合特異性)構成。發現此不對稱結構有助於分離期望雙特異性化合物與不期望免疫球蛋白鏈組合，此乃因僅在一半雙特異性分子中存在免疫球蛋白輕鏈提供容易之分離方式。此方法揭示於 WO 94/04690 中。關於產生雙特異性抗體之其他細節，參見(例如) Suresh 等人，*Methods in Enzymology* 121:210 (1986)；及 Garber，*Nature Reviews Drug Discovery* 13, 799-801 (2014)。

【0296】 根據 WO 96/27011 或美國專利第 5,731,168 號中所述之另一方法，可改造一對抗體分子之間的界面以使自重組細胞培養物回收之異二聚體之百分比最大化。較佳界面包含抗體恆定結構域之 C_H3 區之至少一部分。在此方法中，來自第一抗體分子之界面之一或多種小胺基酸側鏈經較大側鏈(例如酪胺酸或色胺酸)置換。藉由用較小胺基酸側鏈(例如丙胺酸或蘇胺酸)置換較大胺基酸側鏈來在第二抗體分子之界面上產生尺寸與較大側鏈相同或類似之補償性「空腔」。此提供用於增加異二聚體相對於其他不期望終產物(例如同二聚體)之產率之機制。

【0297】 文獻中已闡述自抗體片段產生雙特異性抗體之技術。舉例而言，雙特異性抗體可使用化學連接來製備。Brennan 等人，*Science* 229:81 (1985)闡述一種程序，其中完整抗體經蛋白水解裂解以產生 $F(ab')_2$ 片段。該等片段在二硫醇錯合劑亞砷酸鈉存在下經還原以穩定鄰位二硫醇且防止分子間二硫鍵形成。接著，將所產生之 Fab'片段轉化成硫代硝基苯甲酸鹽(TNB)衍生物。接著，將

Fab'-TNB 衍生物中之一者再轉化成 Fab'-TNB 衍生物以形成雙特異性抗體。所產生之雙特異性抗體可用作選擇性固定酶之試劑。

【0298】 Fab'片段可直接自大腸桿菌回收且化學偶合以形成雙特異性抗體。Shalaby 等人，*J. Exp. Med.* 175: 217-225 (1992)闡述完全人類化雙特異性抗體 $F(ab')_2$ 分子之產生。每一 Fab'片段單獨地自大腸桿菌分泌且在活體外進行定向化學偶合以形成雙特異性抗體。由此形成之雙特異性抗體能夠結合至過表現 ErbB2 受體之細胞及正常人類 T 細胞，以及觸發人類細胞毒性淋巴球對人類乳房腫瘤靶標之溶胞活性。

【0299】 亦已闡述直接自重組細胞培養物製備及分離二價抗體片段之各種技術。舉例而言，已使用白胺酸拉鏈產生二價異二聚體。Kostelny 等人，*J. Immunol.*, 148(5): 1547-1553 (1992)。藉由基因融合將來自 Fos 及 Jun 蛋白之白胺酸拉鏈肽連接至兩種不同抗體之 Fab'部分。抗體同二聚體在鉸鏈區經還原以形成單體且接著再氧化以形成抗體異二聚體。Hollinger 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)所述之「雙價抗體」技術已提供用於製備雙特異性/二價抗體片段之替代機制。該等片段包含藉由連接體連結至輕鏈可變結構域(V_L)之重鏈可變結構域(V_H)，該連接體過短而無法使同一鏈上之兩個結構域間進行配對。因此，迫使一個片段之 V_H 及 V_L 結構域與另一片段之互補 V_L 及 V_H 結構域進行配對，藉此形成兩個抗原結合位點。亦已報導藉由使用單鏈 Fv (sFv)二聚體來製備雙特異性/二價抗體片段之另一策略。*參見* Gruber 等人，*J. Immunol.*, 152:5368 (1994)。

【0300】 另一產生雙特異性抗體之方法係指定受控 Fab-臂交換(cFAE)，其係易於使用之產生雙特異性 IgG1 (bsIgG1)之方法。該方案涉及以下：(i) 在 CH3 結構域中分開表現含有單一匹配點突變之兩種親代 IgG1；(ii) 在活體外允許之氧化還原條件下將親代 IgG1 混合以使半分子能夠重組；(iii) 去除還原劑以使鏈間二硫鍵再氧化；及(iv) 使用基於層析或基於質譜(MS)之方法分析交換效率及最終產

物。該方案在實驗室規模(微克至毫克)及在經設計以模擬大規模製造(公斤)之微型生物反應器規模(毫克至克)二者下產生具有常規 IgG 架構、特性及品質屬性之 bsAb。自優質經純化蛋白質開始，在 2-3 天內(包括品質控制)可獲得≥95%之交換效率。*參見* Labrijn 等人，*Natur Protocols* 9, 2450-2463 (2014)；及 Garber，*Nature Reviews Drug Discovery* 13, 799-801 (2014)。

【0301】 亦涵蓋具有兩個以上化合價之抗體。舉例而言，可製備三特異性抗體。Tutt 等人，*J. Immunol.* 147:60 (1991)。

【0302】 例示性雙特異性抗體可結合至給定分子(例如，本揭示案之 TREM2 蛋白)上之兩個不同表位。在一些實施例中，雙特異性抗體結合至第一抗原(例如本揭示案之 TREM2 或 DAP12 蛋白)，且第二抗原促進跨血腦障壁轉運。業內已知多種促進跨血腦障壁轉運之抗原(例如，*參見* Gabathuler R.，Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases, Neurobiol. Dis. 37 (2010) 48-57)。此第二抗原包括(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 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體))、駱馬單一結構域抗體(例如 TMEM 30(A) (翻轉酶(Flippase)))、蛋白質轉導結構域(例如 TAT、Syn-B 或穿膜肽)、聚精胺酸或通常帶正電之肽、血管肽(例如 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. 2010 年 10 月 29 日；5(10): e13741)。在一些實施例中，針對抗 TREM2 抗體之第二抗原可包括(但不限於)本揭示案之 DAP12 抗原。在其他實施例中，結合至 TREM2 及 DAP12 二者之雙特異性抗體可促進且增強一或多種 TREM2 活性。在其他實施例中，針對抗 TREM2 抗體之第二抗原可包括(但不限於) A β 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)。

(6) 多價抗體

【0303】 多價抗體可較二價抗體更快地由表現與抗體所結合抗原之細胞內化(及/或分解代謝)。本揭示案之抗 TREM2 抗體或其抗體片段可係具有三個或更多個抗原結合位點之多價抗體(不同於 IgM 類) (例如，四價抗體)，其可藉由重組表現編碼抗體多肽鏈之核酸容易地產生。多價抗體可包含二聚化結構域及三個或更多個抗原結合位點。較佳之二聚化結構域包含 Fc 區或鉸鏈區。在此情形中，抗體將包含 Fc 區及 Fc 區胺基末端之三個或更多個抗原結合位點。本文之較佳多價抗體含有 3 個至約 8 個、但較佳 4 個抗原結合位點。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 表示胺基酸或多肽，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進一步包含至少兩個(且較佳四個)輕鏈可變結構域多肽。本文之多價抗體可(例如)包含約 2 個至約 8 個輕鏈可變結構域多肽。本文所涵蓋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。多價抗體可識別 TREM2 抗原以及不限於以下之其他抗原：A β 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。

(7) 效應物功能改造

【0304】 亦可期望修飾本揭示案之抗 TREM2 抗體以改良效應物功能及/或延長抗體之血清半衰期。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(例如 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，藉由去除抗體之 Fc 區(例如，在 IgG 之 CH 2 結構域中)之 N-醣基化來削弱效應物功能。在一些實施例中，藉由修飾例如人類 IgG 之 233-236、297 及/或 327-331 等區來削弱效應物功能，如 PCT WO 99/58572 及 Armour 等人，*Molecular Immunology* 40:585-593 (2003)；Reddy 等人，*J. Immunology* 164:1925-1933 (2000)中所述。在其他實施例中，亦可期望修飾本揭示案之抗 TREM2 抗體以改良效應物功能，從而增加對含有 ITIM 之 FcgRIIb (CD32b)之發現選擇性以增加 TREM2 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。

【0305】 為延長抗體之血清半衰期，可將補救受體結合表位併入至抗體(尤其抗體片段)中，如美國專利 5,739,277 中所述。如本文所用，術語「*補救受體結合表位*」係指 IgG 分子(例如，IgG_1、IgG_2、IgG_3 或 IgG_4)之 Fc 區之表位，其負責延長 IgG 分子之活體內血清半衰期。

(8) 其他胺基酸序列修飾

【0306】 亦涵蓋對本揭示案之抗 TREM2 抗體或其抗體片段之胺基酸序列修飾。舉例而言，可期望改良抗體或抗體片段之結合親和力及/或其他生物學性質。抗體或抗體片段之胺基酸序列變體係藉由將適當核苷酸變化引入至編碼該等抗體或抗體片段之核酸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。可實施缺失、插入及取代之任一組合以

達成最終構築體，條件係最終構築體具有期望特性(亦即，與本揭示案之 TREM2 蛋白結合或物理相互作用之能力)。胺基酸變化亦可改變抗體之轉譯後過程，例如改變醣基化位點之數目或位置。

【0307】　可用於鑑別抗 TREM2 抗體中係較佳誘變位置之某些殘基或區之方法稱為「丙胺酸掃描誘變」，如 Cunningham 及 Wells 在 *Science*, 244:1081-1085 (1989)中所述。此處，鑑別殘基或靶標殘基組(例如，帶電殘基，例如 arg、asp、his、lys 及 glu)，且由中性或帶負電之胺基酸(最佳為丙胺酸或聚丙胺酸)置換以實現胺基酸與靶標抗原之相互作用。然後藉由在取代位點或針對取代位點引入另外或其他變體來改良展現對取代具有功能敏感性之彼等胺基酸位置。因此，在預先確定引入胺基酸序列變異之位點時，無需預先確定突變本身之性質。舉例而言，為分析給定位點處突變之性能，在靶標密碼子或區處進行丙胺酸掃描誘變或隨機誘變且針對期望活性篩選所表現之抗體變體。

【0308】　胺基酸序列插入包括胺基-(「N」)及/或羧基-(「C」)末端融合物(長度在一個殘基至含有上百或更多殘基之多肽範圍內)，以及單個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或與細胞毒性多肽融合之抗體。抗體分子之其他插入變體包括抗體之 N 末端或 C 末端與酶或延長抗體血清半衰期之多肽之融合物。

【0309】　另一變體類型係胺基酸取代變體。該等變體在抗體分子中具有至少一個由不同殘基置換之胺基酸殘基。取代誘變之最受關注的位點包括超變區，但亦涵蓋 FR 改變。保守取代示於下表 C 中之「較佳取代」標題下。若此等取代引起生物學活性改變，則可引入更重要之改變(表 B 中命名為「例示性取代」，或如下文參考胺基酸類別所進一步闡述)，且對產物進行篩選。

表 B：胺基酸取代

初始殘基	例示性取代	較佳取代
Ala (A)	val；leu；ile	val

初始殘基	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

【0310】　對抗體生物學性質之實質修飾可藉由選擇在維持以下特性之效應方面顯著不同之取代來實現：(a) 取代區域中多肽主鏈之結構，例如，呈褶板或螺旋構形，(b) 靶位點處分子之電荷或疏水性，或(c) 側鏈之體積。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；

(3) 酸性：asp、glu；

(4) 鹼性：asn、gln、his、lys、arg；

(5) 影響鏈定向之殘基：gly、pro；及

(6) 芳香族殘基：trp、tyr、phe。

【0311】　非保守性取代使得需要將該等類別中之一者之成員交換為另一類別。

【0312】　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(尤其在抗體係抗體片段(例如 Fv 片段)之情形下)。

【0313】 取代變體之尤佳類型涉及取代親代抗體(例如人類化或人類抗TREM2 抗體)之一或多個超變區殘基。通常，所選用於進一步開發之一或多種所得變體將相對於產生該等變體之親代抗體具有經改良之生物學性質。產生此等取代變體之便捷方式涉及使用噬菌體展示實施之親和力成熟。簡言之，使若干超變區位點(例如 6-7 個位點)突變以在每一位點產生所有可能的胺基取代。由此產生之抗體變體以單價方式以與每一顆粒內所封裝之 M13 基因 III 產物之融合物形式自絲狀噬菌體顆粒展示出來。接著針對其生物學活性(例如，結合親和力)來篩選噬菌體展示之變體，如本文所揭示。為鑑別用於修飾之候選超變區位點，可實施丙胺酸掃描誘變以鑑別顯著促進抗原結合之超變區殘基。或者或另外，分析抗原-抗體複合物之晶體結構以鑑別抗體與抗原(例如，本揭示案之 TREM2 蛋白)之間的接觸點可能有益。此等接觸殘基及附近殘基係根據本文所述技術之候選取代殘基。一旦產生此等變體，則如本文所述對變體組進行篩選，且可選擇在一或多個相關分析中具有優越性質之抗體以供進一步開發。親和力成熟亦可藉由採用酵母呈現技術來實施，例如 WO2009/036379A2；WO2010105256；WO2012009568；及 Xu 等人，*Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10):663-70 (2013)中所揭示之技術。

【0314】 抗體之另一類胺基酸變體改變抗體之初始醣基化模式。改變意指缺失一或多個於抗體中發現之碳水化合物部分，及/或增加一或多個在抗體中不存在之醣基化位點。

【0315】 抗體之醣基化通常係 N-連接或 O-連接。N-連接係指碳水化合物部分與天冬醯胺殘基之側鏈附接。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附接之識別序列。因此，多肽中存在該等三肽序列中之任一者均可產生潛在醣基化位點。O-連接之醣基化係指糖 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)之附接。

【0316】 將醣基化位點添加至抗體可藉由改變胺基酸序列以使其含有上述三肽序列中之一或多者(對於 N-連接醣基化位點)便捷地完成。亦可藉由向初始抗體之序列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(對於 O-連接醣基化位點)來達成該改變。

【0317】 編碼抗 IgE 抗體之胺基酸序列變體之核酸分子係藉由業內已知之多種方法來製備。該等方法包括(但不限於)自天然來源分離(在天然胺基酸序列變體之情形下)或藉由對抗體(例如，本揭示案之抗 TREM2 抗體)或抗體片段之先前所製備變體或非變體形式進行寡核苷酸介導之(或定點)誘變、PCR 誘變及盒式誘變來製備。

(9) 其他抗體修飾

【0318】 本揭示案之抗 TREM2 抗體或其抗體片段可經進一步修飾以含有業內已知且易於獲得之其他非蛋白質性部分，或含有業內已知且易於獲得之不同類型之藥物偶聯物。較佳地，適於衍生抗體之部分係水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括(但不限於)聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、聚葡萄糖、聚乙烯醇、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(均聚物或無規共聚物)及聚葡萄糖或聚(n-乙烯基吡咯啶酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如，甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛可因其在水中具有穩定性而在製造方面具有優勢。聚合物可具有任何分子量，

且可為具支鏈或無支鏈。附接至抗體之聚合物之數目可有所變化，且若附接一個以上之聚合物，則其可為相同或不同分子。一般而言，衍生化所用聚合物之數目及/或類型可基於包括(但不限於)以下之考慮因素來確定：欲改良抗體之具體性質或功能、抗體衍生物是否將用於所界定條件下之療法等。此等技術及其他適宜調配物揭示於 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第 20 版，Alfonso Gennaro 編輯，Philadelphia College of Pharmacy and Science (2000)中。

【0319】　藥物偶聯涉及將生物活性細胞毒性(抗癌)酬載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蛋白質)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。在將 ADC 內化後，細胞毒性藥物釋放且殺死癌症。由於此靶向，因此理想地該藥物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。偶聯如所揭示抗體之技術為業內所已知(例如，*參見* Jane de Lartigue，OncLive 2012 年 7 月 5 日; ADC Review on antibody-drug conjugates；及 Ducry 等人，(2010). *Bioconjugate Chemistry* 21 (1):5-13)。

結合分析及其他分析

【0320】　可測試本揭示案之抗 TREM2 抗體之抗原結合活性，例如藉由已知方法(例如 ELISA、西方墨點等)來實施。

【0321】　在一些實施例中，可使用競爭分析來鑑別與**表 2A 至表 2C、表 3A 至表 3C、表 4A 至表 4D、表 5A 至表 5D、表 6 及表 7** 中所列示或選自以下之抗體中之任一者競爭與 TREM2 結合之抗體：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、

AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61、AL2p-62、AL2p-h19、AL2p-h21、AL2p-h22、AL2p-h23、AL2p-h24、AL2p-h25、AL2p-h26、AL2p-h27、AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44、AL2p-h47、AL2p-h59、AL2p-h76 及 AL2p-h90。在某些實施例中，此一競爭性抗體結合至由**表 2A 至表 2C、表 3A 至表 3C、表 4A 至表 4D、表 5A 至表 5D、表 6 及表 7** 中所列示或選自以下之抗體中之任一者結合之相同表位(例如，線性或構形表位)：AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61、AL2p-62、AL2p-h19、AL2p-h21、AL2p-h22、AL2p-h23、AL2p-h24、AL2p-h25、AL2p-h26、AL2p-h27、AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44、AL2p-h47、AL2p-h59、AL2p-h76 及 AL2p-h90。用於定位抗體所結合表位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。

【0322】 在例示性競爭分析中，將固定化 TREM2 或在細胞表面上表現 TREM2 之細胞於包含第一經標記抗體(其結合至 TREM2 (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與 TREM2 之結合的能力)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，將固定化 TREM2 或表現 TREM2 之細胞於包含第一經標記抗體而無第二未經標記抗體之溶液中培育。在允許第一抗體與 TREM2 結合之條件下培育後，去除過量未結合抗體，且量測與固定化 TREM2 或表現 TREM2 之細胞締合之標記的量。若與固定化 TREM2 或表現 TREM2 之細胞締合之標記的量在測試樣品中相對於對照樣品樣實質上減少，則此指示第二抗體與第一抗體競爭與 TREM2 之結合。參見 Harlow 及 Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* 第 14 章(Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

核酸、載體及宿主細胞

【0323】 本揭示案之抗 TREM2 抗體可使用重組方法及組合物來產生，例如如美國專利第 4,816,567 號中所述。在一些實施例中，提供具有編碼本揭示案之任一抗 TREM2 抗體之核苷酸序列之經分離核酸。此等核酸可編碼含有抗 TREM2 抗體之 VL 之胺基酸序列及/或含有抗 TREM2 抗體之 VH 之胺基酸序列(例如，抗體之輕鏈及/或重鏈)。在一些實施例中，提供一或多個含有此等核酸之載體(例如，表現載體)。在一些實施例中，亦提供含有此核酸之宿主細胞。在一些實施例中，宿主細胞含有以下各項(例如，已經以下各項轉化)：(1) 含有編碼含有抗體之 VL 之胺基酸序列及含有抗體之 VH 之胺基酸序列之核酸的載體，或(2) 含有編碼含有抗體之 VL 之胺基酸序列之核酸的第一載體，及含有編碼含有抗體之 VH 之胺基酸序列之核酸的第二載體。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。

【0324】 提供製備本揭示案之抗 TREM2 抗體之方法。在一些實施例中，該方法包括在適於表現抗 TREM2 抗體之條件下培養含有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。

【0325】 為重組產生本揭示案之抗 TREM2 抗體，將編碼該抗 TREM2 抗體之核酸分離且將其插入至一或多個載體中以用於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且定序(例如，藉由使用能夠與編碼抗體之重鏈及輕鏈之基因特異性結合的寡核苷酸探針)。

【0326】 本文所述之含有編碼本揭示案之任一抗 TREM2 抗體或其片段、多肽(包括抗體)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，或可選自業內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含有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(例如 pSA3 及 pAT28)。該等及許多其他選殖載體可自商業供應商獲得，例如 BioRad、Strategene 及 Invitrogen。

【0327】 表現載體通常係含有本揭示案之核酸之可複製的多核苷酸構築體。表現載體可在宿主細胞中作為游離基因體或作為染色體 DNA 之整合部分來複製。適宜表現載體包括(但不限於)質體、病毒載體，包括腺病毒、腺相關病毒、反轉錄病毒、黏接質體及 PCT 公開案第 WO 87/04462 號中所揭示之一或多種表現載體。載體組件可通常包括(但不限於)以下中之一或多者：信號序列；複製起點；

一或多個標記物基因；適宜轉錄控制元件(例如啟動子、增強子及終止子)。對於表現(亦即，轉譯)而言，通常亦需要一或多個轉譯控制元件，例如核醣體結合位點、轉譯起始位點及終止密碼子。

【0328】　可藉由多種適當方式中之任一者將含有所關注核酸之載體引入至宿主細胞中，該等方式包括電穿孔；採用氯化鈣、氯化銣、磷酸鈣、DEAE-聚葡萄糖或其他物質之轉染；微粒轟擊；脂轉染；及感染(例如，其中載體係感染劑(例如牛痘病毒))。引入載體或多核苷酸之選擇將通常取決於宿主細胞之特徵。在一些實施例中，載體含有含一或多個編碼本揭示案之抗 TREM2 抗體之胺基酸序列的核酸。

【0329】　用於選殖或表現編碼抗體之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 TREM2 抗體可在細菌中產生，尤其在不需要醣基化及 Fc 效應物功能時。關於抗體片段及多肽在細菌中之表現(例如，美國專利第 5,648,237 號、第 5,789,199 號及第 5,840,523 號；及 Charlton，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷*(B.K.C. Lo 編輯，Humana Press, Totowa, NJ, 2003)，第 245-254 頁，其闡述抗體片段在大腸桿菌中之表現)。表現後，可以可溶性部分自細菌細胞團分離抗體且可將其進一步純化。

【0330】　除原核生物以外，真核微生物(例如絲狀真菌或酵母)亦係編碼抗體之載體之適宜選殖或表現宿主，包括其醣基化路徑已經「人類化」，從而產生具有部分或完全人類醣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))。

【0331】　用於表現醣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。已鑑別出可結合昆蟲細胞使用、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 5,959,177

號、第 6,040,498 號、第 6,420,548 號、第 7,125,978 號及第 6,417,429 號，其闡述用於在轉基因植物中產生抗體之 PLANTIBODIES™技術。)。

【0332】 亦可使用脊椎動物細胞作為宿主。舉例而言，可使用適應於在懸浮液中生長之哺乳動物細胞系。可用哺乳動物宿主細胞系之其他實例係由 SV40 轉化之猴腎 CV1 系(COS-7)；人類胚腎系(293 或 293 細胞，如(例如) Graham 等人，*J. Gen Virol.*36: 59 (1977)中所述)；幼倉鼠腎細胞(BHK)；小鼠支持細胞(TM4 細胞，如(例如) Mather，*Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)中所述)；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；布法羅大鼠肝細胞(buffalo rat liver cell) (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)中所述；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他可用之哺乳動物宿主細胞系包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括 DHFR- CHO 細胞(Urlaub 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞系，例如 Y0、NS0 及 Sp2/0。關於適於抗體產生之某些哺乳動物宿主細胞系之綜述，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)。

醫藥組合物

【0333】 可藉由將本揭示案之抗 TREM2 抗體與適當的醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑組合將該等抗體併入至多種調配物中以用於治療性投與，且可調配成呈固體、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，醫藥組合物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。稀釋劑經選擇以便不影響組合之生物學活性。此等稀釋劑之實例包括(但不限於)

蒸餾水、緩衝水、生理鹽水、PBS、林格氏溶液(Ringer's solution)、右旋糖溶液及漢克氏溶液(Hank's solution)。本揭示案之醫藥組合物或調配物可進一步包括其他載劑、佐劑或無毒、非治療性、非免疫原性穩定劑、賦形劑及諸如此類。該等組合物亦可包括接近生理條件之其他物質，例如 pH 調整劑及緩衝劑、毒性調整劑、潤濕劑及清潔劑。

【0334】 本揭示案之醫藥組合物亦可包括多種穩定劑中之任一者，例如抗氧化劑。當醫藥組合物包括多肽時，該多肽可與增強該多肽之活體內穩定性或以其他方式增強其藥理學性質(例如，延長該多肽之半衰期、降低其毒性及增強溶解性或吸收)之各種熟知化合物複合。此等修飾或複合劑之實例包括(但不限於)硫酸鹽、葡萄糖酸鹽、檸檬酸鹽及磷酸鹽。組合物之多肽亦可與增強其活體內屬性之分子複合。此等分子包括(但不限於)碳水化合物、多胺、胺基酸、其他肽、離子(例如，鈉離子、鉀離子、鈣離子、鎂離子、錳離子)及脂質。

【0335】 適於各種類型之投與的調配物之其他實例可參見 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA，第 17 版(1985)。關於藥物遞送方法之簡短綜述，參見 Langer, *Science* 249:1527-1533(1990)。

【0336】 對於經口投與而言，活性成分可以固體劑型投與，例如膠囊、錠劑及粉末，或以液體劑型投與，例如酏劑、糖漿及懸浮液。該(等)活性組分可與非活性成分及粉狀載劑一起囊封於明膠膠囊中，該等非活性成分及粉狀載劑例如葡萄糖、乳糖、蔗糖、甘露醇、澱粉、纖維素或纖維素衍生物、硬脂酸鎂、硬脂酸、糖精鈉、滑石、碳酸鎂。可添加以提供期望色彩、味道、穩定性、緩衝能力、分散或其他已知期望特徵之其他非活性成分之實例係紅色氧化鐵、矽膠、月桂基硫酸鈉、二氧化鈦及可食用白墨。可使用類似稀釋劑來製備壓製錠劑。錠劑及膠囊二者均可製造為持續釋放產物以在數小時時段內連續釋放藥劑。壓

製錠劑可經糖包衣或膜包衣以掩蔽任何不良味道且保護錠劑免受大氣影響，或經腸溶包衣以選擇性地在胃腸道中崩解。用於經口投與之液體劑型可含有著色劑及矯味劑以提高患者接受性。

【0337】 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，其可含有抗氧化劑、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。

【0338】 用於調配醫藥組合物之組分較佳具有高純度且實質上不含潛在有害之污染物(例如，至少為國家食品(NF)級、通常至少為分析級，且更通常至少為醫藥級)。此外，意欲用於活體內使用之組合物通常無菌。就給定化合物必須在使用之前合成而言，所得產物通常實質上不含任何潛在毒性劑，尤其可在合成或純化製程期間存在之任何內毒素。用於非經腸投與之組合物亦無菌、實質上等滲且在 GMP 條件下製得。

【0339】 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跨越血腦障壁。穩定技術包括交聯、多聚化或連接至例如聚乙二醇、聚丙烯醯胺、中性蛋白質載劑等基團以達成分子量之增加。

【0340】 用於延長保留之其他策略包括將抗體(例如本揭示案之抗 TREM2 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運輸速率及植入物之生物降解控制。藥物穿過聚合物障壁之運輸亦將受化合物溶解性、聚合物親水性、聚合物交聯之程度、聚合物在吸收水時以使聚合物障壁對藥物而言更具滲透性之膨脹、植入物之幾何形狀及諸如此類影響。植入物之尺寸與選擇作為植入部位之區的大小及形狀相稱。植入物可係顆粒、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。

【0341】 植入物可係整體的，亦即活性劑均勻地分佈在整個聚合基質中，或經囊封，其中活性劑儲庫由聚合基質囊封。欲採用之聚合組合物之選擇將隨投與部位、期望之治療時期、患者耐受性、欲治療疾病之性質及諸如此類變化。聚合物之特性將包括植入部位之可生物降解性、與所關注劑之相容性、囊封之容易性、生理環境中之半衰期。

【0342】 可採用之可生物降解之聚合組合物可係有機酯或醚，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。聚合物將係縮合聚合物。聚合物可交聯或不交聯。尤為關注者係羥基脂肪族羧酸之聚合物(均聚物或共聚物)及多醣。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。藉由採用 L-乳酸鹽或 D-乳酸鹽，達成緩慢生物降解之聚合物，而外消旋物使降解實質上增強。乙醇酸及乳酸之共聚物尤為受關注，其中生物降解速率受乙醇酸對乳酸之比率控制。降解最快之共聚物具有大致相等量之乙醇酸及乳酸，其中任一均聚物更耐降解。乙醇酸對乳酸之比率亦將影響植入物之脆性，其中對於較大之幾何形狀而言期望更具撓性之植入物。所關注之多醣為海藻酸鈣及官能化纖維素、尤其特徵在於水不溶性、分子量為約 5 kD 至 500 kD 等之羧基甲基纖維素酯。本發明之植入物中亦可採用可生物降解之水凝膠。水凝膠通常係共聚物材料，其特徵在於能夠吸收液體。可採用之例示性可生物降解之水凝膠闡述於 Heller，Hydrogels in Medicine and Pharmacy, N. A. Peppes 編輯，第 III 卷，CRC Press, Boca Raton, Fla., 1987，第 137-149 頁中。

醫藥劑量

【0343】 含有本揭示案之抗 TREM2 抗體之本揭示案之醫藥組合物可根據已知方法向需要用抗 TREM2 抗體治療之個體、較佳人類投與，該等已知方法例如

作為濃注靜脈內投與或藉由經一段時期連續輸注、藉由肌內、腹膜內、腦脊髓內、顱內、脊椎內、皮下、關節內、滑膜內、鞘內、經口、經局部或吸入途徑。

【0344】 本揭示案之醫藥組合物之劑量及期望藥物濃度可端視於所設想之具體用途有所變化。適當劑量或投與途徑之確定為熟習此項技術者所熟知。動物實驗為確定用於人類療法之有效劑量提供可靠指導。有效劑量之物種間推算(interspecies scaling)可遵循 Mordenti, J.及 Chappell, W.「The Use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics」，*Toxicokinetics and New Drug Development*, Yacobi 等人編輯，Pergamon Press, New York 1989，第 42-46 頁中所述之原理實施。

【0345】 對於活體內投與本揭示案之任一抗 TREM2 抗體而言，正常劑量量可自每天約 10 ng/kg 直至約 100 mg/kg 個體體重或更多、較佳約 1 mg/kg/天至 10 mg/kg/天變化，此取決於投與途徑。對於經若干天或更久之重複投與而言，端視於欲治療疾病、病症或病況之嚴重程度而定，持續治療直至達成對症狀之期望阻抑為止。

【0346】 例示性投用方案可包括投與約 2 mg/kg 初始劑量之抗 TREM2 抗體，之後每隔一週為約 1 mg/kg 之每週維持劑量。端視醫師希望達成之藥物動力學衰減之模式而定，其他劑量方案亦可為有用的。舉例而言，本文涵蓋每週投用個體 1 次至 21 次。在某些實施例中，可使用在約 3 μg/kg 至約 2 mg/kg 範圍內(例如約 3 μg/kg、約 10 μg/kg、約 30 μg/kg、約 100 μg/kg、約 300 μg/kg、約 1 mg/kg 及約 2 mg/kg)之投用。在某些實施例中，投用頻率係每天三次、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。藉由習用技術及分析可容易地監測療法之進展。投用方案(包括所投與之抗 TREM2 抗體)可隨時間變化，與所用劑量無關。

【0347】 特定抗 TREM2 抗體之劑量可在已給予一或多次抗 TREM2 抗體投與之個體中憑經驗確定。給予個體遞增劑量之抗 TREM2 抗體。為評價抗 TREM2 抗體之效能，可監測本揭示案之任何疾病、病症或病況(例如，失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、Nasu-Hakola 病及多發性硬化)之臨床症狀。

【0348】 本揭示案之抗 TREM2 抗體之投與可係連續的或間歇的，此取決於(例如)接受者之生理狀況、投與目的為治療性或預防性及熟練從業者所已知之其他因素。抗 TREM2 抗體之投與可在預選時間段內基本上連續或可呈一系列間隔劑量。

【0349】 關於具體遞送劑量及方法之指導提供於文獻中；參見(例如)美國專利第 4,657,760 號；第 5,206,344 號；或第 5,225,212 號。以下係在本揭示案之範圍內：不同調配物將對不同治療及不同病症有效，且意欲治療特定器官或組織之投與可需要以不同於投與另一器官或組織之方式遞送。此外，劑量可藉由一或多次分開投與或藉由連續輸注來投與。對於經若干天或更久之重複投與而言，端視病況而定，持續治療直至疾病症狀出現期望阻抑為止。然而，可使用其他劑量方案。藉由習用技術及分析可容易地監測此療法之進展。

治療用途

【0350】 如本文所揭示，本揭示案之抗 TREM2 抗體可用於預防、降低風險或治療失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、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、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、

類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B 群鏈球菌感染、空腸彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I 型 HIV 及/或流感嗜血桿菌。在一些實施例中，該等抗 TREM2 抗體係激動劑抗體。

【0351】　在一些實施例中，本揭示案提供預防、降低風險或治療患有以下疾病之個體之方法：失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、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、Nasu-Hakola 病、中風、急性創傷、慢性創傷、認知缺陷、記憶喪失、狼瘡、急性及慢性結腸炎、類風濕性關節炎、傷口癒合、克隆氏病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、肥胖症、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、夏伊-德雷格症候群、進行性核上性麻痺、皮質基底神經節變性、急性播散性腦脊髓炎、肉芽腫病症、類肉瘤病、衰老疾病、癲癇、脊髓損傷、創傷性腦損傷、年齡相關性黃斑變性、青光眼、色素性視網膜炎、視網膜變性、呼吸道感染、敗血症、眼部感染、全身性感染、狼瘡、關節炎、多發性硬化、低骨密度、骨質疏鬆症、骨

生成、骨質石化病、佩吉特氏病、癌症、膀胱癌、腦癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤、真性多血症、原發性血小板增多症、原發性或特發性骨髓纖維化、原發性或特發性骨髓硬化、髓源性腫瘤、表現 TREM2 之腫瘤、甲狀腺癌、感染、CNS 疱疹、寄生性感染、錐體蟲感染、克氏錐蟲感染、綠膿桿菌感染、杜氏利什曼蟲感染、B 群鏈球菌感染、空腸彎曲桿菌感染、腦膜炎雙球菌感染、I 型 HIV 及流感嗜血桿菌，其係藉由向個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與至少一種特異性結合至抑制性檢查點分子之抗體，及/或另一標準或研究性抗癌療法。在一些實施例中，該特異性結合至抑制性檢查點分子之抗體係與經分離抗體組合投與。在一些實施例中，該至少一種特異性結合至抑制性檢查點分子之抗體係選自抗 PD-L1 抗體、抗 CTLA-4 抗體、抗 PD-L2 抗體、抗 PD-1 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 B7-H4 抗體及抗 HVEM 抗體、抗 B 淋巴球及 T 淋巴球弱化因子(BTLA)抗體、抗殺手抑制性受體(KIR)抗體、抗 GAL9 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 A2AR 抗體、抗 LAG-3 抗體、抗磷脂醯絲胺酸抗體、抗 CD27 抗體及其任何組合。在一些實施例中，該標準或研究性抗癌療法係一或多種選自以下之療法：放射療法、細胞毒性化學療法、靶向療法、激素療法、伊馬替尼(imatinib)(Gleevec®)、曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin®)、貝伐珠單抗(bevacizumab)(Avastin®)、奧法木單抗(Ofatumumab)(Arzerra®)、利妥昔單抗(Rituximab)(Rituxan®、MabThera®、Zytux®)、冷凍療法、消融(ablation)、射頻消融、授受性細胞轉移(ACT)、嵌合抗原受體 T 細胞轉移(CAR-T)、疫苗療法及細胞介素療法。在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與至少一種特異

性結合至抑制性細胞介素之抗體。在一些實施例中，該至少一種特異性結合至抑制性細胞介素之抗體係與經分離抗體組合投與。在一些實施例中，該至少一種特異性結合至抑制性細胞介素之抗體係選自抗 CCL2 抗體、抗 CSF-1 抗體、抗 IL-2 抗體及其任何組合。在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與至少一種特異性結合至刺激性檢查點蛋白之激動性抗體。在一些實施例中，該至少一種特異性結合至刺激性檢查點蛋白之激動性抗體係與經分離抗體組合投與。在一些實施例中，該至少一種特異性結合至刺激性檢查點蛋白之激動性抗體係選自激動劑抗 CD40 抗體、激動劑抗 OX40 抗體、激動劑抗 ICOS 抗體、激動劑抗 CD28 抗體、激動劑抗 CD137/4-1BB 抗體、激動劑抗 CD27 抗體、激動劑抗糖皮質激素誘導之 TNFR 相關蛋白 GITR 抗體及其任何組合。在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與至少一種刺激性細胞介素。在一些實施例中，該至少一種刺激性細胞介素係與經分離抗體組合投與。在一些實施例中，該至少一種刺激性細胞介素係選自 TNF-α、IL-10、IL-6、IL-8、CRP、趨化介素蛋白質家族之 TGF-β 成員、IL20 家族成員、IL-33、LIF、OSM、CNTF、TGF-β、IL-11、IL-12、IL-17、IL-8、IL-23、IFN-α、IFN-β、IL-2、IL-18、GM-CSF、G-CSF 及其任何組合。

【0352】　在一些實施例中，本揭示案提供預防、降低風險或治療患有阿茲海默氏病之個體之方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體使一或多種發炎性介質之表現增加，該(等)發炎性介質例如 IL-1β、TNF-α、YM-1、CD86、CCL2、CCL3、CCL5、CCR2、CXCL10、Gata3、Rorc 及其任何組合。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體使一或多種發炎性介質之表現降低，該(等)發炎性介質例如 FLT1、OPN、CSF-1、CD11c、AXL 及其任何組合。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體使個體中(例如，個體之腦中)Aβ 肽之含量降低。在一些實施例中，該抗

TREM2 抗體使個體腦中之 $CD11b^+$小神經膠質細胞之數量增加。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體使個體之記憶力增加。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體使個體之認知缺陷降低。在一些實施例中，該抗 TREM2 抗體使個體之運動協調增加。

【0353】 在一些實施例中，本揭示案提供增加有需要之個體之記憶力、降低認知缺陷或兩者之方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。

【0354】 在一些實施例中，本揭示案提供增加有需要之個體的運動協調之方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。

【0355】 在一些實施例中，本揭示案提供降低有需要之個體的 Aβ 肽含量之方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。

【0356】 在一些實施例中，本揭示案提供增加有需要之個體的 $CD11b^+$小神經膠質細胞數量之方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。

【0357】 在一些實施例中，本揭示案提供增加有需要之個體的 FLT1、OPNCSF1、CD11c 及 AXL 中之一或多者之含量的方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。

【0358】 在一些實施例中，舉例而言，與一或多種發炎性介質(例如 IL-1β、TNF-α、YM-1、CD86、CCL2、CCL3、CCL5、CCR2、CXCL10、Gata3、Rorc 及其任何組合)在未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的一或多個細胞中之表現相比，該抗 TREM2 抗體可使一或多種發炎性介質(例如 IL-1β、TNF-α、YM-1、CD86、CCL2、CCL3、CCL5、CCR2、CXCL10、Gata3、Rorc 及其任何組合)在個體之一或多個細胞中之表現增加至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、

至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 100%、至少 110%、至少 115%、至少 120%、至少 125%、至少 130%、至少 135%、至少 140%、至少 145%、至少 150%、至少 160%、至少 170%、至少 180%、至少 190%或至少 200%。在其他實施例中，舉例而言，與一或多種發炎性介質(例如 IL-1β、TNF-α、YM-1、CD86、CCL2、CCL3、CCL5、CCR2、CXCL10、Gata3、Rorc 及其任何組合)在未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的一或多個細胞中之表現相比，該抗 TREM2 抗體使一或多種發炎性介質(例如 IL-1β、TNF-α、YM-1、CD86、CCL2、CCL3、CCL5、CCR2、CXCL10、Gata3、Rorc 及其任何組合)在個體之一或多個細胞中之表現增加至少 1.5 倍、至少 1.6 倍、至少 1.7 倍、至少 1.8 倍、至少 1.9 倍、至少 2.0 倍、至少 2.1 倍、至少 2.15 倍、至少 2.2 倍、至少 2.25 倍、至少 2.3 倍、至少 2.35 倍、至少 2.4 倍、至少 2.45 倍、至少 2.5 倍、至少 2.55 倍、至少 3.0 倍、至少 3.5 倍、至少 4.0 倍、至少 4.5 倍、至少 5.0 倍、至少 5.5 倍、至少 6.0 倍、至少 6.5 倍、至少 7.0 倍、至少 7.5 倍、至少 8.0 倍、至少 8.5 倍、至少 9.0 倍、至少 9.5 倍或至少 10 倍。

【0359】　在一些實施例中，舉例而言，與一或多種發炎性介質(例如 FLT1、OPN、CSF-1、CD11c、AXL 及其任何組合)在未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的一或多個細胞中之表現相比，該抗 TREM2 抗體可使一或多種發炎性介質(例如 FLT1、OPN、CSF-1、CD11c、AXL 及其任何組合)在個體之一或多個細胞中之表現降低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 100%、至少 110%、至少 115%、至少 120%、至少 125%、至少 130%、至少 135%、至少 140%、至少 145%、至少 150%、至少 160%、至少 170%、至少 180%、至少

190%或至少 200%。在其他實施例中，舉例而言，與一或多種發炎性介質(例如 FLT1、OPN、CSF-1、CD11c、AXL 及其任何組合)在未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的一或多個細胞中之表現相比，該抗 TREM2 抗體使一或多種發炎性介質(例如 FLT1、OPN、CSF-1、CD11c、AXL 及其任何組合)在個體之一或多個細胞中之表現降低至少 1.5 倍、至少 1.6 倍、至少 1.7 倍、至少 1.8 倍、至少 1.9 倍、至少 2.0 倍、至少 2.1 倍、至少 2.15 倍、至少 2.2 倍、至少 2.25 倍、至少 2.3 倍、至少 2.35 倍、至少 2.4 倍、至少 2.45 倍、至少 2.5 倍、至少 2.55 倍、至少 3.0 倍、至少 3.5 倍、至少 4.0 倍、至少 4.5 倍、至少 5.0 倍、至少 5.5 倍、至少 6.0 倍、至少 6.5 倍、至少 7.0 倍、至少 7.5 倍、至少 8.0 倍、至少 8.5 倍、至少 9.0 倍、至少 9.5 倍或至少 10 倍。

【0360】　在一些實施例中，舉例而言，與與神經變性疾病相關之 2 期小神經膠質細胞類型(DAM)標記物(例如 Trem2、Cst7、Ctsl、Lpl、Cd9、Axl、Csf1、Ccl6、Itgax、Clec7a、Lilrb4、Timp2 及其任何組合)在未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的一或多個細胞中之表現相比，該抗 TREM2 抗體可將一或多種 DAM 標記物(例如 Trem2、Cst7、Ctsl、Lpl、Cd9、Axl、Csf1、Ccl6、Itgax、Clec7a、Lilrb4、Timp2 及其任何組合)在個體之一或多個細胞中之表現調節至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 100%、至少 110%、至少 115%、至少 120%、至少 125%、至少 130%、至少 135%、至少 140%、至少 145%、至少 150%、至少 160%、至少 170%、至少 180%、至少 190%或至少 200%。*參見* Keren-Shaul 等人，Cell 169:1276-1290 (2017)，其係以全文引用的方式併入。在其他實施例中，舉例而言，與一或多種 DAM 標記物(例如 Trem2、Cst7、Ctsl、Lpl、Cd9、Axl、Csf1、Ccl6、Itgax、Clec7a、Lilrb4、Timp2 及其任何組合)在未

經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的一或多個細胞中之表現相比，該抗 TREM2 抗體將一或多種 DAM 標記物(例如 Trem2、Cst7、Ctsl、Lpl、Cd9、Axl、Csf1、Ccl6、Itgax、Clec7a、Lilrb4、Timp2 及其任何組合)在個體之一或多個細胞中之表現調節至少 1.5 倍、至少 1.6 倍、至少 1.7 倍、至少 1.8 倍、至少 1.9 倍、至少 2.0 倍、至少 2.1 倍、至少 2.15 倍、至少 2.2 倍、至少 2.25 倍、至少 2.3 倍、至少 2.35 倍、至少 2.4 倍、至少 2.45 倍、至少 2.5 倍、至少 2.55 倍、至少 3.0 倍、至少 3.5 倍、至少 4.0 倍、至少 4.5 倍、至少 5.0 倍、至少 5.5 倍、至少 6.0 倍、至少 6.5 倍、至少 7.0 倍、至少 7.5 倍、至少 8.0 倍、至少 8.5 倍、至少 9.0 倍、至少 9.5 倍或至少 10 倍。在一些實施例中，DAM 標記物係 Cst7。在一些實施例中，DAM 標記物係 Ccl6。在一些實施例中，DAM 標記物係 Itgax。在一些實施例中，調節係增加之表現。

【0361】　本文進一步提供確定個體是否係針對抗 TREM2 抗體治療之反應者或非反應者之方法，其包括以下步驟：(a) 量測一或多種與神經變性疾病相關之 2 期小神經膠質細胞類型(DAM)標記物(例如 Trem2、Cst7、Ctsl、Lpl、Cd9、Axl、Csf1、Ccl6、Itgax、Clec7a、Lilrb4、Timp2 及其任何組合)在個體進行治療前自該個體獲得之樣品中之含量、(b) 量測一或多種與神經變性疾病相關之 2 期小神經膠質細胞類型(DAM)標記物(例如 Trem2、Cst7、Ctsl、Lpl、Cd9、Axl、Csf1、Ccl6、Itgax、Clec7a、Lilrb4、Timp2 及其任何組合)在個體進行第一次治療後之時間點自該個體獲得之樣品中之含量及(c) 將在步驟 ii)量測之含量與在步驟 i)量測之含量進行比較，其中該等含量之間的差異指示該個體為反應者或非反應者。在一些實施例中，該等含量之間的差異增加且指示該個體為反應者。在一些實施例中，該等含量之間的差異降低或無變化且指示該個體為非反應者。在一些實施例中，DAM 標記物係 Cst7。在一些實施例中，DAM 標記物係 Ccl6。在一些實施例中，DAM 標記物係 Itgax。

【0362】 在一些實施例中，舉例而言，與未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的一或多個細胞中 Aβ 肽之含量相比，該抗 TREM2 抗體可將個體之一或多個細胞中 Aβ 肽之含量降低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 100%、至少 110%、至少 115%、至少 120%、至少 125%、至少 130%、至少 135%、至少 140%、至少 145%、至少 150%、至少 160%、至少 170%、至少 180%、至少 190%或至少 200%。在其他實施例中，舉例而言，與未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的一或多個細胞中 Aβ 肽之含量相比，該抗 TREM2 抗體將個體之一或多個細胞中 Aβ 肽之含量降低至少 1.5 倍、至少 1.6 倍、至少 1.7 倍、至少 1.8 倍、至少 1.9 倍、至少 2.0 倍、至少 2.1 倍、至少 2.15 倍、至少 2.2 倍、至少 2.25 倍、至少 2.3 倍、至少 2.35 倍、至少 2.4 倍、至少 2.45 倍、至少 2.5 倍、至少 2.55 倍、至少 3.0 倍、至少 3.5 倍、至少 4.0 倍、至少 4.5 倍、至少 5.0 倍、至少 5.5 倍、至少 6.0 倍、至少 6.5 倍、至少 7.0 倍、至少 7.5 倍、至少 8.0 倍、至少 8.5 倍、至少 9.0 倍、至少 9.5 倍或至少 10 倍。

【0363】 在一些實施例中，舉例而言，與未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的記憶力相比，該抗 TREM2 抗體可使個體之記憶力增加至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 100%、至少 110%、至少 115%、至少 120%、至少 125%、至少 130%、至少 135%、至少 140%、至少 145%、至少 150%、至少 160%、至少 170%、至少 180%、至少 190%或至少 200%。在其他實施例中，舉例而言，與未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的記憶力相比，該抗 TREM2 抗體使個體之記憶力增加至少 1.5 倍、至少 1.6 倍、至少 1.7 倍、至少

1.8 倍、至少 1.9 倍、至少 2.0 倍、至少 2.1 倍、至少 2.15 倍、至少 2.2 倍、至少 2.25 倍、至少 2.3 倍、至少 2.35 倍、至少 2.4 倍、至少 2.45 倍、至少 2.5 倍、至少 2.55 倍、至少 3.0 倍、至少 3.5 倍、至少 4.0 倍、至少 4.5 倍、至少 5.0 倍、至少 5.5 倍、至少 6.0 倍、至少 6.5 倍、至少 7.0 倍、至少 7.5 倍、至少 8.0 倍、至少 8.5 倍、至少 9.0 倍、至少 9.5 倍或至少 10 倍。

【0364】 在一些實施例中，舉例而言，與未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的認知缺陷相比，該抗 TREM2 抗體可使個體之認知缺陷降低至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 100%、至少 110%、至少 115%、至少 120%、至少 125%、至少 130%、至少 135%、至少 140%、至少 145%、至少 150%、至少 160%、至少 170%、至少 180%、至少 190%或至少 200%。在其他實施例中，舉例而言，與未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的認知缺陷相比，該抗 TREM2 抗體使個體之認知缺陷降低至少 1.5 倍、至少 1.6 倍、至少 1.7 倍、至少 1.8 倍、至少 1.9 倍、至少 2.0 倍、至少 2.1 倍、至少 2.15 倍、至少 2.2 倍、至少 2.25 倍、至少 2.3 倍、至少 2.35 倍、至少 2.4 倍、至少 2.45 倍、至少 2.5 倍、至少 2.55 倍、至少 3.0 倍、至少 3.5 倍、至少 4.0 倍、至少 4.5 倍、至少 5.0 倍、至少 5.5 倍、至少 6.0 倍、至少 6.5 倍、至少 7.0 倍、至少 7.5 倍、至少 8.0 倍、至少 8.5 倍、至少 9.0 倍、至少 9.5 倍或至少 10 倍。

【0365】 在一些實施例中，舉例而言，與未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的運動協調相比，該抗 TREM2 抗體可使個體之運動協調增加至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 100%、至少 110%、至少 115%、

至少 120%、至少 125%、至少 130%、至少 135%、至少 140%、至少 145%、至少 150%、至少 160%、至少 170%、至少 180%、至少 190%或至少 200%。在其他實施例中，舉例而言，與未經本揭示案之抗 TREM2 抗體治療之相應個體的運動協調相比，該抗 TREM2 抗體使個體之運動協調增加至少 1.5 倍、至少 1.6 倍、至少 1.7 倍、至少 1.8 倍、至少 1.9 倍、至少 2.0 倍、至少 2.1 倍、至少 2.15 倍、至少 2.2 倍、至少 2.25 倍、至少 2.3 倍、至少 2.35 倍、至少 2.4 倍、至少 2.45 倍、至少 2.5 倍、至少 2.55 倍、至少 3.0 倍、至少 3.5 倍、至少 4.0 倍、至少 4.5 倍、至少 5.0 倍、至少 5.5 倍、至少 6.0 倍、至少 6.5 倍、至少 7.0 倍、至少 7.5 倍、至少 8.0 倍、至少 8.5 倍、至少 9.0 倍、至少 9.5 倍或至少 10 倍。

【0366】　本揭示案之其他態樣係關於在有需要之個體中增強由一或多種 TREM2 配體與 TREM2 蛋白之結合誘導之一或多種 TREM2 活性之方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。本揭示案之其他態樣係關於在有需要之個體中誘導一或多種 TREM2 活性之方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。可使用用於量測 TREM2 活性之任何適宜方法，例如本揭示案之活體外基於細胞之分析或活體內模型。例示性 TREM2 活性包括(但不限於) TREM2 結合至 DAP12；TREM2 磷酸化；DAP12 磷酸化；一或多種酪胺酸激酶之活化，視情況其中該一或多種酪胺酸激酶包含 Syk 激酶、ZAP70 激酶或兩者；磷脂醯肌醇 3-激酶(PI3K)之活化；蛋白質激酶 B (Akt)之活化；磷脂酶 C-γ(PLC-γ)至細胞質膜之募集、PLC-γ 之活化或兩者；TEC-家族激酶 dVav 至細胞質膜之募集；核因子-rB (NF-rB)之活化；MAPK 信號傳導之抑制；用於使 T 細胞活化之連接體(LAT)、用於使 B 細胞活化之連接體(LAB)或兩者之磷酸化；IL-2 誘導之酪胺酸激酶(Itk)之活化；瞬時活化、之後抑制一或多種選自 IFN-a4、IFN-b、IL-1β、TNF-α、IL-10、IL-6、IL-8、CRP、趨化介素蛋白質家族之 TGF-β 成員、IL-20 家族成員、IL-33、LIF、IFN-γ、OSM、

CNTF、TGF-β、GM-CSF、IL-11、IL-12、IL-17、IL-18、IL-23、CXCL10、VEGF、CCL4 及 MCP-1 之促發炎介質，視情況其中該瞬時活化、之後抑制發生在一或多種選自以下之細胞中：巨噬細胞、M1 巨噬細胞、活化 M1 巨噬細胞、M2 巨噬細胞、樹突細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞及小神經膠質細胞；細胞外信號調控激酶(ERK)之磷酸化；在一或多種選自以下之細胞中增加 C-C 趨化介素受體 7 (CCR7)之表現：巨噬細胞、M1 巨噬細胞、活化 M1 巨噬細胞、M2 巨噬細胞、樹突細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞、小神經膠質細胞、M1 小神經膠質細胞、活化 M1 小神經膠質細胞及 M2 小神經膠質細胞及其任何組合;誘導小神經膠質細胞朝表現 CCL19 及 CCL21 之細胞之趨化性；使破壞的 TREM2/DAP12 依賴性基因表現正規化；Syk、ZAP70 或兩者至 DAP12/TREM2 複合物之募集；增加一或多種 TREM2 依賴性基因之活性，視情況其中該一或多種 TREM2 依賴性基因包含活化 T 細胞核因子(NFAT)轉錄因子；增加樹突細胞、單核球、小神經膠質細胞、M1 小神經膠質細胞、活化 M1 小神經膠質細胞及 M2 小神經膠質細胞、巨噬細胞、M1 巨噬細胞、活化 M1 巨噬細胞、M2 巨噬細胞或其任何組合之成熟；增加樹突細胞、單核球、小神經膠質細胞、M1 小神經膠質細胞、活化 M1 小神經膠質細胞及 M2 小神經膠質細胞、巨噬細胞、M1 巨噬細胞、活化 M1 巨噬細胞、M2 巨噬細胞或其任何組合誘導 T 細胞增殖之能力;增強骨髓源樹突細胞誘導抗原特異性 T 細胞增殖之能力、使該能力正規化或兩者；誘導破骨細胞產生、增加破骨細胞生成之速率或兩者；增加樹突細胞、巨噬細胞、M1 巨噬細胞、活化 M1 巨噬細胞、M2 巨噬細胞、單核球、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞、庫佛氏細胞、小神經膠質細胞、M1 小神經膠質細胞、活化 M1 小神經膠質細胞及 M2 小神經膠質細胞或其任何組合之存活；增加樹突細胞、巨噬細胞、M1 巨噬細胞、活化 M1 巨噬細胞、M2 巨噬細胞、小神經膠質細胞、M1 小神經膠質細胞、活化 M1

小神經膠質細胞及 M2 小神經膠質細胞或其任何組合之功能；調節樹突細胞、巨噬細胞、M1 巨噬細胞、活化 M1 巨噬細胞、M2 巨噬細胞、單核球、小神經膠質細胞、M1 小神經膠質細胞、活化 M1 小神經膠質細胞及 M2 小神經膠質細胞或其任何組合之吞噬作用；誘導一或多種類型之選自以下之清除：凋亡神經元清除、神經組織碎片清除、非神經組織碎片清除、細菌或其他異物清除、致病劑清除、腫瘤細胞清除或其任何組合，視情況其中該致病劑係選自類澱粉 β 或其片段、Tau、IAPP、α-突觸核蛋白、TDP-43、FUS 蛋白、普里昂蛋白、PrPSc、亨庭頓蛋白、降鈣素、超氧化物歧化酶、共濟失調蛋白、路易氏體、心房利尿鈉因子、胰島類澱粉多肽、胰島素、載脂蛋白 AI、血清類澱粉 A、邁迪因、泌乳素、轉甲狀腺素蛋白、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 蛋白及重複相關之非 ATG (RAN)轉譯產物，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)、反義 GGCCCC (G2C4)重複擴增 RNA；誘導凋亡神經元、神經組織碎片 、非神經組織碎片 、細菌、其他異物、致病劑、腫瘤細胞或其任何組合中之一或多者之吞噬作用，視情況其中該致病劑係選自類澱粉β或其片段、Tau、IAPP、α-突觸核蛋白、TDP-43、FUS 蛋白、普里昂蛋白、PrPSc、亨庭頓蛋白、降鈣素、超氧化物歧化酶、共濟失調蛋白、路易氏體、心房利尿鈉因子、胰島類澱粉多肽、胰島素、載脂蛋白 AI、血清類澱粉 A、邁迪因、泌乳素、轉甲狀腺素蛋白、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 蛋白及重複相關之非 ATG (RAN)轉譯產物，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)、反義 GGCCCC (G2C4)重複擴增 RNA；增加一或多種選自以下之刺激性分子之表現：CD83、II 類 CD86 MHC、CD40 及其任何組合，視情況其中

該 CD40 表現於樹突細胞、單核球、巨噬細胞或其任何組合上，且視情況其中該等樹突細胞包含骨髓源樹突細胞；降低一或多種發炎性介質之分泌，視情況其中該一或多種發炎性介質係選自 CD86、IFN-a4、IFN-b、IL-1β、TNF-α、IL-10、IL-6、IL-8、CRP、趨化介素蛋白質家族之 TGF-β 成員、IL-20 家族成員、IL-33、LIF、IFN-γ、OSM、CNTF、TGF-β、GM-CSF、IL-11、IL-12、IL-17、IL-18、IL-23、CXCL10、VEGF、CCL4 及 MCP-1 及其任何組合；增加記憶力；且降低認知缺陷。

【0367】 如本文所揭示，本揭示案之抗 TREM2 抗體可用於降低一或多種細胞上 TREM2 之細胞含量，該(等)細胞包括(但不限於)樹突細胞、骨髓源樹突細胞、單核球、小神經膠質細胞、巨噬細胞、嗜中性球、NK 細胞、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞及庫佛氏細胞及/或細胞系。在一些實施例中，本揭示案提供降低有需要之個體中一或多種細胞上 TREM2 之細胞含量之方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。在一些實施例中，該一或多種細胞係選自樹突細胞、骨髓源樹突細胞、單核球、小神經膠質細胞、巨噬細胞、嗜中性球、NK 細胞、破骨細胞、皮膚之朗格漢斯細胞及庫佛氏細胞及其任何組合。TREM2 之細胞含量可係指(但不限於) TREM2 之細胞表面含量、TREM2 之細胞內含量及 TREM2 之總含量。在一些實施例中，TREM2 之細胞含量降低包含 TREM2 之細胞表面含量降低。如本文所用，TREM2 之細胞表面含量可藉由本文所述或業內已知之任何活體外基於細胞之分析或適宜活體內模型來量測。在一些實施例中，TREM2 之細胞含量降低包含 TREM2 之細胞內含量降低。如本文所用，TREM2 之細胞內含量可藉由本文所述或業內已知之任何活體外基於細胞之分析或適宜活體內模型來量測。在一些實施例中，TREM2 之細胞含量降低包含 TREM2 之總含量降低。如本文所用，TREM2 之總含量可藉由本文所述或業內已知之任何活體外基於細胞之分析或適宜活體內模型來量測。

在一些實施例中，抗 TREM2 抗體誘導 TREM2 降解、TREM2 裂解、TREM2 內化、TREM2 剝落及/或 TREM2 表現之下調。在一些實施例中，TREM2 之細胞含量係在原代細胞(例如，樹突細胞、骨髓源樹突細胞、單核球、小神經膠質細胞及巨噬細胞)上或細胞系上利用活體外細胞分析來量測。

【0368】 如本文所揭示，本揭示案之抗 TREM2 抗體亦可用於增加記憶力及/或降低認知缺陷。在一些實施例中，本揭示案提供使有需要之個體的記憶力增加及/或認知缺陷降低之方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。

【0369】 在某些實施例中，該個體具有雜合 TREM2 變體等位基因，其在編碼人類 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 1)之胺基酸殘基 14 之核酸序列中具有麩胺酸至終止密碼子之取代。在某些實施例中，該個體具有雜合 TREM2 變體等位基因，其在編碼人類 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 1)之胺基酸殘基 33 之核酸序列中具有麩醯胺酸至終止密碼子之取代。在某些實施例中，該個體具有雜合 TREM2 變體等位基因，其在編碼人類 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 1)之胺基酸殘基 44 之核酸序列中具有色胺酸至終止密碼子之取代。在某些實施例中，該個體具有雜合 TREM2 變體等位基因，其在人類 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 1)之胺基酸殘基 47 處具有精胺酸至組胺酸之胺基酸取代。在某些實施例中，該個體具有雜合 TREM2 變體等位基因，其在編碼人類 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 1)之胺基酸殘基 78 之核酸序列中具有色胺酸至終止密碼子之取代。在某些實施例中，該個體具有雜合 TREM2 變體等位基因，其在對應於人類 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 1)之胺基酸殘基 126 之胺基酸處具有纈胺酸至甘胺酸之胺基酸取代。在某些實施例中，該個體具有雜合 TREM2 變體等位基因，其在對應於人類 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 1)之胺基酸殘基 134 之胺基酸處具有天冬胺酸至甘胺酸之胺基酸取代。在某些實施例中，該個體具有雜合 TREM2 變體等位基因，其在對應於人類 TREM2 蛋白(SEQ ID

NO: 1)之胺基酸殘基 186 之胺基酸處具有離胺酸至天冬醯胺之胺基酸取代。

【0370】 在一些實施例中，該個體具有雜合 TREM2 變體等位基因，其在對應於編碼 SEQ ID NO: 1 之核酸序列的核苷酸殘基 G313 之核苷酸處具有鳥嘌呤核苷酸缺失；在對應於編碼 SEQ ID NO: 1 之核酸序列的核苷酸殘基 G267 之核苷酸處具有鳥嘌呤核苷酸缺失；在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 Thr66 之胺基酸處具有蘇胺酸至甲硫胺酸之胺基酸取代；及/或在對應於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 Ser116 之胺基酸處具有絲胺酸至半胱胺酸之胺基酸取代。

【0371】 如本文所揭示，本揭示案之抗 TREM2 抗體亦可用於誘導及/或促進先天免疫細胞存活。在一些實施例中，本揭示案提供誘導或促進有需要之個體的先天免疫細胞存活之方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。

【0372】 如本文所揭示，本揭示案之抗 TREM2 抗體亦可用於誘導及/或促進傷口癒合，例如在損傷後。在一些實施例中，傷口癒合可損傷後結腸傷口修復。在一些實施例中，本揭示案提供誘導或促進有需要之個體的傷口癒合之方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。

【0373】 在一些實施例中，本揭示案之方法可涉及共投與抗 TREM2 抗體或雙特異性抗體與 TLR 拮抗劑或使 TLR 激動劑中和(例如，使細胞介素或介白素抗體中和)之劑。

【0374】 在一些實施例中，本揭示案之方法可涉及投與嵌合構築體，該等嵌合構築體包括本揭示案之抗 TREM2 抗體連同 TREM2 配體(例如 HSP60)。

【0375】 在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體不抑制一或多種先天免疫細胞之生長。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體以以下 K_D 結合至一或多種原代免疫細胞：小於 50 nM、小於 45 nM、小於 40 nM、小於 35 nM、小於 30 nM、小於 25 nM、小於 20 nM、小於 15 nM、小於 10 nM、小於 9 nM、

小於 8 nM、小於 7 nM、小於 6 nM、小於 5 nM、小於 4 nM、小於 3 nM、小於 2 nM 或小於 1 nM。在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體在腦或腦脊液(CSF)或兩者中累積，其程度為血液中該抗體濃度之 1%或更多、2%或更多、3%或更多、4%或更多、5%或更多、6%或更多、7%或更多、8%或更多、9%或更多、10%或更多。

【0376】 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，例如猴子)、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。

失智症

【0377】 失智症係一種非特異性症候群(亦即，一組徵象及症狀)，其表現為先前未受損害之人的總體認知能力嚴重喪失，超出正常衰老所預期之程度。失智症可由於獨特之全腦損傷而係靜態的。或者，失智症可係進行性的，從而由於身體之損害或疾病而導致長期下降。雖然失智症在老年群體中更為常見，但其亦可發生在 65 歲之前。受失智症影響之認知領域包括(但不限於)記憶力、注意廣度、語言及解決問題。通常，在個體診斷為患有失智症之前，症狀必須存在至少 6 個月。

【0378】 失智症之例示性形式包括(但不限於)額顳失智症、阿茲海默氏病、血管型失智症、語意型失智症及路易氏體型失智症。

【0379】 在一些實施例中，投與本揭示案之抗 TREM2 抗體可預防、降低風險及/或治療失智症。在一些實施例中，投與抗 TREM2 抗體可誘導患有失智症之個體的一或多種 TREM2 活性(例如，DAP12 磷酸化、PI3K 活化、一或多種抗發炎性介質之表現增加或一或多種促發炎介質之表現降低)。

額顳失智症

【0380】 額顳失智症(FTD)係由腦額葉之逐漸惡化所引起之病況。隨著時間推移，變性可發展至顳葉。僅次於阿茲海默氏病(AD)之盛行率，FTD 佔早老型失智症病例之 20%。FTD 之臨床特徵包括記憶衰退、行為異常、人格改變及語言障礙(Cruts, M.及 Van Broeckhoven, C.，Trends Genet. 24:186-194 (2008)；Neary, D.等人，Neurology 51:1546-1554 (1998)；Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K.及 Hodges, J. R.，Neurology 58:1615-1621 (2002))。

【0381】 極大部分 FTD 病例係以體染色體顯性方式遺傳，但即使在一個家族中，症狀亦可跨越具有行為障礙之 FTD 至原發性進行性失語症至皮質-基底神經節變性之範圍。如同大多數神經變性疾病，FTD 之特徵可在於患病腦中特定蛋白質聚集物之病理性存在。歷史上，對 FTD 之首次描述認識到在神經纖維纏結或皮克體(Pick body)中存在過度磷酸化 Tau 蛋白之神經元內累積。微管相關蛋白 Tau 之因果作用係藉由鑑別若干家族中編碼 Tau 蛋白之基因中之突變來支持的(Hutton, M.等人，Nature 393:702-705 (1998)。然而，大部分 FTD 腦不顯示過度磷酸化 Tau 之累積，但展現對泛素(Ub)及 TAR DNA 結合蛋白(TDP43)之免疫反應性(Neumann, M.等人，Arch. Neurol. 64:1388-1394 (2007))。大部分包括 Ub 之彼等 FTD 病例(FTD-U)顯示在顆粒蛋白前體基因中攜帶突變。

【0382】 在一些實施例中，投與本揭示案之抗 TREM2 抗體可預防、降低風險及/或治療 FTD。在一些實施例中，投與抗 TREM2 抗體可誘導患有 FTD 之個體之一或多種 TREM2 活性(例如，DAP12 磷酸化、PI3K 活化、一或多種抗發炎性介質之表現增加或一或多種促發炎介質之表現降低)。

阿茲海默氏病

【0383】 阿茲海默氏病(AD)係失智症之最常見形式。該疾病無治癒，其隨其進展而惡化且最終導致死亡。大多數情況下，AD 在 65 歲以上之人中診斷。然而，較不盛行之早髮型阿茲海默氏病可更早發生。

【0384】 阿茲海默氏病之常見症狀包括行為症狀，例如難以記住近期事件；認知症狀、困惑、煩躁及攻擊行為、情緒波動、語言障礙及長期記憶喪失。隨著疾病進展，身體功能喪失，最終導致死亡。阿茲海默氏病在變得完全明顯之前會發展未知且可變量之時間，且其可在未診斷之情形下進展多年。

【0385】 在一些實施例中，投與本揭示案之抗 TREM2 抗體可預防、降低風險及/或治療阿茲海默氏病。在一些實施例中，投與抗 TREM2 抗體可誘導患有阿茲海默氏病之個體之一或多種 TREM2 活性(例如，DAP12 磷酸化、PI3K 活化、一或多種抗發炎性介質之表現增加或一或多種促發炎介質之表現降低)。

Nasu-Hakola 病

【0386】 Nasu-Hakola 病(NHD)，可替代地稱為多囊性脂膜性骨發育不良伴硬化性腦白質病變(PLOSL)，係一種罕見的遺傳性腦白質營養不良，其特徵在於與由於上下肢之多囊性骨性病灶所致之復發性骨折相關之進行性早老性失智症。通常將 NHD 病程分為四個階段：潛伏、骨性、早期神經性及晚期神經性。在兒童期(潛伏階段)期間正常發育之後，NHD 在青春期或青年期(典型發病年齡 20-30 歲)期間開始顯現，伴隨手、腕、踝及腳疼痛。接著患者開始患有由於肢骨中之多囊性骨性及骨質疏鬆性病灶所致之復發性骨折(骨性階段)。在生命之第三或第四個十年(早期神經性階段)期間，患者呈現出明顯之人格改變(例如，欣快、注意力缺乏、喪失判斷力及社交抑制)，此係額葉症候群之特性。患者通常亦患有進行性記憶障礙。亦頻繁地觀察到癲癇發作。最終(晚期神經性階段)，患者進展至深度失智症，無法說話及移動，且通常至 50 歲時死亡。

【0387】 在一些實施例中，投與本揭示案之抗 TREM2 抗體可預防、降低風險及/或治療 Nasu-Hakola 病(NHD)。在一些實施例中，投與抗 TREM2 抗體可誘導患有 NHD 之個體的一或多種 TREM2 活性(例如，DAP12 磷酸化、PI3K 活化、一或多種抗發炎性介質之表現增加或一或多種促發炎介質之表現降低)。

帕金森氏病

【0388】 帕金森氏病可稱為特發性或原發性帕金森症(parkinsonism)、運動低下性剛直症候群(hypokinetic rigid syndrome，HRS)或震顫性麻痹，係一種影響運動系統控制之神經變性腦病症。腦中多巴胺產生細胞之進行性死亡導致帕金森氏病之主要症狀。大多數情況下，帕金森氏病在超過 50 歲之人中診斷。帕金森氏病在大多數人中係特發性的(無已知原因)。然而，遺傳因素亦在該疾病中起作用。

【0389】 帕金森氏病之症狀包括(但不限於)手、臂、腿、頜及面部之震顫、四肢及軀幹之肌肉強直、移動緩慢(運動徐緩(bradykinesia))、姿勢不穩定、走路困難、神經精神問題、言語或行為變化、抑鬱、焦慮、疼痛、精神病、失智症、幻覺及睡眠問題。

【0390】 在一些實施例中，投與本揭示案之抗 TREM2 抗體可預防、降低風險及/或治療帕金森氏病。在一些實施例中，投與抗 TREM2 抗體可誘導患有帕金森氏病之個體的一或多種 TREM2 活性(例如，DAP12 磷酸化、PI3K 活化、一或多種抗發炎性介質之表現增加或一或多種促發炎介質之表現降低)。

肌肉萎縮性脊髓側索硬化症

【0391】 如本文所用，肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)或運動神經元病或盧賈里格氏病(Lou Gehrig's disease)可互換使用，且係指具有不同病因之使人衰弱之疾病，其特徵在於快速進行性無力、肌肉萎縮及束化、肌肉痙攣、說話困難(發音不良(dysarthria))、吞咽困難(difficulty swallowing 或 dysphagia)及呼吸困難(difficulty breathing 或 dyspnea)。

【0392】 已顯示顆粒蛋白前體在 ALS 中起作用(Schymick, JC 等人，(2007) J Neurol Neurosurg Psychiatry.;78:754-6)且再次保護由 ALS 引發蛋白(例如 TDP-43)所引起之損害(Laird, AS 等人，(2010). PLoS ONE 5:e13368)。亦證實在脊髓損傷

後，前 NGF 誘導 p75 介導之寡樹突細胞及皮質脊髓神經元之死亡(Beatty 等人，Neuron (2002),36，第 375-386 頁；Giehl 等人，Proc. Natl. Acad. Sci USA (2004), 101，第 6226-30 頁)。

【0393】 在一些實施例中，投與本揭示案之抗 TREM2 抗體可預防、降低風險及/或治療 ALS。在一些實施例中，投與抗 TREM2 抗體可誘導患有 ALS 之個體的一或多種 TREM2 活性(例如，DAP12 磷酸化、PI3K 活化、一或多種抗發炎性介質之表現增加或一或多種促發炎介質之表現降低)。

亨庭頓氏病

【0394】 亨庭頓氏病(HD)係由亨庭頓蛋白基因(HTT)中之體染色體顯性突變所引起之遺傳性神經變性疾病。亨庭頓蛋白基因內細胞介素-腺嘌呤-鳥嘌呤(CAG)三連體重複之擴張導致產生由該基因編碼之亨庭頓蛋白(Htt)之突變形式。此突變亨庭頓蛋白(mHtt)有毒且導致神經元死亡。亨庭頓氏病之症狀最常出現在 35 歲與 44 歲之間，但其可在任何年齡出現。

【0395】 亨庭頓氏病之症狀包括(但不限於)運動控制問題、急動(jerky)、隨機運動(舞蹈症)、異常眼球運動、平衡受損、癲癇、咀嚼困難、吞咽困難、認知問題、言語改變(altered speech)、記憶衰退、思考困難、失眠、疲勞、失智症、人格改變、抑鬱、焦慮及強迫行為。

【0396】 在一些實施例中，投與本揭示案之抗 TREM2 抗體可預防、降低風險及/或治療亨庭頓氏病(HD)。在一些實施例中，投與抗 TREM2 抗體可誘導患有 HD 之個體的一或多種 TREM2 活性(例如，DAP12 磷酸化、PI3K 活化、一或多種抗發炎性介質之表現增加或一或多種促發炎介質之表現降低)。

Tau 蛋白病變病

【0397】 Tau 蛋白病變病或 Tau 蛋白病變係一類由腦內微管相關蛋白 tau 之集聚所引起之神經變性疾病。阿茲海默氏病(AD)係最有名之 tau 蛋白病變病，且涉

及以可溶性神經纖維纏結(NFT)之形式在神經元內累積 tau 蛋白。其他 tau 蛋白病變病及病症包括進行性核上性麻痺、拳擊手型失智症(慢性創傷性腦病變)、與染色體 17 有關之額顳失智症及帕金森症、利緹可-伯蒂格病(Lytico-Bodig disease)(關島型帕金森氏失智症複合征(Parkinson-dementia complex of Guam))、纏結顯性失智症、節細胞膠質瘤(Ganglioglioma)及神經節細胞瘤(gangliocytoma)、腦膜血管瘤病(Meningioangiomatosis)、亞急性硬化性全腦炎、鉛毒性腦病變(lead encephalopathy)、結節性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)、脂褐質沈積症、皮克氏病(Pick's disease)、皮質基底節變性、嗜銀顆粒性病(Argyrophilic grain disease，AGD)、亨庭頓氏病、額顳失智症及額顳葉變性。

【0398】 在一些實施例中，投與本揭示案之抗 TREM2 抗體可預防、降低風險及/或治療 tau 蛋白病變病。在一些實施例中，投與抗 TREM2 抗體可誘導患有 tau 蛋白病變病之個體的一或多種 TREM2 活性(例如，DAP12 磷酸化、PI3K 活化、一或多種抗發炎性介質之表現增加或一或多種促發炎介質之表現降低)。

多發性硬化

【0399】 多發性硬化(MS)亦可稱為散播性硬化(disseminated sclerosis)或散播性腦脊髓炎(encephalomyelitis disseminata)。MS 係其中腦及脊髓軸突周圍之脂肪髓鞘受損，從而導致脫髓鞘及瘢痕形成以及廣泛徵象及症狀之發炎性疾病。MS 影響腦及脊髓中之神經細胞彼此有效通信之能力。神經細胞藉由沿稱為軸突之長纖維發送稱為動作電位之電信號來通信，該等長纖維含於稱為髓磷脂之絕緣物質內。在 MS 中，身體自身之免疫系統攻擊且損害髓磷脂。當髓磷脂丟失時，軸突不再能有效地傳導信號。MS 發作通常發生在年輕人中，且在女性中更常見。

【0400】 MS 之症狀包括(但不限於)感覺變化，例如敏感性喪失或麻刺感；刺痛感或麻木，例如感覺遲鈍及感覺異常；肌肉無力；陣攣；肌肉痙攣；移動困

難；協調及平衡困難，例如共濟失調；言語問題，例如發音不良，或吞咽問題，例如吞咽困難；視覺問題，例如眼球震顫、包括光幻視之視神經炎及複視；疲勞；急性或慢性疼痛；及膀胱及腸道困難；不同程度之認知損害；抑鬱之情緒症狀或不穩定情緒；烏托夫氏現象(Uhthoff's phenomenon)，其係由於暴露於高於正常之環境溫度所致現存症狀之惡化；及萊爾特氏征(Lhermitte's sign)，其係在彎曲頸部時自背部向下流動之電感。

【0401】 在一些實施例中，投與本揭示案之抗 TREM2 抗體可預防、降低風險及/或治療多發性硬化。在一些實施例中，投與抗 TREM2 抗體可誘導患有多發性硬化之個體的一或多種 TREM2 活性(例如，DAP12 磷酸化、PI3K 活化、一或多種抗發炎性介質之表現增加及一或多種促發炎介質之表現降低)。

癌症

【0402】 本揭示案之其他態樣提供用於預防、降低風險或治療患有癌症之個體之方法，其包括向該個體投與治療有效量之本揭示案之經分離抗 TREM2 抗體。本揭示案之任一經分離抗體可用於該等方法中。

【0403】 如上文所闡述，已知腫瘤微環境含有異質免疫浸潤物，其包括 T 淋巴球、巨噬細胞及骨髓性/顆粒球性譜系之細胞。特定而言，腫瘤中 M2-巨噬細胞之存在與不良預後相關。降低腫瘤中該等細胞之數量之療法(例如 CSF-1R 阻斷劑)在臨床前模型及早期臨床研究中顯示有益效應。已顯示 TREM2 與 CSF-1 協同促進活體外巨噬細胞之存活，且與其他類型之吞噬細胞相比，此效應在 M2 型巨噬細胞中尤為突出。一項開創性臨床前研究亦已顯示在靶向腫瘤相關巨噬細胞之藥物(例如，CSF-1/CSF-1R 阻斷抗體)與靶向 T 細胞之檢查點阻斷抗體之間具有協同性，此指示操縱兩種細胞類型在其中個別療法效應不佳之腫瘤模型中顯示效能(Zhu Y；Cancer Res.2014 年 9 月 15 日; 74(18):5057-69)。因此，不希望受限於理論，認為阻斷腫瘤相關巨噬細胞中之 TREM2 信號傳導可抑制腫瘤微

環境中免疫反應之阻抑，從而產生治療性抗腫瘤免疫反應。

【0404】　由於 TREM2 與 CSF-1 之間及靶向腫瘤相關巨噬細胞與靶向 T 細胞之間的協同性，因此在一些實施例中，用於預防、降低風險或治療患有癌症之個體之方法進一步包括向該個體投與至少一種特異性結合至抑制性檢查點分子之抗體。特異性結合至抑制性檢查點分子之抗體之實例包括(但不限於)抗 PD-L1 抗體、抗 CTLA-4 抗體、抗 PD-L2 抗體、抗 PD-1 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 B7-H4 抗體及抗 HVEM 抗體、抗 BTLA 抗體、抗 GAL9 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 A2AR 抗體、抗 LAG-3 抗體、抗磷脂醯絲胺酸抗體及其任何組合。在一些實施例中，該至少一種特異性結合至抑制性檢查點分子之抗體係與本揭示案之抗 TREM2 抗體組合投與。

【0405】　在一些實施例中，欲藉由本揭示案之方法預防或治療之癌症包括(但不限於)鱗狀細胞癌(例如，上皮鱗狀細胞癌)、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗癌)、腹膜癌症、肝細胞癌、胃癌(gastric cancer 或 stomach cancer) (包括胃腸癌及胃腸道間質癌)、胰臟癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、泌尿道癌、肝瘤、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌、唾液腺癌、腎癌(kidney cancer 或 renal cancer)、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌、肛門癌、陰莖癌、黑色素瘤、淺表擴散性黑色素瘤、惡性雀斑樣痣黑色素瘤、肢端著色斑性黑色素瘤、結節性黑色素瘤、多發性骨髓瘤及 B 細胞淋巴瘤；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞性白血病(ALL)；多毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞性白血病；及移植後淋巴增殖性病症(PTLD)以及與斑痣性錯構瘤病相關之異常血管增殖、水腫(例如與腦腫瘤相關者)、麥格氏症候群(Meigs' syndrome)、腦癌以及頭頸癌及相關轉移。在一些實施例中，癌症係結腸直腸癌。在一些實施例中，癌症係選自非小細胞肺癌、膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、腎細胞癌、膀胱癌、卵巢癌、黑色素瘤、乳癌、胃癌及肝

細胞癌。在一些實施例中，癌症係三陰性乳癌。在一些實施例中，癌症可係早期癌症或晚期癌症。在一些實施例中，癌症可係原發性腫瘤。在一些實施例中，癌症可係在源自以上癌症類型中任一者之第二部位處之轉移性腫瘤。

【0406】　在一些實施例中，本揭示案之抗 TREM2 抗體可用於預防、降低風險或治療癌症，該癌症包括(但不限於)膀胱癌、乳癌、結腸及直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、腎細胞癌、腎盂癌、白血病、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、纖維肉瘤及甲狀腺癌。

【0407】　在一些實施例中，本揭示案提供預防、降低風險或治療患有癌症之個體之方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本揭示案之抗 TREM2 抗體來實施。

【0408】　在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與至少一種特異性結合至抑制性檢查點分子之抗體，及/或另一標準或研究性抗癌療法。在一些實施例中，該至少一種特異性結合至抑制性檢查點分子之抗體係與經分離抗體組合投與。在一些實施例中，該至少一種特異性結合至抑制性檢查點分子之抗體係選自抗 PD-L1 抗體、抗 CTLA-4 抗體、抗 PD-L2 抗體、抗 PD-1 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 B7-H4 抗體及抗 HVEM 抗體、抗 B 淋巴球及 T 淋巴球弱化因子(BTLA)抗體、抗殺手抑制性受體(KIR)抗體、抗 GAL9 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 A2AR 抗體、抗 LAG-3 抗體、抗磷脂醯絲胺酸抗體、抗 CD27 抗體及其任何組合。在一些實施例中，該標準或研究性抗癌療法係一或多種選自以下之療法：放射療法、細胞毒性化學療法、靶向療法、伊馬替尼(Gleevec®)、曲妥珠單抗(Herceptin®)、授受性細胞轉移(ACT)、嵌合抗原受體 T 細胞轉移(CAR-T)、疫苗療法、激素療法、貝伐珠單抗(Avastin®)、奧法木單抗(Arzerra®)、利妥昔單抗(Rituxan®、MabThera®、Zytux®)、冷凍療法、消融、射頻消融及細胞介素療法。

【0409】　在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與至少一種特異性結

合至抑制性細胞介素之抗體。在一些實施例中，該至少一種特異性結合至抑制性細胞介素之抗體係與經分離抗體組合投與。在一些實施例中，該至少一種特異性結合至抑制性細胞介素之抗體係選自抗 CCL2 抗體、抗 CSF-1 抗體、抗 IL-2 抗體及其任何組合。

【0410】 在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與至少一種特異性結合至刺激性檢查點蛋白之激動性抗體。在一些實施例中，該至少一種特異性結合至刺激性檢查點蛋白之激動性抗體係與經分離抗體組合投與。在一些實施例中，該至少一種特異性結合至刺激性檢查點蛋白之激動性抗體係選自激動劑抗 CD40 抗體、激動劑抗 OX40 抗體、激動劑抗 ICOS 抗體、激動劑抗 CD28 抗體、激動劑抗 CD137/4-1BB 抗體、激動劑抗 CD27 抗體、激動劑抗糖皮質激素誘導之 TNFR 相關蛋白 GITR 抗體及其任何組合。

【0411】 在一些實施例中，該方法進一步包括向個體投與至少一種刺激性細胞介素。在一些實施例中，該至少一種刺激性細胞介素係與經分離抗體組合投與。在一些實施例中，該至少一種刺激性細胞介素係選自 TNF-α、IL-1、IL-1β、IL-10、IL-6、IL-8、CRP、趨化介素蛋白質家族之 TGF-β 成員、IL-20 家族成員、IL-33、LIF、IFN-γ、OSM、CNTF、TGF-β、IL-11、IL-12、IL-17、IL-8、CRP、IFN-α、IFN-β、IL-2、IL-18、IL-23、CXCL10、CCL4、MCP-1、VEGF、GM-CSF、G-CSF 及其任何組合。

套組/製品

【0412】 本揭示案亦提供含有本揭示案之經分離抗體(例如，本文所述之抗 TREM2 抗體)或其功能片段之套組。本揭示案之套組可包括一或多個包含本揭示案之經純化抗體之容器。在一些實施例中，該等套組進一步包括根據本揭示案之方法使用之說明書。在一些實施例中，該等說明書包含根據本揭示案之任何方法對投與本揭示案之經分離抗體(例如，本文所述之抗 TREM2 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：失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、Nasu-Hakola 病、多發性硬化及癌症。

【0413】 在一些實施例中，說明書包含對如何檢測(例如)個體、組織樣品或細胞中之 TREM2 之說明。套組可進一步包含對選擇適於治療之個體之說明，其係基於鑑別該個體是否患有疾病及疾病階段。

【0414】 在一些實施例中，該等套組可進一步包括本揭示案之另一抗體(例如，至少一種特異性結合至抑制性檢查點分子之抗體、至少一種特異性結合至抑制性細胞介素之抗體及/或至少一種特異性結合至刺激性檢查點蛋白之激動性抗體)及/或至少一種刺激性細胞介素。在一些實施例中，該等套組可進一步包括根據本揭示案之任何方法，關於將抗體及/或刺激性細胞介素與本揭示案之經分離抗體(例如，本文所述之抗 TREM2 抗體)組合使用之說明書、關於將本揭示案之經分離抗體與抗體及/或刺激性細胞介素組合使用之說明書或關於使用本揭示案之經分離抗體及抗體及/或刺激性細胞介素之說明書。

【0415】 說明書通常包括關於用於預期治療之劑量、投用時間表及投與途徑之資訊。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。本揭示案套組中供應之說明書通常係標記或包裝插頁(例如，套組中所包括之紙頁)上之書面說明書，但亦可接受機讀說明書(例如，載於磁性或光學儲存盤上之說明書)。

【0416】 標記或包裝插頁指示組合物用於治療(例如)本揭示案之疾病。可提供用於實踐本文所述之任何方法之說明書。

【0417】 本揭示案之套組係呈適宜包裝。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。亦涵蓋與特定裝置(例如吸入器、經鼻投與裝置(例如，霧化器)或輸注裝置(例如微型幫浦)組合使用之包裝。套組可具有無菌出入孔(例如，容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下

注射針刺穿之塞子的小瓶)。容器亦可具有無菌出入孔(例如，容器可為靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶)。組合物中之至少一種活性劑係本揭示案之經分離抗體(例如，本文所述之抗 TREM2 抗體)。容器可進一步包含第二醫藥活性劑。

【0418】 套組可視情況提供額外組分，例如緩衝液及解釋性資訊。通常，套組包含容器及位於該容器上或與該容器相連之標記或一或多個包裝插頁。

診斷用途

【0419】 本揭示案之經分離抗體(例如，本文所述之抗 TREM2 抗體)亦具有診斷效用。因此，本揭示案提供使用本揭示案之抗體或其功能片段用於診斷目的(例如檢測個體或源自個體之組織樣品中之 TREM2)之方法。

【0420】 在一些實施例中，個體係人類。在一些實施例中，個體係患有癌症或處於發生癌症風險之人類患者。在一些實施例中，診斷方法涉及檢測生物樣品(例如生檢試樣、組織或細胞)中之 TREM2。使本揭示案之經分離抗體(例如，本文所述之抗 TREM2 抗體)與生物樣品接觸且檢測抗原結合抗體。舉例而言，腫瘤樣品(例如，生檢試樣)可經本文所述之抗 TREM2 抗體染色以檢測及/或量化腫瘤相關巨噬細胞(例如，M2 型巨噬細胞)。檢測方法可涉及抗原結合抗體之定量。生物樣品中之抗體檢測可利用業內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檢測。抗體結合亦可藉由非侵入性技術在患者中進行量化，該等技術例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)。

【0421】 在其他實施例中，本揭示案之經分離抗體(例如，本文所述之抗

TREM2 抗體)可用於檢測及/或量化(例如)取自臨床前疾病模型(例如，非人類疾病模型)之腦試樣中之小神經膠質細胞。因此，本揭示案之經分離抗體(例如，本文所述之抗 TREM2 抗體)可用於評估與對照相比，在模型中治療神經系統疾病或損傷(例如失智症、額顳失智症、阿茲海默氏病、Nasu-Hakola 病或多發性硬化)後之治療反應。

具有經修飾恆定區之抗體

【0422】 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。在一些實施例中，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，經修飾之 Fc 區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，在一些實施例中，抗體係包含 Fc 區之抗體，其中該抗體包含位置 E430G 處之胺基酸取代及一或多個在 Fc 區中選自以下之殘基位置處之胺基酸取代：L234F、L235A、L235E、S267E、K322A、L328F、A330S、P331S 及其任何組合，其中殘基編號係根據 EU 或 Kabat 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G、L243A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G、K322A、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G、K322A 及 A330S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。在一些實施例中，Fc 區包含位置 E430G、K322A 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號。

【0423】 在一些實施例中，與包含不含胺基酸取代之 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 TREM2。

【0424】 藉由參考以下實例將更全面地理解本揭示案。然而，不應將其解釋為限制本揭示案之範圍。整個本揭示案中之所有引用係以引用的方式明確併入本文中。

實例

實例 1：人類化 AL2p 抗體保留親和力及功能

【0425】 小鼠抗 TREM2 抗體 AL2p 在 WO 2017/062672 (PCT/US2016/055828) 中亦稱為 9F5 及 9F5a。

方法

【0426】 小鼠抗 TREM2 抗體 AL2p 之人類化形式係藉由將 21 種人類 IgG1 形式之 VH 與 6 種人類 IgG1 形式之 VK 組合來產生，其各自含有 0 至 11 個框架殘基突變。藉由 ForteBio 測試該等變體對 TREM2 抗原之親和力且選擇 94 種變體用於進一步活體外分析。

【0427】 TREM2 抗體之親和力係藉由量測其 K_D 以及藉由 ForteBio OctetRed 量測締合速率及解離速率來測定，如 Estep 等人，Mabs 2013: 5(2): 270-278 先前所闡述。簡言之，將 IgG 在線加載至 AHQ 感測器上。使感測器於分析緩衝液中離線平衡 30 分鐘且接著在線監測 60 秒以進行基線確立。對於親合結合量測，使具有加載 IgG 之感測器暴露於 100 nM 抗原(使用整個 TREM2 ECD 之人類 TREM2 Fc 融合物；僅一個 Fc 臂與 TREM2 融合) 3 分鐘，之後將其轉移至分析緩衝液中 3 分鐘以進行解離速率量測。藉由將人類 TREM2 Fc 融合抗原加載至 AHQ 感測器且之後暴露於約 100 nM TREM2 抗體 Fab 獲得單價結合量測。在 ForteBio 所提供之數據分析軟體中使用 1:1 結合模型擬合動力學數據。分析係在室溫(25°C)下運行。

【0428】 為檢查抗 TREM2 抗體之細胞結合，藉由使用病毒感染穩定表現小鼠 TREM2 或人類 TREM2 以及 Dap12 來建立重組表現人類 TREM2 之 BW5147.G.1.4 細胞(ATCC® TIB48™)。藉由刮擦收穫細胞，於 PBS 中洗滌，計數且以 1×10^5 個細胞/孔平鋪於 96 孔 U 型底板上。將板在 1,400 rpm 下旋轉 3 分鐘且將一級抗 TREM2 或對照抗體添加於 FACS 緩衝液(PBS + 2% FBS)中，且在冰上培育 1 小時。隨後如之前將細胞離心且用 FACS 緩衝液洗滌三次。接著在冰上使細胞與抗人類 PE 偶聯二級抗體(BD Biosciences)一起於 FACS 緩衝液中培育 30 分鐘。用 FACS 緩衝液將細胞再洗滌三次且於 BD FACS Canto 上進行分析。將結合量測為 APC 通道中之平均螢光強度。

【0429】 使用在 NFAT (活化 T 細胞之核因子)啟動子控制下之螢光素酶報導基因評估板結合、全長抗 TREM2 抗體使人類 TREM2 依賴性基因活化之能力。用人類 TREM2/DAP12 融合蛋白及 Cignal Lenti NFAT-螢光素酶病毒(Qiagen)感染源自小鼠胸腺淋巴瘤T淋巴球之細胞系BW5147.G.1.4。為測試溶液中之抗體，將其與細胞一起添加至培養板且在 37°C下培育 4 至 6 小時。藉由向每一孔添加 OneGlo 試劑(Promega)且在室溫下於板振盪器上培育 3 分鐘來量測螢光素酶活性。使用 BioTek 讀板儀來量測螢光素酶信號。

結果

【0430】 抗 TREM2 抗體 AL2p 之人類化形式係藉由將 21 種人類 IgG1 形式之 VH 與 6 種人類 IgG1 形式之 VK 組合來產生，其各自含有 0 至 11 個框架殘基突變。26 種人類化抗 TREM2 抗體之重鏈及輕鏈可變區序列繪示於表 6 及表 7 中。

【0431】 藉由 ForteBio Octet Red 測試純系對人類 TREM2 之親和力(表 1)。大多數人類化 AL2p 變體保留與人類小鼠 AL2p 嵌合親代抗體(其具有小鼠抗體可變區及人類 Fc 區)相似之親和力。另外，人類化變體保留與 BW 細胞上表現之人類 TREM2 結合之能力，其中一些甚至顯示超過親代抗體之改良親和力(表 1)。

此外，人類化變體保留在異源 NFAT:螢光素酶信號傳導分析中誘導 TREM2 信號傳導之能力(表 1)。選擇兩種變體(AL2p-h50 及 AL2p-h77)進入親和力成熟，此乃因其二者均保留親代抗體之親和力及功能，同時含有來自人類生殖細胞系之少量變化，此指示低免疫原性。

表 1：抗 TREM2 抗體 AL2p 之人類化形式之表徵

抗體	Fab K_D，人類 TREM2-Fc (M)單價	細胞結合，人類 TREM2/DAP12 BWZ (FOB)	10 μg/ml 下可溶性螢光素酶活化，相對於對照之倍數
AL2p	1.02E-07	79	3.55
AL2p-h19	1.93E-07	87	4.97
AL2p-h21	1.37E-07	76	6.28
AL2p-h22	3.25E-07	61	5.00
AL2p-h23	3.34E-07	76	5.38
AL2p-h24	1.15E-06	69	4.36
AL2p-h25	1.53E-07	90	7.45
AL2p-h26	9.53E-08	78	7.25
AL2p-h27	1.20E-07	78	7.23
AL2p-h28	N.B.	79	5.59
AL2p-h29	N.B.	82	5.80
AL2p-h30	1.81E-07	88	6.01
AL2p-h31	1.16E-07	83	5.04
AL2p-h32	1.44E-07	81	5.60
AL2p-h33	2.25E-07	74	6.21
AL2p-h34	1.42E-07	84	6.92
AL2p-h35	1.27E-07	69	6.81
AL2p-h36	N.B.	85	4.13
AL2p-h42	1.41E-07	79	9.29
AL2p-h43	1.34E-07	91	8.65
AL2p-h44	1.80E-07	80	7.29
AL2p-h47	1.61E-07	93	9.28
AL2p-h50	1.80E-07	78	6.36
AL2p-h59	1.30E-07	69	7.06
AL2p-h76	8.30E-08	86	6.52
AL2p-h77	9.39E-08	83	7.14
AL2p-h90	6.12E-08	126	4.35

【0432】　在表 1 中，「N.B.」係指無結合；且「FOB」係指相對於背景之倍數。

實例 2：親和力成熟 AL2p 抗體顯示高度改良之親和力。

方法

【0433】 對人類化 AL2p 變體 AL2p-h50 及 AL2p-h77 實施親和力成熟。簡言之，選擇性誘變重鏈或輕鏈中之關鍵胺基酸殘基且經由額外輪之篩選選擇改良結合之突變體。此過程同時改良特異性、物種交叉反應性及可開發性特性，從而容許精確調節對於期望作用機制、生物分析中之功效及臨床前建模至關重要之性質。遞送表徵包括 Forte Bio 及 MSD 親和力量測、細胞結合及若干可開發性分析。在第一輪親和力成熟之後，親和力升高之抗體亦展示升高之多特異性反應性(PSR)，其用於測定抗體之非特異性結合。因此，實施第二輪親和力成熟以改良親和力而不使 PSR 升高。

【0434】 親和力成熟之抗 TREM2 抗體之親和力係藉由量測其 K_D 以及藉由 ForteBio OctetRed 量測締合速率及解離速率來測定，如 Estep 等人，Mabs 2013: 5(2): 270-278 先前所闡述。簡言之，將 IgG 在線加載至 AHQ 感測器上。使感測器於分析緩衝液中離線平衡 30 分鐘且接著在線監測 60 秒以進行基線確立。對於親合結合量測，使具有加載 IgG 之感測器暴露於 100 nM 抗原(使用整個 TREM2 ECD 之人類或食蟹猴 TREM2 Fc 融合物；僅一個 Fc 臂與 TREM2 融合) 3 分鐘，之後將其轉移至分析緩衝液中，保持 3 分鐘以進行解離速率量測。藉由將人類 TREM2 Fc 融合抗原加載至 AHQ 感測器且之後暴露於約 100 nM TREM2 抗體 Fab 獲得單價結合量測。在 ForteBio 所提供之數據分析軟體中使用 1:1 結合模型擬合動力學數據。分析係在室溫(25°C)下運行。

【0435】 為檢查親和力成熟之抗 TREM2 抗體之細胞結合，利用原代人類單核球源樹突細胞及表現人類 TREM2 之重組細胞二者。對於後者，建立使用病毒感染穩定表現人類 TREM2 以及 Dap12 之 BW5147.G.1.4 (ATCC® TIB48™)及 HEK293T 細胞。對於原代人類單核球源樹突細胞，按照製造商方案使用 RosetteSep 人類單核球富集混合劑(Stemcell technologies)及 Ficoll 離心自全血分離人類單核球。在用 ACK 溶解緩衝液溶解紅血球之後，將單核球重新懸浮於含

有 100 ng/ml 人類 GM-CSF (hu-GMCSF)及人類 IL-4 (hu-IL-4)之完全培養基(RPMI，10% FBS、Pen/Strep、L-麩醯胺酸、HEPES、非必需胺基酸、丙酮酸鈉)中以使樹突細胞分化 6 天。

【0436】 藉由胰蛋白酶化(Hek293T)或刮擦(BW 及樹突細胞)收穫細胞，於 PBS 中洗滌，計數且以 1×10^5 個細胞/孔平鋪於 96 孔 U 型底板上。將板在 1,400 rpm 下旋轉 3 分鐘且將一級 TREM2 或對照抗體添加於 FACS 緩衝液(PBS + 2% FBS)中，且在冰上培育 1 小時。隨後如之前將細胞離心且用 FACS 緩衝液洗滌三次。接著在冰上使細胞與抗人類 PE 偶聯二級抗體(BD Biosciences)一起於 FACS 緩衝液中培育 30 分鐘。用 FACS 緩衝液將細胞再洗滌三次且於 BD FACS Canto 或 Intellicyt 流式細胞儀上進行分析。將結合量測為 APC 通道中之平均螢光強度。

結果

【0437】 對 AL2p 變體 AL2p-h50 及 AL2p-h77 實施兩輪親和力成熟。總計自 AL2p-h50 譜系選出 57 個親和力成熟純系且自 AL2p-h77 譜系選出 4 個純系。抗體之重鏈可變區 HVR 序列繪示於**表 2A 至表 2C** 中。抗體之輕鏈可變區 HVR 序列繪示於**表 3A 至表 3C** 中。抗體之重鏈框架區繪示於**表 4A 至表 4D** 中。抗體之輕鏈框架區繪示於**表 5A 至表 5D** 中。抗體之重鏈可變區序列繪示於**表 6A** 中。AL2p 變體抗體之重鏈序列繪示於**表 6B** 中。抗體之輕鏈可變區序列繪示於**表 7A** 中。AL2p 變體抗體之輕鏈序列繪示於**表 7B** 中。

表 2A：抗 TREM2 抗體之重鏈 HVR H1 序列

Ab	HVR H1	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-33、AL2p-h77 及 AL2p-36	YAFSSSWMN	124
AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-37、AL2p-58、AL2p-60、AL2p-61 及 AL2p-62	YAFSSQWMN	132
AL2p-10、AL2p-11、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48 及 AL2p-49	YAFSSDWMN	136
AL2p-7 及 AL2p-8	YAFSLSWMN	157
AL2p-9	YAFSRSWMN	158

Ab	HVR H1	SEQ ID NO:
AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57 及 AL2p-59	YAFSSHWMN	159
AL2p-32	YAFSSEWMN	160
AL2p-35	YAFWSSWMN	161
式 I	$YAFX_1X_2X_3WMN$ X_1 係 S 或 W X_2 係 S、L 或 R X_3 係 S、D、H、Q 或 E	121

表 2B：抗 TREM2 抗體之重鏈 HVR H2 序列

Ab	HVR H2	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-29、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77 及 AL2p-35	RIYPGDGDTNYAQKFQG	125
AL2p-31 及 AL2p-60	RIYPGGGDTNYARKFQG	133
AL2p-37 及 AL2p-58	RIYPGGGDTNYAGKFQG	135
AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49	RIYPGEGDTNYARKFHG	137
AL2p-45、AL2p-46 及 AL2p-61	RIYPGEGDTNYARKFQG	141
AL2p-62	RIYPGEGDTNYAGKFQG	143
AL2p-2 及 AL2p-24	RIYPGGGDTNYAQKFQG	162
AL2p-3	RIYPGEGDTNYAQKFQG	163
AL2p-4 及 AL2p-27	RIYPGQGDTNYAQKFQG	164
AL2p-7 及 AL2p-16	RIYPGDGDTNYAQKFRG	165
AL2p-8、AL2p-11、AL2p-19、AL2p-20 及 AL2p-36	RIYPGDGDTNYARKFQG	166
AL2p-12	RIYPGDGDTNYAHKFQG	167
AL2p-13	RIYPGDGDTNYAQKFKG	168
AL2p-17	RIYPGDGDTNYAQKRQG	169
AL2p-18	RIYPGDGDTNYAQKWQG	170
AL2p-21 及 AL2p-30	RIYPGDGDTNYAWKFQG	171
AL2p-22	RIYPGDGDTNYAYKFQG	172
AL2p-23	RIYPGDGQTNYAQKRQG	173
AL2p-25、AL2p-38、AL2p-39 及 AL2p-40	RIYPGGGDTNYAQKFRG	174
AL2p-26	RIYPGGGDTNYAQKRQG	175
AL2p-28	RIYPGVGDTNYAQKFQG	176
AL2p-41 及 AL2p-42	RIYPGEGDTNYAQKFRG	177
AL2p-43 及 AL2p-44	RIYPGGGDTNYARKFRG	178

Ab	HVR H2	SEQ ID NO:
AL2p-50 、 AL2p-51 、 AL2p-52 、 AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56 及 AL2p-57	RIYPGEGDTNYAQKFHG	179
AL2p-59	RIYPGEGQTNYAQKRQG	180
式 II	RIYPGX_1GX_2TNYAX_3K$X_4$$X_5$G X_1係 D、G、E、Q 或 V X_2係 D 或 Q X_3係 Q、R、H、W、Y 或 G X_4係 F、R 或 W X_5係 Q、R、K 或 H	122

表 2C：抗 TREM2 抗體之重鏈 HVR H3 序列

Ab	HVR H3	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-17、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-37、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 及 AL2p-62	ARLLRNQPGESYAMDY	126
AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56 及 AL2p-57	ARLLRNKPGESYAMDY	138
AL2p-8 及 AL2p-18	ARLLRNQPGSSYAMDY	181
AL2p-9、AL2p-16、AL2p-36、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43 及 AL2p-44	ARLLRNQPGASYAMDY	182
AL2p-35	ARLLRNQPGESYAHDY	183
式 III	ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY X_1係 Q 或 K X_2係 E、S 或 A X_3係 M 或 H	123

表 3A：抗 TREM2 抗體之輕鏈 HVR L1 序列

Ab	HVR L1	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-10、AL2p-12、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36 及 AL2p-37	RSSQSLVHSNGYTYLH	130
AL2p-45、AL2p-47、AL2p-50、AL2p-52、AL2p-55 及 AL2p-56	RTSQSLVHSNAYTYLH	139
AL2p-61 及 AL2p-62	RSSQSLVHSNQYTYLH	142

Ab	HVR L1	SEQ ID NO:
AL2p-5、AL2p-58 及 AL2p-60	RSSQSLVHSNRYTYLH	144
AL2p-6	RSSQSLVHSNWYTYLH	184
AL2p-7、AL2p-8、AL2p-13 及 AL2p-26	RSSQSLIHSNGYTYLH	185
AL2p-9、AL2p-16、AL2p-18、AL2p-20、AL2p-23、AL2p-25、AL2p-28 及 AL2p-33	RTSQSLVHSNGYTYLH	186
AL2p-11、AL2p-14、AL2p-17、AL2p-19、AL2p-22、AL2p-24、AL2p-27 及 AL2p-29	RSSRSLVHSNGYTYLH	187
AL2p-15、AL2p-21 及 AL2p-30	RSSSSLVHSNGYTYLH	188
AL2p-38 及 AL2p-43	RSSRSLVHSNRYTYLH	189
AL2p-39 及 AL2p-41	RSSRSLVHSNQYTYLH	190
AL2p-40、AL2p-42 及 AL2p-44	RTSRSLVHSNRYTYLH	191
AL2p-46、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-51、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-57 及 AL2p-59	RTSQSLVHSNQYTYLH	192
式 IV	$RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$ X_1 係 S 或 T X_2 係 Q、R 或 S X_3 係 V 或 I X_4 係 G、R、W、Q 或 A	127

表 3B：抗 TREM2 抗體之輕鏈 HVR L2 序列

Ab	HVR L2	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-14、AL2p-24、AL2p-29、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-58 及 AL2p-62	KVSNRFS	131
AL2p-7、AL2p-8、AL2p-10、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-22、AL2p-26、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-60 及 AL2p-61	KVSNRRS	134
AL2p-9、AL2p-11、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-23、AL2p-25、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-33、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57 及 AL2p-59	KVSNRVS	140
AL2p-15、AL2p-21 及 AL2p-30	KVSNRKS	193
式 V	$KVSNRX_1S$ X_1 係 F、R、V 或 K	128

表 3C：抗 TREM2 抗體之輕鏈 HVR L3 序列

Ab	HVR L3	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、	SQSTRVPYT	129

Ab	HVR L3	SEQ ID NO:
AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 及 AL2p-62		

表 4A：抗 TREM2 抗體之重鏈框架 1 序列

Ab	VH FR1	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-54、AL2p-59、AL2p-60 及 AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	9
AL2p-33、AL2p-49、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-55、AL2p-56 及 AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	10
AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-58 及 AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG	11

表 4B：抗 TREM2 抗體之重鏈框架 2 序列

Ab	VH FR2	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-59、AL2p-60 及 AL2p-61	WVRQAPGQGLEWMG	12

Ab	VH FR2	SEQ ID NO:
AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-58 及 AL2p-62	WVRQAPGQRLEWIG	13

表 4C：抗 TREM2 抗體之重鏈框架 3 序列

Ab	VH FR3	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-59、AL2p-60 及 AL2p-61	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	14
AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-58 及 AL2p-62	RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC	15

表 4D：抗 TREM2 抗體之重鏈框架 4 序列

Ab	VH FR4	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-61 及 AL2p-62	WGQGTLVTVSS	16

表 5A：抗 TREM2 抗體之輕鏈框架 1 序列

Ab	VL FR1	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-11、AL2p-17、AL2p-19、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56 及 AL2p-57	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC	17

Ab	VL FR1	SEQ ID NO:
AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-18、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-59、AL2p-60 及 AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC	18
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISC	19
AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-58 及 AL2p-62	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINC	20

表 5B：抗 TREM2 抗體之輕鏈框架 2 序列

Ab	VL FR2	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-59、AL2p-60 及 AL2p-61	WYLQKPGQSPQLLIY	21
AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37、AL2p-58 及 AL2p-62	WYQQKPGQSPKLLIY	22

表 5C：抗 TREM2 抗體之輕鏈框架 3 序列

Ab	VL FR3	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60 及 AL2p-61	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	23
AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37 及 AL2p-62	GVPDRFSGSGSGTDF	24

Ab	VL FR3	SEQ ID NO:
	TLTISSLQAEDVAVYYC	

表 5D：抗 TREM2 抗體之輕鏈框架 4 序列

Ab	VL FR4	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-5、AL2p-6、AL2p-7、AL2p-8、AL2p-9、AL2p-10、AL2p-11、AL2p-12、AL2p-13、AL2p-14、AL2p-15、AL2p-16、AL2p-17、AL2p-18、AL2p-19、AL2p-20、AL2p-21、AL2p-22、AL2p-23、AL2p-24、AL2p-25、AL2p-26、AL2p-27、AL2p-28、AL2p-29、AL2p-30、AL2p-31、AL2p-32、AL2p-33、AL2p-38、AL2p-39、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-42、AL2p-43、AL2p-44、AL2p-45、AL2p-46、AL2p-47、AL2p-48、AL2p-49、AL2p-50、AL2p-51、AL2p-52、AL2p-53、AL2p-54、AL2p-55、AL2p-56、AL2p-57、AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60 及 AL2p-61	FGQGTKLEIK	25
AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37 及 AL2p-62	FGGGTKVEIK	26

表 6A：抗 TREM2 抗體之重鏈可變區序列

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-5 及 AL2p-6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	27
AL2p-2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	28
AL2p-3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	29
AL2p-4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGQGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	30
AL2p-7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSWMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	31
AL2p-8	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSWMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGSSYAMDYWGQGTLVTVSS	32
AL2p-9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSRSWMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADES	33

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
	TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDY WGQGTLVTVSS	
AL2p-10	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	34
AL2p-11	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	35
AL2p-12	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAHKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	36
AL2p-13	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFKGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	37
AL2p-14 及 AL2p-15	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	38
AL2p-16	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDY WGQGTLVTVSS	39
AL2p-17	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKRQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	40
AL2p-18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKWQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGSSYAMDY WGQGTLVTVSS	41
AL2p-19 及 AL2p-20	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	42
AL2p-21	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAWKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTLVTVSS	43
AL2p-22	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAYKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	44
AL2p-23	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGQTNYAQKRQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	45

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-24	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	46
AL2p-25	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	47
AL2p-26	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKRQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	48
AL2p-27	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGQGDTNYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	49
AL2p-28	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGVGDTNYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	50
AL2p-29	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	51
AL2p-30	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAWKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTLVTVSS	52
AL2p-31、AL2p-60 及 AL2p-h31	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	53
AL2p-32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSEWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	54
AL2p-33	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	55
AL2p-h77、AL2p-h26 及 AL2p-h90	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADTSA STAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	56
AL2p-35	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFWSSWMNW VRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADTS ASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAHDYW GQGTLVTVSS	57
AL2p-36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADTSA	58

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
	STAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYW GQGTLVTVSS	
AL2p-37 及 AL2p-58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTS ASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTLVTVSS	59
AL2p-38、AL2p-39 及 AL2p-40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDY WGQGTLVTVSS	60
AL2p-41 及 AL2p-42	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDY WGQGTLVTVSS	61
AL2p-43 及 AL2p-44	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDY WGQGTLVTVSS	62
AL2p-45 及 AL2p-46	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	63
AL2p-47 及 AL2p-48	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	64
AL2p-49	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	65
AL2p-50 及 AL2p-51	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	66
AL2p-52 及 AL2p-53	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	67
AL2p-54	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	68
AL2p-55、AL2p-56 及 AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	69
AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	70

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQRLEWIGRIYPGEGDTNYAGKFQGRVTITADTS ASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTLVTVSS	71
AL2p-h19 及 AL2p-h35	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	72
AL2p-h21	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTLVTVSS	73
AL2p-h22	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTADTS TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	74
AL2p-h23	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGALVTVSS	75
AL2p-h24	QVQLVQSGAEVVKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNQKFQGRATLTADTS TSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYW GQGALVTVSS	76
AL2p-h25	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGALVTVSS	77
AL2p-h27	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTS TSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	78
AL2p-h28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTS TSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	79
AL2p-h29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATMTADTS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	80
AL2p-h30	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTADT STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTLVTVSS	81
AL2p-h32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTS TTTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	82
AL2p-h33	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTS	83

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
	TTTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	
AL2p-h34	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTST STAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWG QGTLVTVSS	84
AL2p-h36	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVR QAPGKGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATISADTSK NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	85
AL2p-h42 及 AL2p-h59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQRLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITRDTS ASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTLVTVSS	86
AL2p-h43	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTS ASTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	87
AL2p-h44	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTS ASTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	88
AL2p-h47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYNGEFRVRVTMTRDT STSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTLVTVSS	89
AL2p-h76	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTSA STAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWG QGTLVTVSS	90
AL2p-59	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGQTNYAQKRQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYW GQGTLVTVSS	91

表 6B：抗 TREM2 抗體之重鏈序列

Ab	HC	SEQ ID NO:
AL2p-58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVR QAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	198

Ab	HC	SEQ ID NO:
AL2p-58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVR QAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG	199
AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVR QAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNH YTQKSLSLSPGK	200
AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVR QAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSAST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNH YTQKSLSLSPG	201
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	202
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTST	203

Ab	HC	SEQ ID NO:
	AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG	
AL2p-47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNH YTQKSLSLSPGK	204
AL2p-47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNH YTQKSLSLSPG	205
AL2p-61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	206
AL2p-61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	207

Ab	HC	SEQ ID NO:
	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG	
AL2p-40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	208
AL2p-40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG	209
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	210
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL	211

Ab	HC	SEQ ID NO:
	GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG	
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	212
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG	213

表 7A：抗 TREM2 抗體之輕鏈可變區序列

Ab	LCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h50、AL2p-2、AL2p-3、AL2p-4、AL2p-h42、AL2p-h43、AL2p-h44 及 AL2p-h47	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	92
AL2p-5	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	93
AL2p-6	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNWYT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTK	94

Ab	LCVR	SEQ ID NO:
	LEIK	
AL2p-7、AL2p-8、AL2p-13及 AL2p-26	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLIHSNGYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	95
AL2p-9、AL2p-16、AL2p-18、AL2p-20、AL2p-23、AL2p-25 及 AL2p-28	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	96
AL2p-10、AL2p-12、AL2p-31 及 AL2p-32	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	97
AL2p-11、AL2p-17 及 AL2p-19	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	98
AL2p-14、AL2p-24 及 AL2p-29	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	99
AL2p-15、AL2p-21 及 AL2p-30	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSSSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRKSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	100
AL2p-22	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	101
AL2p-27	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	102
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	103
AL2p-h77、AL2p-35、AL2p-36、AL2p-37 及 AL2p-h76	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	104
AL2p-38 及 AL2p-43	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNRYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG	105

Ab	LCVR	SEQ ID NO:
	TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	
AL2p-39 及 AL2p-41	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	106
AL2p-40、 AL2p-42 及 AL2p-44	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSRSLVHSNRYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	107
AL2p-45、 AL2p-47、 AL2p-50、 AL2p-52、 AL2p-55 及 AL2p-56	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	108
AL2p-46、 AL2p-48、 AL2p-49、 AL2p-51、 AL2p-53、 AL2p-54 及 AL2p-57	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNQYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	109
AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	110
AL2p-62	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNQYT YLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGGGTK VEIK	111
AL2p-58	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYT YLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTK LEIK	112
AL2p-60	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	113
AL2p-h19	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	114
AL2p-h21、 AL2p-h22、 AL2p-h23、 AL2p-h24、 AL2p-h25、	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTRVPYTFGQGTKLE IK	115

Ab	LCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h26、AL2p-h27、AL2p-h28、AL2p-h29、AL2p-h30、AL2p-h31、AL2p-h32、AL2p-h33、AL2p-h34、AL2p-h35、AL2p-h36		
AL2p-h59	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGYTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKVEI K	116
AL2p-h90	DVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGYT YLHWYQQKPGKSPKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQSTRVPYTFGGGTKV EIK	117
AL2p-59	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNQYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	118

表 7B：抗 TREM2 抗體之輕鏈序列

Ab	LC	SEQ ID NO:
AL2p-58 huIgG1 及 AL2p-58 huIgG1 PSEG	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHS NRYTYLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	214
AL2p-47 huIgG1 及 AL2p-47 huIgG1 PSEG	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSN AYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	215
AL2p-61 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSN QYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	216

Ab	LC	SEQ ID NO:
AL2p-41 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSN QYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	217
AL2p-40 huIgG1 及 AL2p-44 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSRSLVHSN RYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQST RVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	218

【0438】 使用 OctetRed 測試純系之親和力，且觀察到單價親和力之強烈增加(**表 8**)。另外，測試純系與食蟹猴 TREM2 之結合，且所有純系能夠單價結合(**表 8**)。測試純系與表現人類 TREM2 之 BW 細胞之結合，且在此情況中亦觀察到改良之親和力(**表 8**)。另外，抗體顯示與內源性表現人類 TREM2 之原代人類樹突細胞之結合增加(**表 8**)。

【0439】 親代 AL2p 抗體含有兩個經受去醯胺化之殘基，亦即 VH-CDR2 中之 DG 及 VL-CDR1 中之 NG。當測試親和力成熟之 AL2p 變體抗體時，產生在該等位置具有胺基酸取代之 5 個純系：AL2p-2 (DG 至 GG)、AL2p-3 (DG 至 EG)、AL2p-4 (DG 至 QG)、AL2p-5 (NG 至 NR)、AL2p-6 (NG 至 NW)。證實該等變體保留與親代 AL2p-h50 抗體相同之親和力(**表 8**)。另外，變體 AL2p-38 至 AL2p-57 已在該等位置包括胺基酸取代，其係 VH-CDR2 中之 DG 至 GG 或 EG 以及 VL-CDR1 中之 NG 至 NR 或 NQ 或 NA。與親代純系相比，該等純系顯示改良之親和力及功能，此表明在該等位置之胺基酸取代之組合並不影響功能。

表 8：AL2p 變體抗體之結合實驗之彙總

抗體	ForteBio Fab K_D，huTREM2-Fc (M)單價	ForteBio IgG K_D，huTREM2-Fc (M)親合	ForteBio Fab K_D，食蟹猴 TREM2-Fc (M)單價	細胞結合，huT2 BW K_D (nM)	MFI，結合至 huDC
AL2p-h50	1.12E-07	1.19E-09	7.70E-06	3.7	26

抗體	ForteBio Fab K_D，huTREM2-Fc (M)單價	ForteBio IgG K_D，huTREM2-Fc (M)親合	ForteBio Fab K_D，食蟹猴TREM2-Fc (M)單價	細胞結合，huT2 BW K_D (nM)	MFI，結合至huDC
AL2p-h77	1.02E-07	1.17E-09	1.84E-07	3.9	162
AL2p-2	6.33E-08	8.37E-10	1.40E-06	2.2	
AL2p-3	1.00E-07	1.19E-09	4.58E-06	2.3	
AL2p-4	1.32E-07	8.17E-10	P.F.	2.1	
AL2p-5	9.92E-08	1.00E-09	4.63E-06	2.0	
AL2p-6	2.59E-07	1.06E-09	1.15E-06	4.2	
AL2p-7	8.38E-09	4.27E-10	8.95E-09	1.6	
AL2p-8	4.01E-09	3.00E-10	3.10E-09	1.2	310
AL2p-9	6.44E-09	3.49E-10	5.63E-09	1.1	322
AL2p-10	1.85E-08	8.35E-10	2.77E-08	3.1	
AL2p-11	9.83E-09	5.36E-10	1.02E-08	2.4	
AL2p-12	5.86E-09	5.14E-10	5.25E-09	1.8	
AL2p-13	4.80E-09	3.40E-10	4.93E-09	1.5	
AL2p-14	4.74E-09	3.15E-10	4.66E-09	2.1	
AL2p-15	8.85E-09	5.38E-10	8.76E-09	2.2	262
AL2p-16	1.83E-09	2.22E-10	1.36E-09	1.2	327
AL2p-17	4.83E-09	2.55E-10	4.62E-09	1.4	
AL2p-18	3.17E-09	2.29E-10	2.73E-09	1.3	
AL2p-19	4.02E-09	3.03E-10	4.01E-09	1.4	
AL2p-20	4.73E-09	3.50E-10	4.72E-09	1.2	
AL2p-21	4.15E-09	3.99E-10	3.84E-09	1.5	
AL2p-22	1.58E-09	2.19E-10	1.28E-09	1.5	
AL2p-23	4.35E-09	3.34E-10	4.16E-09	1.2	
AL2p-24	2.10E-09	2.33E-10	1.63E-09	1.7	
AL2p-25	2.34E-09	2.20E-10	1.76E-09	1.7	
AL2p-26	3.15E-09	2.01E-10	2.69E-09	1.1	296
AL2p-27	1.99E-09	2.74E-10	1.82E-09	1.5	
AL2p-28	7.60E-09	4.17E-10	7.91E-09	2.2	
AL2p-29	6.38E-09	4.03E-10	6.47E-09	1.3	
AL2p-30	6.50E-09	3.77E-10	5.66E-09	1.2	
AL2p-31	4.03E-09	3.17E-10	3.44E-09	1.0	288
AL2p-32	3.60E-08	1.12E-09	3.48E-08	2.8	
AL2p-33	1.03E-08	8.89E-10	8.84E-10	4.5	
AL2p-35	2.84E-08	1.85E-09	2.46E-08	3.6	130
AL2p-36	1.21E-08	4.95E-10	7.38E-09	1.7	240
AL2p-37	2.38E-08	7.79E-10	1.61E-08	2.9	194
AL2p-38	6.23E-10		3.70E-10	4.79	499
AL2p-39	6.31E-10		3.46E-10	1.53	590
AL2p-40	6.02E-10		3.70E-10	2.27	547
AL2p-41	7.24E-10		3.52E-10	1.31	534
AL2p-42	8.29E-10		3.12E-10	1.91	662
AL2p-43	4.93E-10		3.60E-10	5.01	1035
AL2p-44	4.10E-10		2.71E-10	4.18	1467
AL2p-45	1.78E-08		2.09E-08	1.54	318
AL2p-46	1.30E-08		1.61E-08	1.33	187
AL2p-47	1.48E-08		1.63E-08	1.09	372

抗體	ForteBio Fab K_D，huTREM2-Fc (M)單價	ForteBio IgG K_D，huTREM2-Fc (M)親合	ForteBio Fab K_D，食蟹猴TREM2-Fc (M)單價	細胞結合，huT2 BW K_D (nM)	MFI，結合至huDC
AL2p-48	1.12E-08		1.49E-08	1.40	408
AL2p-49	1.16E-08		1.41E-08	1.15	413
AL2p-50	2.39E-08		3.61E-08	1.80	235
AL2p-51	2.12E-08		2.72E-08	1.92	195
AL2p-52	2.70E-08		2.80E-08	2.42	224
AL2p-53	2.11E-08		3.13E-08	1.72	159
AL2p-54	1.39E-08		1.68E-08	2.30	235
AL2p-55	1.85E-08		2.26E-08	2.05	141
AL2p-56	1.87E-08		1.88E-08	2.01	155
AL2p-57	1.78E-08		1.76E-08	1.83	152
AL2p-59	3.85E-09		3.95E-09		
AL2p-61	3.73E-06		3.84E-09		
AL2p-62	2.11E-08		1.94E-08		
AL2p-58	1.33E-08		1.24E-08	0.51	

【0440】 在**表 8** 中，針對純系 AL2p-2 至 AL2p-37 之實驗與表徵 AL2p-38 至 AL2p-57 之實驗係分開實施。針對該兩組抗體在不同供體上實施與人類樹突細胞(DC)之結合，且由於 TREM2 表現具有較大供體間可變性，因此不能跨供體直接比較 MFI 值。P.F.=擬合較差；MFI=平均螢光強度。

實例 3：親和力成熟之 AL2p 抗體顯示高度改良之功能。

方法

【0441】 使用在 NFAT (活化 T 細胞之核因子)啟動子控制下之螢光素酶報導基因評估板結合之全長抗 TREM2 抗體使人類 TREM2 依賴性基因活化之能力。用人類 TREM2/DAP12 融合蛋白及 Cignal Lenti NFAT-螢光素酶病毒(Qiagen)感染源自小鼠胸腺淋巴瘤 T 淋巴球之細胞系 BW5147.G.1.4。為測試抗體，將板結合之抗 TREM2 及同型對照抗體溶解於 PBS 中，以 10 μg/ml 之濃度平鋪於組織培養板上且在 4°C下培育過夜以使抗體吸附至板。在將板洗滌之後，將細胞平鋪於板結合之抗體上且在 37°C下培育 4 至 6 小時。為測試溶液中之抗體，將其與細胞一起添加至培養板且在 37°C下培育 4 至 6 小時。藉由向每一孔添加 OneGlo 試劑(Promega)且在室溫下於板振盪器上培育 3 分鐘來量測螢光素酶活性。使用

BioTek 讀板儀來量測螢光素酶信號。

【0442】 亦使用螢光素酶報導基因分析評估可溶性全長抗 TREM2 抗體改變人類 TREM2 之天然配體之活性的能力。使細胞與可溶性抗 TREM2 及同型對照抗體一起於經磷脂醯絲胺酸預塗覆之板上培育 4 至 6 小時(將脂質於甲醇中溶解且滴定，添加至板且使甲醇蒸發過夜)。將細胞溶解且藉由向每一孔添加 OneGlo 試劑(Promega)並在室溫下於板振盪器上培育 3 分鐘來量測螢光素酶活性。使用 BioTek 讀板儀來量測螢光素酶信號。

【0443】 為評價人類樹突細胞及巨噬細胞之活力，按照製造商方案使用 RosetteSep 人類單核球富集混合劑(Stemcell technologies)及 Ficoll 離心自全血分離人類單核球。在用 ACK 溶解緩衝液溶解紅血球之後，將單核球重新懸浮於含有 100 ng/ml 人類 GM-CSF (hu-GMCSF)及人類 IL-4 (hu-IL-4)之完全培養基(RPMI，10% FBS、Pen/Strep、L-麩醯胺酸、HEPES、非必需胺基酸、丙酮酸鈉)中以使樹突細胞分化 6 天。使巨噬細胞於含有 100 ng/ml 人類 hu-MCSF 之完全培養基(RPMI，10% FBS、Pen/Strep、L-麩醯胺酸、HEPES、非必需胺基酸、丙酮酸鈉)中分化 5-6 天。

【0444】 將抗 TREM2 抗體或對照抗體添加至 96 孔板中且在 4°C 下靜置過夜。次日，將板用 PBS 洗滌兩次。將細胞以 25000 個細胞/孔平鋪且培養 2 天。接著按照製造商之方案使用 CellTiter-Glo Luminescent 細胞活力套組(Promega)來量化細胞且測定發光作為細胞活力之量度。

結果

【0445】 為測試增加之親和力是否與增強之功能相關，首先測試親和力成熟之抗 TREM2 抗體在以可溶性或板結合形式添加至表現人類 TREM2/Dap12 及 NFAT:螢光素酶報導基因之 BW 細胞時其觸發 TREM2 信號傳導之能力。親代 AL2p 抗體在以可溶性溶液添加至細胞時或在結合至板時可聚集且使 TREM2 信

號傳導活化。與其親和力增加一致，AL2p 親和力成熟之變體抗體在板結合及可溶性形式二者情形下均展示增強之聚集及使 TREM2 活化之能力(**表 9A**)。特別在板結合形式中，與親代人類化純系相比，親和力成熟之抗體強烈增強 NFAT:螢光素酶信號傳導(**表 9A**)。

【0446】 **圖 3A** 及**圖 3B** 顯示 AL2p 親和力成熟之抗體 AL2p-58、AL2p-59、AL2p-60、AL2p-62、AL2p-47 及同型對照 IgG 抗體之功能分析之結果。如**表 10A** 中，測試抗體以可溶性或板結合形式添加之情形下其在表現 NFAT:螢光素酶之 BW 細胞中誘導 TREM2 信號傳導之能力。抗體 AL2p-58 係源自 AL2p-62 純系之親和力成熟抗體，但其包括來自兩種不同生殖細胞系之輕鏈框架區(亦即，親代人類化抗 TREM2 抗體純系)。特定而言，AL2p-58 抗體具有來自 AL2p-h77 生殖細胞系之輕鏈框架區 1 及輕鏈框架區 2 (FR1 及 FR2)且具有來自 AL2p-h50 生殖細胞系之輕鏈框架區 3 及輕鏈框架區 4 (FR3 及 FR4)。相比之下，抗體 AL2p-62 之全部四個輕鏈框架區均係來自 AL2p-h77 生殖細胞系。結果顯示，儘管抗體 AL2p-58 與抗體 AL2p-62 共用相同之可變 CDR (CDR-H2 及 CDR-L1 除外)，但尤其與 AL2p-62 抗體相比，抗體 AL2p-58 具有令人驚訝之良好 TREM2 信號傳導-誘導活性(**圖 3A** 及**圖 3B**)。然而，AL2p-58 及 AL2p-62 之 CDR-H2 及 CDR-L1 序列之差異係由於不同熱修復(hotfix)所致，其未顯示出正向或負向影響抗體親和力或功能(**表 9A**)。結果亦指示，儘管 AL2p-58 具有與 AL2p-37 相同之重鏈可變區序列，但與 AL2-p37 相比，AL2p-58 顯示功能性質之改良出乎意料地高。

【0447】 **表 10A** 中之結果亦指示，與抗體 AL2p-45、AL2p-55 及 AL2p-56 相比，AL2p-47 顯示令人驚訝地更佳功能性質以及更高之與細胞表現 TREM2 之親和力，該等抗體均共用相同之輕鏈可變結構域及極相似之重鏈可變結構域序列。特定而言，AL2p-47 與 AL2p-45 之間的序列之僅有差異在於 HVR-H2，其中 AL2p-47 在第 16 位具有 H 且 AL2p-45 具有 Q (**表 2B**)。AL2-47 與 AL2p-55 及

AL2p-56 之間的序列差異在於 HVR-H1 中之單一胺基酸差異(**表 2A**)、重鏈 FR1 中之單一胺基酸差異(**表 4A**)及 HVR-H2 中之單一胺基酸差異，其中 AL2p-47 在第 13 位具有 R 且 AL2p-55 及 AL2p-56 二者具有 Q (**表 2B**)。基於該等結果，與單獨第 13 位處之 R (如 AL2-p45 之情形)或單獨第 16 位處之 H (如 AL2p-55 及 AL2p-56 之情形)相比，似乎抗體 AL2p-47 之 HVR-H2 序列之第 13 位處之 R 與 HVR-H2 序列之第 16 位處之 H 的組合顯示令人驚訝之效應，尤其鑒於 AL2p-47 具有與 AL2p-45、AL2p-55 及 AL2p-56 類似之與人類 TREM2 蛋白之親和力。

【0448】 **圖 3C** 顯示板結合之親和力成熟抗體變體誘導 TREM2 信號傳導之能力，如藉由 NFAT:螢光素酶報導基因分析所量測。結果指示與相應親代人類化 AL2p 抗體(h50 或 h77)或親代鼠類 IgG1 抗體(AL2p)相比，親和力成熟抗體之效能顯著增加(高達 4 倍)。

【0449】 TREM2 顯示在活體外影響原代鼠類巨噬細胞及小神經膠質細胞之存活，其中 TREM2 剔除細胞顯示活力降低(Wang 等人，Cell 2015, 160(6):1061-1071)。為證實 AL2p 變體抗體在原代細胞中之功能性，用板結合之 AL2p 變體抗體刺激人類單核球源巨噬細胞或樹突細胞，且 2 天後量測細胞之活力。發現板結合之 AL2p 親代抗體以劑量依賴性方式增加活力。與親代純系相比，親和力成熟之 AL2p 變體抗體更進一步地增加活力(**表 9A 及表 10A**)。

【0450】 純系 AL2p-23、AL2p-31 及 AL2p-37 係在含有以下變體之 CHO 細胞中產生：DG 至 EG 及 NG 至 NQ。該等純系保留親代純系之親和力(**表 9B**)。

表 9A：功能分析親和力成熟抗體

抗體	可溶性 10 nM IgG 之螢光素酶活化，FOC	板結合之 33 nM IgG 之螢光素酶活化，FOC	板結合 IgG 之存活 huDC，AUC
AL2p-h50	1.26	6.83	337353
AL2p-h77	1.47	6.77	380527
AL2p-2	1.70	7.36	461171
AL2p-3	1.29	6.03	363252
AL2p-4	1.45	7.42	495712

抗體	可溶性 10 nM IgG 之螢光素酶活化，FOC	板結合之 33 nM IgG 之螢光素酶活化，FOC	板結合 IgG 之存活 huDC，AUC
AL2p-5	1.27	9.99	709979
AL2p-6	1.20	5.39	546995
AL2p-7	2.35	18.87	n.d.
AL2p-8	2.78	n.d.	1088000
AL2p-9	2.62	15.21	976481
AL2p-10	1.60	4.63	n.d.
AL2p-11	1.71	23.64	n.d.
AL2p-12	1.96	15.80	n.d.
AL2p-13	2.17	16.53	n.d.
AL2p-14	1.79	22.07	n.d.
AL2p-15	1.80	7.54	487849
AL2p-16	2.60	16.87	880480
AL2p-17	2.13	23.83	n.d.
AL2p-18	2.06	8.46	n.d.
AL2p-19	2.06	25.85	n.d.
AL2p-20	2.12	22.45	n.d.
AL2p-21	1.83	13.05	n.d.
AL2p-22	1.75	24.86	n.d.
AL2p-23	2.53	29.75	1108000
AL2p-24	2.12	24.13	n.d.
AL2p-25	2.35	22.28	n.d.
AL2p-26	2.59	25.91	1113000
AL2p-27	2.06	24.39	n.d.
AL2p-28	2.14	9.27	n.d.
AL2p-29	2.17	26.64	1113000
AL2p-30	2.31	15.78	n.d.
AL2p-31	2.83	28.25	1209000
AL2p-32	1.47	4.90	n.d.
AL2p-33	1.72	3.21	n.d.
AL2p-35	2.05	5.15	453094
AL2p-36	2.64	22.70	1143000
AL2p-37	2.16	9.42	679678

【0451】 **表 9A** 顯示與親代抗體 AL2p-h50 及 AL2p-h77 相比，一組 AL2p 親和力成熟抗體之功能分析。在該表中，n.d.=未測定；AUC=曲線下面積；FOC=相對於對照之倍數，其中對照係同型對照抗體。純系 AL2p-2 至 AL2p-6 係親代抗體 AL2p-h50 之變體，其包括熱修復以消除去醯胺化位點。

表 9B：測試抗 TREM2 抗體之 HVR 變體

抗體	VH-HVR 2 變體	VL-HVR 1 變體	細胞結合，huT2 BW K_D (M)	螢光素酶活化，可溶性 IgG，EC_{50} (M)
AL2p-h50	無	無	3.7E-01	6.31E-08

抗體	VH6JHVR 2 變體	VL-JHVR 1 變體	細胞結合，hu'T2 BW K_D (M)	螢光素酶活性，可溶性 IgG，EC_{50} (M)
AL2p h'7	無	無	3.90E-01	2.01E-08
AL2p 2	DG 至 GG	無	2.2E-01	2.30E-08
AL2p 3	DG 至 EG	無	2.3E-09	5.00E-08
AL2p 4	DG 至 QG	無	2.1E-09	6.62E-08
AL2p 5	無	NG 至 NR	2.0E-09	3.81E-08
AL2p 6	無	NG 至 NW	4.2E-09	3.86E-08
AL2p 59	DG 至 EG	NG 至 NQ	1.24E-09	1.12E-08
AL2p 60	GG 至 EG	NG 至 NQ	1.12E-09	1.03E-08
AL2p 62	DG 至 EG	NG 至 NQ	2.63E-09	2.51E-08
AL2p 31	DG 至 GG	無	1.23E-09	6.92E-09

[0452] 在表 9B 中，灰色框中之值係在與同一行之其他值不同的實驗中獲得。

表 10A：在易於去醯胺化之位置處經取代之 AL2p 親和力成熟抗體之功能分析

抗體	BW Luc 分析，被結合之 7.3 mM IgG，EOC	BW Luc 分析，可溶性 7.3 mM IgG，EOC	DC 活力 (AUC)	Mac 活力 (AUC)
AL2p 31	7.49	4.48	860213	83712
AL2p 38	4.47	4.98	785505	39036
AL2p 39	8.12	3.81	850801	66855
AL2p 40	8.49	9.92	824725	63235
AL2p 41	7.61	2.92	859989	80670
AL2p 42	6.52	5.95	780879	57916
AL2p 43	5.41	8.84	n.d.	n.d.
AL2p 44	7.17	11.50	750071	74651
AL2p 45	2.29	2.38	543378	3676
AL2p 46	1.64	2.98	596898	6044
AL2p 47	3.54	3.48	771393	22055
AL2p 48	3.25	3.65	769717	23589
AL2p 49	3.12	3.28	753554	15109
AL2p 50	1.19	2.07	286306	-10420
AL2p 51	1.22	2.30	259485	-11153
AL2p 52	1.30	1.75	283169	-13548
AL2p 53	1.45	2.32	234316	-10245

抗體	BW Luc 分析，板結合之 7.3 nM IgG，FOC	BW Luc 分析，可溶性 7.3 nM IgG，FOC	DC 活力 (AUC)	Mac 活力 (AUC)
AL2p-54	1.53	2.17	569761	-7639
AL2p-55	1.49	2.08	630883	-5284
AL2p-56	1.51	2.02	643293	-7621
AL2p-57	1.41	2.03	505964	-3564

【0453】 **表 10A** 顯示來自第二輪親和力成熟之 AL2p 親和力成熟抗體之功能分析。測試抗體以可溶性或板結合形式添加之情形下其在表現 NFAT:螢光素酶之 BW 細胞中誘導 TREM2 信號傳導之能力，以及其以板結合形式增加巨噬細胞或樹突細胞活力之能力。在**表 10A** 中，n.d.=未測定；AUC=曲線下面積。DC=原代人類樹突細胞；Mac=原代人類巨噬細胞；FOC=相對於對照之倍數。

表 10B：AL2p 親和力成熟之抗體變體之功能分析

抗體	螢光素酶活化，可溶性 IgG，EC_{50} (nM)	螢光素酶活化，板結合 IgG，EC_{50} (nM)
AL2p	19.3	n.d.
AL2p-31	1.14	10.1
AL2p-47	104	206
AL2p-58	14	36

【0454】 **表 10B** 以及**圖 4A** 及**圖 4B** 顯示親代小鼠抗體 AL2p、親和力成熟抗體 AL2p-31、AL2p-47、AL2p-58 及對照抗體之功能分析之結果。對於抗體 AL2p-31 及 AL2p-58，該等抗體係使用人類 IgG 恆定區(huFC)或小鼠 IgG 恆定區(msFc)二者來產生。測試抗體以可溶性或板結合形式添加之情形下其在表現 NFAT:螢光素酶之 BW 細胞中誘導 TREM2 信號傳導之能力，以及其以板結合形式增加巨噬細胞或樹突細胞活力之能力。在**表 10B** 中，n.d.=未測定。結果指示，親和力成熟抗體較親代小鼠抗體 AL2p 具有更佳之 TREM2 信號傳導-誘導活性及更低之 EC_{50} (**表 10B** 以及**圖 4A** 及**圖 4B**)。

【0455】 **表 10C** 顯示親和力成熟抗體 AL2p-31、AL2p-47 及 AL2p-58 與親代小鼠抗體 AL2p 之間的抗體特性之對比。

表 10C：親和力成熟抗體與親代鼠類抗體之對比

特性	AL2p	AL2p-47	AL2p-31	AL2p-58
生殖細胞系	鼠類	VH1-69；CK2D-29	VH1-69；CK2D-29	VH1-69；VK4-1/VK2D-29
對重組 hTREM2 之 Fab K_D (nM)	1.12×10^{-7}	1.27×10^{-8}	3.73×10^{-9}	1.33×10^{-8}
對重組 hTREM2 之 Fab k_{on}(M)	1.94×10^{5}	2.67×10^{5}	3.35×10^{5}	3.26×10^{5}
對重組 hTREM2 之 Fab k_{off}(M)	3.4×10^{-3}	3.40×10^{-3}	1.26×10^{-3}	4.33×10^{-3}
與 hTREM2 表現細胞系之結合，K_D (nM)	3.04	1.22	0.56	0.51
報導基因分析，板結合 IgG (EC_{50}, nM)	低	206.3	10.1	36.1
報導基因分析，可溶性 IgG (EC_{50}, nM)	19	104.7	11.4	14.0
樹突細胞活力	- (1)	+ (2)	++ (3)	++ (3)

實例 4：親和力成熟之 AL2p 抗體之 PK/PD 分析

方法

【0456】 在 PK/PD 研究中使用人類 TREM2 轉基因(Tg)小鼠以及僅表現鼠類 TREM2 之野生型(WT)同窩對照以測試不同 AL2p 親和力成熟之變體抗體在靶標接合存在或不存在下之半衰期，以及 AL2p 抗體對 TREM2 Tg 小鼠血漿中之可溶性 TREM2 之效應二者。

【0457】 在第 0 天用 15 mg/kg HEK 或 CHO 產生之 AL2p 變體 AL2p-31-HF 作為 WT 及 PSEG huIgG1、AL2p-23-HF、AL2p-37-HF、AL2p-58-HF、AL2p-40、AL2p-41、AL2p-47 (所有均為 huIgG1 骨架)以及對照 huIgG1 腹膜內注射人類 TREM2 Tg 小鼠(n=2-3 隻小鼠/組)。在第 0 天用 15 mg/kg HEK 或 CHO 產生之 AL2p 變體 AL2p-60 (為 PSEG huIgG1)、AL2p-47 (為 huIgG1)、AL2p-58 (為 huIgG1)以及對照 huIgG1 腹膜內注射人類 TREM2 Tg 小鼠(n=2-3 隻小鼠/組)。藉由在以下時間點進行尾靜脈穿刺來收集血液：注射後 4 h、第 1 天、第 3 天、第 6 天、第 10 天及第 14 天。對於血漿分離，於肝素化管中收集血液且在 4°C下在 10,000×g 下離心 10 min。收集血漿上清液且儲存在-80°C下。

【0458】 使用定製(MesoScale Discovery) MSD 分析測定血漿中人類 IgG1 抗體之含量。簡言之，於板振盪器上在 500 rpm 下將 96 孔多陣列板(MesoScale Discovery)用 50 μl 對 IgG (Jackson Immuno Research)具特異性之 1 μg/ml 山羊抗人類 Fab 片段在 4°C下塗覆過夜。將板於 150 μl 洗滌緩衝液(PBS + 0.05% Tween)中洗滌 3 次且在室溫下於板振盪器上在 500 rpm 下於結合緩衝液(PBS + 1% BSA)中封阻 1 小時。將血漿以 1:200 及 1:10,000 稀釋於結合緩衝液中且添加至經封阻板並在 37°C下培育 1 h。對照 huIgG1 用作標準。隨後將板於 150 μl 洗滌緩衝液中洗滌 3 次且與 1 μg/ml 山羊抗人類 sulfo-tag 偶聯二級抗體(MesoScale Discovery)一起於結合緩衝液中在室溫下培育 1 小時。隨後將板於 150 μl 洗滌緩衝液中洗滌 3 次且將 150 μl 1× Read 緩衝液添加至每一孔，且於 Sector Imager (MesoScale Discovery)中使板成像。使用 GraphPad Prism 分析數據。

【0459】 對於人類特異性 TREM2 ELISA，將捕獲抗體 T2KO8F11 以於 PBS 中 2 μg/ml 在 4°C下平鋪過夜(於高結合 Elisa 板中 100 μL/孔)。將板用洗板機及每孔 300 μL PBS + 0.05% Triton 洗滌三次。作為標準品，將 156-10,000 pg/ml 人類 TREM2-Fc (R&D Systems)以及於結合緩衝液(PBS + 1% BSA)中之經稀釋血漿樣品添加至板。將含有樣品及標準品之板在室溫下培育 1 小時。將板用洗板機及每孔 300 μL PBS + 0.05% Triton 洗滌三次。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。將板用洗板機及每孔 300 μL PBS + 0.05% Triton 洗滌三次。將鏈黴抗生物素蛋白-HRP (於結合緩衝液中 1:200，R&D Systems)添加至板且在室溫下培育 20-30 分鐘。將板用洗板機及每孔 300 μL PBS + 0.05% Triton 洗滌三次。添加 100 μL TMB 受質溶液且進行培育直至顯色為止。藉由添加 50 μL 2 N 硫酸使反應停止且於 Synergy H1 讀板儀中在 450 nm 及 630 nm 下讀板。使用 GraphPad Prism 分析數據。

結果

【0460】 在人類 TREM2 Tg 小鼠中量測 AL2p 變體抗體之半衰期(表 11)。在注射 AL2p 變體抗體之後，sTREM2 之含量顯著降低至對照含量之 65%且保持低含量至少 6 天(**表 11**)。尚不知引起此降低之原因。其可係在誘導聚集後由 AL2p 阻斷 sTREM2 剝落或 AL2p 引起 TREM2 內化而引起。且該等數據表明，血漿或 CSF 中之 sTREM2 含量可用作患者中活體內外周或腦靶標接合之指示物。

表 11：在人類 TREM2 Tg 小鼠中活體內量測之對照 huIgG1 及 AL2p 親和力成熟之變體抗體之參數

抗體	預計半衰期(天)	在第 6 天以基線%計之血漿 sTREM2
對照 huIgG1	14.6	99.97
AL2p-60 huIgG1 PSEG	1.5	51.75
AL2p-47 huIgG1	2.8	73.37
AL2p-58 huIgG1	4.6	43.70

實例 5：TREM-2 激動性抗體之 Fc 突變變體之產生及測試

材料及方法

Fc 突變抗體之產生

【0461】 經由瞬時轉染 HEK 細胞重組產生 Fc 突變抗體，且經由蛋白質-A 親和力捕獲及粒徑篩析層析(SEC)精緻純化(polishing)進行純化。

BWZ 報導基因分析

【0462】 除實例 2 及實例 3 中所述之 BWZ 報導基因分析以外，亦在與各種 FcgR 表現細胞系(例如 THP-1 或 Raji)之共培養中實施 Fc 突變體之報導基因細胞分析。在此情形下，在相同終體積之培養基(100 µL 每孔)中改良分析以包括各自 10^5 個報導基因細胞系以及 FcgR 表現系。於 Vi-CELL XR (Beckman Coulter)上計數該兩種細胞類型且在即將等分至 96 孔板中且添加抗體之前混合於報導基因細胞培養基(DMEM + 10% FBS)中。接著如先前所闡述以相同方式實施分析(與抗

體一起在 37°C下培育 6 小時，之後用 ONE-GLO 試劑(Promega)及 BioTek 讀板儀檢測螢光素酶)。

補體(C3b)沈積分析

【0463】 在過表現人類 TREM2 及 DAP12 之穩定 HEK 細胞系上以及原代細胞(單核球源 DC)上量測抗 TREM2 抗體驅動補體沈積之能力。將 TREM2 表現細胞於培養基(對於 HEK 為 DMEM+10% FBS，對於 DC 為 RPMI)中稀釋至 10^5 個細胞/70 µL，且將 70 µL 之細胞於圓底 96 孔板(Falcon 編號 351177)中等分至每孔。向該等細胞添加 10 uL 之於相同培養基中稀釋之 10×抗體。使細胞+抗體在 37°C下培育 30 min，接著向每孔添加 20 µL 合併之補體人類血清(Innovative Research, IPLA-CSER)作為補體來源，且將板在 37°C下進一步培育 2 小時。之後，將細胞用 FACS 緩衝液(PBS + 2% FBS + 1 mM EDTA)洗滌 2 次，且向每孔添加 100 µL 經 1:50 稀釋之抗 C3b-APC 抗體(Biolegend 846106)且在冰上培育 30 分鐘。接著將細胞用 FACS 緩衝液洗滌 2 次且重新懸浮於 50 µL/孔之 FACS 緩衝液+ 0.25 µL/孔之碘化丙啶(Fischer Scientific, BD 556463)中，之後在 iQue 流式細胞儀(IntelliCyt)上進行分析。

Fc-γ-受體檢測試劑之產生

【0464】 藉由將每一 FcgR 之細胞外結構域與 AVI/His 標籤之 C 末端添加融合來設計人類及小鼠 FcgR 檢測試劑以促進位點特異性生物素化及純化(Boesch 等人，2014)。藉由瞬時轉染 HEK 細胞產生 AVI-His FcgR 且經由固定化金屬親和層析(IMAC)捕獲、之後粒徑篩析層析(SEC)以用於精緻純化進行純化。根據 BirA 生物素-蛋白質連接酶本體反應套組(Avidity)之條件使經純化之 FcgR 生物素化。在即將使用前藉由於 FACS 緩衝液中將 1 ug/mL 之 FcgR 與 1/4 莫耳比之鏈黴抗生物素蛋白-APC (eBioscience 17-4317-82)混合且在旋轉下培育 10 min 來製備四聚體 FcgR 試劑。

Fc-γ-受體結合分析

【0465】 在穩定表現 TREM2/DAP12 之 HEK 細胞系上量測抗原結合抗體與 Fc 受體接合之能力。簡言之，將 TREM2 表現細胞於培養基(對於 HEK 為 DMEM+10% FBS)中稀釋至 100k 個細胞/90 μL，且將 90 uL 細胞於圓底 96 孔板(Falcon)中等分至每孔。向該等細胞添加 10 μL 於相同培養基中稀釋之 10×抗體。使細胞+抗體在 37°C下培育 1 h 以調理靶細胞，接著將細胞於 FACS 緩衝液中洗滌 2 次，且向每孔添加 100 uL FACS 緩衝液之四聚體 FcgR 檢測試劑。使經調理細胞與 FcgR 四聚體一起在 4°C下培育 1 h，且將細胞用 FACS 緩衝液洗滌 2 次並重新懸浮於 FACS 緩衝液中，之後在 iQue 流式細胞儀(IntelliCyt)上進行分析。

結果

【0466】 在以下實例中，對於所有進一步修飾，序列 FC1 (人類 IgG1 G1m 17、1)用作親代人類 IgG1 Fc 且序列 FC10 用作親代人類 IgG2 Fc。

【0467】 誘導強補體反應之自聚集 Fc 突變體亦可藉由誘導聚集(例如，藉由誘導抗體多聚化)來驅動激動反應，此可使受體活化；然而，此等突變體亦可使補體系統靶向可引發有益活性之靶細胞。因此，例如藉由降低對 C1q 之單體親和力測試 Fc 突變體之組合保留聚集之有益效應(例如，形成六聚體之突變體)同時降低補體依賴性細胞毒性(CDC)之能力。

【0468】 在抗 TREM2 抗體結合之背景下測試可降低補體活化之 E430G 與 Fc 突變體(例如，K322A、A330S 及 P331S)之組合；以及 E430G 與降低結合至活化 Fc-γ-受體(Armour 等人，2003；Idusogie 等人，2001)之其他 Fc 突變體(例如，L234A、L234F、L235A、L235E 及 A330L 之組合)之組合。

BWZ 報導基因分析

【0469】 使用報導基因細胞分析，評估所得抗體之激動能力以及經由 CDC 及 C3b 沈積分析評估其驅動補體活化之能力。抗 TREM2 抗體之 E430G Fc 變體強

烈增強激動活性，即使在存在去除 C1q 結合之補償性突變(例如 P331S)之情形下亦如此(**圖 1A**)。為進一步探測該等結果，測試抗 TREM2 抗體在攜帶 Fc γ 受體之細胞類型存在下使 TREM2 活化之能力。Fc-γ-受體依賴性聚集可係該等抗體活體內活性之重要機制，且因此若可能則應予以保留。在與表現若干 Fc γ 受體之單核球性白血病細胞系 THP-1 細胞(ATCC® TIB-202™)之共培養系統中，自人類化 IgG1 變體觀察到增強之 TREM2 信號傳導活性(**圖 1B**)。添加 E430G 突變進一步增強活性，此顯示該兩種機制之可能的加性或協同效應。然而，添加補償性突變以完全去除 Fc 受體結合(例如 LALAPS (L234A、L235A、P331S))亦去除在此系統中使用 E430G 之許多益處。

補體(C3b)沈積分析

【0470】　相對於親代 IgG1，E430G 突變體可引起 C3b 沈積及 CDC 之強烈增加。此增加可在添加補償性突變(例如 LALAPS)後得以改善(**圖 2A**)。測試 K322A、A330S 及 P331S 之各種 Fc 突變體組合以及 E430G 在降低補體活化的同時保留激動功能性之能力(包括經由基於 FcgR 之機制)。僅納入 P331S 與 E430G (PSEG)即足以在一個親和力成熟之 AL2p 變體中將補體活化降低至低於親代 IgG1 誘導之程度(**圖 2B**)，而 K322A 及 A330S 即使與 P331S 組合亦具有有限之效應。

Fc-γ-受體結合分析

【0471】　亦測試 AL2p 領先者(lead)之 Fc 突變體變體與 Fc-γ-受體接合之能力。在此分析中，用抗 TREM2 抗體調理 TREM-2 表現細胞，且接著使用四聚化 FcgR/鏈黴抗生物素蛋白-APC 探針來評估其與 FcgR 接合之能力。測試小鼠及人類 FcgR 二者。

實例 6：親和力成熟之 TREM2 抗體與表現人類 TREM2 之 BW 細胞之改良結合

材料及方法

【0472】　*結合分析*：基於 FACS 之細胞結合係如實例 2 中所闡述來實施。

結果

【0473】 對嵌合親代 AL2p 抗體作為 huIgG1 及其各種人類化及親和力成熟變體對 huIgG1 或 huIgG1 PSEG Fc 之結合進行並行對比。AL2p-58 及 AL2p-61 顯示表觀親和力增加 2 倍至 3.6 倍，而 AL2p-37 及 AL2p-47 儘管顯示與重組 TREM2 之親和力增加，但該兩種抗體對細胞表現之 TREM2 無顯著親和力改良(**表 12**)。

表 12：9F5 親和力成熟變體之高親和力結合之基於細胞的結合分析

抗體 ID	Fc 同型	Kd (nM)	Bmax (MFI)
AL2p	huIgG1	1.32	199026
AL2p-58	huIgG1	0.63	196455
AL2p-58	huIgG1 PSEG	0.36	140225
AL2p-37	huIgG1	1.17	216292
AL2p-47	huIgG1	1.20	226371
AL2p-61	huIgG1	0.42	210636

實例 7：在 AL2p 親和力成熟後改良之可溶性及板結合 TREM2 信號傳導活化

材料及方法

【0474】 *螢光素酶分析*-使用如實例 3 中所述之螢光素酶報導基因分析評估板結合或可溶性全長抗 TREM2 抗體使人類 TREM2 依賴性基因活化之能力。

結果

【0475】 在異源 NFAT:螢光素酶系統中測試 AL2p 變體抗體使 TREM2 介導之信號傳導活化之能力。BW 細胞表現人類 TREM2/DAP12 嵌合體，以及在 TREM2 聚集時由天然配體或 TREM2 抗體活化之 NFAT:螢光素酶報導基因。與在板結合時幾乎不具有刺激性活性之 AL2p 相比，所有親和力成熟之 AL2p 子代(AL2p-37 除外)均顯示板結合信號活化之顯著改良，AL2p-58 huIgG1 PSEG 相對於 AL2p 改良高達 10 倍(**表 13**)。觀察到可溶性 IgG 之信號傳導活化之類似改良，其中與 AL2p 相比，所測試之所有親和力成熟抗體均以降低之 EC50 及增加之信號傳導程度使信號傳導活化。

表 13：在表現 NFAT:螢光素酶之 BW 細胞中 TREM2 信號傳導之活化

抗體 ID	Fc 同型	板結合 IgG，相對	可溶性 IgG	可溶性 IgG，相對

		於未刺激對照(25 nM IgG)之倍數	，EC50 (nM)	於對照 IgG (17 nM IgG)之倍數
AL2p	huIgG1	1.29	14.59	4.51
AL2p-58	huIgG1	9.88	4.83	9.97
AL2p-58	huIgG1 PSEG	12.91	2.99	12.11
AL2p-37	huIgG1	1.56	9.41	7.63
AL2p-47	huIgG1	3.94	6.50	8.77
AL2p-61	huIgG1	8.97	5.24	10.75

實例 8：AL2p 變體在活體外阻斷原代人類樹突細胞產生 sTREM2

材料及方法

【0476】 *人類樹突細胞之產生且用 TREM2 抗體處理*-按照製造商方案使用 RosetteSep 人類單核球富集混合劑(Stemcell technologies)及 Ficoll 離心自全血分離人類單核球。在用 ACK 溶解緩衝液溶解紅血球之後，將單核球重新懸浮於含有 100 ng/ml 人類 GM-CSF (hu-GMCSF)及人類 IL-4 (hu-IL-4)之完全培養基(RPMI，10% FBS、Pen/Strep、L-麩醯胺酸、HEPES、非必需胺基酸、丙酮酸鈉)中以使樹突細胞分化 6 天。

【0477】 收穫所有懸浮之樹突細胞且藉由 FACS 染色測試 CD11c 表現。簡言之，將細胞於 FACS 緩衝液(PBS + 2% FBS)中洗滌且與抗人類 CD11c-FITC 或同型對照-FITC (BD Biosciences)之 1:5 稀釋液一起在冰上培育 1 小時。用 2 ml FACS 緩衝液洗滌細胞，藉由離心沈澱且添加 250 ul FACS 緩衝液，且用 BD FACS Canto 分析細胞。對於所測試之兩個供體，>90%之細胞為 CD11c 陽性且因此分化成人類樹突細胞。

【0478】 用 PBS 洗滌收穫之 DC 以去除細胞介素，計數且於 50 ul 之 96 孔板中以 100,000 個細胞/孔平鋪於完全 RPMI 培養基中。使細胞在 37°C下培育 1 小時使其沈降且用血清白蛋白將板封阻。此後，將 50 ul 於 RPMI 中之 2×抗體滴定液添加至板。使細胞培育 48 h。

【0479】 收穫細胞上清液以量測 sTREM2。將 PBS + 3 mM EDTA 添加至板。使板在 37°C下培育 5-10 分鐘，直至在移液時細胞將進入懸浮狀態為止。將細胞

轉移至96孔U型底板，藉由離心沈澱且重新懸浮於45 ul FACS緩衝液中且在iQE上進行分析。藉由計數固定體積 FACS 緩衝液中之細胞數來量測相對細胞數。使用 Microsoft Excel 及 GraphPad Prism 分析數據。

【0480】 *TREM2 MSD 分析*-開發出人類 TREM2 特異性 MSD 分析。將捕獲抗 TREM2 抗體 T2KO811 以 1 μg/ml 平鋪於 PBS 中在 4°C下過夜(於單點 MSD 板中 25 μL/孔，Meso Scale Discovery)。將板用洗板機及每孔 150 μL PBS + 0.05% Triton 洗滌三次。作為標準品，將 100-0.02 ng/ml 人類 TREM2-Fc (R&D Systems)以及於結合緩衝液(PBS + 1% BSA)中稀釋之細胞上清液添加至板，所有均為 50 ul/孔。將含有樣品及標準品之板在室溫下培育 1 小時。將板用洗板機及每孔 150 μL PBS + 0.05% Triton 洗滌三次。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。將板用洗板機及每孔 150 μL PBS + 0.05% Triton 洗滌三次。將 25 μl sulfo-tag 偶聯鏈黴抗生物素蛋白(於結合緩衝液中 0.2 μg/ml，MesoScale Discovery)添加至板且在室溫下培育 20 min。將板用洗板機及每孔 150 μL PBS + 0.05% Triton 洗滌三次。將 150 μl 1× Read 緩衝液(MesoScale Discovery)添加至每一孔且在 Sector Imager (MesoScale Discovery)上讀板。於 Excel 及 Graph Pad Prism 中分析數據。藉由用不同濃度之 AL2p 變體抗體摻入 MSD 分析來測試 AL2p 譜系抗體是否干擾分析。此對所量測之信號值無效應，表明 AL2p 變體抗體對分析無干擾。

結果

【0481】 TREM2 作為細胞表面受體產生，其可經裂解以釋放細胞外結構域。人類中之罕見 TREM2 突變(H157Y)引起 sTREM2 產生增加且增加發生晚期發作阿茲海默氏病之風險(Thornton 等人，EMBO Mol Med 2017, 9(10): 1366-78)。

【0482】 為測試 TREM2 抗體是否阻斷受體之剝落，藉由 ELISA 量測 48 h 時程內原代人類樹突細胞分泌至培養基中之 sTREM2。測試源自兩個人類血液供體

(供體 534 及供體 535)之單核球之樹突細胞。供體 534 之 sTREM2 之平均濃度為 97.0 ng/ml 且供體 535 為 72.5 ng/ml。在添加 TREM2 抗體後，sTREM2 分泌隨抗體濃度增加而降低(**圖 5A** 及**圖 5B**)。親代 AL2p 抗體作為 huIgG1 嵌合體觀察到最弱之效應，但其在兩個供體中在較高抗體濃度下確實顯著降低 sTREM2 含量。人類化親和力成熟之變體 AL20-58 作為 huIgG1 WT 或 PSEG 在最低抗體濃度下均顯示最強之降低。跨該兩個供體之結果類似。

【0483】 為測試 sTREM2 之降低是否係由於細胞死亡及因此細胞數之降低，使用 iQE FACS 分析量測抗體培育後之細胞密度。在用 TREM2 抗體處理樹突細胞時，兩個供體中之細胞數均無變化(**圖 6A** 及**圖 6B**)。

實例 9：TREM2 激動性抗體增加原代人類巨噬細胞及樹突細胞之活力

方法

【0484】 按照製造商方案使用 RosetteSep 人類單核球富集混合劑(Stemcell technologies)及 Ficoll 離心自全血分離來自三個不同供體之人類單核球。在用 ACK 溶解緩衝液溶解紅血球之後，將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。對於樹突細胞分化，將 100 ng/ml 人類 GM-CSF (hu-GMCSF)及人類 IL-4 (hu-IL-4)添加至單核球培養物中達 6 天。對於巨噬細胞分化，則使用 100 ng/ml 人類 M-CSF (huM-CSF)代替。

【0485】 對於板結合抗體，在一天前將 10 μg/ml 抗 TREM2 或對照抗體添加至 96 孔板中且在 4°C下靜置過夜。次日，將板用 PBS 洗滌兩次。對於人類 DC 及巨噬細胞，將細胞在無額外細胞介素之情形下以 25000 個細胞/孔平鋪且培養 2 天。對於可溶性抗體條件，將抗體在平鋪細胞時添加至培養基。按照製造商之方案使用 CellTiter-Glo Luminescent 細胞活力套組(Promega)量化細胞活力，且使用 Biotek Synergy H1 讀板儀量測發光。使用 Microsoft Excel 及 GraphPad Prism

分析數據。

結果

【0486】 測試親代 AL2p 抗體及其親和力成熟之子代二者之促進原代人類樹突細胞及巨噬細胞存活之能力。將細胞添加至含有板結合抗體滴定液之板，培育 48 小時且藉由使用 CellTiterGlo (Promega)量測細胞之 ATP 含量來評估活力。

【0487】 與同型對照抗體相比，用 TREM2 抗體刺激細胞以劑量依賴性方式增加原代人類巨噬細胞及樹突細胞二者之活力(**圖 8A** 及**圖 8B**)。與親代 AL2p 抗體相比，所有親和力成熟之變體顯示高達數百倍之效能增加，如藉由降低之半最大活性所證明(參見**表 14** 中之 EC50 值(不同 TREM2 抗體促進來自三個不同供體(D558- 560)之原代人類巨噬細胞或樹突細胞之活力之 EC50 值(nM)。P.F.表示差的曲線擬合。所有抗體均作為 huIgG1 進行測試，其中 AL1p-58 亦作為 huIgG1 PSEG 進行測試。))。親代 AL2p 抗體確實顯示活力之劑量依賴性增加，然而，抗體之親和力成熟形式、尤其 AL2p-58 (作為 huIgG1 及 huIgG1 PSEG 二者)、AL2p-47 及 AL2p-60 顯示 EC50 低數百倍，此表明顯著更高之功效。與親代 IgG 相比，AL2p-37 仍顯示降低之 EC50，但與其他抗體相比，其具有較低之功效。

【0488】 另外，在類似分析中評估抗體 AL2p-58 以可溶性形式增加活力之能力，但該抗體係在平鋪細胞時添加至培養基。與同型對照抗體相比，AL2p-58 能夠增加原代人類巨噬細胞及樹突細胞二者之活力(**圖 8C 至圖 8F**)。該等結果表明，抗體 AL2p-58 在活體內將具有功能活性。

表 14

	巨噬細胞			樹突細胞		
抗體	**D558**	**D559**	**D560**	**D558**	**D559**	**D560**
AL2p	12.267	146.067	128.667	95.733	41.180	55.120
AL2p-58	0.005	0.359	0.469	0.288	0.341	0.271
AL2p-58 PSEG	0.001	0.322	0.426	0.206	0.276	0.206
AL2p-47	0.013	1.557	1.247	1.017	1.131	0.672
AL2p-60	P.F.	0.194	0.154	0.152	0.244	0.178
AL2p-37	1.235	18.313	31.827	4.187	6.155	4.472

實例 10：AL2p 變體降低活體內血漿 sTREM2 含量之值

方法

【0489】 *活體內程序*-將人類 TREM2 BAC Tg 小鼠分組圈養於聚碳酸酯籠中且在開始研究前適應至少 5 天。將動物維持於 12 小時光/暗循環下，其中室溫維持在 22±2°C 且濕度為大約 50%，且隨時自由地接受食物及水。對於實驗 I 至實驗 III，在第 0 天用 AL2p-47 huIgG1、AL2p-47 huIgG1 ASPSEG、AL2p-58 huIgG1、AL2p-58 huIgG1 PSEG、AL2p-61 huIgG1 PSEG 或對照 huIgG1 來 I.P.或 I.V.注射動物，且在研究起始前 2-4 天及第 0 天(注射後 4 小時)、第 1 天、第 3 天、第 6 天、第 10 天及第 14 天於肝素化管中收集血漿用血液。對於實驗 IV，在第 0 天以 20 mg/kg I.P.注射 AL2p msIgG1、T-21-9 msIgG1 或對照 msIgG1，且在第 0 天(注射後 4 小時)、第 2 天、第 5 天、第 8 天及第 14 天收集血漿。藉由在 5,000 rpm 下旋轉血液樣品 5 分鐘來分離血漿，接著收集上清液。總計實施四個活體內實驗：實驗 I：n=3 隻動物/組；實驗 II：n=10 隻動物/組；實驗 III：n=4 隻動物/組；實驗 IV：n=4 隻動物/組。

【0490】 *人類 TREM2 MSD 分析*-藉由如實例 8 中所概述之 MSD 量測血漿 sTREM2。

結果

【0491】 基於實例 8 中所示之表明 AL2p 抗體直接藉由阻斷 ADAM 脫落酶之結合或間接藉由誘導 TREM2 信號活化及胞吞作用阻斷 TREM2 剝落之活體外實驗，測試 AL2p 之親和力成熟變體降低 sTREM2 含量之能力。在第 0 天用 15 mg/kg IgG 注射表現人類 TREM2 之 BAC Tg 小鼠且在 14 天時程內監測 sTREM2 含量且正規化至治療前基線。**表 15** 概述在用不同 AL2p 變體治療之後觀察到的血漿 sTREM2 之降低%，且**圖 7A 至圖 7C** 顯示繪示用 AL2p 之親和力成熟形式治療人類 BAC Tg 小鼠之後 sTREM2 之降低的圖表。相比之下，親代 AL2p 對血漿

sTREM2 含量無顯著效應(**圖 7D**)，而結合蛋白質 Ig 結構域之另一 TREM2 抗體(T21-9)使血漿 sTREM2 升高若干倍，此可能係由於其穩定該蛋白質所致。在治療後所有變體均誘導 sTREM2 降低若干天。AL2p-58 huIgG1 PSEG 誘導最強及持續最長之 sTREM2 下調。該等數據表明，血漿及 CSF 二者中之 sTREM2 可用作人類患者中活體內靶標接合之標記物。

表 15：在用 AL2p 變體抗體治療後血漿 sTREM2 之降低

抗體	huIgG1	實驗編號	4 h，第 0 天	第 1 天	第 3 天	第 6 天	第 10 天	第 14 天
AL2p-47	**WT**	I	102.9	88.3	74.6*	73.4**	87.7**	82.3
		III	89.7	92.9	83.6*	91.5**	111.5	133.0
AL2p-47	**ASPSEG**	III	103.1	107.5	93.5	97.5*	127.7	150.8
AL2p-58	**WT**	I	86.3	62.3****	45.0****	43.7****	67.7****	93.2
		II		85.0*	56.7****	54.0****	94.8	100.9
		III	98.5	85.8*	58.0****	59.4****	79.9****	131.9
AL2p-58	**PSEG**	II		62.8****	46.2****	46.2****	90.2*	113.2
AL2p-61	**PSEG**	I	74.2	57.8****	47.4****	51.8****	98.2	88.2

所示為經不同 TREM2 抗體變體(作為 huIgG1 WT 或 huIgG1 PSEG 或 huIgG1 ASPSEG)治療之人類 TREM2 BAC Tg 小鼠血漿中發現之 sTREM2%。星號指示使用用於成對對比之雙向 ANOVA 及事後測試，與對照 huIgG1 注射之小鼠相比顯著較低之值(*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001、****p<0.0001)。

實例 11：活體內 AL2p 變體

方法

【0492】 用 3 ml 3% 巰基乙酸鹽 i.p. 注射 8 週齡 C57BL/6 (WT) 或 Bac-TG-hTREM2 小鼠。3 天後，當腹膜腔富含腹膜巨噬細胞(表現 TREM2 之 $CD11b^{+}F4/80^{+}$)時，用 huIgG1 或 TREM2 特異性抗體 AL2p-58 huIgG1 或 AL2p-58 huIgG1 (40 mg/kg)注射小鼠。1 小時後回收腹膜細胞且立即溶解於溶解緩衝液

(1%正十二烷基-b-麥芽糖苷、50 mM Tris-HCl (pH 8.0)、150 mM NaCl、1 mM EDTA、1.5 mM $MgCl_2$、10%甘油，加上蛋白酶及磷酸酶抑制劑)中，在溶解後分離且用大鼠抗 h/m TREM2 (RD，純系 237920)或同型對照免疫沈澱。藉由 SDS-PAGE (非還原條件)分級分離沈澱之蛋白質，轉移至硝基纖維素膜且用抗磷酸酪胺酸抗體(Millipore, 4G10)探測。為確認用於 TREM2 免疫沈澱之每一細胞溶解物含有等量之蛋白質，在免疫沈澱之前收集等量之溶解物且藉由 SDS-PAGE (還原條件)進行分級分離。用針對人類 TREM2 之抗體(R&D 編號 AF1828)探測免疫印記。

結果

【0493】 TREM2 配體結合誘導受體聚集，此觸發其轉接蛋白 Dap12 之磷酸化及細胞內信號傳導級聯。為測試 AL2p 變體抗體是否在活體內誘導 TREM2 信號活化，用巰基乙酸鹽處理 WT 或表現人類 TREM2 之 Bac-Tg 小鼠以將巨噬細胞募集至腹膜。3 天後，用抗 TREM2 或對照 huIgG1 抗體注射小鼠且隨後收穫腹膜巨噬細胞，溶解且探測與 TREM2 締合之 Dap12 之磷酸化作為 TREM2 信號傳導活化之量度。

【0494】 與對照 huIgG1 相比，用 AL2p-58 huIgG1 或 AL2p huIgG1 PSEG 處理 Bac-Tg 小鼠引起 Dap12 磷酸化之強烈增加(圖 9)。相比之下，TREM2 抗體對 WT 小鼠中之 Dap12 不顯示效應，此乃因該等抗體不係鼠類交叉反應的。該等結果證實 AL2p-58 抗體可在活體內聚集且使 TREM2 受體活化。

實例 12：AL2p 變體之非特異性反應性

方法

【0495】 如 Xu 等人，Protein Engineering, Design and Selection, 2013, 26 (10), 663-70 中所述實施基於 FACS 之分析以量測多特異性反應性(PSR)。

結果

【0496】 雖然 AL2p 之親代人類化形式(AL2p-h50、AL2p-h77)之 PSR 較低，此指示其不會非特異性地結合至非 TREM2 靶標，但在藉由親和力成熟增加對 TREM2 之親和力後，AL2p 抗體變體顯示升高之 PSR 值(**表 16**)。PSR 與親和力及較高之非特異性結合正相關，此可使得循環抗體自體內更快消除且因此使得半衰期更短。**表 16** 中之結果在與**表 9A 至表 9C**、**表 10A 至表 10C**、**表 11**、**表 13** 及**表 14** 中之彼等結果組合時指示具有高 PSR 之 AL2p 抗體變體具有過短半衰期且具有低 PSR 之 AL2p 抗體變體不展現足夠之功能性。然而，具有中等 PSR 之 AL2p 抗體變體展現低非特異性結合及優於具有低 PSR 之 AL2p 抗體變體之功能性二者(**表 9A 至表 9C**、**表 10A 至表 10C**、**表 13** 及**表 14**)。

表 16：AL2p 變體抗體之 PSR 反應性彙總

抗體	PSR 值	PSR 範圍
AL2p-h50	0.01	低
AL2p-h77	0.09	低
AL2p-2	0.10	低
AL2p-3	0.05	低
AL2p-4	0.10	低
AL2p-5	0.15	低
AL2p-6	0.10	低
AL2p-7	0.74	高
AL2p-8	0.82	高
AL2p-9	0.80	高
AL2p-10	0.14	低
AL2p-11	0.68	高
AL2p-12	0.57	中等
AL2p-13	0.71	高
AL2p-14	0.80	高
AL2p-15	0.34	中等
AL2p-16	0.84	高
AL2p-17	0.77	高
AL2p-18	0.72	高
AL2p-19	0.84	高
AL2p-20	0.74	高
AL2p-21	0.75	高
AL2p-22	0.88	高
AL2p-23	0.70	高
AL2p-24	0.85	高

抗體	PSR 值	PSR 範圍
AL2p-25	0.80	高
AL2p-26	0.80	高
AL2p-27	0.87	高
AL2p-28	0.52	中等
AL2p-29	0.72	高
AL2p-30	0.70	高
AL2p-31	0.85	高
AL2p-32	0.10	低
AL2p-33	0.05	低
AL2p-35	0.10	低
AL2p-36	0.82	高
AL2p-37	0.15	低
AL2p-38	0.73	高
AL2p-39	0.66	高
AL2p-40	0.69	高
AL2p-41	0.77	高
AL2p-42	0.76	高
AL2p-43	0.70	高
AL2p-44	0.67	高
AL2p-45	0.33	中等
AL2p-46	0.44	中等
AL2p-47	0.48	中等
AL2p-48	0.55	中等
AL2p-49	0.54	中等
AL2p-50	0.16	低
AL2p-51	0.20	低
AL2p-52	0.14	低
AL2p-53	0.22	低
AL2p-54	0.38	中等
AL2p-55	0.37	中等
AL2p-56	0.37	中等
AL2p-57	0.42	中等
AL2p-59	n.d.	
AL2p-61	0.74	高
AL2p-62	0.19	低
AL2p-58	0.59	中等

序列

【0497】 人類 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 1)

MEPLRLLILLFVTELSGAHNTTVFQGVAGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWC

RQLGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPH

DAGLYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAH
VEHSISRSLLEGEIPFPPTSILLLLACIFLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPS
ELDCGHDPGYQLQTLPGLRDT

【0498】 小鼠 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 2)

MGPLHQFLLLLITALSQALNTTVLQGMAGQSLRVSCTYDALKHWGRRKAW
CRQLGEEGPCQRVVSTHGVWLLAFLKKRNGSTVIADDTLAGTVTITLKNLQA
GDAGLYQCQSLRGREAEVLQKVLVEVLEDPLDDQDAGDLWVPEESSSFEGA
QVEHSTSRNQETSFPPTSILLLLACVLLSKFLAASILWAVARGRQKPGTPVVR
GLDCGQDAGHQLQILTGPGGT

【0499】 大鼠 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 3)

MEPLHVFVLLLVTELSQALNTTVLQGVAGQSLRVSCTYDALRHWGRRKAW
CRQLAEEGPCQRVVSTHGVWLLAFLRKQNGSTVITDDTLAGTVTITLRNLQA
GDAGLYQCQSLRGREAEVLQKVVVEVLEDPLDDQDAGDLWVPEESESFEGA
QVEHSTSSQVSSCGSPLTYHLPPKEPIRKDLLPTHFHSSPPGLCPPEQASYSQH
PLGCGQGQAEAGDTCGQWARL

【0500】 恆河猴 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 4)

MPDPLFSAVQGKDKILHKALCICPWPGKGGMEPLRLLILLFATELSGAHNTT
VFQGVEGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPCQRVVSTHNLWL
LSFLRRRNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGFYQCQSLHGSEADTLRKV
LVEVLADPLDHRDAGDLWVPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTSVLLL
LACIFLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPSEPDCGHDPGHQLQTLPGLRDT

【0501】 食蟹猴 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 5)

MEPLRLLILLFATELSGAHNTTVFQGVEGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWC
RQLGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRRNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPH

DAGFYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWVPGESESFEDAH
VEHSISRSLLEGEIPFPPTSVLLLLACIFLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPS
EPDCGHDPGHQLQTLPGLRDT

【0502】 馬 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 6)

MEPLPLLILLSVAELSRGHNTTVFQGTAGRSLKVSCPYNSLMHWGRRKAWC
RQLGEDGPCQQVVSTHSLWLLSFLKRRNGSTVITDDALGGILTITLRNLQAHD
AGFYQCQSLHGGEADTLRKVLVEVLADPLDHQEPGDLWIPKESESFEDAQVE
HSISRSLVEEEIPSLPTSILLLLACIFLSKLLAASAIWAAAWHGQKQETPPASEP
DRGHDPGYQLHTLTGERDT

【0503】 豬 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 7)

METLGLLLLLWVAELSRAHNTSVFQGTAGQSLRVSCSYNSLKHWGRRKAW
CRQLSEEGLCQHVVSTHPTWLLSFLKRRNGSTAITDDALGGTLTITLRNLQAH
DAGLYQCQSLHGSEADTLKKVLVEVLADPLESQSKSFQDVQMEHSISRNLSE
ESLFPPTSTLFLLACVFLSKLLVASALWAAAWHGHKQRTSPAGGLDCGRDPG
DQDQTLTDELGESSDQDQTLTELRDT

【0504】 狗 TREM2 蛋白(SEQ ID NO: 8)

MEPLWLLILLAVTELSGAHNTTVFQGMAGRSLQVSCPYNSLKHWGRRKAW
CRQVDKEGPCQRVVSTHRSWLLSFLKRWNGSTAIVDDALGGTLTITLRNLQA
HDAGLYQCQSLYGDEADTLRKVLVEVLADPLDHLDPGDLWIPEESKGFEDA
HVEPSVSRSLSEEEIPFPPTSILFLLACIFLSKFLAASALWAAAWRGQKLGTPQ
ASELDCSCDPGYQLQTLTEPRDM

【0505】 親代小鼠 AL2p 重鏈可變區(SEQ ID NO: 119)

QVQLQQSGPELVKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVKQRPGKGLEWIGRI
YPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARLLRNQ

PGESYAMDYWGQGASVTVSS

【0506】 親代小鼠 AL2p 輕鏈可變區(SEQ ID NO: 120)

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPKLLI
YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADDLGVYFCSQSTRVPYTFGGG
TKLEIK

【0507】 FC1 (野生型人類 IgG1) (SEQ ID NO: 146)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

【0508】 FC2 (IgG1 E430G) (SEQ ID NO: 147)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHG
ALHNHYTQKSLSLSPGK

【0509】 FC3 (IgG1 L234A、L235A、P331S: LALAPS) (SEQ ID NO: 148)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT

HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

【0510】 FC4 (IgG1 L234A、L235A、P331S、E430G: LALAPSEG) (SEQ ID NO: 149)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHG
ALHNHYTQKSLSLSPGK

【0511】 FC5 (IgG1 K322A、E430G: KAEG) (SEQ ID NO: 150)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHG
ALHNHYTQKSLSLSPGK

【0512】 FC6 (IgG1 P331S、E430G: PSEG) (SEQ ID NO: 151)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF

PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHG
ALHNHYTQKSLSLSPGK

【0513】 FC7 (IgG1 A330S、P331S、E430G: ASPSEG) (SEQ ID NO: 152)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHG
ALHNHYTQKSLSLSPGK

【0514】 FC8 (IgG1 K322A、P331S、E430G: KAPSEG) (SEQ ID NO: 153)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSN
KALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHG
ALHNHYTQKSLSLSPGK

【0515】 FC9 (野生型人類 IgG2) (SEQ ID NO: 154)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF

PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE

CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP

APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE

SNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH

NHYTQKSLSLSPGK

【0516】 FC10 (IgG2 E430G) (SEQ ID NO: 155)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF

PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE

CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP

APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE

SNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALH

NHYTQKSLSLSPGK

【0517】 FC11 (IgG2 A330S P331S E430G: ASPSEG) (SEQ ID NO: 156)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF

PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVE

CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYV

DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP

SSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

NGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHN

HYTQKSLSLSPGK

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商阿列克特有限責任公司(ALECTOR LLC)

<120> 抗TREM2抗體及其使用方法

<130> TW 107126810

<150> US 62/636,095
<151> 2018-02-27

<150> US 62/541,019
<151> 2017-08-03

<160> 218

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 230
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1
Met Glu Pro Leu Arg Leu Leu Ile Leu Leu Phe Val Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15

Gly Ala His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Val Ala Gly Gln Ser Leu
20 25 30

Gln Val Ser Cys Pro Tyr Asp Ser Met Lys His Trp Gly Arg Arg Lys
35 40 45

Ala Trp Cys Arg Gln Leu Gly Glu Lys Gly Pro Cys Gln Arg Val Val
50 55 60

Ser Thr His Asn Leu Trp Leu Leu Ser Phe Leu Arg Arg Trp Asn Gly
65 70 75 80

Ser Thr Ala Ile Thr Asp Asp Thr Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr
85 90 95

Leu Arg Asn Leu Gln Pro His Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser

100 105 110

Leu His Gly Ser Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val
115 120 125

Leu Ala Asp Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Phe Pro
130 135 140

Gly Glu Ser Glu Ser Phe Glu Asp Ala His Val Glu His Ser Ile Ser
145 150 155 160

Arg Ser Leu Leu Glu Gly Glu Ile Pro Phe Pro Pro Thr Ser Ile Leu
165 170 175

Leu Leu Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ile Lys Ile Leu Ala Ala Ser Ala
180 185 190

Leu Trp Ala Ala Ala Trp His Gly Gln Lys Pro Gly Thr His Pro Pro
195 200 205

Ser Glu Leu Asp Cys Gly His Asp Pro Gly Tyr Gln Leu Gln Thr Leu
210 215 220

Pro Gly Leu Arg Asp Thr
225 230

<210> 2
<211> 227
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 2
Met Gly Pro Leu His Gln Phe Leu Leu Leu Leu Ile Thr Ala Leu Ser
1 5 10 15

Gln Ala Leu Asn Thr Thr Val Leu Gln Gly Met Ala Gly Gln Ser Leu
20 25 30

Arg Val Ser Cys Thr Tyr Asp Ala Leu Lys His Trp Gly Arg Arg Lys

35 40 45

Ala Trp Cys Arg Gln Leu Gly Glu Glu Gly Pro Cys Gln Arg Val Val
50 55 60

Ser Thr His Gly Val Trp Leu Leu Ala Phe Leu Lys Lys Arg Asn Gly
65 70 75 80

Ser Thr Val Ile Ala Asp Asp Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Ile Thr
85 90 95

Leu Lys Asn Leu Gln Ala Gly Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
100 105 110

Leu Arg Gly Arg Glu Ala Glu Val Leu Gln Lys Val Leu Val Glu Val
115 120 125

Leu Glu Asp Pro Leu Asp Asp Gln Asp Ala Gly Asp Leu Trp Val Pro
130 135 140

Glu Glu Ser Ser Ser Phe Glu Gly Ala Gln Val Glu His Ser Thr Ser
145 150 155 160

Arg Asn Gln Glu Thr Ser Phe Pro Pro Thr Ser Ile Leu Leu Leu Leu
165 170 175

Ala Cys Val Leu Leu Ser Lys Phe Leu Ala Ala Ser Ile Leu Trp Ala
180 185 190

Val Ala Arg Gly Arg Gln Lys Pro Gly Thr Pro Val Val Arg Gly Leu
195 200 205

Asp Cys Gly Gln Asp Ala Gly His Gln Leu Gln Ile Leu Thr Gly Pro
210 215 220

Gly Gly Thr
225

<210> 3
<211> 228
<212> PRT
<213> 褐家鼠

<400> 3

```
Met Glu Pro Leu His Val Phe Val Leu Leu Leu Val Thr Glu Leu Ser
1               5                  10                  15

Gln Ala Leu Asn Thr Thr Val Leu Gln Gly Val Ala Gly Gln Ser Leu
            20                  25                  30

Arg Val Ser Cys Thr Tyr Asp Ala Leu Arg His Trp Gly Arg Arg Lys
        35                  40                  45

Ala Trp Cys Arg Gln Leu Ala Glu Glu Gly Pro Cys Gln Arg Val Val
    50                  55                  60

Ser Thr His Gly Val Trp Leu Leu Ala Phe Leu Arg Lys Gln Asn Gly
65                  70                  75                  80

Ser Thr Val Ile Thr Asp Asp Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Ile Thr
                85                  90                  95

Leu Arg Asn Leu Gln Ala Gly Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
            100                 105                 110

Leu Arg Gly Arg Glu Ala Glu Val Leu Gln Lys Val Val Val Glu Val
        115                 120                 125

Leu Glu Asp Pro Leu Asp Asp Gln Asp Ala Gly Asp Leu Trp Val Pro
    130                 135                 140

Glu Glu Ser Glu Ser Phe Glu Gly Ala Gln Val Glu His Ser Thr Ser
145                 150                 155                 160

Ser Gln Val Ser Ser Cys Gly Ser Pro Leu Thr Tyr His Leu Pro Pro
                165                 170                 175
```

Lys Glu Pro Ile Arg Lys Asp Leu Leu Pro Thr His Phe His Ser Ser
180 185 190

Pro Pro Gly Leu Cys Pro Pro Glu Gln Ala Ser Tyr Ser Gln His Pro
195 200 205

Leu Gly Cys Gly Gln Gly Gln Ala Glu Ala Gly Asp Thr Cys Gly Gln
210 215 220

Trp Ala Arg Leu
225

<210> 4
<211> 260
<212> PRT
<213> 恆河獼猴

<400> 4
Met Pro Asp Pro Leu Phe Ser Ala Val Gln Gly Lys Asp Lys Ile Leu
1 5 10 15

His Lys Ala Leu Cys Ile Cys Pro Trp Pro Gly Lys Gly Gly Met Glu
20 25 30

Pro Leu Arg Leu Leu Ile Leu Leu Phe Ala Thr Glu Leu Ser Gly Ala
35 40 45

His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Val Glu Gly Gln Ser Leu Gln Val
50 55 60

Ser Cys Pro Tyr Asp Ser Met Lys His Trp Gly Arg Arg Lys Ala Trp
65 70 75 80

Cys Arg Gln Leu Gly Glu Lys Gly Pro Cys Gln Arg Val Val Ser Thr
85 90 95

His Asn Leu Trp Leu Leu Ser Phe Leu Arg Arg Arg Asn Gly Ser Thr
100 105 110

Ala Ile Thr Asp Asp Thr Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr Leu Arg
115 120 125

Asn Leu Gln Pro His Asp Ala Gly Phe Tyr Gln Cys Gln Ser Leu His
130 135 140

Gly Ser Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val Leu Ala
145 150 155 160

Asp Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Val Pro Gly Glu
165 170 175

Ser Glu Ser Phe Glu Asp Ala His Val Glu His Ser Ile Ser Arg Ser
180 185 190

Leu Leu Glu Gly Glu Ile Pro Phe Pro Pro Thr Ser Val Leu Leu Leu
195 200 205

Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ile Lys Ile Leu Ala Ala Ser Ala Leu Trp
210 215 220

Ala Ala Ala Trp His Gly Gln Lys Pro Gly Thr His Pro Pro Ser Glu
225 230 235 240

Pro Asp Cys Gly His Asp Pro Gly His Gln Leu Gln Thr Leu Pro Gly
245 250 255

Leu Arg Asp Thr
260

<210> 5
<211> 230
<212> PRT
<213> 長尾獼猴

<400> 5
Met Glu Pro Leu Arg Leu Leu Ile Leu Leu Phe Ala Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15

Gly Ala His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Val Glu Gly Gln Ser Leu
20 25 30

Gln Val Ser Cys Pro Tyr Asp Ser Met Lys His Trp Gly Arg Arg Lys
35 40 45

Ala Trp Cys Arg Gln Leu Gly Glu Lys Gly Pro Cys Gln Arg Val Val
50 55 60

Ser Thr His Asn Leu Trp Leu Leu Ser Phe Leu Arg Arg Arg Asn Gly
65 70 75 80

Ser Thr Ala Ile Thr Asp Asp Thr Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr
85 90 95

Leu Arg Asn Leu Gln Pro His Asp Ala Gly Phe Tyr Gln Cys Gln Ser
100 105 110

Leu His Gly Ser Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val
115 120 125

Leu Ala Asp Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Val Pro
130 135 140

Gly Glu Ser Glu Ser Phe Glu Asp Ala His Val Glu His Ser Ile Ser
145 150 155 160

Arg Ser Leu Leu Glu Gly Glu Ile Pro Phe Pro Pro Thr Ser Val Leu
165 170 175

Leu Leu Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ile Lys Ile Leu Ala Ala Ser Ala
180 185 190

Leu Trp Ala Ala Ala Trp His Gly Gln Lys Pro Gly Thr His Pro Pro
195 200 205

Ser Glu Pro Asp Cys Gly His Asp Pro Gly His Gln Leu Gln Thr Leu

210 215 220

Pro Gly Leu Arg Asp Thr
225 230

<210> 6
<211> 230
<212> PRT
<213> 家馬

<400> 6
Met Glu Pro Leu Pro Leu Leu Ile Leu Leu Ser Val Ala Glu Leu Ser
1 5 10 15

Arg Gly His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Thr Ala Gly Arg Ser Leu
20 25 30

Lys Val Ser Cys Pro Tyr Asn Ser Leu Met His Trp Gly Arg Arg Lys
35 40 45

Ala Trp Cys Arg Gln Leu Gly Glu Asp Gly Pro Cys Gln Gln Val Val
50 55 60

Ser Thr His Ser Leu Trp Leu Leu Ser Phe Leu Lys Arg Arg Asn Gly
65 70 75 80

Ser Thr Val Ile Thr Asp Asp Ala Leu Gly Gly Ile Leu Thr Ile Thr
85 90 95

Leu Arg Asn Leu Gln Ala His Asp Ala Gly Phe Tyr Gln Cys Gln Ser
100 105 110

Leu His Gly Gly Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val
115 120 125

Leu Ala Asp Pro Leu Asp His Gln Glu Pro Gly Asp Leu Trp Ile Pro
130 135 140

Lys Glu Ser Glu Ser Phe Glu Asp Ala Gln Val Glu His Ser Ile Ser

145 150 155 160

Arg Ser Leu Val Glu Glu Glu Ile Pro Ser Leu Pro Thr Ser Ile Leu
165 170 175

Leu Leu Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ser Lys Leu Leu Ala Ala Ser Ala
180 185 190

Ile Trp Ala Ala Ala Trp His Gly Gln Lys Gln Glu Thr Pro Pro Ala
195 200 205

Ser Glu Pro Asp Arg Gly His Asp Pro Gly Tyr Gln Leu His Thr Leu
210 215 220

Thr Gly Glu Arg Asp Thr
225 230

<210> 7
<211> 233
<212> PRT
<213> 野豬a

<400> 7
Met Glu Thr Leu Gly Leu Leu Leu Leu Leu Trp Val Ala Glu Leu Ser
1 5 10 15

Arg Ala His Asn Thr Ser Val Phe Gln Gly Thr Ala Gly Gln Ser Leu
20 25 30

Arg Val Ser Cys Ser Tyr Asn Ser Leu Lys His Trp Gly Arg Arg Lys
35 40 45

Ala Trp Cys Arg Gln Leu Ser Glu Glu Gly Leu Cys Gln His Val Val
50 55 60

Ser Thr His Pro Thr Trp Leu Leu Ser Phe Leu Lys Arg Arg Asn Gly
65 70 75 80

Ser Thr Ala Ile Thr Asp Asp Ala Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr

85 90 95

Leu Arg Asn Leu Gln Ala His Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
100 105 110

Leu His Gly Ser Glu Ala Asp Thr Leu Lys Lys Val Leu Val Glu Val
115 120 125

Leu Ala Asp Pro Leu Glu Ser Gln Ser Lys Ser Phe Gln Asp Val Gln
130 135 140

Met Glu His Ser Ile Ser Arg Asn Leu Ser Glu Glu Ser Leu Phe Pro
145 150 155 160

Pro Thr Ser Thr Leu Phe Leu Leu Ala Cys Val Phe Leu Ser Lys Leu
165 170 175

Leu Val Ala Ser Ala Leu Trp Ala Ala Ala Trp His Gly His Lys Gln
180 185 190

Arg Thr Ser Pro Ala Gly Gly Leu Asp Cys Gly Arg Asp Pro Gly Asp
195 200 205

Gln Asp Gln Thr Leu Thr Asp Glu Leu Gly Glu Ser Ser Asp Gln Asp
210 215 220

Gln Thr Leu Thr Glu Leu Arg Asp Thr
225 230

<210> 8
<211> 230
<212> PRT
<213> 家犬

<400> 8
Met Glu Pro Leu Trp Leu Leu Ile Leu Leu Ala Val Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15

Gly Ala His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Met Ala Gly Arg Ser Leu

20 25 30

Gln Val Ser Cys Pro Tyr Asn Ser Leu Lys His Trp Gly Arg Arg Lys
35 40 45

Ala Trp Cys Arg Gln Val Asp Lys Glu Gly Pro Cys Gln Arg Val Val
50 55 60

Ser Thr His Arg Ser Trp Leu Leu Ser Phe Leu Lys Arg Trp Asn Gly
65 70 75 80

Ser Thr Ala Ile Val Asp Asp Ala Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr
85 90 95

Leu Arg Asn Leu Gln Ala His Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
100 105 110

Leu Tyr Gly Asp Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val
115 120 125

Leu Ala Asp Pro Leu Asp His Leu Asp Pro Gly Asp Leu Trp Ile Pro
130 135 140

Glu Glu Ser Lys Gly Phe Glu Asp Ala His Val Glu Pro Ser Val Ser
145 150 155 160

Arg Ser Leu Ser Glu Glu Glu Ile Pro Phe Pro Pro Thr Ser Ile Leu
165 170 175

Phe Leu Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ser Lys Phe Leu Ala Ala Ser Ala
180 185 190

Leu Trp Ala Ala Ala Trp Arg Gly Gln Lys Leu Gly Thr Pro Gln Ala
195 200 205

Ser Glu Leu Asp Cys Ser Cys Asp Pro Gly Tyr Gln Leu Gln Thr Leu
210 215 220

Thr Glu Pro Arg Asp Met
225 230

<210> 9
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 9
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 10
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 10
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 11
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 11
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
20 25

<210> 12
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 12
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 13
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 13
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 14
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 14
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 15
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 15
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 16
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 17
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 17
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
20

<210> 18
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 18
Gly 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
20

<210> 19
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 19
Gly Val Val Met Ala Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 20
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 20
Asp Val 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
20

<210> 21
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 21
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 22
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 22
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 23
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 23
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 24
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 24
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 25
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 25
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 26
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 27
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 27
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 28
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 28
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 29
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 30
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 31
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Leu Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 32
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 32
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Leu Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 33
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 33
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Arg Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 34
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 35
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 36
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 36
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala His Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 37
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 37
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 38
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 39
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40
<211> 123
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 40
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 41
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Trp
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 42
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 42
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 43
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Trp Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 44
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Tyr Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 45
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 45
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Gln Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 46

<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 46

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

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala	Phe	Ser	Ser	His
			20					25					30		

Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			

Gly	Arg	Ile	Tyr	Pro	Gly	Gly	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				

Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	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	Leu	Leu	Arg	Asn	Gln	Pro	Gly	Glu	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr
			100					105					110		

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
		115					120			

<210> 47
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 47
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 48
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 49
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 49
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 50
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 50
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Val Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 51
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 52
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 52
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Trp Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 53
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 53
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 54
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 54
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Glu

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 55
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 56
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 56
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 Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 57
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 57
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 Ala Phe Trp Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala His Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 58
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 58
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 Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 59
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 59
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 Ala Phe Ser Ser Gln
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 60
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 60
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 61
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 61
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 62
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 62
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 63
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 63
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 64
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 64
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 65
<211> 123
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 65
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 66
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 66
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 67
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 67
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 68
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 69
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 69
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 70
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 70
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 71

<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 71

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	Ala	Phe	Ser	Ser	Gln
			20					25					30		

Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			

Gly	Arg	Ile	Tyr	Pro	Gly	Glu	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gly	Lys	Phe
	50					55					60				

Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	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	Leu	Leu	Arg	Asn	Gln	Pro	Gly	Glu	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr
			100					105					110		

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 72
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 72
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 73
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 Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 74
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 74
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 Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 75
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 75
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 76
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 76
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 77
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 77
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe
50 55 60

Arg Val Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 78
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 78
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 Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe
50 55 60

Arg Val Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 79
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 79
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 Ala Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 80
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 80
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 Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 81
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 81
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 Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 82
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 82
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe
50 55 60

Arg Val Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 83
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 83
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 84
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 85
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 85
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 86
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 86
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 Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 87
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 87
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe
50 55 60

Arg Val Arg Ala Thr Leu Thr Ala 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 88
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 89
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 89
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 Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe
50 55 60

Arg Val 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 90
<211> 123
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 90
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 Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 91
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 91
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Gln Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 92
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 92
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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

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

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

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 93
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 93
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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 94
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 94
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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 95
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 95
Gly 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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ile His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 96
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 96
Gly 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 Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 97
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 97
Gly 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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 98
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 98
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 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 99
<211> 112
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 99
Gly 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 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 100
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 100
Gly 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 Arg Ser Ser Ser Ser Leu Val His Ser

20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Lys 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 101
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 101
Gly 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 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 102
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 102
Gly 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 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 103

<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 103
Gly Val Val Met Ala Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 104
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 104
Asp Val 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 Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 105
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 105
Gly 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 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 106
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 106
Gly 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 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 107
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 107
Gly 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 Arg Thr Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 108
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 108
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 Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 109
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 109
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 Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 110
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 110
Gly 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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 111
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 111
Asp Val 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 Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

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

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 112
Asp Val 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 Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 113
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 113
Gly 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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 114
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 114
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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 115
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 115
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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 116
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 116
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 117
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 117
Asp Val 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 Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser

35 40 45

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

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 118
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 118
Gly 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 Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val 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 Ser Gln Ser

85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 119
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 119
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe
50 55 60

Arg Val Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 120

<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 120
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<220>
<221> VARIANT
<222> 4

<223> Xaa = Ser or Trp

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa = Ser, Leu or Arg

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa = Ser, Asp, His, Gln or Glu

<400> 121
Tyr Ala Phe Xaa Xaa Xaa Trp Met Asn
1 5

<210> 122
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa = Asp, Gly, Glu, Gln or Val

<220>
<221> VARIANT
<222> 8
<223> Xaa = Asp or Gln

<220>
<221> VARIANT
<222> 13
<223> Xaa = Gln, Arg, His, Trp, Tyr or Gly

<220>
<221> VARIANT
<222> 15
<223> Xaa = Phe, Arg or Trp

<220>
<221> VARIANT
<222> 16

<223> Xaa = Gln, Arg, Lys or His

<400> 122
Arg Ile Tyr Pro Gly Xaa Gly Xaa Thr Asn Tyr Ala Xaa Lys Xaa Xaa
1 5 10 15

Gly

<210> 123
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<220>
<221> VARIANT
<222> 7
<223> Xaa = Gln or Lys

<220>
<221> VARIANT
<222> 10
<223> Xaa = Glu, Ser or Ala

<220>
<221> VARIANT
<222> 14
<223> Xaa = Met or His

<400> 123
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Xaa Pro Gly Xaa Ser Tyr Ala Xaa Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 124
Tyr Ala Phe Ser Ser Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 125
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 125
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 126
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 126
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 127
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<220>
<221> VARIANT
<222> 2

<223> Xaa = Ser or Thr

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa = Gln, Arg or Ser

<220>
<221> VARIANT
<222> 7
<223> Xaa = Val or Ile

<220>
<221> VARIANT
<222> 11
<223> Xaa = Gly, Arg, Trp, Gln or Ala

<400> 127
Arg Xaa Ser Xaa Ser Leu Xaa His Ser Asn Xaa Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 128
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa = Phe, Arg, Val or Lys

<400> 128
Lys Val Ser Asn Arg Xaa Ser
1 5

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 129
Ser Gln Ser Thr Arg Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 130
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 130
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 131
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 132
Tyr Ala Phe Ser Ser Gln Trp Met Asn
1 5

<210> 133
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 133
Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 134
Lys Val Ser Asn Arg Arg Ser
1 5

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 135
Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 136
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 136
Tyr Ala Phe Ser Ser Asp Trp Met Asn
1 5

<210> 137
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 137
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe His
1 5 10 15

Gly

<210> 138
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 138
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 139
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 139
Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Ala Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 140
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 140
Lys Val Ser Asn Arg Val Ser
1 5

<210> 141
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 141
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 142
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 142

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

<210> 143
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 143
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 144
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 144
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 145
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 145
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
100 105 110

<210> 146
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 146
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> 147
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 147
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 Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 148
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 148
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 Ala Ala 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> 149
<211> 330

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 149

```
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 Ala Ala 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 Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 150
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 150

```
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 Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 151
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 151
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 Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 152
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 152

```
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 Ser 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 Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 153
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 153
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 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 Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 154
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 154
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 155
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 155
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 156
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 156

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160
```

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 157
Tyr Ala Phe Ser Leu Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 158
Tyr Ala Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 159
Tyr Ala Phe Ser Ser His Trp Met Asn
1 5

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 160
Tyr Ala Phe Ser Ser Glu Trp Met Asn
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 161
Tyr Ala Phe Trp Ser Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 162
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 162
Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 163
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 163
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 164
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 164
Arg Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 165
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 166
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 166
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 167
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 167
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala His Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 168
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 168
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 169
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 169
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 170
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 170
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Trp Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 171
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Trp Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 172
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Tyr Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 173
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 173
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Gln Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 174
Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 175
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 175
Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 176
Arg Ile Tyr Pro Gly Val Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 177
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 178
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 178
Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 179
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 179
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe His
1 5 10 15

Gly

<210> 180
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 180

Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Gln Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 181
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 181
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 182
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 182
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 183
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 183
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala His Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 184
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 184
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Trp Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 185
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 185
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ile His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 186
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 186
Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 187
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 187
Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 188
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 188
Arg Ser Ser Ser Ser Leu Val His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 189
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 189
Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 190
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 190
Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser Asn Gln Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 191
<211> 16

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 191
Arg Thr Ser Arg Ser Leu Val His Ser Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 192
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 192
Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gln Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 193
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 193
Lys Val Ser Asn Arg Lys Ser
1 5

<210> 194
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 194
Ser Gln Trp Met Asn

1 5

<210> 195
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 195
Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 196
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 196
Ser Asp Trp Met Asn
1 5

<210> 197
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 197
Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 198
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 198

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 Ala Phe Ser Ser Gln
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 199
<211> 452
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 199
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 Ala Phe Ser Ser Gln
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 200
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 200
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 Ala Phe Ser Ser Gln
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 201

<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 201

```
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 Ala Phe Ser Ser Gln
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
```

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 202
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 202
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

```
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 203
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 203

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
            20                  25                  30
```

```
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
```

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 204
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 204
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 205
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 205
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
```

<210> 206
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 206

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
```

```
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 207
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 207

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
```

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 208
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 208
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 209
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 209
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 210
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 210
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

```
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 211
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 211

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 212
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 212
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 213
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 213
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
```

<210> 214
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 214
Asp Val 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 Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 215
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 215
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 Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Ala Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val 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 Ser Gln Ser
85 90 95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 216
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 216
Gly 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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gln Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg 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 Ser Gln Ser
85 90 95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 217
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 217
Gly 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 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gln Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg 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 Ser Gln Ser
85 90 95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 218
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 218

```
Gly 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 Arg Thr Ser Arg Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30
Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg 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 Ser Gln Ser
                85                  90                  95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種包含 Fc 區之抗體，其中該抗體包含位置 E430G 處之胺基酸取代及一或多個該 Fc 區中之胺基酸取代，該胺基酸取代位於選自由以下組成之群之殘基位置：L234F、L235A、L235E、S267E、K322A、L328F、A330S、P331S 及其任何組合，其中該殘基編號係根據 EU 或 Kabat 編號。

【請求項 2】　如請求項 1 之抗體，其中該抗體為 IgG 類。

【請求項 3】　如請求項 2 之抗體，其中該抗體具有 IgG1 同型(isotype)。

【請求項 4】　如請求項 1 至 3 中任一項之抗體，其中：

(a)　該 Fc 區包含位置 E430G、L234A、L235A 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；

(b)　該 Fc 區包含位置 E430G 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；

(c)　該 Fc 區包含位置 E430G 及 K322A 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；

(d)　該 Fc 區包含位置 E430G、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；

(e)　該 Fc 區包含位置 E430G、K322A、A330S 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；

(f)　該 Fc 區包含位置 E430G、K322A 及 A330S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；

(g)　該 Fc 區包含位置 E430G、K322A 及 P331S 處之胺基酸取代，其中殘基位置編號係根據 EU 編號；或

(h)　該 Fc 區包含選自由 SEQ ID NO: 146-156 組成之群之胺基酸序列。

【請求項 5】　如請求項 1 至 3 中任一項之抗體，其中該 Fc 區包含 SEQ ID NO:

149 或 151 之胺基酸序列。

【請求項 6】　如請求項 1 至 3 中任一項之抗體，其中與包含不含該胺基酸取代之 Fc 區之相應抗體相比，該 Fc 區使聚集增加而不使補體活化。

【請求項 7】　如請求項 1 至 3 中任一項之抗體，其中該抗體誘導與該抗體特異性結合之蛋白質之一或多種活性。

【請求項 8】　如請求項 1 至 3 中任一項之抗體，其中該抗體特異性結合至 TREM2。

【請求項 9】　如請求項 1 至 3 中任一項之抗體，其中該抗體誘導 TREM2 之一或多種活性。

[(發明)]

100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
210
220
230
240
250
260
270
280
290
300
310
320
330
340
350
360
370
380
390
400
410
420
430
440
450
460
470
480
490
500

第一實施例
第二實施例
第三實施例
第四實施例
第五實施例
第六實施例
第七實施例
第八實施例
第九實施例
第十實施例
第十一實施例
第十二實施例
第十三實施例
第十四實施例
第十五實施例
第十六實施例
第十七實施例
第十八實施例
第十九實施例
第二十實施例
第二十一實施例
第二十二實施例
第二十三實施例
第二十四實施例
第二十五實施例
第二十六實施例
第二十七實施例
第二十八實施例
第二十九實施例
第三十實施例
第三十一實施例
第三十二實施例
第三十三實施例
第三十四實施例
第三十五實施例
第三十六實施例
第三十七實施例
第三十八實施例
第三十九實施例
第四十實施例
第四十一實施例
第四十二實施例
第四十三實施例
第四十四實施例
第四十五實施例
第四十六實施例
第四十七實施例
第四十八實施例
第四十九實施例
第五十實施例
第五十一實施例
第五十二實施例
第五十三實施例
第五十四實施例
第五十五實施例
第五十六實施例
第五十七實施例
第五十八實施例
第五十九實施例
第六十實施例
第六十一實施例
第六十二實施例
第六十三實施例
第六十四實施例
第六十五實施例
第六十六實施例
第六十七實施例
第六十八實施例
第六十九實施例
第七十實施例
第七十一實施例
第七十二實施例
第七十三實施例
第七十四實施例
第七十五實施例
第七十六實施例
第七十七實施例
第七十八實施例
第七十九實施例
第八十實施例
第八十一實施例
第八十二實施例
第八十三實施例
第八十四實施例
第八十五實施例
第八十六實施例
第八十七實施例
第八十八實施例
第八十九實施例
第九十實施例
第九十一實施例
第九十二實施例
第九十三實施例
第九十四實施例
第九十五實施例
第九十六實施例
第九十七實施例
第九十八實施例
第九十九實施例
第一百實施例
第一百一實施例
第一百二實施例
第一百三實施例
第一百四實施例
第一百五實施例
第一百六實施例
第一百七實施例
第一百八實施例
第一百九實施例
第一百十實施例
第一百十一實施例
第一百十二實施例
第一百十三實施例
第一百十四實施例
第一百十五實施例
第一百十六實施例
第一百十七實施例
第一百十八實施例
第一百十九實施例
第一百二十實施例
第一百二十一實施例
第一百二十二實施例
第一百二十三實施例
第一百二十四實施例
第一百二十五實施例
第一百二十六實施例
第一百二十七實施例
第一百二十八實施例
第一百二十九實施例
第一百三十實施例
第一百三十一實施例
第一百三十二實施例
第一百三十三實施例
第一百三十四實施例
第一百三十五實施例
第一百三十六實施例
第一百三十七實施例
第一百三十八實施例
第一百三十九實施例
第一百四十實施例
第一百四十一實施例
第一百四十二實施例
第一百四十三實施例
第一百四十四實施例
第一百四十五實施例
第一百四十六實施例
第一百四十七實施例
第一百四十八實施例
第一百四十九實施例
第一百五十實施例
第一百五十一實施例
第一百五十二實施例
第一百五十三實施例
第一百五十四實施例
第一百五十五實施例
第一百五十六實施例
第一百五十七實施例
第一百五十八實施例
第一百五十九實施例
第一百六十實施例
第一百六十一實施例
第一百六十二實施例
第一百六十三實施例
第一百六十四實施例
第一百六十五實施例
第一百六十六實施例
第一百六十七實施例
第一百六十八實施例
第一百六十九實施例
第一百七十實施例
第一百七十一實施例
第一百七十二實施例
第一百七十三實施例
第一百七十四實施例
第一百七十五實施例
第一百七十六實施例
第一百七十七實施例
第一百七十八實施例
第一百七十九實施例
第一百八十實施例
第一百八十一實施例
第一百八十二實施例
第一百八十三實施例
第一百八十四實施例
第一百八十五實施例
第一百八十六實施例
第一百八十七實施例
第一百八十八實施例
第一百八十九實施例
第一百九十實施例
第一百九十一實施例
第一百九十二實施例
第一百九十三實施例
第一百九十四實施例
第一百九十五實施例
第一百九十六實施例
第一百九十七實施例
第一百九十八實施例
第一百九十九實施例
第二百實施例
第二百一實施例
第二百二實施例
第二百三實施例
第二百四實施例
第二百五實施例
第二百六實施例
第二百七實施例
第二百八實施例
第二百九實施例
第二百十實施例
第二百十一實施例
第二百十二實施例
第二百十三實施例
第二百十四實施例
第二百十五實施例
第二百十六實施例
第二百十七實施例
第二百十八實施例
第二百十九實施例
第二百二十實施例
第二百二十一實施例
第二百二十二實施例
第二百二十三實施例
第二百二十四實施例
第二百二十五實施例
第二百二十六實施例
第二百二十七實施例
第二百二十八實施例
第二百二十九實施例
第二百三十實施例
第二百三十一實施例
第二百三十二實施例
第二百三十三實施例
第二百三十四實施例
第二百三十五實施例
第二百三十六實施例
第二百三十七實施例
第二百三十八實施例
第二百三十九實施例
第二百四十實施例
第二百四十一實施例
第二百四十二實施例
第二百四十三實施例
第二百四十四實施例
第二百四十五實施例
第二百四十六實施例
第二百四十七實施例
第二百四十八實施例
第二百四十九實施例
第二百五十實施例
第二百五十一實施例
第二百五十二實施例
第二百五十三實施例
第二百五十四實施例
第二百五十五實施例
第二百五十六實施例
第二百五十七實施例
第二百五十八實施例
第二百五十九實施例
第二百六十實施例
第二百六十一實施例
第二百六十二實施例
第二百六十三實施例
第二百六十四實施例
第二百六十五實施例
第二百六十六實施例
第二百六十七實施例
第二百六十八實施例
第二百六十九實施例
第二百七十實施例
第二百七十一實施例
第二百七十二實施例
第二百七十三實施例
第二百七十四實施例
第二百七十五實施例
第二百七十六實施例
第二百七十七實施例
第二百七十八實施例
第二百七十九實施例
第二百八十實施例
第二百八十一實施例
第二百八十二實施例
第二百八十三實施例
第二百八十四實施例
第二百八十五實施例
第二百八十六實施例
第二百八十七實施例
第二百八十八實施例
第二百八十九實施例
第二百九十實施例
第二百九十一實施例
第二百九十二實施例
第二百九十三實施例
第二百九十四實施例
第二百九十五實施例
第二百九十六實施例
第二百九十七實施例
第二百九十八實施例
第二百九十九實施例
第三百實施例
第三百一實施例
第三百二實施例
第三百三實施例
第三百四實施例
第三百五實施例
第三百六實施例
第三百七實施例
第三百八實施例
第三百九實施例
第三百十實施例
第三百十一實施例
第三百十二實施例
第三百十三實施例
第三百十四實施例
第三百十五實施例
第三百十六實施例
第三百十七實施例
第三百十八實施例
第三百十九實施例
第三百二十實施例
第三百二十一實施例
第三百二十二實施例
第三百二十三實施例
第三百二十四實施例
第三百二十五實施例
第三百二十六實施例
第三百二十七實施例
第三百二十八實施例
第三百二十九實施例
第三百三十實施例
第三百三十一實施例
第三百三十二實施例
第三百三十三實施例
第三百三十四實施例
第三百三十五實施例
第三百三十六實施例
第三百三十七實施例
第三百三十八實施例
第三百三十九實施例
第三百四十實施例
第三百四十一實施例
第三百四十二實施例
第三百四十三實施例
第三百四十四實施例
第三百四十五實施例
第三百四十六實施例
第三百四十七實施例
第三百四十八實施例
第三百四十九實施例
第三百五十實施例
第三百五十一實施例
第三百五十二實施例
第三百五十三實施例
第三百五十四實施例
第三百五十五實施例
第三百五十六實施例
第三百五十七實施例
第三百五十八實施例
第三百五十九實施例
第三百六十實施例
第三百六十一實施例
第三百六十二實施例
第三百六十三實施例
第三百六十四實施例
第三百六十五實施例
第三百六十六實施例
第三百六十七實施例
第三百六十八實施例
第三百六十九實施例
第三百七十實施例
第三百七十一實施例
第三百七十二實施例
第三百七十三實施例
第三百七十四實施例
第三百七十五實施例
第三百七十六實施例
第三百七十七實施例
第三百七十八實施例
第三百七十九實施例
第三百八十實施例
第三百八十一實施例
第三百八十二實施例
第三百八十三實施例
第三百八十四實施例
第三百八十五實施例
第三百八十六實施例
第三百八十七實施例
第三百八十八實施例
第三百八十九實施例
第三百九十實施例
第三百九十一實施例
第三百九十二實施例
第三百九十三實施例
第三百九十四實施例
第三百九十五實施例
第三百九十六實施例
第三百九十七實施例
第三百九十八實施例
第三百九十九實施例
第四百實施例
第四百一實施例
第四百二實施例
第四百三實施例
第四百四實施例
第四百五實施例
第四百六實施例
第四百七實施例
第四百八實施例
第四百九實施例
第四百十實施例
第四百十一實施例
第四百十二實施例
第四百十三實施例
第四百十四實施例
第四百十五實施例
第四百十六實施例
第四百十七實施例
第四百十八實施例
第四百十九實施例
第四百二十實施例
第四百二十一實施例
第四百二十二實施例
第四百二十三實施例
第四百二十四實施例
第四百二十五實施例
第四百二十六實施例
第四百二十七實施例
第四百二十八實施例
第四百二十九實施例
第四百三十實施例
第四百三十一實施例
第四百三十二實施例
第四百三十三實施例
第四百三十四實施例
第四百三十五實施例
第四百三十六實施例
第四百三十七實施例
第四百三十八實施例
第四百三十九實施例
第四百四十實施例
第四百四十一實施例
第四百四十二實施例
第四百四十三實施例
第四百四十四實施例
第四百四十五實施例
第四百四十六實施例
第四百四十七實施例
第四百四十八實施例
第四百四十九實施例
第四百五十實施例
第四百五十一實施例
第四百五十二實施例
第四百五十三實施例
第四百五十四實施例
第四百五十五實施例
第四百五十六實施例
第四百五十七實施例
第四百五十八實施例
第四百五十九實施例
第四百六十實施例
第四百六十一實施例
第四百六十二實施例
第四百六十三實施例
第四百六十四實施例
第四百六十五實施例
第四百六十六實施例
第四百六十七實施例
第四百六十八實施例
第四百六十九實施例
第四百七十實施例
第四百七十一實施例
第四百七十二實施例
第四百七十三實施例
第四百七十四實施例
第四百七十五實施例
第四百七十六實施例
第四百七十七實施例
第四百七十八實施例
第四百七十九實施例
第四百八十實施例
第四百八十一實施例
第四百八十二實施例
第四百八十三實施例
第四百八十四實施例
第四百八十五實施例
第四百八十六實施例
第四百八十七實施例
第四百八十八實施例
第四百八十九實施例
第四百九十實施例
第四百九十一實施例
第四百九十二實施例
第四百九十三實施例
第四百九十四實施例
第四百九十五實施例
第四百九十六實施例
第四百九十七實施例
第四百九十八實施例
第四百九十九實施例
第五百實施例
第五百一實施例
第五百二實施例
第五百三實施例
第五百四實施例
第五百五實施例
第五百六實施例
第五百七實施例
第五百八實施例
第五百九實施例
第五百十實施例
第五百十一實施例
第五百十二實施例
第五百十三實施例
第五百十四實施例
第五百十五實施例
第五百十六實施例
第五百十七實施例
第五百十八實施例
第五百十九實施例
第五百二十實施例
第五百二十一實施例
第五百二十二實施例
第五百二十三實施例
第五百二十四實施例
第五百二十五實施例
第五百二十六實施例
第五百二十七實施例
第五百二十八實施例
第五百二十九實施例
第五百三十實施例
第五百三十一實施例
第五百三十二實施例
第五百三十三實施例
第五百三十四實施例
第五百三十五實施例
第五百三十六實施例
第五百三十七實施例
第五百三十八實施例
第五百三十九實施例
第五百四十實施例
第五百四十一實施例
第五百四十二實施例
第五百四十三實施例
第五百四十四實施例
第五百四十五實施例
第五百四十六實施例
第五百四十七實施例
第五百四十八實施例
第五百四十九實施例
第五百五十實施例
第五百五十一實施例
第五百五十二實施例
第五百五十三實施例
第五百五十四實施例
第五百五十五實施例
第五百五十六實施例
第五百五十七實施例
第五百五十八實施例
第五百五十九實施例
第五百六十實施例
第五百六十一實施例
第五百六十二實施例
第五百六十三實施例
第五百六十四實施例
第五百六十五實施例
第五百六十六實施例
第五百六十七實施例
第五百六十八實施例
第五百六十九實施例
第五百七十實施例
第五百七十一實施例
第五百七十二實施例
第五百七十三實施例
第五百七十四實施例
第五百七十五實施例
第五百七十六實施例
第五百七十七實施例
第五百七十八實施例
第五百七十九實施例
第五百八十實施例
第五百八十一實施例
第五百八十二實施例
第五百八十三實施例
第五百八十四實施例
第五百八十五實施例
第五百八十六實施例
第五百八十七實施例
第五百八十八實施例
第五百八十九實施例
第五百九十實施例
第五百九十一實施例
第五百九十二實施例
第五百九十三實施例
第五百九十四實施例
第五百九十五實施例
第五百九十六實施例
第五百九十七實施例
第五百九十八實施例
第五百九十九實施例
第六百實施例
第六百一實施例
第六百二實施例
第六百三實施例
第六百四實施例
第六百五實施例
第六百六實施例
第六百七實施例
第六百八實施例
第六百九實施例
第六百十實施例
第六百十一實施例
第六百十二實施例
第六百十三實施例
第六百十四實施例
第六百十五實施例
第六百十六實施例
第六百十七實施例
第六百十八實施例
第六百十九實施例
第六百二十實施例
第六百二十一實施例
第六百二十二實施例
第六百二十三實施例
第六百二十四實施例
第六百二十五實施例
第六百二十六實施例
第六百二十七實施例
第六百二十八實施例
第六百二十九實施例
第六百三十實施例
第六百三十一實施例
第六百三十二實施例
第六百三十三實施例
第六百三十四實施例
第六百三十五實施例
第六百三十六實施例
第六百三十七實施例
第六百三十八實施例
第六百三十九實施例
第六百四十實施例
第六百四十一實施例
第六百四十二實施例
第六百四十三實施例
第六百四十四實施例
第六百四十五實施例
第六百四十六實施例
第六百四十七實施例
第六百四十八實施例
第六百四十九實施例
第六百五十實施例
第六百五十一實施例
第六百五十二實施例
第六百五十三實施例
第六百五十四實施例
第六百五十五實施例
第六百五十六實施例
第六百五十七實施例
第六百五十八實施例
第六百五十九實施例
第六百六十實施例
第六百六十一實施例
第六百六十二實施例
第六百六十三實施例
第六百六十四實施例
第六百六十五實施例
第六百六十六實施例
第六百六十七實施例
第六百六十八實施例
第六百六十九實施例
第六百七十實施例
第六百七十一實施例
第六百七十二實施例
第六百七十三實施例
第六百七十四實施例
第六百七十五實施例
第六百七十六實施例
第六百七十七實施例
第六百七十八實施例
第六百七十九實施例
第六百八十實施例
第六百八十一實施例
第六百八十二實施例
第六百八十三實施例
第六百八十四實施例
第六百八十五實施例
第六百八十六實施例
第六百八十七實施例
第六百八十八實施例
第六百八十九實施例
第六百九十實施例
第六百九十一實施例
第六百九十二實施例
第六百九十三實施例
第六百九十四實施例
第六百九十五實施例
第六百九十六實施例
第六百九十七實施例
第六百九十八實施例
第六百九十九實施例
第七百實施例
第七百一實施例
第七百二實施例
第七百三實施例
第七百四實施例
第七百五實施例
第七百六實施例
第七百七實施例
第七百八實施例
第七百九實施例
第七百十實施例
第七百十一實施例
第七百十二實施例
第七百十三實施例
第七百十四實施例
第七百十五實施例
第七百十六實施例
第七百十七實施例
第七百十八實施例
第七百十九實施例
第七百二十實施例
第七百二十一實施例
第七百二十二實施例
第七百二十三實施例
第七百二十四實施例
第七百二十五實施例
第七百二十六實施例
第七百二十七實施例
第七百二十八實施例
第七百二十九實施例
第七百三十實施例
第七百三十一實施例
第七百三十二實施例
第七百三十三實施例
第七百三十四實施例
第七百三十五實施例
第七百三十六實施例
第七百三十七實施例
第七百三十八實施例
第七百三十九實施例
第七百四十實施例
第七百四十一實施例
第七百四十二實施例
第七百四十三實施例
第七百四十四實施例
第七百四十五實施例
第七百四十六實施例
第七百四十七實施例
第七百四十八實施例
第七百四十九實施例
第七百五十實施例
第七百五十一實施例
第七百五十二實施例
第七百五十三實施例
第七百五十四實施例
第七百五十五實施例
第七百五十六實施例
第七百五十七實施例
第七百五十八實施例
第七百五十九實施例
第七百六十實施例
第七百六十一實施例
第七百六十二實施例
第七百六十三實施例
第七百六十四實施例
第七百六十五實施例
第七百六十六實施例
第七百六十七實施例
第七百六十八實施例
第七百六十九實施例
第七百七十實施例
第七百七十一實施例
第七百七十二實施例
第七百七十三實施例
第七百七十四實施例
第七百七十五實施例
第七百七十六實施例
第七百七十七實施例
第七百七十八實施例
第七百七十九實施例
第七百八十實施例
第七百八十一實施例
第七百八十二實施例
第七百八十三實施例
第七百八十四實施例
第七百八十五實施例
第七百八十六實施例
第七百八十七實施例
第七百八十八實施例
第七百八十九實施例
第七百九十實施例
第七百九十一實施例
第七百九十二實施例
第七百九十三實施例
第七百九十四實施例
第七百九十五實施例
第七百九十六實施例
第七百九十七實施例
第七百九十八實施例
第七百九十九實施例
第八百實施例
第八百一實施例
第八百二實施例
第八百三實施例
第八百四實施例
第八百五實施例
第八百六實施例
第八百七實施例
第八百八實施例
第八百九實施例
第八百十實施例
第八百十一實施例
第八百十二實施例
第八百十三實施例
第八百十四實施例
第八百十五實施例
第八百十六實施例
第八百十七實施例
第八百十八實施例
第八百十九實施例
第八百二十實施例
第八百二十一實施例
第八百二十二實施例
第八百二十三實施例
第八百二十四實施例
第八百二十五實施例
第八百二十六實施例
第八百二十七實施例
第八百二十八實施例
第八百二十九實施例
第八百三十實施例
第八百三十一實施例
第八百三十二實施例
第八百三十三實施例
第八百三十四實施例
第八百三十五實施例
第八百三十六實施例
第八百三十七實施例
第八百三十八實施例
第八百三十九實施例
第八百四十實施例
第八百四十一實施例
第八百四十二實施例
第八百四十三實施例
第八百四十四實施例
第八百四十五實施例
第八百四十六實施例
第八百四十七實施例
第八百四十八實施例
第八百四十九實施例
第八百五十實施例
第八百五十一實施例
第八百五十二實施例
第八百五十三實施例
第八百五十四實施例
第八百五十五實施例
第八百五十六實施例
第八百五十七實施例
第八百五十八實施例
第八百五十九實施例
第八百六十實施例
第八百六十一實施例
第八百六十二實施例
第八百六十三實施例
第八百六十四實施例
第八百六十五實施例
第八百六十六實施例
第八百六十七實施例
第八百六十八實施例
第八百六十九實施例
第八百七十實施例
第八百七十一實施例
第八百七十二實施例
第八百七十三實施例
第八百七十四實施例
第八百七十五實施例
第八百七十六實施例
第八百七十七實施例
第八百七十八實施例
第八百七十九實施例
第八百八十實施例
第八百八十一實施例
第八百八十二實施例
第八百八十三實施例
第八百八十四實施例
第八百八十五實施例
第八百八十六實施例
第八百八十七實施例
第八百八十八實施例
第八百八十九實施例
第八百九十實施例
第八百九十一實施例
第八百九十二實施例
第八百九十三實施例
第八百九十四實施例
第八百九十五實施例
第八百九十六實施例
第八百九十七實施例
第八百九十八實施例
第八百九十九實施例
第九百實施例
第九百一實施例
第九百二實施例
第九百三實施例
第九百四實施例
第九百五實施例
第九百六實施例
第九百七實施例
第九百八實施例
第九百九實施例
第九百十實施例
第九百十一實施例
第九百十二實施例
第九百十三實施例
第九百十四實施例
第九百十五實施例
第九百十六實施例
第九百十七實施例
第九百十八實施例
第九百十九實施例
第九百二十實施例
第九百二十一實施例
第九百二十二實施例
第九百二十三實施例
第九百二十四實施例
第九百二十五實施例
第九百二十六實施例
第九百二十七實施例
第九百二十八實施例
第九百二十九實施例
第九百三十實施例
第九百三十一實施例
第九百三十二實施例
第九百三十三實施例
第九百三十四實施例
第九百三十五實施例
第九百三十六實施例
第九百三十七實施例
第九百三十八實施例
第九百三十九實施例
第九百四十實施例
第九百四十一實施例
第九百四十二實施例
第九百四十三實施例
第九百四十四實施例
第九百四十五實施例
第九百四十六實施例
第九百四十七實施例
第九百四十八實施例
第九百四十九實施例
第九百五十實施例
第九百五十一實施例
第九百五十二實施例
第九百五十三實施例
第九百五十四實施例
第九百五十五實施例
第九百五十六實施例
第九百五十七實施例
第九百五十八實施例
第九百五十九實施例
第九百六十實施例
第九百六十一實施例
第九百六十二實施例
第九百六十三實施例
第九百六十四實施例
第九百六十五實施例
第九百六十六實施例
第九百六十七實施例
第九百六十八實施例
第九百六十九實施例
第九百七十實施例
第九百七十一實施例
第九百七十二實施例
第九百七十三實施例
第九百七十四實施例
第九百七十五實施例
第九百七十六實施例
第九百七十七實施例
第九百七十八實施例
第九百七十九實施例
第九百八十實施例
第九百八十一實施例
第九百八十二實施例
第九百八十三實施例
第九百八十四實施例
第九百八十五實施例
第九百八十六實施例
第九百八十七實施例
第九百八十八實施例
第九百八十九實施例
第九百九十實施例
第九百九十一實施例
第九百九十二實施例
第九百九十三實施例
第九百九十四實施例
第九百九十五實施例
第九百九十六實施例
第九百九十七實施例
第九百九十八實施例
第九百九十九實施例
第一千實施例
第一千一實施例
第一千二實施例
第一千三實施例
第一千四實施例
第一千五實施例
第一千六實施例
第一千七實施例
第一千八實施例
第一千九實施例
第一千十實施例
第一千十一實施例
第一千十二實施例
第一千十三實施例
第一千十四實施例
第一千十五實施例
第一千十六實施例
第一千十七實施例
第一千十八實施例
第一千十九實施例
第一千二十實施例
第一千二十一實施例
第一千二十二實施例
第一千二十三實施例
第一千二十四實施例
第一千二十五實施例
第一千二十六實施例
第一千二十七實施例
第一千二十八實施例
第一千二十九實施例
第一千三十實施例
第一千三十一實施例
第一千三十二實施例
第一千三十三實施例
第一千三十四實施例
第一千三十五實施例
第一千三十六實施例
第一千三十七實施例
第一千三十八實施例
第一千三十九實施例
第一千四十實施例
第一千四十一實施例
第一千四十二實施例
第一千四十三實施例
第一千四十四實施例
第一千四十五實施例
第一千四十六實施例
第一千四十七實施例
第一千四十八實施例
第一千四十九實施例
第一千五十實施例
第一千五十一實施例
第一千五十二實施例
第一千五十三實施例
第一千五十四實施例
第一千五十五實施例
第一千五十六實施例
第一千五十七實施例
第一千五十八實施例
第一千五十九實施例
第一千六十實施例
第一千六十一實施例
第一千六十二實施例
第一千六十三實施例
第一千六十四實施例
第一千六十五實施例
第一千六十六實施例
第一千六十七實施例
第一千六十八實施例
第一千六十九實施例
第一千七十實施例
第一千七十一實施例
第一千七十二實施例
第一千七十三實施例
第一千七十四實施例
第一千七十五實施例
第一千七十六實施例
第一千七十七實施例
第一千七十八實施例
第一千七十九實施例
第一千八十實施例
第一千八十一實施例
第一千八十二實施例
第一千八十三實施例
第一千八十四實施例
第一千八十五實施例
第一千八十六實施例
第一千八十七實施例
第一千八十八實施例
第一千八十九實施例
第一千九十實施例
第一千九十一實施例
第一千九十二實施例
第一千九十三實施例
第一千九十四實施例
第一千九十五實施例
第一千九十六實施例
第一千九十七實施例
第一千九十八實施例
第一千九十九實施例
第一千一百實施例
第一千一百一實施例
第一千一百二實施例
第一千一百三實施例
第一千一百四實施例
第一千一百五實施例
第一千一百六實施例
第一千一百七實施例
第一千一百八實施例
第一千一百九實施例
第一千一百十實施例
第一千一百十一實施例
第一千一百十二實施例
第一千一百十三實施例
第一千一百十四實施例
第一千一百十五實施例
第一千一百十六實施例
第一千一百十七實施例
第一千一百十八實施例
第一千一百十九實施例
第一千一百二十實施例
第一千一百二十一實施例
第一千一百二十二實施例
第一千一百二十三實施例
第一千一百二十四實施例
第一千一百二十五實施例
第一千一百二十六實施例
第一千一百二十七實施例
第一千一百二十八實施例
第一千一百二十九實施例
第一千一百三十實施例
第一千一百三十一實施例
第一千一百三十二實施例
第一千一百三十三實施例
第一千一百三十四實施例
第一千一百三十五實施例
第一千一百三十六實施例
第一千一百三十七實施例
第一千一百三十八實施例
第一千一百三十九實施例
第一千一百四十實施例
第一千一百四十一實施例
第一千一百四十二實施例
第一千一百四十三實施例
第一千一百四十四實施例
第一千一百四十五實施例
第一千一百四十六實施例
第一千一百四十七實施例
第一千一百四十八實施例
第一千一百四十九實施例
第一千一百五十實施例
第一千一百五十一實施例
第一千一百五十二實施例
第一千一百五十三實施例
第一千一百五十四實施例
第一千一百五十五實施例
第一千一百五十六實施例
第一千一百五十七實施例
第一千一百五十八實施例
第一千一百五十九實施例
第一千一百六十實施例
第一千一百六十一實施例
第一千一百六十二實施例
第一千一百六十三實施例
第一千一百六十四實施例
第一千一百六十五實施例
第一千一百六十六實施例
第一千一百六十七實施例
第一千一百六十八實施例
第一千一百六十九實施例
第一千一百七十實施例
第一千一百七十一實施例
第一千一百七十二實施例
第一千一百七十三實施例
第一千一百七十四實施例
第一千一百七十五實施例
第一千一百七十六實施例
第一千一百七十七實施例
第一千一百七十八實施例
第一千一百七十九實施例
第一千一百八十實施例
第一千一百八十一實施例
第一千一百八十二實施例
第一千一百八十三實施例
第一千一百八十四實施例
第一千一百八十五實施例
第一千一百八十六實施例
第一千一百八十七實施例
第一千一百八十八實施例
第一千一百八十九實施例
第一千一百九十實施例
第一千一百九十一實施例
第一千一百九十二實施例
第一千一百九十三實施例
第一千一百九十四實施例
第一千一百九十五實施例
第一千一百九十六實施例
第一千一百九十七實施例
第一千一百九十八實施例
第一千一百九十九實施例
第一千二百實施例
第一千二百一實施例
第一千二百二實施例
第一千二百三實施例
第一千二百四實施例
第一千二百五實施例
第一千二百六實施例
第一千二百七實施例
第一千二百八實施例
第一千二百九實施例
第一千二百十實施例
第一千二百十一實施例
第一千二百十二實施例
第一千二百十三實施例
第一千二百十四實施例
第一千二百十五實施例
第一千二百十六實施例
第一千二百十七實施例
第一千二百十八實施例
第一千二百十九實施例
第一千二百二十實施例
第一千二百二十一實施例
第一千二百二十二實施例
第一千二百二十三實施例
第一千二百二十四實施例
第一千二百二十五實施例
第一千二百二十六實施例
第一千二百二十七實施例
第一千二百二十八實施例
第一千二百二十九實施例
第一千二百三十實施例
第一千二百三十一實施例
第一千二百三十二實施例
第一千二百三十三實施例
第一千二百三十四實施例
第一千二百三十五實施例
第一千二百三十六實施例
第一千二百三十七實施例
第一千二百三十八實施例
第一千二百三十九實施例
第一千二百四十實施例
第一千二百四十一實施例
第一千二百四十二實施例
第一千二百四十三實施例
第一千二百四十四實施例
第一千二百四十五實施例
第一千二百四十六實施例
第一千二百四十七實施例
第一千二百四十八實施例
第一千二百四十九實施例
第一千二百五十實施例
第一千二百五十一實施例
第一千二百五十二實施例
第一千二百五十三實施例
第一千二百五十四實施例
第一千二百五十五實施例
第一千二百五十六實施例
第一千二百五十七實施例
第一千二百五十八實施例
第一千二百五十九實施例
第一千二百六十實施例
第一千二百六十一實施例
第一千二百六十二實施例
第一千二百六十三實施例
第一千二百六十四實施例
第一千二百六十五實施例
第一千二百六十六實施例
第一千二百六十七實施例
第一千二百六十八實施例
第一千二百六十九實施例
第一千二百七十實施例
第一千二百七十一實施例
第一千二百七十二實施例
第一千二百七十三實施例
第一千二百七十四實施例
第一千二百七十五實施例
第一千二百七十六實施例
第一千二百七十七實施例
第一千二百七十八實施例
第一千二百七十九實施例
第一千二百八十實施例
第一千二百八十一實施例
第一千二百八十二實施例
第一千二百八十三實施例
第一千二百八十四實施例
第一千二百八十五實施例
第一千二百八十六實施例
第一千二百八十七實施例
第一千二百八十八實施例
第一千二百八十九實施例
第一千二百九十實施例
第一千二百九十一實施例
第一千二百九十二實施例
第一千二百九十三實施例
第一千二百九十四實施例
第一千二百九十五實施例
第一千二百九十六實施例
第一千二百九十七實施例
第一千二百九十八實施例
第一千二百九十九實施例
第一千三百實施例
第一千三百一實施例
第一千三百二實施例
第一千三百三實施例
第一千三百四實施例
第一千三百五實施例
第一千三百六實施例
第一千三百七實施例
第一千三百八實施例
第一千三百九實施例
第一千三百十實施例
第一千三百十一實施例
第一千三百十二實施例
第一千三百十三實施例
第一千三百十四實施例
第一千三百十五實施例
第一千三百十六實施例
第一千三百十七實施例
第一千三百十八實施例
第一千三百十九實施例
第一千三百二十實施例
第一千三百二十一實施例
第一千三百二十二實施例
第一千三百二十三實施例
第一千三百二十四實施例
第一千三百二十五實施例
第一千三百二十六實施例
第一千三百二十七實施例
第一千三百二十八實施例
第一千三百二十九實施例
第一千三百三十實施例
第一千三百三十一實施例
第一千三百三十二實施例
第一千三百三十三實施例
第一千三百三十四實施例
第一千三百三十五實施例
第一千三百三十六實施例
第一千三百三十七實施例
第一千三百三十八實施例
第一千三百三十九實施例
第一千三百四十實施例
第一千三百四十一實施例
第一千三百四十二實施例
第一千三百四十三實施例
第一千三百四十四實施例
第一千三百四十五實施例
第一千三百四十六實施例
第一千三百四十七實施例
第一千三百四十八實施例
第一千三百四十九實施例
第一千三百五十實施例
第一千三百五十一實施例
第一千三百五十二實施例
第一千三百五十三實施例
第一千三百五十四實施例
第一千三百五十五實施例
第一千三百五十六實施例
第一千三百五十七實施例
第一千三百五十八實施例
第一千三百五十九實施例
第一千三百六十實施例
第一千三百六十一實施例
第一千三百六十二實施例
第一千三百六十三實施例
第一千三百六十四實施例
第一千三百六十五實施例
第一千三百六十六實施例
第一千三百六十七實施例
第一千三百六十八實施例
第一千三百六十九實施例
第一千三百七十實施例
第一千三百七十一實施例
第一千三百七十二實施例
第一千三百七十三實施例
第一千三百七十四實施例
第一千三百七十五實施例
第一千三百七十六實施例
第一千三百七十七實施例
第一千三百七十八實施例
第一千三百七十九實施例
第一千三百八十實施例
第一千三百八十一實施例
第一千三百八十二實施例
第一千三百八十三實施例
第一千三百八十四實施例
第一千三百八十五實施例
第一千三百八十六實施例
第一千三百八十七實施例
第一千三百八十八實施例
第一千三百八十九實施例
第一千三百九十實施例
第一千三百九十一實施例
第一千三百九十二實施例
第一千三百九十三實施例
第一千三百九十四實施例
第一千三百九十五實施例
第一千三百九十六實施例
第一千三百九十七實施例
第一千三百九十八實施例
第一千三百九十九實施例
第一千四百實施例
第一千四百一實施例
第一千四百二實施例
第一千四百三實施例
第一千四百四實施例
第一千四百五實施例
第一千四百六實施例
第一千四百七實施例
第一千四百八實施例
第一千四百九實施例
第一千四百十實施例
第一千四百十一實施例
第一千四百十二實施例
第一千四百十三實施例
第一千四百十四實施例
第一千四百十五實施例
第一千四百十六實施例
第一千四百十七實施例
第一千四百十八實施例
第一千四百十九實施例
第一千四百二十實施例
第一千四百二十一實施例
第一千四百二十二實施例
第一千四百二十三實施例
第一千四百二十四實施例
第一千四百二十五實施例
第一千四百二十六實施例
第一千四百二十七實施例
第一千四百二十八實施例
第一千四百二十九實施例
第一千四百三十實施例
第一千四百三十一實施例
第一千四百三十二實施例
第一千四百三十三實施例
第一千四百三十四實施例
第一千四百三十五實施例
第一千四百三十六實施例
第一千四百三十七實施例
第一千四百三十八實施例
第一千四百三十九實施例
第一千四百四十實施例
第一千四百四十一實施例
第一千四百四十二實施例
第一千四百四十三實施例
第一千四百四十四實施例
第一千四百四十五實施例
第一千四百四十六實施例
第一千四百四十七實施例
第一千四百四十八實施例
第一千四百四十九實施例
第一千四百五十實施例
第一千四百五十一實施例
第一千四百五十二實施例
第一千四百五十三實施例
第一千四百五十四實施例
第一千四百五十五實施例
第一千四百五十六實施例
第一千四百五十七實施例
第一千四百五十八實施例
第一千四百五十九實施例
第一千四百六十實施例
第一千四百六十一實施例
第一千四百六十二實施例
第一千四百六十三實施例
第一千四百六十四實施例
第一千四百六十五實施例
第一千四百六十六實施例
第一千四百六十七實施例
第一千四百六十八實施例
第一千四百六十九實施例
第一千四百七十實施例
第一千四百七十一實施例
第一千四百七十二實施例
第一千四百七十三實施例
第一千四百七十四實施例
第一千四百七十五實施例
第一千四百七十六實施例
第一千四百七十七實施例
第一千四百七十八實施例
第一千四百七十九實施例
第一千四百八十實施例
第一千四百八十一實施例
第一千四百八十二實施例
第一千四百八十三實施例
第一千四百八十四實施例
第一千四百八十五實施例
第一千四百八十六實施例
第一千四百八十七實施例
第一千四百八十八實施例
第一千四百八十九實施例
第一千四百九十實施例
第一千四百九十一實施例
第一千四百九十二實施例
第一千四百九十三實施例
第一千四百九十四實施例
第一千四百九十五實施例
第一千四百九十六實施例
第一千四百九十七實施例
第一千四百九十八實施例
第一千四百九十九實施例
第一千五百實施例
第一千五百一實施例
第一千五百二實施例
第一千五百三實施例
第一千五百四實施例
第一千五百五實施例
第一千五百六實施例
第一千五百七實施例
第一千五百八實施例
第一千五百九實施例
第一千五百十實施例
第一千五百十一實施例
第一千五百十二實施例
第一千五百十三實施例
第一千五百十四實施例
第一千五百十五實施例
第一千五百十六實施例
第一千五百十七實施例
第一千五百十八實施例
第一千五百十九實施例
第一千五百二十實施例
第一千五百二十一實施例
第一千五百二十二實施例
第一千五百二十三實施例
第一千五百二十四實施例
第一千五百二十五實施例
第一千五百二十六實施例
第一千五百二十七實施例
第一千五百二十八實施例
第一千五百二十九實施例
第一千五百三十實施例
第一千五百三十一實施例
第一千五百三十二實施例
第一千五百三十三實施例
第一千五百三十四實施例
第一千五百三十五實施例
第一千五百三十六實施例
第一千五百三十七實施例
第一千五百三十八實施例
第一千五百三十九實施例
第一千五百四十實施例
第一千五百四十一實施例
第一千五百四十二實施例
第一千五百四十三實施例
第一千五百四十四實施例
第一千五百四十五實施例
第一千五百四十六實施例
第一千五百四十七實施例
第一千五百四十八實施例
第一千五百四十九實施例
第一千五百五十實施例
第一千五百五十一實施例
第一千五百五十二實施例
第一千五百五十三實施例
第一千五百五十四實施例
第一千五百五十五實施例
第一千五百五十六實施例
第一千五百五十七實施例
第一千五百五十八實施例
第一千五百五十九實施例
第一千五百六十實施例
第一千五百六十一實施例
第一千五百六十二實施例
第一千五百六十三實施例
第一千五百六十四實施例
第一千五百六十五實施例
第一千五百六十六實施例
第一千五百六十七實施例
第一千五百六十八實施例
第一千五百六十九實施例
第一千五百七十實施例
第一千五百七十一實施例
第一千五百七十二實施例
第一千五百七十三實施例
第一千五百七十四實施例
第一千五百七十五實施例
第一千五百七十六實施例
第一千五百七十七實施例
第一千五百七十八實施例
第一千五百七十九實施例
第一千五百八十實施例
第一千五百八十一實施例
第一千五百八十二

Body
Body
Body

$\mathrm{CH_3}$
$\mathrm{CH_2}$
$\mathrm{CH_2}$
$\mathrm{CH_2}$
$\mathrm{CH_2}$
$\mathrm{CH_2}$
$\mathrm{CH_3}$

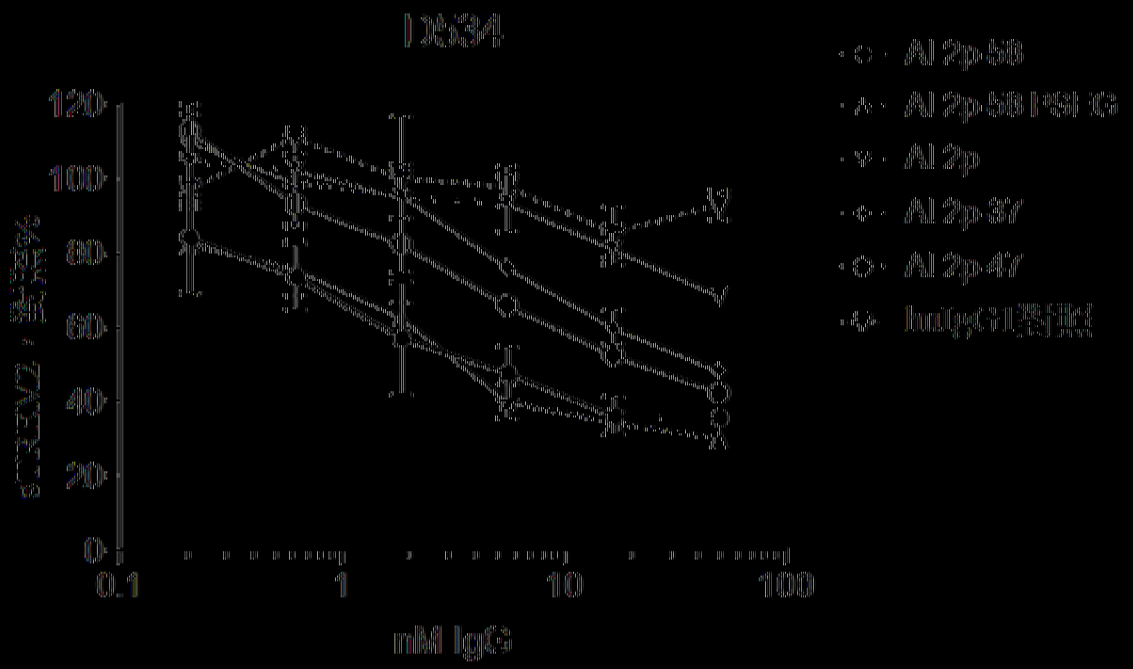
3A

圖3

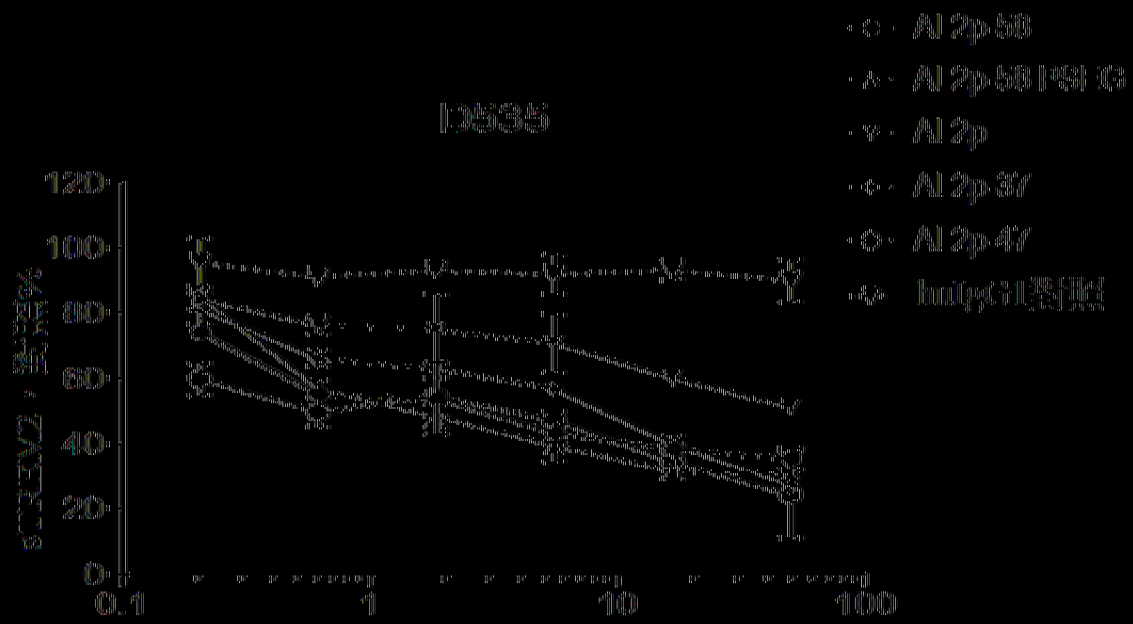
圖 7
30m
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
30
33
36
39
42
45
48
51
54
57
60
63
66
69
72
75
78
81
84
87
90
93
96
99
102
105
108
111
114
117
120
123
126
129
132
135
138
141
144
147
150
153
156
159
162
165
168
171
174
177
180
183
186
189
192
195
198
201
204
207
210
213
216
219
222
225
228
231
234
237
240
243
246
249
252
255
258
261
264
267
270
273
276
279
282
285
288
291
294
297
300
303
306
309
312
315
318
321
324
327
330
333
336
339
342
345
348
351
354
357
360

A1型
A2型
A3型
A4型
A5型
A6型
無效
0
400
800
1200
1600
2000
Ap (kgf/cm²)
(公斤/平方公分)
(7.4A)

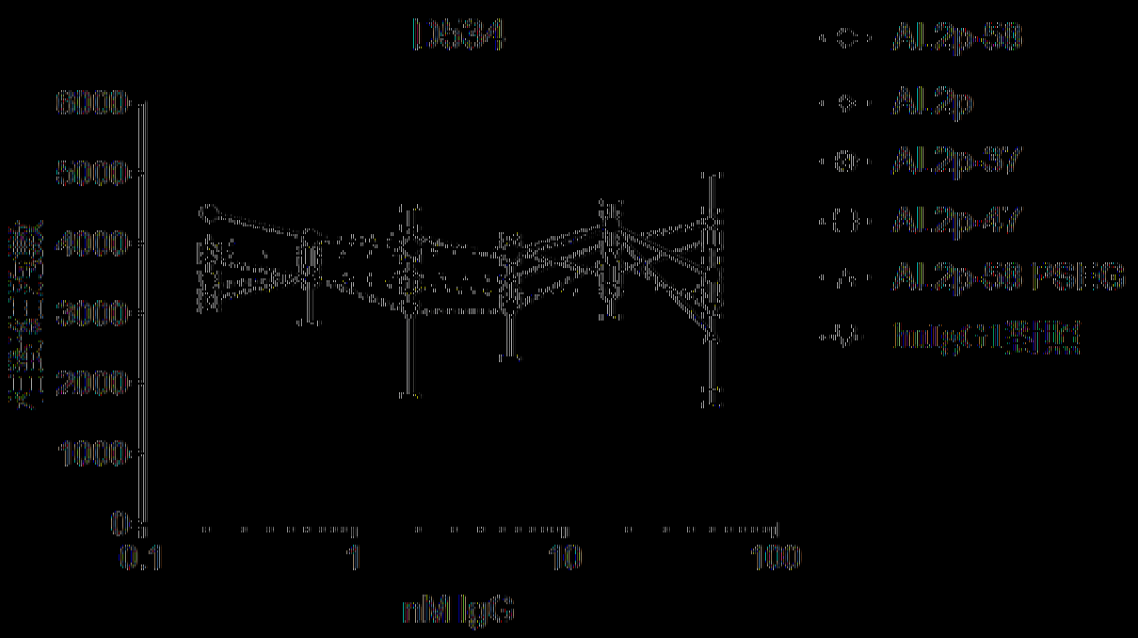
第一實施例
第二實施例
第三實施例
第四實施例
第五實施例
第六實施例
第七實施例
第八實施例
第九實施例
第十實施例
第十一實施例
第十二實施例
第十三實施例
第十四實施例
第十五實施例
第十六實施例
第十七實施例
第十八實施例
第十九實施例
第二十實施例
第二十一實施例
第二十二實施例
第二十三實施例
第二十四實施例
第二十五實施例
第二十六實施例
第二十七實施例
第二十八實施例
第二十九實施例
第三十實施例
第三十一實施例
第三十二實施例
第三十三實施例
第三十四實施例
第三十五實施例
第三十六實施例
第三十七實施例
第三十八實施例
第三十九實施例
第四十實施例
第四十一實施例
第四十二實施例
第四十三實施例
第四十四實施例
第四十五實施例
第四十六實施例
第四十七實施例
第四十八實施例
第四十九實施例
第五十實施例
第五十一實施例
第五十二實施例
第五十三實施例
第五十四實施例
第五十五實施例
第五十六實施例
第五十七實施例
第五十八實施例
第五十九實施例
第六十實施例
第六十一實施例
第六十二實施例
第六十三實施例
第六十四實施例
第六十五實施例
第六十六實施例
第六十七實施例
第六十八實施例
第六十九實施例
第七十實施例
第七十一實施例
第七十二實施例
第七十三實施例
第七十四實施例
第七十五實施例
第七十六實施例
第七十七實施例
第七十八實施例
第七十九實施例
第八十實施例
第八十一實施例
第八十二實施例
第八十三實施例
第八十四實施例
第八十五實施例
第八十六實施例
第八十七實施例
第八十八實施例
第八十九實施例
第九十實施例
第九十一實施例
第九十二實施例
第九十三實施例
第九十四實施例
第九十五實施例
第九十六實施例
第九十七實施例
第九十八實施例
第九十九實施例
第一百實施例
第一百一實施例
第一百二實施例
第一百三實施例
第一百四實施例
第一百五實施例
第一百六實施例
第一百七實施例
第一百八實施例
第一百九實施例
第一百十實施例
第一百十一實施例
第一百十二實施例
第一百十三實施例
第一百十四實施例
第一百十五實施例
第一百十六實施例
第一百十七實施例
第一百十八實施例
第一百十九實施例
第一百二十實施例
第一百二十一實施例
第一百二十二實施例
第一百二十三實施例
第一百二十四實施例
第一百二十五實施例
第一百二十六實施例
第一百二十七實施例
第一百二十八實施例
第一百二十九實施例
第一百三十實施例
第一百三十一實施例
第一百三十二實施例
第一百三十三實施例
第一百三十四實施例
第一百三十五實施例
第一百三十六實施例
第一百三十七實施例
第一百三十八實施例
第一百三十九實施例
第一百四十實施例
第一百四十一實施例
第一百四十二實施例
第一百四十三實施例
第一百四十四實施例
第一百四十五實施例
第一百四十六實施例
第一百四十七實施例
第一百四十八實施例
第一百四十九實施例
第一百五十實施例
第一百五十一實施例
第一百五十二實施例
第一百五十三實施例
第一百五十四實施例
第一百五十五實施例
第一百五十六實施例
第一百五十七實施例
第一百五十八實施例
第一百五十九實施例
第一百六十實施例
第一百六十一實施例
第一百六十二實施例
第一百六十三實施例
第一百六十四實施例
第一百六十五實施例
第一百六十六實施例
第一百六十七實施例
第一百六十八實施例
第一百六十九實施例
第一百七十實施例
第一百七十一實施例
第一百七十二實施例
第一百七十三實施例
第一百七十四實施例
第一百七十五實施例
第一百七十六實施例
第一百七十七實施例
第一百七十八實施例
第一百七十九實施例
第一百八十實施例
第一百八十一實施例
第一百八十二實施例
第一百八十三實施例
第一百八十四實施例
第一百八十五實施例
第一百八十六實施例
第一百八十七實施例
第一百八十八實施例
第一百八十九實施例
第一百九十實施例
第一百九十一實施例
第一百九十二實施例
第一百九十三實施例
第一百九十四實施例
第一百九十五實施例
第一百九十六實施例
第一百九十七實施例
第一百九十八實施例
第一百九十九實施例
第二百實施例
第二百一實施例
第二百二實施例
第二百三實施例
第二百四實施例
第二百五實施例
第二百六實施例
第二百七實施例
第二百八實施例
第二百九實施例
第二百十實施例
第二百十一實施例
第二百十二實施例
第二百十三實施例
第二百十四實施例
第二百十五實施例
第二百十六實施例
第二百十七實施例
第二百十八實施例
第二百十九實施例
第二百二十實施例
第二百二十一實施例
第二百二十二實施例
第二百二十三實施例
第二百二十四實施例
第二百二十五實施例
第二百二十六實施例
第二百二十七實施例
第二百二十八實施例
第二百二十九實施例
第二百三十實施例
第二百三十一實施例
第二百三十二實施例
第二百三十三實施例
第二百三十四實施例
第二百三十五實施例
第二百三十六實施例
第二百三十七實施例
第二百三十八實施例
第二百三十九實施例
第二百四十實施例
第二百四十一實施例
第二百四十二實施例
第二百四十三實施例
第二百四十四實施例
第二百四十五實施例
第二百四十六實施例
第二百四十七實施例
第二百四十八實施例
第二百四十九實施例
第二百五十實施例
第二百五十一實施例
第二百五十二實施例
第二百五十三實施例
第二百五十四實施例
第二百五十五實施例
第二百五十六實施例
第二百五十七實施例
第二百五十八實施例
第二百五十九實施例
第二百六十實施例
第二百六十一實施例
第二百六十二實施例
第二百六十三實施例
第二百六十四實施例
第二百六十五實施例
第二百六十六實施例
第二百六十七實施例
第二百六十八實施例
第二百六十九實施例
第二百七十實施例
第二百七十一實施例
第二百七十二實施例
第二百七十三實施例
第二百七十四實施例
第二百七十五實施例
第二百七十六實施例
第二百七十七實施例
第二百七十八實施例
第二百七十九實施例
第二百八十實施例
第二百八十一實施例
第二百八十二實施例
第二百八十三實施例
第二百八十四實施例
第二百八十五實施例
第二百八十六實施例
第二百八十七實施例
第二百八十八實施例
第二百八十九實施例
第二百九十實施例
第二百九十一實施例
第二百九十二實施例
第二百九十三實施例
第二百九十四實施例
第二百九十五實施例
第二百九十六實施例
第二百九十七實施例
第二百九十八實施例
第二百九十九實施例
第三百實施例
第三百一實施例
第三百二實施例
第三百三實施例
第三百四實施例
第三百五實施例
第三百六實施例
第三百七實施例
第三百八實施例
第三百九實施例
第三百十實施例
第三百十一實施例
第三百十二實施例
第三百十三實施例
第三百十四實施例
第三百十五實施例
第三百十六實施例
第三百十七實施例
第三百十八實施例
第三百十九實施例
第三百二十實施例
第三百二十一實施例
第三百二十二實施例
第三百二十三實施例
第三百二十四實施例
第三百二十五實施例
第三百二十六實施例
第三百二十七實施例
第三百二十八實施例
第三百二十九實施例
第三百三十實施例
第三百三十一實施例
第三百三十二實施例
第三百三十三實施例
第三百三十四實施例
第三百三十五實施例
第三百三十六實施例
第三百三十七實施例
第三百三十八實施例
第三百三十九實施例
第三百四十實施例
第三百四十一實施例
第三百四十二實施例
第三百四十三實施例
第三百四十四實施例
第三百四十五實施例
第三百四十六實施例
第三百四十七實施例
第三百四十八實施例
第三百四十九實施例
第三百五十實施例
第三百五十一實施例
第三百五十二實施例
第三百五十三實施例
第三百五十四實施例
第三百五十五實施例
第三百五十六實施例
第三百五十七實施例
第三百五十八實施例
第三百五十九實施例
第三百六十實施例
第三百六十一實施例
第三百六十二實施例
第三百六十三實施例
第三百六十四實施例
第三百六十五實施例
第三百六十六實施例
第三百六十七實施例
第三百六十八實施例
第三百六十九實施例
第三百七十實施例
第三百七十一實施例
第三百七十二實施例
第三百七十三實施例
第三百七十四實施例
第三百七十五實施例
第三百七十六實施例
第三百七十七實施例
第三百七十八實施例
第三百七十九實施例
第三百八十實施例
第三百八十一實施例
第三百八十二實施例
第三百八十三實施例
第三百八十四實施例
第三百八十五實施例
第三百八十六實施例
第三百八十七實施例
第三百八十八實施例
第三百八十九實施例
第三百九十實施例
第三百九十一實施例
第三百九十二實施例
第三百九十三實施例
第三百九十四實施例
第三百九十五實施例
第三百九十六實施例
第三百九十七實施例
第三百九十八實施例
第三百九十九實施例
第四百實施例
第四百一實施例
第四百二實施例
第四百三實施例
第四百四實施例
第四百五實施例
第四百六實施例
第四百七實施例
第四百八實施例
第四百九實施例
第四百十實施例
第四百十一實施例
第四百十二實施例
第四百十三實施例
第四百十四實施例
第四百十五實施例
第四百十六實施例
第四百十七實施例
第四百十八實施例
第四百十九實施例
第四百二十實施例
第四百二十一實施例
第四百二十二實施例
第四百二十三實施例
第四百二十四實施例
第四百二十五實施例
第四百二十六實施例
第四百二十七實施例
第四百二十八實施例
第四百二十九實施例
第四百三十實施例
第四百三十一實施例
第四百三十二實施例
第四百三十三實施例
第四百三十四實施例
第四百三十五實施例
第四百三十六實施例
第四百三十七實施例
第四百三十八實施例
第四百三十九實施例
第四百四十實施例
第四百四十一實施例
第四百四十二實施例
第四百四十三實施例
第四百四十四實施例
第四百四十五實施例
第四百四十六實施例
第四百四十七實施例
第四百四十八實施例
第四百四十九實施例
第四百五十實施例
第四百五十一實施例
第四百五十二實施例
第四百五十三實施例
第四百五十四實施例
第四百五十五實施例
第四百五十六實施例
第四百五十七實施例
第四百五十八實施例
第四百五十九實施例
第四百六十實施例
第四百六十一實施例
第四百六十二實施例
第四百六十三實施例
第四百六十四實施例
第四百六十五實施例
第四百六十六實施例
第四百六十七實施例
第四百六十八實施例
第四百六十九實施例
第四百七十實施例
第四百七十一實施例
第四百七十二實施例
第四百七十三實施例
第四百七十四實施例
第四百七十五實施例
第四百七十六實施例
第四百七十七實施例
第四百七十八實施例
第四百七十九實施例
第四百八十實施例
第四百八十一實施例
第四百八十二實施例
第四百八十三實施例
第四百八十四實施例
第四百八十五實施例
第四百八十六實施例
第四百八十七實施例
第四百八十八實施例
第四百八十九實施例
第四百九十實施例
第四百九十一實施例
第四百九十二實施例
第四百九十三實施例
第四百九十四實施例
第四百九十五實施例
第四百九十六實施例
第四百九十七實施例
第四百九十八實施例
第四百九十九實施例
第五百實施例
第五百一實施例
第五百二實施例
第五百三實施例
第五百四實施例
第五百五實施例
第五百六實施例
第五百七實施例
第五百八實施例
第五百九實施例
第五百十實施例
第五百十一實施例
第五百十二實施例
第五百十三實施例
第五百十四實施例
第五百十五實施例
第五百十六實施例
第五百十七實施例
第五百十八實施例
第五百十九實施例
第五百二十實施例
第五百二十一實施例
第五百二十二實施例
第五百二十三實施例
第五百二十四實施例
第五百二十五實施例
第五百二十六實施例
第五百二十七實施例
第五百二十八實施例
第五百二十九實施例
第五百三十實施例
第五百三十一實施例
第五百三十二實施例
第五百三十三實施例
第五百三十四實施例
第五百三十五實施例
第五百三十六實施例
第五百三十七實施例
第五百三十八實施例
第五百三十九實施例
第五百四十實施例
第五百四十一實施例
第五百四十二實施例
第五百四十三實施例
第五百四十四實施例
第五百四十五實施例
第五百四十六實施例
第五百四十七實施例
第五百四十八實施例
第五百四十九實施例
第五百五十實施例
第五百五十一實施例
第五百五十二實施例
第五百五十三實施例
第五百五十四實施例
第五百五十五實施例
第五百五十六實施例
第五百五十七實施例
第五百五十八實施例
第五百五十九實施例
第五百六十實施例
第五百六十一實施例
第五百六十二實施例
第五百六十三實施例
第五百六十四實施例
第五百六十五實施例
第五百六十六實施例
第五百六十七實施例
第五百六十八實施例
第五百六十九實施例
第五百七十實施例
第五百七十一實施例
第五百七十二實施例
第五百七十三實施例
第五百七十四實施例
第五百七十五實施例
第五百七十六實施例
第五百七十七實施例
第五百七十八實施例
第五百七十九實施例
第五百八十實施例
第五百八十一實施例
第五百八十二實施例
第五百八十三實施例
第五百八十四實施例
第五百八十五實施例
第五百八十六實施例
第五百八十七實施例
第五百八十八實施例
第五百八十九實施例
第五百九十實施例
第五百九十一實施例
第五百九十二實施例
第五百九十三實施例
第五百九十四實施例
第五百九十五實施例
第五百九十六實施例
第五百九十七實施例
第五百九十八實施例
第五百九十九實施例
第六百實施例
第六百一實施例
第六百二實施例
第六百三實施例
第六百四實施例
第六百五實施例
第六百六實施例
第六百七實施例
第六百八實施例
第六百九實施例
第六百十實施例
第六百十一實施例
第六百十二實施例
第六百十三實施例
第六百十四實施例
第六百十五實施例
第六百十六實施例
第六百十七實施例
第六百十八實施例
第六百十九實施例
第六百二十實施例
第六百二十一實施例
第六百二十二實施例
第六百二十三實施例
第六百二十四實施例
第六百二十五實施例
第六百二十六實施例
第六百二十七實施例
第六百二十八實施例
第六百二十九實施例
第六百三十實施例
第六百三十一實施例
第六百三十二實施例
第六百三十三實施例
第六百三十四實施例
第六百三十五實施例
第六百三十六實施例
第六百三十七實施例
第六百三十八實施例
第六百三十九實施例
第六百四十實施例
第六百四十一實施例
第六百四十二實施例
第六百四十三實施例
第六百四十四實施例
第六百四十五實施例
第六百四十六實施例
第六百四十七實施例
第六百四十八實施例
第六百四十九實施例
第六百五十實施例
第六百五十一實施例
第六百五十二實施例
第六百五十三實施例
第六百五十四實施例
第六百五十五實施例
第六百五十六實施例
第六百五十七實施例
第六百五十八實施例
第六百五十九實施例
第六百六十實施例
第六百六十一實施例
第六百六十二實施例
第六百六十三實施例
第六百六十四實施例
第六百六十五實施例
第六百六十六實施例
第六百六十七實施例
第六百六十八實施例
第六百六十九實施例
第六百七十實施例
第六百七十一實施例
第六百七十二實施例
第六百七十三實施例
第六百七十四實施例
第六百七十五實施例
第六百七十六實施例
第六百七十七實施例
第六百七十八實施例
第六百七十九實施例
第六百八十實施例
第六百八十一實施例
第六百八十二實施例
第六百八十三實施例
第六百八十四實施例
第六百八十五實施例
第六百八十六實施例
第六百八十七實施例
第六百八十八實施例
第六百八十九實施例
第六百九十實施例
第六百九十一實施例
第六百九十二實施例
第六百九十三實施例
第六百九十四實施例
第六百九十五實施例
第六百九十六實施例
第六百九十七實施例
第六百九十八實施例
第六百九十九實施例
第七百實施例
第七百一實施例
第七百二實施例
第七百三實施例
第七百四實施例
第七百五實施例
第七百六實施例
第七百七實施例
第七百八實施例
第七百九實施例
第七百十實施例
第七百十一實施例
第七百十二實施例
第七百十三實施例
第七百十四實施例
第七百十五實施例
第七百十六實施例
第七百十七實施例
第七百十八實施例
第七百十九實施例
第七百二十實施例
第七百二十一實施例
第七百二十二實施例
第七百二十三實施例
第七百二十四實施例
第七百二十五實施例
第七百二十六實施例
第七百二十七實施例
第七百二十八實施例
第七百二十九實施例
第七百三十實施例
第七百三十一實施例
第七百三十二實施例
第七百三十三實施例
第七百三十四實施例
第七百三十五實施例
第七百三十六實施例
第七百三十七實施例
第七百三十八實施例
第七百三十九實施例
第七百四十實施例
第七百四十一實施例
第七百四十二實施例
第七百四十三實施例
第七百四十四實施例
第七百四十五實施例
第七百四十六實施例
第七百四十七實施例
第七百四十八實施例
第七百四十九實施例
第七百五十實施例
第七百五十一實施例
第七百五十二實施例
第七百五十三實施例
第七百五十四實施例
第七百五十五實施例
第七百五十六實施例
第七百五十七實施例
第七百五十八實施例
第七百五十九實施例
第七百六十實施例
第七百六十一實施例
第七百六十二實施例
第七百六十三實施例
第七百六十四實施例
第七百六十五實施例
第七百六十六實施例
第七百六十七實施例
第七百六十八實施例
第七百六十九實施例
第七百七十實施例
第七百七十一實施例
第七百七十二實施例
第七百七十三實施例
第七百七十四實施例
第七百七十五實施例
第七百七十六實施例
第七百七十七實施例
第七百七十八實施例
第七百七十九實施例
第七百八十實施例
第七百八十一實施例
第七百八十二實施例
第七百八十三實施例
第七百八十四實施例
第七百八十五實施例
第七百八十六實施例
第七百八十七實施例
第七百八十八實施例
第七百八十九實施例
第七百九十實施例
第七百九十一實施例
第七百九十二實施例
第七百九十三實施例
第七百九十四實施例
第七百九十五實施例
第七百九十六實施例
第七百九十七實施例
第七百九十八實施例
第七百九十九實施例
第八百實施例
第八百一實施例
第八百二實施例
第八百三實施例
第八百四實施例
第八百五實施例
第八百六實施例
第八百七實施例
第八百八實施例
第八百九實施例
第八百十實施例
第八百十一實施例
第八百十二實施例
第八百十三實施例
第八百十四實施例
第八百十五實施例
第八百十六實施例
第八百十七實施例
第八百十八實施例
第八百十九實施例
第八百二十實施例
第八百二十一實施例
第八百二十二實施例
第八百二十三實施例
第八百二十四實施例
第八百二十五實施例
第八百二十六實施例
第八百二十七實施例
第八百二十八實施例
第八百二十九實施例
第八百三十實施例
第八百三十一實施例
第八百三十二實施例
第八百三十三實施例
第八百三十四實施例
第八百三十五實施例
第八百三十六實施例
第八百三十七實施例
第八百三十八實施例
第八百三十九實施例
第八百四十實施例
第八百四十一實施例
第八百四十二實施例
第八百四十三實施例
第八百四十四實施例
第八百四十五實施例
第八百四十六實施例
第八百四十七實施例
第八百四十八實施例
第八百四十九實施例
第八百五十實施例
第八百五十一實施例
第八百五十二實施例
第八百五十三實施例
第八百五十四實施例
第八百五十五實施例
第八百五十六實施例
第八百五十七實施例
第八百五十八實施例
第八百五十九實施例
第八百六十實施例
第八百六十一實施例
第八百六十二實施例
第八百六十三實施例
第八百六十四實施例
第八百六十五實施例
第八百六十六實施例
第八百六十七實施例
第八百六十八實施例
第八百六十九實施例
第八百七十實施例
第八百七十一實施例
第八百七十二實施例
第八百七十三實施例
第八百七十四實施例
第八百七十五實施例
第八百七十六實施例
第八百七十七實施例
第八百七十八實施例
第八百七十九實施例
第八百八十實施例
第八百八十一實施例
第八百八十二實施例
第八百八十三實施例
第八百八十四實施例
第八百八十五實施例
第八百八十六實施例
第八百八十七實施例
第八百八十八實施例
第八百八十九實施例
第八百九十實施例
第八百九十一實施例
第八百九十二實施例
第八百九十三實施例
第八百九十四實施例
第八百九十五實施例
第八百九十六實施例
第八百九十七實施例
第八百九十八實施例
第八百九十九實施例
第九百實施例
第九百一實施例
第九百二實施例
第九百三實施例
第九百四實施例
第九百五實施例
第九百六實施例
第九百七實施例
第九百八實施例
第九百九實施例
第九百十實施例
第九百十一實施例
第九百十二實施例
第九百十三實施例
第九百十四實施例
第九百十五實施例
第九百十六實施例
第九百十七實施例
第九百十八實施例
第九百十九實施例
第九百二十實施例
第九百二十一實施例
第九百二十二實施例
第九百二十三實施例
第九百二十四實施例
第九百二十五實施例
第九百二十六實施例
第九百二十七實施例
第九百二十八實施例
第九百二十九實施例
第九百三十實施例
第九百三十一實施例
第九百三十二實施例
第九百三十三實施例
第九百三十四實施例
第九百三十五實施例
第九百三十六實施例
第九百三十七實施例
第九百三十八實施例
第九百三十九實施例
第九百四十實施例
第九百四十一實施例
第九百四十二實施例
第九百四十三實施例
第九百四十四實施例
第九百四十五實施例
第九百四十六實施例
第九百四十七實施例
第九百四十八實施例
第九百四十九實施例
第九百五十實施例
第九百五十一實施例
第九百五十二實施例
第九百五十三實施例
第九百五十四實施例
第九百五十五實施例
第九百五十六實施例
第九百五十七實施例
第九百五十八實施例
第九百五十九實施例
第九百六十實施例
第九百六十一實施例
第九百六十二實施例
第九百六十三實施例
第九百六十四實施例
第九百六十五實施例
第九百六十六實施例
第九百六十七實施例
第九百六十八實施例
第九百六十九實施例
第九百七十實施例
第九百七十一實施例
第九百七十二實施例
第九百七十三實施例
第九百七十四實施例
第九百七十五實施例
第九百七十六實施例
第九百七十七實施例
第九百七十八實施例
第九百七十九實施例
第九百八十實施例
第九百八十一實施例
第九百八十二實施例
第九百八十三實施例
第九百八十四實施例
第九百八十五實施例
第九百八十六實施例
第九百八十七實施例
第九百八十八實施例
第九百八十九實施例
第九百九十實施例
第九百九十一實施例
第九百九十二實施例
第九百九十三實施例
第九百九十四實施例
第九百九十五實施例
第九百九十六實施例
第九百九十七實施例
第九百九十八實施例
第九百九十九實施例
第一千實施例
第一千一實施例
第一千二實施例
第一千三實施例
第一千四實施例
第一千五實施例
第一千六實施例
第一千七實施例
第一千八實施例
第一千九實施例
第一千十實施例
第一千十一實施例
第一千十二實施例
第一千十三實施例
第一千十四實施例
第一千十五實施例
第一千十六實施例
第一千十七實施例
第一千十八實施例
第一千十九實施例
第一千二十實施例
第一千二十一實施例
第一千二十二實施例
第一千二十三實施例
第一千二十四實施例
第一千二十五實施例
第一千二十六實施例
第一千二十七實施例
第一千二十八實施例
第一千二十九實施例
第一千三十實施例
第一千三十一實施例
第一千三十二實施例
第一千三十三實施例
第一千三十四實施例
第一千三十五實施例
第一千三十六實施例
第一千三十七實施例
第一千三十八實施例
第一千三十九實施例
第一千四十實施例
第一千四十一實施例
第一千四十二實施例
第一千四十三實施例
第一千四十四實施例
第一千四十五實施例
第一千四十六實施例
第一千四十七實施例
第一千四十八實施例
第一千四十九實施例
第一千五十實施例
第一千五十一實施例
第一千五十二實施例
第一千五十三實施例
第一千五十四實施例
第一千五十五實施例
第一千五十六實施例
第一千五十七實施例
第一千五十八實施例
第一千五十九實施例
第一千六十實施例
第一千六十一實施例
第一千六十二實施例
第一千六十三實施例
第一千六十四實施例
第一千六十五實施例
第一千六十六實施例
第一千六十七實施例
第一千六十八實施例
第一千六十九實施例
第一千七十實施例
第一千七十一實施例
第一千七十二實施例
第一千七十三實施例
第一千七十四實施例
第一千七十五實施例
第一千七十六實施例
第一千七十七實施例
第一千七十八實施例
第一千七十九實施例
第一千八十實施例
第一千八十一實施例
第一千八十二實施例
第一千八十三實施例
第一千八十四實施例
第一千八十五實施例
第一千八十六實施例
第一千八十七實施例
第一千八十八實施例
第一千八十九實施例
第一千九十實施例
第一千九十一實施例
第一千九十二實施例
第一千九十三實施例
第一千九十四實施例
第一千九十五實施例
第一千九十六實施例
第一千九十七實施例
第一千九十八實施例
第一千九十九實施例
第一千一百實施例
第一千一百一實施例
第一千一百二實施例
第一千一百三實施例
第一千一百四實施例
第一千一百五實施例
第一千一百六實施例
第一千一百七實施例
第一千一百八實施例
第一千一百九實施例
第一千一百十實施例
第一千一百十一實施例
第一千一百十二實施例
第一千一百十三實施例
第一千一百十四實施例
第一千一百十五實施例
第一千一百十六實施例
第一千一百十七實施例
第一千一百十八實施例
第一千一百十九實施例
第一千一百二十實施例
第一千一百二十一實施例
第一千一百二十二實施例
第一千一百二十三實施例
第一千一百二十四實施例
第一千一百二十五實施例
第一千一百二十六實施例
第一千一百二十七實施例
第一千一百二十八實施例
第一千一百二十九實施例
第一千一百三十實施例
第一千一百三十一實施例
第一千一百三十二實施例
第一千一百三十三實施例
第一千一百三十四實施例
第一千一百三十五實施例
第一千一百三十六實施例
第一千一百三十七實施例
第一千一百三十八實施例
第一千一百三十九實施例
第一千一百四十實施例
第一千一百四十一實施例
第一千一百四十二實施例
第一千一百四十三實施例
第一千一百四十四實施例
第一千一百四十五實施例
第一千一百四十六實施例
第一千一百四十七實施例
第一千一百四十八實施例
第一千一百四十九實施例
第一千一百五十實施例
第一千一百五十一實施例
第一千一百五十二實施例
第一千一百五十三實施例
第一千一百五十四實施例
第一千一百五十五實施例
第一千一百五十六實施例
第一千一百五十七實施例
第一千一百五十八實施例
第一千一百五十九實施例
第一千一百六十實施例
第一千一百六十一實施例
第一千一百六十二實施例
第一千一百六十三實施例
第一千一百六十四實施例
第一千一百六十五實施例
第一千一百六十六實施例
第一千一百六十七實施例
第一千一百六十八實施例
第一千一百六十九實施例
第一千一百七十實施例
第一千一百七十一實施例
第一千一百七十二實施例
第一千一百七十三實施例
第一千一百七十四實施例
第一千一百七十五實施例
第一千一百七十六實施例
第一千一百七十七實施例
第一千一百七十八實施例
第一千一百七十九實施例
第一千一百八十實施例
第一千一百八十一實施例
第一千一百八十二實施例
第一千一百八十三實施例
第一千一百八十四實施例
第一千一百八十五實施例
第一千一百八十六實施例
第一千一百八十七實施例
第一千一百八十八實施例
第一千一百八十九實施例
第一千一百九十實施例
第一千一百九十一實施例
第一千一百九十二實施例
第一千一百九十三實施例
第一千一百九十四實施例
第一千一百九十五實施例
第一千一百九十六實施例
第一千一百九十七實施例
第一千一百九十八實施例
第一千一百九十九實施例
第一千二百實施例
第一千二百一實施例
第一千二百二實施例
第一千二百三實施例
第一千二百四實施例
第一千二百五實施例
第一千二百六實施例
第一千二百七實施例
第一千二百八實施例
第一千二百九實施例
第一千二百十實施例
第一千二百十一實施例
第一千二百十二實施例
第一千二百十三實施例
第一千二百十四實施例
第一千二百十五實施例
第一千二百十六實施例
第一千二百十七實施例
第一千二百十八實施例
第一千二百十九實施例
第一千二百二十實施例
第一千二百二十一實施例
第一千二百二十二實施例
第一千二百二十三實施例
第一千二百二十四實施例
第一千二百二十五實施例
第一千二百二十六實施例
第一千二百二十七實施例
第一千二百二十八實施例
第一千二百二十九實施例
第一千二百三十實施例
第一千二百三十一實施例
第一千二百三十二實施例
第一千二百三十三實施例
第一千二百三十四實施例
第一千二百三十五實施例
第一千二百三十六實施例
第一千二百三十七實施例
第一千二百三十八實施例
第一千二百三十九實施例
第一千二百四十實施例
第一千二百四十一實施例
第一千二百四十二實施例
第一千二百四十三實施例
第一千二百四十四實施例
第一千二百四十五實施例
第一千二百四十六實施例
第一千二百四十七實施例
第一千二百四十八實施例
第一千二百四十九實施例
第一千二百五十實施例
第一千二百五十一實施例
第一千二百五十二實施例
第一千二百五十三實施例
第一千二百五十四實施例
第一千二百五十五實施例
第一千二百五十六實施例
第一千二百五十七實施例
第一千二百五十八實施例
第一千二百五十九實施例
第一千二百六十實施例
第一千二百六十一實施例
第一千二百六十二實施例
第一千二百六十三實施例
第一千二百六十四實施例
第一千二百六十五實施例
第一千二百六十六實施例
第一千二百六十七實施例
第一千二百六十八實施例
第一千二百六十九實施例
第一千二百七十實施例
第一千二百七十一實施例
第一千二百七十二實施例
第一千二百七十三實施例
第一千二百七十四實施例
第一千二百七十五實施例
第一千二百七十六實施例
第一千二百七十七實施例
第一千二百七十八實施例
第一千二百七十九實施例
第一千二百八十實施例
第一千二百八十一實施例
第一千二百八十二實施例
第一千二百八十三實施例
第一千二百八十四實施例
第一千二百八十五實施例
第一千二百八十六實施例
第一千二百八十七實施例
第一千二百八十八實施例
第一千二百八十九實施例
第一千二百九十實施例
第一千二百九十一實施例
第一千二百九十二實施例
第一千二百九十三實施例
第一千二百九十四實施例
第一千二百九十五實施例
第一千二百九十六實施例
第一千二百九十七實施例
第一千二百九十八實施例
第一千二百九十九實施例
第一千三百實施例
第一千三百一實施例
第一千三百二實施例
第一千三百三實施例
第一千三百四實施例
第一千三百五實施例
第一千三百六實施例
第一千三百七實施例
第一千三百八實施例
第一千三百九實施例
第一千三百十實施例
第一千三百十一實施例
第一千三百十二實施例
第一千三百十三實施例
第一千三百十四實施例
第一千三百十五實施例
第一千三百十六實施例
第一千三百十七實施例
第一千三百十八實施例
第一千三百十九實施例
第一千三百二十實施例
第一千三百二十一實施例
第一千三百二十二實施例
第一千三百二十三實施例
第一千三百二十四實施例
第一千三百二十五實施例
第一千三百二十六實施例
第一千三百二十七實施例
第一千三百二十八實施例
第一千三百二十九實施例
第一千三百三十實施例
第一千三百三十一實施例
第一千三百三十二實施例
第一千三百三十三實施例
第一千三百三十四實施例
第一千三百三十五實施例
第一千三百三十六實施例
第一千三百三十七實施例
第一千三百三十八實施例
第一千三百三十九實施例
第一千三百四十實施例
第一千三百四十一實施例
第一千三百四十二實施例
第一千三百四十三實施例
第一千三百四十四實施例
第一千三百四十五實施例
第一千三百四十六實施例
第一千三百四十七實施例
第一千三百四十八實施例
第一千三百四十九實施例
第一千三百五十實施例
第一千三百五十一實施例
第一千三百五十二實施例
第一千三百五十三實施例
第一千三百五十四實施例
第一千三百五十五實施例
第一千三百五十六實施例
第一千三百五十七實施例
第一千三百五十八實施例
第一千三百五十九實施例
第一千三百六十實施例
第一千三百六十一實施例
第一千三百六十二實施例
第一千三百六十三實施例
第一千三百六十四實施例
第一千三百六十五實施例
第一千三百六十六實施例
第一千三百六十七實施例
第一千三百六十八實施例
第一千三百六十九實施例
第一千三百七十實施例
第一千三百七十一實施例
第一千三百七十二實施例
第一千三百七十三實施例
第一千三百七十四實施例
第一千三百七十五實施例
第一千三百七十六實施例
第一千三百七十七實施例
第一千三百七十八實施例
第一千三百七十九實施例
第一千三百八十實施例
第一千三百八十一實施例
第一千三百八十二實施例
第一千三百八十三實施例
第一千三百八十四實施例
第一千三百八十五實施例
第一千三百八十六實施例
第一千三百八十七實施例
第一千三百八十八實施例
第一千三百八十九實施例
第一千三百九十實施例
第一千三百九十一實施例
第一千三百九十二實施例
第一千三百九十三實施例
第一千三百九十四實施例
第一千三百九十五實施例
第一千三百九十六實施例
第一千三百九十七實施例
第一千三百九十八實施例
第一千三百九十九實施例
第一千四百實施例
第一千四百一實施例
第一千四百二實施例
第一千四百三實施例
第一千四百四實施例
第一千四百五實施例
第一千四百六實施例
第一千四百七實施例
第一千四百八實施例
第一千四百九實施例
第一千四百十實施例
第一千四百十一實施例
第一千四百十二實施例
第一千四百十三實施例
第一千四百十四實施例
第一千四百十五實施例
第一千四百十六實施例
第一千四百十七實施例
第一千四百十八實施例
第一千四百十九實施例
第一千四百二十實施例
第一千四百二十一實施例
第一千四百二十二實施例
第一千四百二十三實施例
第一千四百二十四實施例
第一千四百二十五實施例
第一千四百二十六實施例
第一千四百二十七實施例
第一千四百二十八實施例
第一千四百二十九實施例
第一千四百三十實施例
第一千四百三十一實施例
第一千四百三十二實施例
第一千四百三十三實施例
第一千四百三十四實施例
第一千四百三十五實施例
第一千四百三十六實施例
第一千四百三十七實施例
第一千四百三十八實施例
第一千四百三十九實施例
第一千四百四十實施例
第一千四百四十一實施例
第一千四百四十二實施例
第一千四百四十三實施例
第一千四百四十四實施例
第一千四百四十五實施例
第一千四百四十六實施例
第一千四百四十七實施例
第一千四百四十八實施例
第一千四百四十九實施例
第一千四百五十實施例
第一千四百五十一實施例
第一千四百五十二實施例
第一千四百五十三實施例
第一千四百五十四實施例
第一千四百五十五實施例
第一千四百五十六實施例
第一千四百五十七實施例
第一千四百五十八實施例
第一千四百五十九實施例
第一千四百六十實施例
第一千四百六十一實施例
第一千四百六十二實施例
第一千四百六十三實施例
第一千四百六十四實施例
第一千四百六十五實施例
第一千四百六十六實施例
第一千四百六十七實施例
第一千四百六十八實施例
第一千四百六十九實施例
第一千四百七十實施例
第一千四百七十一實施例
第一千四百七十二實施例
第一千四百七十三實施例
第一千四百七十四實施例
第一千四百七十五實施例
第一千四百七十六實施例
第一千四百七十七實施例
第一千四百七十八實施例
第一千四百七十九實施例
第一千四百八十實施例
第一千四百八十一實施例
第一千四百八十二實施例
第一千四百八十三實施例
第一千四百八十四實施例
第一千四百八十五實施例
第一千四百八十六實施例
第一千四百八十七實施例
第一千四百八十八實施例
第一千四百八十九實施例
第一千四百九十實施例
第一千四百九十一實施例
第一千四百九十二實施例
第一千四百九十三實施例
第一千四百九十四實施例
第一千四百九十五實施例
第一千四百九十六實施例
第一千四百九十七實施例
第一千四百九十八實施例
第一千四百九十九實施例
第一千五百實施例
第一千五百一實施例
第一千五百二實施例
第一千五百三實施例
第一千五百四實施例
第一千五百五實施例
第一千五百六實施例
第一千五百七實施例
第一千五百八實施例
第一千五百九實施例
第一千五百十實施例
第一千五百十一實施例
第一千五百十二實施例
第一千五百十三實施例
第一千五百十四實施例
第一千五百十五實施例
第一千五百十六實施例
第一千五百十七實施例
第一千五百十八實施例
第一千五百十九實施例
第一千五百二十實施例
第一千五百二十一實施例
第一千五百二十二實施例
第一千五百二十三實施例
第一千五百二十四實施例
第一千五百二十五實施例
第一千五百二十六實施例
第一千五百二十七實施例
第一千五百二十八實施例
第一千五百二十九實施例
第一千五百三十實施例
第一千五百三十一實施例
第一千五百三十二實施例
第一千五百三十三實施例
第一千五百三十四實施例
第一千五百三十五實施例
第一千五百三十六實施例
第一千五百三十七實施例
第一千五百三十八實施例
第一千五百三十九實施例
第一千五百四十實施例
第一千五百四十一實施例
第一千五百四十二實施例
第一千五百四十三實施例
第一千五百四十四實施例
第一千五百四十五實施例
第一千五百四十六實施例
第一千五百四十七實施例
第一千五百四十八實施例
第一千五百四十九實施例
第一千五百五十實施例
第一千五百五十一實施例
第一千五百五十二實施例
第一千五百五十三實施例
第一千五百五十四實施例
第一千五百五十五實施例
第一千五百五十六實施例
第一千五百五十七實施例
第一千五百五十八實施例
第一千五百五十九實施例
第一千五百六十實施例
第一千五百六十一實施例
第一千五百六十二實施例
第一千五百六十三實施例
第一千五百六十四實施例
第一千五百六十五實施例
第一千五百六十六實施例
第一千五百六十七實施例
第一千五百六十八實施例
第一千五百六十九實施例
第一千五百七十實施例
第一千五百七十一實施例
第一千五百七十二實施例
第一千五百七十三實施例
第一千五百七十四實施例
第一千五百七十五實施例
第一千五百七十六實施例
第一千五百七十七實施例
第一千五百七十八實施例
第一千五百七十九實施例
第一千五百八十實施例
第一千五百八十一實施例
第一千五百八十二


比較例1
Al 2p-SB
Al 2p-SB (Si-O)
Al 2p
Al 2p-3/
Al 2p-4/
huIgG1(野生型)
120
100
80
60
40
20
0
相對結合率 (%)
0.1
1
10
100
mM IgG

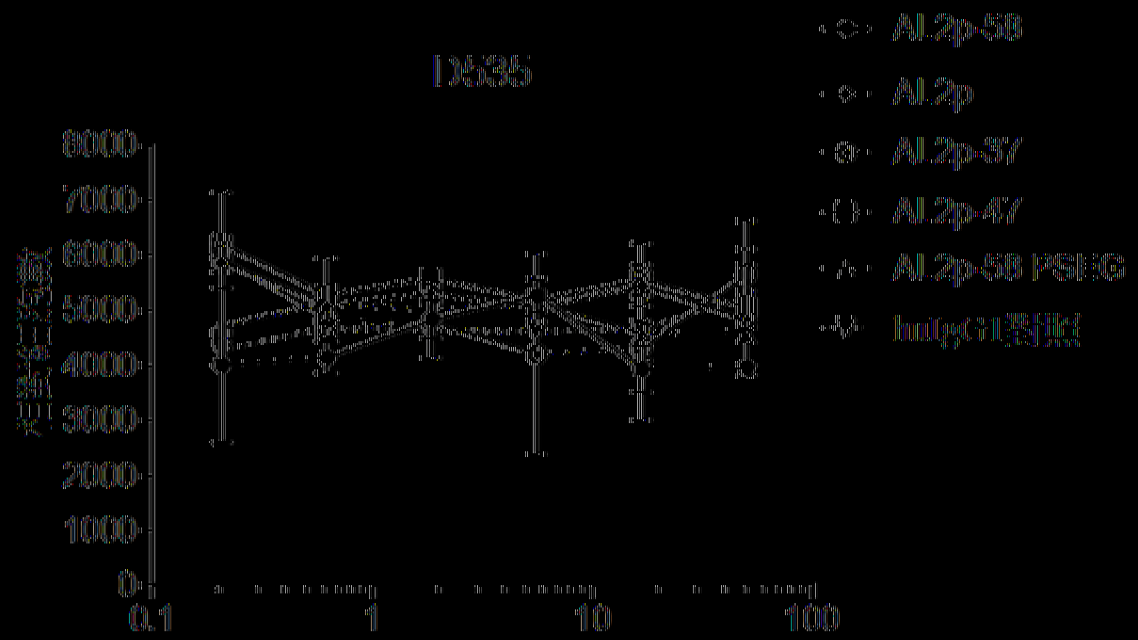
[圖 5A]


比較例5
Al 2p-SB
Al 2p-SB (Si-O)
Al 2p
Al 2p-3/
Al 2p-4/
huIgG1(野生型)
120
100
80
60
40
20
0
相對結合率 (%)
0.1
1
10
100
mM IgG

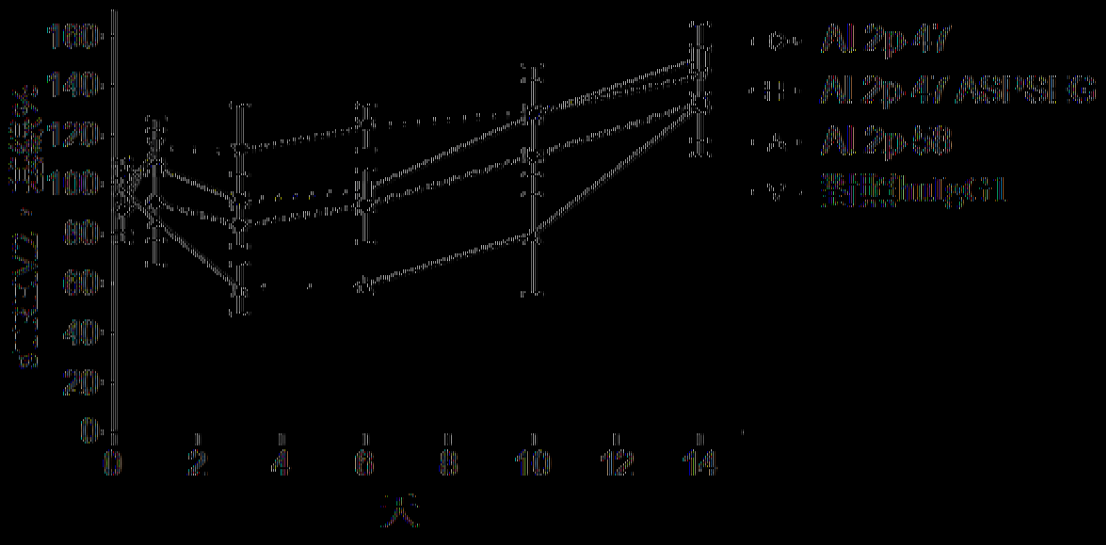
[圖 5B]


IX34
Al2p<58
Al2p
Al2p<37
Al2p<47
Al2p<58 PSIG
IntQ<1E5計數
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.1
1
10
100
mM IgG

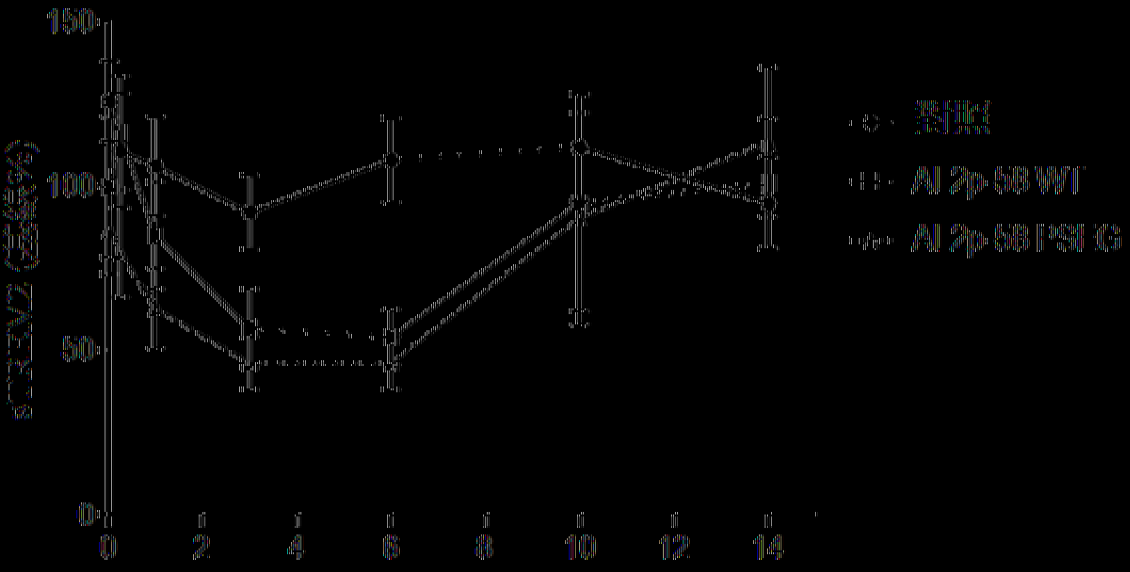
[圖 6A]


IX35
Al2p<58
Al2p
Al2p<37
Al2p<47
Al2p<58 PSIG
IntQ<1E5計數
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.1
1
10
100
mM IgG

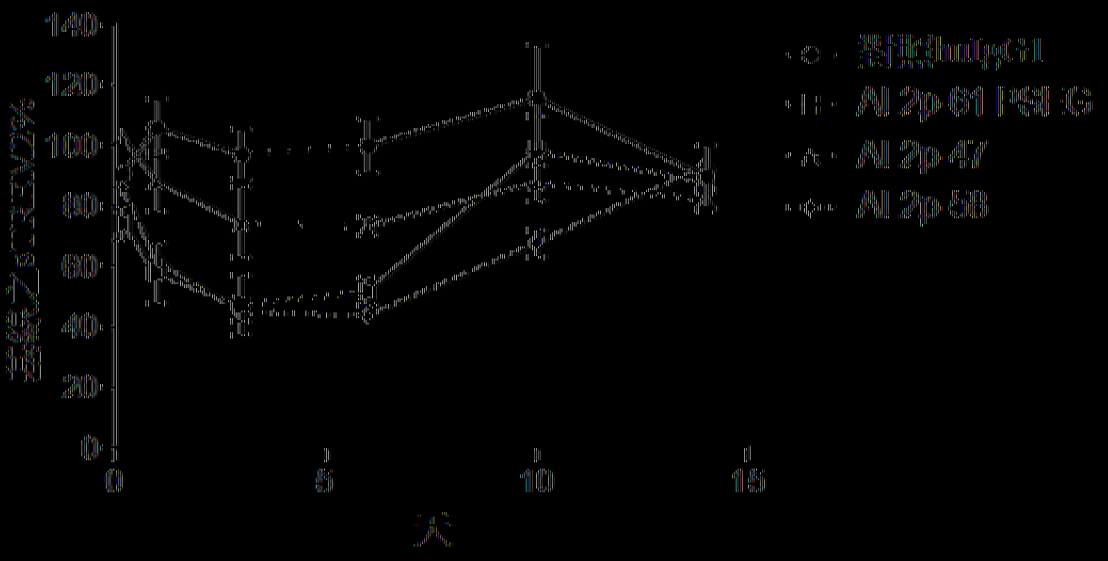
[圖 6B]


160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
Al2p-47
Al2p-47/ASPSI-G
Al2p-68
對照Equip-01

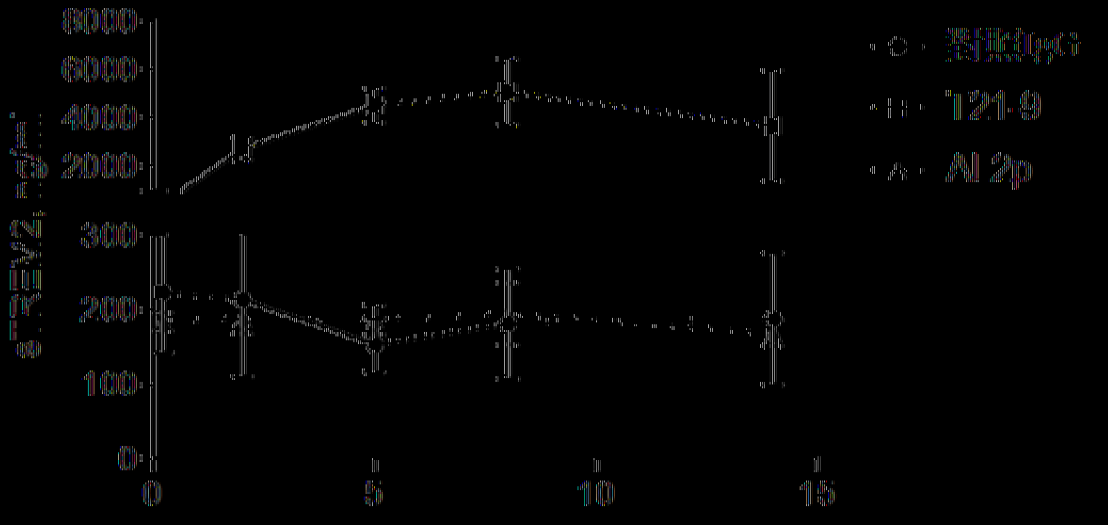
[圖 7A]


150
100
50
0
0
2
4
6
8
10
12
14
對照
Al2p-68WT
Al2p-68PSI-G

[圖 7B]


140
120
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
○ 對比Ihuqcal
□ Al 2p-61 PS1 G
△ Al 2p-47
◇ Al 2p-58

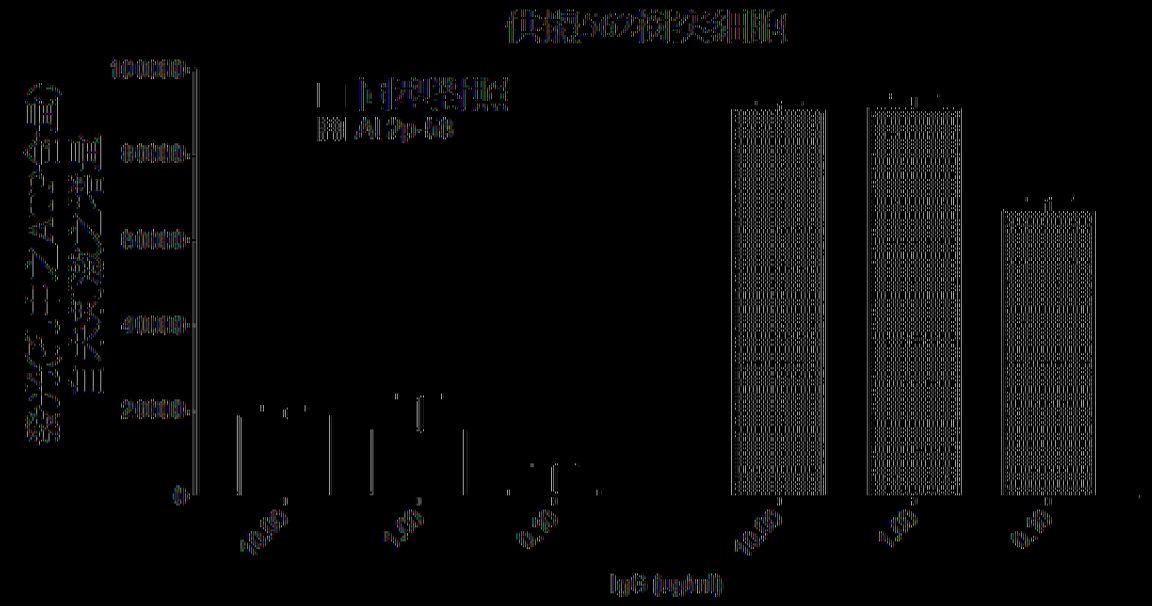
[(圖 7C)]


8000
6000
4000
2000
300
200
100
0
0
5
10
15
○ 對比pc
□ 121-9
△ Al 2p

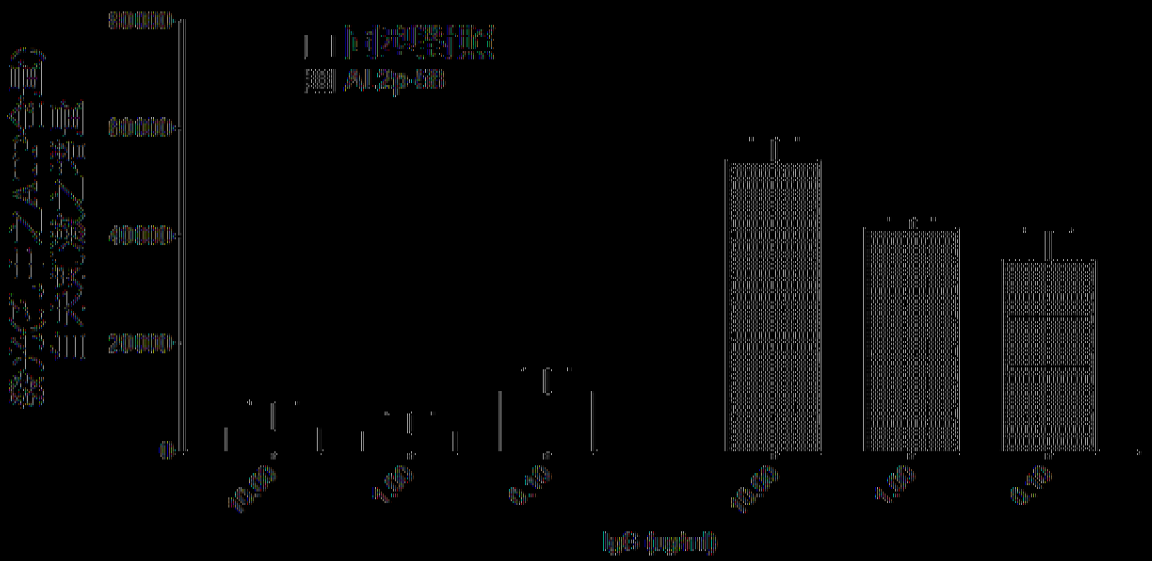
[(圖 7D)]

圖式

圖 1


供試ウイルス
ヒト中和抗体
陽性対照
陰性対照
100000
80000
60000
40000
20000
0
IgG (ug/ml)

[図 8C]


供試ウイルス
ヒト中和抗体
陽性対照
陰性対照
80000
60000
40000
20000
0
IgG (ug/ml)

[図 8D]

供試S01 吸油量

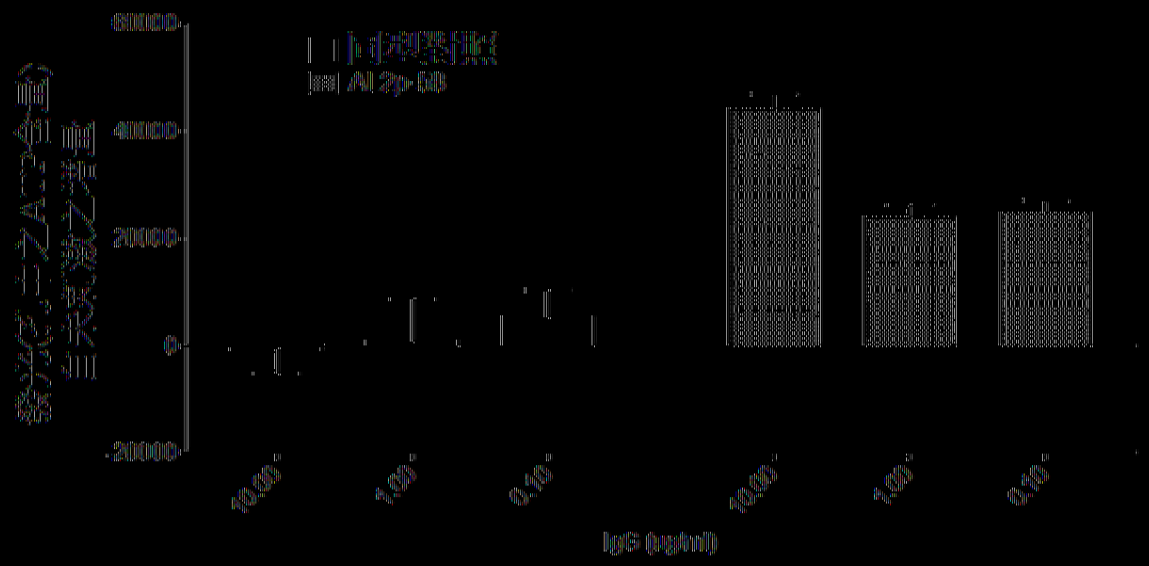


圖 81E

供試S01 吸油量

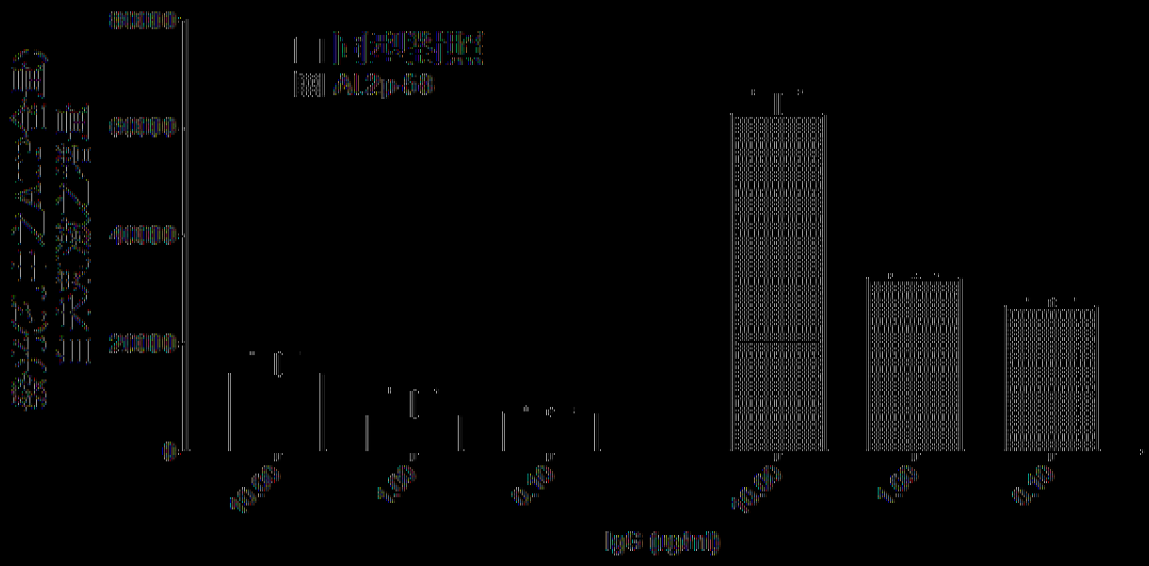


圖 81F

第一光學元件
第二光學元件
第三光學元件
第四光學元件
第五光學元件
第六光學元件
第七光學元件
第八光學元件
第九光學元件
第十光學元件
第十一光學元件
第十二光學元件
第十三光學元件
第十四光學元件
第十五光學元件
第十六光學元件
第十七光學元件
第十八光學元件
第十九光學元件
第二十光學元件
第二十一光學元件
第二十二光學元件
第二十三光學元件
第二十四光學元件
第二十五光學元件
第二十六光學元件
第二十七光學元件
第二十八光學元件
第二十九光學元件
第三十光學元件
第三十一光學元件
第三十二光學元件
第三十三光學元件
第三十四光學元件
第三十五光學元件
第三十六光學元件
第三十七光學元件
第三十八光學元件
第三十九光學元件
第四十光學元件
第四十一光學元件
第四十二光學元件
第四十三光學元件
第四十四光學元件
第四十五光學元件
第四十六光學元件
第四十七光學元件
第四十八光學元件
第四十九光學元件
第五十光學元件
第五十一光學元件
第五十二光學元件
第五十三光學元件
第五十四光學元件
第五十五光學元件
第五十六光學元件
第五十七光學元件
第五十八光學元件
第五十九光學元件
第六十光學元件
第六十一光學元件
第六十二光學元件
第六十三光學元件
第六十四光學元件
第六十五光學元件
第六十六光學元件
第六十七光學元件
第六十八光學元件
第六十九光學元件
第七十光學元件
第七十一光學元件
第七十二光學元件
第七十三光學元件
第七十四光學元件
第七十五光學元件
第七十六光學元件
第七十七光學元件
第七十八光學元件
第七十九光學元件
第八十光學元件
第八十一光學元件
第八十二光學元件
第八十三光學元件
第八十四光學元件
第八十五光學元件
第八十六光學元件
第八十七光學元件
第八十八光學元件
第八十九光學元件
第九十光學元件
第九十一光學元件
第九十二光學元件
第九十三光學元件
第九十四光學元件
第九十五光學元件
第九十六光學元件
第九十七光學元件
第九十八光學元件
第九十九光學元件
第一百光學元件
第一百一光學元件
第一百二光學元件
第一百三光學元件
第一百四光學元件
第一百五光學元件
第一百六光學元件
第一百七光學元件
第一百八光學元件
第一百九光學元件
第一百十光學元件
第一百十一光學元件
第一百十二光學元件
第一百十三光學元件
第一百十四光學元件
第一百十五光學元件
第一百十六光學元件
第一百十七光學元件
第一百十八光學元件
第一百十九光學元件
第一百二十光學元件
第一百二十一光學元件
第一百二十二光學元件
第一百二十三光學元件
第一百二十四光學元件
第一百二十五光學元件
第一百二十六光學元件
第一百二十七光學元件
第一百二十八光學元件
第一百二十九光學元件
第一百三十光學元件
第一百三十一光學元件
第一百三十二光學元件
第一百三十三光學元件
第一百三十四光學元件
第一百三十五光學元件
第一百三十六光學元件
第一百三十七光學元件
第一百三十八光學元件
第一百三十九光學元件
第一百四十光學元件
第一百四十一光學元件
第一百四十二光學元件
第一百四十三光學元件
第一百四十四光學元件
第一百四十五光學元件
第一百四十六光學元件
第一百四十七光學元件
第一百四十八光學元件
第一百四十九光學元件
第一百五十光學元件
第一百五十一光學元件
第一百五十二光學元件
第一百五十三光學元件
第一百五十四光學元件
第一百五十五光學元件
第一百五十六光學元件
第一百五十七光學元件
第一百五十八光學元件
第一百五十九光學元件
第一百六十光學元件
第一百六十一光學元件
第一百六十二光學元件
第一百六十三光學元件
第一百六十四光學元件
第一百六十五光學元件
第一百六十六光學元件
第一百六十七光學元件
第一百六十八光學元件
第一百六十九光學元件
第一百七十光學元件
第一百七十一光學元件
第一百七十二光學元件
第一百七十三光學元件
第一百七十四光學元件
第一百七十五光學元件
第一百七十六光學元件
第一百七十七光學元件
第一百七十八光學元件
第一百七十九光學元件
第一百八十光學元件
第一百八十一光學元件
第一百八十二光學元件
第一百八十三光學元件
第一百八十四光學元件
第一百八十五光學元件
第一百八十六光學元件
第一百八十七光學元件
第一百八十八光學元件
第一百八十九光學元件
第一百九十光學元件
第一百九十一光學元件
第一百九十二光學元件
第一百九十三光學元件
第一百九十四光學元件
第一百九十五光學元件
第一百九十六光學元件
第一百九十七光學元件
第一百九十八光學元件
第一百九十九光學元件
第二百光學元件
第二百一光學元件
第二百二光學元件
第二百三光學元件
第二百四光學元件
第二百五光學元件
第二百六光學元件
第二百七光學元件
第二百八光學元件
第二百九光學元件
第二百十光學元件
第二百十一光學元件
第二百十二光學元件
第二百十三光學元件
第二百十四光學元件
第二百十五光學元件
第二百十六光學元件
第二百十七光學元件
第二百十八光學元件
第二百十九光學元件
第二百二十光學元件
第二百二十一光學元件
第二百二十二光學元件
第二百二十三光學元件
第二百二十四光學元件
第二百二十五光學元件
第二百二十六光學元件
第二百二十七光學元件
第二百二十八光學元件
第二百二十九光學元件
第二百三十光學元件
第二百三十一光學元件
第二百三十二光學元件
第二百三十三光學元件
第二百三十四光學元件
第二百三十五光學元件
第二百三十六光學元件
第二百三十七光學元件
第二百三十八光學元件
第二百三十九光學元件
第二百四十光學元件
第二百四十一光學元件
第二百四十二光學元件
第二百四十三光學元件
第二百四十四光學元件
第二百四十五光學元件
第二百四十六光學元件
第二百四十七光學元件
第二百四十八光學元件
第二百四十九光學元件
第二百五十光學元件
第二百五十一光學元件
第二百五十二光學元件
第二百五十三光學元件
第二百五十四光學元件
第二百五十五光學元件
第二百五十六光學元件
第二百五十七光學元件
第二百五十八光學元件
第二百五十九光學元件
第二百六十光學元件
第二百六十一光學元件
第二百六十二光學元件
第二百六十三光學元件
第二百六十四光學元件
第二百六十五光學元件
第二百六十六光學元件
第二百六十七光學元件
第二百六十八光學元件
第二百六十九光學元件
第二百七十光學元件
第二百七十一光學元件
第二百七十二光學元件
第二百七十三光學元件
第二百七十四光學元件
第二百七十五光學元件
第二百七十六光學元件
第二百七十七光學元件
第二百七十八光學元件
第二百七十九光學元件
第二百八十光學元件
第二百八十一光學元件
第二百八十二光學元件
第二百八十三光學元件
第二百八十四光學元件
第二百八十五光學元件
第二百八十六光學元件
第二百八十七光學元件
第二百八十八光學元件
第二百八十九光學元件
第二百九十光學元件
第二百九十一光學元件
第二百九十二光學元件
第二百九十三光學元件
第二百九十四光學元件
第二百九十五光學元件
第二百九十六光學元件
第二百九十七光學元件
第二百九十八光學元件
第二百九十九光學元件
第三百光學元件
第三百一光學元件
第三百二光學元件
第三百三光學元件
第三百四光學元件
第三百五光學元件
第三百六光學元件
第三百七光學元件
第三百八光學元件
第三百九光學元件
第三百十光學元件
第三百十一光學元件
第三百十二光學元件
第三百十三光學元件
第三百十四光學元件
第三百十五光學元件
第三百十六光學元件
第三百十七光學元件
第三百十八光學元件
第三百十九光學元件
第三百二十光學元件
第三百二十一光學元件
第三百二十二光學元件
第三百二十三光學元件
第三百二十四光學元件
第三百二十五光學元件
第三百二十六光學元件
第三百二十七光學元件
第三百二十八光學元件
第三百二十九光學元件
第三百三十光學元件
第三百三十一光學元件
第三百三十二光學元件
第三百三十三光學元件
第三百三十四光學元件
第三百三十五光學元件
第三百三十六光學元件
第三百三十七光學元件
第三百三十八光學元件
第三百三十九光學元件
第三百四十光學元件
第三百四十一光學元件
第三百四十二光學元件
第三百四十三光學元件
第三百四十四光學元件
第三百四十五光學元件
第三百四十六光學元件
第三百四十七光學元件
第三百四十八光學元件
第三百四十九光學元件
第三百五十光學元件
第三百五十一光學元件
第三百五十二光學元件
第三百五十三光學元件
第三百五十四光學元件
第三百五十五光學元件
第三百五十六光學元件
第三百五十七光學元件
第三百五十八光學元件
第三百五十九光學元件
第三百六十光學元件
第三百六十一光學元件
第三百六十二光學元件
第三百六十三光學元件
第三百六十四光學元件
第三百六十五光學元件
第三百六十六光學元件
第三百六十七光學元件
第三百六十八光學元件
第三百六十九光學元件
第三百七十光學元件
第三百七十一光學元件
第三百七十二光學元件
第三百七十三光學元件
第三百七十四光學元件
第三百七十五光學元件
第三百七十六光學元件
第三百七十七光學元件
第三百七十八光學元件
第三百七十九光學元件
第三百八十光學元件
第三百八十一光學元件
第三百八十二光學元件
第三百八十三光學元件
第三百八十四光學元件
第三百八十五光學元件
第三百八十六光學元件
第三百八十七光學元件
第三百八十八光學元件
第三百八十九光學元件
第三百九十光學元件
第三百九十一光學元件
第三百九十二光學元件
第三百九十三光學元件
第三百九十四光學元件
第三百九十五光學元件
第三百九十六光學元件
第三百九十七光學元件
第三百九十八光學元件
第三百九十九光學元件
第四百光學元件
第四百一光學元件
第四百二光學元件
第四百三光學元件
第四百四光學元件
第四百五光學元件
第四百六光學元件
第四百七光學元件
第四百八光學元件
第四百九光學元件
第四百十光學元件
第四百十一光學元件
第四百十二光學元件
第四百十三光學元件
第四百十四光學元件
第四百十五光學元件
第四百十六光學元件
第四百十七光學元件
第四百十八光學元件
第四百十九光學元件
第四百二十光學元件
第四百二十一光學元件
第四百二十二光學元件
第四百二十三光學元件
第四百二十四光學元件
第四百二十五光學元件
第四百二十六光學元件
第四百二十七光學元件
第四百二十八光學元件
第四百二十九光學元件
第四百三十光學元件
第四百三十一光學元件
第四百三十二光學元件
第四百三十三光學元件
第四百三十四光學元件
第四百三十五光學元件
第四百三十六光學元件
第四百三十七光學元件
第四百三十八光學元件
第四百三十九光學元件
第四百四十光學元件
第四百四十一光學元件
第四百四十二光學元件
第四百四十三光學元件
第四百四十四光學元件
第四百四十五光學元件
第四百四十六光學元件
第四百四十七光學元件
第四百四十八光學元件
第四百四十九光學元件
第四百五十光學元件
第四百五十一光學元件
第四百五十二光學元件
第四百五十三光學元件
第四百五十四光學元件
第四百五十五光學元件
第四百五十六光學元件
第四百五十七光學元件
第四百五十八光學元件
第四百五十九光學元件
第四百六十光學元件
第四百六十一光學元件
第四百六十二光學元件
第四百六十三光學元件
第四百六十四光學元件
第四百六十五光學元件
第四百六十六光學元件
第四百六十七光學元件
第四百六十八光學元件
第四百六十九光學元件
第四百七十光學元件
第四百七十一光學元件
第四百七十二光學元件
第四百七十三光學元件
第四百七十四光學元件
第四百七十五光學元件
第四百七十六光學元件
第四百七十七光學元件
第四百七十八光學元件
第四百七十九光學元件
第四百八十光學元件
第四百八十一光學元件
第四百八十二光學元件
第四百八十三光學元件
第四百八十四光學元件
第四百八十五光學元件
第四百八十六光學元件
第四百八十七光學元件
第四百八十八光學元件
第四百八十九光學元件
第四百九十光學元件
第四百九十一光學元件
第四百九十二光學元件
第四百九十三光學元件
第四百九十四光學元件
第四百九十五光學元件
第四百九十六光學元件
第四百九十七光學元件
第四百九十八光學元件
第四百九十九光學元件
第五百光學元件
第五百一光學元件
第五百二光學元件
第五百三光學元件
第五百四光學元件
第五百五光學元件
第五百六光學元件
第五百七光學元件
第五百八光學元件
第五百九光學元件
第五百十光學元件
第五百十一光學元件
第五百十二光學元件
第五百十三光學元件
第五百十四光學元件
第五百十五光學元件
第五百十六光學元件
第五百十七光學元件
第五百十八光學元件
第五百十九光學元件
第五百二十光學元件
第五百二十一光學元件
第五百二十二光學元件
第五百二十三光學元件
第五百二十四光學元件
第五百二十五光學元件
第五百二十六光學元件
第五百二十七光學元件
第五百二十八光學元件
第五百二十九光學元件
第五百三十光學元件
第五百三十一光學元件
第五百三十二光學元件
第五百三十三光學元件
第五百三十四光學元件
第五百三十五光學元件
第五百三十六光學元件
第五百三十七光學元件
第五百三十八光學元件
第五百三十九光學元件
第五百四十光學元件
第五百四十一光學元件
第五百四十二光學元件
第五百四十三光學元件
第五百四十四光學元件
第五百四十五光學元件
第五百四十六光學元件
第五百四十七光學元件
第五百四十八光學元件
第五百四十九光學元件
第五百五十光學元件
第五百五十一光學元件
第五百五十二光學元件
第五百五十三光學元件
第五百五十四光學元件
第五百五十五光學元件
第五百五十六光學元件
第五百五十七光學元件
第五百五十八光學元件
第五百五十九光學元件
第五百六十光學元件
第五百六十一光學元件
第五百六十二光學元件
第五百六十三光學元件
第五百六十四光學元件
第五百六十五光學元件
第五百六十六光學元件
第五百六十七光學元件
第五百六十八光學元件
第五百六十九光學元件
第五百七十光學元件
第五百七十一光學元件
第五百七十二光學元件
第五百七十三光學元件
第五百七十四光學元件
第五百七十五光學元件
第五百七十六光學元件
第五百七十七光學元件
第五百七十八光學元件
第五百七十九光學元件
第五百八十光學元件
第五百八十一光學元件
第五百八十二光學元件
第五百八十三光學元件
第五百八十四光學元件
第五百八十五光學元件
第五百八十六光學元件
第五百八十七光學元件
第五百八十八光學元件
第五百八十九光學元件
第五百九十光學元件
第五百九十一光學元件
第五百九十二光學元件
第五百九十三光學元件
第五百九十四光學元件
第五百九十五光學元件
第五百九十六光學元件
第五百九十七光學元件
第五百九十八光學元件
第五百九十九光學元件
第六百光學元件
第六百一光學元件
第六百二光學元件
第六百三光學元件
第六百四光學元件
第六百五光學元件
第六百六光學元件
第六百七光學元件
第六百八光學元件
第六百九光學元件
第六百十光學元件
第六百十一光學元件
第六百十二光學元件
第六百十三光學元件
第六百十四光學元件
第六百十五光學元件
第六百十六光學元件
第六百十七光學元件
第六百十八光學元件
第六百十九光學元件
第六百二十光學元件
第六百二十一光學元件
第六百二十二光學元件
第六百二十三光學元件
第六百二十四光學元件
第六百二十五光學元件
第六百二十六光學元件
第六百二十七光學元件
第六百二十八光學元件
第六百二十九光學元件
第六百三十光學元件
第六百三十一光學元件
第六百三十二光學元件
第六百三十三光學元件
第六百三十四光學元件
第六百三十五光學元件
第六百三十六光學元件
第六百三十七光學元件
第六百三十八光學元件
第六百三十九光學元件
第六百四十光學元件
第六百四十一光學元件
第六百四十二光學元件
第六百四十三光學元件
第六百四十四光學元件
第六百四十五光學元件
第六百四十六光學元件
第六百四十七光學元件
第六百四十八光學元件
第六百四十九光學元件
第六百五十光學元件
第六百五十一光學元件
第六百五十二光學元件
第六百五十三光學元件
第六百五十四光學元件
第六百五十五光學元件
第六百五十六光學元件
第六百五十七光學元件
第六百五十八光學元件
第六百五十九光學元件
第六百六十光學元件
第六百六十一光學元件
第六百六十二光學元件
第六百六十三光學元件
第六百六十四光學元件
第六百六十五光學元件
第六百六十六光學元件
第六百六十七光學元件
第六百六十八光學元件
第六百六十九光學元件
第六百七十光學元件
第六百七十一光學元件
第六百七十二光學元件
第六百七十三光學元件
第六百七十四光學元件
第六百七十五光學元件
第六百七十六光學元件
第六百七十七光學元件
第六百七十八光學元件
第六百七十九光學元件
第六百八十光學元件
第六百八十一光學元件
第六百八十二光學元件
第六百八十三光學元件
第六百八十四光學元件
第六百八十五光學元件
第六百八十六光學元件
第六百八十七光學元件
第六百八十八光學元件
第六百八十九光學元件
第六百九十光學元件
第六百九十一光學元件
第六百九十二光學元件
第六百九十三光學元件
第六百九十四光學元件
第六百九十五光學元件
第六百九十六光學元件
第六百九十七光學元件
第六百九十八光學元件
第六百九十九光學元件
第七百光學元件
第七百一光學元件
第七百二光學元件
第七百三光學元件
第七百四光學元件
第七百五光學元件
第七百六光學元件
第七百七光學元件
第七百八光學元件
第七百九光學元件
第七百十光學元件
第七百十一光學元件
第七百十二光學元件
第七百十三光學元件
第七百十四光學元件
第七百十五光學元件
第七百十六光學元件
第七百十七光學元件
第七百十八光學元件
第七百十九光學元件
第七百二十光學元件
第七百二十一光學元件
第七百二十二光學元件
第七百二十三光學元件
第七百二十四光學元件
第七百二十五光學元件
第七百二十六光學元件
第七百二十七光學元件
第七百二十八光學元件
第七百二十九光學元件
第七百三十光學元件
第七百三十一光學元件
第七百三十二光學元件
第七百三十三光學元件
第七百三十四光學元件
第七百三十五光學元件
第七百三十六光學元件
第七百三十七光學元件
第七百三十八光學元件
第七百三十九光學元件
第七百四十光學元件
第七百四十一光學元件
第七百四十二光學元件
第七百四十三光學元件
第七百四十四光學元件
第七百四十五光學元件
第七百四十六光學元件
第七百四十七光學元件
第七百四十八光學元件
第七百四十九光學元件
第七百五十光學元件
第七百五十一光學元件
第七百五十二光學元件
第七百五十三光學元件
第七百五十四光學元件
第七百五十五光學元件
第七百五十六光學元件
第七百五十七光學元件
第七百五十八光學元件
第七百五十九光學元件
第七百六十光學元件
第七百六十一光學元件
第七百六十二光學元件
第七百六十三光學元件
第七百六十四光學元件
第七百六十五光學元件
第七百六十六光學元件
第七百六十七光學元件
第七百六十八光學元件
第七百六十九光學元件
第七百七十光學元件
第七百七十一光學元件
第七百七十二光學元件
第七百七十三光學元件
第七百七十四光學元件
第七百七十五光學元件
第七百七十六光學元件
第七百七十七光學元件
第七百七十八光學元件
第七百七十九光學元件
第七百八十光學元件
第七百八十一光學元件
第七百八十二光學元件
第七百八十三光學元件
第七百八十四光學元件
第七百八十五光學元件
第七百八十六光學元件
第七百八十七光學元件
第七百八十八光學元件
第七百八十九光學元件
第七百九十光學元件
第七百九十一光學元件
第七百九十二光學元件
第七百九十三光學元件
第七百九十四光學元件
第七百九十五光學元件
第七百九十六光學元件
第七百九十七光學元件
第七百九十八光學元件
第七百九十九光學元件
第八百光學元件
第八百一光學元件
第八百二光學元件
第八百三光學元件
第八百四光學元件
第八百五光學元件
第八百六光學元件
第八百七光學元件
第八百八光學元件
第八百九光學元件
第八百十光學元件
第八百十一光學元件
第八百十二光學元件
第八百十三光學元件
第八百十四光學元件
第八百十五光學元件
第八百十六光學元件
第八百十七光學元件
第八百十八光學元件
第八百十九光學元件
第八百二十光學元件
第八百二十一光學元件
第八百二十二光學元件
第八百二十三光學元件
第八百二十四光學元件
第八百二十五光學元件
第八百二十六光學元件
第八百二十七光學元件
第八百二十八光學元件
第八百二十九光學元件
第八百三十光學元件
第八百三十一光學元件
第八百三十二光學元件
第八百三十三光學元件
第八百三十四光學元件
第八百三十五光學元件
第八百三十六光學元件
第八百三十七光學元件
第八百三十八光學元件
第八百三十九光學元件
第八百四十光學元件
第八百四十一光學元件
第八百四十二光學元件
第八百四十三光學元件
第八百四十四光學元件
第八百四十五光學元件
第八百四十六光學元件
第八百四十七光學元件
第八百四十八光學元件
第八百四十九光學元件
第八百五十光學元件
第八百五十一光學元件
第八百五十二光學元件
第八百五十三光學元件
第八百五十四光學元件
第八百五十五光學元件
第八百五十六光學元件
第八百五十七光學元件
第八百五十八光學元件
第八百五十九光學元件
第八百六十光學元件
第八百六十一光學元件
第八百六十二光學元件
第八百六十三光學元件
第八百六十四光學元件
第八百六十五光學元件
第八百六十六光學元件
第八百六十七光學元件
第八百六十八光學元件
第八百六十九光學元件
第八百七十光學元件
第八百七十一光學元件
第八百七十二光學元件
第八百七十三光學元件
第八百七十四光學元件
第八百七十五光學元件
第八百七十六光學元件
第八百七十七光學元件
第八百七十八光學元件
第八百七十九光學元件
第八百八十光學元件
第八百八十一光學元件
第八百八十二光學元件
第八百八十三光學元件
第八百八十四光學元件
第八百八十五光學元件
第八百八十六光學元件
第八百八十七光學元件
第八百八十八光學元件
第八百八十九光學元件
第八百九十光學元件
第八百九十一光學元件
第八百九十二光學元件
第八百九十三光學元件
第八百九十四光學元件
第八百九十五光學元件
第八百九十六光學元件
第八百九十七光學元件
第八百九十八光學元件
第八百九十九光學元件
第九百光學元件
第九百一光學元件
第九百二光學元件
第九百三光學元件
第九百四光學元件
第九百五光學元件
第九百六光學元件
第九百七光學元件
第九百八光學元件
第九百九光學元件
第九百十光學元件
第九百十一光學元件
第九百十二光學元件
第九百十三光學元件
第九百十四光學元件
第九百十五光學元件
第九百十六光學元件
第九百十七光學元件
第九百十八光學元件
第九百十九光學元件
第九百二十光學元件
第九百二十一光學元件
第九百二十二光學元件
第九百二十三光學元件
第九百二十四光學元件
第九百二十五光學元件
第九百二十六光學元件
第九百二十七光學元件
第九百二十八光學元件
第九百二十九光學元件
第九百三十光學元件
第九百三十一光學元件
第九百三十二光學元件
第九百三十三光學元件
第九百三十四光學元件
第九百三十五光學元件
第九百三十六光學元件
第九百三十七光學元件
第九百三十八光學元件
第九百三十九光學元件
第九百四十光學元件
第九百四十一光學元件
第九百四十二光學元件
第九百四十三光學元件
第九百四十四光學元件
第九百四十五光學元件
第九百四十六光學元件
第九百四十七光學元件
第九百四十八光學元件
第九百四十九光學元件
第九百五十光學元件
第九百五十一光學元件
第九百五十二光學元件
第九百五十三光學元件
第九百五十四光學元件
第九百五十五光學元件
第九百五十六光學元件
第九百五十七光學元件
第九百五十八光學元件
第九百五十九光學元件
第九百六十光學元件
第九百六十一光學元件
第九百六十二光學元件
第九百六十三光學元件
第九百六十四光學元件
第九百六十五光學元件
第九百六十六光學元件
第九百六十七光學元件
第九百六十八光學元件
第九百六十九光學元件
第九百七十光學元件
第九百七十一光學元件
第九百七十二光學元件
第九百七十三光學元件
第九百七十四光學元件
第九百七十五光學元件
第九百七十六光學元件
第九百七十七光學元件
第九百七十八光學元件
第九百七十九光學元件
第九百八十光學元件
第九百八十一光學元件
第九百八十二光學元件
第九百八十三光學元件
第九百八十四光學元件
第九百八十五光學元件
第九百八十六光學元件
第九百八十七光學元件
第九百八十八光學元件
第九百八十九光學元件
第九百九十光學元件
第九百九十一光學元件
第九百九十二光學元件
第九百九十三光學元件
第九百九十四光學元件
第九百九十五光學元件
第九百九十六光學元件
第九百九十七光學元件
第九百九十八光學元件
第九百九十九光學元件
第一千光學元件
第一千一光學元件
第一千二光學元件
第一千三光學元件
第一千四光學元件
第一千五光學元件
第一千六光學元件
第一千七光學元件
第一千八光學元件
第一千九光學元件
第一千十光學元件
第一千十一光學元件
第一千十二光學元件
第一千十三光學元件
第一千十四光學元件
第一千十五光學元件
第一千十六光學元件
第一千十七光學元件
第一千十八光學元件
第一千十九光學元件
第一千二十光學元件
第一千二十一光學元件
第一千二十二光學元件
第一千二十三光學元件
第一千二十四光學元件
第一千二十五光學元件
第一千二十六光學元件
第一千二十七光學元件
第一千二十八光學元件
第一千二十九光學元件
第一千三十光學元件
第一千三十一光學元件
第一千三十二光學元件
第一千三十三光學元件
第一千三十四光學元件
第一千三十五光學元件
第一千三十六光學元件
第一千三十七光學元件
第一千三十八光學元件
第一千三十九光學元件
第一千四十光學元件
第一千四十一光學元件
第一千四十二光學元件
第一千四十三光學元件
第一千四十四光學元件
第一千四十五光學元件
第一千四十六光學元件
第一千四十七光學元件
第一千四十八光學元件
第一千四十九光學元件
第一千五十光學元件
第一千五十一光學元件
第一千五十二光學元件
第一千五十三光學元件
第一千五十四光學元件
第一千五十五光學元件
第一千五十六光學元件
第一千五十七光學元件
第一千五十八光學元件
第一千五十九光學元件
第一千六十光學元件
第一千六十一光學元件
第一千六十二光學元件
第一千六十三光學元件
第一千六十四光學元件
第一千六十五光學元件
第一千六十六光學元件
第一千六十七光學元件
第一千六十八光學元件
第一千六十九光學元件
第一千七十光學元件
第一千七十一光學元件
第一千七十二光學元件
第一千七十三光學元件
第一千七十四光學元件
第一千七十五光學元件
第一千七十六光學元件
第一千七十七光學元件
第一千七十八光學元件
第一千七十九光學元件
第一千八十光學元件
第一千八十一光學元件
第一千八十二光學元件
第一千八十三光學元件
第一千八十四光學元件
第一千八十五光學元件
第一千八十六光學元件
第一千八十七光學元件
第一千八十八光學元件
第一千八十九光學元件
第一千九十光學元件
第一千九十一光學元件
第一千九十二光學元件
第一千九十三光學元件
第一千九十四光學元件
第一千九十五光學元件
第一千九十六光學元件
第一千九十七光學元件
第一千九十八光學元件
第一千九十九光學元件
第一千一百光學元件
第一千一百一光學元件
第一千一百二光學元件
第一千一百三光學元件
第一千一百四光學元件
第一千一百五光學元件
第一千一百六光學元件
第一千一百七光學元件
第一千一百八光學元件
第一千一百九光學元件
第一千一百十光學元件
第一千一百十一光學元件
第一千一百十二光學元件
第一千一百十三光學元件
第一千一百十四光學元件
第一千一百十五光學元件
第一千一百十六光學元件
第一千一百十七光學元件
第一千一百十八光學元件
第一千一百十九光學元件
第一千一百二十光學元件
第一千一百二十一光學元件
第一千一百二十二光學元件
第一千一百二十三光學元件
第一千一百二十四光學元件
第一千一百二十五光學元件
第一千一百二十六光學元件
第一千一百二十七光學元件
第一千一百二十八光學元件
第一千一百二十九光學元件
第一千一百三十光學元件
第一千一百三十一光學元件
第一千一百三十二光學元件
第一千一百三十三光學元件
第一千一百三十四光學元件
第一千一百三十五光學元件
第一千一百三十六光學元件
第一千一百三十七光學元件
第一千一百三十八光學元件
第一千一百三十九光學元件
第一千一百四十光學元件
第一千一百四十一光學元件
第一千一百四十二光學元件
第一千一百四十三光學元件
第一千一百四十四光學元件
第一千一百四十五光學元件
第一千一百四十六光學元件
第一千一百四十七光學元件
第一千一百四十八光學元件
第一千一百四十九光學元件
第一千一百五十光學元件
第一千一百五十一光學元件
第一千一百五十二光學元件
第一千一百五十三光學元件
第一千一百五十四光學元件
第一千一百五十五光學元件
第一千一百五十六光學元件
第一千一百五十七光學元件
第一千一百五十八光學元件
第一千一百五十九光學元件
第一千一百六十光學元件
第一千一百六十一光學元件
第一千一百六十二光學元件
第一千一百六十三光學元件
第一千一百六十四光學元件
第一千一百六十五光學元件
第一千一百六十六光學元件
第一千一百六十七光學元件
第一千一百六十八光學元件
第一千一百六十九光學元件
第一千一百七十光學元件
第一千一百七十一光學元件
第一千一百七十二光學元件
第一千一百七十三光學元件
第一千一百七十四光學元件
第一千一百七十五光學元件
第一千一百七十六光學元件
第一千一百七十七光學元件
第一千一百七十八光學元件
第一千一百七十九光學元件
第一千一百八十光學元件
第一千一百八十一光學元件
第一千一百八十二光學元件
第一千一百八十三光學元件
第一千一百八十四光學元件
第一千一百八十五光學元件
第一千一百八十六光學元件
第一千一百八十七光學元件
第一千一百八十八光學元件
第一千一百八十九光學元件
第一千一百九十光學元件
第一千一百九十一光學元件
第一千一百九十二光學元件
第一千一百九十三光學元件
第一千一百九十四光學元件
第一千一百九十五光學元件
第一千一百九十六光學元件
第一千一百九十七光學元件
第一千一百九十八光學元件
第一千一百九十九光學元件
第一千二百光學元件
第一千二百一光學元件
第一千二百二光學元件
第一千二百三光學元件
第一千二百四光學元件
第一千二百五光學元件
第一千二百六光學元件
第一千二百七光學元件
第一千二百八光學元件
第一千二百九光學元件
第一千二百十光學元件
第一千二百十一光學元件
第一千二百十二光學元件
第一千二百十三光學元件
第一千二百十四光學元件
第一千二百十五光學元件
第一千二百十六光學元件
第一千二百十七光學元件
第一千二百十八光學元件
第一千二百十九光學元件
第一千二百二十光學元件
第一千二百二十一光學元件
第一千二百二十二光學元件
第一千二百二十三光學元件
第一千二百二十四光學元件
第一千二百二十五光學元件
第一千二百二十六光學元件
第一千二百二十七光學元件
第一千二百二十八光學元件
第一千二百二十九光學元件
第一千二百三十光學元件
第一千二百三十一光學元件
第一千二百三十二光學元件
第一千二百三十三光學元件
第一千二百三十四光學元件
第一千二百三十五光學元件
第一千二百三十六光學元件
第一千二百三十七光學元件
第一千二百三十八光學元件
第一千二百三十九光學元件
第一千二百四十光學元件
第一千二百四十一光學元件
第一千二百四十二光學元件
第一千二百四十三光學元件
第一千二百四十四光學元件
第一千二百四十五光學元件
第一千二百四十六光學元件
第一千二百四十七光學元件
第一千二百四十八光學元件
第一千二百四十九光學元件
第一千二百五十光學元件
第一千二百五十一光學元件
第一千二百五十二光學元件
第一千二百五十三光學元件
第一千二百五十四光學元件
第一千二百五十五光學元件
第一千二百五十六光學元件
第一千二百五十七光學元件
第一千二百五十八光學元件
第一千二百五十九光學元件
第一千二百六十光學元件
第一千二百六十一光學元件
第一千二百六十二光學元件
第一千二百六十三光學元件
第一千二百六十四光學元件
第一千二百六十五光學元件
第一千二百六十六光學元件
第一千二百六十七光學元件
第一千二百六十八光學元件
第一千二百六十九光學元件
第一千二百七十光學元件
第一千二百七十一光學元件
第一千二百七十二光學元件
第一千二百七十三光學元件
第一千二百七十四光學元件
第一千二百七十五光學元件
第一千二百七十六光學元件
第一千二百七十七光學元件
第一千二百七十八光學元件
第一千二百七十九光學元件
第一千二百八十光學元件
第一千二百八十一光學元件
第一千二百八十二光學元件
第一千二百八十三光學元件
第一千二百八十四光學元件
第一千二百八十五光學元件
第一千二百八十六光學元件
第一千二百八十七光學元件
第一千二百八十八光學元件
第一千二百八十九光學元件
第一千二百九十光學元件
第一千二百九十一光學元件
第一千二百九十二光學元件
第一千二百九十三光學元件
第一千二百九十四光學元件
第一千二百九十五光學元件
第一千二百九十六光學元件
第一千二百九十七光學元件
第一千二百九十八光學元件
第一千二百九十九光學元件
第一千三百光學元件
第一千三百一光學元件
第一千三百二光學元件
第一千三百三光學元件
第一千三百四光學元件
第一千三百五光學元件
第一千三百六光學元件
第一千三百七光學元件
第一千三百八光學元件
第一千三百九光學元件
第一千三百十光學元件
第一千三百十一光學元件
第一千三百十二光學元件
第一千三百十三光學元件
第一千三百十四光學元件
第一千三百十五光學元件
第一千三百十六光學元件
第一千三百十七光學元件
第一千三百十八光學元件
第一千三百十九光學元件
第一千三百二十光學元件
第一千三百二十一光學元件
第一千三百二十二光學元件
第一千三百二十三光學元件
第一千三百二十四光學元件
第一千三百二十五光學元件
第一千三百二十六光學元件
第一千三百二十七光學元件
第一千三百二十八光學元件
第一千三百二十九光學元件
第一千三百三十光學元件
第一千三百三十一光學元件
第一千三百三十二光學元件
第一千三百三十三光學元件
第一千三百三十四光學元件
第一千三百三十五光學元件
第一千三百三十六光學元件
第一千三百三十七光學元件
第一千三百三十八光學元件
第一千三百三十九光學元件
第一千三百四十光學元件
第一千三百四十一光學元件
第一千三百四十二光學元件
第一千三百四十三光學元件
第一千三百四十四光學元件
第一千三百四十五光學元件
第一千三百四十六光學元件
第一千三百四十七光學元件
第一千三百四十八光學元件
第一千三百四十九光學元件
第一千三百五十光學元件
第一千三百五十一光學元件
第一千三百五十二光學元件
第一千三百五十三光學元件
第一千三百五十四光學元件
第一千三百五十五光學元件
第一千三百五十六光學元件
第一千三百五十七光學元件
第一千三百五十八光學元件
第一千三百五十九光學元件
第一千三百六十光學元件
第一千三百六十一光學元件
第一千三百六十二光學元件
第一千三百六十三光學元件
第一千三百六十四光學元件
第一千三百六十五光學元件
第一千三百六十六光學元件
第一千三百六十七光學元件
第一千三百六十八光學元件
第一千三百六十九光學元件
第一千三百七十光學元件
第一千三百七十一光學元件
第一千三百七十二光學元件
第一千三百七十三光學元件
第一千三百七十四光學元件
第一千三百七十五光學元件
第一千三百七十六光學元件
第一千三百七十七光學元件
第一千三百七十八光學元件
第一千三百七十九光學元件
第一千三百八十光學元件
第一千三百八十一光學元件
第一千三百八十二光學元件
第一千三百八十三光學元件
第一千三百八十四光學元件
第一千三百八十五光學元件
第一千三百八十六光學元件
第一千三百八十七光學元件
第一千三百八十八光學元件
第一千三百八十九光學元件
第一千三百九十光學元件
第一千三百九十一光學元件
第一千三百九十二光學元件
第一千三百九十三光學元件
第一千三百九十四光學元件
第一千三百九十五光學元件
第一千三百九十六光學元件
第一千三百九十七光學元件
第一千三百九十八光學元件
第一千三百九十九光學元件
第一千四百光學元件
第一千四百一光學元件
第一千四百二光學元件
第一千四百三光學元件
第一千四百四光學元件
第一千四百五光學元件
第一千四百六光學元件
第一千四百七光學元件
第一千四百八光學元件
第一千四百九光學元件
第一千四百十光學元件
第一千四百十一光學元件
第一千四百十二光學元件
第一千四百十三光學元件
第一千四百十四光學元件
第一千四百十五光學元件
第一千四百十六光學元件
第一千四百十七光學元件
第一千四百十八光學元件
第一千四百十九光學元件
第一千四百二十光學元件
第一千四百二十一光學元件
第一千四百二十二光學元件
第一千四百二十三光學元件
第一千四百二十四光學元件
第一千四百二十五光學元件
第一千四百二十六光學元件
第一千四百二十七光學元件
第一千四百二十八光學元件
第一千四百二十九光學元件
第一千四百三十光學元件
第一千四百三十一光學元件
第一千四百三十二光學元件
第一千四百三十三光學元件
第一千四百三十四光學元件
第一千四百三十五光學元件
第一千四百三十六光學元件
第一千四百三十七光學元件
第一千四百三十八光學元件
第一千四百三十九光學元件
第一千四百四十光學元件
第一千四百四十一光學元件
第一千四百四十二光學元件
第一千四百四十三光學元件
第一千四百四十四光學元件
第一千四百四十五光學元件
第一千四百四十六光學元件
第一千四百四十七光學元件
第一千四百四十八光學元件
第一千四百四十九光學元件
第一千四百五十光學元件
第一千四百五十一光學元件
第一千四百五十二光學元件
第一千四百五十三光學元件
第一千四百五十四光學元件
第一千四百五十五光學元件
第一千四百五十六光學元件
第一千四百五十七光