

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第1部門第1区分
 【発行日】令和7年5月19日(2025.5.19)

【国際公開番号】WO2022/241082
 【公表番号】特表2024-518545(P2024-518545A)
 【公表日】令和6年5月1日(2024.5.1)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-080
 【出願番号】特願2023-570146(P2023-570146)

【国際特許分類】

10

- C 1 2 N 15/13(2006.01)
- C 0 7 K 16/28(2006.01)
- C 1 2 P 21/08(2006.01)
- C 1 2 N 15/63(2006.01)
- C 1 2 N 1/15(2006.01)
- C 1 2 N 1/19(2006.01)
- C 1 2 N 1/21(2006.01)
- C 1 2 N 5/10(2006.01)
- A 6 1 K 39/395(2006.01)
- A 6 1 P 43/00(2006.01)
- A 6 1 P 25/28(2006.01)
- A 6 1 P 29/00(2006.01)
- A 6 1 P 25/00(2006.01)
- A 6 1 P 25/16(2006.01)
- A 6 1 P 21/00(2006.01)
- A 6 1 P 3/00(2006.01)
- A 6 1 P 27/02(2006.01)
- A 6 1 P 17/00(2006.01)
- A 6 1 P 9/10(2006.01)

20

【F I】

30

- C 1 2 N 15/13
- C 0 7 K 16/28 Z N A
- C 1 2 P 21/08
- C 1 2 N 15/63 Z
- C 1 2 N 1/15
- C 1 2 N 1/19
- C 1 2 N 1/21
- C 1 2 N 5/10
- A 6 1 K 39/395 N
- A 6 1 P 43/00 1 1 1
- A 6 1 P 25/28
- A 6 1 P 29/00
- A 6 1 P 25/00
- A 6 1 P 25/16
- A 6 1 P 21/00
- A 6 1 P 3/00
- A 6 1 P 43/00 1 0 5
- A 6 1 P 27/02
- A 6 1 P 17/00
- A 6 1 P 9/10

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和7年5月9日(2025.5.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

10

骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体であって、前記抗体が、配列番号 1、9、11、19 又は 62 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 と、配列番号 2、10、12、20、55、63、65 又は 73 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 と、以下のアミノ酸配列：X₁ - X₂ - X₃ - Y (式中、X₁ 及び X₂ は、共に、I - L 又は L のいずれかであり、X₃ は、D 又は E のいずれかである) を含む C D R - H 3 と、を含む重鎖可変領域 (V H) を含む、骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体。

【請求項2】

骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体であって、前記抗体が、配列番号 1、9、11、19 又は 62 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 と、配列番号 2、10、12、20、55、63、65 又は 73 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 と、以下のアミノ酸配列：X₁ - X₂ - X₃ - Y (式中、X₁ 及び X₂ は、共に、I - L 又は L のいずれかであり、X₃ は、D 又は E のいずれかである) を含む C D R - H 3 と、を含む重鎖可変領域 (V H)、及び配列番号 4、27、37、47、57 又は 67 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 と、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 と、配列番号 6、29、39、49、59 又は 69 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 と、を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体。

20

【請求項3】

骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体であって、前記抗体が、配列番号 1、9、11、又は 19 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 と、配列番号 2、10、12、又は 20 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 と、以下のアミノ酸配列：X₁ - X₂ - X₃ - Y (式中、X₁ 及び X₂ は、共に、I - L 又は L のいずれかであり、X₃ は、D 又は E のいずれかである) を含む C D R - H 3 と、を含む重鎖可変領域 (V H)、及び配列番号 4 のアミノ酸配列を含む C D R - L 1 と、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む C D R - L 2 と、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む C D R - L 3 と、を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体。

30

【請求項4】

前記抗体が、以下の特性：

40

- (a) T R E M 2 のストロクドメインに特異的に結合する、
- (b) 可溶性 T R E M 2 (s T R E M 2) に結合しない、
- (c) アミノ酸 146 ~ 161 (配列番号 96) 又は 151 ~ 165 (配列番号 97) からなる T R E M 2 ポリペプチドに、アミノ酸 139 ~ 158 (配列番号 92) 及び / 又は 159 ~ 175 (配列番号 94) からなる T R E M 2 ポリペプチドよりも高い親和性で特異的に結合する、
- (d) H 157 - S 158 切断部位にまたがる T R E M 2 エピトープに特異的に結合する、
- (e) 野生型 T R E M 2 ストロクドメインポリペプチドと比較して (例えば、二重層干渉法によって測定される場合)、D 152 A、H 157 A 及び I 159 A 置換を含む T R

50

EM2 ストックドメインポリペプチドに対する結合親和性の低下を示す、

(f) 表面プラズモン共鳴 (SPR) により、37 で 1 nM 未満、0.7 nM 未満、0.6 nM 未満、0.5 nM 未満、0.4 nM 未満、0.3 nM 未満の KD でヒト及びカニクイザル TREM2 に特異的に結合する、並びに

(g) 表面プラズモン共鳴 (SPR) により、37 で 100 pM 未満、50 pM 未満、10 pM 未満、7 pM 未満、5 pM 未満、4 pM 未満、3 pM 未満、又は 2 pM 未満の KD でヒト及びカニクイザル TREM2 に特異的に結合する、

のうちの1つ以上を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体。

【請求項 5】

前記抗体が、ラットIGHV6 - 8 生殖細胞系セグメントに由来する VH 配列を有し、且つ/又は前記抗体が、ラットIGKV2S11 生殖細胞系セグメントに由来する VL 配列を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体。

10

【請求項 6】

軽鎖可変領域 (VL) が、配列番号 4、27 又は 67 のアミノ酸配列を含む CDR - L1 と、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む CDR - L2 と、配列番号 6、29 又は 69 のアミノ酸配列を含む CDR - L3 と、を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 7】

前記軽鎖可変領域 (VL) が、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む CDR - L1 と、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む CDR - L2 と、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む CDR - L3 と、を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体。

20

【請求項 8】

(a) 前記重鎖可変領域 (VH) が、配列番号 1 若しくは 9 のアミノ酸配列を含む CDR - H1 と、配列番号 2 若しくは 10 のアミノ酸配列を含む CDR - H2 と、配列番号 3 のアミノ酸配列を含む CDR - H3 と、を含み、軽鎖可変領域 (VL) が、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む CDR - L1 と、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む CDR - L2 と、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む CDR - L3 と、を含むか、又は

(b) 前記重鎖可変領域 (VH) が、配列番号 11 若しくは 19 のアミノ酸配列を含む CDR - H1 と、配列番号 12 若しくは 20 のアミノ酸配列を含む CDR - H2 と、配列番号 13 のアミノ酸配列を含む CDR - H3 と、を含み、前記軽鎖可変領域 (VL) が、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む CDR - L1 と、配列番号 5 のアミノ酸配列を含む CDR - L2 と、配列番号 6 のアミノ酸配列を含む CDR - L3 と、を含む、

30

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 9】

前記抗体が、配列番号 7、17、30、40、50、60、70、76、77、78、81、82、83、133、135、137、139、146、148、150、又は 152 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、又は少なくとも 99% 同一である VH を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 10】

前記抗体が、配列番号 7、17、133、135、137、139、146、148、150、又は 152 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、又は少なくとも 99% 同一である VH を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体。

40

【請求項 11】

前記抗体が、配列番号 8、18、31、41、51、61、71、79、80、84、85、132、134、136、138、145、147、149、又は 151 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、又は少なくとも 99% 同一である VL を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 12】

前記抗体が、配列番号 8、18、132、134、136、138、145、147、149、又は 151 のアミノ酸配列と少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも

50

97%、又は少なくとも99%同一であるVLを含む、請求項1~3のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項13】

前記抗体が、配列番号7、17、133、135、137、139、146、148、150、又は152のアミノ酸配列を含むVHを含む、請求項1~3のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項14】

前記抗体が、配列番号8、18、132、134、136、138、145、147、149、又は151のアミノ酸配列を含むVLを含む、請求項1~3のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項15】

骨髓細胞-2上に発現されるトリガー受容体(TREM2)に特異的に結合する単離された抗体であって、前記抗体が、

(a) 配列番号1のアミノ酸配列を含むCDR-H1と、配列番号2のアミノ酸配列を含むCDR-H2と、配列番号3のアミノ酸配列を含むCDR-H3と、を含む重鎖可変領域(VH)、及び配列番号4のアミノ酸配列を含むCDR-L1と、配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR-L2と、配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR-L3と、を含む軽鎖可変領域(VL)、

(b) 配列番号9のアミノ酸配列を含むCDR-H1と、配列番号10のアミノ酸配列を含むCDR-H2と、配列番号3のアミノ酸配列を含むCDR-H3と、を含む重鎖可変領域(VH)、及び配列番号4のアミノ酸配列を含むCDR-L1と、配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR-L2と、配列番号6のアミノ酸配列を含むCDR-L3と、を含む軽鎖可変領域(VL)、

(c) 配列番号11のアミノ酸配列を含むCDR-H1と、配列番号12のアミノ酸配列を含むCDR-H2と、配列番号13のアミノ酸配列を含むCDR-H3と、を含む重鎖可変領域(VH)、及び配列番号14のアミノ酸配列を含むCDR-L1と、配列番号15のアミノ酸配列を含むCDR-L2と、配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR-L3と、を含む軽鎖可変領域(VL)、

(d) 配列番号19のアミノ酸配列を含むCDR-H1と、配列番号20のアミノ酸配列を含むCDR-H2と、配列番号13のアミノ酸配列を含むCDR-H3と、を含む重鎖可変領域(VH)、及び配列番号14のアミノ酸配列を含むCDR-L1と、配列番号15のアミノ酸配列を含むCDR-L2と、配列番号16のアミノ酸配列を含むCDR-L3と、を含む軽鎖可変領域(VL)、

(e) 配列番号24のアミノ酸配列を含むCDR-H1と、配列番号25のアミノ酸配列を含むCDR-H2と、配列番号26のアミノ酸配列を含むCDR-H3と、を含む重鎖可変領域(VH)、及び配列番号27のアミノ酸配列を含むCDR-L1と、配列番号28のアミノ酸配列を含むCDR-L2と、配列番号29のアミノ酸配列を含むCDR-L3と、を含む軽鎖可変領域(VL)、

(f) 配列番号34のアミノ酸配列を含むCDR-H1と、配列番号35のアミノ酸配列を含むCDR-H2と、配列番号36のアミノ酸配列を含むCDR-H3と、を含む重鎖可変領域(VH)、及び配列番号37のアミノ酸配列を含むCDR-L1と、配列番号38のアミノ酸配列を含むCDR-L2と、配列番号39のアミノ酸配列を含むCDR-L3と、を含む軽鎖可変領域(VL)、

(g) 配列番号44のアミノ酸配列を含むCDR-H1と、配列番号45のアミノ酸配列を含むCDR-H2と、配列番号46のアミノ酸配列を含むCDR-H3と、を含む重鎖可変領域(VH)、及び配列番号47のアミノ酸配列を含むCDR-L1と、配列番号48のアミノ酸配列を含むCDR-L2と、配列番号49のアミノ酸配列を含むCDR-L3と、を含む軽鎖可変領域(VL)、

(h) 配列番号54のアミノ酸配列を含むCDR-H1と、配列番号55のアミノ酸配列を含むCDR-H2と、配列番号56のアミノ酸配列を含むCDR-H3と、を含む重

10

20

30

40

50

鎖可変領域（VH）、及び配列番号57のアミノ酸配列を含むCDR-L1と、配列番号58のアミノ酸配列を含むCDR-L2と、配列番号59のアミノ酸配列を含むCDR-L3と、を含む軽鎖可変領域（VL）、又は

（i）配列番号64のアミノ酸配列を含むCDR-H1と、配列番号65のアミノ酸配列を含むCDR-H2と、配列番号66のアミノ酸配列を含むCDR-H3と、を含む重鎖可変領域（VH）、及び配列番号67のアミノ酸配列を含むCDR-L1と、配列番号68のアミノ酸配列を含むCDR-L2と、配列番号69のアミノ酸配列を含むCDR-L3と、を含む軽鎖可変領域（VL）、

を含む、骨髄細胞-2上に発現されるトリガー受容体（TREM2）に特異的に結合する単離された抗体。

10

【請求項16】

前記抗体が、

（a）請求項15（a）に記載のCDRを含み、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、若しくは少なくとも99%同一であるVHをさらに含むか、

（b）請求項15（b）に記載のCDRを含み、配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、若しくは少なくとも99%同一であるVHをさらに含むか、

（c）請求項15（c）に記載のCDRを含み、配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、若しくは少なくとも99%同一であるVHをさらに含むか、

20

（d）請求項15（d）に記載のCDRを含み、配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、若しくは少なくとも99%同一であるVHをさらに含むか、

（e）請求項15（e）に記載のCDRを含み、配列番号30のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、若しくは少なくとも99%同一であるVHをさらに含むか、

（f）請求項15（f）に記載のCDRを含み、配列番号40のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、若しくは少なくとも99%同一であるVHをさらに含むか、

30

（g）請求項15（g）に記載のCDRを含み、配列番号50のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、若しくは少なくとも99%同一であるVHをさらに含むか、

（h）請求項15（h）に記載のCDRを含み、配列番号60のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、若しくは少なくとも99%同一であるVHをさらに含むか、又は

（i）請求項15（i）に記載のCDRを含み、配列番号70のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、若しくは少なくとも99%同一であるVHをさらに含む、

請求項15に記載の抗体。

40

【請求項17】

前記抗体が、

（a）請求項15（a）に記載のCDRを含み、配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、若しくは少なくとも99%同一であるVLをさらに含むか、

（b）請求項15（b）に記載のCDRを含み、配列番号8のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、若しくは少なくとも99%同一であるVLをさらに含むか、

（c）請求項15（c）に記載のCDRを含み、配列番号18のアミノ酸配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、若しくは少なくとも99%同一であ

50

る V L をさらに含むか、

(d) 請求項 1 5 (d) に記載の C D R を含み、配列番号 1 8 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、若しくは少なくとも 9 9 % 同一である V L をさらに含むか、

(e) 請求項 1 5 (e) に記載の C D R を含み、配列番号 3 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、若しくは少なくとも 9 9 % 同一である V L をさらに含むか、

(f) 請求項 1 5 (f) に記載の C D R を含み、配列番号 4 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、若しくは少なくとも 9 9 % 同一である V L をさらに含むか、

(g) 請求項 1 5 (g) に記載の C D R を含み、配列番号 5 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、若しくは少なくとも 9 9 % 同一である V L をさらに含むか、

(h) 請求項 1 5 (h) に記載の C D R を含み、配列番号 6 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、若しくは少なくとも 9 9 % 同一である V L をさらに含むか、又は

(i) 請求項 1 5 (i) に記載の C D R を含み、配列番号 7 1 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 7 %、若しくは少なくとも 9 9 % 同一である V L をさらに含む、

請求項 1 5 又は 1 6 に記載の抗体。

【請求項 1 8】

前記抗体が、

(a) 請求項 1 5 (a) に記載の C D R を含み、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V H をさらに含むか、

(b) 請求項 1 5 (b) に記載の C D R を含み、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V H をさらに含むか、

(c) 請求項 1 5 (c) に記載の C D R を含み、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む V H をさらに含むか、

(d) 請求項 1 5 (d) に記載の C D R を含み、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む V H をさらに含むか、

(e) 請求項 1 5 (e) に記載の C D R を含み、配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む V H をさらに含むか、

(f) 請求項 1 5 (f) に記載の C D R を含み、配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む V H をさらに含むか、

(g) 請求項 1 5 (g) に記載の C D R を含み、配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V H をさらに含むか、

(h) 請求項 1 5 (h) に記載の C D R を含み、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む V H をさらに含むか、又は

(i) 請求項 1 5 (i) に記載の C D R を含み、配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む V H をさらに含む、

請求項 1 5 又は 1 6 に記載の抗体。

【請求項 1 9】

前記抗体が、

(a) 請求項 1 5 (a) に記載の C D R を含み、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(b) 請求項 1 5 (b) に記載の C D R を含み、配列番号 8 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(c) 請求項 1 5 (c) に記載の C D R を含み、配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(d) 請求項 1 5 (d) に記載の C D R を含み、配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む V

10

20

30

40

50

Lをさらに含むか、

(e) 請求項 15 (e) に記載の C D R を含み、配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む V

Lをさらに含むか、

(f) 請求項 15 (f) に記載の C D R を含み、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む V

Lをさらに含むか、

(g) 請求項 15 (g) に記載の C D R を含み、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を含む V

Lをさらに含むか、

(h) 請求項 15 (h) に記載の C D R を含み、配列番号 6 1 のアミノ酸配列を含む V

Lをさらに含むか、又は

(i) 請求項 15 (i) に記載の C D R を含み、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を含む V

Lをさらに含む、

請求項 15 又は 1 6 に記載の抗体。

【請求項 2 0】

配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V H、及び配列番号 8 のアミノ酸配列を含む V L を含み、請求項 15 又は 1 6 に記載の抗体。

【請求項 2 1】

配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む V H、及び配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む V L を含み、請求項 15 又は 1 6 に記載の抗体。

【請求項 2 2】

前記抗体が、ヒト I G K V 2 - 2 8 * 0 1 生殖細胞系列と比較して、フレームワーク領域に 1 ~ 5 個のアミノ酸置換を含む V L を含み、任意に、前記アミノ酸置換が Q 1 0 0 P 及び / 又は V 1 0 4 L を含む、請求項 15 又は 1 6 に記載の抗体。

【請求項 2 3】

前記抗体が、

(a) 請求項 15 (a) に記載の C D R を含み、配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(b) 請求項 15 (b) に記載の C D R を含み、配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(c) 請求項 15 (a) に記載の C D R を含み、配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(d) 請求項 15 (b) に記載の C D R を含み、配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(e) 請求項 15 (a) に記載の C D R を含み、配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(f) 請求項 15 (b) に記載の C D R を含み、配列番号 1 4 9 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(g) 請求項 15 (a) に記載の C D R を含み、配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(h) 請求項 15 (b) に記載の C D R を含み、配列番号 1 5 1 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(i) 請求項 15 (c) に記載の C D R を含み、配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(j) 請求項 15 (d) に記載の C D R を含み、配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(k) 請求項 15 (c) に記載の C D R を含み、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(l) 請求項 15 (d) に記載の C D R を含み、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(m) 請求項 15 (c) に記載の C D R を含み、配列番号 1 3 6 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(n) 請求項 15 (d) に記載の C D R を含み、配列番号 136 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、

(o) 請求項 15 (c) に記載の C D R を含み、配列番号 138 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含むか、又は

(p) 請求項 15 (d) に記載の C D R を含み、配列番号 138 のアミノ酸配列を含む V L をさらに含む、

請求項 15 又は 16 に記載の抗体。

【請求項 24】

前記抗体が、以下の特性：

(a) T R E M 2 のストロクドメインに特異的に結合する、

(b) 可溶性 T R E M 2 (s T R E M 2) に結合しない、

(c) アミノ酸 146 ~ 161 (配列番号 96) 又は 151 ~ 165 (配列番号 97) からなる T R E M 2 ポリペプチドに、アミノ酸 139 ~ 158 (配列番号 92) 及び / 又は 159 ~ 175 (配列番号 94) からなる T R E M 2 ポリペプチドよりも高い親和性で特異的に結合する、

(d) H 157 - S 158 切断部位にまたがる T R E M 2 エピトープに特異的に結合する、

(e) 野生型 T R E M 2 ストロクドメインポリペプチドと比較して (例えば、二重層干渉法によって測定される場合)、D 152A、H 157A 及び I 159A 置換を含む T R E M 2 ストロクドメインポリペプチドに対する結合親和性の低下を示す、

(f) 表面プラズモン共鳴 (S P R) により、37 °C で 1 n M 未満、0.7 n M 未満、0.6 n M 未満、0.5 n M 未満、0.4 n M 未満、若しくは 0.3 n M 未満、又は 100 ~ 500 p M 若しくは 100 ~ 200 p M の K_D でヒト及びカニクイザル T R E M 2 に特異的に結合する、並びに

(g) 表面プラズモン共鳴 (S P R) により、37 °C で 100 p M 未満、50 p M 未満、10 p M 未満、7 p M 未満、5 p M 未満、4 p M 未満、3 p M 未満若しくは 2 p M 未満、又は 10 ~ 50 p M 若しくは 10 ~ 25 p M の K_D でヒト及びカニクイザル T R E M 2 に特異的に結合する、

のうちの 1 つ以上を有する、請求項 15 又は 16 に記載の単離された抗体。

【請求項 25】

骨髓細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体であって、前記抗体が、

(a) 配列番号 146 のアミノ酸配列を含む V H、及び配列番号 145 のアミノ酸配列を含む V L、

(b) 配列番号 148 のアミノ酸配列を含む V H、及び配列番号 147 のアミノ酸配列を含む V L、

(c) 配列番号 150 のアミノ酸配列を含む V H、及び配列番号 149 のアミノ酸配列を含む V L、又は

(d) 配列番号 152 のアミノ酸配列を含む V H、及び配列番号 151 のアミノ酸配列を含む V L、

を含む、骨髓細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体。

【請求項 26】

前記抗体が、以下の特性：

(a) T R E M 2 のストロクドメインに特異的に結合する、

(b) 可溶性 T R E M 2 (s T R E M 2) に結合しない、

(c) アミノ酸 146 ~ 161 (配列番号 96) 又は 151 ~ 165 (配列番号 97) からなる T R E M 2 ポリペプチドに、アミノ酸 139 ~ 158 (配列番号 92) 及び / 又は 159 ~ 175 (配列番号 94) からなる T R E M 2 ポリペプチドよりも高い親和性で特異的に結合する、

(d) H157 - S158 切断部位にまたがる T R E M 2 エピトープに特異的に結合する、

(e) 野生型 T R E M 2 ストックドメインポリペプチドと比較して(例えば、二重層干渉法によって測定される場合)、D152A、H157A及びI159A置換を含む T R E M 2 ストックドメインポリペプチドに対する結合親和性の低下を示す、並びに

(f) 表面プラズモン共鳴(SPR)により、37℃で1nM未満、0.7nM未満、0.6nM未満、0.5nM未満、0.4nM未満、若しくは0.3nM未満、又は100~500pM若しくは100~200pMのK_Dでヒト及びカニクイザル T R E M 2 に特異的に結合する、

のうちの1つ以上を有する、請求項25に記載の単離された抗体。

10

【請求項27】

骨髓細胞-2上に発現されるトリガー受容体(TREM2)に特異的に結合する単離された抗体であって、前記抗体が、

(a) 配列番号133のアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号132のアミノ酸配列を含むVL、

(b) 配列番号135のアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号134のアミノ酸配列を含むVL、

(c) 配列番号137のアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号136のアミノ酸配列を含むVL、又は

(d) 配列番号139のアミノ酸配列を含むVH、及び配列番号138のアミノ酸配列を含むVL、

20

を含む、骨髓細胞-2上に発現されるトリガー受容体(TREM2)に特異的に結合する単離された抗体。

【請求項28】

前記抗体が、以下の特性：

(a) T R E M 2 のストックドメインに特異的に結合する、

(b) 可溶性 T R E M 2 (s T R E M 2) に結合しない、

(c) アミノ酸146~161(配列番号96)又は151~165(配列番号97)からなる T R E M 2 ポリペプチドに、アミノ酸139~158(配列番号92)及び/又は159~175(配列番号94)からなる T R E M 2 ポリペプチドよりも高い親和性で特異的に結合する、

30

(d) H157 - S158 切断部位にまたがる T R E M 2 エピトープに特異的に結合する、

(e) 野生型 T R E M 2 ストックドメインポリペプチドと比較して(例えば、二重層干渉法によって測定される場合)、D152A、H157A及びI159A置換を含む T R E M 2 ストックドメインポリペプチドに対する結合親和性の低下を示す、並びに

(f) 表面プラズモン共鳴(SPR)により、37℃で100pM未満、50pM未満、10pM未満、7pM未満、5pM未満、4pM未満、3pM未満若しくは2pM未満、又は10~50pM若しくは10~25pMのK_Dでヒト及びカニクイザル T R E M 2 に特異的に結合する、

40

のうちの1つ以上を有する、請求項27に記載の単離された抗体。

【請求項29】

前記抗体が、以下の特徴：

(a) ヒト T R E M 2 を発現する Jurkat - NFATルシフェラーゼレポーター細胞においてルシフェラーゼレポーター活性を誘導する、

(b) 血漿中の *in vivo* での s T R E M 2 のレベルを低下させる、

(c) ヒト T R E M 2 を発現する Jurkat - NFATルシフェラーゼレポーター細胞における s T R E M 2 のシェディングを阻害する、

(d) ヒト M D M 細胞においてチロシンリン酸化を誘導する、

(e) ヒト M D M 細胞において S Y K リン酸化を誘導する、

50

(f) I L - 3 4 及び C S F - 1 の非存在下においてヒト i P S C 由来マイクログリアの生存を増強する、

(g) ヒト i P S C 由来マイクログリアにおける s T R E M 2 のシェディングを阻害する、

(h) ヒト i P S C 由来マイクログリアにおいて S Y K リン酸化を誘導する、並びに

(i) ヒト i P S C 由来マイクログリアにおける A オリゴマーの存在下での総 A プラーク強度及び / 又は平均 X 0 4 プラーク強度 (例えば、本明細書の実施例 1 7 のアッセイに記載される) を増加させる、

のうちの 1 つ以上を有する、請求項 1、1 5、2 5、及び 2 7 のいずれか 1 項に記載の抗体。

10

【請求項 3 0】

前記抗体が、オフターゲット結合アッセイ (例えば、本明細書の実施例 1 0 に記載される) において低いオフターゲット結合スコア (例えば、1 未満のスコア) を有する、請求項 1、1 5、2 5、及び 2 7 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 3 1】

F v、一本鎖 F v (s c F v)、F a b、F a b '、又は (F a b ')₂ 等の抗体断片である、請求項 1、1 5、2 5、及び 2 7 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 3 2】

I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 抗体等の I g G 抗体である、請求項 1、1 5、2 5、及び 2 7 のいずれか 1 項に記載の抗体。

20

【請求項 3 3】

前記抗体が、野生型ヒト I g G 1 又は I g G 4 F c 領域を含む、請求項 3 2 に記載の抗体。

【請求項 3 4】

前記抗体が、(a) N 2 9 7 G 置換、(b) L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、及び P 3 2 9 G 置換 (L A L A P G 置換)、又は (c) N 2 9 7 G、M 4 2 8 L、及び N 4 3 4 S 置換を含むヒト I g G 1 F c 領域を含む、請求項 3 3 に記載の抗体。

【請求項 3 5】

前記抗体が、低下したエフェクター機能を有するか、若しくはエフェクターレスであるか、又は F c R に結合しない、請求項 3 3 に記載の抗体。

30

【請求項 3 6】

前記抗体が、N 2 9 7 G 置換を含むヒト I g G 1 F c 領域を含む、請求項 1、1 5、2 5、及び 2 7 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 3 7】

前記抗体が、配列番号 1 4 4 のアミノ酸配列を含む重鎖及び / 又は配列番号 1 7 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1、1 5、2 5、及び 2 7 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 3 8】

前記抗体が、配列番号 1 4 4 のアミノ酸配列を含むか、若しくはそれからなるが、配列番号 1 4 4 の C 末端リジンを欠くか、若しくは配列番号 1 4 4 の C 末端グリシン及びリジンを欠く重鎖、及び / 又は配列番号 1 7 6 のアミノ酸配列を含むか、若しくはそれからなる軽鎖を含む、請求項 1、1 5、2 5、及び 2 7 のいずれか 1 項に記載の抗体。

40

【請求項 3 9】

前記抗体が、配列番号 1 4 4 のアミノ酸配列からなる重鎖及び / 又は配列番号 1 7 6 のアミノ酸配列からなる軽鎖を含む、請求項 1、1 5、2 5、及び 2 7 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 4 0】

前記抗体が、S 2 2 8 P 置換を含むか、又は S 2 2 8 P、M 2 5 2 Y、S 2 5 4 T 及び T 2 5 6 E 置換を含むヒト I g G 4 F c 領域を含む、請求項 3 3 に記載の抗体。

【請求項 4 1】

50

完全長抗体である、請求項 1、15、25、及び27のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 4 2】

重鎖定常領域において C 末端リジンを欠く I g G 抗体である、請求項 1、15、25、及び27のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 4 3】

骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体であって、前記抗体が、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含むか、若しくはそれからなる重鎖、及び / 又は配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含むか、若しくはそれからなる軽鎖を含む、骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体。

10

【請求項 4 4】

骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体であって、前記抗体が、配列番号 1 4 4 のアミノ酸配列を含むか、若しくはそれからなる重鎖、及び / 又は配列番号 1 7 6 のアミノ酸配列を含むか、若しくはそれからなる軽鎖を含む、骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体。

【請求項 4 5】

骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体であって、前記抗体が、配列番号 1 4 4 のアミノ酸配列を含むか、若しくはそれからなるが、配列番号 1 4 4 の C 末端リジンを欠くか、若しくは配列番号 1 4 4 の C 末端グリシン及びリジンを欠く重鎖、及び / 又は配列番号 1 7 6 のアミノ酸配列を含むか、若しくはそれからなる軽鎖を含む、骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体。

20

【請求項 4 6】

骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体であって、前記抗体が、配列番号 1 4 4 のアミノ酸配列からなる重鎖、及び / 又は配列番号 1 7 6 のアミノ酸配列からなる軽鎖を含む、骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体。

【請求項 4 7】

前記抗体が、T R E M 2 ストックドメインに特異的に結合し、可溶性 T R E M 2 (s T R E M 2) には結合せず、前記抗体が、H 1 5 7 - S 1 5 8 切断部位にまたがる T R E M 2 エピトープに特異的に結合し、且つ / 又はアミノ酸 1 3 9 ~ 1 5 8 (配列番号 9 2) 及び / 若しくは 1 5 9 ~ 1 7 5 (配列番号 9 4) からなる T R E M 2 ポリペプチドよりも高い親和性で、アミノ酸 1 4 6 ~ 1 6 1 (配列番号 9 6) 若しくは 1 5 1 ~ 1 6 5 (配列番号 9 7) からなる T R E M 2 ポリペプチドに特異的に結合する、請求項 4 3 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体。

30

【請求項 4 8】

前記抗体が、T R E M 2 ストックドメインに特異的に結合し、可溶性 T R E M 2 (s T R E M 2) に結合せず、前記抗体が、T R E M 2 アゴニストである、請求項 4 3 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体。

40

【請求項 4 9】

骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (T R E M 2) に特異的に結合する単離された抗体であって、前記抗体が、重鎖可変領域 (V H) 及び軽鎖可変領域 (V L) を含み、前記 V H が、配列番号 1 1 又は 1 9 のアミノ酸配列を含む C D R - H 1 と、配列番号 1 2 又は 2 0 のアミノ酸配列を含む C D R - H 2 と、配列番号 1 3 のアミノ酸配列を含む C D R - H 3 と、を含み、さらに、前記抗体が、T R E M 2 ストックドメインに特異的に結合し、可溶性 T R E M 2 (s T R E M 2) には結合せず、前記抗体が、T R E M 2 アゴニストであり、前記抗体が、H 1 5 7 - S 1 5 8 切断部位にまたがる T R E M 2 エピトープに特異的に結合し、且つ / 又はアミノ酸 1 3 9 ~ 1 5 8 (配列番号 9 2) 若しくは / 又は 1 5 9 ~ 1 7 5 (配列番号 9 4) からなる T R E M 2 ポリペプチドよりも高い親和性で、

50

アミノ酸 146 ~ 161 (配列番号 96) 若しくは 151 ~ 165 (配列番号 97) からなる TREM2 ポリペプチドに特異的に結合する、骨髄細胞 - 2 上に発現されるトリガー受容体 (TREM2) に特異的に結合する単離された抗体。

【請求項 50】

前記抗体が、野生型 TREM2 ストックドメインポリペプチドと比較して、D152A、H157A 及び I159A 置換を含む TREM2 ストックドメインポリペプチドに対する結合親和性の低下を示し (例えば、二重層干渉法によって測定される場合)、且つ / 又はヒト及びカニクイザル TREM2 に、表面プラズモン共鳴 (SPR) により、37 で 100 pM 未満、50 pM 未満、10 pM 未満、7 pM 未満、5 pM 未満、4 pM 未満、3 pM 未満、若しくは 2 pM 未満、又は 10 ~ 50 pM 若しくは 10 ~ 25 pM の K_D で特異的に結合する、請求項 43 ~ 46、及び 49 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体。

10

【請求項 51】

前記抗体が、以下の特徴：

(a) ヒト TREM2 を発現する Jurkat - NFAT ルシフェラーゼレポーター細胞においてルシフェラーゼレポーター活性を誘導する、

(b) 血漿中の *in vivo* での sTREM2 のレベルを低下させる、

(c) ヒト TREM2 を発現する Jurkat - NFAT ルシフェラーゼレポーター細胞における sTREM2 のシェディングを阻害する、

(d) ヒト MDM 細胞においてチロシンリン酸化を誘導する、

20

(e) ヒト MDM 細胞において SYK リン酸化を誘導する、

(f) IL-34 及び CSF-1 の非存在下においてヒト iPSC 由来ミクログリアの生存を増強する、

(g) ヒト iPSC 由来ミクログリアにおける sTREM2 のシェディングを阻害する、

(h) ヒト iPSC 由来ミクログリアにおいて SYK リン酸化を誘導する、及び

(i) ヒト iPSC 由来ミクログリアにおける A オリゴマーの存在下での総 A プラーク強度及び / 又は平均 $\times 0.4$ プラーク強度 (例えば、本明細書の実施例 17 のアッセイに記載される) を増加させる、

のうちの 1 つ以上を有する、請求項 43 ~ 46、及び 49 のいずれか 1 項に記載の単離された抗体。

30

【請求項 52】

前記抗体が、オフターゲット結合アッセイ (例えば、本明細書の実施例 10 に記載される) において低いオフターゲット結合スコア (例えば、1 未満のスコア) を有する、請求項 43 ~ 46、及び 49 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 53】

前記 VH が、配列番号 17、133、135、137 若しくは 139 のアミノ酸配列を含むか、又は前記抗体が、配列番号 144 のアミノ酸配列を含むか、若しくはそれからなる重鎖を含む、請求項 47 に記載の抗体。

【請求項 54】

前記抗体が、(a) N297G 置換、(b) L234A、L235A、及び P329G 置換 (LALA PG 置換)、又は (c) N297G、M428L、及び N434S 置換を含む ヒト IgG1 Fc 領域を含む、請求項 47 に記載の抗体。

40

【請求項 55】

前記抗体が、低下したエフェクター機能を有するか、若しくはエフェクターレスであるか、又は Fc R に結合しない、請求項 47 に記載の抗体。

【請求項 56】

二重特異性抗体若しくは多重特異性抗体であるか、又は少なくとも 1 つの他の分子に共有結合的若しくは非共有結合的にコンジュゲートされている、請求項 1、15、25、27、43 ~ 46、及び 49 のいずれか 1 項に記載の抗体。

50

【請求項 57】

前記抗体が、少なくとも1つの他の分子に共有結合的又は非共有結合的にコンジュゲートされ、前記少なくとも1つの他の分子が、検出標識及び/又は薬物を含む、請求項56に記載の抗体。

【請求項 58】

請求項1、15、25、27、43～46、及び49のいずれか1項に記載の抗体と、薬学的に許容され得る担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項 59】

請求項1、15、25、27、43～46、及び49のいずれか1項に記載の抗体をコードする、単離された核酸又は2つ以上の核酸のセット。

10

【請求項 60】

請求項1、15、25、27、43～46、及び49のいずれか1項に記載される抗体の重鎖及び軽鎖をコードする1つ以上の核酸を含む、単離されたベクター。

【請求項 61】

請求項59に記載の核酸を含む、単離された宿主細胞。

【請求項 62】

TREM2に特異的に結合する抗体を産生する方法であって、請求項61に記載の宿主細胞を、前記抗体の発現に適した条件下で培養することを含む、TREM2に特異的に結合する抗体を産生する方法。

【請求項 63】

前記宿主細胞から前記抗体を回収することをさらに含む、請求項62に記載の方法。

20

【請求項 64】

請求項62に記載の方法によって産生される、抗体。

【請求項 65】

TREM2機能喪失に関連する症状を治療することを必要とする対象における、TREM2機能喪失に関連する症状を治療する方法であって、請求項1、15、25、27、43～46、及び49のいずれか1項に記載の抗体を投与することを含む、TREM2機能喪失に関連する症状を治療する方法。

【請求項 66】

sTREM2のレベルを低下させることを必要とする対象において、sTREM2のレベルを低下させる方法であって、請求項1、15、25、27、43～46、及び49のいずれか1項に記載の抗体を投与することを含む、sTREM2のレベルを低下させる方法。

30

【請求項 67】

前記症状が、神経炎症性疾患若しくは神経変性疾患であるか、又は前記対象が、神経炎症性疾患若しくは神経変性疾患に罹患している、請求項65に記載の方法。

【請求項 68】

前記神経炎症性疾患又は神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、認知症、多発性硬化症(MS)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ナス・ハコーラ病、ギラン・バレー症候群(GBS)、リソソーム蓄積症、スフィンゴミエリンリピドーシス(ニーマン・ピックC)、ムコ多糖症II/IIIB、異染性白質ジストロフィー、多巣性運動ニューロパチー、神経ベーチェット病、視神経脊髄炎(NMO)、視神経炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、脳卒中、横断性脊髄炎、外傷性脳損傷、又は脊髄損傷である、請求項67に記載の方法。

40

【請求項 69】

前記疾患がアルツハイマー病である、請求項68に記載の方法。

【請求項 70】

前記疾患がMSである、請求項68に記載の方法。

【請求項 71】

TREM2機能喪失に関連する症状の治療を必要とする対象における、TREM2機能

50

喪失に関連する症状の治療において使用するための、請求項 1、15、25、27、43
～46、及び49のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項72】

s T R E M 2 のレベルを低下させることを必要とする対象において、s T R E M 2 のレ
ベルを低下させるのに使用するための、請求項 1、15、25、27、43～46、及び
49のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項73】

前記症状が、神経炎症性疾患若しくは神経変性疾患であるか、又は前記対象が、神経炎
症性疾患若しくは神経変性疾患に罹患している、請求項 71に記載の使用のための抗体。

【請求項74】

前記神経炎症性疾患又は神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側
頭型認知症、認知症、多発性硬化症（M S）、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、ナス・ハ
コーラ病、ギラン・バレー症候群（G B S）、リソソーム蓄積症、スフィンゴミエリンリ
ピドーシス（ニーマン・ピックC）、ムコ多糖症 I I / I I I B、異染性白質ジストロフ
イー、多巣性運動ニューロパチー、神経ベーチェット病、視神経脊髄炎（N M O）、視神
経炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、脳卒中、横断性脊髄炎、外傷性脳損傷、又は脊髄損傷であ
る、請求項 73 に記載の使用のための抗体。

【請求項75】

前記疾患がアルツハイマー病である、請求項 74 に記載の使用のための抗体。

【請求項76】

前記疾患が M S である、請求項 74 に記載の使用のための抗体。

【請求項77】

T R E M 2 機能喪失に関連する症状の治療を必要とする対象における、T R E M 2 機能
喪失に関連する症状を治療するための医薬の調製における、請求項 1、15、25、27
、43～46、及び49のいずれか1項に記載の抗体の使用。

【請求項78】

s T R E M 2 のレベルを低下させることを必要とする対象において、s T R E M 2 のレ
ベルを低下させるための医薬の調製における、請求項 1、15、25、27、43～46
、及び49のいずれか1項に記載の抗体の使用。

【請求項79】

前記症状が、神経炎症性疾患若しくは神経変性疾患であるか、又は前記対象が、神経炎
症性疾患若しくは神経変性疾患に罹患している、請求項 77に記載の使用。

【請求項80】

前記神経炎症性疾患又は神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側
頭型認知症、認知症、多発性硬化症（M S）、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、ナス・ハ
コーラ病、ギラン・バレー症候群（G B S）、リソソーム蓄積症、スフィンゴミエリンリ
ピドーシス（ニーマン・ピックC）、ムコ多糖症 I I / I I I B、異染性白質ジストロフ
イー、多巣性運動ニューロパチー、神経ベーチェット病、視神経脊髄炎（N M O）、視神
経炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、脳卒中、横断性脊髄炎、外傷性脳損傷、又は脊髄損傷であ
る、請求項 79 に記載の使用。

【請求項81】

前記疾患がアルツハイマー病である、請求項 80 に記載の使用。

【請求項82】

前記疾患が M S である、請求項 80 に記載の使用。

10

20

30

40

50