202423975

(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 202423975 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：112127920 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 04 月 20 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *C12N15/13 (2006.01)*
C12N15/63 (2006.01) *A61K39/395 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01) *A61P9/10 (2006.01)*
A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2017/04/21 美國 62/488,691
2017/07/10 美國 62/530,753
2017/11/01 美國 62/580,400

(71)申請人：美商安進公司 (美國) AMGEN INC. (US)
美國

(72)發明人：陳 艾雯 CHEN, IRWIN (US)；福爾茲 愛恩 納文 FOLTZ, IAN NEVIN (US)；哈里斯 蘇西 米奇 HARRIS, SUSIE MIKI (US)；薩巴席凡 席爾帕 SAMBASHIVAN, SHILPA (US)；瓦沙維爾克 朵拉 多雷多 WARSHAVIAK, DORA TOLEDO (IL)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；姚金梅

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：78 項 圖式數：18 共 492 頁

(54)名稱

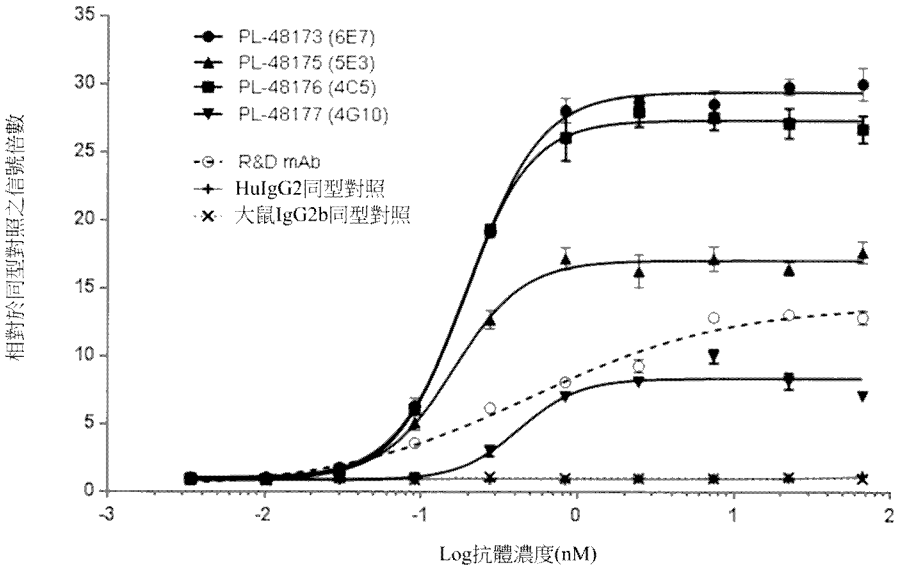
TREM2 抗原結合蛋白及其用途

(57)摘要

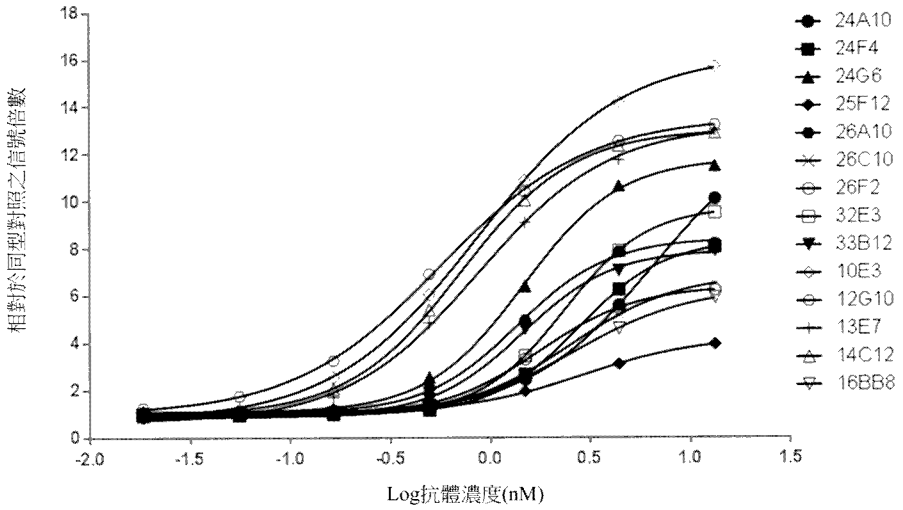
本發明係關於特異性結合並活化骨髓細胞上表現之人類觸發受體-2 (TREM2)的抗原結合蛋白，諸如單株抗體，以及包含此等抗原結合蛋白之醫藥組合物。本發明之促效劑抗原結合蛋白(例如抗體)能夠在不存在 Fc 介導之該等抗原結合蛋白交聯之情況下活化骨髓細胞中之 TREM2/DAP12 信號傳導。亦描述使用該等抗原結合蛋白治療或預防與 TREM2 功能喪失有關之病症，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及多發性硬化的方法。

The present invention relates to antigen binding proteins, such as monoclonal antibodies, that specifically bind to and activate human triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) and pharmaceutical compositions comprising such antigen binding proteins. The agonist antigen binding proteins (e.g. antibodies) of the invention are capable of activating TREM2/DAP12 signaling in myeloid cells in the absence of Fc-mediated cross-linking of the antigen binding proteins. Methods of treating or preventing conditions associated with TREM2 loss of function, such as Alzheimer's disease and multiple sclerosis, using the antigen binding proteins are also described.

指定代表圖：


PL-48173 (6E7)
PL-48175 (5E3)
PL-48176 (4C5)
PL-48177 (4G10)
R&D mAb
HuIgG2同型對照
大鼠IgG2b同型對照
相對於同型對照之信號倍數
Log抗體濃度(nM)

【圖1A】


24A10
24F4
24G6
25F12
26A10
26C10
26F2
32E3
33B12
10E3
12G10
13E7
14C12
16BB8
相對於同型對照之信號倍數
Log抗體濃度(nM)

【圖1B】

20242907
202[illegible]
專利案號：112127920
原申請案號：107113629

【發明摘要】

【中文發明名稱】

TREM2抗原結合蛋白及其用途

【英文發明名稱】

TREM2 ANTIGEN BINDING PROTEINS AND USES THEREOF

【中文】

本發明係關於特異性結合並活化骨髓細胞上表現之人類觸發受體-2(TREM2)的抗原結合蛋白，諸如單株抗體，以及包含此等抗原結合蛋白之醫藥組合物。本發明之促效劑抗原結合蛋白(例如抗體)能夠在不存在Fc介導之該等抗原結合蛋白交聯之情況下活化骨髓細胞中之TREM2/DAP12信號傳導。亦描述使用該等抗原結合蛋白治療或預防與TREM2功能喪失有關之病症，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及多發性硬化的方法。

【英文】

The present invention relates to antigen binding proteins, such as monoclonal antibodies, that specifically bind to and activate human triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) and pharmaceutical compositions comprising such antigen binding proteins. The agonist antigen binding proteins (e.g. antibodies) of the invention are capable of activating TREM2/DAP12 signaling in myeloid cells in the absence of Fc-mediated cross-linking of the antigen binding proteins. Methods of treating or preventing conditions associated with TREM2 loss of function, such as Alzheimer's disease and multiple

sclerosis, using the antigen binding proteins are also described.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

TREM2抗原結合蛋白及其用途

【英文發明名稱】

TREM2 ANTIGEN BINDING PROTEINS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於生物醫藥學領域。特定言之，本發明係關於特異性結合並活化骨髓細胞上表現之人類觸發受體-2 (TREM2)的抗原結合蛋白，諸如抗體；包含該等抗原結合蛋白之醫藥組合物；以及製備及使用該等抗原結合蛋白之方法。

【先前技術】

【0002】 TREM2係在包括巨噬細胞、樹突狀細胞及微膠質細胞在內之髓系細胞上表現的Ig受體超家族之成員(Schmid等人，*Journal of Neurochemistry*，第83卷：1309-1320, 2002；Colonna, Nature Reviews Immunology，第3卷：445-453, 2003；Kiialainen等人，*Neurobiology of Disease*，第18卷：314-322, 2005)。TREM2係具有短細胞內結構域之孤兒免疫受體，且藉由經轉接蛋白DAP12中包含ITAM基元之胞質區段信號傳導起作用(Bouchon等人，The Journal of Experimental Medicine，第194卷：1111-1122, 2001)。在TREM2活化後，在DAP12中之ITAM基元內的酪胺酸殘基經Src家族激酶磷酸化，由此經由SH2結構域為酪胺酸激酶ζ-鏈相關蛋白70 (ZAP70)及脾酪胺酸激酶(Syk)提供對接位點(Colonna, Nature Reviews Immunology，第3卷：445-453, 2003；Ulrich及Holtzman, ACS Chem. Neurosci.，第7卷：420-427, 2016)。ZAP70及

Syk激酶誘導若干下游信號傳導級聯，包括磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白激酶C (PKC)、細胞外調控激酶(ERK)之活化及細胞內鈣增多(Colonna, Nature Reviews Immunology，第3卷：445-453, 2003；Ulrich及Holtzman, ACS Chem. Neurosci.，第7卷：420-427, 2016)。

【0003】TREM2涉及若干骨髓細胞過程，包括吞噬作用、增殖、存活及炎性細胞介素產生之調控(Ulrich及Holtzman, ACS Chem. Neurosci.，第7卷：420-427, 2016)。在過去數年裏，TREM2已經與若干疾病相關聯。舉例而言，TREM2及DAP12二者之突變與常染色體隱性病症納哈氏病(Nasu-Hakola disease)相關，該疾病係以骨囊腫、肌肉消耗及脫髓鞘表型為特徵(Guerreiro等人，New England Journal of Medicine，第368卷：117-127, 2013)。近來，*TREM2*基因之變異體與患阿茲海默氏病(Alzheimer's disease，AD)及包括額顳葉癡呆在內的其他形式之癡呆的風險增加有關(Jonsson等人，New England Journal of Medicine，第368卷：107-116, 2013；Guerreiro等人，JAMA Neurology，第70卷：78-84, 2013；Jay等人，Journal of Experimental Medicine，第212卷：287-295, 2015)。詳言之，在全基因組研究中鑑別出R47H變異體與晚發性AD之風險增加有關且總量調整之機率比(對於所有年齡段之群體)為2.3，僅次於ApoE與阿茲海默氏病之較強基因相關性。R47H突變存在於TREM2蛋白質之細胞外Ig V組結構域上，並且已顯示該突變影響凋亡細胞及Aβ之脂質結合及吸收(Wang等人，Cell，第160卷：1061-1071, 2015；Yeh等人，Neuron，第91卷：328-340, 2016)，提示疾病相關功能喪失。此外，存在與不存在R47H突變之AD患者腦的死後比較支持突變攜帶者之新穎微膠質細胞屏障功能損失，且據推測，R47H攜帶者微膠質細胞展示壓緊斑

塊且限制其擴散之能力減退(Yuan等人，Neuron，第90卷：724-739, 2016)。在普里昂疾病(prion disease)、多發性硬化及中風之動物模型中有報導微膠質細胞增生之減少，表明TREM2可能在支持微膠質細胞響應於中樞神經系統之病變或損傷而增生方面起到重要作用(Ulrich及Holtzman, ACS Chem. Neurosci.，第7卷：420-427, 2016)。

【0004】鑒於該等資料指示TREM2活性缺乏會影響巨噬細胞及微膠質細胞功能且與某些神經退化性病症相關，故此項技術中需要可以誘導或增強TREM2介導之功能的治療性分子。

【發明內容】

【0005】本發明部分基於設計及產生特異性結合並活化人類TREM2之抗原結合蛋白（例如抗體），無需額外交聯。本發明之促效劑抗原結合蛋白能夠在不存在聚集、群集及/或Fc介導之抗原結合蛋白交聯之情況下活化骨髓細胞中之TREM2/DAP12信號傳導。因此，在某些實施例中，本發明提供特異性結合至人類TREM2且誘導或活化一或多種TREM2介導之功能的經分離之促效劑抗原結合蛋白。

【0006】在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白在不存在交聯劑之情況下增加表現TREM2之細胞中的磷酸化Syk (pSyk)含量。該等細胞可以為髓系細胞，包括單核細胞、樹突狀細胞、微膠質細胞及巨噬細胞。在某些實施例中，如藉由基於細胞之pSyk分析所量測，TREM2促效劑抗原結合蛋白在不存在交聯劑之情況下， 提高TREM2表現細胞中之pSyk含量時之EC50小於500 pM。在其他實施例中，如藉由基於細胞之pSyk分析所量測，TREM2促效劑抗原結合蛋白在不存在交聯劑之情況下，提高TREM2表現細胞中之pSyk含量時之EC50小於300 pM量。在又

其他實施例中，如藉由基於細胞之pSyk分析所量測，TREM2促效劑抗原結合蛋白在不存在交聯劑之情況下，提高TREM2表現細胞中之pSyk含量時之EC50為約150 pM至約500 pM。

【0007】 TREM2促效劑抗原結合蛋白例如以小於50 nM、小於25 nM、小於10 nM或小於5 nM之平衡解離常數(K_D)特異性結合至人類TREM2 (SEQ ID NO: 1)或人類TREM2之細胞外區域(ECD)(例如SEQ ID NO: 2中所陳述之ECD組)。在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白不與其他TREM蛋白，諸如人類TREM1交叉反應。因此，在一個實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白不特異性結合至人類TREM1 (SEQ ID NO: 4)。

【0008】 本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白可以與本文所述抗TREM2抗體(例如表1A、1B、2A、2B、3A及3B中所列抗體)中之任一種競爭結合至人類TREM2。在一個實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白與參考抗體競爭結合至人類TREM2，其中該參考抗體包括含SEQ ID NO: 61之序列的輕鏈可變區及含SEQ ID NO: 124之序列的重鏈可變區。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白與參考抗體競爭結合至人類TREM2，其中該參考抗體包括含SEQ ID NO: 62之序列的輕鏈可變區及含SEQ ID NO: 125之序列的重鏈可變區。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白與參考抗體競爭結合至人類TREM2，其中該參考抗體包括含SEQ ID NO: 52之序列的輕鏈可變區及含SEQ ID NO: 115之序列的重鏈可變區。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白與參考抗體競爭結合至人類TREM2，其中該參考抗體包括含SEQ ID NO: 56之序列的輕鏈可變區及含SEQ ID NO: 119之序列的重鏈可變區。

【0009】在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白可包括含互補決定區CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，以及含互補決定區CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區。輕鏈可變區及重鏈可變區或CDR可以來自本文所述之抗TREM2抗體中之任一種或其變異體。舉例而言，在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含選自SEQ ID NO: 5-18或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體之序列的CDRL1；含選自SEQ ID NO: 19-30或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體之序列的CDRL2；含選自SEQ ID NO: 31-45或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體之序列的CDRL3；含選自SEQ ID NO: 77-86或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體之序列的CDRH1；含選自SEQ ID NO: 87-94或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體之序列的CDRH2；及含選自SEQ ID NO: 95-109或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體之序列的CDRH3。

【0010】在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含選自SEQ ID NO: 46-63之序列的輕鏈可變區，及含選自SEQ ID NO: 110-126之序列的重鏈可變區。在一個實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 54之序列的輕鏈可變區，及含SEQ ID NO: 117之序列的重鏈可變區。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 55之序列的輕鏈可變區，及含SEQ ID NO: 118之序列的重鏈可變區。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 60之序列的輕鏈可變區，及含SEQ ID NO: 123之序列的重鏈可變區。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO:

61之序列的輕鏈可變區，及含SEQ ID NO: 124之序列的重鏈可變區。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 62之序列的輕鏈可變區，及含SEQ ID NO: 125之序列的重鏈可變區。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 52之序列的輕鏈可變區，及含SEQ ID NO: 115之序列的重鏈可變區。

【0011】 在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含來源於本文所述抗TREM2抗體中之任一種之輕鏈可變區的輕鏈可變區。因此，在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白之輕鏈可變區包含與選自SEQ ID NO: 46-63之序列至少90%一致、至少91%一致、至少92%一致、至少93%一致、至少94%一致或至少95%一致的序列。舉例而言，TREM2促效劑抗原結合蛋白可包含來自表13-18中所述的經工程改造之抗TREM2抗體變異體中之任一種的輕鏈可變區。在一個實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 54之序列且在一或多個胺基酸位置64、79、80、85、94及/或100處具有突變的輕鏈可變區。在一些此等實施例中，該突變係V64G、V64A、Q79E、Q79D、S80P、S80A、F85V、F85L、F85A、F85D、F85I、F85L、F85M、F85T、W94F、W94Y、W94S、W94T、W94A、W94H、W94I、W94Q、P100R、P100Q、P100G或其組合。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 55之序列且在一或多個胺基酸位置64、79、80、94及/或100處具有突變的輕鏈可變區。該等突變可包括V64G、V64A、Q79E、Q79D、S80P、S80A、W94F、W94Y、W94S、W94T、W94A、W94H、W94I、W94Q、P100R、P100Q、P100G或其組合。在某些實施例中，該突變係V64G、V64A、Q79E、S80P、S80A、W94Y、W94S、

P100R、P100Q或其組合。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 60之序列且在一或多個胺基酸位置60、92及/或93處具有突變的輕鏈可變區。在此等實施例中，該突變可以選自L60S、L60P、L60D、L60A、D92E、D92Q、D92T、D92N、S93A、S93N、S93Q、S93V或其組合。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 61之序列且在一或多個胺基酸位置56、57、92及/或93處具有突變的輕鏈可變區。在此等實施例中，該突變可以為N56S、N56T、N56Q、N56E、G57A、G57V、D92E、D92Q、D92T、D92N、S93A、S93N、S93Q、S93V或其組合。在某些實施例中，該突變係N56S、N56Q、G57A、D92E、D92Q、S93A或其組合。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 62之序列且在一或多個胺基酸位置36、46、61及/或100處具有突變的輕鏈可變區。此類突變可包括F36Y、S46L、S46R、S46V、S46F、K61R、P100Q、P100G、P100R或其組合。在特定實施例中，該突變係F36Y、K61R、P100Q或其組合。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 52之序列且在胺基酸位置91處具有突變的輕鏈可變區，該突變可以選自F91V、F91I、F91T、F91L或F91D。在一個實施例中，該突變係F91V。

【0012】 在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含來源於本文所述抗TREM2抗體中之任一種之重鏈可變區的重鏈可變區。因此，在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白之重鏈可變區包含與選自SEQ ID NO: 110-126之序列至少90%一致、至少91%一致、至少92%一致、至少93%一致、至少94%一致或至少95%一致的序列。舉例而言，TREM2促效劑抗原結合蛋白可包含來自表13-18中所述的經工程改造之抗

TREM2抗體變異體中之任一種的重鏈可變區。在一個實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 117之序列且在一或多個胺基酸位置19、55、56、57、58及/或104處具有突變的重鏈可變區。在一些此等實施例中，該突變係M19K、M19R、M19T、M19E、M19N、M19Q、D55E、D55Q、D55N、D55T、S56A、S56Q、S56V、D57S、D57E、D57Q、T58A、T58V、W104F、W104Y、W104T、W104S、W104A、W104H、W104I、W104Q或其組合。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 118之序列且在一或多個胺基酸位置19、55、56、57、58及/或104處具有突變的重鏈可變區。此類突變可包括M19K、M19R、M19T、M19E、M19N、M19Q、D55E、D55Q、D55N、D55T、S56A、S56Q、S56V、D57S、D57E、D57Q、T58A、T58V、W104F、W104Y、W104T、W104S、W104A、W104H、W104I、W104Q或其組合。在某些實施例中，該突變係M19K、D55E、S56A、D57E、T58A、W104Y、W104T或其組合。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 123之序列且在一或多個胺基酸位置27、55、56、57、58、105及/或106處具有突變的重鏈可變區。在一些實施例中，該突變係選自H27Y、H27D、H27F、H27N、D55E、D55Q、D55N、D55T、S56A、S56Q、S56V、D57S、D57E、D57Q、T58A、T58V、D105E、D105Q、D105T、D105N、D105G、S106A、S106Q、S106V、S106T或其組合。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 124之序列且在一或多個胺基酸位置55、56、57、58、105及/或106處具有突變的重鏈可變區。在此等實施例中，該突變可以選自D55E、D55Q、D55N、D55T、S56A、S56Q、

S56V、D57S、D57E、D57Q、T58A、T58V、D105E、D105Q、D105T、D105N、D105G、S106A、S106Q、S106V、S106T或其組合。在某些實施例中，該突變係D55E、D55Q、S56A、D57E、T58A、D105E、D105N、S106A或其組合。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 125之序列且在一或多個胺基酸位置43、76、85、99、100及/或116處具有突變的重鏈可變區。此類突變可包括L43Q、L43K、L43H、I76T、R85S、R85G、R85N、R85D、D99E、D99Q、D99S、D99T、G100A、G100Y、G100V、T116L、T116M、T116P、T116R或其組合。在某些實施例中，該突變係L43Q、R85S、D99E、G100A、G100Y、T116L或其組合。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 115之序列且在胺基酸位置62及/或63處具有突變的重鏈可變區。在此等實施例中，該突變可以選自D62E、D62Q、D62T、D62N、S63A、S63Q、S63V或其組合。在一些實施例中，該突變係D62E、D62Q、S63A或其組合。

【0013】在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含本文所述之抗TREM2抗體之變異體的一或多個CDR。舉例而言，TREM2促效劑抗原結合蛋白可包含表2A、2B、3A、3B及19中所述之抗TREM2抗體變異體的一或多個CDR。在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含結合親和力改良的抗TREM2抗體變異體之一或多個CDR。在該等及其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 16之序列的CDRL1；含CDRL2一致序列之CDRL2；含CDRL3一致序列之CDRL3；含SEQ ID NO: 85之序列的CDRH1；含CDRH2一致序列之CDRH2；及含CDRH3一致序列之CDRH3。在一個實施例中，CDRL2一

致序列係X_1ASSX_2QX_3 (SEQ ID NO: 139)，其中X_1係A或G；X_2係L或R；且X_3係N、K、R、L或T。在相關實施例中，CDRL3一致序列係X_1QADSX_2X_3PX_4T (SEQ ID NO: 140)，其中X_1係Q或G；X_2係S或R；X_3係F、L或Y；且X_4係R或H。在該等及其他實施例中，CDRH2一致序列係X_1IYPGDSDX_2RX_3X_4PX_5FQX_6 (SEQ ID NO: 141)，其中X_1係I或T；X_2係T或V；X_3係Y或L；X_4係S或A；X_5係S、G或E；且X_6係G或D。CDRH3一致序列可以為X_1RTFYYDSSDYX_2DY (SEQ ID NO: 142)，其中X_1係Q、G、S或M；且X_2係F或S。在其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白的CDRL2可包含選自SEQ ID NO: 26及143-147之序列。在又其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白的CDRL3可包含選自SEQ ID NO: 43及148-152之序列。在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白的CDRH2可包含選自SEQ ID NO: 91及170-175之序列。在其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白的CDRH3可包含選自SEQ ID NO: 176-179之序列。

【0014】 在其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含結合親和力降低的抗TREM2抗體變異體之一或多個CDR。在該等及其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRL1一致序列之CDRL1；含CDRL2一致序列之CDRL2；含CDRL3一致序列之CDRL3；含CDRH1一致序列之CDRH1；含CDRH2一致序列之CDRH2；及含CDRH3一致序列之CDRH3。在一個實施例中，CDRL1一致序列係X_1ASQGISX_2WLA (SEQ ID NO: 284)，其中X_1係R或A；且X_2係S或R。在相關實施例中，CDRL2一致序列係X_1AX_2SLQN (SEQ ID NO: 285)，其中X_1係A或S；且X_2係S或G。在其他相關實施例中，CDRL3一致序列係QQAX_1SFPX_2T

(SEQ ID NO: 286)，其中X_1係D或V；且X_2係R或L。在該等及其他實施例中，CDRH1一致序列係SX_1WIA (SEQ ID NO: 287)，其中X_1係Y或E。在相關實施例中，CDRH2一致序列係IIYPX_1DSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 288)，其中X_1係G或S。CDRH3一致序列可以為QRX_1F$X_2$$X_3$DSSDYFDY (SEQ ID NO: 289)，其中X_1係T或G；X_2係Y或R；且X_3係Y或G。在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白的CDRL1可包含選自SEQ ID NO: 16、290及291之序列。在其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白的CDRL2可包含選自SEQ ID NO: 28、292及293之序列。在又其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白的CDRL3可包含選自SEQ ID NO: 43、294及271之序列。在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白的CDRH1可包含SEQ ID NO: 85或SEQ ID NO: 302之序列。在其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白的CDRH2可包含SEQ ID NO: 91或SEQ ID NO: 303之序列。在又其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白的CDRH3可包含選自SEQ ID NO: 107及304-306之序列。

【0015】 在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含來自表2A、2B、3A、3B及19中所述的抗TREM2變異體抗體中之任一種的輕鏈可變區及/或重鏈可變區。因此，在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白之輕鏈可變區包含與選自SEQ ID NO: 61、153-162及295-300之序列至少90%一致、至少91%一致、至少92%一致、至少93%一致、至少94%一致或至少95%一致的序列。在該等及其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白之重鏈可變區包含與選自SEQ ID NO: 124、180-190及307-312之序列至少90%一致、至少91%一致、至少92%一致、至少93%

一致、至少94%一致或至少95%一致的序列。

【0016】 在包括上述實施例在內的本文所描述之實施例中之任一個中，TREM2促效劑抗原結合蛋白係抗體或其結合片段，較佳為單株抗體或其結合片段。在一些實施例中，該單株抗體或其結合片段係嵌合抗體或其結合片段。在其他實施例中，該單株抗體或其結合片段係人類化抗體或其結合片段。在又其他實施例中，該單株抗體或其結合片段係完全人類抗體或其結合片段。該單株抗體可以屬於任何同型，諸如人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在一個特定實施例中，該單株抗體係人類IgG1抗體。在另一特定實施例中，該單株抗體係人類IgG2抗體。

【0017】 在TREM2促效劑抗原結合蛋白係抗體(例如單株抗體)的某些實施例中，該抗體可以含有一或多個影響該抗體之糖基化的修飾。在一些實施例中，該抗體包含一或多個減少或消除糖基化之突變。在此等實施例中，無糖基化抗體可包含在其重鏈中胺基酸位置N297(根據EU編號方案)處之突變，諸如N297G突變。無糖基化抗體可包含用於使抗體結構穩定之其他突變。該等突變可包括數對半胱胺酸取代，諸如A287C與L306C、V259C與L306C、R292C與V302C以及V323C與I332C(胺基酸位置係根據EU編號方案)。在一個實施例中，無糖基化抗體在其重鏈中包含R292C及V302C突變(根據EU編號方案)。在某些實施例中，無糖基化抗TREM2促效劑抗體包括含胺基酸序列SEQ ID NO: 202或SEQ ID NO: 203之胺基酸序列的重鏈恆定區。

【0018】 在TREM2促效劑抗原結合蛋白係人類IgG2抗體(例如單株抗體)或包含來自人類IgG2抗體之CH1區及鉸鏈區的其他實施例中，該抗體可以含有一或多個影響該抗體之鉸鏈結構的修飾。在一個此等實施例

中，抗TREM2促效劑抗體在其重鏈中包含C131S突變(根據EU編號方案)。在另一實施例中，抗TREM2促效劑抗體包含在其輕鏈中之C214S突變(根據EU編號方案)及在其重鏈中之C219S突變(根據EU編號方案)。在另一實施例中，抗TREM2促效劑抗體包含在其輕鏈中之C214S突變(根據EU編號方案)及在其重鏈中之C220S突變(根據EU編號方案)。

【0019】 在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含來自人類IgG2抗體之CH1區及鉸鏈區(例如SEQ ID NO: 207之胺基酸)及來自人類IgG1抗體之Fc區。在一個實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含來自人類IgG2抗體之CH1區及鉸鏈區(例如SEQ ID NO: 207之胺基酸序列)及來自人類IgG1抗體之Fc區，其中該Fc區包含SEQ ID NO: 281之胺基酸序列。

【0020】 在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含輕鏈可變區之輕鏈及含重鏈可變區之重鏈，其中：(a)輕鏈可變區具有SEQ ID NO: 326之胺基酸序列，且重鏈可變區具有SEQ ID NO: 327之胺基酸序列；(b)輕鏈可變區具有SEQ ID NO: 328之胺基酸序列，且重鏈可變區具有SEQ ID NO: 329之胺基酸序列；(c)輕鏈可變區具有SEQ ID NO: 330之胺基酸序列，且重鏈可變區具有SEQ ID NO: 331之胺基酸序列；或(d)輕鏈可變區具有SEQ ID NO: 332之胺基酸序列，且重鏈可變區具有SEQ ID NO: 333之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含輕鏈及重鏈，其中：(a)輕鏈具有SEQ ID NO: 334之胺基酸序列，且重鏈具有SEQ ID NO: 335之胺基酸序列；(b)輕鏈具有SEQ ID NO: 334之胺基酸序列，且重鏈具有SEQ ID NO: 336之胺基酸序列；(c)輕鏈具有SEQ ID NO: 337之胺基酸序列，且重鏈具有SEQ ID

NO: 338之胺基酸序列；(d)輕鏈具有SEQ ID NO: 339之胺基酸序列，且重鏈具有SEQ ID NO: 340之胺基酸序列；或(e)輕鏈具有SEQ ID NO: 341之胺基酸序列，且重鏈具有SEQ ID NO: 342之胺基酸序列。

【0021】 本發明亦提供編碼本文所描述之TREM2促效劑抗原結合蛋白的聚核苷酸及表現載體，以及包含編碼聚核苷酸及表現載體之宿主細胞，諸如CHO細胞。在某些實施例中，本發明包括用於製備TREM2促效劑抗原結合蛋白，包括抗TREM2促效劑單株抗體及其結合片段的方法。在一個實施例中，該方法包括在允許該抗原結合蛋白表現之條件下，培養包含編碼該抗原結合蛋白之表現載體的宿主細胞，及自培養基或宿主細胞回收該抗原結合蛋白。

【0022】 本文所描述之TREM2促效劑抗原結合蛋白可以用於製造供治療或預防與TREM2缺乏或TREM2生物活性喪失有關之病症，諸如阿茲海默氏病、納哈氏病、額顳葉癡呆、多發性硬化、普里昂疾病或中風用之醫藥組合物或藥物。因此，本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含本文所描述之TREM2促效劑抗原結合蛋白及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0023】 在某些實施例中，本發明提供用於治療、預防有需要之患者的與TREM2缺乏或TREM2生物活性喪失有關之病症，或降低其風險的方法。在一個實施例中，該方法包括向該患者投與有效量的本文所描述之TREM2促效劑抗原結合蛋白中之任一種。在一些實施例中，待治療、預防或改善之病症係阿茲海默氏病。在其他實施例中，待治療、預防或改善之病症係多發性硬化。需要治療之患者可以經確定具有一或多種與發展可以根據本發明方法治療之疾病或病症的風險增加有關之基因型。舉例而言，在一些實施例中，該患者具有與發展阿茲海默氏病之風險增加有關之

基因型，諸如本文所述之基因型。在其他實施例中，該患者可以確定攜帶編碼與發展阿茲海默氏病之風險增加有關之TREM2變異體的等位基因。此類變異體可包括R47H TREM2變異體及R62H TREM2變異體。

【0024】 本發明亦包括增加有需要之患者的骨髓細胞，諸如巨噬細胞、微膠質細胞及樹突狀細胞之存活或增殖的方法。在一個實施例中，該方法包括向該患者投與有效量的本文所描述之TREM2促效劑抗原結合蛋白中之任一種。在一些實施例中，需要治療之患者有罹患神經退化性病症，諸如阿茲海默氏病之風險，或已診斷患有神經退化性病症。在其他實施例中，需要治療之患者有罹患自體免疫病症，諸如多發性硬化之風險，或已診斷患有自體免疫病症。

【圖式簡單說明】

【0025】 **圖1A**描繪自收集物1純化之單株人類抗TREM2抗體之促效劑活性的劑量-反應曲線。繪製表現人類TREM2/DAP12之HEK293T細胞中磷酸化Syk (pSyk)含量之增加倍數隨人類抗TREM2抗體之濃度變化的圖。包括可商購之大鼠抗人類/小鼠TREM2抗體(mAb17291；「R&D mAb」或「抗體1」)之促效劑活性作為比較。使用人類IgG2及大鼠IgG2b同型抗體作為對照。

【0026】 **圖1B**描繪來自收集物3、4及5之雜交瘤上清液的未純化之單株人類抗TREM2抗體之促效劑活性的劑量-反應曲線。繪製表現人類TREM2/DAP12之HEK293T細胞中pSyk含量之增加倍數隨人類抗TREM2抗體之濃度變化的圖。使用人類IgG2同型抗體作為對照。

【0027】 **圖2A**及**2B**係例示性抗TREM2抗體之κ輕鏈可變區與原始生殖系序列的序列比對。圖2B係圖2A中序列之接續。

【0028】 **圖3A**及**3B**係例示性抗TREM2抗體之λ輕鏈可變區與原始生殖系序列的序列比對。圖3B係圖3A中序列之接續。

【0029】 **圖4A**及**4B**係例示性抗TREM2抗體之重鏈可變區與原始生殖系序列的序列比對。圖4B係圖4A中序列之接續。

【0030】 **圖5**係在虛線指示之時間時(「第1次Ab捕捉」)，結合信號隨裝載有6E7抗體之抗人類Fc動力學感測器(Octet® HTX儀器；Pall ForteBio)之時間變化之曲線。第一條實線表示不相關之人類IgG2抗體添加至感測器以減少非特異性結合事件(「感測器用G2阻斷」)的時間。第二條實線表示靶抗原(可溶性人類TREM2)添加至感測器以與捕捉之6E7抗體相互作用之時間。最後一條實線指示夾心抗體(5E3、6E7或對照IgG2抗體)添加至感測器的時間。當添加5E3抗體時觀察到結合增加，表明5E3抗體結合至人類TREM2上與6E7抗體所結合之抗原決定基不同的抗原決定基。

【0031】 **圖6**描繪在分化之THP-1細胞中單株人類抗TREM2抗體(4C5、4G10、5E3、6E7、10E3、13E7、24G6、16B8、25F12、26F2、32E3及33B12)之促效劑活性的劑量-反應曲線。繪製磷酸化Syk (pSyk)含量相對於基線之增加倍數隨人類抗TREM2抗體之濃度變化的圖。使用人類IgG2 (HuIgG)及大鼠IgG2b (RtIgG)同型抗體作為對照。包括可商購之大鼠抗人類/小鼠TREM2抗體(mAb17291；「RnD」)之促效劑活性作為比較。

【0032】 **圖7**描繪呈IgG2 (「G2」)、IgG1 (「G1」)或無糖基化IgG1 (「SEFL2」)形式的純化之6E7及5E3人類抗TREM2抗體之促效劑活性的劑量-反應曲線。繪製表現人類TREM2/DAP12之HEK293T細胞中磷

酸化Syk (pSyk)含量相對於相應同型對照之增加倍數隨人類抗TREM2抗體之濃度變化的圖。來自IgG2同型之6E7及5E3抗體向IgG1同型之轉化引起促效劑活性之部分損失。

【0033】 **圖8A**係在限制CSF-1之條件下培養之不同時間，來源於野生型($TREM^{+/+}$)及$TREM2^{-/-}$小鼠的骨髓源性巨噬細胞(BMDM)之數量的柱形圖。$TREM2^{-/-}$ BMDM展現在該等培養條件中之存活缺陷。

【0034】 **圖8B**係在限制CSF-1之條件下培養之不同時間點，來源於野生型($TREM^{+/+}$)及$TREM2^{-/-}$小鼠的成年小鼠微膠質細胞之細胞匯合百分比的柱形圖。$TREM2^{-/-}$成年小鼠微膠質細胞展現在該等培養條件中之存活缺陷。

【0035】 **圖8C**係在限制CSF-1之條件下培養之不同時間點，來源於野生型($TREM^{+/+}$)及$TREM2^{-/-}$小鼠的新生小鼠微膠質細胞之細胞匯合百分比的柱形圖。新生$TREM2^{-/-}$微膠質細胞隨時間展現存活缺陷。

【0036】 **圖8D**係在限制CSF-1之條件下培養之不同時間，來源於野生型($TREM^{+/+}$)及$TREM2^{R47H}$小鼠的BMDM之數量的柱形圖。$TREM2^{R47H}$小鼠BMDM展現在該等培養條件中之存活缺陷。

【0037】 **圖8E**係在限制CSF-1之條件下培養之不同時間點，來源於野生型($TREM^{+/+}$)及$TREM2^{R47H}$小鼠的成年小鼠微膠質細胞之細胞匯合百分比的柱形圖。$TREM2^{R47H}$成年小鼠微膠質細胞展現在該等培養條件中之存活缺陷。

【0038】 **圖8F**係在限制CSF-1之條件下培養之不同時間點，來源於野生型($TREM^{+/+}$)及$TREM2^{R47H}$小鼠的新生小鼠微膠質細胞之細胞匯合百分比的柱形圖。新生$TREM2^{R47H}$微膠質細胞展現隨時間增加之存活缺陷。

【0039】 **圖9A**係用抗TREM2抗體或同型對照處理之$TREM2^{R47H}$及野生型($TREM^{+/+}$) BMDM之細胞溶解產物的西方墨點(western blot)。如由pSyk含量增加所指示，抗TREM2抗體使兩種類型之巨噬細胞中TREM2/DAP12之信號傳導活化。

【0040】 **圖9B**係用抗TREM2抗體或同型對照處理之$TREM2^{-/-}$及野生型($TREM^{+/+}$) BMDM之細胞溶解產物的西方墨點。抗TREM2抗體不增加$TREM2^{-/-}$ BMDM中之pSyk含量，由此證實該效應係TREM2特異性的。

【0041】 **圖10A**係描繪如藉由即時細胞匯合分析所量測的用同型對照抗體或抗TREM2促效劑抗體處理之$TREM2^{R47H}$ BMDM隨時間變化之細胞匯合百分比的圖。資料繪製為平均值+/- s.d.且來自單一代表性實驗。該實驗獨立進行兩次(n=2且一式三份分析)。

【0042】 **圖10B**係描繪如藉由即時細胞匯合分析所量測的用同型對照抗體或抗TREM2促效劑抗體處理之野生型($TREM2^{+/+}$) BMDM隨時間變化之細胞匯合百分比的圖。資料繪製為平均值+/- s.d.且來自單一代表性實驗。該實驗獨立進行兩次(n=2且一式三份分析)。

【0043】 **圖10C**係描繪如藉由CellTiter Glo ATP偵測分析所量測的用媒劑、同型對照或抗TREM2促效劑抗體處理14天之$TREM2^{R47H}$及$TREM2^{+/-}$ BMDM之細胞活力的柱形圖。

【0044】 **圖10D**係描繪在特定培養時間時，用同型對照抗體或抗TREM2促效劑抗體處理之$TREM2^{R47H}$成年小鼠微膠質細胞之細胞匯合百分比的柱形圖。用抗TREM2促效劑抗體處理觀察到$TREM2^{R47H}$微膠質細胞之存活率增加。

【0045】 **圖10E**係描繪如藉由即時細胞匯合分析所量測的自用同型對照抗體或本發明之抗TREM2促效劑抗體(下文稱為「抗體2」)處理的一定年齡(18月齡)野生型($TREM2^{+/+}$)小鼠(n=3隻動物)收集之BMDM隨時間變化之細胞匯合百分比的圖。資料繪製為平均值+/- s.d.且來自單一代表性實驗。****p<.0001，利用雙因素ANOVA加Sidak校正進行多重比較。**圖10F**係描繪如藉由即時細胞匯合分析所量測的自用同型對照抗體或抗TREM2促效劑抗體(抗體2)處理的一定年齡(18月齡)$TREM2^{R47H}$小鼠(n=3隻動物，例外是在基因敲除實驗中為野生型年齡相配之同窩仔畜對照第6天的樣品)收集之BMDM隨時間變化之細胞匯合百分比的圖。資料繪製為平均值+/- s.d.且來自單一代表性實驗。****p<.0001，利用雙因素ANOVA加Sidak校正進行多重比較。用抗TREM2促效劑抗體處理觀察到野生型及$TREM2^{R47H}$巨噬細胞之存活率增加。

【0046】 **圖11A**係描繪如藉由即時細胞匯合分析所量測的用同型對照抗體或抗TREM2促效劑抗體(抗體1)處理之野生型($TREM2^{+/+}$) BMDM在遷移分析中之培養隔室中隨時間變化之細胞匯合百分比的圖。抗TREM2促效劑抗體在此分析中對野生型BMDM之遷移具有極小影響。

【0047】 **圖11B**係描繪如藉由即時細胞匯合分析所量測的用同型對照抗體或抗TREM2促效劑抗體(抗體1)處理之$TREM2^{R47H}$ BMDM在遷移分析中之培養隔室中隨時間變化之細胞匯合百分比的圖。抗TREM2促效劑抗體在此分析中引起$TREM2^{R47H}$ BMDM之較小但統計學顯著之遷移減少。

【0048】 **圖11C**係描繪如藉由即時細胞匯合分析所量測的用同型對照抗體或抗TREM2促效劑抗體(抗體1)處理之$TREM2^{-/-}$ BMDM在遷移分

析中之培養隔室中隨時間變化之細胞匯合百分比的圖。抗TREM2促效劑抗體在此分析中對$TREM2^{-/-}$ BMDM之遷移無影響。

【0049】 **圖11D及圖11E**係描繪如藉由即時細胞匯合分析所量測的分別用同型對照抗體或抗TREM2促效劑抗體(抗體2)處理之野生型($TREM2^{+/+}$)及$TREM2^{R47H}$ BMDM在遷移分析中之培養隔室中隨時間變化之細胞匯合百分比的圖。抗TREM2促效劑抗體處理在此分析中對野生型及$TREM2^{R47H}$ BMDM之遷移無影響。

【0050】 **圖12A**顯示如藉由qPCR所量測，在第5天及第6天時野生型($TREM2^{+/+}$)、$TREM2^{R47H}$及$TREM2^{-/-}$巨噬細胞中CDC20轉錄物之調控差異。

【0051】 **圖12B**顯示如藉由qPCR所量測，在第5天及第6天時野生型($TREM2^{+/+}$)、$TREM2^{R47H}$及$TREM2^{-/-}$巨噬細胞中PKB轉錄物之調控差異。

【0052】 **圖12C**顯示如藉由qPCR所量測，在第5天及第6天時野生型($TREM2^{+/+}$)、$TREM2^{R47H}$及$TREM2^{-/-}$巨噬細胞中NDC80轉錄物之調控差異。

【0053】 **圖12D**顯示如藉由qPCR所量測，在第5天及第6天時野生型($TREM2^{+/+}$)、$TREM2^{R47H}$及$TREM2^{-/-}$巨噬細胞中CCR2轉錄物之調控差異。

【0054】 **圖13A**描繪如藉由qPCR所量測，在培養之不同時間點時野生型($TREM2^{+/+}$)、異型接合($TREM2^{+/-}$)及基因敲除($TREM2^{-/-}$)之巨噬細胞中ApoE轉錄物之調控差異。所有基因表現水準均針對培養第4天之野生型對照巨噬細胞歸一化。

【0055】 **圖13B**描繪如藉由qPCR所量測，在培養之不同時間點時野生型($TREM2^{+/+}$)、R47H異型接合($TREM2^{R47H/+}$)及R47H同型接合($TREM2^{R47H}$)之巨噬細胞中ApoE轉錄物之調控差異。所有基因表現水準均針對培養第4天之野生型對照巨噬細胞歸一化。

【0056】 **圖13C**描繪如藉由qPCR所量測，在培養之不同時間點時野生型($TREM2^{+/+}$)、異型接合($TREM2^{+/-}$)及基因敲除($TREM2^{-/-}$)之巨噬細胞中IL-1a轉錄物之調控差異。所有基因表現水準均針對培養第4天之野生型對照巨噬細胞歸一化。

【0057】 **圖13D**描繪如藉由qPCR所量測，在培養之不同時間點時野生型($TREM2^{+/+}$)、R47H異型接合($TREM2^{R47H/+}$)及R47H同型接合($TREM2^{R47H}$)之巨噬細胞中IL-1a轉錄物之調控差異。所有基因表現水準均針對培養第4天之野生型對照巨噬細胞歸一化。

【0058】 **圖13E**描繪如藉由qPCR所量測，在培養之不同時間點時野生型($TREM2^{+/+}$)、異型接合($TREM2^{+/-}$)及基因敲除($TREM2^{-/-}$)之巨噬細胞中CX3CR1轉錄物之調控差異。所有基因表現水準均針對培養第4天之野生型對照巨噬細胞歸一化。

【0059】 **圖13F**描繪如藉由qPCR所量測，在培養之不同時間點時野生型($TREM2^{+/+}$)、R47H異型接合($TREM2^{R47H/+}$)及R47H同型接合($TREM2^{R47H}$)之巨噬細胞中CX3CR1轉錄物之調控差異。所有基因表現水準均針對培養第4天之野生型對照巨噬細胞歸一化。

【0060】 **圖13G**描繪如藉由qPCR所量測，在培養之不同時間點時野生型($TREM2^{+/+}$)、異型接合($TREM2^{+/-}$)及基因敲除($TREM2^{-/-}$)之巨噬細胞中FLT1轉錄物之調控差異。所有基因表現水準均針對培養第4天之野生

型對照巨噬細胞歸一化。

【0061】 **圖13H**描繪如藉由qPCR所量測，在培養之不同時間點時野生型($TREM2^{+/+}$)、R47H異型接合($TREM2^{R47H/+}$)及R47H同型接合($TREM2^{R47H}$)之巨噬細胞中FLT1轉錄物之調控差異。所有基因表現水準均針對培養第4天之野生型對照巨噬細胞歸一化。

【0062】 **圖13I**及**13J**描繪如藉由qPCR所量測，在培養之不同時間點時野生型($TREM2^{+/+}$)、R47H異型接合($TREM2R47H^{+/-}$)及R47H同型接合($TREM2^{R47H}$)之巨噬細胞中*C1qa*轉錄物之調控差異。所有基因表現水準均針對培養第4天之野生型對照巨噬細胞歸一化。

【0063】 **圖13K**及**13L**描繪如藉由qPCR所量測，在培養之不同時間點時野生型($TREM2^{+/+}$)、R47H異型接合($TREM2R47H^{+/-}$及$TREM2^{+/-}$)及R47H同型接合($TREM2^{R47H}$及$TREM2^{-/-}$)之巨噬細胞中*Ccl5*轉錄物之調控差異。所有基因表現水準均針對培養第4天之野生型對照巨噬細胞歸一化。

【0064】 **圖13M**及**13N**描繪如藉由qPCR所量測，在培養之不同時間點時野生型($TREM2^{+/+}$)、R47H異型接合($TREM2R47H^{+/-}$及$TREM2^{+/-}$)及R47H同型接合($TREM2^{R47H}$及$TREM2^{-/-}$)之巨噬細胞中*Ccl22*轉錄物之調控差異。所有基因表現水準均針對培養第4天之野生型對照巨噬細胞歸一化。

【0065】 **圖13O**及**13P**描繪如藉由qPCR所量測，在培養之不同時間點時野生型($TREM2^{+/+}$)、R47H異型接合($TREM2R47H^{+/-}$及$TREM2^{+/-}$)及R47H同型接合($TREM2^{R47H}$及$TREM2^{-/-}$)之巨噬細胞中*C3*轉錄物之調控差異。所有基因表現水準均針對培養第4天之野生型對照巨噬細胞歸一化。

【0066】 **圖14A**係描繪如藉由即時細胞匯合分析所量測的野生型($TREM2^{+/+}$)及基因敲除($TREM2^{-/-}$) BMDM在遷移分析中之培養隔室中隨時間變化之細胞匯合百分比的圖。相較於野生型巨噬細胞，TREM2基因敲除之巨噬細胞在此活體外分析中展現遷移缺陷。

【0067】 **圖14B**係描繪如藉由即時細胞匯合分析所量測的野生型($TREM2^{+/+}$)及$TREM2^{R47H}$ BMDM在遷移分析中之培養隔室中隨時間變化之細胞匯合百分比的圖。相較於野生型巨噬細胞，$TREM2^{R47H}$巨噬細胞在此活體外分析中展現遷移缺陷。

【0068】 **圖15A**顯示如藉由ELISA所量測，來自$TREM2^{R47H}$及$TREM2^{-/-}$巨噬細胞之分泌型CCL2蛋白相較於野生型($TREM2^{+/+}$)巨噬細胞減少。

【0069】 **圖15B**描繪如藉由ELISA所量測的用抗TREM2促效劑抗體或同型對照處理之$TREM2^{R47H}$及野生型$TREM2^{+/+}$巨噬細胞中分泌型CCL2蛋白之含量。抗TREM2促效劑抗體處理使$TREM2^{R47H}$巨噬細胞中之分泌型CCL2蛋白含量恢復。

【0070】 **圖16A**顯示在$TREM2^{R47H}$巨噬細胞中經抗TREM2促效劑抗體處理調控之基因的路徑分析結果。受調節之基因包括參與骨髓細胞遷移、增殖、細胞週期及存活調控的基因。

【0071】 **圖16B**顯示比較在限制CSF-1條件下第7天時野生型($TREM2^{+/+}$)、基因敲除($TREM2^{-/-}$)及$TREM2^{R47H}$巨噬細胞的RNA-Seq分析。路徑分析(WGCNA)鑑別出基因敲除及$TREM2^{R47H}$巨噬細胞相較於野生型存在調控差異的5個模組/基因網路。結果表明TREM2在細胞週期/增殖及存活、免疫反應及遷移以及脂質與膽固醇體內穩定中之作用。

【0072】 **圖16C**顯示如藉由qPCR所量測的在用抗TREM2促效劑抗體(抗體1)或同型對照處理之野生型($TREM2^{+/+}$)及$TREM2^{R47H}$巨噬細胞中UBE2C、MELK及MMP14轉錄物之調控差異。資料顯示，在R47H巨噬細胞中MMP14酶之表現上調，而UBE2C及MELK酶之表現下調，但該等變化可以用抗TREM2促效劑抗體處理來恢復。

【0073】 圖17顯示，抗體處理使WT及R47H KI微膠質細胞、單獨WT微膠質細胞及單獨R47H KI微膠質細胞(A、B及C)中體內穩定性微膠質細胞基因(P2ry12、Tmem119)之表現增加。抗體處理亦減少促炎性趨化介素及細胞介素諸如Ccl3、Ccl4、Ccl5、Il12b(D、E及F)之表現。所有統計均係Wilcoxon秩評分。表示為ln(計數+1)。

【0074】 圖18顯示，微膠質細胞浸潤群中骨髓及炎性基因之表現增加且體內穩定性微膠質細胞基因之表現略有減少(A及B)，且投與Trem2抗體使來自WT及R47H KI小鼠、單獨WT小鼠及單獨R47H KI小鼠(C、D及E)之浸潤微膠質細胞中促炎性趨化介素及細胞介素減少。所有統計均係Wilcoxon秩評分。表示為針對umi計數調整的ln(計數+1)。

【實施方式】

以ASCII文字檔案提交序列表

【0075】 以下以ASCII文字檔案提交的內容係以引用的方式整體併入本文中：序列表之電腦可讀形式(CRF)(檔案名稱：A-2129-WO-PCT_Sequence_Listing_ST25，創建日期：2018年4月18日，大小：285,044位元組)。

【0076】 本發明係關於特異性結合至TREM2，尤其人類TREM2的經分離之抗原結合蛋白。在人體中，*TREM2*基因係位於染色體6p21.1處

之*TREM*基因簇上。TREM基因簇編碼四種TREM蛋白(TREM1、TREM2、TREM4及TREM5)以及兩種類TREM蛋白(TLT-1及TLT-2)。*TREM2*基因編碼有230個胺基酸之蛋白質，該蛋白質由細胞外區域、跨膜區及短細胞質尾組成(Paradowska-Gorycka等人，Human Immunology，第74卷：730-737, 2013)。細胞外區域含有單一類型之V Ig超家族結構域，具有三個潛在N-糖基化位點。野生型人類TREM2胺基酸序列(NCBI參考序列：NP_061838.1)以SEQ ID NO: 1提供於下。

1 MEPLRLLILLFVTELSGAHNTTVFQGVAGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPC 60

61 QRVVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADT 120

121 LRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTSILLLLA 180

181 CIFLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPSELDCGHDPGYQLQTLPGLRDT 230

【0077】野生型人類TREM2蛋白質(SEQ ID NO: 1)之胺基酸1至18係信號肽，該信號肽一般自成熟蛋白質中移除。成熟人類TREM2蛋白質包含在SEQ ID NO: 1之胺基酸19-174處的細胞外區域、在SEQ ID NO: 1之胺基酸175-195處的跨膜結構域及在SEQ ID NO: 1之胺基酸196-230處的胞質區段。人類TREM2之細胞外區域(包括信號肽)之胺基酸序列以SEQ ID NO: 2提供於下。

1 MEPLRLLILLFVTELSGAHNTTVFQGVAGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPC 60

61 QRVVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADT 120

121 LRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTS 174

【0078】術語「在骨髓細胞上表現之人類觸發受體-2」或「人類TREM2」可以指SEQ ID NO: 1之多肽、SEQ ID NO: 2之多肽、SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 2減去信號肽(胺基酸1-18)之多肽、人類TREM2之等

位基因變異體或人類TREM2之剪接變異體。在一些實施例中，術語「人類TREM2」包括TREM2的天然存在之變異體，諸如突變R47H、Q33X(X係終止密碼子)、Y38C、T66M、D87N、H157Y、R98W及S116C。

【0079】 由於TREM2之胞質區段缺乏信號傳導能力，故其必須與其他蛋白質相互作用來轉導TREM2活化信號。一種此類蛋白質係12 kDa之DNAX活化蛋白(DAP12)。DAP12又稱為殺手細胞活化受體相關蛋白(KARAP)及酪胺酸激酶結合蛋白(TYROBP)。DAP12係在其胞質區段中包含ITAM基元的I型跨膜適配體蛋白。ITAM基元藉由ZAP70及Syk酪胺酸激酶活化來介導信號傳播，而該信號傳播又活化若干下游信號傳導級聯，包括PI3K、PKC、ERK，及細胞內鈣升高(Colonna, Nature Reviews Immunology，第3卷：445-453, 2003；Ulrich及Holtzman, ACS Chem. Neurosci.，第7卷：420-427, 2016)。DAP12及TREM2經由其跨膜結構域締合；TREM2之跨膜結構域內帶電之離胺酸殘基與DAP12跨膜結構域內帶電之天冬胺酸殘基相互作用。

【0080】 人類DAP12係由位於染色體19q13.1上之*TYROBP*基因編碼。該人類蛋白質係113個胺基酸長度且包含前導序列(SEQ ID NO: 3之胺基酸1-27)、短細胞外區域(SEQ ID NO: 3之胺基酸28-41)、跨膜結構域(SEQ ID NO: 3之胺基酸42-65)及胞質區段(SEQ ID NO: 3之胺基酸66-113)(Paradowska-Gorycka等人，Human Immunology，第74卷：730-737, 2013)。DAP12經由短細胞外區域中的兩個半胱胺酸殘基形成同二聚體。野生型人類DAP12胺基酸序列(NCBI參考序列：NP_003323.1)以SEQ ID NO: 3提供於下。

1 MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALA 60

61 VYFLGRLVPRGRGAAEAATRKQRITETESPYQELQGQRSDVYSDLNTQRPYYK 113

【0081】 術語「人類DAP12」可以指SEQ ID NO: 3之多肽、不含前導肽(胺基酸1-27)的SEQ ID NO: 3之多肽、人類DAP12之等位基因變異體或人類DAP12之剪接變異體。

【0082】 在一些實施例中，本發明提供特異性結合至人類TREM2的經分離之抗原結合蛋白。如本文所使用，術語「抗原結合蛋白」係指特異性結合至一或多個靶抗原之蛋白質。抗原結合蛋白典型地包含特異性結合至抗原之抗原結合片段，且視情況包含使該抗原結合片段呈現促進該抗原結合蛋白結合至抗原之構形的支架或構架部分。「抗原結合片段」與「結合片段」或「片段」在本文中可互換使用，指抗體中不含全長重鏈及/或輕鏈中存在之胺基酸之至少一部分，但仍能夠特異性結合至抗原的部分。抗原結合片段包括但不限於，單鏈可變片段(scFv)、奈米抗體(例如駱駝重鏈抗體之VH結構域；VHH片段，參見Cortez-Retamozo等人，Cancer Research，第64卷：2853-57, 2004)、Fab片段、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、Fv片段、Fd片段及互補決定區(CDR)片段，且可以來源於任何哺乳動物來源，諸如人類、小鼠、大鼠、兔或駱駝。抗原結合片段可以與完整抗體競爭結合靶抗原且該等片段可以藉由修飾完整抗體(例如酶或化學裂解)或使用重組DNA技術或肽合成從頭合成得到。在一些實施例中，抗原結合片段包含至少一個來自結合至抗原之抗體的CDR，例如來自結合至抗原之抗體的重鏈CDR3。在其他實施例中，抗原結合片段包含來自結合至抗原之抗體之重鏈的全部三個CDR或來自結合至抗原之抗體之輕鏈的全部三個CDR。在又其他實施例中，抗原結合片段包含來自結合至抗原之抗體的全部六個CDR(三個來自重鏈且三個來自輕鏈)。在某些實施例中，抗原結合

蛋白係抗體或其結合片段。

【0083】 抗原結合蛋白亦可包括含一或多個抗原結合片段併入單一多肽鏈中或併入多個多肽鏈中的蛋白質。舉例而言，抗原結合蛋白可包括但不限於，雙鏈抗體(參見例如，EP 404,097；WO 93/11161；及Hollinger等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，第90卷：6444-6448, 1993)；內抗體；結構域抗體(單VL或VH結構域或者藉由肽連接子接合的兩個或兩個以上VH結構域；參見*Ward*等人，Nature，第341卷：544-546, 1989)；大分子抗體(2個scFv與Fc區之融合物，參見Fredericks等人，Protein Engineering, Design & Selection，第17卷：95-106, 2004；及Powers等人，Journal of Immunological Methods，第251卷：123-135, 2001)；三鏈抗體；四鏈抗體；微型抗體(scFv與CH3結構域之融合物；參見Olafsen等人，Protein Eng Des Sel. ，第17卷：315-23, 2004)；肽抗體(一或多個肽附接至Fc區，參見WO 00/24782)；線性抗體(一對串聯之Fd區段(VH-CH1-VH-CH1)，其與互補輕鏈多肽一起形成一對抗原結合區，參見Zapata等人，Protein Eng.，第8卷：1057-1062, 1995)；小模組免疫醫藥(small modular immunopharmaceutical) (參見美國專利公開案第20030133939號)；及免疫球蛋白融合蛋白(例如IgG-scFv、IgG-Fab、2scFv-IgG、4scFv-IgG、VH-IgG、IgG-VH及Fab-scFv-Fc；參見例如，Spiess等人，Mol. Immunol.，第67卷(2 Pt A):95-106, 2015)。

【0084】 術語「經分離分子」(在該分子係例如多肽、聚核苷酸、抗原結合蛋白或抗體之情況下)係這樣一種分子，根據其起源或衍生來源，其(1)不與在其天然狀態下伴隨其之天然相連之組分相連；(2)實質上不含來自相同物種之其他分子；(3)由不同物種之細胞表現；或(4)不存在於自

然界中。因此，化學合成或在與作為其天然來源之細胞不同之細胞系統中合成的分子將與其天然相連之組分「分離」。亦可使用此項技術中熟知之純化技術，藉由分離使分子實質上不含天然相連之組分。分子純度或均質性可以藉由此項技術中熟知之多種方式分析。舉例而言，多肽樣品之純度可以使用聚丙烯醯胺凝膠電泳並使用此項技術中熟知之技術對該凝膠染色以顯現該多肽進行分析。出於某些目的，可以使用HPLC或此項技術中熟知之其他純化方式提供更高解析度。

【0085】 在本發明之某些實施例中，抗原結合蛋白特異性結合至人類TREM2。當抗原結合蛋白在類似結合分析條件下對靶抗原之結合親和力明顯高於其對其他不相關蛋白質之親和力且因此能夠相區分時，該抗原結合蛋白「特異性結合至」該抗原。特異性結合抗原之抗原結合蛋白可具有之平衡解離常數(K_D)≤ 1×10^{-6} M。當$K_D \leq 1 \times 10^{-8}$ M時，該抗原結合蛋白以「高親和力」特異性結合抗原。在一個實施例中，本發明之抗原結合蛋白以$K_D \leq 5 \times 10^{-7}$ M結合至人類TREM2。在另一實施例中，本發明之抗原結合蛋白以$K_D \leq 1 \times 10^{-7}$ M結合至人類TREM2。在又一實施例中，本發明之抗原結合蛋白以$K_D \leq 5 \times 10^{-8}$ M結合至人類TREM2。在另一實施例中，本發明之抗原結合蛋白以$K_D \leq 1 \times 10^{-8}$ M結合至人類TREM2。在某些實施例中，本發明之抗原結合蛋白以$K_D \leq 5 \times 10^{-9}$ M結合至人類TREM2。在其他實施例中，本發明之抗原結合蛋白以$K_D \leq 1 \times 10^{-9}$ M結合至人類TREM2。在某些實施例中，本發明之抗原結合蛋白以$K_D \leq 5 \times 10^{-10}$ M結合至人類TREM2。在另一特定實施例中，本發明之抗原結合蛋白以$K_D \leq 1 \times 10^{-10}$ M結合至人類TREM2。

【0086】 親和力係使用多種技術，例如親和ELISA分析測定。在各

種實施例中，親和力係藉由表面電漿子共振分析(例如基於BIAcore®之分析)測定。使用此技術，可以量測出締合速率常數(k_a，以$M^{-1}s^{-1}$表示)及解離速率常數(k_d，以s^{-1}表示)。平衡解離常數(K_D，以M表示)則可以由動力學速率常數之比率(k_d/k_a)計算。在一些實施例中，親和力係藉由動力學方法，諸如Rathanaswami等人，Analytical Biochemistry，第373卷：52-60, 2008中所描述之動力學排除分析(KinExA)測定。使用KinExA分析，可以量測出平衡解離常數(K_D，以M表示)及締合速率常數(k_a，以$M^{-1}s^{-1}$表示)。解離速率常數(k_d，以s^{-1}表示)可以由該等值計算($K_D \times k_a$)。在其他實施例中，親和力係藉由生物膜層干涉法，諸如Kumaraswamy等人，Methods Mol. Biol.，第1278卷：165-82, 2015中所描述且用於Octet®系統(Pall ForteBio)中之方法測定。動力學常數(k_a及k_d)及親和力常數(K_D)可以使用生物膜層干涉法即時計算。在一些實施例中，本文所描述之抗原結合蛋白展現所需特徵，諸如以約10^{-2}、10^{-3}、10^{-4}、10^{-5}、10^{-6} s^{-1}或更低k_d (解離速率常數)度量的針對人類TREM2之結合親合力(較低值指示較高結合親合力)，及/或以約10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11} M或更低K_D (平衡解離常數)度量的針對人類TREM2之結合親和力(較低值指示較高結合親和力)。

【0087】 在某些實施例中，如在25℃下，藉由生物膜層干涉法所量測，本發明之抗原結合蛋白以約1 pM至約100 nM之K_D特異性結合至人類TREM2。舉例而言，在一些實施例中，如在25℃下，藉由生物膜層干涉法所量測，本發明之抗原結合蛋白以小於100 nM之K_D特異性結合至人類TREM2。在其他實施例中，如在25℃下，藉由生物膜層干涉法所量測，本發明之抗原結合蛋白以小於50 nM之K_D特異性結合至人類TREM2。在

又其他實施例中，如在25℃下，藉由生物膜層干涉法所量測，本發明之抗原結合蛋白以小於25 nM之K_D特異性結合至人類TREM2。在一個特定實施例中，如在25℃下，藉由生物膜層干涉法所量測，本發明之抗原結合蛋白以小於10 nM之K_D特異性結合至人類TREM2。在另一特定實施例中，如在25℃下，藉由生物膜層干涉法所量測，本發明之抗原結合蛋白以小於5 nM之K_D特異性結合至人類TREM2。在另一特定實施例中，如在25℃下，藉由生物膜層干涉法所量測，本發明之抗原結合蛋白以小於1 nM之K_D特異性結合至人類TREM2。

【0088】 在一些實施例中，本發明之抗原結合蛋白可以結合至人類TREM2之特定區域或抗原決定基。如本文所使用，「抗原決定基」係指能夠經抗原結合蛋白，諸如抗體或其片段特異性結合的任何決定子。抗原決定基係抗原中經靶向該抗原之抗原結合蛋白結合或與該抗原結合蛋白相互作用的區域，且當該抗原係蛋白質時，其包括直接接觸抗原結合蛋白或與抗原結合蛋白相互作用的特定胺基酸。抗原決定基可以由因蛋白質三級摺疊而並置之相鄰胺基酸或不相鄰胺基酸形成。「線性抗原決定基」係胺基酸一級序列包含識別之抗原決定基的抗原決定基。線性抗原決定基典型地在唯一序列中包括至少3或4個胺基酸，且更通常包括至少5個、至少6個或至少7個胺基酸，例如約8至約10個胺基酸。相對於線性抗原決定基，「構形抗原決定基」係一組不連續胺基酸(例如在多肽中，在多肽一級序列中不相鄰但在多肽三級及四級結構情況下彼此足夠接近以由抗原結合蛋白結合的胺基酸殘基)。抗原決定基決定子可包括具化學活性之表面分子群，諸如胺基酸、糖側鏈、磷醯基或磺醯基，且可以具有特定三維結構特徵及/或特定電荷特徵。一般而言，對特定靶分子具有特異性之抗原

結合蛋白將優先識別在蛋白質及/或大分子之複雜混合物中的靶抗原上之抗原決定基。在一些實施例中，抗原結合蛋白結合至人類TREM2中在人類TREM2細胞外區域SEQ ID NO: 2內之抗原決定基。在相關實施例中，抗原結合蛋白結合至人類TREM2中在SEQ ID NO: 1之胺基酸19-174內之抗原決定基。在某些實施例中，抗原結合蛋白結合至人類TREM2中在SEQ ID NO: 1之胺基酸23-128內之抗原決定基。

【0089】 在某些實施例中，本發明之抗原結合蛋白不特異性結合至人類TREM1。與TREM2相同，TREM1係在骨髓細胞上表現的跨膜糖蛋白且經由DAP12傳導信號。TREM1信號傳導之活化引起炎性事件，諸如促炎性細胞介素產生、嗜中性白血球脫粒及吞噬作用(Arts等人，Journal of Leukocyte Biology，第93卷：209-215, 2013)。如上文所論述，TREM1係由*TREM1*基因編碼，該基因與*TREM2*基因一起位於染色體6p21.1處之*TREM*基因簇上。野生型人類TREM1胺基酸序列(NCBI參考序列：NP_061113.1)以SEQ ID NO: 4提供於下。

1 MRKTRLWGLLWMLFVSELRAATKLTEEKYELKEGQTLDVKCDYTLEKFASSQKAWQIIRD 60

61 GEMPKTLACTERPSKNSHPVQVGRIILEDYHDHGLLRVRMVNLQVEDSGLYQCVIYQPPK 120

121 EPHMLFDRIRLVVTKGFSGTPGSNENSTQNVYKIPPTTTKALCPLYTSPRTVTQAPPKST 180

181 ADVSTPDSEINLTNVTDIIRVPVFNIVILLAGGFLSKSLVFSVLFAVTLRSFVP 234

【0090】 術語「人類TREM1」可以指SEQ ID NO: 4之多肽、不含前導肽(胺基酸1-20)的SEQ ID NO: 4之多肽、人類TREM1之等位基因變異體或人類TREM1之剪接變異體。若本發明之抗原結合蛋白對於人類TREM1之結合親和力與其對不相關人類抗原蛋白之結合親和力相當或小於該結合親和力，則該抗原結合蛋白「不特異性結合」至人類TREM1。

如藉由本文所描述的用於量測親和力之任何方法所測定，不特異性結合至人類TREM1的抗原結合蛋白對人類TREM1可以具有的$K_D \geq 1 \times 10^{-5}$ M、$\geq 1 \times 10^{-4}$ M或$\geq 1 \times 10^{-3}$ M。如藉由此項技術中已知之任何方法，諸如實例2中所描述之FACS結合法所量測，若本發明之抗原結合蛋白同人類TREM1之結合與同型對照抗體同人類TREM1之結合相當或更低，則可以認為該抗原結合蛋白不特異性結合人類TREM1。

【0091】 在某些實施例中，本發明之抗原結合蛋白係促效劑抗原結合蛋白。「促效劑抗原結合蛋白」或「活化抗原結合蛋白」係結合至TREM2並誘導或增加一或多種TREM2介導之功能或活性的抗原結合蛋白(例如抗體)。TREM2介導之功能或活性包括但不限於，DAP12磷酸化(例如在DAP12胞質區段內之ITAM基元內的酪胺酸磷酸化)；Syk磷酸化；Src磷酸化/活化；細胞外調控激酶(ERK1/2)之活化/磷酸化；活化之磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)易位至膜中；蛋白質激酶B (PKB，又稱為Akt)之活化；NF-κB及NF-κB介導之轉錄之活化；活化T細胞核因子(NFAT)介導之轉錄的活化；蛋白激酶C (PKC)之活化；細胞內肌醇(1,4,5)-三磷酸(IP3)之升高；細胞內鈣含量升高；骨髓細胞，諸如巨噬細胞、微膠質細胞及樹突狀細胞之存活或增殖增加；骨髓細胞，諸如巨噬細胞、微膠質細胞及樹突狀細胞之凋亡減少；巨噬細胞中CCL2蛋白之表現增加；骨髓細胞(例如巨噬細胞)中炎性細胞介素(例如TNF-α、IL-6、IL-10、IL-12p70及IFN-γ)之產生減少，及巨噬細胞及微膠質細胞對壞死及/或凋亡細胞(例如神經元細胞)、細胞碎片及錯誤摺疊之肽的吞噬作用增加。

【0092】 本發明之促效劑TREM2抗原結合蛋白能夠在不存在聚集、群集及/或Fc介導之抗原結合蛋白交聯之情況下誘導或活化TREM2介導之

功能。因此，在活體外，抗原結合蛋白之促效劑活性可以用呈可溶性(亦即，不結合至固體載體)、單體、二價形式之抗原結合蛋白或抗體偵測。在活體內，本發明之抗原結合蛋白之促效劑活性可以在不存在抗原結合蛋白結合至相鄰細胞上之受體(例如Fc受體)以群集或聚集抗原結合蛋白之情況下發生。因此，在一些實施例中，本文所描述之抗原結合蛋白的促效劑活性與抗原結合蛋白結合至Fc受體或與Fc受體相互作用之能力無關。在抗原結合蛋白包含Fc區(例如抗體)之實施例中，該等抗原結合蛋白保持TREM2促效劑活性，但不與Fcγ受體，諸如FcγRIIB受體結合或相互作用。本發明之促效劑抗原結合蛋白不依賴交聯之性質有利於該等抗原結合蛋白之治療應用，因為該等抗原結合蛋白之促效劑活性不會隨Fcγ受體表現或與治療作用部位之可接近性而變化。

【0093】 TREM2促效劑活性對於抗原結合蛋白之交聯、聚集及/或群集之依賴性可以藉由量測本文所描述的TREM2介導之功能中之任一種在不存在交聯劑之情況下之活化或誘導來評估。交聯劑可以為在除抗原結合位點外之位點處與抗原結合蛋白相互作用以將兩個或兩個以上抗原結合蛋白群集在一起的任何試劑。在抗原結合蛋白包含Fc區(例如抗體)之實施例中，交聯劑可以為與Fc區，諸如蛋白質A、蛋白質G、抗Fc抗體或Fcγ受體結合或相互作用的蛋白質。

【0094】 在一些實施例中，相對於在不存在抗原結合蛋白之情況下之磷酸化Syk (pSyk)含量或相對於在對照存在下之pSyk含量，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白使表現TREM2蛋白(例如人類TREM2蛋白)之細胞中的pSyk含量增加。該等細胞可以為髓系細胞，包括但不限於，單核細胞、巨噬細胞、微膠質細胞、樹突狀細胞、破骨細胞、嗜中性白血

球、嗜鹼性白血球、嗜酸性白血球、巨核細胞及血小板。在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白以小於約100 nM、小於約80 nM、小於約60 nM、小於約50 nM、小於約40 nM、小於約30 nM、小於約20 nM、小於約10 nM、小於約5 nM、小於約1 nM、小於約500 pM、小於約300 pM或小於約100 pM之EC50增加pSyk含量。在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白以約1 pm至約100 nM、約10 pM至約50 nM、約50 pM至約5 nM、約100 pM至約1 nM，或約150 pM至約500 pM之EC50增加pSyk含量。「EC50」或「半數最大有效濃度」係對於抗原結合蛋白效力之度量且指在特定暴露期後誘導介於基線與最大反應之間之半數反應所需抗原結合蛋白之濃度。任何特定促效劑之EC50可以藉由構造劑量-反應曲線且檢查不同濃度之促效劑在特定功能分析(例如pSyk含量)中誘導活性之作用來測定。EC50係觀察到50%最大作用的促效劑濃度。由本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白所誘導的細胞內pSyk含量增加可以藉由各種方法，諸如實例2及6中所描述的基於細胞之分析評估。舉例而言，使表現TREM2(例如人類TREM2)之細胞與一或多種濃度之促效劑抗原結合蛋白接觸，溶解細胞，並藉由例如西方墨點法、基於FRET之分析或化學發光分析(例如基於AlphaLISA之分析)評估細胞溶解產物中之pSyk含量。在基於細胞之分析中的細胞可以為重組表現TREM2(例如人類TREM2)之細胞，諸如HEK293T細胞或CHO細胞。或者，在基於細胞之分析中的細胞係天然表現TREM2(例如人類TREM2)之細胞，諸如THP-1細胞、巨噬細胞、微膠質細胞或樹突狀細胞。

【0095】 在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白誘導或增加表現TREM2(例如人類TREM2)之細胞中之pSyk含量的效力在不存在交聯

劑之情況下得以保持。舉例而言，在一些實施例中，如藉由基於細胞之pSyk分析所量測，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白在不存在交聯劑之情況下以約1 pM至約100 nM、約10 pM至約50 nM、約50 pM至約5 nM、約100 pM至約1 nM，或約150 pM至約500 pM之EC50增加pSyk含量。在一個實施例中，如藉由基於細胞之pSyk分析所量測，TREM2促效劑抗原結合蛋白在不存在交聯劑之情況下以小於5 nM之EC50增加pSyk含量。在另一實施例中，如藉由基於細胞之pSyk分析所量測，TREM2促效劑抗原結合蛋白在不存在交聯劑之情況下以小於1 nM之EC50增加pSyk含量。在另一實施例中，如藉由基於細胞之pSyk分析所量測，TREM2促效劑抗原結合蛋白在不存在交聯劑之情況下，提高pSyk含量之EC50小於500 pM。在又一實施例中，如藉由基於細胞之pSyk分析所量測，TREM2促效劑抗原結合蛋白在不存在交聯劑之情況下，提高pSyk含量之EC50小於300 pM。在又一實施例中，如藉由基於細胞之pSyk分析所量測，TREM2促效劑抗原結合蛋白在不存在交聯劑之情況下，提高pSyk含量之EC50小於100 pM。

【0096】 本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白可包含一或多個來自如本文所描述的特異性結合至人類TREM2之抗體之輕鏈及重鏈可變區的互補決定區(CDR)。術語「CDR」係指抗體可變序列內之互補決定區(又稱為「最小識別單元」或「高變區」)。有三個重鏈可變區CDR (CDRH1、CDRH2及CDRH3)及三個輕鏈可變區CDR (CDRL1、CDRL2及CDRL3)。如本文所使用，術語「CDR區」係指存在於單一可變區中的一組三個CDR(亦即，三個輕鏈CDR或三個重鏈CDR)。該兩條鏈各自之CDR典型地藉由構架區(FR)對準形成特異性結合靶蛋白(例如人類

TREM2)上之特定抗原決定基或結構域的結構。自N末端至C末端，天然存在之輕鏈及重鏈可變區典型地遵循該等元件之以下次序：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。編號系統係將編號指派給在該等結構域之每一個中佔據位置之胺基酸來得到。此編號系統係根據免疫相關蛋白質之Kabat序列(Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest)(1987及1991, NIH, Bethesda, MD)，或Chothia及Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196:901-917；Chothia等人，1989, Nature 342:878-883定義。給定抗體之互補決定區(CDR)及構架區(FR)可以使用此系統標識。用於免疫球蛋白鏈中之胺基酸的其他編號系統包括IMGT® (國際ImMunoGeneTics資訊系統；Lefranc等人，Dev. Comp. Immunol. 29:185-203; 2005)及AHo (Honegger及Pluckthun, J. Mol. Biol. 309(3):657-670; 2001)。可以將一或多個CDR共價或非共價併入分子中以使其成為抗原結合蛋白。

【0097】在一些實施例中，本發明之抗原結合蛋白可以作為較大多肽鏈之一部分併入CDR，可以將CDR共價連接至另一多肽鏈，或者可以非共價併入CDR。抗原結合蛋白可包含併入生物相容性構架結構中的本文所描述之CDR中的至少一個。在一個實例中，生物相容性構架結構包含足以形成構形穩定之結構載體的多肽或其部分、構架或支架，其能夠展示一或多個結合至局部表面區域中之抗原(例如CDR、可變區等)的胺基酸序列。此類結構可以為天然存在之多肽或多肽「摺疊」(結構基元)，或者可以相對於天然存在之多肽或摺疊具有一或多個修飾，諸如胺基酸之添加、缺失或取代。該等支架可以來源於任一物種(或超過一個物種)，諸如人類、其他哺乳動物、其他脊椎動物、非脊椎動物、植物、細菌或病毒之多

肽。

【0098】 在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括來自本文所描述之抗TREM2促效劑抗體的至少一個含CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，及至少一個含CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區。例示性人類抗TREM2抗體之輕鏈及重鏈可變區以及相關CDR分別陳述於下表1A及1B中。

表1A. 例示性抗人類TREM2抗體輕鏈可變區胺基酸序列

抗體ID.	VL組	VL胺基酸序列	CDRL1	CDRL2	CDRL3
12G10	LV-01	QAVPTQPSSLSASPGVLASLTCTLRSGINVGTYRIYWYQQKPGSPPQYLLRYKSDSDKQQGSGVPSRFSGSKDASANAGILLISGLQSEDEADYYCMIWYSSAVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 46)	TLRSGINVGTYRIY (SEQ ID NO: 5)	YKSDSDKQQGS (SEQ ID NO: 19)	MIWYSSAVV (SEQ ID NO: 31)
26A10	LV-02	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVCWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSNTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 47)	SGDKLGDKYVC (SEQ ID NO: 6)	QDSKRPS (SEQ ID NO: 20)	QAWDSNTVV (SEQ ID NO: 32)
26C10	LV-03	SFELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVCWYQQKPGQSPMLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 48)	SGDKLGDKYVC (SEQ ID NO: 6)	QDTKRPS (SEQ ID NO: 21)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 33)
26F2	LV-04	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVCWYQQKPGQSPVLVIFQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 49)	SGDKLGDKYVC (SEQ ID NO: 6)	QDSKRPS (SEQ ID NO: 20)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 33)

抗體ID.	VL組	VL胺基酸序列	CDRL1	CDRL2	CDRL3
33B12	LV-05	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVCWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 50)	SGDKLGDKYVC (SEQ ID NO: 6)	QDSKRPS (SEQ ID NO: 20)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 33)
24C12	LV-06	GIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSRSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKVLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYNCQQYYITPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 51)	KSSRSVLYSSNNKNYLA (SEQ ID NO: 7)	WASTRES (SEQ ID NO: 22)	QQYYITPIT (SEQ ID NO: 34)
24G6	LV-07	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAFYYCQQYYSTPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 52)	KSSQSVLYSSNNKHFLA (SEQ ID NO: 8)	WASTRES (SEQ ID NO: 22)	QQYYSTPLT (SEQ ID NO: 35)
24A10	LV-08	DIVMTQSPDSLAVSLGERATITCKSSHNVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYYSTPCSFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 53)	KSSHNVLYSSNNKNYLA (SEQ ID NO: 9)	WASTRES (SEQ ID NO: 22)	HQYYSTPCS (SEQ ID NO: 36)
10E3	LV-09	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSVSGSGTEFTLTISSLQSEDFAFYYCLQDNNWPPTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 54)	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 10)	GASTRAT (SEQ ID NO: 23)	LQDNNWPPT (SEQ ID NO: 37)
13E7 14C12	LV-10	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSVSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQDNNWPPTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO:	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 10)	GASTRAT (SEQ ID NO: 23)	LQDNNWPPT (SEQ ID NO: 37)

抗體ID.	VL組	VL胺基酸序列	CDRL1	CDRL2	CDRL3
		55)			
25F12	LV-11	EKVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVNNNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPRTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 56)	RASQSVNNNLA (SEQ ID NO: 11)	GASTRAT (SEQ ID NO: 23)	QQYNNWPRT (SEQ ID NO: 38)
32E3	LV-12	EFVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQIISSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYSASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFDSSPITFGRGTRLDIK (SEQ ID NO: 57)	RASQIISSNYLA (SEQ ID NO: 12)	SASSRAT (SEQ ID NO: 24)	QQFDSSPIT (SEQ ID NO: 39)
24F4	LV-13	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFALYYCQQYDTSPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 58)	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 13)	GASSRAT (SEQ ID NO: 25)	QQYDTSPFT (SEQ ID NO: 40)
16B8	LV-14	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTVTCRASQDINSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYSCQQSNSFPITFGQGTRLEIK (SEQ ID NO: 59)	RASQDINSWLA (SEQ ID NO: 14)	AASSLQT (SEQ ID NO: 26)	QQSNSFPIT (SEQ ID NO: 41)
4C5	LV-15	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQVGVPLRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQADSFPRNFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 60)	RASQGISNWLA (SEQ ID NO: 15)	AASSLQV (SEQ ID NO: 27)	QQADSFPRN (SEQ ID NO: 42)
6E7	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPRTF	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQN (SEQ ID NO: 28)	QQADSFPRT (SEQ ID NO: 43)

抗體ID.	VL組	VL胺基酸序列	CDRL1	CDRL2	CDRL3
		GQGTKLEIK (SEQ ID NO: 61)			
5E3	LV-17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 62)	RASQGISNYLA (SEQ ID NO: 17)	AASSLQS (SEQ ID NO: 29)	QQYSTYPFT (SEQ ID NO: 44)
4G10	LV-18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGNAPKRLIYAASSLPSGVPSRFSGSGSGPEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIT (SEQ ID NO: 63)	RASQGIRNDLG (SEQ ID NO: 18)	AASSLPS (SEQ ID NO: 30)	LQHNSYPWT (SEQ ID NO: 45)

表1B. 例示性抗人類TREM2抗體重鏈可變區胺基酸序列

抗體ID.	VH組	VH胺基酸序列	CDRH1	CDRH2	CDRH3
12G10 24C12	HV-01	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGGGGVSTYCADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFYIAVAGSHFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 110)	SYAMS (SEQ ID NO: 77)	AIGGGGVSTYCADSVKG (SEQ ID NO: 87)	FYIAVAGSHFDY (SEQ ID NO: 95)
26A10	HV-02	EVQLVESGGALVQRGGSLRLSCAASRFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSYISSSSFTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSFYLQMNSLRDEDTAVYYCAREGGLTMVRGVSSYGLDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 111)	SFGMS (SEQ ID NO: 78)	YISSSSFTIYYADSVKG (SEQ ID NO: 88)	EGGLTMVRGVSSYGLDV (SEQ ID NO: 96)
26C10	HV-03	EVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSYISSSSFTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSFYLQMNSLRDEDTAVYFCVREGGITM	SFGMS (SEQ ID NO: 78)	YISSSSFTIYYADSVKG (SEQ ID NO: 88)	EGGITMVRGVSSYGMDV (SEQ ID NO: 97)

抗體ID.	VH組	VH胺基酸序列	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		VRGVSSYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 112)			
26F2	HV-04	EVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWISYISSSSFTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSFYLQMNSLRDEDTAVYFCAREGGITMVRGVSSYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 113)	SFGMS (SEQ ID NO: 78)	YISSSSFTIYYADSVKG (SEQ ID NO: 88)	EGGITMVRGVSSYGMDV (SEQ ID NO: 97)
33B12	HV-05	EVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSYISKSSFTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSFYLQMNSLRDEDTAVYYCAREGGLTMVRGVSSYGLDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 114)	SFGMS (SEQ ID NO: 78)	YISKSSFTIYYADSVKG (SEQ ID NO: 89)	EGGLTMVRGVSSYGLDV (SEQ ID NO: 96)
24G6	HV-06	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTPMAFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 115)	SYAMS (SEQ ID NO: 77)	AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 90)	AYTPMAFFDY (SEQ ID NO: 98)
24A10	HV-07	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGWELFYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 116)	NYAMS (SEQ ID NO: 79)	AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 90)	GGWELFY (SEQ ID NO: 99)
10E3	HV-08	EVQLVQSGAEVKKPGESLMISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARRRQGIWGDALDIWGQGTLVTVSS	NYWIG (SEQ ID NO: 80)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	RRQGIWGDALDI (SEQ ID NO: 100)

抗體ID.	VH組	VH胺基酸序列	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		(SEQ ID NO: 117)			
13E7 14C12	HV-09	EVQLVQSGAEVKKPGESLMISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARRRQGIWGDALDFWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 118)	SYWIG (SEQ ID NO: 81)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	RRQGIWGDALDF (SEQ ID NO: 101)
25F12	HV-10	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSSYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGNTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGYYDILTGYHDAFDIWDQGTMVTVFS (SEQ ID NO: 119)	SYYWS (SEQ ID NO: 82)	EINHSGNTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 92)	EGYYDILTGYHDAFDI (SEQ ID NO: 102)
32E3	HV-11	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSTLKASDTAIYYCARHDIIPAAPGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 120)	SYWIG (SEQ ID NO: 81)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	HDIIPAAPGAFDI (SEQ ID NO: 103)
24F4	HV-12	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISVDKSSSTAYLQWSSLKASDTAIYYCTRQAIAVTGLGGFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 121)	SYWIG (SEQ ID NO: 81)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QAIAVTGLGGFDP (SEQ ID NO: 104)
16B8	HV-13	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVYYCARRGYSYGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 122)	NYGIS (SEQ ID NO: 83)	WISAYNGNTNYAQKLQG (SEQ ID NO: 93)	RGYSYGSFDY (SEQ ID NO: 105)

抗體ID.	VH組	VH胺基酸序列	CDRH1	CDRH2	CDRH3
4C5	HV-14	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGHSFTNYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAVYFCARQRTFYYDSSGYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 123)	NYWIA (SEQ ID NO: 84)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFYYDSSGYFDY (SEQ ID NO: 106)
6E7	HV-15	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 124)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 107)
5E3	HV-16	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGLGLEWMGWINPYSGGTTSAQKFQGRVTMTRDTSISSAYMELSRLRSDDTAVYYCARDGGYLALYGTDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 125)	GYYIH (SEQ ID NO: 86)	WINPYSGGTTSAQKFQG (SEQ ID NO: 94)	DGGYLALYGTDV (SEQ ID NO: 108)
4G10	HV-17	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFPSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAFLKWSSLKASDTAMYFCARQGIEVTGTGGLDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 126)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QGIEVTGTGGLDV (SEQ ID NO: 109)

【0099】本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白可包含表1A (輕鏈CDR；亦即，CDRL)及表1B (重鏈CDR；亦即，CDRH)中提供之一或多個CDR。舉例而言，在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含一或多個選自以下之輕鏈CDR：(i)選自SEQ ID NO: 5至18之CDRL1；(ii)選自SEQ ID NO: 19至30之CDRL2；及(iii)選自SEQ ID NO: 31至45

之CDRL3；以及(iv)含有一或多個，例如一個、兩個、三個、四個或更多個不超過五個、四個、三個、兩個或一個胺基酸之胺基酸取代(例如保守胺基酸取代)、缺失或插入的(i)、(ii)及(iii)之CDRL。在該等及其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含一或多個選自以下之重鏈CDR：(i)選自SEQ ID NO: 77至86之CDRH1；(ii)選自SEQ ID NO: 87至94之CDRH2；及(iii)選自SEQ ID NO: 95至109之CDRH3；以及(iv)含有一或多個，例如一個、兩個、三個、四個或更多個不超過五個、四個、三個、兩個或一個胺基酸之胺基酸取代(例如保守胺基酸取代)、缺失或插入的(i)、(ii)及(iii)之CDRH。

【0100】在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白可包含表1A及1B中所列CDR之1、2、3、4、5或6種變異體形式，其各自與表1A及1B中所列CDR序列具有至少80%、85%、90%或95%序列一致性。在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括表1A及1B中所列CDR中之1、2、3、4、5或6種，其各自與該等表中所列CDR有不超過1、2、3、4或5個胺基酸之差異。在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含選自SEQ ID NO: 5-18或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體之序列的CDRL1；含選自SEQ ID NO: 19-30或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體之序列的CDRL2；含選自SEQ ID NO: 31-45或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體之序列的CDRL3；含選自SEQ ID NO: 77-86或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體之序列的CDRH1；含選自SEQ ID NO: 87-94或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體之序列的CDRH2；及含選自SEQ ID NO: 95-109或其具有一個、兩個、三個或四

個胺基酸取代之變異體之序列的CDRH3。在其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含選自SEQ ID NO: 5-18之序列的CDRL1；含選自SEQ ID NO: 19-30之序列的CDRL2；含選自SEQ ID NO: 31-45之序列的CDRL3；含選自SEQ ID NO: 77-86之序列的CDRH1；含選自SEQ ID NO: 87-94之序列的CDRH2；及含選自SEQ ID NO: 95-109之序列的CDRH3。

【0101】在特定實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，其中：(a) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 5、19及31之序列；(b) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 6、20及32之序列；(c) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 6、21及33之序列；(d) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 6、20及33之序列；(e) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 7、22及34之序列；(f) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 8、22及35之序列；(g) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 9、22及36之序列；(h) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 10、23及37之序列；(i) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 11、23及38之序列；(j) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 12、24及39之序列；(k) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 13、25及40之序列；(l) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 14、26及41之序列；(m) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 15、27及42之序列；(n) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、28及43之序列；(o) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 17、29

及44之序列；或(p) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 18、30及45之序列。

【0102】在其他特定實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中：(a) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 77、87及95之序列；(b) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 78、88及96之序列；(c) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 78、88及97之序列；(d) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 78、89及96之序列；(e) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 77、90及98之序列；(f) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 79、90及99之序列；(g) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 80、91及100之序列；(h) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 81、91及101之序列；(i) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 82、92及102之序列；(j) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 81、91及103之序列；(k) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 81、91及104之序列；(l) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 83、93及105之序列；(m) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 84、91及106之序列；(n) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及107之序列；(o) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 86、94及108之序列；或(p) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及109之序列。

【0103】在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，以及含CDRH1、CDRH2

及CDRH3之重鏈可變區，其中：

(a) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 5、19及31之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 77、87及95之序列；

(b) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 6、20及32之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 78、88及96之序列；

(c) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 6、21及33之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 78、88及97之序列；

(d) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 6、20及33之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 78、88及97之序列；

(e) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 6、20及33之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 78、89及96之序列；

(f) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 7、22及34之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 77、87及95之序列；

(g) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 8、22及35之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 77、90及98之序列；

(h) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 9、22及36之

序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 79、90及99之序列；

(i) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 10、23及37之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 80、91及100之序列；

(j) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 10、23及37之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 81、91及101之序列；

(k) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 11、23及38之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 82、92及102之序列；

(l) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 12、24及39之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 81、91及103之序列；

(m) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 13、25及40之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 81、91及104之序列；

(n) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 14、26及41之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 83、93及105之序列；

(o) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 15、27及42之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 84、91及106之序列；

(p) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、28及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及107之序列；

(q) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 17、29及44之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 86、94及108之序列；或

(r) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 18、30及45之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及109之序列。

【0104】在一個實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區及含CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 10、23及37之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 80、91及100之序列。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區及含CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 10、23及37之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 81、91及101之序列。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區及含CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 15、27及42之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 84、91及106之序列。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區及含CDRH1、

CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、28及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及107之序列。在一個特定實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區及含CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 17、29及44之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 86、94及108之序列。在另一特定實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區及含CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 8、22及35之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 77、90及98之序列。

【0105】 在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含來自特異性結合至人類TREM2之抗體，諸如本文所描述之抗體的免疫球蛋白重鏈可變區(VH)及免疫球蛋白輕鏈可變區(VL)。「可變區」在本文中與「可變結構域」可互換使用(輕鏈可變區(VL)、重鏈可變區(VH))，指直接參與抗體與抗原之結合的輕鏈及重鏈免疫球蛋白各自之區域。如上文所論述，可變輕鏈及重鏈之區域具有相同之一般結構且各區域包含由三個CDR連接的四個構架(FR)區，其序列高度保守。構架區呈β-摺疊構形且CDR可以形成連接該β-摺疊結構之環。各鏈中的CDR藉由構架區保持其三維結構，且與來自另一鏈之CDR一起形成抗原結合位點。

【0106】 在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含選自如表1A中所示之LV-01、LV-02、LV-03、LV-04、LV-05、LV-06、LV-07、LV-08、LV-09、LV-10、LV-11、LV-12、LV-13、LV-

14、LV-15、LV-16、LV-17及LV-18的輕鏈可變區，及/或選自如表1B中所示之HV-01、HV-02、HV-03、HV-04、HV-05、HV-06、HV-07、HV-08、HV-09、HV-10、HV-11、HV-12、HV-13、HV-14、HV-15、HV-16及HV-17的重鏈可變區，以及該等輕鏈及重鏈可變區之功能片段、衍生物、突變蛋白及變異體。

【0107】表1A中所列輕鏈可變區各自可以與表1B中所列重鏈可變區中之任一個組合形成本發明之抗原結合蛋白的抗TREM2結合結構域。此類組合之實例包括但不限於：LV-01 (SEQ ID NO: 46)與HV-01 (SEQ ID NO: 110)；LV-02 (SEQ ID NO: 47)與HV-02 (SEQ ID NO: 111)；LV-03 (SEQ ID NO: 48)與HV-03 (SEQ ID NO: 112)；LV-04 (SEQ ID NO: 49)與HV-04 (SEQ ID NO: 113)；LV-05 (SEQ ID NO: 50)與HV-05 (SEQ ID NO: 114)；LV-06 (SEQ ID NO: 51)與HV-01 (SEQ ID NO: 110)；LV-07 (SEQ ID NO: 52)與HV-06 (SEQ ID NO: 115)；LV-08 (SEQ ID NO: 53)與HV-07 (SEQ ID NO: 116)；LV-09 (SEQ ID NO: 54)與HV-08 (SEQ ID NO: 117)；LV-10 (SEQ ID NO: 55)與HV-09 (SEQ ID NO: 118)；LV-11 (SEQ ID NO: 56)與HV-10 (SEQ ID NO: 119)；LV-12 (SEQ ID NO: 57)與HV-11 (SEQ ID NO: 120)；LV-13 (SEQ ID NO: 58)與HV-12 (SEQ ID NO: 121)；LV-14 (SEQ ID NO: 59)與HV-13 (SEQ ID NO: 122)；LV-15 (SEQ ID NO: 60)與HV-14 (SEQ ID NO: 123)；LV-16 (SEQ ID NO: 61)與HV-15 (SEQ ID NO: 124)；LV-17 (SEQ ID NO: 62)與HV-16 (SEQ ID NO: 125)；及LV-18 (SEQ ID NO: 63)與HV-17 (SEQ ID NO: 126)。

【0108】在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包

括含LV-09 (SEQ ID NO: 54)之序列的輕鏈可變區，及含HV-08 (SEQ ID NO: 117)之序列的重鏈可變區。在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含LV-10 (SEQ ID NO: 55)之序列的輕鏈可變區，及含HV-09 (SEQ ID NO: 118)之序列的重鏈可變區。在其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含LV-15 (SEQ ID NO: 60)之序列的輕鏈可變區，及含HV-14 (SEQ ID NO: 123)之序列的重鏈可變區。在又其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含LV-16 (SEQ ID NO: 61)之序列的輕鏈可變區，及含HV-15 (SEQ ID NO: 124)之序列的重鏈可變區。在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含LV-17 (SEQ ID NO: 62)之序列的輕鏈可變區，及含HV-16 (SEQ ID NO: 125)之序列的重鏈可變區。在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含LV-07 (SEQ ID NO: 52)之序列的輕鏈可變區，及含HV-06 (SEQ ID NO: 115)之序列的重鏈可變區。

【0109】 在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含與表1A中之輕鏈可變區序列，亦即，選自LV-01、LV-02、LV-03、LV-04、LV-05、LV-06、LV-07、LV-08、LV-09、LV-10、LV-11、LV-12、LV-13、LV-14、LV-15、LV-16、LV-17或LV-18之VL在僅1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基處不同的由連續胺基酸形成之序列的輕鏈可變區，其中此類序列差異各自獨立地為一個胺基酸之缺失、插入或取代，且該等缺失、插入及/或取代相對於前述可變結構域序列引起不超過15個胺基酸變化。一些TREM2促效劑抗原結合蛋白中之輕鏈可變區包含與SEQ ID NO: 46-63(亦即，表1A中之輕鏈可變區)之胺基酸序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少

90%、至少95%、至少97%或至少99%序列一致性的胺基酸序列。在一個實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含與選自SEQ ID NO: 46-63之序列至少90%一致之序列的輕鏈可變區。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含與選自SEQ ID NO: 46-63之序列至少95%一致之序列的輕鏈可變區。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含選自SEQ ID NO: 46-63之序列的輕鏈可變區。在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 54之序列的輕鏈可變區。在其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 55之序列的輕鏈可變區。在又其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 60之序列的輕鏈可變區。在又其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 61之序列的輕鏈可變區。在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 62之序列的輕鏈可變區。在其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 52之序列的輕鏈可變區。

【0110】 在該等及其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含與表1B中之重鏈可變區序列，亦即，選自HV-01, HV-02, HV-03, HV-04, HV-05, HV-06, HV-07, HV-08, HV-09, HV-10, HV-11, HV-12, HV-13, HV-14, HV-15, HV-16或HV-17之VH在僅1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基處不同的由連續胺基酸形成之序列的重鏈可變區，其中此類序列差異各自獨立地為一個胺基酸之缺失、插入或取代，且該等缺失、插入及/或取代相對於前述可變結構域序列引起不超過15個胺基酸變化。一些TREM2促效劑抗原結合蛋白中之重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 110-126(亦即，表1B中之重鏈可變區)之胺

基酸序列具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%序列一致性的胺基酸序列。在一個實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含與選自SEQ ID NO: 110-126之序列至少90%一致之序列的重鏈可變區。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含與選自SEQ ID NO: 110-126之序列至少95%一致之序列的重鏈可變區。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含選自SEQ ID NO: 110-126之序列的重鏈可變區。在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 117之序列的重鏈可變區。在其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 118之序列的重鏈可變區。在又其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 123之序列的重鏈可變區。在又其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 124之序列的重鏈可變區。在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 125之序列的重鏈可變區。在其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 115之序列的重鏈可變區。

【0111】 如本文所使用，術語「一致性」係指如藉由對準並比較兩個或兩個以上多肽分子或者兩個或兩個以上核酸分子之序列所測定的該等序列之間的關係。如本文所使用，「一致性百分比」意謂在所比較之分子中胺基酸或核苷酸之間一致殘基之百分比，且以所比較之最小分子的大小為基準計算。對於該等計算，須利用特定數學模型或計算機程式(亦即，「演算法」)解決比對中之空位(若存在的話)。可以用於計算所比對之核酸或多肽的一致性的方法包括以下中所描述之方法：Computational Molecular Biology, (Lesk, A. M. 編)，(1988) New York: Oxford

University Press；Biocomputing Informatics and Genome Projects, (Smith, D. W.編)，1993, New York: Academic Press；Computer Analysis of Sequence Data，第I部分，(Griffin, A. M.及Griffin, H. G.編)，1994, New Jersey: Humana Press；von Heinje, G., 1987, Sequence Analysis in Molecular Biology, New York: Academic Press；Sequence Analysis Primer, (Gribskov, M.及Devereux, J.編)，1991, New York: M. Stockton Press；及Carillo等人，1988, SIAM J. Applied Math. 48:1073。舉例而言，可以藉由常用於比較兩個多肽之胺基酸位置相似性的標準方法測定序列一致性。使用計算機程式，諸如BLAST或FASTA，將兩個多肽或兩個聚核苷酸對準以實現其各別殘基之最佳匹配(沿一或兩個序列之全長，或沿一或兩個序列之預定部分)。該等程式提供預設空缺罰分及預設空位罰分，及評分矩陣，諸如PAM 250 (Dayhoff等人，Atlas of Protein Sequence and Structure，第5卷，第3增刊, 1978)，或者可以將BLOSUM62 (Henikoff等人，1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919)與計算機程式結合使用。舉例而言，一致性百分比接著可以計算如下：一致匹配之總數乘以100且接著除以匹配範圍內較長序列之長度與引入該等較長序列中以便對準兩個序列之空位數量的總和。在計算一致性百分比時，以實現各序列間最大匹配之方式對準所比較之序列。

【0112】GCG程式包係可以用於測定一致性百分比之計算機程式，該程式包包括GAP (Devereux等人，1984, Nucl. Acid Res. 12:387；Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI)。計算機演算法GAP係用於比對欲測定序列一致性百分比的兩個多肽或兩個聚核苷酸。該等序列經對準用於最佳匹配其各別胺基酸或核苷酸(如由演算

法所決定的「匹配範圍」)。空位開放罰分(以3x對角線平均值計算，其中「對角線平均值」係所用比較矩陣之對角線的平均值；「對角線」係由特定比較矩陣賦予每一完美胺基酸匹配之評分或數字)及空位擴展罰分(通常為空位開放罰分之1/10倍)以及比較矩陣，諸如PAM 250或BLOSUM 62，係與該演算法結合使用。在某些實施例中，該演算法亦使用標準比較矩陣(有關PAM 250比較矩陣，參見Dayhoff等人，1978, Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352；有關BLOSUM 62比較矩陣，參見Henikoff等人，1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919)。

【0113】 使用GAP程式測定多肽或核苷酸序列之一致性百分比的推薦參數包括以下：

演算法：Needleman等人，1970, J. Mol. Biol. 48:443-453；

比較矩陣：來自Henikoff等人，1992, 同上文之BLOSUM 62；

空位罰分：12 (但末端空位不罰分)

空位長度罰分：4

相似性臨限值：0

【0114】 用於比對兩個胺基酸序列的某些比對方案可以使該兩個序列中僅較短區域匹配，且此較小比對區可以具有極高序列一致性，即使該兩個全長序列之間並無明顯關係。因此，必要時，可以調整所選比對方法(GAP程式)以在靶多肽之至少50個連續胺基酸範圍內進行比對。

【0115】 本文所描述之抗TREM2抗體之變異體可以如實例7中所描述，藉由取代輕鏈或重鏈可變區中之一或多個胺基酸以解決化學易感性(例如天冬胺酸異構化、天冬醯胺脫醯胺、色胺酸及甲硫胺酸氧化)或校正共變異數違反(covariance violation)(參見WO 2012/125495，以全文引用

之方式併入本文中)而產生。相較於親本抗體，此類變異體可以具有改良之生物物理、表現及/或穩定特性。因此，在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含具有一或多個表13-18中之任一個中所陳述之胺基酸取代的輕鏈可變區及/或重鏈可變區。

【0116】 除非另外參照具體序列指示，否則在本說明書及申請專利範圍通篇，免疫球蛋白重鏈或輕鏈中之胺基酸殘基編號係根據如Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，US Department of Health and Human Services, NIH出版號91-3242，第662,680,689頁(1991)及Edelman等人，Proc. Natl. Acad. USA，第63卷：78-85 (1969)中所描述之Kabat-EU編號。當提及可變區內之胺基酸位置時，典型地使用Kabat編號方案，而當提及免疫球蛋白恆定區內之胺基酸位置時，一般使用EU編號方案。概述Kabat及EU編號方案與其他編號方案之間之對應性的圖表可見於IMGT®網站(國際ImMunoGeneTics資訊系統)。

【0117】 胺基酸序列中之胺基酸取代在本文中典型地以特定位置中胺基酸殘基之單字母縮寫，後接相對於所關注原始序列之胺基酸位置編號，再接取代之胺基酸殘基的單字母縮寫命名。舉例而言，「T30D」以符號表示相對於所關注原始序列在胺基酸位置30處之蘇胺酸殘基經天冬胺酸殘基取代。另舉例而言，「S218G」以符號表示相對於所關注原始序列在胺基酸位置218處之絲胺酸殘基經甘胺酸殘基取代。

【0118】 在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 54之序列且在一或多個胺基酸位置64、79、80、85、94及/或100處具有突變的輕鏈可變區。該等突變可包括V64G、V64A、Q79E、

Q79D、S80P、S80A、F85V、F85L、F85A、F85D、F85I、F85L、F85M、F85T、W94F、W94Y、W94S、W94T、W94A、W94H、W94I、W94Q、P100R、P100Q、P100G或其組合。在該等及其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 117之序列且在一或多個胺基酸位置19、55、56、57、58及/或104處具有突變的重鏈可變區。在某些實施例中，該突變係選自M19K、M19R、M19T、M19E、M19N、M19Q、D55E、D55Q、D55N、D55T、S56A、S56Q、S56V、D57S、D57E、D57Q、T58A、T58V、W104F、W104Y、W104T、W104S、W104A、W104H、W104I、W104Q或其組合。

【0119】在其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 55之序列且在一或多個胺基酸位置64、79、80、94及/或100處具有突變的輕鏈可變區。在一些實施例中，該突變係選自V64G、V64A、Q79E、Q79D、S80P、S80A、W94F、W94Y、W94S、W94T、W94A、W94H、W94I、W94Q、P100R、P100Q、P100G或其組合。在某些實施例中，該突變係選自V64G、V64A、Q79E、S80P、S80A、W94Y、W94S、P100R、P100Q或其組合。舉例而言，在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 55之序列且具有一或多個選自V64G、Q79E、S80P、W94Y及P100Q之突變的輕鏈可變區。在該等及其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 118之序列且在一或多個胺基酸位置19、55、56、57、58及/或104處具有突變的重鏈可變區。此類突變可包括M19K、M19R、M19T、M19E、M19N、M19Q、D55E、D55Q、D55N、D55T、S56A、S56Q、S56V、D57S、D57E、D57Q、T58A、T58V、W104F、W104Y、W104T、W104S、

W104A、W104H、W104I、W104Q或其組合。在某些實施例中，該突變係選自M19K、D55E、S56A、D57E、T58A、W104Y、W104T或其組合。

【0120】在某些其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 60之序列且在一或多個胺基酸位置60、92及/或93處具有突變的輕鏈可變區。該突變可以選自L60S、L60P、L60D、L60A、D92E、D92Q、D92T、D92N、S93A、S93N、S93Q、S93V或其組合。在該等及其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 123之序列且在一或多個胺基酸位置27、55、56、57、58、105及/或106處具有突變的重鏈可變區。在一些實施例中，該突變係選自H27Y、H27D、H27F、H27N、D55E、D55Q、D55N、D55T、S56A、S56Q、S56V、D57S、D57E、D57Q、T58A、T58V、D105E、D105Q、D105T、D105N、D105G、S106A、S106Q、S106V、S106T或其組合。

【0121】在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 61之序列且在一或多個胺基酸位置56、57、92及/或93處具有突變的輕鏈可變區。在某些實施例中，該突變係選自N56S、N56T、N56Q、N56E、G57A、G57V、D92E、D92Q、D92T、D92N、S93A、S93N、S93Q、S93V或其組合。在一些實施例中，該突變係選自N56S、N56Q、G57A、D92E、D92Q、S93A或其組合。在特定實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 61之序列且具有一或多個選自N56S、D92E及S93A之突變的輕鏈可變區。在該等及其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 124之序列且在一或多個胺基酸位置55、56、57、58、105及/或106處具有突變的重鏈可變

區。該突變可以選自D55E、D55Q、D55N、D55T、S56A、S56Q、S56V、D57S、D57E、D57Q、T58A、T58V、D105E、D105Q、D105T、D105N、D105G、S106A、S106Q、S106V、S106T或其組合。在某些實施例中，該突變係D55E、D55Q、S56A、D57E、T58A、D105E、D105N、S106A或其組合。在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 124之序列且具有一或多個選自D55E、S56A、D57E、D105E及S106A之突變的重鏈可變區。

【0122】在其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 62之序列且在一或多個胺基酸位置36、46、61及/或100處具有突變的輕鏈可變區。在特定實施例中，該突變係選自F36Y、S46L、S46R、S46V、S46F、K61R、P100Q、P100G、P100R或其組合。在一些實施例中，該突變係F36Y、K61R、P100Q或其組合。在一些實施例中，該突變係S46L、P100Q或其組合。在該等及其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 125之序列且在一或多個胺基酸位置43、76、85、99、100及/或116處具有突變的重鏈可變區。該突變可以選自L43Q、L43K、L43H、I76T、R85S、R85G、R85N、R85D、D99E、D99Q、D99S、D99T、G100A、G100Y、G100V、T116L、T116M、T116P、T116R或其組合。在某些實施例中，該突變係L43Q、I76T、R85S、D99E、G100A、G100Y、T116L或其組合。

【0123】在又其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 52之序列且在胺基酸位置91處具有突變的輕鏈可變區。該突變可以選自F91V、F91I、F91T、F91L或F91D。在一個實施例中，該突變係F91V。在該等及其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含

SEQ ID NO: 115之序列且在胺基酸位置62及/或63處具有突變的重鏈可變區。在特定實施例中，該突變係選自D62E、D62Q、D62T、D62N、S63A、S63Q、S63V或其組合。在一些實施例中，該突變係選自D62E、D62Q、S63A或其組合。

【0124】在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 326之胺基酸序列的輕鏈可變區，及含SEQ ID NO: 327之胺基酸序列的重鏈可變區。在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 328之胺基酸序列的輕鏈可變區，及含SEQ ID NO: 329之胺基酸序列的重鏈可變區。在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 330之胺基酸序列的輕鏈可變區，及含SEQ ID NO: 331之胺基酸序列的重鏈可變區。在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 332之胺基酸序列的輕鏈可變區，及含SEQ ID NO: 333之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0125】在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含由以下組成或實質上由以下組成之輕鏈可變區：SEQ ID NO: 326、328、330或332之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含由以下組成或實質上由以下組成之重鏈可變區：SEQ ID NO: 327、329、331或333之胺基酸序列。在一個特定實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含輕鏈可變區及重鏈可變區，其中該輕鏈可變區由或實質上由SEQ ID NO: 326之胺基酸序列組成且該重鏈可變區由或實質上由SEQ ID NO: 327之胺基酸序列組成。在一個特定實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含輕鏈可變區及重鏈可變

區，其中該輕鏈可變區由或實質上由SEQ ID NO: 328之胺基酸序列組成且該重鏈可變區由或實質上由SEQ ID NO: 329之胺基酸序列組成。在一個特定實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含輕鏈可變區及重鏈可變區，其中該輕鏈可變區由或實質上由SEQ ID NO: 330之胺基酸序列組成且該重鏈可變區由或實質上由SEQ ID NO: 331之胺基酸序列組成。在一個特定實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含輕鏈可變區及重鏈可變區，其中該輕鏈可變區由或實質上由SEQ ID NO: 332之胺基酸序列組成且該重鏈可變區由或實質上由SEQ ID NO: 333之胺基酸序列組成。

【0126】 本文所描述之抗TREM2抗體之其他變異體可以藉由親和力調節本文所述之抗TREM2抗體中之任一種來產生。「親和力調節之抗體」係在輕鏈可變區序列及/或重鏈可變區序列中包含一或多個胺基酸取代的抗體，相較於不含胺基酸取代之親本抗體，該一或多個胺基酸取代使抗體對靶抗原之親和力增加或降低。抗體親和力調節方法係熟習此項技術者已知的且可包括CDR步行突變誘發(CDR walking mutagenesis)(Yang等人，J. Mol. Biol., 254, 392-403, 1995)、鏈改組(Marks等人，Bio/Technology, 10, 779-783, 1992)、使用大腸桿菌(*E. coli*)突變菌株(Low等人，J. Mol. Biol., 250, 350-368, 1996)、DNA改組(Patten等人，Curr. Opin. Biotechnol., 8, 724-733, 1997)、噬菌體呈現(Thompson等人，J. Mol. Biol., 256, 7-88, 1996)、PCR技術(Crameri等人，Nature, 391, 288-291, 1998)及其他突變誘發策略(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)。親和力調節方法論述於Hoogenboom, Trends in Biotechnology，第15卷：62-70, 1995及Vaughan等人，Nature Biotechnology, 16: 535-539, 1998中。用於產生本文所述之抗TREM2抗體的親和力調節之變異體的一種特定方法係使用如實例8中所描述的酵母展示Fab突變誘發文庫。

【0127】在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含來自6E7抗體之親和力調節變異體(實例8)的輕鏈可變區及/或重鏈可變區。舉例而言，在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含具有一或多個表23中所陳述之胺基酸取代的輕鏈可變區及/或重鏈可變區。在一個實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 61之序列且在一或多個胺基酸位置24、31、50、52、54、56、89、92、93、94及/或96處具有突變的輕鏈可變區。在某些實施例中，該突變係選自R24A、S31R、A50S、A50G、S52G、L54R、N56K、N56R、N56L、N56T、Q89G、D92V、S93R、F94Y、F94L、R96H、R96L或其組合。在該等及其他實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 124之序列且在一或多個胺基酸位置27、28、30、32、50、54、58、60、61、63、66、99、101、103、104及/或110處具有突變的重鏈可變區。在一些實施例中，該突變係選自Y27S、S28G、S28H、T30N、T30G、T30E、T30A、Y32E、I50T、G54S、T58V、Y60L、S61A、S63G、S63E、G66D、Q99G、Q99S、Q99M、T101G、Y103R、Y104G、F110S或其組合。親和力改良之例示性6E7抗體變異體之輕鏈及重鏈可變區以及相關CDR的胺基酸序列分別陳述於下表2A及2B中。親和

力降低之例示性6E7抗體變異體之輕鏈及重鏈可變區以及相關CDR的胺基酸序列分別陳述於下表3A及3B中。列出6E7抗體之相應序列供比較。

表2A. 親和力改良之TREM2抗體之輕鏈可變區胺基酸序列

抗體變異體ID.	VL組	VL胺基酸序列	CDRL1	CDRL2	CDRL3
6E7	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 61)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQN (SEQ ID NO: 28)	QQADSFPRT (SEQ ID NO: 43)
V3	LV-101	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSRQNGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADRFPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 153)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSRQN (SEQ ID NO: 143)	QQADRFPRT (SEQ ID NO: 148)
V24	LV-102	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQKGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPHTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 154)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQK (SEQ ID NO: 144)	QQADSFPHT (SEQ ID NO: 149)
V27	LV-103	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQRGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 155)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQR (SEQ ID NO: 145)	QQADSFPRT (SEQ ID NO: 43)
V40	LV-104	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQLGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADRFPRTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 156)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQL (SEQ ID NO: 146)	QQADRFPRT (SEQ ID NO: 148)
V48	LV-105	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQ	RASQGISSWLA	AASSLQT (SEQ ID	QQADSLPRT (SEQ ID

抗體變異體ID.	VL組	VL胺基酸序列	CDRL1	CDRL2	CDRL3
		KPGKAPKLLIYAASSLQTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADSLPRT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 157)	(SEQ ID NO: 16)	NO: 26)	NO: 150)
V49 V73	LV-106	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSRQNG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADSYPRT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 158)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSRQN (SEQ ID NO: 143)	QQADSYP RT (SEQ ID NO: 151)
V52	LV-107	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQRG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADRFPRT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 159)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQR (SEQ ID NO: 145)	QQADRFP RT (SEQ ID NO: 148)
V60	LV-108	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQRG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCGQADSFPRT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 160)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQR (SEQ ID NO: 145)	GQADSFP RT (SEQ ID NO: 152)
V76	LV-109	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQKG VPSRFSGSGSGRDFTLTISS LQPEDFATYFCQQADSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 161)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO: 16)	AASSLQK (SEQ ID NO: 144)	QQADSFP RT (SEQ ID NO: 43)
V84	LV-110	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYGASSLQNG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADSFPRT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 162)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO: 16)	GASSLQN (SEQ ID NO: 147)	QQADSFP RT (SEQ ID NO: 43)

表2B. 親和力改良之TREM2抗體之重鏈可變區胺基酸序列

抗體變異體ID.	VH組	VH胺基酸序列	FR1/CDRH1邊界	CDRH1	CDRH2	CDRH3
6E7	HV-15	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 124)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 107)
V3	HV-101	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFASYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARGRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 180)	YSFA (SEQ ID NO: 164)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYSPSFQD (SEQ ID NO: 170)	GRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 176)
V24	HV-102	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDVRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARSRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 181)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDVRYSPSFQG (SEQ ID NO: 171)	SRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 177)
V27	HV-103	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYAPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCVRSRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 182)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYAPSFQG (SEQ ID NO: 172)	SRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 177)
V40	HV-104	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFGSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDVRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYSDYWGQGTLVTVS	YSFG (SEQ ID NO: 165)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDVRYSPSFQG (SEQ ID NO: 171)	QRTFYYDSSDYSDY (SEQ ID NO: 178)

抗體變異體ID.	VH組	VH胺基酸序列	FR1/CDRH1邊界	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		S (SEQ ID NO: 183)				
V48	HV-105	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFGSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDVRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARMRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 184)	YSFG (SEQ ID NO: 165)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDVRYSPSFQG (SEQ ID NO: 171)	MRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 179)
V49	HV-106	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFNSYWIAWVRQMPGKGLEWMGTIYPGDSDTRLSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARSRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 185)	YSFN (SEQ ID NO: 166)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	TIYPGDSDTRLSPSFQG (SEQ ID NO: 173)	SRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 177)
V52	HV-107	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFESYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARGRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 186)	YSFE (SEQ ID NO: 167)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	GRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 176)
V60	HV-108	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYHFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDVRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYSDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 187)	YHFT (SEQ ID NO: 168)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDVRYSPSFQG (SEQ ID NO: 171)	QRTFYYDSSDYSDY (SEQ ID NO: 178)
V73	HV-109	EVQLVQSGAEVKKPGES	YSFG	SYWI	IIYPGD	GRTFY

抗體變異體ID.	VH組	VH胺基酸序列	FR1/CDRH1邊界	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		LKISCKGSGYSFGSYWIA WVRQMPGKGLEWMGIIY PGDSDTRYSPGFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYFCARGRTFYYD SSDYFDYWGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 188)	(SEQ ID NO: 165)	A (SEQ ID NO: 85)	SDTRY SPGFQ G (SEQ ID NO: 174)	YDSSD YFDY (SEQ ID NO: 176)
V76	HV-110	EVQLVQSGAEVKKPGES LKISCKGSGYSFGSYWIA WVRQMPGKGLEWMGIIY PGDSDTRYSPEFQGQVTI SADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYFCARQRTFYYD SSDYSDYWGQGTLVTVS S (SEQ ID NO: 189)	YSFG (SEQ ID NO: 165)	SYWI A (SEQ ID NO: 85)	IIYPGD SDTRY SPEFQG (SEQ ID NO: 175)	QRTFY YDSSD YSDY (SEQ ID NO: 178)
V84	HV-111	EVQLVQSGAEVKKPGES LKISCKGSGYGFTSYWIA WVRQMPGKGLEWMGIIY PGDSDTRYSPSFQGQVTIS ADKSISTAYLQWSSLKAS DTAMYFCARQRTFYYDS SDYSDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 190)	YGFT (SEQ ID NO: 169)	SYWI A (SEQ ID NO: 85)	IIYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFY YDSSD YSDY (SEQ ID NO: 178)

【0128】 本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白可包含來自表2A (輕鏈CDR；亦即，CDRL)及表2B (重鏈CDR；亦即，CDRH)中提供之親和力改良之變異體的一或多個CDR。在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含來源於親和力改良之變異體的共同CDR序列。舉例而言，在一個實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含CDRL2一致序列 $X_1ASSX_2QX_3$ (SEQ ID NO: 139)，其中X_1係A或G；X_2係L或R；且X_3係N、K、R、L或T。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含

CDRL3一致序列X_1QADX$_2$X$_3$PX$_4$T (SEQ ID NO: 140)，其中X_1係Q或G；X_2係S或R；X_3係F、L或Y；且X_4係R或H。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含CDRH2一致序列X_1IYPGDSDX$_2$RX$_3$X$_4$PX$_5$FQX$_6$ (SEQ ID NO: 141)，其中X_1係I或T；X_2係T或V；X_3係Y或L；X_4係S或A；X_5係S、G或E；且X_6係G或D。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含CDRH3一致序列X_1RTFYYDSSDYX$_2$DY (SEQ ID NO: 142)，其中X_1係Q、G、S或M；且X_2係F或S。在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含互補決定區CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，以及含互補決定區CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中CDRL1包含SEQ ID NO: 16之序列；CDRL2包含SEQ ID NO: 139之一致序列；CDRL3包含SEQ ID NO: 140之一致序列；CDRH1包含SEQ ID NO: 85之序列；CDRH2包含SEQ ID NO: 141之一致序列；且CDRH3包含SEQ ID NO: 142之一致序列。

【0129】在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 16之序列的CDRL1；含選自SEQ ID NO: 26及143-147之序列的CDRL2；含選自SEQ ID NO: 43及148-152之序列的CDRL3；含SEQ ID NO: 85之序列的CDRH1；含選自SEQ ID NO: 91及170-175之序列的CDRH2；及含選自SEQ ID NO: 176-179之序列的CDRH3。

【0130】在特定實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，其中：(a) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、143及148之序列；(b) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、144及149之序列；

(c) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、145及43之序列；(d) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、146及148之序列；(e) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、26及150之序列；(f) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、143及151之序列；(g) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、145及148之序列；(h) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、145及152之序列；(i) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、144及43之序列；或(j) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、147及43之序列。

【0131】 在相關實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中：(a) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、170及176之序列；(b) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、171及177之序列；(c) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、172及177之序列；(d) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、171及178之序列；(e) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、171及179之序列；(f) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、173及177之序列；(g) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及176之序列；(h) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、174及176之序列；(i) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、175及178之序列；或(j) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及178之序列。

【0132】 在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包

括含CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，以及含CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中：

(a) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、143及148之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、170及176之序列；

(b) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、144及149之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、171及177之序列；

(c) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、145及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、172及177之序列；

(d) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、146及148之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、171及178之序列；

(e) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、26及150之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、171及179之序列；

(f) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、143及151之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、173及177之序列；

(g) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、145及148之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及176之序列；

(h) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、145及152之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、171及178之序列；

(i) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、143及151之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、174及176之序列；

(j) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、144及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、175及178之序列；或

(k) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、147及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及178之序列。

【0133】 在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白可包含選自如表2A中所示之LV-101, LV-102, LV-103, LV-104, LV-105, LV-106, LV-107, LV-108, LV-109及LV-110的輕鏈可變區，及/或選自如表2B中所示之HV-101, HV-102, HV-103, HV-104, HV-105, HV-106, HV-107, HV-108, HV-109, HV-110及HV-111的重鏈可變區，或與表2A及2B中之序列中之任一個至少80%一致、至少85%一致、至少90%一致或至少95%一致的序列。舉例而言，在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含(i)與選自SEQ ID NO: 153-162之序列至少90%一致的序列；(ii)與選自SEQ ID NO: 153-162之序列至少95%一致的序列；或(iii)選自SEQ ID NO: 153-162之序列的輕鏈可變區。在相關實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含(i)與選自SEQ ID NO: 180-190之序列

至少90%一致的序列；(ii)與選自SEQ ID NO: 180-190之序列至少95%一致的序列；或(iii)選自SEQ ID NO: 180-190之序列的重鏈可變區。

【0134】 表2A中所列輕鏈可變區各自可以與表2B中所列重鏈可變區中之任一個組合形成本發明之抗原結合蛋白的抗TREM2結合結構域。此類組合之實例包括但不限於：LV-101 (SEQ ID NO: 153)與HV-101 (SEQ ID NO: 180)；LV-102 (SEQ ID NO: 154)與HV-102 (SEQ ID NO: 181)；LV-103 (SEQ ID NO: 155)與HV-103 (SEQ ID NO: 182)；LV-104 (SEQ ID NO: 156)與HV-104 (SEQ ID NO: 183)；LV-105 (SEQ ID NO: 157)與HV-105 (SEQ ID NO: 184)；LV-106 (SEQ ID NO: 158)與HV-106 (SEQ ID NO: 185)；LV-107 (SEQ ID NO: 159)與HV-107 (SEQ ID NO: 186)；LV-108 (SEQ ID NO: 160)與HV-108 (SEQ ID NO: 187)；LV-106 (SEQ ID NO: 158)與HV-109 (SEQ ID NO: 188)；LV-109 (SEQ ID NO: 161)與HV-110 (SEQ ID NO: 189)；及LV-110 (SEQ ID NO: 162)與HV-111 (SEQ ID NO: 190)。

表3A. 親和力降低之TREM2抗體之輕鏈可變區胺基酸序列

抗體變異體ID.	VL組	VL胺基酸序列	CDRL1	CDRL2	CDRL3
6E7	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 61)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AASSL QN (SEQ ID NO: 28)	QQADS FPRT (SEQ ID NO: 43)
V9 V30 V33 V44 V68	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 61)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AASSL QN (SEQ ID NO: 28)	QQADS FPRT (SEQ ID NO: 43)

抗體變異體ID.	VL組	VL胺基酸序列	CDRL1	CDRL2	CDRL3
V10	LV-201	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYSASSLQNGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYFCQQADSFPRT FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 295)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	SASSLQ N (SEQ ID NO: 292)	QQADS FPRT (SEQ ID NO: 43)
V23	LV-202	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPL TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 296)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AASSL QN (SEQ ID NO: 28)	QQADS FPLT (SEQ ID NO: 294)
V57	LV-203	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCA ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 297)	AASQGISS WLA (SEQ ID NO: 290)	AASSL QN (SEQ ID NO: 28)	QQADS FPRT (SEQ ID NO: 43)
V70	LV-204	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAAGSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 298)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AAGSL QN (SEQ ID NO: 293)	QQADS FPRT (SEQ ID NO: 43)
V83	LV-205	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQAVSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 299)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 16)	AASSL QN (SEQ ID NO: 28)	QQAVS FPRT (SEQ ID NO: 271)
V90	LV-206	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCR ASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQNGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYFCQQADSFPR TFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 300)	RASQGISR WLA (SEQ ID NO: 291)	AASSL QN (SEQ ID NO: 28)	QQADS FPRT (SEQ ID NO: 43)

表3B. 親和力降低之TREM2抗體之重鏈可變區胺基酸序列

抗體變異體ID.	VH組	VH胺基酸序列	FR1/CDRH1邊界	CDRH1	CDRH2	CDRH3
6E7	HV-15	EVQLVQSGAEVKKPGESL KISCKGSGYSFTSYWIAW VRQMPGKGLEWMGIIYP GDSDTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASD TAMYFCARQRTFYYDSS DYFDYWGQGTLVTVSS	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGD SDTRY SPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFY YDSSD YFDY (SEQ ID NO: 107)

抗體變異體ID.	VH組	VH胺基酸序列	FR1/CDRH1邊界	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		(SEQ ID NO: 124)				
V9	HV-201	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRGFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 307)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRY SPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRGFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 304)
V10 V23 V57 V70 V83	HV-15	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 124)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRY SPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 107)
V30	HV-202	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGSSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 308)	SSFT (SEQ ID NO: 301)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRY SPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 107)
V33	HV-203	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYGDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 309)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPGDSDTRY SPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFYGDSSDYFDY (SEQ ID NO: 305)
V44	HV-204	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPSDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 310)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SYWIA (SEQ ID NO: 85)	IIYPSDSDTRYS PSFQG (SEQ ID NO: 303)	QRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 107)
V68	HV-205	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAW	YSFT (SEQ ID	SYWIA (SEQ ID	IIYPGDSDTRY	QRTFRYDSSD

抗體變異體ID.	VH組	VH胺基酸序列	FR1/CDRH1邊界	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		VRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFRYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 311)	NO: 163)	NO: 85)	SPSFQG (SEQ ID NO: 91)	YFDY (SEQ ID NO: 306)
V90	HV-206	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSEWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 312)	YSFT (SEQ ID NO: 163)	SEWIA (SEQ ID NO: 302)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 91)	QRTFYYDSSDYFDY (SEQ ID NO: 107)

【0135】 本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白可包含來自表3A(輕鏈CDR；亦即，CDRL)及表3B(重鏈CDR；亦即，CDRH)中提供之親和力降低之變異體的一或多個CDR。在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含來源於親和力降低之變異體的共同CDR序列。舉例而言，在一個實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含CDRL1一致序列X_1ASQGISX_2WLA (SEQ ID NO: 284)，其中X_1係R或A；且X_2係S或R。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含CDRL2一致序列X_1AX_2SLQN (SEQ ID NO: 285)，其中X_1係A或S；且X_2係S或G。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含CDRL3一致序列QQAX_1SFPX_2T (SEQ ID NO: 286)，其中X_1係D或V；且X_2係R或L。在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含CDRH1一致序列SX_1WIA (SEQ ID NO: 287)，其中X_1係Y或E。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含CDRH2一致序列IIYPX_1DSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 288)，其中X_1係G或S。在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包含CDRH3一致序列QRX_1FX_2X_3DSSDYFDY (SEQ ID NO:

289)，其中X_1係T或G；X_2係Y或R；且X_3係Y或G。在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含互補決定區CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，以及含互補決定區CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中CDRL1包含SEQ ID NO: 284之序列；CDRL2包含SEQ ID NO: 285之一致序列；CDRL3包含SEQ ID NO: 286之一致序列；CDRH1包含SEQ ID NO: 287之序列；CDRH2包含SEQ ID NO: 288之一致序列；且CDRH3包含SEQ ID NO: 289之一致序列。

【0136】 在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含選自SEQ ID NO: 16、290及291之序列的CDRL1；含選自SEQ ID NO: 28、292及293之序列的CDRL2；含選自SEQ ID NO: 43、294及271之序列的CDRL3；含SEQ ID NO: 85或SEQ ID NO: 302之序列的CDRH1；含SEQ ID NO: 91或SEQ ID NO: 303之序列的CDRH2；及含選自SEQ ID NO: 107及304-306之序列的CDRH3。

【0137】 在特定實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，其中：(a) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、28及43之序列；(b) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、292及43之序列；(c) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、28及294之序列；(d) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 290、28及43之序列；(e) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、293及43之序列；(f) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、28及271之序列；或(g) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 291、28及43之序列。

【0138】在相關實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中：(a) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及304之序列；(b) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及107之序列；(c) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及305之序列；(d) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、303及107之序列；(e) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及306之序列；或(f) CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 302、91及107之序列。

【0139】在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，以及含CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中：

(a) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、28及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及304之序列；

(b) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、292及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及107之序列；

(c) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、28及294之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及107之序列；

(d) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、28及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及107

之序列；

(e) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、28及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及305之序列；

(f) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、28及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、303及107之序列；

(g) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 290、28及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及107之序列；

(h) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、28及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及306之序列；

(i) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、293及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及107之序列；

(j) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 16、28及271之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 85、91及107之序列；或

(k) CDRL1、CDRL2及CDRL3分別具有SEQ ID NO: 291、28及43之序列，且CDRH1、CDRH2及CDRH3分別具有SEQ ID NO: 302、91及107之序列。

【0140】 在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白可

包含選自如表3A中所示之LV-16、LV-201、LV-202、LV-203、LV-204、LV-205及LV-206的輕鏈可變區，及/或選自如表3B中所示之HV-15、HV-201、HV-202、HV-203、HV-204、HV-205及HV-206的重鏈可變區，或與表3A及3B中之序列中之任一個至少80%一致、至少85%一致、至少90%一致或至少95%一致的序列。舉例而言，在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含(i)與選自SEQ ID NO: 61及295-300之序列至少90%一致的序列；(ii)與選自SEQ ID NO: 61及295-300之序列至少95%一致的序列；或(iii)選自SEQ ID NO: 61及295-300之序列的輕鏈可變區。在相關實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含(i)與選自SEQ ID NO: 124及307-312之序列至少90%一致的序列；(ii)與選自SEQ ID NO: 124及307-312之序列至少95%一致的序列；或(iii)選自SEQ ID NO: 124及307-312之序列的重鏈可變區。

【0141】 表3A中所列輕鏈可變區各自可以與表3B中所列重鏈可變區中之任一個組合形成本發明之抗原結合蛋白的抗TREM2結合結構域。此類組合之實例包括但不限於：LV-16 (SEQ ID NO: 61)與HV-201 (SEQ ID NO: 307)；LV-201 (SEQ ID NO: 295)與HV-15 (SEQ ID NO: 124)；LV-202 (SEQ ID NO: 296)與HV-15 (SEQ ID NO: 124)；LV-16 (SEQ ID NO: 61)與HV-202 (SEQ ID NO: 308)；LV-16 (SEQ ID NO: 61)與HV-203 (SEQ ID NO: 309)；LV-16 (SEQ ID NO: 61)與HV-204 (SEQ ID NO: 310)；LV-203 (SEQ ID NO: 297)與HV-15 (SEQ ID NO: 124)；LV-16 (SEQ ID NO: 61)與HV-205 (SEQ ID NO: 311)；LV-204 (SEQ ID NO: 298)與HV-15 (SEQ ID NO: 124)；LV-205 (SEQ ID NO: 299)與HV-15 (SEQ ID NO: 124)；及LV-206 (SEQ ID NO: 300)與HV-206 (SEQ ID

NO: 312)。

【0142】 在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白係抗TREM2促效劑抗體或其結合片段。如本文所使用，術語「抗體」係指包含兩個輕鏈多肽(各自約25 kDa)及兩個重鏈多肽(各自約50-70 kDa)的四聚體免疫球蛋白。「抗體」係抗原結合蛋白之一個物種。術語「輕鏈」或「免疫球蛋白輕鏈」係指自胺基末端至羧基末端包含單一免疫球蛋白輕鏈可變區(VL)及單一免疫球蛋白輕鏈恆定結構域(CL)的多肽。免疫球蛋白輕鏈恆定結構域(CL)可以為人類κ或人類λ恆定結構域。術語「重鏈」或「免疫球蛋白重鏈」係指自胺基末端至羧基末端包含單一免疫球蛋白重鏈可變區(VH)、免疫球蛋白重鏈恆定結構域1 (CH1)、免疫球蛋白鉸鏈區、免疫球蛋白重鏈恆定結構域2 (CH2)、免疫球蛋白重鏈恆定結構域3 (CH3)及視情況免疫球蛋白重鏈恆定結構域4 (CH4)之多肽。重鏈分類為μ、Δ、γ、α或ε鏈，且其分別將抗體同型定義為IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。IgG類別及IgA類別之抗體進一步細分為數個亞類，即分別為IgG1、IgG2、IgG3及IgG4，以及IgA1及IgA2。IgG、IgA及IgD抗體中之重鏈具有三個結構域(CH1、CH2及CH3)，而IgM及IgE抗體中之重鏈具有四個結構域(CH1、CH2、CH3及CH4)。免疫球蛋白重鏈恆定結構域可以來自任何免疫球蛋白同型，包括亞型。抗體鏈係經由在CL結構域與CH1結構域之間(亦即，在輕鏈與重鏈之間)及在抗體重鏈之鉸鏈區之間的多肽間二硫鍵連接在一起。

【0143】 本發明之抗TREM2抗體可包含任何免疫球蛋白恆定區。如本文所使用，術語「恆定區」係指抗體中除可變區外的所有結構域。恆定區不直接參與抗原之結合，但展現各種效應子功能。如以上所述，抗體取

決於其重鏈恆定區之胺基酸序列而分為特定同型(IgA、IgD、IgE、IgG及IgM)及亞型(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2)。輕鏈恆定區可以為例如見於全部五個抗體同型中的κ型或λ型輕鏈恆定區，例如人類κ型或λ型輕鏈恆定區。人類免疫球蛋白輕鏈恆定區序列之實例顯示於下表中。

表4. 例示性人類免疫球蛋白輕鏈恆定區

名稱	SEQ ID NO:	CL結構域胺基酸序列
人類λv1	191	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
人類λv2	192	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
人類λv3	193	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
人類λv4	194	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
人類λv5	195	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFYPGAVTVAWKADGSPVKVGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS
人類κv1	196	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
人類κv2	197	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0144】 本發明之抗TREM2抗體的重鏈恆定區可以為例如α、Δ、ε、γ或μ型重鏈恆定區，例如人類α、Δ、ε、γ或μ型重鏈恆定區。在一些實施例中，抗TREM2抗體包含來自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4免疫球蛋白之重鏈恆定區。在一個實施例中，抗TREM2抗體包含來自人類IgG1免疫球蛋白之重鏈恆定區。在此等實施例中，人類IgG1免疫球蛋白恆定區

可包含一或多個防止抗體糖基化之突變，本文將更詳細地描述。在另一實施例中，抗TREM2抗體包含來自人類IgG2免疫球蛋白之重鏈恆定區。在又一實施例中，抗TREM2抗體包含來自人類IgG4免疫球蛋白之重鏈恆定區。人類IgG1、IgG2及IgG4重鏈恆定區序列之實例顯示於下表5中。

表5. 例示性人類免疫球蛋白重鏈恆定區

Ig同型	**SEQ ID NO:**	**重鏈恆定區胺基酸序列**
人類IgG1z	198	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人類IgG1za	199	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人類IgG1f	200	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人類IgG1fa	201	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人類IgG1z無	202	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN

Ig同型	SEQ ID NO:	重鏈恆定區胺基酸序列
糖基化v1		HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人類IgG1z無糖基化v2	203	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人類IgG2	204	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVD HKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
人類IgG4	205	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0145】 表1A、2A及3A中所揭示之輕鏈可變區中之每一個以及表1B、2B及3B中所揭示之重鏈可變區中之每一個可以分別附接至以上輕鏈恆定區(表4)及重鏈恆定區(表5)以形成完整抗體輕鏈及重鏈。此外，由此產生之重鏈及輕鏈序列各自可以組合形成完整抗體結構。應理解，本文所提供之重鏈及輕鏈可變區亦可附接至具有與以上所列示例性序列不同之序列的其他恆定結構域。

【0146】 本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白可以為本文所揭示之

抗TREM2抗體中之任一種。舉例而言，在某些實施例中，抗TREM2促效劑抗原結合蛋白係選自抗體12G10、26A10、26C10、26F2、33B12、24C12、24G6、24A10、10E3、13E7、14C12、25F12、32E3、24F4、16B8、4C5、6E7、5E3及4G10之抗TREM2抗體，其可變區及CDR序列陳述於表1A及1B中。在一些實施例中，抗TREM2促效劑抗原結合蛋白係選自抗體24G6、10E3、13E7、4C5、6E7及5E3之抗TREM2抗體。在其他實施例中，抗TREM2促效劑抗原結合蛋白係選自抗體V3、V24、V27、V40、V48、V49、V52、V60、V73、V76及V84之抗TREM2抗體，其可變區及CDR序列陳述於表2A及2B中。在某些其他實施例中，抗TREM2促效劑抗原結合蛋白係選自抗體V9、V10、V23、V30、V33、V44、V57、V68、V70、V83及V90之抗TREM2抗體，其可變區及CDR序列陳述於表3A及3B中。

【0147】 本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白可以為單株抗體、多株抗體、重組抗體、人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體或多特異性抗體。在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白係單株抗體。在此等實施例中，抗TREM2抗體可以為嵌合抗體、人類化抗體或具有人類免疫球蛋白恆定結構域之完全人類抗體。在該等及其他實施例中，抗TREM2抗體係人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體。因此，在一些實施例中，抗TREM2抗體可以具有人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恆定結構域。在一個實施例中，抗TREM2抗體係單株人類IgG1抗體。在另一實施例中，抗TREM2抗體係單株人類IgG2抗體。在又一實施例中，抗TREM2抗體係單株人類IgG4抗體。

【0148】 如本文所使用，術語「單株抗體」(或「mAb」)係指自實

質上同源之抗體群獲得的一種抗體，亦即，構成該群體之個別抗體除以微量存在之可能天然存在之突變外為一致的。相對於典型地包括針對不同抗原決定基之不同抗體的多株抗體製劑，單株抗體針對個別抗原位點或抗原決定基具有高度特異性。單株抗體可以使用此項技術中已知之任何技術，例如藉由在完成免疫接種方案後，使自動物收集之脾細胞永生化來產生。可以使用此項技術中已知之任何技術，例如藉由使脾細胞與骨髓瘤細胞融合以產生融合瘤來使脾細胞永生化。參見例如，Antibodies; Harlow and Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press，第1版，例如來自1988年版，或第2版，例如來自2014年版。用於產生融合瘤之融合程序中的骨髓瘤細胞較佳不產生抗體，具有高融合效率且具有使其無法在僅支持所需融合細胞(融合瘤)生長的某些選擇性培養基中生長之酶缺陷。適用於與小鼠細胞融合之細胞株的實例包括但不限於，Sp-20、P3-X63/Ag8、P3-X63-Ag8.653、NS1/1.Ag 4 1、Sp210-Ag14、FO、NSO/U、MPC-11、MPC11-X45-GTG 1.7及S194/5XXO Bul。適用於與大鼠細胞融合之細胞株的實例包括但不限於，R210.RCY3、Y3-Ag 1.2.3、IR983F及4B210。可用於細胞融合之其他細胞株係U-266、GM1500-GRG2、LICR-LON-HMy2及UC729-6。

【0149】在一些情況下，融合瘤細胞株係藉由以下方式製備：用TREM2免疫原(諸如實例1中所描述之免疫原)使動物(例如兔、大鼠、小鼠或具有人類免疫球蛋白序列之轉殖基因動物)免疫；自經免疫動物收集脾細胞；使收集的脾細胞與骨髓瘤細胞株融合，由此產生融合瘤細胞；由該等融合瘤細胞產生融合瘤細胞株；及鑑別產生結合至人類TREM2之抗體的融合瘤細胞株。另一可用於產生單株抗體之方法係Babcook等人，Proc.

Natl. Acad. Sci. USA，第93卷：7843-7848, 1996中所描述之SLAM方法。

【0150】由融合瘤細胞株分泌之單株抗體可以使用此項技術中已知之任何技術，諸如蛋白質A-瓊脂糖凝膠、羥磷灰石層析法、凝膠電泳、透析或親和層析法純化。融合瘤上清液或mAb可以經進一步篩選以鑑別具有特定特性之mAb，該等特性諸如結合人類TREM2能力、與來自其他物種之TREM2蛋白(例如小鼠TREM2、大鼠TREM2及食蟹獼猴TREM2)之交叉反應性、與其他TREM家族成員(例如人類TREM1)之交叉反應性、誘導或增加TREM2介導之信號傳導(例如使用本文所描述之pSyk分析測定)的能力，或誘導或增加如本文所描述之TREM2介導之功能或活性的能力(例如TREM2表現性骨髓細胞之增殖或存活)。

【0151】在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白係基於本文所描述的抗TREM2抗體之CDR及可變區序列的嵌合或人類化抗體。嵌合抗體係由來自不同抗體之蛋白質區段共價接合以產生功能性免疫球蛋白輕鏈或重鏈或結合片段構成之抗體。一般而言，重鏈及/或輕鏈之一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體種類或亞類之抗體中的相應序列一致或同源，而該(等)鏈之其餘部分與來源於另一物種或屬於另一抗體種類或亞類之抗體中的相應序列一致或同源。有關涉及嵌合抗體之方法，參見例如美國專利第4,816,567號；及Morrison等人，1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855，皆以全文引用之方式併入本文中。

【0152】一般而言，製備嵌合抗體之目的係產生嵌合體，其中使來自預定物種之胺基酸數量最大。一個實例係「CDR移植」的抗體，其中該抗體包含一或多個來自特定物種或屬於特定抗體類別或亞類的CDR，而該

(等)抗體鏈之其餘部分與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或亞類之抗體中的相應序列一致或同源。CDR移植描述於例如美國專利第6,180,370號、第5,693,762號、第5,693,761號、第5,585,089號及第5,530,101號中。對用於人類，通常將來自齧齒動物或兔抗體之可變區或選擇之CDR移植至人類抗體中，替代人類抗體之天然存在之可變區或CDR。

【0153】 嵌合抗體之一種有用的類型係「人類化」抗體。一般而言，人類化抗體係由最初在非人類動物，諸如齧齒動物或兔中產生之單株抗體製備。該單株抗體中之某些胺基酸殘基，典型地來自抗體之非抗原識別部分的胺基酸殘基經修飾成與相應同型之人類抗體中的相應殘基同源。人類化可以例如使用各種方法，藉由用至少一部分齧齒動物或兔可變區取代人類抗體之相應區域來進行(參見例如，美國專利第5,585,089號及第5,693,762號；Jones等人，1986, Nature 321:522-525；Riechmann等人，1988, Nature 332:323-27；Verhoeyen等人，1988, Science 239:1534-1536)。

【0154】 在一個態樣中，將本文所提供之抗體之輕鏈及重鏈可變區(參見表1A、1B、2A、2B、3A及3B)的CDR移植至來自相同或不同系統發生物種之抗體的構架區(FR)。舉例而言，表1A、1B、2A、2B、3A及3B中所列重鏈及輕鏈可變區的CDR可以移植至共同人類FR中。為了確定共同人類FR，可以比對來自若干人類重鏈或輕鏈胺基酸序列的FR以鑑別共同胺基酸序列。或者，可以將來自一條重鏈或輕鏈之經移植可變區與不同於該本文所揭示之特定重鏈或輕鏈之恆定區的恆定區一起使用。在其他實施例中，經移植之可變區係單鏈Fv抗體之一部分。

【0155】 在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白係

完全人類抗體。特異性結合至人類TREM2之完全人類抗體可以使用本文所述之免疫原或其片段，諸如由SEQ ID NO: 1及2之序列組成的多肽或實例1中所描述之免疫原產生。「完全人類抗體」係包含來源於或指示人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區的抗體。提供的用於產生完全人類抗體之一種特定方式係小鼠體液免疫系統之「人類化」。將人類免疫球蛋白(Ig)基因座引入內源性Ig基因失活之小鼠中係在小鼠中產生完全人類單株抗體(mAb)的一種方式，小鼠係可以免疫接種任何所需抗原之動物。使用完全人類抗體可以使免疫原性及過敏性反應減到最少，該等反應有時係由向人類投與小鼠或小鼠源性mAb作為治療劑而引起。

【0156】 可以藉由對在不產生內源性免疫球蛋白情況下，能夠產生人類抗體譜系之轉殖基因動物(通常為小鼠)免疫接種來產生完全人類抗體。用於此目的之抗原典型地具有六個或更多個連續胺基酸，且視情況與載體，諸如半抗原結合。參見例如，Jakobovits等人，1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:2551-2555；Jakobovits等人，1993, Nature 362:255-258；及Bruggermann等人，1993, Year in Immunol. 7:33。在此類方法之一個實例中，藉由使編碼小鼠重鏈及輕鏈免疫球蛋白鏈之內源小鼠免疫球蛋白基因座失去能力，並將含有編碼人類重鏈及輕鏈蛋白質的含人類基因組DNA之基因座之較大片段插入小鼠基因組中來產生轉殖基因動物。接著對具有少於人類免疫球蛋白基因座完全補體的部分修飾之動物進行雜交繁育，以獲得具有全部所需免疫系統修飾之動物。當投與免疫原時，該等轉殖基因動物產生對該免疫原具有免疫特異性，同時具有人類而非鼠類胺基酸序列，包括可變區的抗體。有關此類方法之進一步詳情，參見例如WO96/33735及WO94/02602。有關用於製備人類抗體之轉殖基因小鼠的

其他方法描述於美國專利第5,545,807號、第6,713,610號、第6,673,986號、第6,162,963號、第5,939,598號、第5,545,807號、第6,300,129號、第6,255,458號、第5,877,397號、第5,874,299號及第5,545,806號；及PCT公開案WO91/10741、WO90/04036、WO 94/02602、WO 96/30498、WO 98/24893；以及EP 546073B1及EP 546073A1中。

【0157】上述轉殖基因小鼠在本文中稱為「HuMab」小鼠，含有編碼未重排人類重鏈(μ及γ)及κ輕鏈免疫球蛋白序列以及使內源μ及κ鏈基因座失活之靶突變的人類免疫球蛋白基因微型基因座(Lonberg等人，1994, Nature 368:856-859)。因此，小鼠展現較低的小鼠IgM或κ表現且對免疫起反應，引入的人類重鏈及輕鏈轉殖基因經歷類別轉換及體細胞突變以產生高親和力人類IgGκ單株抗體(Lonberg及Huszar, 1995, Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93；Harding及Lonberg, 1995, Ann. N.Y Acad. Sci. 764:536-546)。HuMab小鼠之製備詳細描述於以下中：Taylor等人，1992, Nucleic Acids Research 20:6287-6295；Chen等人，1993, International Immunology 5:647-656；Tuaillon等人，1994, J. Immunol. 152:2912-2920；Lonberg等人，1994, Nature 368:856-859；Lonberg, 1994, Handbook of Exp. Pharmacology 113:49-101；Taylor等人，1994, International Immunology 6:579-591；Lonberg及Huszar, 1995, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93；Harding及Lonberg, 1995, Ann. N.Y Acad. Sci. 764:536-546；Fishwild等人，1996, Nature Biotechnology 14:845-851；前述參考文獻以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。另參見美國專利第5,545,806號、第5,569,825號、第5,625,126號、第5,633,425號、第5,789,650號、第5,877,397號、第5,661,016號、第5,814,318號、

第5,874,299號及第5,770,429；以及美國專利第5,545,807號；國際公開案第WO 93/1227號、第WO 92/22646號及第WO 92/03918號，所有各案之揭示內容以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。用於在該等轉殖基因小鼠中產生人類抗體之技術亦揭示於WO 98/24893及Mendez等人，1997, Nature Genetics 15:146-156中，其以引用之方式併入本文中。舉例而言，可以使用HCo7及HCo12轉殖基因小鼠品系產生完全人類抗TREM2抗體。適於產生完全人類抗TREM抗體之一種特定轉殖基因小鼠系係實例1及美國專利第6,114,598號、第6,162,963號、第6,833,268號、第7,049,426號、第7,064,244號；Green等人，1994, *Nature Genetics* 7:13-21；Mendez等人，1997, *Nature Genetics* 15:146-156；Green及Jakobovitis, 1998, *J. Ex. Med*, 188:483-495；Green, 1999, Journal of Immunological Methods 231:11-23；Kellerman及Green, *Current Opinion in Biotechnology* 13, 593-597, 2002 (以全文引用之方式併入本文中)中所描述之XenoMouse®轉殖基因小鼠。

【0158】 人類來源之抗體亦可使用噬菌體呈現技術產生。噬菌體呈現描述於例如Dower等人，WO 91/17271；McCafferty等人，WO 92/01047；以及Caton及Koprowski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6450-6454 (1990)中，其各自以全文引用之方式併入本文中。由噬菌體技術產生之抗體通常在細菌中係以抗原結合片段，例如Fv或Fab片段形式產生，且因此缺乏效應子功能。效應子功能可以藉由以下兩種策略之一引入： 必要時，可以將該等片段工程改造成完整抗體以在哺乳動物細胞中表現，或工程改造成具有能夠觸發效應子功能之第二結合位點的雙特異性抗體片段。典型地，利用PCR分開選殖抗體之Fd片段(VH-CH1)及輕鏈

(VL-CL)並在組合噬菌體呈現文庫中隨機重組，接著可以針對與特定抗原之結合進行選擇。在噬菌體表面上表現該等抗體片段，並利用抗原結合，經數輪抗原結合及再擴增來選擇Fv或Fab(且因此選擇含有編碼該抗體片段之DNA的噬菌體)，此程序稱為淘選(panning)。對於抗原具有特異性之抗體片段富集且最終經分離。噬菌體呈現技術亦可用於使齧齒動物單株抗體人類化之方法中，稱為「導向選擇」(參見Jespers, L. S.,等人，Bio/Technology 12, 899-903 (1994))。為此，可以將小鼠單株抗體之Fd片段與人類輕鏈文庫組合展示，且接著可以用抗原選出由此得到的雜交Fab文庫。小鼠Fd片段由此提供導向選擇之模板。隨後，將所選人類輕鏈與人類Fd片段文庫組合。所得文庫之選擇得到完全人類Fab。

【0159】 在使用上述免疫接種及其他技術中之任一種獲得產生根據本發明之抗TREM2抗體之細胞後，可以根據本文所描述之標準程序，藉由自其中分離DNA或mRNA並擴增來選殖特定抗體基因。由此產生之抗體可以進行測序並鑑別出CDR，且可以如本文所描述操作編碼該等CDR之DNA以產生根據本發明之其他TREM2促效劑抗原結合蛋白或抗體。

【0160】 在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白(例如單株抗體或其結合片段)與參考抗體，諸如本文所描述之抗TREM2抗體中之一或多種競爭結合至人類TREM2 (SEQ ID NO: 1)或人類TREM2之細胞外區域(SEQ ID NO: 2)。術語「競爭」係指抗體或其他抗原結合蛋白干擾其他抗體或結合片段與靶(例如人類TREM2)之結合的能力。抗體或結合片段能夠干擾另一抗體或結合片段與靶(例如人類TREM2)之結合的程度且因此其是否能稱為競爭，可以使用競爭結合分析確定。可以使用多種類型之競爭性結合分析，包括例如：直接或間接固相

放射免疫分析(RIA)、直接或間接固相酶免疫分析(EIA)、夾心競爭分析(參見例如Stahli等人，1983, Methods in Enzymology 9:242-253)；直接固相生物素-抗生物蛋白EIA(參見例如Kirkland等人，1986, J. Immunol. 137:3614-3619)；直接固相標記分析、直接固相標記夾心分析(參見例如Harlow及Lane, 1988, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press)；使用I-125標記的直接固相標記RIA(參見例如Morel等人，1988, Molec. Immunol. 25:7-15)；直接固相生物素-抗生物素蛋白EIA (參見例如Cheung等人，1990, Virology 176:546-552)；基於表面電漿子共振之分析(例如使用Biacore®系統)；基於生物膜層干涉法之分析(例如使用Octet®系統)；及直接標記之RIA (Moldenhauer等人，1990, Scand. J. Immunol. 32:77-82)。典型地，競爭性結合分析涉及使用結合至固體表面之經純化抗原或帶有該抗原之細胞、未標記之測試抗體或其他抗原結合蛋白以及經標記之參考抗體或其他抗原結合蛋白。競爭性抑制係藉由在測試抗體或其他抗原結合蛋白存在下，測定結合至固體表面或細胞之標記的量來量測。通常，測試抗體或其他抗原結合蛋白係過量存在。由競爭分析鑑別之抗體或其他抗原結合蛋白(亦即，競爭性抗體及抗原結合蛋白)包括結合至與參考抗體或抗原結合蛋白相同之抗原決定基的抗體及抗原結合蛋白。通常，當競爭性抗體或其他抗原結合蛋白過量存在時，其將使參考抗體或其他抗原結合蛋白與靶抗原之特異性結合抑制至少40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或75%。在一些情況下，使參考抗體或其他抗原結合蛋白之結合抑制至少80%、85%、90%、95%或97%或更高百分比。在一些實施例中，競爭性抗原結合蛋白(例如抗體或其結合片段)使參考抗體與人類TREM2之結合減少在約40%與約100%之間，諸如在約

60%與約100%之間，特定言之，在約70%與約100%之間，且更特定言之，在約80%與約100%之間。

【0161】特別適合偵測競爭性結合和的定量分析使用Biacore®機器，利用表面電漿子共振技術來量測相互作用之程度。例示性的基於Biacore®之競爭性結合分析涉及將參考抗體固定於感測器晶片。接著，使靶抗原與感測器晶片接觸，在該晶片中，靶抗原經固定之參考抗體捕捉。隨後，將測試抗體注射至捕捉之靶抗原上。若注射之測試抗體識別的抗原決定基不同於固定抗體所識別之抗原決定基，則觀察到第二結合事件且認為測試抗體不與參考抗體競爭結合至靶抗原。

【0162】另一特別適合偵測競爭性結合的分析採用與Octet®系統(Pall ForteBio)結合使用之動力學感測器，其使用生物膜層干涉法量測結合相互作用。此類分析描述於實例4中，其中評價了本文所描述的十六種抗TREM2抗體各自相互競爭結合至人類TREM2之能力。表9中提供之分析結果顯示，該十六種不同抗體可以分成四個不同的抗原決定基分組。亦即，一組抗體(抗體10E3、13E7、24F4、4C5、4G10、32E3及6E7)彼此競爭結合至人類TREM2，指示其共用人類TREM2上相同或類似的抗原決定基。抗體16B8、26A10、26C10、26F2、33B12及5E3彼此競爭結合TREM2，但不與第一組中之抗體或抗體24A10、24G6或25F12競爭，指示此第二組抗體結合至人類TREM2上之不同抗原決定基。抗體24A10及24G6共用人類TREM2上之類似抗原決定基，因為該兩個抗體彼此競爭結合人類TREM2，但不與任何其他抗體競爭。抗體25F12不與任何其他測試抗體競爭結合人類TREM2，指示此抗體結合至又一抗原決定基。

【0163】在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白與

參考抗體競爭結合至人類TREM2，其中該參考抗體包括含選自SEQ ID NO: 46-63之序列的輕鏈可變區及含選自SEQ ID NO: 110-126之序列的重鏈可變區。在其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白與參考抗體競爭結合至人類TREM2，其中該參考抗體包括含選自SEQ ID NO: 153-162之序列的輕鏈可變區及含選自SEQ ID NO: 180-190之序列的重鏈可變區。在又其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白與參考抗體競爭結合至人類TREM2，其中該參考抗體包括含選自SEQ ID NO: 61及295-300之序列的輕鏈可變區及含選自SEQ ID NO: 124及307-312之序列的重鏈可變區。在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白與一或多種本文所描述之抗TREM2抗體競爭結合至人類TREM2，該一或多種抗TREM2抗體包括12G10、26A10、26C10、26F2、33B12、24C12、24G6、24A10、10E3、13E7、14C12、25F12、32E3、24F4、16B8、4C5、6E7、5E3、4G10、V3、V9、V10、V23、V24、V27、V30、V33、V40、V44、V48、V49、V52、V57、V60、V68、V70、V73、V76、V83、V84及V90。

【0164】 在一個實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白與參考抗體競爭結合至人類TREM2，其中該參考抗體包括含SEQ ID NO: 61之序列的輕鏈可變區及含SEQ ID NO: 124之序列的重鏈可變區。在此等實施例中，與該參考抗體競爭結合至人類TREM2之抗原結合蛋白將結合與抗體6E7或實例4中所描述的抗原決定基分組A中之任何其他抗體(例如10E3、13E7、24F4、4C5、4G10、32E3)相同或類似的抗原決定基。

【0165】 在另一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白與參考抗體競爭結合至人類TREM2，其中該參考抗體包括含SEQ ID NO: 62之序列

的輕鏈可變區及含SEQ ID NO: 125之序列的重鏈可變區。在此等實施例中，與該參考抗體競爭結合至人類TREM2之抗原結合蛋白將結合與抗體5E3或實例4中所描述的抗原決定基分組B中之任何其他抗體(例如16B8、26A10、26C10、26F2、33B12)相同或類似的抗原決定基。

【0166】 在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白與參考抗體競爭結合至人類TREM2，其中該參考抗體包括含SEQ ID NO: 52之序列的輕鏈可變區及含SEQ ID NO: 115之序列的重鏈可變區。在此等實施例中，與該參考抗體競爭結合至人類TREM2之抗原結合蛋白將結合與抗體24G6或抗體24A10 (如實例4中所描述之抗原決定基分組C)相同或類似之抗原決定基。

【0167】 在又一實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白與參考抗體競爭結合至人類TREM2，其中該參考抗體包括含SEQ ID NO: 56之序列的輕鏈可變區及含SEQ ID NO: 119之序列的重鏈可變區。在此等實施例中，與該參考抗體競爭結合至人類TREM2之抗原結合蛋白將結合與抗體25F12 (如實例4中所描述之抗原決定基分組D)相同或類似之抗原決定基。

【0168】 在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白可包含恆定區之一或多個突變或修飾。舉例而言，在TREM2促效劑抗原結合蛋白包含Fc區(例如單株抗體)之實施例中，該等抗原結合蛋白(例如單株抗體)之重鏈恆定區或Fc區可包含一或多個影響該抗原結合蛋白之糖基化、效應子功能及/或Fcγ受體結合的胺基酸取代。

【0169】 術語「Fc區」係指免疫球蛋白重鏈之C末端區域，其可藉由木瓜蛋白酶消化完整抗體產生。免疫球蛋白之Fc區一般包含兩個恆定結構域，即CH2結構域及CH3結構域，且視情況包含CH4結構域。在某些實

施例中，Fc區係來自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4免疫球蛋白之Fc區。在一些實施例中，Fc區包含來自人類IgG1或人類IgG2免疫球蛋白之CH2及CH3結構域。Fc區可以保持效應子功能，諸如C1q結合、補體依賴性細胞毒性(CDC)、Fc受體結合、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)及吞噬作用。在其他實施例中，Fc區可以修飾成降低或消除效應子功能，如以下更詳細地描述。

【0170】 免疫球蛋白Fc區之功能之一係當免疫球蛋白結合其靶時與免疫系統通信。此通常稱為「效應子功能」。通信引起ADCC、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)及/或CDC。ADCC及ADCP係經由Fc區結合至免疫系統細胞表面上之Fc受體介導。CDC係經由Fc與補體系統，例如C1q之蛋白質結合所介導。在一些實施例中，本發明之抗原結合蛋白，例如單株抗體在Fc區中包含一或多個增強該抗原結合蛋白之效應子功能，包括ADCC活性、CDC活性、ADCP活性及/或清除率或半衰期的胺基酸取代。可以增強效應子功能的例示性胺基酸取代(根據EU編號方案)包括但不限於，E233L、L234I、L234Y、L235S、G236A、S239D、F243L、F243V、P247I、D280H、K290S、K290E、K290N、K290Y、R292P、E294L、Y296W、S298A、S298D、S298V、S298G、S298T、T299A、Y300L、V305I、Q311M、K326A、K326E、K326W、A330S、A330L、A330M、A330F、I332E、D333A、E333S、E333A、K334A、K334V、A339D、A339Q、P396L或前述任一種之組合。

【0171】 在其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白(例如單株抗體)在重鏈恆定區中包含一或多個降低效應子功能之胺基酸取代。可以降低效應子功能之例示性胺基酸取代(根據EU編號方案)包括但

不限於，C220S、C226S、C229S、E233P、L234A、L234V、V234A、L234F、L235A、L235E、G237A、P238S、S267E、H268Q、N297A、N297G、V309L、E318A、L328F、A330S、A331S、P331S或前述任一種之組合。

【0172】 糖基化可以促進抗體，尤其IgG1抗體之效應子功能。因此，在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含一或多個影響結合蛋白糖基化之水準或類型的胺基酸取代。多肽之糖基化典型地係N連接或O連接的。N-連接係指碳水化合物部分附接至天冬醯胺殘基之側鏈。三肽序列天冬醯胺-X-絲胺酸及天冬醯胺-X-蘇胺酸(其中X係除脯胺酸外的任何胺基酸)係將碳水化合物部分經酶附接至天冬醯胺側鏈的識別序列。因此，在多肽中該等三肽序列中任一種之存在產生潛在的糖基化位點。O-連接的糖基化係指糖N-乙醯半乳糖胺、半乳糖或木糖之一附接至羥基胺基酸，最常見為絲胺酸或蘇胺酸，不過亦可使用5-羥基脯胺酸或5-羥基離胺酸。

【0173】 在某些實施例中，藉由向例如本文所描述之TREM2促效劑抗原結合蛋白的Fc區中添加一或多個糖基化位點來增加該結合蛋白之糖基化。在抗原結合蛋白中添加糖基化位點通常可以藉由改變胺基酸序列，以使其含有上述三肽序列(對於N-連接之糖基化位點)中之一或多個來實現。亦可藉由起始序列中一或多個絲胺酸或蘇胺酸殘基之添加或取代來進行改變(對於O-連接之糖基化位點)　為便利起見，可以藉由在DNA層面上的變化，尤其藉由使編碼靶多肽之DNA在預先選擇之鹼基處突變，由此產生會轉譯成所需胺基酸之密碼子，來改變抗原結合蛋白之胺基酸序列。

【0174】 本發明亦涵蓋產生具有改變之碳水化合物結構而引起效應

子活性改變的TREM2抗原結合蛋白分子，包括岩藻糖基化不存在或減少的展現改良之ADCC活性之抗原結合蛋白。此項技術中已知各種減少或消除岩藻糖基化的方法。舉例而言，藉由使抗體分子與FcγRIII受體結合來介導ADCC效應子活性，經顯示此取決於在CH2結構域N297殘基處N連接之糖基化的碳水化合物結構。相較於天然、岩藻糖基化抗體，非岩藻糖基化抗體以增加之親和力結合此受體且更有效地觸發FcγRIII介導之效應子功能。舉例而言，在α-1,6-岩藻糖基轉移酶已敲除之CHO細胞中重組產生非岩藻糖基化抗體使抗體具有100倍增加之ADCC活性(參見Yamane-Ohnuki等人，Biotechnol Bioeng. 87(5):614-22, 2004)。藉由降低α-1,6-岩藻糖基轉移酶或岩藻糖基化路徑中之其他酶的活性，例如藉由siRNA或反義RNA處理，將細胞株工程改造成敲除酶，或與選擇性糖基化抑制劑一起培養可以實現類似作用(參見Rothman等人，Mol Immunol. 26(12):1113-23, 1989)。一些宿主細胞株，例如Lec13或大鼠融合瘤YB2/0細胞株天然地產生岩藻糖基化程度較低之抗體(參見Shields等人，J Biol Chem. 277(30):26733-40, 2002；及Shinkawa等人，J Biol Chem. 278(5):3466-73, 2003)。亦已確定例如經由在過度表現GnTIII酶之細胞中重組產生抗體以增加等分碳水化合物之含量，可增加ADCC活性(參見Umana等人，Nat Biotechnol. 17(2):176-80, 1999)。

【0175】 在其他實施例中，藉由例如自本文所描述之TREM2促效劑抗原結合蛋白的Fc區移除一或多個糖基化位點來減少或消除該結合蛋白之糖基化。在一些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白係無糖基化之人類單株抗體，例如無糖基化之人類IgG1單株抗體。消除或改變N連接之糖基化位點的胺基酸取代可以減少或消除抗原結合蛋白之N連接之糖基化。

在某些實施例中，本文所描述之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含在位置N297 (根據EU編號方案)處之突變，諸如N297Q、N297A或N297G。在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含來自人類IgG1抗體的在位置N297處具有突變的Fc區。在一個特定實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含來自人類IgG1抗體的具有N297G突變的Fc區。舉例而言，在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 202之序列的重鏈恆定區。

【0176】 為了改良含N297突變之分子的穩定性，可以對TREM2促效劑抗原結合蛋白之Fc區進行進一步工程改造。舉例而言，在一些實施例中，Fc區中之一或多個胺基酸經半胱胺酸取代以促進二聚體狀態下二硫鍵之形成。對應於IgG1 Fc區之V259、A287、R292、V302、L306、V323或I332 (根據EU編號方案)的殘基因此可以經半胱胺酸取代。較佳地，特定殘基對經半胱胺酸取代以使其優先彼此形成二硫鍵，由此限制或防止二硫鍵混亂。較佳對包括但不限於，A287C與L306C、V259C與L306C、R292C與V302C，以及V323C與I332C。在某些實施例中，本文所描述之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含來自人類IgG1抗體的具有R292C及V302C突變的Fc區。在此等實施例中，Fc區亦可包含N297突變，諸如N297G突變。在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 203之序列的重鏈恆定區。

【0177】 本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白(例如單株抗體)的鉸鏈區及/或重鏈CH1結構域及/或輕鏈恆定區可以經修飾以減少或消除二硫鍵異質性。已經觀察到IgG2抗體之結構異質性，其中IgG2抗體鉸鏈區及CH1區中的二硫鍵可經改組而產生不同結構之二硫鍵同功型(IgG2A、

IgG2B及IgG2A-B)，該等同功型可以具有不同的活性程度。參見例如Dillon等人，J. Biol. Chem.，第283卷：16206-16215；Martinez等人，Biochemistry，第47卷：7496-7508, 2008；及White等人，Cancer Cell，第27卷：138-148, 2015。可以在鉸鏈區、CH1結構域及/或輕鏈恆定區中進行胺基酸取代以促進單個二硫鍵同功型之形成或將抗原結合蛋白(例如單株抗體)鎖定在特定二硫鍵同功型(例如IgG2A或IgG2B)。此類突變在WO 2009/036209及White等人，Cancer Cell，第27卷：138-148, 2015中有描述，二者以全文引用之方式併入本文中，且包括在重鏈中之C131S、C219S及C220S (根據EU編號方案)突變及在輕鏈中之C214S(根據EU編號方案)突變。在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白係人類IgG2抗TREM2促效劑抗體。在一些此等實施例中，TREM2促效劑抗體在其重鏈中包含C131S突變(根據EU編號方案)。在其他實施例中，TREM2促效劑抗體包含在其輕鏈中之C214S突變(根據EU編號方案)及在其重鏈中之C220S突變(根據EU編號方案)。在又其他實施例中，TREM2促效劑抗體包含在其輕鏈中之C214S突變(根據EU編號方案)及在其重鏈中之C219S突變(根據EU編號方案)。

【0178】 在其他實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白係包含來自人類IgG2抗體之CH1區及鉸鏈區以及來自人類IgG1抗體之Fc區的抗TREM2促效劑抗體。據報導，IgG2抗體鉸鏈區中二硫鍵之獨特佈置使某些抗癌抗體具有增強之刺激性活性(White等人，Cancer Cell，第27卷：138-148, 2015)。此增強之活性可以藉由將IgG1抗體之CH1及鉸鏈區替換成IgG2抗體中之CH1及鉸鏈區而轉移至IgG1型抗體(White等人，2015)。IgG2鉸鏈區包括胺基酸序列ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO:

206)。來自人類IgG2抗體之CH1及鉸鏈區的胺基酸序列可包含胺基酸序列ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP (SEQ ID NO: 207)。因此，在一些實施例中，抗TREM2促效劑抗體包含SEQ ID NO: 207之序列與來自人類IgG1抗體之Fc區的組合。在此等實施例中，抗TREM2抗體可包含以上描述之突變中的一或多種以將抗TREM2抗體鎖定於特定二硫鍵同功型。舉例而言，在一個實施例中，抗TREM2抗體包含來自人類IgG2抗體之CH1區及鉸鏈區以及來自人類IgG1抗體之Fc區，且在其重鏈中包含C131S突變(根據EU編號方案)。在另一實施例中，抗TREM2抗體包含來自人類IgG2抗體之CH1區及鉸鏈區以及來自人類IgG1抗體之Fc區，且在其輕鏈中包含C214S突變(根據EU編號方案)並在其重鏈中包含C220S突變(根據EU編號方案)。在又一實施例中，抗TREM2抗體包含來自人類IgG2抗體之CH1區及鉸鏈區以及來自人類IgG1抗體之Fc區，且在其輕鏈中包含C214S突變(根據EU編號方案)並在其重鏈中包含C219S突變(根據EU編號方案)。

【0179】 在抗TREM2抗體包含來自人類IgG2抗體之CH1區及鉸鏈區以及來自人類IgG1抗體之Fc區的實施例中，該等抗TREM2抗體可以在Fc區中包含上述突變中之任一種以調節抗體之糖基化。舉例而言，此類抗TREM2抗體之人類IgG1 Fc區可包含在其重鏈胺基酸位置N297 (根據EU編號方案)處的突變。在一個特定實施例中，N297突變係N297G突變。在某些實施例中，Fc區亦可在其重鏈中包含R292C及V302C突變(根據EU編號方案)。

【0180】在某些實施例中，本發明之抗TREM2抗體包含來自人類IgG2抗體之CH1區及鉸鏈區以及來自人類IgG1抗體之Fc區，其中該Fc區包含以下胺基酸序列：

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 281)。

【0181】在其他實施例中，本發明之抗TREM2抗體包含來自人類IgG2抗體之CH1區及鉸鏈區以及來自人類IgG1抗體之Fc區，其中該Fc區包含以下胺基酸序列：

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 282)。

【0182】亦可能希望對本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白進行修飾以增加血清半衰期，例如藉由併入或添加補救受體結合抗原決定基(例如藉由使適當區域突變或藉由將該抗原決定基併入肽標籤中，接著使其與抗原結合蛋白在任一端或在中間融合，例如藉由DNA或肽合成；參見例如WO96/32478)或添加諸如PEG或其他水溶性聚合物之分子，包括多醣聚合物。該補救受體結合抗原決定基較佳構成這樣一種區域，其中來自Fc區中一或兩個環的任一個或多個胺基酸殘基轉移至抗原結合蛋白中之類似位

置。甚至更佳地，來自Fc區中一或兩個環的三個或更多個胺基酸殘基經轉移。又更佳地，自Fc區(例如IgG Fc區)之CH2結構域取得抗原決定基並將其轉移至抗原結合蛋白的CH1、CH3或VH區，或超過一個此類區域。或者，自Fc區之CH2結構域取得抗原決定基並將其轉移至抗原結合蛋白之CL區或VL區，或這兩個區域。有關Fc變異體及其與補救受體相互作用之說明，參見國際公開案WO 97/34631及WO 96/32478。

【0183】 在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 334之序列的輕鏈，及含SEQ ID NO: 335之序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 334之序列的輕鏈，及含SEQ ID NO: 336之序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 337之序列的輕鏈，及含SEQ ID NO: 338之序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 339之序列的輕鏈，及含SEQ ID NO: 340之序列的重鏈。在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包括含SEQ ID NO: 341之序列的輕鏈，及含SEQ ID NO: 342之序列的重鏈。

【0184】 在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含由以下組成或實質上由以下組成之輕鏈：SEQ ID NO: 334、337、339或341之胺基酸序列。在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含由以下組成或實質上由以下組成之重鏈：SEQ ID NO: 335、336、338、340或342之胺基酸序列。在一個特定實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白包含輕鏈及重鏈，其中(a)輕鏈由SEQ ID NO: 334之胺基酸序列組成或實質上由其組成且重鏈由SEQ ID NO: 335之胺基

酸序列組成或實質上由其組成；(b)輕鏈由SEQ ID NO: 334之胺基酸序列組成或實質上由其組成且重鏈由SEQ ID NO: 336之胺基酸序列組成或實質上由其組成；(c)輕鏈由SEQ ID NO: 337之胺基酸序列組成或實質上由其組成且重鏈由SEQ ID NO: 338之胺基酸序列組成或實質上由其組成；(d)輕鏈由SEQ ID NO: 339之胺基酸序列組成或實質上由其組成且重鏈由SEQ ID NO: 340之胺基酸序列組成或實質上由其組成；或(e)輕鏈由SEQ ID NO: 341之胺基酸序列組成或實質上由其組成且重鏈由SEQ ID NO: 342之胺基酸序列組成或實質上由其組成。

【0185】 在一些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白係「雙特異性的」，意味著該等抗原結合蛋白能夠特異性結合至兩個不同的抗原，即人類TREM2及第二抗原。在某些實施例中，該第二抗原係有助於跨血腦屏障轉運之蛋白質，諸如介導血腦屏障轉運之受體。此類受體包括但不限於，胰島素受體、轉鐵蛋白受體、瘦素受體、胰島素樣生長因子(IGF)受體、低密度脂蛋白受體(例如低密度脂蛋白受體相關蛋白質8 (LRP8)、低密度脂蛋白受體相關蛋白質1 (LRP1)、低密度脂蛋白受體相關蛋白質2 (LRP2))、肝素結合之表皮生長因子樣生長因子、CD98重鏈(CD98hc)、基礎免疫球蛋白、人類跨膜蛋白30A (TMEM30A)及1型葡萄糖轉運蛋白(Glut1)。在一個實施例中，第二抗原係人類胰島素受體。在一個實施例中，第二抗原係人類胰島素樣生長受體。在另一實施例中，第二抗原係人類轉鐵蛋白受體。在一個實施例中，第二抗原係TMEM30A。在該等實例中之任一個中，人類TREM2結合結構域可以在多價雙特異性抗體(IgG-Fab、IgG-scFv)之N末端或C末端處，或以多特異性結合形式表現，如Spiess, C.等人，*Molecular Immunology* 67, 95-106 (2015)及

Brinkman, U.等人，*MABS* 9(2)182-212 (2017)中所描述。

【0186】 在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白係多價的。該結合蛋白之價態表示該結合蛋白內個別抗原結合結構域之數量。舉例而言，關於本發明之抗原結合蛋白的術語「單價」、「二價」及「四價」分別係指具有一個、兩個及四個抗原結合結構域之結合蛋白。因此，多價抗原結合蛋白包含兩個或兩個以上抗原結合結構域。在一些實施例中，本發明之雙特異性抗原結合蛋白係二價的。因此，此類雙特異性二價抗原結合蛋白含有兩個抗原結合結構域：一個抗原結合結構域結合至人類TREM2且一個抗原結合結構域結合至第二抗原，諸如有助於跨血腦屏障轉運之抗原。在其他實施例中，雙特異性抗原結合蛋白係多價的。舉例而言，在某些實施例中，雙特異性抗原結合蛋白係三價或四價的，包含三個或四個抗原結合結構域：一或兩個抗原結合結構域結合至人類TREM2且一或兩個抗原結合結構域結合至第二抗原，諸如有助於跨血腦屏障轉運之抗原。

【0187】 術語「抗原結合結構域」與「結合結構域」可互換使用，意思指抗原結合蛋白中含有與抗原相互作用之胺基酸殘基且賦予抗原結合蛋白對抗原之特異性及親和力的區域。結合結構域可以來源於抗體或其特異性結合至抗原之功能片段。在某些實施例中，本發明之雙特異性抗原結合蛋白包含一個結合至人類TREM2之抗原結合結構域及一個結合至人胰島素樣受體之抗原結合結構域。在其他實施例中，本發明之雙特異性抗原結合蛋白包含一個結合至人類TREM2之抗原結合結構域及一個結合至人類轉鐵蛋白受體之抗原結合結構域。在一些實施例中，本發明之雙特異性抗原結合蛋白包含兩個結合至人類TREM2之抗原結合結構域及兩個結合至人胰島素樣受體之抗原結合結構域。在其他實施例中，本發明之雙特異

性抗原結合蛋白包含兩個結合至人類TREM2之抗原結合結構域及兩個結合至人類轉鐵蛋白受體之抗原結合結構域。在一個實施例中，本發明之雙特異性抗原結合蛋白包含一或兩個結合至人類TREM2之抗原結合結構域及一或兩個結合至人類胰島素樣生長受體之抗原結合結構域。在一個實施例中，本發明之雙特異性抗原結合蛋白包含一或兩個結合至人類TREM2之抗原結合結構域及一或兩個結合至TMEM30A之抗原結合結構域。雙特異性TREM2促效劑抗原結合蛋白的結合至人類TREM2之抗原結合結構域可以來源於本文所描述之抗TREM2促效劑抗體中之任一種。結合至人類胰島素受體、人類胰島素樣生長受體、TMEM30A或人類轉鐵蛋白受體之抗原結合結構域可以來源於此項技術中已知的針對該等受體之單株抗體，諸如美國專利第7,388,079號、美國專利第8,663,598號及美國專利公開案第2015/0110791號、Abulrob, A.等人，*J. Neurochem.* 95, 1201–1214 (2005)及Muruganandam, A.等人，*FASEB J.* 16, 240–242 (2002)中所描述之該等單株抗體。在某些實施例中，結合至人類胰島素受體、人類胰島素樣生長受體、TMEM30A或人類轉鐵蛋白受體之抗原結合結構域係單結構域抗體。在某些實施例中，人類TREM2結合結構域係在多價雙特異性抗體(IgG-Fab、IgG-scFv)之N末端或C末端處，或以此項技術中已知之多特異性結合形式表現，如Spiess, C.等人，*Molecular Immunology* 67, 95-106 (2015)及Brinkman, U.等人，*MABS* 9(2)182-212 (2017)中所描述之該等形式。

【0188】 製備雙特異性抗體之方法係此項技術中已知的。一種製備「雙特異性」抗原結合蛋白或抗體的此類方法涉及融合瘤融合或Fab'片段連接。參見例如Songsivilai及Lachmann, 1990, *Clin. Exp. Immunol.*

79:315-321；Kostelny等人，1992, *J. Immunol.* **148**:1547-1553。另一種方法涉及對重鏈Fc部分進行工程改造，諸如以產生「節」及「孔」，由此當在細胞中共表現時，有助於形成重鏈異二聚體。參見例如WO 96/027011。又一種方法亦涉及對重鏈Fc部分進行工程改造但使用靜電轉向技術以當在細胞中共表現時促進重鏈異二聚體之形成，同時阻止同二聚體之形成。參見例如WO2009089004及WO2014081955。

【0189】 本發明包括一或多個編碼本文所描述之TREM2促效劑抗原結合蛋白，諸如抗TREM2促效劑單株抗體的經分離之聚核苷酸或經分離之核酸。此外，本發明涵蓋包含該等核酸之載體、包含該等核酸之宿主細胞或細胞株，及製備本發明之抗原結合蛋白的方法。該等核酸包含例如編碼抗原結合蛋白之全部或一部分，例如本發明抗體之一條或兩條鏈，或其片段、衍生物、突變蛋白或變異體之聚核苷酸；足以用作雜交探針之聚核苷酸；用於對編碼多肽之聚核苷酸進行鑑別、分析、突變或擴增之PCR引子或測序引子；用於抑制聚核苷酸表現之反義寡核苷酸；及前述之互補序列。適當時，該等核酸可以為任何長度以用於所需用途或功能，且可包含一或多個額外序列，例如調控序列，及/或作為較長核酸，例如載體之一部分。本發明之核酸分子包括呈單股及雙股形式之DNA及RNA，以及相應互補序列。DNA包括例如cDNA、基因組DNA、化學合成之DNA、藉由PCR擴增之DNA及其組合。本發明之核酸分子包括全長基因或cDNA分子，以及其片段組合。本發明之核酸可以來源於人類來源以及非人類物種。

【0190】 來自免疫球蛋白或其區域(例如可變區、Fc區等)之相關胺基酸序列或所關注多肽可以藉由直接蛋白質測序測定，且適合編碼核苷酸

序列可以根據通用密碼子表設計。或者，可以使用習知程序，諸如實例3中所描述之方法，自產生本發明之單株抗體的細胞(例如融合瘤)分離出編碼此類抗體或結合片段的基因組或cDNA並測序。

【0191】「經分離之核酸」在本文中與「經分離之聚核苷酸」可互換使用，在自天然存在之來源分離核酸之情況下，係指已與分離出核酸之生物體基因組中存在之相鄰基因序列分離的核酸。在由模板酶法合成或化學合成核酸，諸如PCR產物、cDNA分子或寡核苷酸之情況下，應理解，由此類方法得到之核酸係經分離之核酸。經分離之核酸分子係指呈獨立片段形式或作為較大核酸構建體之一種組分的核酸分子。在一個較佳實施例中，核酸實質上不含污染性內源物質。該核酸分子較佳來源於大體上純之形式及能夠利用標準生物化學方法(諸如Sambrook等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual，第2版，Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1989)中略述之方法)鑑別、操作及回收其組分核苷酸序列的量或濃度分離至少一次的DNA或RNA。此類序列較佳係以不含典型地存在於真核基因中之內部非轉譯序列或內含子的開放閱讀框形式提供及/或構建。非轉譯DNA序列可以存在於開放閱讀框之5'或3'處，其中該等序列不干擾編碼區之操作或表現。除非另外說明，否則本文所論述的任何單股聚核苷酸序列之左手端係5'端；雙股聚核苷酸序列之左手方向稱為5'方向。新生RNA轉錄物之5'至3'添加方向稱為轉錄方向；在序列與RNA轉錄物相同之DNA股上作為RNA轉錄物5'端之5'端的序列區稱為「上游序列」；在序列與RNA轉錄物相同之DNA股上作為RNA轉錄物3'端之3'端的序列區稱為「下游序列」。

【0192】本發明亦包括在中等嚴格度條件下，且更佳在高嚴格度條

件下與編碼本文所描述之多肽之核酸雜交的核酸。影響雜交條件選擇的基本參數以及有關設計適合條件的指導例如陳述於以下中：Sambrook,, Fritsch及Maniatis (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.，第9及11章；及Current Protocols in Molecular Biology, 1995, Ausubel等人編，John Wiley & Sons, Inc.，第2.10及6.3-6.4部分)，且可以由一般熟習此項技術者基於例如DNA之長度及/或鹼基組成容易地確定。實現中等嚴格度雜交條件的一種方式涉及使用一種含5× SSC、0.5% SDS、1.0 mM EDTA (pH 8.0)之預洗滌溶液、含約50%甲醯胺、6× SSC之雜交緩衝液及約55℃雜交溫度(或其他類似的雜交溶液，諸如含有約50%甲醯胺之雜交溶液，及約42℃雜交溫度)，以及約60℃及0.5× SSC、0.1% SDS之洗滌條件。一般而言，高嚴格度條件定義為如上所述之雜交條件，但利用在約68℃下0.2 × SSC、0.1% SDS之洗滌條件。SSPE (1 × SSPE係0.15M NaCl、10 mM NaH_2PO_4及1.25 mM EDTA，pH 7.4)可以取代雜交及洗滌緩衝液中之SSC (1 × SSC係0.15M NaCl及15 mM檸檬酸鈉)；洗滌係在雜交完成之後進行，持續15分鐘。應理解，必要時，可以藉由應用熟習此項技術者所知及以下進一步描述的管理雜交反應及雙鏈體穩定性之基本原理調整洗滌溫度及洗滌液鹽濃度以達到所需之嚴格度(參見例如Sambrook等人，1989)。

【0193】 當核酸與未知序列之靶核酸雜交時，假定雜交體長度係雜交核酸之長度。當序列已知之核酸雜交時，雜交體長度可以藉由比對核酸序列並鑑別序列互補性最佳的一或多個區域來測定。預期長度小於50個鹼基對之雜交體的雜交溫度應比雜交體之熔融溫度(Tm)低5至10℃，其中

Tm係根據以下等式確定。對於長度小於18個鹼基對的雜交體，Tm（℃）= 2(A + T鹼基之數量) + 4(G + C鹼基之數量)。對於長度超過18個鹼基對的雜交體，Tm（℃）= 81.5 + 16.6(log10 [Na+]) + 0.41(% G + C) - (600/N)，其中N係雜交體中鹼基之數量，且[Na+]係雜交緩衝液中鈉離子之濃度(對於1× SSC，[Na+] = 0.165M)。較佳地，每個此類雜交核酸之長度為至少15個核苷酸(或更佳地，至少18個核苷酸，或至少20個核苷酸，或至少25個核苷酸，或至少30個核苷酸，或至少40個核苷酸，或最佳至少50個核苷酸)，或為其所雜交的本發明之核酸長度的至少25% (更佳至少50%，或至少60%，或至少70%且最佳至少80%)，且與其所雜交的本發明之核酸具有至少60% (更佳至少70%、至少75%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%且最佳至少99.5%)序列一致性，其中序列一致性係當如以下更詳細地描述，對準達到最大重疊及一致性，同時序列空位最少時藉由比較雜交核酸之序列來測定。

【0194】 如本文所略述，可以藉由使用卡匣或PCR突變誘發，或此項技術中熟知之其他技術對編碼多肽之DNA中之核苷酸進行位點特異性突變誘發，以產生編碼變異體之DNA，且隨後在細胞培養中表現重組DNA來製備抗原結合蛋白之變異體，包括本文所述之變異體。不過，亦可使用確定之技術，藉由活體外合成製備包含具有多達約100-150個殘基之變異體CDR的抗原結合蛋白。該等變異體典型地展現與天然存在之類似物相同的定性生物活性，例如結合至抗原。此等變異體包括例如在抗原結

合蛋白之胺基酸序列內殘基之缺失及/或插入及/或取代。進行缺失、插入及取代的任何組合以獲得最終構建體，只要最終構建體具有所需的特徵。胺基酸變化亦可能改變抗原結合蛋白之轉譯後加工，諸如改變糖基化位點之數目或位置。在某些實施例中，抗原結合蛋白變異體之製備意圖修飾直接參與抗原決定基結合之胺基酸殘基。在其他實施例中，出於本文所論述之目的，需要對不直接參與抗原決定基結合之殘基或不以任何方式參與抗原決定基結合之殘基進行修飾。亦涵蓋在CDR區、構架區及/或恆定區中之任一個內進行的突變誘發。熟習此項技術者可以採用共變異數分析設計抗原結合蛋白之胺基酸序列中的有用修飾。參見例如，Choulier等人，Proteins 41:475-484, 2000；Demarest等人，J. Mol. Biol. 335:41-48, 2004；Hugo等人，Protein Engineering 16(5):381-86, 2003；Aurora等人，美國專利公開案第2008/0318207 A1號；Glaser等人，美國專利公開案第2009/0048122 A1號；Urech等人，WO 2008/110348 A1；Borras等人，WO 2009/000099 A2。由共變異數分析確定之該等修飾可以改善抗原結合蛋白之效力、藥物動力學、藥效學及/或可製造特徵。

【0195】 表6顯示編碼本文所描述之抗TREM2抗體之輕鏈及重鏈可變區的例示性核酸序列。可以使用編碼抗TREM2抗體可變區之聚核苷酸構建本文所描述之抗原結合蛋白。

表6. 例示性抗TREM2抗體可變區核酸序列

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
輕鏈可變區			
12G10	LV-01	CAGGCTGTGCCGACTCAGCCGTCTTCCCTCTCTGCATCT CCTGGAGTATTAGCCAGTCTCACCTGCACCTTACGCAG TGGCATCAATGTTGGTACCTACAGGATATACTGGTACC AGCAGAAGCCAGGGAGTCCTCCCCAGTATCTCCTGAGG	208

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
		TACAAATCAGACTCAGATAAGCAGCAGGGCTCTGGAGT CCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCAAGGATGCTTCGGCCA ATGCAGGGATTTTACTCATCTCTGGGCTCCAGTCTGAG GATGAGGCTGACTATTACTGTATGATTTGGTACAGCAG TGCTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAACTGACCGTCC TA	
26A10	LV-02	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCC CCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAA ATTGGGAGATAAGTATGTTTGCTGGTATCAGCAGAAGC CAGGCCAGTCCCCTGTGCTGGTCATCTATCAAGATAGC AAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTC CAACTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGA CCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCG TGGGACAGTAACACTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCA AGCTGACCGTCCTA	209
26C10	LV-03	TCCTTTGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCC CCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAA ATTGGGGGATAAGTATGTTTGCTGGTATCAGCAGAAGC CAGGCCAGTCCCCTATGTTGGTCATCTATCAAGATACC AAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAACGATTCTCTGGCTC CAACTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGA CCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCG TGGGACAGCAGCACTGTGGTCTTCGGCGGAGGGACCA AGCTGACCGTCCTA	210
26F2	LV-04	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCC CCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAA ATTGGGGGATAAGTATGTTTGCTGGTATCAGCAGAAGC CAGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCATCTTTCAAGATAGC AAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTC CAACTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGA CCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCG TGGGACAGCAGCACTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCA AGCTGACCGTCCTA	211
33B12	LV-05	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCC CCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAA ATTGGGGGATAAGTATGTTTGCTGGTATCAGCAGAAGC CAGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTCATCTATCAAGATAGC AAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTC CAACTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGA CCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCG TGGGACAGTAGCACTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCA AGCTGACCGTCCTA	212
24C12	LV-06	GGCATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCGGAGTGTTTTGTACAGCTCCAACAATAAGAACTAC	213

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
		TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GGTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATAACTGTCAGCAATATTATATTACTCCGAT CACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA	
24G6	LV-07	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCA GCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGCACTTC TTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAGTCCGGGG TCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCATTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCCGCT CACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA	214
24A10	LV-08	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGT GTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCACCTGCAAGTCCA GCCACAATGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTAC TTAGCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA ACTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGG TCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGAT TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGT GGCAGTTTATTACTGTCACCAATATTATAGTACTCCGTG CAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	215
10E3	LV-09	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTTCCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC TTCCACCAGGGCCACTGGTATTCCAGCCAGGTTCAGTG TCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCATTTTATTACTGTCTG CAGGATAATAATTGGCCTCCCACTTTCGGCCCTGGGAC CAAAGTGGATATCAAA	216
13E7	LV-10	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTTCCAGCAG AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC TTCCACCAGGGCCACTGGTATTCCAGCCAGGTTCAGTG TCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCTG CAGGATAATAATTGGCCTCCCACTTTCGGCCCTGGGAC CAAAGTGGATATCAAA	217
25F12	LV-11	GAAAAAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAACAACAACTTAGCCTGGTACCAGCAG	218

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
		AAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGC ATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTG GCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAG CAGTATAATAACTGGCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGAC CAAGGTGGAAATCAAA	
32E3	LV-12	GAATTTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTG TCTCCGGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGATTATTAGCAGCAACTACTTAGCCTGGTACCAGC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATAGT GCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCA GCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGT CAGCAGTTTGATAGCTCACCGATCACCTTCGGCCGAGG GACACGACTGGACATTAAA	219
24F4	LV-13	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCACTGTATTACTG TCAGCAGTATGATACCTCACCATTCACTTTCGGCCCTGG GACCAAAGTGGATATCAAA	220
16B8	LV-14	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCGTCACTTGTCGGGCGA GTCAGGATATTAACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCTCTTTGCAAACTGGGGTCCCTTCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTCTTGTCA ACAGTCTAACAGTTTCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGA CACGACTGGAGATTAAA	221
4C5	LV-15	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAACTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAGTTGGGGTCCCATTAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCA ACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCAATTTTGGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAA	222
6E7 V9 V30	LV-16	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG	223

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
V33 V44 V68		AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	
5E3	LV-17	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGCCTGGTTTCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAATCCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAAGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGCCA ACAGTATAGTACTTACCCATTCACTTTCGGCCCTGGGA CCAAAGTGGATATCAAA	224
4G10	LV-18	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA GTCAGGGCATAAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAATGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGCCAGAATTCACTCTCACAATCAGC AGTCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTA CAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGAC CAAGGTGGAAATCACA	225
V3	LV-101	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTAGGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGGTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	226
V24	LV-102	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAAGGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGTTTCCCTCATACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	227
V27	LV-103	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG	228

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
		AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAACGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	
V40	LV-104	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAACTTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACCGTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	229
V48	LV-105	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAACGGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGTTTGCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	230
V49	LV-106	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTCGGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGTTATCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	231
V52	LV-107	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGGGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACCGTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	232
V60	LV-108	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG	233

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
		AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAGGGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTGG GCAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGA CCAAGCTGGAGATCAAA	
V73	LV-106	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTCGTCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGTTATCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	234
V76	LV-109	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAAGGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGAGAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	235
V84	LV-110	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGC ATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGTTTCCCGCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	236
V10	LV-201	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTGC ATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	313
V23	LV-202	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG	314

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
		AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGTTTCCCTCTTACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	
V57	LV-203	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTGCGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	315
V70	LV-204	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC AGGGAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	316
V83	LV-205	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGTGAGTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	317
V90	LV-206	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA GTCAGGGTATTAGCAGATGGTTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGC ATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAA CAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA	318
重鏈可變區			
12G10	HV-01	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG	237

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
24C12		GATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTAT TGGTGGTGGTGGTGTTAGCACATACTGCGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AATACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAATTTTATATAG CAGTGGCTGGTTCTCACTTTGACTACTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	
26A10	HV-02	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGGTACA GCGGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTA GATTCACCTTCAGTAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACAT TAGTAGTAGTAGTTTTACCATATATTACGCAGACTCTGT GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAG AATTCATTCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGGGGTC TTACTATGGTTCGGGGAGTCTCTTCCTACGGTTTGGACG TCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	238
26C10	HV-03	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACAT TAGTAGTAGTAGTTTTACCATATACTACGCAGACTCTGT GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAG AATTCGTTCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGA GGACACGGCTGTGTATTTCTGTGTGAGAGAGGGGGGTA TAACTATGGTTCGGGGAGTCTCTTCCTACGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	239
26F2	HV-04	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTTCATACAT TAGTAGTAGTAGTTTTACCATATACTACGCAGACTCTGT GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAG AATTCATTCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGA GGACACGGCTGTGTATTTCTGTGCGAGAGAGGGGGGTA TTACTATGGTTCGGGGAGTCTCTTCCTACGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	240
33B12	HV-05	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTCAGTAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTTTCATACAT TAGTAAAAGTAGTTTTACCATATACTACGCAGACTCTG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAG AATTCATTCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGA GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGGGGTC	241

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
		TTACTATGGTTCGGGGAGTCTCTTCCTACGGTTTGGACG TCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	
24G6	HV-06	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGGTCTCAGCTAT TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAGGCGTATACAC CTATGGCATTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCA	242
24A10	HV-07	GAGGTGCAGGTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGCAACTATGCCATGAGCTGGGTCCGC CAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTAT TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAG AACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGGAGGGTGG GAGCTATTTTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCA	243
10E3	HV-08	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGATGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGCTTTACCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGAGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACGGAGACA GGGGATCTGGGGTGATGCTCTTGATATCTGGGGCCAAG GGACATTGGTCACCGTCTCTTCA	244
13E7	HV-09	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGATGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGAGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACGGAGACA GGGGATCTGGGGTGATGCTCTTGATTTCTGGGGCCAAG GGACATTGGTCACCGTCTCTTCA	245
25F12	HV-10	CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATG GTGGGTCCTTCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGC	246

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
		CAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAA TCAATCATAGTGGAAACACCAACTACAACCCGTCCCTC AAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGA ACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGGTATTA CGATATCTTGACTGGTTATCATGATGCTTTTGATATTTG GGACCAAGGGACAATGGTCACCGTNTTTTCA	
32E3	HV-11	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCACCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATATATTACTGTGCGCGACATGACAT TATACCAGCAGCCCCTGGTGCTTTTGATATCTGGGGCC AAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA	247
24F4	HV-12	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACACCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGTCGACAAGTCCA GCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATATATTACTGTACGAGACAGGCCAT AGCAGTGACTGGTTTGGGGGGTTTCGACCCCTGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	248
16B8	HV-13	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GTTACACCTTTACCAACTATGGTATCAGCTGGGTGCGA CAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA TCAGCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAG CTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCAC GAGTACAGTCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACGGGGATAC AGCTATGGTTCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCA	249
4C5	HV-14	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAAGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGACACAGTTTTACCAACTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCGTGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGAC GTTTTACTATGATAGTAGTGGTTATTTTGACTACTGGGG	250

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
		CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	
6E7	HV-15	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA	251
5E3	HV-16	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT GGATACACCTTCACCGGCTACTATATACACTGGGTGCG ACAGGCCCCTGGACTAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG ATCAACCCTTACAGTGGTGGCACAACCTCTGCACAGAA GTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCA TCAGCTCAGCCTACATGGAACTGAGCAGGCTGAGATCT GACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGAG GCTACCTGGCCCTCTACGGTACGGACGTCTGGGGCCAA GGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	252
4G10	HV-17	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGCTTTCCCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTTTTTGAAGTGGAGTAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGCGACAGGGTAT AGAAGTGACTGGTACGGGAGGTTTGGACGTCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	253
V3	HV-101	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTGCGAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGATCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGAGGGAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	254
V24	HV-102	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATTGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC	255

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
		ATCTATCCTGGTGACTCTGATGTGAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGATCTAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	
V27	HV-103	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACGCTCCGTCC TTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCAT CAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCT CGGACACCGCCATGTATTTCTGTGTGAGAAGTAGGACG TTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	256
V40	HV-104	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTGGGAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATGTTAGATACAGCCCGTCC TTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCAT CAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCT CGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGACG TTTTATTATGATAGTAGTGATTATTCGGACTACTGGGGC CAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	257
V48	HV-105	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTGGTAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATGTGAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGAATGAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	258
V49	HV-106	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTAATAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGACG ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGACTGAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGAAGTAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	259

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
V52	HV-107	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTGAGAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGAGGGAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	260
V60	HV-108	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACCATTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATGTGAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATAGTGACTACTGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	261
V73	HV-109	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTGGTAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGGG GTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGAGGGAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	262
V76	HV-110	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTGGGAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGGA GTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATAGTGACTACTGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	263
V84	HV-111	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACGGGTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACAGTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA	264

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
		TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTCGGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	
V9	HV-201	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGGG GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	319
V10 V23 V57 V70 V83	HV-15	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	320
V30	HV-202	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATCGAGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	321
V33	HV-203	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGAC GTTTTATGGGGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	322
V44	HV-204	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA	323

抗體ID.	VL或VH組名稱	核酸序列	SEQ ID NO:
		AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTAGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	
V68	HV-205	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGAC GTTTAGGTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGG GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	324
V90	HV-206	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCT GGATACAGTTTTACCAGCGAGTGGATCGCCTGGGTGCG CCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATC ATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTC CTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCA TCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCC TCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGAC GTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCA	325

【0196】 編碼本發明抗原結合蛋白之抗TREM2結合結構域的經分離核酸可包含與表6中所列核苷酸序列中之任一個至少80%一致、至少90%一致、至少95%一致或至少98%一致的核苷酸序列。在一些實施例中，編碼抗TREM2抗體輕鏈可變區之經分離核酸包含與選自SEQ ID NO: 208-236及313-318之序列至少80%一致、至少90%一致、至少95%一致或至少98%一致的序列。在某些實施例中，編碼抗TREM2抗體輕鏈可變區之經分離核酸包含選自SEQ ID NO: 208-236及313-318之序列。在相關實施例中，編碼抗TREM2抗體重鏈可變區之經分離核酸包含與選自SEQ ID NO:

237-264及319-325之序列至少80%一致、至少90%一致、至少95%一致或至少98%一致的序列。在其他相關實施例中，編碼抗TREM2抗體重鏈可變區之經分離核酸包含選自SEQ ID NO: 237-264及319-325之序列。

【0197】 表6中所提供之核酸序列僅為例示性的。熟習此項技術者應理解，由於遺傳密碼之簡併性，故可能得到極大數量之核酸，其全部編碼本文所描述之抗原結合蛋白的CDR、可變區以及重鏈及輕鏈或其他組分。因此，藉由以不改變編碼蛋白之胺基酸序列的方式簡單地修飾一或多個密碼子序列來標識特定胺基酸序列，熟習此項技術者可以製得多種不同的核酸。

【0198】 本發明亦包括載體，其包含一或多個編碼本發明抗原結合蛋白之一或多種組分(例如可變區、輕鏈及重鏈)的核酸。術語「載體」係指用於將蛋白質編碼資訊轉移至宿主細胞中的任何分子或實體(例如核酸、質體、噬菌體或病毒)。載體之實例包括但不限於，質體、病毒載體、非游離型哺乳動物載體及表現載體，例如重組表現載體。如本文所使用，術語「表現載體」或「表現構建體」係指含有所需編碼序列及在特定宿主細胞中表現可操作地連接的編碼序列所需之適當核酸控制序列的重組DNA分子。表現載體可包括但不限於，影響或控制轉錄、轉譯且在存在內含子時，影響與其可操作地連接之編碼區之RNA剪接的序列。在原核生物中表現所需之核酸序列包括啟動子、視情況操作子序列、核糖體結合位點及可能地存在的其他序列。已知真核細胞可利用啟動子、強化子以及終止及聚腺苷酸化信號。可操作地連接至所關注之編碼序列的分泌信號肽序列亦可視情況由表現載體編碼，由此使表現之多肽可以由重組宿主細胞分泌，使得在需要時，更容易自細胞中分離出所關注多肽。舉例而言，在

一些實施例中，信號肽序列可以與表1A、1B、2A、2B、3A及3B中所列可變區多肽序列中之任一個的胺基末端附接/融合。在某些實施例中，具有胺基酸序列MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC (SEQ ID NO: 265)之信號肽與表1A、1B、2A、2B、3A及3B中之可變區多肽序列中之任一個的胺基末端融合。在其他實施例中，具有胺基酸序列MAWALLLLTLLTQGTGSWA (SEQ ID NO: 266)之信號肽與表1A、1B、2A、2B、3A及3B中之可變區多肽序列中之任一個的胺基末端融合。在又其他實施例中，具有胺基酸序列MTCSPLLLTLLIHCTGSWA (SEQ ID NO: 267)之信號肽與表1A、1B、2A、2B、3A及3B中之可變區多肽序列中之任一個的胺基末端融合。可以與本文所述之可變區多肽序列中之任一個的胺基末端融合的其他適合信號肽序列包括：MEAPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)、MEWTWRVLFLVAAATGAHS (SEQ ID NO: 269)、METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 270)、MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (SEQ ID NO: 272)、MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 273)、MDIRAPTQLLGLLLLWLPGAKC (SEQ ID NO: 274)、MDIRAPTQLLGLLLLWLPGARC (SEQ ID NO: 275)、MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATF (SEQ ID NO: 276)、MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARC (SEQ ID NO: 277)、METGLRWLLLVAVLKGVQC (SEQ ID NO: 278)、METGLRWLLLVAVLKGVQCQE (SEQ ID NO: 279)及MDMRAPTQLLGLLLLWLPGARC (SEQ ID NO: 280)。其他信號或分泌肽係熟習此項技術者已知的且可以與表1A、1B、2A、2B、3A及3B中所列可變區多肽鏈中之任一個融合，例如以促進或優化在特定宿主細胞中之表現。

【0199】 典型地，用於宿主細胞中以產生本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白的表現載體將含有用於質體維持以及用於選殖及表現編碼抗原結合蛋白各組分之外源核苷酸序列的序列。在某些實施例中，該等序列，統稱為「側接序列」，典型地將包括以下核苷酸序列中之一或多個：啟動子、一或多個強化子序列、複製起點、轉錄終止序列、含有供體及受體剪接位點之完整內含子序列、編碼用於多肽分泌之前導序列的序列、核糖體結合位點、聚腺苷酸化序列、用於插入編碼待表現之多肽之核酸的多連接子區及可選擇標記物元件。該等序列分別於下文論述。

【0200】 視情況，載體可以含有「標籤」編碼序列，亦即，位於多肽編碼序列之5'或3'端的寡核苷酸分子；該寡核苷酸標籤序列編碼聚組胺酸(諸如六組胺酸)、FLAG、HA (血凝素流感病毒)、myc或現有可商購抗體所針對的另一「標籤」分子。該標籤典型地在多肽表現時與該抗體融合，且可以用作一種自宿主細胞親和純化或偵測多肽之方式。親和純化可以藉由例如管柱層析法，使用針對標籤之抗體作為親和基質來實現。視情況，隨後可以藉由各種方式，諸如使用某些肽酶裂解，自純化之多肽移除標籤。

【0201】 側接序列可以為同源的(亦即，來自與宿主細胞相同之物種及/或品系)、異源的(亦即，來自與宿主細胞物種或品系不同之物種)、混合的(亦即，來自超過一種來源之側接序列的組合)、合成的或天然的。因此，側接序列之來源可以為任何原核或真核生物體、任何脊椎動物或非脊椎動物生物體，或任何植物，只要該側接序列在宿主細胞機器中起作用且可以經宿主細胞機器活化。

【0202】 可用於本發明載體中之側接序列可以藉由此項技術中熟知

之若干方法中的任一種獲得。典型地，可用於本文中的側接序列將預先藉由定位及/或藉由限制性核酸內切酶消化鑑別且因此可以使用適當限制性核酸內切酶自適當組織來源分離。在一些情況下，側接序列之完全核苷酸序列可能為已知的。此處，側接序列可以使用常規核酸合成或選殖方法合成。

【0203】 無論已知側接序列之全部抑或僅一部分，其均可使用聚合酶鏈反應(PCR)及/或藉由用適合探針，諸如來自相同或另一物種之寡核苷酸及/或側接序列片段篩選基因組文庫來獲得。若側接序列未知，則可以自可能含有例如編碼序列或甚至另外一或多個基因的較大DNA片段分離含有側接序列之DNA片段。可以藉由限制性核酸內切酶消化產生適當DNA片段，隨後使用瓊脂糖凝膠純化、Qiagen®管柱層析法(Chatsworth, CA)或熟練技術人員已知之其他方法分離來實現分離。一般熟習此項技術者將易於瞭解實現此目的之適合酶的選擇。

【0204】 複製起點典型地係可商購之原核表現載體的一部分，且該起點有助於在宿主細胞中擴增載體。若所選載體不含複製起點，則可以基於已知序列以化學方式合成，並將其連接至載體中。舉例而言，來自質體pBR322 (New England Biolabs, Beverly, MA)之複製起點適合大多數革蘭氏陰性細菌，且各種病毒起點(例如SV40、多瘤病毒、腺病毒、水皰性口炎病毒(VSV)，或乳頭瘤病毒，諸如HPV或BPV)可用於在哺乳動物細胞中選殖載體。一般而言，哺乳動物表現載體不需要複製起點組分(例如，通常僅使用SV40起點，因為其亦含有病毒早期啟動子)。

【0205】 轉錄終止序列典型地位於多肽編碼區3'端且用於終止轉錄。通常，原核細胞中之轉錄終止序列係富含G-C之片段，後接聚T序

列。儘管該序列易於自文庫選殖或甚至作為載體之一部分商購得到，但其亦可使用核酸合成方法容易地合成。

【0206】 可選擇標記物基因編碼使選擇性培養基中生長之宿主細胞存活及生長所需的蛋白質。典型的選擇標記物基因編碼的蛋白質(a)賦予原核宿主細胞對抗生素或其他毒素，例如氨苄青黴素(ampicillin)、四環素或卡那黴素(kanamycin)之抗性；(b)補充細胞之營養缺陷；或(c)供應無法自複合物培養基或成分確定之培養基獲得的必要養分。特定可選擇標記物係卡那黴素抗性基因、氨苄青黴素抗性基因及四環素抗性基因。有利的是，亦可使用新黴素抗性基因在原核及真核宿主細胞中進行選擇。

【0207】 可以使用其他可選擇基因擴增有待表現之基因。擴增係使生長或細胞存活必要之蛋白質產生所需的基因在連續數代重組細胞之染色體內串聯性複製的過程。適用於哺乳動物細胞之可選擇標記物的實例包括二氫葉酸還原酶(DHFR)及無啟動子胸苷激酶基因。使哺乳動物細胞轉型株處於選擇壓力下，其中由於載體中存在可選擇基因，故僅轉型株唯一適於存活。選擇壓力係藉由在連續地增加培養基中選擇劑之濃度的條件下培養經轉型細胞，由此使可選擇基因及編碼另一基因，諸如本文所述之抗原結合蛋白之一或多種組分的DNA擴增來施加。因此，由擴增之DNA合成較多量的多肽。

【0208】 核糖體結合位點通常係mRNA轉譯起始所必需的，且以Shine-Dalgarno序列(原核生物)或Kozak序列(真核生物)表徵。該元件典型地位於啟動子之3'端且在待表現之多肽編碼序列的5'端。在某些實施例中，一或多個編碼區可以可操作地連接至內部核糖體結合位點(IRES)，由此允許自單一RNA轉錄物轉譯兩個開放閱讀框。

【0209】 在一些情況下，諸如在真核宿主細胞表現系統中需要糖基化之情況下，可以操作各種前序列或原序列以改善糖基化或產率。舉例而言，可以改變特定信號肽之肽酶裂解位點，或添加原序列，該等序列亦可影響糖基化。最終蛋白質產物可以在-1位(相對於成熟蛋白質之第一個胺基酸)具有一或多個易於表現之另外的胺基酸，該等胺基酸可能未完全移除。舉例而言，最終蛋白質產物可能具有一或兩個在肽酶裂解位點中發現之胺基酸殘基附接至胺基末端。或者，當酶在成熟多肽內之此類區域切割時，使用一些酶裂解位點可能產生所需多肽之略微截短之形式。

【0210】 本發明之表現及選殖載體典型地將含有由宿主生物體識別且可操作地連接至編碼多肽之分子的啟動子。如本文所使用，術語「可操作地連接」係指兩個或兩個以上核酸序列以使得產生能夠引導給定基因之轉錄及/或所需蛋白質分子之合成的核酸分子之方式連接。舉例而言，載體中「可操作地連接」至蛋白質編碼序列的控制序列係與該編碼序列連接以使得在與控制序列之轉錄活性相適應的條件下實現該蛋白質編碼序列之表現。更具體言之，若啟動子或強化子序列，包括順式作用轉錄控制元件的任何組合在適合宿主細胞或其他表現系統中刺激或調節編碼序列之轉錄，則其可操作地連接至該編碼序列。

【0211】 啟動子係位於結構基因之起始密碼子上游(亦即，5')(一般在約100至1000bp內)的非轉錄序列，其控制結構基因之轉錄。啟動子按照慣例分為以下兩類之一：誘導性啟動子及組成性啟動子。誘導性啟動子起始處於其控制下之DNA響應於培養條件之某種變化，諸如養分之存在或不存在，或者溫度變化以較高水準轉錄。另一方面，組成性啟動子一致地轉錄其可操作地連接之基因，亦即，對基因表現具有極小或無控制。由

多種潛在宿主細胞識別之多種啟動子係熟知的。藉由限制性酶消化移除源DNA啟動子，並將所需啟動子序列插入載體中，將適合啟動子可操作地連接至編碼例如本發明抗原結合蛋白之重鏈、輕鏈或其他組分的DNA。

【0212】 適用於酵母宿主之適合啟動子亦係此項技術中熟知的。酵母強化子宜與酵母啟動子一起使用。適用於哺乳動物宿主細胞之啟動子係熟知的且包括但不限於，自病毒，諸如多瘤病毒、禽痘病毒、腺病毒(諸如腺病毒血清型2、8或9)、牛乳頭瘤病毒、禽肉瘤病毒、巨細胞病毒、逆轉錄病毒、B型肝炎病毒及猿猴病毒40 (SV40)之基因組獲得的啟動子。其他適合的哺乳動物啟動子包括異源哺乳動物啟動子，例如熱休克啟動子及肌動蛋白啟動子。

【0213】 值得關注的其他啟動子包括但不限於：SV40早期啟動子(Benoist及Chambon, 1981, Nature 290:304-310)；CMV啟動子(Thornsen等人，1984, Proc. Natl. Acad. U.S.A. 81:659-663)；勞斯肉瘤病毒(Rous sarcoma virus)之3'長末端重複序列中所含的啟動子(Yamamoto等人，1980, Cell 22:787-797)；皰疹胸苷激酶啟動子(Wagner等人，1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78: 1444-1445)；來自金屬硫蛋白基因之啟動子及調控序列(Prinster等人，1982, Nature 296:39-42)；及原核啟動子，諸如β-內醯胺酶啟動子(Villa-Kamaroff等人，1978, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75:3727-3731)；或tac啟動子(DeBoer等人，1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80:21-25)。以下展現組織特異性且用於轉殖基因動物中的動物轉錄控制區亦值得關注：在胰臟腺泡細胞中具有活性的彈性蛋白酶I基因控制區(Swift等人，1984, Cell 38:639-646；Ornitz等人，1986, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50:399-409；MacDonald, 1987,

Hepatology 7:425-515)；在胰臟β細胞中具有活性的胰島素基因控制區(Hanahan, 1985, Nature 315: 115-122)；在淋巴細胞中具有活性的免疫球蛋白基因控制區(Grosschedl等人，1984, Cell 38:647-658；Adames等人，1985, Nature 318:533-538；Alexander等人，1987, Mol. Cell. Biol. 7: 1436-1444)；在睪丸、乳房、淋巴及肥大細胞中具有活性的小鼠乳房腫瘤病毒控制區(Leder等人，1986, Cell 45:485-495)；在肝中具有活性的白蛋白基因控制區(Pinkert等人，1987, Genes and Devel. 1:268-276)；在肝中具有活性的α-胎蛋白基因控制區(Krumlauf等人，1985, Mol. Cell. Biol. 5: 1639-1648；Hammer等人，1987, Science 253:53-58)；在肝中具有活性的α1-抗胰蛋白酶基因控制區(Kelsey等人，1987, Genes and Devel. 1: 161-171)；在骨髓細胞中具有活性的β-球蛋白基因控制區(Mogram等人，1985, Nature 315:338-340；Kollias等人，1986, Cell 46:89-94)；在腦中之寡樹突細胞中具有活性的髓磷脂鹼性蛋白基因控制區(Readhead等人，1987, Cell 48:703-712)；在骨骼肌中具有活性的肌凝蛋白輕鏈-2基因控制區(Sani, 1985, Nature 314:283-286)；及在下丘腦中具有活性的促性腺激素釋放激素基因控制區(Mason等人，1986, Science 234: 1372-1378)。

【0214】 可以將強化子序列插入載體中以增加高等真核細胞中編碼抗原結合蛋白之組分(例如輕鏈、重鏈或可變區)之DNA的轉錄。強化子係順式作用DNA元件，通常為約10-300 bp長度，作用於啟動子以增加轉錄。強化子相對獨立於取向及位置，見於在轉錄單元之5'及3'端之位置處。已知可得自哺乳動物基因(例如球蛋白、彈性蛋白酶、白蛋白、α-胎蛋白及胰島素)之若干強化子序列。然而，典型地使用來自病毒之強化

子。此項技術中已知的SV40強化子、巨細胞病毒早期啟動子強化子、多瘤強化子及腺病毒強化子係用於活化真核啟動子之例示性強化元件。儘管強化子可以定位於載體中編碼序列之5'或3'端，但其典型地位於啟動子5'端之位點處。編碼適當天然或異源信號序列(前導序列或信號肽)之序列可以併入表現載體中，以促進抗原結合蛋白之細胞外分泌。信號肽或前導序列之選擇取決於待產生抗原結合蛋白之宿主細胞的類型，且異源信號序列可以替代天然信號序列。信號肽之實例在上文有描述。在哺乳動物宿主細胞中起作用的其他信號肽包括美國專利第4,965,195號中所述之介白素-7(IL-7)之信號序列；Cosman等人,1984, Nature 312:768中所述之介白素-2受體之信號序列；EP專利第0367 566號中所述之介白素-4受體信號肽；美國專利第4,968,607號中所述之I型介白素-1受體信號肽；EP專利第0460 846號中所述之II型介白素-1受體信號肽。

【0215】 表現載體可以由起始載體，諸如可商購之載體構建。該等載體可含有或可不含所有所需側接序列。在載體中不存在一或多個本文所述之側接序列的情況下，其可以獨立地獲得且連接至載體中。用於獲得各側接序列之方法係熟習此項技術者熟知的。可以將表現載體引入宿主細胞中，由此產生由本文所述之核酸所編碼的蛋白質，包括融合蛋白。

【0216】 在某些實施例中，可以將編碼本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白之不同組分的核酸插入相同表現載體中。舉例而言，可以將編碼抗TREM2抗體輕鏈或可變區的核酸選殖至與編碼抗TREM2抗體重鏈或可變區之核酸相同的載體中。在此等實施例中，該兩個核酸可以由內部核糖體進入位點(IRES)隔開且處於單一啟動子控制下，由此使輕鏈及重鏈由相同mRNA轉錄物表現。或者，該兩個核酸可以處於兩個獨立啟動子控制

下，由此使輕鏈及重鏈由兩個獨立的mRNA轉錄物表現。在一些實施例中，將編碼抗TREM2抗體輕鏈或可變區之核酸選殖至一個表現載體中且將編碼抗TREM2抗體重鏈或可變區之核酸選殖至第二表現載體中。在此等實施例中，可以用兩個表現載體共轉染宿主細胞以產生完整的本發明之抗原結合蛋白。

【0217】 在構建出載體並將編碼本文所描述之抗原結合蛋白各組分的一或多個核酸分子插入一或多個載體之適當位點中之後，可以將完整載體插入適當宿主細胞中以進行擴增及/或多肽表現。因此，本發明涵蓋經分離之宿主細胞或細胞株，其包含編碼本文所描述之TREM2促效劑抗原結合蛋白各組分的一或多個表現載體。如本文所使用，術語「宿主細胞」係指經核酸轉型或能夠經核酸轉型且由此表現所關注基因的細胞。該術語包括母細胞之子代，無論該子代是否在形態或遺傳組成上與原始母細胞一致，只要存在該所關注基因即可。包含本發明之經分離核酸較佳可操作地連接到至少一個表現控制序列(例如啟動子或強化子)的宿主細胞係「重組宿主細胞」。

【0218】 可以藉由熟知方法，包括轉染、感染、磷酸鈣共沈澱、電穿孔、顯微注射、脂質體轉染、DEAE-葡聚糖介導之轉染或其他已知技術將抗原結合蛋白之表現載體轉型至所選宿主細胞中。所選方法將部分隨所用宿主細胞之類型而變化。該等方法及其他適合方法係熟練技術人員熟知的，且陳述於例如Sambrook等人，2001中。

【0219】 宿主細胞當在適當條件下培養時合成抗原結合蛋白，該抗原結合蛋白隨後可以自培養基收集(若宿主細胞將其分泌至培養基中)或直接由產生該抗原結合蛋白之宿主細胞收集(若其並非分泌的)。適當宿主細

胞之選擇將取決於各種因素，諸如所需表現水準、活性所需或必需之多肽修飾(諸如糖基化或磷酸化)及摺疊成生物活性分子之容易性。

【0220】 例示性宿主細胞包括原核細胞、酵母或高等真核細胞。原核宿主細胞包括真細菌，諸如革蘭氏陰性或革蘭氏陽性生物體，例如, 腸桿菌科(*Enterobacteriaceae*)，諸如埃希氏菌屬(*Escherichia*)(例如大腸桿菌(*E. coli*))、腸桿菌屬(*Enterobacter*)、歐文氏菌屬(*Erwinia*)、克氏桿菌屬(*Klebsiella*)、變形桿菌屬(*Proteus*)、沙門氏菌屬(*Salmonella*)(例如鼠傷寒沙門氏菌(*Salmonella typhimurium*))、沙雷氏菌屬(*Serratia*)(例如黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescans*))及志賀氏菌屬(*Shigella*)，以及芽孢桿菌屬(*Bacillus*)，諸如枯草芽孢桿菌(*B. subtilis*)及地衣芽孢桿菌(B. licheniformis)，假單胞菌屬(*Pseudomonas*)及鏈黴菌屬(*Streptomyces*)。真核微生物，諸如絲狀真菌或酵母係適用於重組多肽之選殖或表現宿主。釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)或常稱為烘焙酵母，係低等真核宿主微生物中最常用的。不過，多種其他屬、種及菌株係常用的且可用於本文中，諸如畢赤酵母屬(*Pichia*)，例如巴斯德畢赤酵母(*P. pastoris*)、裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)；克魯維酵母屬(*Kluyveromyces*)、耶氏酵母屬(*Yarrowia*)；念珠菌屬(*Candida*)；里氏木黴(*Trichoderma reesia*)；粗糙脈孢菌(*Neurospora crassa*)；許旺酵母屬(*Schwanniomyces*)，諸如西方許旺酵母(*Schwanniomyces occidentalis*)；及絲狀真菌，諸如脈孢菌屬(*Neurospora*)、青黴菌屬(*Penicillium*)、木黴菌屬(*Tolypocladium*)及麴黴屬(*Aspergillus*)宿主，諸如構巢麴黴(*A. nidulans*)及黑麴黴(*A. niger*)。

【0221】 用於表現糖基化抗原結合蛋白之宿主細胞可以來源於多細

胞生物體。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別出來自宿主之多種桿狀病毒株及變種以及相應容許之昆蟲宿主細胞，諸如草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)(毛蟲)、埃及伊蚊(*Aedes aegypti*)(蚊子)、白紋伊蚊(*Aedes albopictus*)(蚊子)、黑腹果蠅(*Drosophila melanogaster*)(蒼蠅)及家蠶(*Bombyx mori*)。用於轉染此類細胞之多種病毒株係公開可得的，例如苜蓿銀紋夜蛾(*Autographa californica*)NPV之L-1病毒株及家蠶NPV之Bm-5病毒株。

【0222】 脊椎動物宿主細胞亦為適合宿主，且由此類細胞重組產生抗原結合蛋白已成為常規程序。可用作表現宿主之哺乳動物細胞株係此項技術中熟知的且包括但不限於，可得自美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection，ATCC)之永生化細胞株，包括但不限於中國倉鼠卵巢(Chinese hamster ovary；CHO)細胞，包括CHOK1細胞(ATCC CCL61)、DXB-11、DG-44及中國倉鼠卵巢細胞/-DHFR(CHO，Urlaub等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216, 1980)；經SV40轉型之猴腎CV1細胞株(COS-7，ATCC CRL 1651)；人胎腎細胞株(293或次選殖用於以懸浮培養方式生長的293細胞(Graham等人，J. Gen Virol. 36: 59, 1977)；幼倉鼠腎細胞(BHK，ATCC CCL 10)；小鼠賽托利細胞(sertoli cell) (TM4，Mather, Biol. Reprod. 23: 243-251, 1980)；猴腎細胞(CV1 ATCC CCL 70)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76，ATCC CRL-1587)；人子宮頸癌細胞(HELA，ATCC CCL 2)；犬腎細胞(MDCK，ATCC CCL 34)；水牛鼠(buffalo rat)肝細胞(BRL 3A，ATCC CRL 1442)；人肺細胞(W138，ATCC CCL 75)；人肝細胞瘤細胞(Hep G2，HB 8065)；小鼠乳房腫瘤(MMT 060562，ATCC CCL51)；TRI細胞

(Mather等人，Annals N.Y Acad. Sci. 383: 44-68, 1982)；MRC 5細胞或FS4細胞；哺乳動物骨髓瘤細胞及多種其他細胞株。在某些實施例中，可以經由確定具有高表現水準且組成性產生具有人類TREM2結合特性之抗原結合蛋白的細胞株來選擇細胞株。在另一實施例中，可以自B細胞譜系選擇不產生自身抗體但能夠製備並分泌異源抗體的細胞株。在一些實施例中，CHO細胞係用於表現本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白的較佳宿主細胞。

【0223】 宿主細胞用上述核酸或載體轉型或轉染以產生TREM2促效劑抗原結合蛋白且在經適當改良之習知營養培養基中培養以誘導啟動子、選擇轉型株或擴增編碼所需序列之基因。此外，具有由選擇性標記物隔開的多個轉錄單元複本的新穎載體及經轉染細胞株特別是用於表現抗原結合蛋白。因此，本發明亦提供一種用於產生本文所述之TREM2促效劑抗原結合蛋白，諸如抗TREM2促效劑單株抗體或其結合片段的方法，其包括在培養基中在允許表現由一或多個本文所述之表現載體編碼的抗原結合蛋白之條件下培養包含該一或多個表現載體的宿主細胞；及自培養基或宿主細胞回收抗原結合蛋白。

【0224】 用於產生本發明之抗原結合蛋白的宿主細胞可以在多種培養基中培養。可商購之培養基，諸如漢氏F10 (Ham's F10；Sigma)、最低必需培養基(MEM, Sigma)、RPMI-1640 (Sigma)及杜貝卡氏改良型伊格氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium，DMEM；Sigma)適於培養宿主細胞。此外，Ham等人，Meth. Enz. 58: 44, 1979；Barnes等人，Anal. Biochem. 102: 255, 1980；美國專利第4,767,704號、第4,657,866號、第4,927,762號、第4,560,655號或第5,122,469號、WO90103430、

WO 87/00195或美國再版專利第30,985號中所描述之任何培養基亦可用作宿主細胞培養基。必要時，該等培養基中之任一種可以補充有激素及/或其他生長因子(諸如胰島素、轉鐵蛋白或表皮生長因子)、鹽(諸如氯化鈉、鈣、鎂及磷酸鹽)、緩衝劑(諸如HEPES)、核苷酸(諸如腺苷及胸苷)、抗生素(諸如健他黴素(Gentamycin™)藥物)、微量元素(定義為通常以在微莫耳濃度範圍內之最終濃度存在之無機化合物)及葡萄糖或等效能量來源。亦可包括適當濃度的熟習此項技術者已知之任何其他必要補充物。培養條件，諸如溫度、pH及類似條件係先前用於選擇用於表現之宿主細胞的條件，且對於一般熟習此項技術者將為顯而易知的。

【0225】 在培養宿主細胞時，抗原結合蛋白可以在細胞內、周質空間中產生或直接分泌至培養基中。若在細胞內產生抗原結合蛋白，則作為第一個步驟，例如藉由離心或超濾來移除宿主細胞或溶解片段之顆粒狀碎片。抗原結合蛋白可以使用例如羥磷灰石層析法、陽離子或陰離子交換層析法、尺寸排阻層析法，或較佳親和層析法，使用所關注抗原或蛋白質A或蛋白質G作為親和配體進行純化。蛋白質A可以用於純化基於人類免疫球蛋白γ1、γ2或γ4重鏈之多肽(Lindmark等人，J. Immunol. Meth. 62: 1-13, 1983)。蛋白質G被推薦用於所有小鼠同型及人類免疫球蛋白γ3 (Guss等人，EMBO J. 5: 15671575, 1986)。親和配體所附接之基質最常見為瓊脂糖，但其他基質亦為可用的。相較於用瓊脂糖，機械穩定之基質，諸如可控孔度玻璃或聚(苯乙烯二乙烯基)苯可以提高流動速率及縮短加工時間。在蛋白質包含CH3結構域之情況下，Bakerbond ABX™樹脂(J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.)可用於純化。依據待回收的特定抗原結合蛋白，亦可採用其他蛋白質純化技術，諸如乙醇沈澱法、逆相HPLC、層析

聚焦法、SDS-PAGE及硫酸銨沈澱法。

【0226】在某些實施例中，本發明提供一種組合物(例如醫藥組合物)，其包含一種或複數種本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白(例如抗TREM2促效劑單株抗體或其結合片段)以及醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑、增溶劑、乳化劑、防腐劑及/或佐劑。本發明之醫藥組合物包括但不限於，液體、冷凍及凍乾之組合物。「醫藥學上可接受」係指當投與人類時，在所用劑量及濃度下對人類接受者無毒及/或不會產生過敏或不良反應的分子、化合物及組合物。在一些實施例中，醫藥組合物可以含有用於改變、維持或保留例如該組合物之pH、莫耳滲透壓濃度、黏度、澄清度、顏色、等張性、氣味、無菌性、穩定性、解離或釋放速率、吸附或滲透性之調配材料。在此等實施例中，適合調配材料包括但不限於，胺基酸(諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸)；抗微生物劑；抗氧化劑(諸如抗壞血酸、亞硫酸鈉或亞硫酸氫鈉)；緩衝劑(諸如硼酸鹽、碳酸氫鹽、Tris-HCl、檸檬酸鹽、磷酸鹽或其他有機酸)；增積劑(諸如甘露糖醇或甘胺酸)；螯合劑(諸如乙二胺四乙酸(EDTA))；錯合劑(諸如咖啡因、聚乙烯吡咯啶酮、β-環糊精或羥丙基-β-環糊精)；填充劑；單醣；二醣；及其他碳水化合物(諸如葡萄糖、甘露糖或糊精)；蛋白質(諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白)；著色劑、調味劑及稀釋劑；乳化劑；親水性聚合物(諸如聚乙烯吡咯啶酮)；低分子量多肽；成鹽平衡離子(諸如鈉)；防腐劑(諸如苯紮氯銨、苯甲酸、水楊酸、硫柳汞、苯乙醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、氯己定、山梨酸或過氧化氫)；溶劑(諸如甘油、丙二醇或聚乙二醇)；糖醇(諸如甘露糖醇或山梨糖醇)；懸浮劑；界面活性劑或潤濕劑(諸如普流尼克(pluronics)；PEG；脫

水山梨糖醇酯；聚山梨醇酯，諸如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80；曲通(triton)；緩血酸胺；卵磷脂；膽固醇；泰洛沙伯(tyloxapal))；穩定性增強劑(諸如蔗糖或山梨糖醇)；張力增強劑(諸如鹼金屬鹵化物，較佳為氯化鈉或氯化鉀；甘露糖醇、山梨糖醇)；遞送媒劑；稀釋劑；賦形劑及/或醫藥佐劑。用於調配適於治療使用之分子的方法及適合材料係醫藥領域中已知的且描述於例如REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES，第18版，(A.R. Genrmo編)，1990, Mack Publishing Company中。

【0227】 在一些實施例中，本發明之醫藥組合物包含標準醫藥載劑，諸如無菌磷酸鹽緩衝生理食鹽水溶液、抑菌水及類似物。可以使用多種水性載劑，例如水、緩衝水、0.4%生理食鹽水、0.3%甘油及類似物，且其可包括對於溫和化學修飾或類似情形具有較強穩定性之其他蛋白質，諸如白蛋白、脂蛋白、球蛋白等。

【0228】 調配物中抗原結合蛋白之例示性濃度範圍可以為約0.1 mg/ml至約200 mg/ml，或約0.1 mg/mL至約50 mg/mL，或約0.5 mg/mL至約25 mg/mL，或者約2 mg/mL至約10 mg/mL。抗原結合蛋白之水性調配物可以在pH緩衝溶液中製備，例如pH值範圍為約4.5至約6.5，或約4.8至約5.5，或者為約5.0。適於在此範圍內之pH值的緩衝劑之實例包括乙酸鹽(例如乙酸鈉)、琥珀酸鹽(諸如琥珀酸鈉)、葡糖酸鹽、組胺酸、檸檬酸鹽及其他有機酸緩衝劑。取決於例如緩衝劑及所需調配物等張性，緩衝劑濃度可以為約1 mM至約200 mM，或約10 mM至約60 mM。

【0229】 調配物中可包括張力劑，其亦可使抗原結合蛋白穩定。例示性張力劑包括多元醇，諸如甘露糖醇、蔗糖或海藻糖。較佳地，水性調配物係等張的，不過高張或低張溶液亦可為適合的。調配物中多元醇之例

示性濃度可以在約1%至約15% w/v範圍內。

【0230】 亦可將界面活性劑添加至抗原結合蛋白調配物中以減少所調配之抗原結合蛋白的聚集及/或使調配物中顆粒狀物之形成減到最少及/或減少吸附。例示性界面活性劑包括非離子型界面活性劑，諸如聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80)或泊洛沙姆(poloxamer)(例如泊洛沙姆188)。界面活性劑之例示性濃度可以在約0.001%至約0.5%，或約0.005%至約0.2%，或者約0.004%至約0.01% w/v之範圍內。

【0231】 在一個實施例中，調配物含有以上標識之試劑(亦即，抗原結合蛋白、緩衝劑、多元醇及界面活性劑)且實質上不含一或多種防腐劑，諸如苯甲醇、苯酚、間甲酚、氯丁醇及苄索氯銨。在另一實施例中，調配物中可包括例如濃度在約0.1%至約2%，或者約0.5%至約1%範圍內的防腐劑。調配物中可包括一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑，諸如REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES，第18版，(A.R. Genrmo編)，1990, Mack Publishing Company中所描述者，只要其不會不利地影響所需調配物特徵即可。

【0232】 抗原結合蛋白之治療性調配物係藉由將具有所需純度之抗原結合蛋白與可選的生理學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑(REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES，第18版，(A.R. Genrmo編)，1990, Mack Publishing Company)混合來製備，以凍乾調配物或水溶液形式儲存。可接受的載劑、賦形劑或穩定劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒，並且包括緩衝劑(諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸)；抗氧化劑(例如抗壞血酸及甲硫胺酸)；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苯甲基氯化銨；氯化六羥季銨(hexamethonium chloride)；氯化苯甲烴銨

(benzalkonium chloride)；苄索氯銨；苯酚；丁醇或苯甲醇)；對羥基苯甲酸烷酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯、兒茶酚、間苯二酚、環己醇、3-戊醇及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質(諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白)；親水性聚合物(諸如聚乙烯吡咯啶酮)；胺基酸(例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸)；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽平衡離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型界面活性劑，諸如聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80)或泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)；或聚乙二醇(PEG)。

【0233】 在一個實施例中，所要求之發明的適合調配物含有等張緩衝劑諸如磷酸鹽、乙酸鹽或TRIS緩衝劑與張力劑諸如多元醇、山梨糖醇、蔗糖或氯化鈉之組合，其調節張力且穩定。此類張力劑的一個實例係5%山梨糖醇或蔗糖。此外，調配物可以視情況包括0.01%至0.02% wt/vol之界面活性劑，例如以防止聚集或改善穩定性。調配物之pH值可以在4.5至6.5或4.5至5.5範圍內。有關抗原結合蛋白之醫藥調配物的其他例示性描述可以見於美國專利公開案第2003/0113316號及美國專利第6,171,586號中，各案以全文引用之方式併入本文中。

【0234】 亦涵蓋抗原結合蛋白之懸浮液及晶體形式。製備懸浮液及晶體形式的方法係熟習此項技術者所知的。

【0235】 欲用於活體內投與之調配物必須為無菌的。本發明之組合物可以藉由習知、熟知之滅菌技術來滅菌。舉例而言，滅菌易於藉由濾過無菌過濾膜實現。所得溶液可包裝待用或在無菌條件下過濾並凍乾，凍乾

製劑將在投與之前與無菌溶液組合。

【0236】 通常採用冷凍乾燥方法使多肽穩定較長儲存期，特別是當該多肽在液體組合物中相對不穩定時。凍乾循環通常由三個步驟構成：冷凍、一次乾燥及二次乾燥(參見Williams及Polli, Journal of Parenteral Science and Technology，第38卷，第2期，第48-59頁, 1984)。在冷凍步驟中，將溶液冷卻直至其充分冷凍。在此階段，溶液中的整體水形成冰。冰在一次乾燥階段昇華，該一次乾燥階段係藉由使用真空將腔室壓力降低至小於冰之蒸氣壓來進行。最後，在二次乾燥階段，在降低之腔室壓力及升高之貨架溫度下，吸收或結合之水經移除。該製程產生稱為凍乾餅之物質。之後，該餅可以在使用前復原。

【0237】 有關凍乾物質之標準復原實踐係加回一定體積純水(典型地等於在凍乾期間移除之體積)，不過在製備供非經腸投與之醫藥劑時，有時會使用抗細菌劑之稀溶液(參見Chen, Drug Development and Industrial Pharmacy，第18卷：1311-1354, 1992)。

【0238】 已注意到，在一些情況下，賦形劑充當冷凍乾燥之產物的穩定劑(參見Carpenter等人，第74卷：225-239, 1991)。舉例而言，已知之賦形劑包括多元醇(包括甘露糖醇、山梨糖醇及甘油)、糖(包括葡萄糖及蔗糖)及胺基酸(包括丙胺酸、甘胺酸及麩胺酸)。

【0239】 此外，通常亦使用多元醇及糖保護多肽免受冷凍及乾燥誘導之損害且增強在以乾燥狀態儲存期間之穩定性。一般而言，糖，尤其雙醣在冷凍乾燥製程中及儲存期間有效。另據報導，其他類別之分子，包括單醣及雙醣以及諸如PVP之類聚合物可作為凍乾產物之穩定劑。

【0240】 對於注射，醫藥調配物及/或藥劑可以為適於用如上文所描

述之適當溶液復原的粉末。該等粉末之實例包括但不限於，冷凍乾燥、旋轉乾燥或噴霧乾燥之粉末、無定形粉末、顆粒、沈澱物或顆粒狀物。對於注射，該等調配物可以視情況含有穩定劑、pH調節劑、界面活性劑、生物利用率調節劑及其組合。

【0241】 可以製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有抗原結合蛋白的由固體疏水聚合物構成之半滲透性基質，該等基質呈成形物品，例如薄膜或微囊形式。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)或聚(乙烯醇))、聚丙交酯(美國專利第3,773,919號)、L-麩胺酸與L-麩胺酸γ乙酯之共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物諸如Lupron Depot™ (由乳酸-乙醇酸共聚物與乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)構成之可注射微球體))及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。聚合物，諸如乙烯-乙酸乙烯酯及乳酸-乙醇酸能夠在100天內釋放分子，而某些水凝膠在更短時間段內釋放蛋白質。當囊封之多肽在體內保持較長時間時，其可能由於在37℃下暴露於水分而變性或聚集，由此導致生物活性喪失及可能的免疫原性變化。取決於所涉及的機制，可以設計合理的策略實現穩定。舉例來說，若發現聚集機制係經由硫醇-二硫化物交換而形成分子間S--S鍵，則可以藉由修飾硫氫基殘基、自酸性溶液凍乾、控制水分含量、使用適當添加劑及產生特定聚合物基質組合物來實現穩定。

【0242】 本發明之調配物可以設計成短效、快速釋放、長效或持續釋放的。因此，醫藥調配物亦可調配用於控制釋放或緩慢釋放。

【0243】 具體劑量可以取決於待治療之疾病、病症或病況(例如阿茲海默氏病、多發性硬化、額顳葉癡呆或納哈氏病)；個體之年齡、體重、

一般健康狀況、性別及飲食；劑量間隔；投藥途徑；排泄速率；及藥物組合進行調整。

【0244】 本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白可以藉由任何適合方式，包括非經腸、皮下、腹膜內、肺內、鞘內、腦內、腦室內及鼻內，以及必要時用於局部治療、病灶內投藥進行投與。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、腹膜內、肌肉內、皮內或皮下投藥。此外，抗原結合蛋白宜藉由脈衝輸注，尤其以遞減劑量之抗原結合蛋白投與。部分取決於投藥係短期抑或長期的，較佳藉由注射，最佳藉由靜脈內或皮下注射給藥。涵蓋其他投藥方法，包括表面，尤其經皮、經黏膜、直腸、經口或例如經由置放於希望部位附近之導管局部投藥。在某些實施例中，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白係於生理溶液中以範圍介於0.01 mg/kg至100 mg/kg之間之劑量且以範圍自每天至每週乃至每月(例如每天、隔天、每三天或每週2、3、4、5或6次)之頻率，較佳以範圍自0.1至45 mg/kg、0.1至15 mg/kg或0.1至10 mg/kg之劑量且以每週一次、每兩週一次或每月一次之頻率經靜脈內或皮下投與。

【0245】 本文所述之TREM2促效劑抗原結合蛋白(例如抗TREM2促效劑單株抗體及其結合片段)可用於預防、治療或改善有需要之患者的與TREM2缺乏或TREM2生物功能喪失有關的病況。如本文所使用，術語「治療(treating/treatment)」係所進行的旨在預防病症之發展或改變病症之病理學的干預。因此，「治療」係指治療性治療及預防性或防治性措施。需要治療之患者包括已確診患有或罹患該病症或病況之患者，以及擬預防該病症或病況之患者，諸如基於例如遺傳標記物，由發展該病症或病況之風險的患者。「治療」包括成功改善損傷、病變或病況之任何指標，

包括任何客觀或主觀參數，諸如症狀之消除、緩解、減輕，或使患者更能忍受損傷、病變或病況；減慢退化或惡化之速率；使退化終點不會造成虛弱；或改善患者之身體或心理健康。症狀之治療或改善可以基於客觀或主觀參數，包括體檢結果、患者之自陳、認知測試、運動功能測試、神經精神檢查及/或精神評價。

【0246】TREM2生物活性涉及各種生理學過程，包括骨髓細胞過程，諸如吞噬作用、增殖、存活及炎性細胞介素產生之調控；破骨細胞形成；破骨細胞分化；自體免疫之負調控；炎性反應；骨重塑及修復；骨再吸收；組織修復；微膠質細胞增生；及腦穩態平衡。參見例如，Colonna, Nature Reviews Immunology，第3卷：445-453, 2003；Paradowska-Gorycka等人，Human Immunology，第74卷：730-737, 2013；及Ulrich及Holtzman, ACS Chem. Neurosci.，第7卷：420-427, 2016。TREM2功能之喪失或TREM2缺乏與若干病症及疾病關聯，包括脂膜樣多囊性骨發育不良伴硬化性白質腦病(polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy，PLOSL；亦稱為納哈氏病)、阿茲海默氏病、額顳葉癡呆、多發性硬化、普里昂疾病、中風、骨質疏鬆症及骨骼石化症。參見例如，Jonsson等人，New England Journal of Medicine，第368卷：107-116, 2013；Guerreiro等人，*New England Journal of Medicine，第*368卷：117-127, 2013；Paradowska-Gorycka等人，Human Immunology，第74卷：730-737, 2013；以及Ulrich及Holtzman, ACS Chem. Neurosci.，第7卷：420-427, 2016。因此，本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白可以投與患者以預防、改善或治療該等疾病或病症，或與TREM2缺乏或TREM2生物功能或活性喪失有關之其他

病症中之任一種。在某些實施例中，本發明提供用於預防、治療或改善有需要之患者的與TREM2缺乏或TREM2功能喪失有關之病症的方法，該等方法包括向患者投與有效量的本文所描述之TREM2促效劑抗原結合蛋白。在某些實施例中，TREM2促效劑抗原結合蛋白係抗TREM2促效劑單株抗體或其結合片段。術語「患者」包括人類患者且與術語「個體」可互換使用。

【0247】「有效量」一般係足以降低症狀之嚴重程度及/或頻率，消除症狀及/或潛在病因，預防症狀及/或其潛在病因之發生，及/或改善或治癒由特定病症引起或與之相關之損傷的量。在一些實施例中，有效量係治療有效量或預防有效量。「治療有效量」係足以治療疾病症態或症狀，尤其與疾病症態有關之狀態或症狀，或以其他方式預防、阻滯、延遲或逆轉疾病症態或以任何方式(亦即，提供「治療功效」之方式)與該疾病相關的任何其他不希望症狀之進展的量。「預防有效量」係當投與個體時將具有長期預防作用，例如預防或延遲病症之發作(或再發生)，或降低病症發作(或再發生)之可能性的抗原結合蛋白之量。投與一次劑量未必會出現完全治療或預防作用，且可能僅在投與一系列劑量之後才發生。因此，治療或預防有效量可以一或多次投藥進行投與。

【0248】可以根據本發明之方法預防、治療或改善的與TREM2缺乏或TREM2功能喪失有關之病況或病症包括但不限於，納哈氏病、阿茲海默氏病、額顳葉癡呆、多發性硬化、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、肌萎縮性側索硬化、帕金森氏病、創傷性腦損傷、脊髓損傷、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、普里昂疾病、中風、骨質疏鬆症、骨骼石化症及骨硬化。在某些實施例中，擬根據本發明之方法預防、

治療或改善之病況或病症係阿茲海默氏病、納哈氏病、額顳葉癡呆、多發性硬化、普里昂疾病或中風。

【0249】在一個實施例中，本發明提供一種用於預防、治療或改善有需要之患者的阿茲海默氏病的方法，其包括向患者投與有效量的本文所述之TREM2促效劑抗原結合蛋白。在某些實施例中，投與患者的TREM2促效劑抗原結合蛋白係抗TREM2促效劑單株抗體，諸如可變區及CDR序列如表1A、1B、2A、2B、3A及3B中所陳述之抗體。在一些實施例中，擬投與TREM2促效劑抗原結合蛋白的患者係有發展阿茲海默氏病風險之患者。舉例而言，在一個實施例中，確定患者具有至少一個在*TREM2*基因中含rs75932628-T突變之等位基因，例如患者在rs75932628處具有CT基因型。在相關實施例中，有發展阿茲海默氏病風險之患者係確定帶有TREM2變異體等位基因之患者，該等位基因編碼組胺酸替代SEQ ID NO: 1中47位處之精胺酸。在其他實施例中，確定患者具有至少一個在*TREM2*基因中含rs143332484-T突變之等位基因，例如患者在rs143332484處具有CT基因型。在相關實施例中，有發展阿茲海默氏病風險之患者係確定帶有TREM2變異體等位基因之患者，該等位基因編碼組胺酸替代SEQ ID NO: 1中62位處之精胺酸。在一些實施例中，確定有發展阿茲海默氏病風險之患者具有至少一個在*TREM1*基因中含rs6910730-G突變之等位基因、至少一個在*TREM2*基因之上游含有rs7759295-C突變之等位基因及/或至少一個*APOE*基因之ε4等位基因。

【0250】在另一實施例中，本發明提供一種用於預防、治療或改善有需要之患者的額顳葉癡呆或納哈氏病的方法，其包括向患者投與有效量的本文所述之TREM2促效劑抗原結合蛋白。在某些實施例中，投與患者

的TREM2促效劑抗原結合蛋白係抗TREM2促效劑單株抗體，諸如可變區及CDR序列如表1A、1B、2A、2B、3A及3B中所陳述之抗體。在一些實施例中，擬投與TREM2促效劑抗原結合蛋白的患者係有發展額顳葉癡呆或納哈氏病風險之患者。舉例而言，在一個實施例中，確定患者具有至少一個在*TREM2*基因中含rs104894002-A突變之等位基因，例如患者在rs104894002處具有GA或AA基因型。在相關實施例中，有發展額顳葉癡呆或納哈氏病風險之患者係確定帶有TREM2變異體等位基因之患者，該等位基因由於終止密碼子替代SEQ ID NO: 1中33位之麩醯胺酸的取代而編碼截短之TREM2蛋白。在另一實施例中，確定患者具有至少一個在*TREM2*基因中含rs201258663-A突變之等位基因，例如患者在rs201258663處具有GA或AA基因型。在相關實施例中，有發展額顳葉癡呆或納哈氏病風險之患者係確定帶有TREM2變異體等位基因之患者，該等位基因編碼甲硫胺酸替代SEQ ID NO: 1中66位處之蘇胺酸。在一些實施例中，有發展額顳葉癡呆或納哈氏病風險之患者係確定帶有TREM2變異體等位基因之患者，該等位基因編碼半胱胺酸替代SEQ ID NO: 1中38位處之酪胺酸。

【0251】在又一實施例中，本發明提供一種用於預防、治療或改善有需要之患者的多發性硬化的方法，其包括向患者投與有效量的本文所述之TREM2促效劑抗原結合蛋白。在某些實施例中，投與患者的TREM2促效劑抗原結合蛋白係抗TREM2促效劑單株抗體，諸如可變區及CDR序列如表1A、1B、2A、2B、3A及3B中所陳述之抗體。在一些實施例中，擬投與TREM2促效劑抗原結合蛋白的患者係有發展多發性硬化風險之患者。

【0252】 如實例9及10中所描述，如藉由pSyk含量增加所量測，能夠活化TREM2/DAP12信號傳導之促效劑抗TREM2抗體矯正由TREM2突變引起之功能損失導致的巨噬細胞及微膠質細胞存活缺陷且恢復TREM2缺陷型巨噬細胞之CCL2分泌。該等結果指示，用促效劑抗TREM2抗體活化TREM2/DAP12信號傳導可以增強巨噬細胞/微膠質細胞功能，而巨噬細胞/微膠質細胞功能增強又可以治療與巨噬細胞/微膠質細胞功能不足相關之病況。因此，在某些實施例中，本發明包括一種增加有需要之患者中骨髓細胞，諸如微膠質細胞、巨噬細胞或樹突狀細胞之存活或增殖的方法，其包括向患者投與有效量的本文所述之TREM2促效劑抗原結合蛋白。在某些實施例中，投與患者的TREM2促效劑抗原結合蛋白係抗TREM2促效劑單株抗體，諸如可變區及CDR序列如表1A、1B、2A、2B、3A及3B中所陳述之抗體。在一些實施例中，需要治療之患者有患神經退化性病症之風險、罹患神經退化性病症或已診斷患有神經退化性病症。在一個實施例中，該神經退化性病症係阿茲海默氏病。在一些實施例中，需要治療之患者有患自體免疫病症之風險、罹患自體免疫病症或已診斷患有自體免疫病症。在一個實施例中，該自體免疫病症係多發性硬化。

【0253】 本發明之TREM2促效劑抗原結合蛋白亦可用於偵測生物樣品中之人類TREM2及鑑別表現人類TREM2之細胞或組織。舉例而言，抗原結合蛋白可以用於診斷分析，例如免疫分析中以偵測及/或定量組織或細胞(巨噬細胞或微膠質細胞)中表現之TREM2或體液，諸如腦脊髓液、血液、血清或血漿中可溶形式TREM2之存在。此外，本文所述之TREM2促效劑抗原結合蛋白可以用於活化骨髓細胞中之TREM2/DAP12信號傳導，由此調節該等細胞之生物活性。此類生物活性包括細胞介素釋放、吞

噬作用及微膠質細胞增殖。

【0254】 本文所述之TREM2促效劑抗原結合蛋白可以用於診斷目的以偵測、診斷或監測與TREM2功能障礙有關之病況，諸如神經退化性疾病(例如阿茲海默氏病、帕金森氏病)、中樞神經系統損傷(創傷性腦損傷、脊髓損傷、中風)、自體免疫疾病(多發性硬化、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡)、額顳葉癡呆、納哈氏病及骨病症(例如骨質疏鬆症、骨骼石化症、骨硬化)。舉例而言，在多發性硬化患者中觀察到腦脊髓液中可溶形式之TREM2含量升高(Piccio等人，Brain，第131卷：3081-3091, 2008)。亦提供使用熟習此項技術者已知的經典免疫組織化學方法偵測樣品中TREM2存在之方法(例如Tijssen, 1993, Practice and Theory of Enzyme Immunoassays，第15卷(R.H. Burdon及P.H. van Knippenberg編，Elsevier, Amsterdam)；Zola, 1987, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques，第147-158頁(CRC Press, Inc.)；Jalkanen等人，1985, J. Cell. Biol. 101:976-985；Jalkanen等人，1987, J. Cell Biol. 105:3087-3096)。可用於偵測TREM2存在之方法的實例包括使用本文所述之抗原結合蛋白進行的免疫分析，諸如酶聯免疫吸附劑分析(ELISA)及放射免疫分析(RIA)。TREM2之偵測可以在活體內或活體外進行。

【0255】 對於診斷應用，抗原結合蛋白可以用可偵測標記基團標記。適合標記基團包括但不限於以下：放射性同位素或放射性核種(例如^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I)、螢光基團(例如FITC、若丹明(rhodamine)、鑭系元素磷光體)、酶基團(例如辣根過氧化酶、β-半乳糖苷酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)、化學發光基團、生物素基團，或由第二報導子識別之預定多肽抗原決定基(例如白胺酸拉鏈對序

列、二次抗體之結合位點、金屬結合結構域、抗原決定基標籤)。在一些實施例中，標記基團經由各種長度之間隔子臂偶合至抗原結合蛋白以減小潛在空間位阻。用於標記多肽之各種方法係此項技術中已知的且均可以使用。

【0256】 在另一實施例中，本文所述之抗原結合蛋白可以用於鑑別表現TREM2之一或多個細胞。在一個特定實施例中，抗原結合蛋白用標記基團標記且偵測標記之抗原結合蛋白與TREM2之結合。抗原結合蛋白亦可用於生物樣品之免疫沈澱分析。在另一具體實施例中，在活體內偵測結合蛋白與TREM2之結合。在另一具體實施例中，使用此項技術中已知之技術分離及量測該抗原結合蛋白。參見例如，Harlow及Lane, 1988, Antibodies: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor (1991版及定期補充版)；John E. Coligan編，1993, Current Protocols In Immunology New York: John Wiley & Sons。

【0257】 提供以下實例，包括進行之實驗及得到的結果，僅出於說明之目的且不應解釋為限制所附申請專利範圍之範疇。

實例

實例1. 產生人類抗TREM2抗體

免疫接種

【0258】 藉由對XenoMouse®轉殖基因小鼠進行免疫接種來產生針對人類TREM2之完全人類抗體。該等轉殖基因小鼠攜帶人類免疫球蛋白轉殖基因，由此允許在免疫接種後產生抗原特異性完全人類抗體。參見例如，美國專利第6,114,598號、第6,162,963號、第6,833,268號、第7,049,426號、第7,064,244號；Green等人，1994, *Nature Genetics* 7:13-

21；Mendez等人，1997, *Nature Genetics* 15:146-156；Green及Jakobovitis, 1998, *J. Ex. Med*, 188:483-495；Green, 1999, Journal of Immunological Methods 231:11-23；Kellerman及Green, *Current Opinion in Biotechnology* 13, 593-597, 2002，全部以全文引用之方式併入本文中。來自XMG2-K、XMG2-KL、XMG4-K及XMG4-KL XenoMouse®品系之動物用於免疫接種。XenoMouse®品系XMG2-K及XMG2-KL之小鼠產生具有κ輕鏈(XMG2-K)或同時具有κ及λ輕鏈(XMG2-KL)之完全人類IgG2抗體。XenoMouse®品系XMG4-K及XMG4-KL之小鼠產生具有κ輕鏈(XMG4-K)或同時具有κ及λ輕鏈(XMG4-KL)之完全人類IgG4抗體。

【0259】使用多種免疫原及免疫接種途徑在XenoMouse®品系中產生針對人類TREM2之免疫反應。對於可溶性重組蛋白質免疫接種，用可溶性TREM2蛋白對小鼠進行免疫接種，該蛋白質係包含人類TREM2之細胞外區域(ECD) (胺基酸1-174；SEQ ID NO: 2)經由Gly-Ser-Ser連接子與人類IgG1 Fc區之N末端融合的融合蛋白。使用皮下注射，用可溶性TREM2蛋白與CpG寡脫氧核苷酸(CpG-ODN)或CpG-ODN及聚肌苷酸:聚胞苷酸(Poly I:C)及QS-21佐劑之混合物對動物進行免疫接種8-12次，歷時4-8週。初次追加劑含有10 μg蛋白質，而隨後的追加劑含有5 μg蛋白質。

【0260】藉由用小鼠GM-CSF、CpG-ODN及編碼野生型人類TREM2(SEQ ID NO: 1)及野生型人類DAP12 (SEQ ID NO: 3)之表現載體包覆金珠粒(BioRad, Hercules, California)，產生用於基因免疫接種之免疫原。使用Helios基因槍系統，根據製造商之說明書(BioRad, Hercules,

California)，將基因免疫原遞送至剃毛小鼠腹部之上皮中。用基因免疫原對小鼠進行免疫接種12-16次，歷時6-8週。

【0261】 藉由在Accuri或FacsCalibur (BD Biosciences)流式細胞儀上進行活細胞FACS分析或藉由TREM2特異性ELISA監測人類TREM2特異性血清力價。將四份獨立收集物中針對人類TREM2具有最高血清天然力價之動物處死並用於產生融合瘤。下表7提供有關各收集物組之說明。

表7. TREM2免疫接種組

組	免疫原	佐劑	XenoMouse® 品系	收集物
收集物1	人類TREM2可溶性蛋白	CpG	G2K	3隻小鼠
			G2KL	3隻小鼠
收集物3	人類TREM2可溶性蛋白	CpG + Poly I:C + QS-21	G2K	6隻小鼠
			G2KL	4隻小鼠
收集物4	pTT5載體/人類TREM2 + pTT5載體/人類DAP12	CpG + mGM-CSF	G2K	10隻小鼠
			G2KL	4隻小鼠
收集物5	pTT5載體/人類TREM2 + pTT5載體/人類DAP12	CpG + mGM-CSF	G4K	4隻小鼠
			G4KL	4隻小鼠

單株抗體之製備

【0262】 鑑別展現出適合抗原特異性血清力價的動物並自脾及/或引流淋巴結獲得淋巴細胞。藉由在適合培養基(例如杜貝卡氏改良型伊格氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium，DMEM)；Invitrogen, Carlsbad, CA)中研磨，將彙集的淋巴細胞(來自各收集物)自淋巴組織解離。使用標準方法選擇及/或擴增B細胞，並使用習知技術將其與適合的融

合搭配物(例如非分泌型骨髓瘤P3X63Ag8.653細胞)融合。

【0263】 對於收集物1，將來自所選免疫組織收集物的融合之融合瘤池作為多集落孔塗盤，耗盡以產生條件培養基，且接著針對與可溶性人類TREM2蛋白(以上描述之融合蛋白)之結合進行篩選。彙集來自此塗盤之匹配且接著進行集落FACS分選以獲得每孔一個活細胞。對於收集物3、4及5，使用來自所選免疫組織的融合之融合瘤池作為基於FACS富集材料之來源。具體言之，將融合瘤細胞解凍並在DMEM選擇培養基中培養3-4天。在整體分選前一天，將培養基更換成BDQY融合瘤培養基。在10 mL無菌FACS緩衝液中洗滌細胞且接著將其與1 mL反應體積濃度為2至5 μg/mL之生物素化可溶性TREM2蛋白一起在4℃下培育1小時。對於用可溶性TREM2蛋白免疫接種之收集物3組，此步驟係在100 μg/mL多株人類IgG (Jackson ImmunoResearch)存在下進行以阻斷Fc區之任何結合物。對於收集物4及5，省略多株人類IgG阻斷步驟，因為該等收集物係來自經遺傳性免疫接種之動物。

【0264】 在10 mL FACS緩衝液中進行一次稀釋洗滌之後，向細胞中添加含有 Alexa Fluor 488偶聯之山羊抗人類IgG (Jackson Immunoresearch) 及Alexa Fluor 647偶聯之抗生蛋白鏈菌素(Jackson Immunoresearch)各5 μg/mL的1 mL抗體混合液。接著在4℃下培育細胞30分鐘。培育後，在10 mL FACS緩衝液中洗滌細胞，將其再懸浮於2 mL含有5 μL 7-AAD (BD Pharmingen, 目錄號：559925)之BDQY融合瘤培養基中，接著使其通過40微米細胞濾網以移除任何團塊。在BD FACSAria上，藉由選通對Alexa Fluor 488及Alexa Fluor 647螢光信號呈雙陽性的活細胞群來對細胞進行整體分選。

【0265】 將分選之細胞轉移至24孔組織培養盤中並培養數天，隨後對其計數，並使用上述方法再次染色以檢查抗原特異性細胞之富集情況。接著，將該等細胞單細胞分選至含有BDQY融合瘤培養基之384孔微量滴定盤中並培養長達2週，隨後收集上清液進行篩選。

實例2. 選擇TREM2特異性結合抗體

【0266】 針對與人類TREM2之結合、人類TREM2之促效劑活性及與其他TREM蛋白之交叉反應性篩選由實例1中所述之融合瘤產生之抗體。該等篩選之方法及結果描述於下。

一次TREM2結合篩選

【0267】 利用ELISA測試耗盡之融合瘤上清液與人類TREM2之結合。簡言之，藉由將384孔Corning分析盤3702與在1X PBS中10 μg/mL之中性抗生物素蛋白(Thermo 3100B) (每孔40 μL)一起在4℃下培育隔夜來產生中性抗生物素蛋白盤。使用Biotek盤洗滌器，用1X PBS洗滌各盤且接著在室溫(RT)下用1%牛奶/1X PBS (每孔90 μL)阻斷30分鐘。接著，再次使用該盤洗滌器，用1X PBS洗滌各盤。捕捉樣品係生物素化之可溶性人類TREM2蛋白(TREM2 ECD-huIgG1 Fc融合蛋白)並以於1%牛奶/1X PBS中0.5 μg/mL添加，體積為每孔40μL。接著在室溫下培育各盤1小時以將TREM2蛋白固定於各盤的孔中。培育後，再次使用該盤洗滌器，用1X PBS洗滌各盤。向各盤之孔中添加10 μL待測試之各融合瘤上清液及40 μL 1%牛奶/1X PBS (1:5稀釋)並在室溫下培育1小時。再次使用該盤洗滌器，用1X PBS洗滌各盤。向各盤(每孔40 μl)中添加一起在1%牛奶/1X PBS中1:2000稀釋的山羊抗人類κ-HRP (Southern Biotech, 2060-05)及山羊抗人類λ-HRP (Southern Biotech, 2070-05)或在1%牛奶/1X PBS中

1:4000稀釋的山羊抗人類IgG Fc POD並在室溫下培育各盤1小時。使用盤洗滌器，用1X PBS洗滌各盤後，向各盤中添加每孔40 μL TMB受質(Neogen，批號150114)並在室溫下培育各盤30分鐘。在培育期後，用1 N鹽酸(每孔40 μL)淬滅反應。用盤讀取器獲得在450 nm下之OD讀數。

【0268】 一次ELISA篩選自四個獨立的收集物組中鑑別出2,523種對TREM2結合呈陽性的抗體。將該等鑑別之抗體用於功能分析篩選中。

TREM2功能分析篩選

【0269】 在基於細胞之磷酸化Syk (pSyk)信號傳導分析中，評價在ELISA分析中測試的對TREM2結合呈陽性的抗體針對人類TREM2之促效劑活性。跨膜糖蛋白人類TREM2與接頭蛋白DAP12偶合以經由募集酪胺酸激酶ζ鏈相關蛋白70 (ZAP70)及脾酪胺酸激酶(Syk)進行信號傳導並發揮作用(Colonna, Nature Reviews Immunology，第3卷：445-453, 2003)。Syk之磷酸化形式指示TREM2/DAP12信號傳導之活化。因此，開發出基於細胞之AlphaLISA (Perkins Elmer)分析來偵測響應於TREM2/DAP12調節的Syk磷酸化形式。該分析採用兔抗pSyk抗體、生物素化小鼠抗完全Syk抗體、受體珠粒與抗兔IgG抗體之偶聯物及塗覆抗生蛋白鏈菌素之供體珠粒。細胞溶解產物中存在的磷酸化形式之Syk經兔抗pSyk抗體及小鼠抗完全Syk抗體結合。受體珠粒與抗兔IgG抗體之偶聯物結合至兔抗pSyk抗體且塗覆抗生蛋白鏈菌素之供體珠粒結合至生物素化小鼠抗完全Syk抗體。在680 nm波長下激發供體珠粒引起單線態氧之釋放，而單線態氧之釋放又在受體珠粒中產生放大之螢光信號，由此在615 nm下產生發射。若供體珠粒及受體珠粒彼此不緊密鄰近(亦即，受體珠粒未募集至複合物，因為Syk未磷酸化且因此未經兔抗pSyk抗體結合)，則不會偵測到在

615 nm下之發射。因此，在615 nm下發射的光量與細胞溶解產物中存在的磷酸化Syk的量成比例，而磷酸化Syk的量又指示抗TREM2抗體對TREM2/DAP12信號傳導之活化。

【0270】將穩定表現人類TREM2和人類DAP12之HEK293T細胞(G13細胞株)以每孔40,000個細胞(於90或80 μL中)塗鋪於組織培養物處理之半面96孔盤或以每孔50,000個細胞(於200 μL中)塗鋪於聚D-離胺酸塗覆之盤中的生長培養基中。在37℃及5% CO_2下培育細胞隔夜。添加單一濃度(對於初始單點篩選)或一系列濃度(對於效力測試)的抗人類TREM2抗體。在室溫下培育細胞及抗體30至40分鐘之後，完全移除培養基。在冰上，用20 μL (對於40,000個細胞)或25 μL (對於50,000個細胞)的含有蛋白酶/磷酸酶抑制劑之溶解緩衝液溶解細胞，歷時45至60分鐘。將細胞溶解產物(5 μL)轉移至含有兔抗pSyk抗體(最終濃度：1 nM)、生物素化小鼠抗Syk抗體(最終濃度：1 nM)及受體珠粒與抗兔IgG抗體之偶聯物(最終濃度：10 μg/mL)之15 μL混合物的384孔白色分析盤之適當孔中。接著在冰上培育分析盤2小時。隨後，向各孔中添加塗有抗生蛋白鏈菌素(5 μL)之供體珠粒(最終濃度：40 μg/mL)並在室溫下於暗處培育分析盤1小時。利用EnVision多標記讀取器量測AlphaLISA信號(計數)。抗體促效劑活性報導為相對於對照之倍數(S/B)：S/B=樣品pSyk信號(計數)/基礎pSyk信號(同型對照pSyk信號計數)。

【0271】在pSyk分析中先測試單一濃度的對TREM2結合測試呈陽性之來自融合瘤上清液之抗體。對於此單點篩選，基於體積(對於收集物1為10 μL，1:10稀釋)或濃度(20 μL預先針對10 μg/mL收集物3、4及5正規化的ESN，1:5稀釋)，向細胞中添加含有抗huTREM2抗體的耗盡之融合

瘤上清液(ESN)。在來自四組獨立收集物的對TREM2結合呈陽性之2,523種抗體中，有140種抗體在單一濃度下在pSyk分析中展現活性。將該等抗體用於效力篩選。

【0272】 最初針對未純化、經定量之集落融合瘤源性抗TREM2抗體且隨後針對經純化之融合瘤源性及/或重組單株抗體進行效力篩選。對於收集物1，自100 μg/mL至0.005 μg/mL對於抗TREM2抗體進行3倍連續滴定，並向細胞中添加10 μL各稀釋液(最終抗體濃度自10 μg/mL至0.0005 μg/mL、66.67 nM至0.003 nM)。對於收集物3、4及5之效力篩選，將培養基自細胞完全移除。在生長培養基中自2 μg/mL至0.003 μg/mL，3倍連續滴定抗TREM2抗體並向細胞中添加50 μL各稀釋液(最終抗體濃度自13.33 nM至0.02 nM)。利用6.07版GraphPad Prism之四參數邏輯斯蒂擬合模型(four-parameter logistic fit model)，由10點劑量-反應曲線測定各抗TREM2抗體之EC50值。

【0273】 在篩選效力之140種抗體中，選出93種抗體用於進一步篩選及表徵。圖1A顯示來自收集物1之前幾種促效劑抗TREM2抗體的劑量-反應曲線，而圖1B顯示來自收集物3、4及5的前幾種促效劑抗TREM2抗體的劑量-反應曲線。來自全部四種收集物之前18種抗體的EC50值提供於下表8中。自較低之奈莫耳濃度或亞奈莫耳濃度EC50值顯而易見，大部分抗TREM2抗體係有效的TREM2/DAP12信號傳導促效劑。相較於在本分析中EC50值係0.50 nM且Emax係13.8的可商購之大鼠抗人類/小鼠TREM2抗體(mAb17291；大鼠IgG2b純系#237920, R&D Systems)，若干抗體更有效且產生較高水準的TREM2/DAP12信號傳導最大活化。重要的是，在不存在交聯劑(例如蛋白質G、蛋白質A或抗人類二次抗體)或抗體固定(例

如盤結合之抗體)之情況下觀察到抗TREM2抗體之促效劑活性，表明該等抗體可以有效接合並活化呈可溶性單體形式的人類TREM2。對於許多促效劑抗體而言，需要其Fc區交聯來群集該等抗體，從而有效活化靶受體。參見例如，Natoni等人，British Journal of Haematology，第139卷：568–577, 2007；Vonderheide及Glennie, Clin. Cancer Res.，第19卷：1035-1043, 2013。已觀察到實現對其他TREM2抗體之促效劑活性亦存在此類交聯需求。參見例如美國專利第8,981,061號及WO 2016/023019。本文所述之TREM2抗體相對於該等其他TREM2抗體之優勢在於，其係不依賴於交聯之人類TREM2促效劑(例如其不需要經由其Fc結構域交聯或寡聚化來實現促效劑活性)。

TREM2抗體之選擇性及交叉反應性

【0274】 進一步評價在效力篩選中展示促效劑活性的抗TREM2抗體與小鼠及食蟹獼猴TREM2之交叉反應性以及與人類TREM1蛋白之交叉反應性。對於物種交叉反應性篩選，用包含小鼠TREM2及小鼠DAP12 cDNA或食蟹獼猴TREM2及食蟹獼猴DAP12 cDNA之表現載體、Gibco™ Opti-MEM® 培養基(Gibco, 目錄號31985088)及293Fectin™試劑(Invitrogen, 目錄號12347019)，遵循製造商陳述之方案轉染HEK293細胞。使用穩定表現人類TREM1/DAP12之細胞株評估TREM1交叉反應性。藉由將融合瘤上清液放於各轉染細胞上培育1小時，隨後進行洗滌步驟，來篩選該等上清液中中結合至人類TREM1、小鼠TREM2或食蟹獼猴TREM2之單株抗體的存在。接著，將細胞與偶聯至Alexa Fluor 647 (Jackson Immunochemicals 109-605-098)之山羊抗人類Fc抗體一起培育15分鐘。使用帶Intellicyt自動取樣器之Accuri FACS機器，藉由FACS偵

測結合。在FACS分析中包括不相關同型對照抗體。資料報導為相對於不相關對照抗體結合之幾何平均值(GM)倍數。在來自交叉反應性篩選之四種收集物的93種抗體中，有50種抗體與食蟹獼猴TREM2交叉反應且有9種抗體與小鼠TREM2交叉反應。所有測試抗體均不與人類TREM1交叉反應。由來自全部四種收集物之前18種抗TREM2單株抗體的所有篩選得到之資料概述於下表8中。

表8. 來自融合瘤篩選之前幾種抗TREM2單株抗體的資料概述

抗體ID	OD 450人類TREM2 (ELISA)	同型	相對於對照組之pSyk倍數	pSyk EC50 (nM)	食蟹獼猴TREM2 GM倍數	小鼠TREM2 GM倍數	人類TREM1 GM倍數
4C5	3.62	G2	9.26	0.18	42.3	0.4	0.8
4G10	3.17	G2	11.72	0.47	96.3	4.1	1.2
5E3	3.88	G2	8.02	0.24	89.6	2.6	1.1
6E7	3.17	G2	13.69	0.29	82.7	1.2	1.2
24A10	2.75	G2	6.8	32.9	1.4	1.1	1.1
24F4	1.20	G2	5.8	2.4	34.0	10.1	1.2
24G6	2.76	G2	11.8	1.0	12.2	0.9	1.3
25F12	1.29	G2	4.2	2.6	2.2	0.8	1.2
26A10	1.16	G2	6.0	1.3	37.5	0.8	1.5
26C10	1.59	G2	4.8	2.2	46.0	0.9	1.7
26F2	1.48	G2	5.4	1.4	72.8	1.1	1.6
32E3	1.41	G2	8.2	1.2	31.0	1.0	1.1
33B12	1.34	G2	6.0	1.0	21.7	1.0	1.4
10E3	0.55	G2	12.1	0.4	82.8	1.1	1.6
12G10	3.49	G2	11.1	0.4	2.1	1.1	1.1
13E7	0.73	G2	11.4	0.4	67.5	1.1	1.4
14C12	0.71	G2	11.1	0.4	63.2	1.1	1.4
16B8	0.59	G4	ND	ND	23.3	1.1	1.1

實例3. 人類抗TREM2促效劑抗體之測序

【0275】 使用Qiagen RNeasy微型套組或Invitrogen mRNA catcher plus套組，自含有產生TREM2促效劑抗體之融合瘤細胞的孔純化出RNA(總RNA或mRNA)。使用純化之RNA，使用藉由反轉錄之cDNA合成，隨後聚合酶鏈反應(RT-PCR)擴增抗體重鏈及輕鏈可變區(V)基因。使用Qiagen一步逆轉錄酶PCR套組(Qiagen One Step Reverse Transcriptase PCR kit，Qiagen)獲得完全人類抗體γ重鏈。使用該套組，由RNA模板產生第一股cDNA，且接著使用多路複用PCR擴增γ重鏈之可變區。5' γ鏈特異性引子與抗體重鏈之信號序列黏結，而3'引子與γ恆定結構域之區域黏結。使用Qiagen一步逆轉錄酶PCR套組(Qiagen)獲得完全人類抗體κ輕鏈。使用該套組，由RNA模板產生第一股cDNA，且接著使用多路複用PCR擴增κ輕鏈之可變區。5' κ輕鏈特異性引子與抗體輕鏈之信號序列黏結，而3'引子與κ恆定結構域之區域黏結。使用Qiagen一步逆轉錄酶PCR套組(Qiagen)獲得完全人類抗體λ輕鏈。使用該套組，由RNA模板產生第一股cDNA，且接著使用多路複用PCR擴增λ輕鏈之可變區。5' λ輕鏈特異性引子與輕鏈之信號序列黏結，而3'引子與λ恆定結構域之區域黏結。

【0276】 使用核酸外切酶I及鹼性磷酸酶以酶法純化擴增之cDNA並對純化之PCR產物直接測序。由相應核酸序列，以生物資訊學方式推導胺基酸序列。對於各融合瘤樣品再完成兩個獨立的RT-PCR擴增及測序循環以便確定所觀察到的任何突變並非由PCR引起。例示性抗體之輕鏈可變區及相關CDR之胺基酸序列提供於表1A中，而抗體重鏈可變區及相關CDR的胺基酸序列提供於表1B中。表6提供編碼例示性抗體之輕鏈及重鏈可變區的核酸序列。

【0277】 接著分析所得到的各輕鏈及重鏈可變區的胺基酸序列以確

定該等抗體之生殖系序列來源並鑑別與生殖系序列之差別。各輕鏈及重鏈可變區序列與其原始生殖系序列的比較顯示於圖2A-4B中。生殖系基因之屬性緊接著各抗體純系編號指示。將對應於經測序抗體之CDR的胺基酸序列進行比對且使用該等比對，根據相似性對純系進行分組。

實例4. 促效劑抗TREM2抗體之抗原決定基分組分析

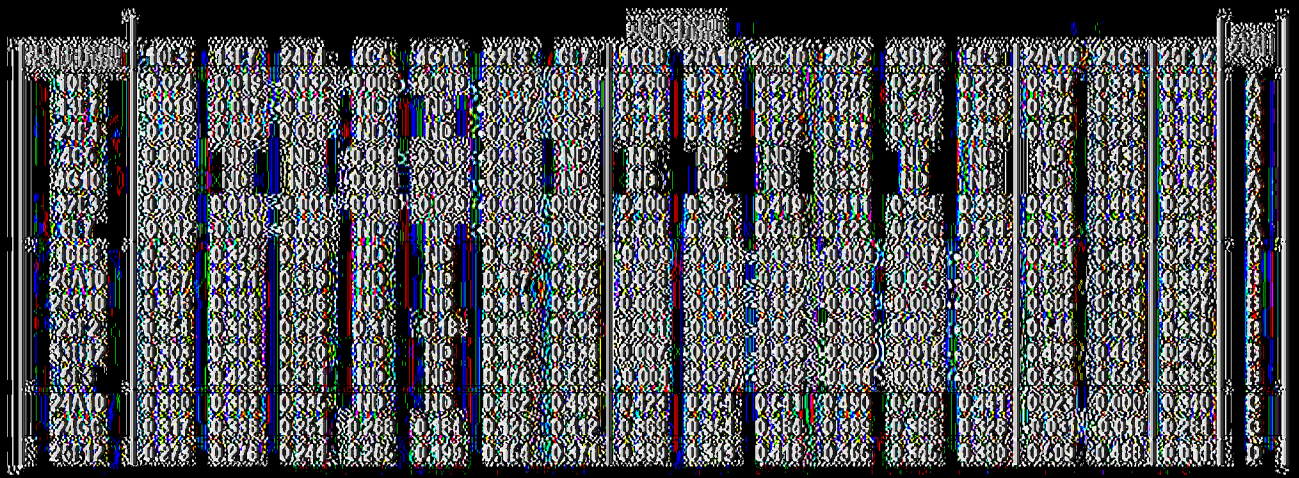
【0278】 在Octet® HTX儀器(Pall ForteBio)上使用抗人類Fc (動力學)感測器(18-5090)確定一小組促效劑抗人類TREM2抗體之抗原決定基分組。分別對由融合瘤產生之十六種不同的抗TREM2抗體進行定量並將其以5 μg/mL裝載至抗人類Fc感測器之一上，保持2分鐘(「裝載抗體」)。接著用100 μg/mL不相關人類IgG2抗體阻斷感測器5分鐘。向感測器中添加4 μg/mL重組可溶性TREM2蛋白(偶合至Flag/His標籤之人類TREM2細胞外區域(胺基酸1-174)(人類TREM2 ECD-FlagHis))，保持5分鐘以允許可溶性TREM2蛋白結合至裝載抗體。接下來，將5 μg/mL十六種不同抗TREM2抗體(「夾心抗體」)分別添加至感測器中並使其結合5分鐘。所有分析緩衝液均含有10 mM Tris (pH 7.6)、0.1 % Triton X-100、150 mM NaCl、1 mM $CaCl_2$及1 mg/mL BSA。分析係在25℃下進行。將實驗動力學結果與1:1結合模型擬合。

【0279】 若裝載抗體及夾心抗體結合至人類TREM2上之類似抗原決定基，則將夾心抗體添加至感測器中將不會引起結合事件。不過，若添加夾心抗體引起結合事件，則夾心抗體結合至人類TREM2上不同於裝載抗體之抗原決定基且該兩個抗體歸類於不同抗原決定基分組。圖5描繪由裝載有6E7抗體且暴露於作為夾心抗體之5E3抗體或6E7抗體的感測器得到的結合資料。正如預期，藉由添加可溶性人類TREM2蛋白觀察到結合增

加，指示6E7抗體特異性結合人類TREM2上之抗原決定基。當添加6E7作為夾心抗體時，由於感測器固定之6E7抗體已結合至人類TREM2上之此特定抗原決定基，故未觀察到進一步結合。不過，當添加5E3抗體作為夾心抗體時，觀察到結合增加，指示5E3抗體結合至人類TREM2上不同於6E7抗體的抗原決定基。

[0280] 有關十六種不同抗TREM2抗體之抗原決定基分組資料的概述顯示於下表9中。基於結合資料，該等抗體可以分成四個不同的抗原決定基分組。抗體10E3、13E7、24E4、4C5、4G10、32E3及6E7看來共用類似抗原決定基(分組A)，該抗原決定基不同於抗體16B8、26A10、26C10、26F2、33B12及5E3所結合之抗原決定基(分組B)。抗體24A10及24G6共用人類TREM2上之類似抗原決定基(分組C)，而抗體25F12具有與任何其他測試抗體不同之結合抗原決定基(分組D)。

表9. 抗原決定基分組分析概述



實例5. 促效劑抗TREM2抗體之結合親和力測定

[0281] 為了定量促效劑抗體對人類TREM2之結合親和力，在Octet® HTX儀器(Pall ForteBio)上使用抗人類Fc (動力學)感測器測定締合及解離速率常數以及平衡解離常數。將250 µL之10 µg/mL促效劑抗

TREM2抗體放入DMEM空白培養基(null media)中。接著，將250 uL分析緩衝液(10 mM Tris (pH 7.6)、0.1% Triton X-100、150 mM NaCl、1 mM $CaCl_2$及1 mg/mL BSA)添加至抗體溶液中達到500 µL最終體積及5 µg/mL最終抗體濃度。在200 µL分析緩衝液中預培育抗人類Fc感測器最少10分鐘。接著在10 mM甘胺酸pH 1.5中使感測器再生5秒。將測試促效劑抗TREM2抗體裝載至感測器上，保持2分鐘，並取得基線量測值，歷時2分鐘。裝載抗體之感測器結合至以100 nM起始經6點連續稀釋的重組可溶性人類TREM2蛋白(偶合至Flag/His標籤之人類TREM2細胞外區域(胺基酸1-174)(人類TREM2 ECD-FlagHis))或重組可溶性食蟹獼猴TREM2蛋白(偶合至Flag/His標籤之食蟹獼猴TREM2細胞外區域)之2倍連續稀釋液系列。使重組TREM2蛋白與裝載抗體之感測器締合，保持10分鐘，且接著量測解離，保持10分鐘。分析係在25℃下進行。將實驗動力學結果與1:1結合模型整體擬合以便測定締合及解離速率常數以及平衡解離常數。表10提供有關所選抗體對人類TREM2之結合親和力分析的結果，且表11提供有關所選抗體對食蟹獼猴TREM2之結合親和力分析的結果。

表10. 對人類TREM2之結合親和力

抗體ID	K_D (M)	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})
4C5	3.1E-09	1.6E+05	4.9E-04
4G10	3.3E-09	3.0E+05	9.8E-04
5E3	2.1E-09	2.5E+05	5.3E-04
6E7	2.6E-09	2.7E+05	6.9E-04
10E3	1.03E-08	1.77E+05	1.82E-03
13E7	1.10E-08	1.44E+05	1.58E-03
24G6	3.13E-09	2.20E+05	6.88E-04

表11. 對食蟹獼猴TREM2之結合親和力

抗體ID	K_D (M)	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})
4C5	3.6E-09	3.3E+05	1.2E-03
4G10	1.7E-09	5.6E+05	9.6E-04
5E3	1.6E-09	7.0E+05	1.1E-03
6E7	2.5E-09	4.6E+05	1.1E-03
10E3	1.13E-08	3.24E+05	3.66E-03
13E7	8.71E-09	2.72E+05	2.37E-03
24G6	1.99E-08	4.86E+05	9.65E-03

實例6. 抗TREM2抗體在THP-1細胞中之促效劑活性

【0282】評價所選抗TREM2抗體活化THP-1細胞中人類TREM2/DAP12信號傳導的能力。THP-1細胞株係人白血病單核細胞株，常用作人類單核細胞及巨噬細胞功能之活體外模型(Chanput等人，International Immunopharmacology，第23卷：37-45, 2014)。

【0283】THP-1細胞懸浮液(1×10^6個細胞/毫升)藉由在37℃/5% CO_2下於含有20 nM佛波醇12-棕櫚酸酯13-乙酸酯(PMA)之生長培養基(RPMI、10% FBS (熱滅活)、1% Glutamax、1% Hepes、1% Pen/Strep)中培育72小時來實現分化。72小時刺激後，細胞附著至組織培養物處理之培養皿的表面。用PBS輕柔地洗掉PMA，並在含有10 ng/mL IL-4之新鮮生長培養基中進行補充。在37℃/5% CO_2下繼續培育細胞72小時。第6天(細胞分化結束時)，用非酶細胞解離緩衝液或細胞剝離劑收集細胞並將其以每孔100,000個細胞塗鋪於組織培養物處理之96孔盤中的生長培養基中。在37℃/5% CO_2下培育細胞隔夜。

【0284】次日，在室溫下用抗人類TREM2抗體處理細胞10分鐘，

且隨後移除培養基。在冰上，用30 μl溶解緩衝液溶解細胞，保持45至60分鐘。將細胞溶解產物(5 μL)轉移至384孔盤上，使用實例2中所描述之AlphaLISA分析測定磷酸化Syk (pSyk)含量。利用6.07版GraphPad Prism之四參數邏輯斯蒂擬合模型，由劑量反應曲線測定各抗TREM2抗體之EC50值。

【0285】 實驗結果顯示於圖6及表12中。所有測試抗TREM2抗體在分化之THP-1細胞中以劑量依賴性方式誘導pSyk含量。所有抗TREM2抗體引起之Syk活化均高於mAB17291 (「RnD」)，即一種市售大鼠抗人類/小鼠抗體(大鼠IgG2b純系#237920, R&D Systems)，其中有十種抗體引起之最大活化係市售抗體的2倍或更高倍數。抗體10E3及13E7展現最大Emax值，該等值係市售抗體之Emax值的約4.5倍。

表12. 抗TREM2抗體對THP-1細胞中TREM2/DAP12信號傳導之活化情況

抗體ID	EC50 (nM)	Emax*
4C5	1.715	265.4
4G10	0.5791	235.7
5E3	0.5935	194.8
6E7	0.8989	273.4
10E3	1.004	456.5
13E7	0.4617	459.6
16B8	0.4176	139.8
24G6	0.6622	221.1
25F12	1.048	121.5
26F2	0.07778	207.4
32E3	1.246	196.6
33B12	2.845	245.7
RnD	0.3834	100*

*Emax = 抗體相較於RnD抗體(固定為100%)之最大活化百分比

實例7. 促效劑抗TREM2抗體之工程改造

【0286】 選擇一小組抗TREM2抗體進行隨後之工程改造以改良抗體之生物物理、表現及/或穩定特性。分析抗體10E3、13E7、4C5、6E7、5E3及24G6之輕鏈及重鏈可變區序列中的潛在化學熱點(例如天冬胺酸異構化、天冬醯胺脫醯胺及色胺酸氧化)及共變異數違反情況。共變異數違反之校正可以改良抗體之熱穩定性、表現及生物物理特性(參見例如WO 2012/125495)。下表13-18概括了六種抗體各自之序列分析結果且標識出重鏈及輕鏈可變區內特定位置處可以改良抗體之穩定性、表現及/或生物物理特性之特定突變。亦指示序列內之特定區域(例如構架區1、2、3或4(FR1、FR2、FR3或FR4)或互補決定區1、2或3(CDR1、CDR2或CDR3))。

表13. 工程改造之10E3抗體變異體

在10E3 VL序列或VH序列中之位置	**區域**	**熱點**	**親本胺基酸**	**胺基酸取代**
輕鏈可變區序列(SEQ ID NO: 54)				
64	FR3	共變異數違反者	V	G、A
79	FR3	共變異數違反者	Q	E、D
80	FR3	共變異數違反者	S	P、A
85	FR3	共變異數違反者	F	V、L、A、D、I、L、M、T
94	CDR3	可能的色胺酸氧化位點	W	F、Y、S、T、A、H、I、Q
100	FR4	共變異數違反者	P	R、Q、G
重鏈可變區序列(SEQ ID NO: 117)				
19	FR1	共變異數違反者	M	K、R、T、E、N、Q

在10E3 VL序列或VH序列中之位置	區域	熱點	親本胺基酸	胺基酸取代
55-56	CDR2	可能的異構化位點	DS	ES、QS、DA、NS、DQ、TS、DV
57-58	CDR2	可能的異構化位點	DT	ST、ET、DA、DV、QT
104	CDR3	可能的色胺酸氧化位點	W	F、Y、T、S、A、H、I、Q

表14. 工程改造之13E7抗體變異體

在13E7 VL序列或VH序列中之位置	區域	熱點	親本胺基酸	胺基酸取代
輕鏈可變區序列(SEQ ID NO: 55)				
64	FR3	共變異數違反者	V	G、A
79	FR3	共變異數違反者	Q	E、D
80	FR3	共變異數違反者	S	P、A
94	CDR3	可能的色胺酸氧化位點	W	F、Y、S、T、A、H、I、Q
100	FR4	共變異數違反者	P	R、Q、G
重鏈可變區序列(SEQ ID NO: 118)				
19	FR1	共變異數違反者	M	K、R、T、E、N、Q
55-56	CDR2	可能的異構化位點	DS	ES、QS、DA、DQ、NS、TS、DV
57-58	CDR2	可能的異構化位點	DT	ST、ET、DA、DV、QT
104	CDR3	可能的色胺酸氧化位點	W	F、Y、T、S、A、H、I、Q

表15. 工程改造之4C5抗體變異體

在4C5 VL序列或VH序列中之位置	區域	熱點	親本胺基酸	胺基酸取代
輕鏈可變區序列(SEQ ID NO: 60)				
60	FR3	共變異數違反者	L	S、P、D、A
92-93	CDR3	可能的異構化位點	DS	ES、QS、DA、DN、DQ、TS、NS、DV
重鏈可變區序列(SEQ ID NO: 123)				
27	FR1	共變異數違反者	H	Y、D、F、N
55-56	CDR2	可能的異構化位點	DS	ES、QS、DA、DQ、DV、TS、NS
57-58	CDR2	可能的異構化位點	DT	ST、ET、DA、DV、QT
105-106	CDR3	可能的異構化位點	DS	ES、QS、DA、DQ、DV、TS、NS、GT

表16. 工程改造之6E7抗體變異體

在6E7 VL序列或VH序列中之位置	區域	熱點	親本胺基酸	胺基酸取代
輕鏈可變區序列(SEQ ID NO: 61)				
56-57	CDR2/FR3邊界	可能的脫醯胺位點	NG	SG、TG、QG、NA、EG、NV
92-93	CDR3	可能的異構化位點	DS	ES、QS、DA、DN、DQ、DV、TS、NS
重鏈可變區序列(SEQ ID NO: 124)				
55-56	CDR2	可能的異構化位點	DS	ES、QS、DA、DQ、DV、TS、NS
57-58	CDR2	可能的異構化位點	DT	ST、ET、DA、DV、QT
105-106	CDR3	可能的異構化位點	DS	ES、QS、DA、DQ、DV、TS、NS、GT

表17. 工程改造之5E3抗體變異體

在5E3 VL序列或VH序列中之位置	區域	熱點	親本胺基酸	胺基酸取代
輕鏈可變區序列(SEQ ID NO: 62)				
36	FR2	共變異數違反者	F	Y
46	FR2	共變異數違反者	S	L、R、V、F
61	FR3	共變異數違反者	K	R
100	FR4	共變異數違反者	P	Q、G、R
重鏈可變區序列(SEQ ID NO: 125)				
43	FR2	共變異數違反者	L	Q、K、H
76	FR3	共變異數違反者	I	T
85	FR3	共變異數違反者	R	S、G、N、D
99-100	CDR3	可能的異構化位點	DG	EG、DA、DY、DV、QG、SG、TG
116	FR4	共變異數違反者	T	L、M、P、R

表18. 工程改造之24G6抗體變異體

在24G6 VL序列或VH序列中之位置	區域	熱點	親本胺基酸	胺基酸取代
輕鏈可變區序列(SEQ ID NO: 52)				
91	FR3	共變異數違反者	F	V、I、T、L、D
重鏈可變區序列(SEQ ID NO: 115)				
62-63	CDR2	可能的異構化位點	DS	ES、QS、DA、DQ、TS、DV、NS

表19. 工程改造之抗體的例示性可變區胺基酸序列

抗體ID.	**LC可變區序列**	**HC可變區序列**
24G6 (SST28347 及 SST204812)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 326)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTPMAFFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 327)

6E7 (SST29857)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRAS QGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYFCQQADAFPRTFGQGTK LEIK (SEQ ID NO: 328)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISC KGSGYSFTSYWIAWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDADARYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYFCARQRTFYYDSSDYF DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 329)
13E7 (SST202443)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRAS QSVSSNLAWFQQKPGQAPRLLIYGA STRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSL QPEDFAVYYCLQDNNFPPTFGQGTK VDIK (SEQ ID NO: 330)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISC KGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGIIYPGDADARYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYFCARRRQGIFGDALDF WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 331)
5E3 (SST29825)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QGISNYLAWYQQKPGKAPKSLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQYSTYPFTFGQGTK VDIK (SEQ ID NO: 332)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQ GLEWMGWINPYSGGTTSAQKF QGRVTMTRDTSTSSAYMELSRL RSDDTAVYYCARDAGYLALYG TDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 333)

表20. 工程改造之抗體的例示性可變區核苷酸序列

抗體ID.	**LC可變區**	**HC可變區**
24G6 (SST28347 及 SST204812)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAG ACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGA GAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCC AGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCA ACAATAAGCACTTCTTAGCTTGGTA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCT AAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTA CCCGGGAGTCCGGGGTCCCTGACCG ATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT GCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTAT TACTGTCAGCAATATTATAGTACTCC GCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAG GTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 343)	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTG GGGGAGGCTTGGTACAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTCACCTTTAGC AGCTATGCCATGAGCTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGACT GGAGTGGGTCTCAGCTATTAGT GGTAGTGGTGGTAGCACATACT ACGCAGAATCCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCTCCAGAGACAATT CCAAGAACACGCTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTATATTACTGTG CGAAGGCGTATACACCTATGGC ATTCTTTGACTACTGGGGCCAGG GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 344)
6E7 (SST29857)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCG AGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCT	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGG GGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTA AGGGTTCTGGATACAGTTTTACC AGCTACTGGATCGCCTGGGTGC GCCAGATGCCCGGGAAAGGCCT

	GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGA CGCTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGG GGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 345)	GGAGTGGATGGGGATCATCTAT CCTGGTGACGCTGATGCCAGAT ACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCA GGTCACCATCTCAGCCGACAAG TCCATCAGCACCGCCTACCTACA GTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCG GACACCGCCATGTATTTCTGTGC GAGACAAAGGACGTTTTATTAT GATAGTAGTGATTATTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTC ACCGTGTCCTCA (SEQ ID NO: 346)
13E7 (SST202443)	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAG CCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGA AAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAG CCTGGTTCCAGCAGAAACCTGGCCA GGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGT GCTTCCACCAGGGCCACTGGTATTC CAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTC TGGGACAGAGTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTCTGCAGGATAAT AATTTCCCTCCCACTTTCGGCCAAGG GACCAAAGTGGATATCAAA (SEQ ID NO: 347)	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGG GGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTA AGGGTTCTGGATACAGCTTTACC AGCTACTGGATCGGCTGGGTGC GCCAGATGCCCGGGAAAGGCCT GGAGTGGATGGGGATCATCTAT CCTGGAGATGCTGATGCCAGAT ACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCA GGTCACCATCTCAGCCGACAAG TCCATCAGCACCGCCTACCTGCA GTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCG GACACCGCCATGTATTTCTGTGC GAGGCGGAGACAGGGGATCTTC GGTGATGCTCTTGATTTCTGGGG CCAAGGGACATTGGTCACCGTG TCTTCA (SEQ ID NO: 348)
5E3 (SST29825)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCG AGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAATCCCTGATCTATGCT GCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGCCAACAGTATAG TACTTACCCATTCACTTTCGGCCAAG GGACCAAAGTGGATATCAAA (SEQ ID NO: 349)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTG GGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGG GGCCTCAGTGAAGGTGTCCTGC AAGGCTTCTGGATACACCTTCAC CGGCTACTATATCCACTGGGTGC GACAGGCCCCTGGACAAGGGCT TGAGTGGATGGGATGGATCAAC CCTTACAGTGGTGGCACAACCT CTGCACAGAAGTTTCAGGGCAG GGTCACCATGACCAGGGACACG TCCACCAGCTCAGCCTACATGG AACTGAGCAGGCTGAGATCTGA CGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGATGCAGGCTACCTGG CCCTCTACGGTACGGACGTCTG GGGCCAAGGGACCTTGGTCACC GTGTCCTCA (SEQ ID NO: 350)

【0287】 藉由將抗體可變區轉移至人類IgG1恆定區上，將自融合瘤

分離的作為人類IgG2抗體之所選抗TREM2抗體轉化成人類IgG1抗體或人類IgG1抗體之無糖基化變異體(根據EU編號，突變N297G、R292C、V302C)。使用實例2中所描述之AlphaLISA pSyk活化分析評價IgG1型抗體之促效劑活性。意外的是，來自IgG2同型之該等所選抗體向IgG1同型之轉化引起促效劑活性之部分損失(圖7)。

【0288】 據報導，IgG2抗體鉸鏈區中二硫鍵之獨特佈置使某些抗癌抗體具有增強之刺激性活性(White等人，Cancer Cell，第27卷：138-148, 2015)。此增強之活性可以藉由將IgG1抗體之CH1及鉸鏈區替換成IgG2抗體中之CH1及鉸鏈區而轉移至IgG1型抗體(White等人，2015)。

【0289】 為了評價24G6、6E7及5E3抗TREM2 IgG2抗體當轉化成IgG1同型時是否能增強或保持其促效劑活性，製備將分別來自24G6、6E7及5E3抗體之重鏈可變區序列同框插入編碼來自人類IgG2抗體CH1及鉸鏈區之序列及編碼來自無糖基化人類IgG1抗體Fc區(CH2及CH3區)之序列。無糖基化人類IgG1抗體Fc區包含根據EU編號具有N297G、R292C及V302C突變之人類IgG1z Fc區的序列(SEQ ID NO: 282)。

【0290】 除用來自IgG2抗體之CH1及鉸鏈區置換IgG1抗體之CH1及鉸鏈區外，在鉸鏈區及CH1區內之特定殘基處亦進行點突變以將該等抗體鎖定於特定二硫鍵組態。據報導，IgG2抗體鉸鏈區及CH1區中的二硫鍵可以經改組而產生不同結構之二硫鍵同功型(IgG2A、IgG2B及IgG2A-B)，且該等不同的二硫鍵同功型可以具有不同的活性水準。參見例如Dillon等人，J. Biol. Chem.，第283卷：16206-16215；Martinez等人，Biochemistry，第47卷：7496-7508, 2008；及White等人，Cancer Cell，第27卷：138-148, 2015。為了將鉸鏈區修飾之IgG1抗體鎖定於IgG2B二

硫鍵組態，進行兩組點突變：(1)重鏈中根據Kabat編號之C127S突變(根據EU編號之C131S)；及(2)輕鏈中之C214S突變與重鏈中之C233S突變的組合，二者均根據Kabat編號(根據EU編號之C214S及C220S)。參見例如WO 2009/036209，該案以全文引用之方式併入本文中。預期含有其他點突變的6E7及5E3抗體之IgG2鉸鏈區修飾之IgG1形式在AlphaLISA pSyk活化分析中顯示與親本IgG2分子相當或更佳之促效劑活性。

表21. 例示性抗體之輕鏈及重鏈胺基酸序列

抗體ID.		**序列**
24G6 (SST28347)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 334)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTPMAFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 335)
24G6 (SST204812)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 334)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAESVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTPMAFFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL

抗體ID.		序列
		SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 336)
6E7 (SST29857)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADAFPRTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 337)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVQSGAEVKKPGESL KISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDADAR YSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRT FYYDSSDYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC VECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 338)
13E7 (SST202443)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEIVMTQSPATLSVSPGERA TLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCLQDNNFPPTFGQGTKVD IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 339)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVQSGAEVKKPGESL KISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDADAR YSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARRRQ GIFGDALDFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 340)
5E3 (SST29825)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQGISNYLAWYQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTYPFTFGQGTKVD

抗體ID.		序列
		IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 341)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTGYYIHWVRQAPGQGLEWMGWINPYSGGT TSAQKFQGRVTMTRDTSTSSAYMELSRLRSDDTAVYYCARD AGYLALYGTDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC VECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 342)

表22. 例示性抗體之輕鏈及重鏈核苷酸序列

抗體ID.		序列
24G6 (SST28347)	LC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGACATCGTGATGAC CCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACA GCTCCAACAATAAGCACTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCT ACCCGGGAGTCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCG GGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTAT AGTACTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGA TCAAACGAACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGT GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCC AGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID NO: 351)
	HC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAGGTGCAGCTGTT GGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTA TGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTG GAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACAT ACTACGCAGAATCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAGG

抗體ID.		序列
		CGTATACACCTATGGCATTCTTTGACTACTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGA CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACG GCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT GTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCCGGGCAAA (SEQ ID NO: 352)
24G6 (SST204812)	LC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGACATCGTGATGAC CCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACA GCTCCAACAATAAGCACTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCT ACCCGGGAGTCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCG GGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTAT AGTACTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGA TCAAACGAACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGT GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCC AGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID NO: 351)
	HC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAGGTGCAGCTGTT

抗體ID.		序列
		GGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTA TGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTG GAGTGGGTGTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACAT ACTACGCAGAATCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAGG CGTATACACCTATGGCATTCTTTGACTACTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTGTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCAGCTCCAGGAGCACCTCCG AGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTG ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAG CGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCACCGTGCCCAGCACCTG AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCA CGTACCGTTGCGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAC AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTAC AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC TGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC GGGCAAA (SEQ ID NO: 353)
6E7 (SST29857)	LC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGACATCCAGATGAC CCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCT GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ACTTTTGTCAACAGGCTGACGCTTTCCCTCGCACTTTTGGC CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGAACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT

抗體ID.		序列
		GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 354)
	HC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAGGTGCAGCTGGT GCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCT GAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGC TACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCC TGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACGCTGATGC CAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCA GCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCA GCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTGTCCTCAGCCTC CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCAGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGG TCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC AAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCACCGT GCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCA GTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCCTCACCGTC CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGG TGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGGCAAA (SEQ ID NO: 355)
13E7 (SST202443)	LC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAAATAGTGATGAC GCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA ACTTAGCCTGGTTCCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGGTGCTTCCACCAGGGCCACTGGTATTC CAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTT ATTACTGTCTGCAGGATAATAATTTCCCTCCCACTTTCGGC

抗體ID.		序列
		CAAGGGACCAAAGTGGATATCAAACGAACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 356)
	HC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAGGTGCAGCTGGT GCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCT GAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGC TACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCC TGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGAGATGCTGATGC CAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCA GCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCA GCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG GCGGAGACAGGGGATCTTCGGTGATGCTCTTGATTTCTGG GGCCAAGGGACATTGGTCACCGTGTCTTCAGCCTCCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAG GCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA AAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCC ACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGG AGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCGGGCAAA (SEQ ID NO: 357)
5E3 (SST29825)	LC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGACATCCAGATGAC CCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA

抗體ID.		序列
		GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATT ATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA ATCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ATTACTGCCAACAGTATAGTACTTACCCATTCACTTTCGGC CAAGGGACCAAAGTGGATATCAAACGAACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 358)
	HC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTCAGGTGCAGCTGGT GCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTG AAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCT ACTATATCCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCT TGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTTACAGTGGTGGCACA ACCTCTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCA GGGACACGTCCACCAGCTCAGCCTACATGGAACTGAGCAG GCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA GATGCAGGCTACCTGGCCCTCTACGGTACGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCTTGGTCACCGTGTCCTCAGCCTCCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCAGCTCCAGGAGC ACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGG CGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTA CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG TGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAA CGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAC AGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCC CCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACG GCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT GTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGC

抗體ID.		序列
		ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCCGGGCAAA (SEQ ID NO: 359)

實例8. 促效劑抗TREM2抗體之親和力調節

【0291】 為了產生對人類TREM2具有增加或降低之親和力的抗體變異體，使用酵母展示Fab文庫之螢光活化細胞分選(FACS)對6E7促效劑抗TREM2單株抗體進行親和力調節。使用無偏差文庫構建策略，其中對各輕鏈及重鏈CDR之每個胺基酸殘基進行NNK飽和突變誘發以產生點突變。產生各CDR之獨立Fab文庫。使用FACS對六個酵母展示之Fab文庫分別進行分選並篩選與人類TREM2之結合增加及減少的變異體。亦構建經由CDR及鏈改組而組合了富集結合之突變的第二文庫，進行分選及篩選。有關6E7變異體之流式細胞測量術篩選資料顯示於下表19中。6E7重鏈及輕鏈可變區之指定區域中點突變的胺基酸位置係關於6E7重鏈可變區序列(SEQ ID NO: 124)及6E7輕鏈可變區序列(SEQ ID NO: 61)編號。選出二十二個變異體進行進一步評價及表徵。相對於6E7抗體具有增加之結合親和力之所選變異體的完整重鏈及輕鏈可變區序列以及相關CDR提供於表2A及2B中，而相對於6E7抗體具有降低之結合親和力之所選變異體的完整重鏈及輕鏈可變區序列以及相關CDR提供於表3A及3B中。

表23. 6E7抗體親和力調節變異體

	相對於6E7 VH序列(SEQ ID NO: 124)具有取代			**相對於6E7 VL序列(SEQ ID NO: 61)具有取代**			**結合信號(相對於6E7親本抗體之倍數)**			
變異體Ab ID	**HC FR1-CDR1**	**HC CDR2**	**HC CDR3**	**LC CDR1**	**LC CDR2**	**LC CDR3**	**第1次篩選110 nM或10nM[a]**	**第2次篩選2 nM**	**第2次篩選10 nM**	**第2次篩選100 nM**
V1	Y32S		Q99S		Q55T	F94Y	1.68	1.29	1.92	

	相對於6E7 VH序列(SEQ ID NO: 124)具有取代			相對於6E7 VL序列(SEQ ID NO: 61)具有取代			結合信號(相對於6E7親本抗體之倍數)			
變異體Ab ID	**HC FR1-CDR1**	**HC CDR2**	**HC CDR3**	**LC CDR1**	**LC CDR2**	**LC CDR3**	**第1次篩選110 nM或10nM[a]**	**第2次篩選2 nM**	**第2次篩選10 nM**	**第2次篩選100 nM**
V2	Y27S	S56G	Q99S		L54R	S93R	2.55	2.23	2.90	
V3	T30A	G66D	Q99G		L54R	S93R	1.97	1.95	2.24	
V4	T30G	Y60V	Q99S		S53R	F94Y	6.00	5.88	5.51	
V5		I50T				F94H	2.73	1.25	2.84	
V6	Y32M						0.20*			0.56
V7	Y32E						0.11*			0.32
V8		R59K					0.28*			0.77
V9			T101G				0.67*			0.54
V10					A50S		0.76*			0.70
V11						D92A	0.79*			0.42
V12	S28E	T58V	Q99G		N56R		2.29	1.04	2.58	
V13	T30G	P62A	Q99G		N56G	F94M	1.31	1.15	1.35	
V14	T30G	S56Q	Q99G		S53R		4.71	2.57	4.64	
V15	T30A	I50T	Q99S		S53W	F94Y	5.23	4.72	4.78	
V16	F29M	S56G	Q99S		S53N		4.01	3.57	4.04	
V17	T30G		Q99S		L54R	F94S	5.37	4.22	5.51	
V18	W33H						0.17*			0.42
V19	Y32S						0.59*			0.48
V20		I50R					0.18*			0.52
V21			Y109F				0.76*			0.68
V22					A50R		0.30*			0.71
V23						R96L	0.40*			0.40
V24		T58V	Q99S		N56K	R96H	2.64	1.42	2.90	
V25	T30G	I50L	Q99S		Q55A	F94M	4.23	3.15	4.70	
V26	A35G	I50T	F102M, Y112A		N56R	F94Y	3.57	2.83	3.47	

	相對於6E7 VH序列(SEQ ID NO: 124)具有取代			相對於6E7 VL序列(SEQ ID NO: 61)具有取代			結合信號(相對於6E7親本抗體之倍數)			
變異體Ab ID	**HC FR1-CDR1**	**HC CDR2**	**HC CDR3**	**LC CDR1**	**LC CDR2**	**LC CDR3**	**第1次篩選110 nM或10nM[a]**	**第2次篩選2 nM**	**第2次篩選10 nM**	**第2次篩選100 nM**
V27		S61A	Q99S		N56R		5.50	5.67	5.69	
V28	T30Q	I50T	Y103F		N56S	F94L	3.08	2.63	3.61	
V29	T30K						1.53	0.84	1.67	
V30	Y27S						0.79*			0.72
V31		D57E					0.61*			0.73
V32		P62N					0.82*			0.89
V33			Y104G				0.23*			0.34
V34					N56D		0.34*			1.02
V35						D92Y	0.21*			0.29
V36	I34L		Q99S		L54R	F94Y	3.38	4.00	3.44	
V37	F29H	Q65A	Q99S		N56W	F94Y	3.46	3.69	3.49	
V38	T30G	T58V			L54R	F94H	4.34	3.44	4.36	
V39	T30G	S61N	Q99G		Q55V	F94S	6.15	5.11	5.81	
V40	T30G	T58V	F110S		N56L	S93R	4.48	3.41	4.16	
V41		I50T					1.74	0.58	1.72	
V42	Y32A						0.45*			0.41
V43		D57G					0.20*			0.33
V44		G54S					0.65*			0.52
V45				W32F			0.43*			0.53
V46					S53T		0.83*			0.96
V47						R96M	0.42*			0.47
V48	T30G	T58V	Q99M		N56T	F94L	2.42	2.30	2.54	
V49	T30N	I50T, Y60L	Q99S		L54R	F94Y	6.51	5.02	6.58	
V50	T30G	I50V	F110L		L54R	F94L	4.10	3.39	4.16	
V51		T58V	Q99G,		L54R		2.81	1.83	3.18	

	相對於6E7 VH序列(SEQ ID NO: 124)具有取代			相對於6E7 VL序列(SEQ ID NO: 61)具有取代			結合信號(相對於6E7親本抗體之倍數)			
變異體Ab ID	**HC FR1-CDR1**	**HC CDR2**	**HC CDR3**	**LC CDR1**	**LC CDR2**	**LC CDR3**	**第1次篩選110 nM或10nM[a]**	**第2次篩選2 nM**	**第2次篩選10 nM**	**第2次篩選100 nM**
			Y112N							
V52	T30E		Q99G		N56R	S93R	3.00	1.78	3.09	
V53		S63H					1.25	0.66	1.17	
V54	Y32Q						0.55*			0.54
V55		R59I, F64H					0.24*			0.66
V56		S61Q					0.23*			0.59
V57				R24A			0.84*			0.85
V58					A50K		0.28*			0.68
V59						Q89M	0.19*			0.60
V60	S28H	T58V	F110S		N56R	Q89G	3.26	3.35	3.63	
V61	T30S	S61N	Q99G		Q55V	F94L	5.08	3.63	5.22	
V62	T30G	S61A	D108G		N56R	Q89G	2.49	1.87	2.89	
V63	T30R		Q99S		N56R	S93R	3.76	4.91	3.71	
V64	T30Q		Q99G		Q55A	F94Y	5.41	4.88	5.48	
V65			Q99S				2.05	1.29	2.75	
V66	Y27T						0.25*			0.74
V67		I50M					0.80*			0.84
V68			Y103R				0.44*			0.43
V69				W32Y			0.41*			0.40
V70					S52G		0.79*			0.84
V71						F94E	0.37*			0.48
V72	A35G		Q99G		Q55V	F94Y	3.64	2.50	4.01	
V73	T30G	S63G	Q99G		L54R	F94Y	5.12	4.17	5.44	
V74	T30A	T58V	Q99G		N56L		3.94	2.54	4.01	
V75			Q99G		N56A	F94Y	4.64	3.74	4.52	

	相對於6E7 VH序列(SEQ ID NO: 124)具有取代			相對於6E7 VL序列(SEQ ID NO: 61)具有取代			結合信號(相對於6E7親本抗體之倍數)			
變異體Ab ID	**HC FR1-CDR1**	**HC CDR2**	**HC CDR3**	**LC CDR1**	**LC CDR2**	**LC CDR3**	**第1次篩選110 nM或10nM[a]**	**第2次篩選2 nM**	**第2次篩選10 nM**	**第2次篩選100 nM**
V76	T30G	S63E	F110S		N56K		4.57	4.34	4.93	
V77					L54R		1.43	0.83	1.38	
V78	S28R						0.86*			1.11
V79		R59N					0.70*			0.52
V80			T101N				0.59*			0.50
V81				W32L			0.17*			0.23
V82					A51G		0.30*			0.79
V83						D92V	0.20*			0.29
V84	S28G		F110S		A50G		1.44	1.45	1.62	
V85	T30R	I50T	Q99S		L54R		5.41	5.41	5.37	
V86	T30G, I34L	Q65E	Q99S		L54R		4.80	5.17	5.02	
V87	T30R	T58V, S63D	Q99S		N56W		3.84	4.86	3.93	
V88	T30G				S53R, N56R	F94S	4.92	5.57	5.30	
V89						F94H	1.33	0.94	1.46	
V90	Y32E			S31R			0.33*			0.36
V91		G54D					0.25*			0.61
V92			Y103H				0.22*			0.65
V93				S31G			0.35*			1.05
V94					S52A		0.31*			0.87

[a]帶*標記之結合信號值係在110 nM Ab濃度下獲得，而該欄中之其他值係在10 nM Ab濃度下獲得。

實例9. 利用促效劑抗TREM2抗體挽救巨噬細胞及微膠質細胞存活缺陷

【0292】 人類TREM2之R47H變異體與晚期發作型阿茲海默氏病之風險增加有關(Jonsson等人，New England Journal of Medicine，第368卷：107-116, 2013)。為了特異性靶向*Trem2*基因而不干擾其他調控元件，使用基於基因編輯之方法產生$Trem2^{-/-}$或$Trem2^{R47H}$小鼠。藉由使*Trem2*基因之外顯子1有5bp或11bp缺失來產生$Trem2^{-/-}$品系，且藉由在小鼠*Trem2*基因中之殘基47處工程改造與人類變異體類似之點突變來產生$Trem2^{R47H}$品系。有關來自$Trem2^{-/-}$及$Trem2^{R47H}$小鼠之腦勻漿的詳細qPCR分析確定在該等基因敲除小鼠中存在該基因之損失且$Trem^{R47H}$小鼠之*Trem2*表現與野生型年齡相配對照組相當(資料未示出)。在野生型、$Trem2^{-/-}$或$Trem2^{R47H}$小鼠中，在基礎或LPS刺激條件下未觀察到基因座中其他*TREM*基因(*Trem1*、*TremL1*及*TremL2*)之顯著差異(資料未示出)。

【0293】 為瞭解TREM2改變對骨髓細胞之影響，在限制性CSF-1條件下，比較$TREM2^{-/-}$骨髓源性巨噬細胞(BMDM)以及成年及新生兒微膠質細胞與野生型巨噬細胞及微膠質細胞的特性。與當前有關在較低CSF-1含量下經歷存活缺陷之$TREM2^{-/-}$微膠質細胞及巨噬細胞的研究(Wang等人，Cell，第160卷；1061-1071, 2015；Wu等人，Journal of Experimental Medicine，第212卷：681-697, 2015)相符，亦觀察到自$TREM2^{-/-}$小鼠分離之BMDM及微膠質細胞之存活率降低，證實該等細胞展示在其他$TREM2^{-/-}$模型中所報導的TREM2依賴性行為(圖8A-8C)。為了確定R47H突變是否影響骨髓細胞在激發條件下存活之能力，對$TREM2^{R47H}$ BMDM及微膠質細胞進行類似研究。值得關注的是，$TREM2^{R47H}$ BMDM及微膠質細胞在類似培養條件下亦展現較差的存活情況，與$TREM2^{-/-}$ BMDM及微膠質細胞極其類似(圖8D-8F)。不過，

TREM2^{R47H} BMDM及微膠質細胞之存活缺陷不如TREM2$^{-/-}$ BMDM及微膠質細胞之存活缺陷明顯。亦觀察到基因對TREM2^{R47H}及TREM2$^{-/-}$骨髓細胞之劑量依賴性影響，其中該等影響在基因敲除細胞中比在變異體細胞中要明顯得多(資料未示出)。儘管TREM2^{R47H}巨噬細胞表型遵循與TREM2$^{-/-}$巨噬細胞相同的傾向，但該等表型不能簡單地藉由細胞表面R47H TREM2之表現減少來解釋，因為野生型與TREM2^{R47H} BMDM看來具有相當的表面TREM2表現水準(資料未示出)。總體而言，該等實驗之結果證實R47H變異體存在功能損失，該變異體模擬TREM2蛋白之損失情況，不過具有不如基因敲除明顯之表型。

【0294】 接下來，評估TREM2^{R47H} BMDM中TREM2之活化情況。如藉由西方墨點法所量測，可商購之大鼠抗人類/小鼠TREM2抗體(mAb17291；大鼠IgG2b純系#237920, R&D Systems)使R47H及野生型BMDM中pSyk之含量增加，且該增加作用在野生型BMDM中較為明顯(圖9A)。該等抗體對TREM2$^{-/-}$巨噬細胞無影響，表明TREM2特異性活化作用(圖9B)。為了確定巨噬細胞中TREM2/DAP12介導之Syk信號傳導的活化是否能改善更下游之生物表型，包括降低之存活率，用抗TREM2促效劑抗體(mAb17291抗體)或同型對照處理TREM2^{R47H} BMDM並使用Incucyte Xoom成像系統監測細胞匯合情況。意外的是當用抗TREM2促效劑抗體處理巨噬細胞時，觀察到TREM2^{R47H} BMDM之細胞存活挽救，且幾乎完全恢復到野生型水準(圖10A-10C)。在即時成像(圖10A及10B)及終點細胞活力(ATP積累)分析(圖10C)中均觀察到細胞存活率之顯著增大。當用同型對照抗體處理BMDM時，未觀察到相當的細胞存活挽救作用(圖10A-10C)。觀察到同型接合TREM2基因敲除巨噬細胞之存活率無增加，

證實該抗體之作用對TREM2活化具有特異性(資料未示出)。成年$TREM2^{R47H}$微膠質細胞當用該抗TREM2促效劑抗體處理時觀察到類似的細胞存活挽救作用，而當用同型對照抗體處理該等微膠質細胞時未觀察到相當的細胞存活挽救作用(圖10D)。

【0295】 此外，活化Syk信號傳導但不與市售抗體競爭的抗TREM2促效劑抗體(抗體2)使得自老年(18月齡)野生型及R47H動物收集之巨噬細胞的存活率增加(圖10E及10F)，而當用同型對照抗體處理微膠質細胞時未觀察到相當的細胞存活挽救作用(圖10E及10F)。

【0296】 為了評價抗TREM2促效劑抗體處理對野生型、TREM2基因敲除及$TREM2^{R47H}$骨髓細胞遷移之影響，在遷移分析中評估自具有各不同基因型之小鼠分離的骨髓源性巨噬細胞。第5天，自$TREM2^{+/+}$、$TREM2^{R47H}$及$TREM2^{-/-}$小鼠收集BMDM，並接種於Radius™ 96孔遷移分析盤(Cell Biolabs)中補充有50 ng/ml M-CSF之完全RPMI培養基中。用抗TREM2促效劑抗體(抗體1或抗體2)、同型對照抗體或媒劑處理細胞24小時。次日，根據製造商之方案，洗滌細胞以移除生物相容性凝膠層並暴露出無細胞區域以供遷移。用補充有50 ng/ml M-CSF以及上述抗TREM2促效劑抗體、同型對照抗體或媒劑對照之新鮮生長培養基更換培養基。使用Incucyte Zoom成像系統監測細胞匯合情況並以匯合百分比對資料作圖。值得關注的是，用抗體1處理引起較小但統計顯著之$TREM2^{R47H}$巨噬細胞增殖/遷移減少(圖11B)且對野生型局勢不($TREM2^{+/+}$)具有極小影響(圖11A)且對來自基因敲除小鼠($TREM2^{-/-}$)之巨噬細胞無影響(圖11C)。用抗體2處理對野生型($TREM2^{+/+}$)或$TREM2^{R47H}$巨噬細胞之遷移無影響(圖11D及11E)。

【0297】 在分子層面上，此巨噬細胞遷移減少係由在抗TREM2促效劑抗體處理(同時用及不用脂多糖處理)後$TREM2^{R47H}$及野生型巨噬細胞中之細胞表面FLT1減少反映，而在所選研究時間點，未觀察到其他趨化介素/趨化介素受體(例如CCR5)之顯著差異(資料未示出)。不同基因型的遷移與FLT1之間以及與抗體之藥理學操縱作用的一致相關性提出TREM2與FLT1之間的新穎關聯，該關聯有待進一步研究。不過，同樣值得關注的是，觀察到活化TREM2/DAP12信號傳導之抗體在近端可能對存活及遷移具有相反作用；不同抗體(取決於該等抗體結合的位置及其與內源性配體相互作用之方式)可能會具有不同的近端及遠端活性型態。

【0298】 該等實驗之結果證實，能夠活化TREM2/DAP12信號傳導之抗體可以挽救由TREM2突變引起之功能損失導致的巨噬細胞及微膠質細胞之存活缺陷。結果表明，可以活化TREM2並增強巨噬細胞/微膠質細胞活性之促效劑抗體可以作為阿茲海默氏病及與TREM2功能損失有關之其他病況的治療劑。

實例10. 巨噬細胞中促效劑抗TREM2抗體之基因調控

【0299】 為了在轉錄物組層面上瞭解來源於實例9中所述$TREM2^{-/-}$及$TREM2^{R47H}$小鼠之巨噬細胞表型改變的基礎，在第7天，在限制性CSF-1條件下進行RNA-Seq分析以比較野生型、$TREM2^{-/-}$及$TREM2^{R47H}$巨噬細胞。收集第7天的BMDM並使用Rneasy Mini Kit (Qiagen)，根據製造商之方案分離總RNA。

【0300】 使用1-2 μg自骨髓源性離體巨噬細胞純化的總RNA，藉由使用基於Illumina Truseq RNA樣品製備套組(Illumina, San Diego, CA)之改良方案及公開的有關股特異性RNA-Seq之方法(Perkins, T. T.等人，

PLoS genetics，第5卷：e1000569, 2009；Parkhomchuk, D.等人，Nucleic acids research，第37卷：e123, 2009)製備cDNA文庫。在聚腺苷酸選擇、斷裂及引發後，在RNaseOut (Life Technologies, Carlsbad, CA)及放線菌素-D (MP Biomedicals, Santa Ana, CA)存在下，進行反轉錄以合成第一股cDNA。藉由使用AMPure RNAClean珠粒(Beckman Coulter, Pasadena, CA)，遵循商品說明書進一步純化所合成之cDNA。準備藉由併入dUTP代替dTTP之改良方法並用於第二股合成(Perkins等人，*PLoS genetics*，第5卷，e1000569, 2009；Parkhomchuk等人，Nucleic Acids Research，第37卷，e123, 2009)。在AMPure XP珠粒純化(Beckman Coulter)後，遵循Illumina推薦之標準方法，依序進行末端修復、腺苷酸尾添加及連接索引接頭蛋白以產生cDNA文庫。在使用Pippen Prep (SAGE Biosciences, Beverly, MA)，根據尺寸選擇文庫之後，藉由USER酶(New England Biolabs, Ipswich, MA)消化，隨後進行PCR富集步驟引入股特異性，來破壞含dUTP之cDNA股。提純後，在Agilent生物分析儀中分析富集之cDNA文庫並藉由Quant-iT™ Pico-Green分析(Life Technologies)定量，隨後在Illumina HiSeq平臺上測序。每個文庫產生至少3500萬個75bp配對末端讀段進行下游分析。

【0301】使用嵌入Omicsoft ArrayStudio管線中之OSA比對儀(Hu等人，Bioinformatics，第28卷：1933-1934, 2012)比對RNA-seq測序讀段。在比對及定量中使用小鼠基因組版本的GRCm38及UCSC基因註釋。基於RSEM，對基因及轉錄物含量進行定量(Li等人，BMC Bioinformatics，第12卷：323, 2011)。利用每百萬條讀段每千鹼基長度之片段數(FPKM)來計算正規化之基因表現水準，接著相對於10在70%處

百分位正規化(FPKQ)。只有具有至少一個以FPKQ ≥1表示之樣品的基因用於以下統計分析中。使用R Bioconductor軟體包DESeq2，遵循負二項分佈來比較由所選基因得到的原始讀段計數(Love等人，Genome Biology，第15卷：550, 2014)。選擇BH校正之p值<0.05且倍數變化≥1.5或≤ 2/3的基因作為表現存在顯著差異之基因。使用Ingenuity路徑分析(IPA, QIAGEN Redwood City, USA)進行路徑分析。

【0302】 與在TREM2$^{-/-}$、TREM2^{R47H}及野生型巨噬細胞中所觀察到的表型嚴重程度等級一致，在差別調控之轉錄物中觀察到類似傾向，且作用幅度在TREM2$^{-/-}$巨噬細胞中最高且TREM2^{R47H}巨噬細胞在野生型與TREM2$^{-/-}$巨噬細胞之間。利用qPCR在獨立實驗中之一小組基因中證實此差別調控(圖12A-12D)。路徑分析針對TREM2在細胞週期、細胞存活、細胞增殖及遷移中之作用以及推定地補體路徑、脂質穩態平衡以及趨化介素/受體及遷移因子之間的相互影響(資料未顯示)。

【0303】 利用qPCR證實若干基因之轉錄物調控隨時間之差異，包括與阿茲海默氏病有關的一些已知遺傳因子，諸如*ApoE* (圖13A及13B)、促炎性細胞介素，如*Il-1a* (圖13C及13D)，及大量趨化介素/趨化介素受體，包括*Cx3cr1* (圖13E及13F)、*Ccl5* (圖13K及13L)、*Ccl22* (圖13M及13N)、*Ccr5*、*Ccr2*及*Ccl3*，以及補體基因，包括*C1qa* (圖13I及13J)及*C3* (圖13O及13P)。在各情況下，在TREM2$^{-/-}$巨噬細胞中之作用要比在TREM2^{R47H}巨噬細胞中之作用要明顯得多。首次觀察到TREM2與促血管生成受體*Vegfr1* (*Flt1*)之間的關聯，且在TREM2$^{-/-}$及TREM2^{R47H}巨噬細胞中*Flt1*減少(圖13G及13H)。另外，還觀察到TREM2$^{-/-}$及TREM2^{R47H}巨噬細胞中VEGF-a增加，與可供結合之受體缺乏一致(資料未示出)。多個遷

移因子之減少使得TREM2$^{-/-}$及TREM2^{R47H}巨噬細胞之遷移/移動減少(圖14A及14B)。近期的研究報導，在TREM2基因敲除物中斑塊及凋亡細胞周圍區域中微膠質細胞之數量/遷移減少(Mazaheri等人，EMBO reports, e201743922, 2017；Wang等人，Cell，第160卷：1061-1071, 2015)。

【0304】 與RNA seq.資料一致，亦觀察到TREM2$^{-/-}$及TREM2^{R47H}巨噬細胞分泌之趨化介素MCP-1/CCL2減少(圖15A)。在激發條件下TREM2^{R47H}巨噬細胞之MCP-1/CCL2分泌減少可以藉由用促效劑抗TREM2抗體(mAb17291抗體)處理恢復(圖15B)。促效劑抗TREM2抗體增加MCP-1/CCL2以及改善骨髓存活(實例9)之能力係值得關注的且涉及利用促效劑抗體處理使骨髓細胞功能之不同方面的總體改善。另外，當用Aβ寡聚物處理TREM2^{R47H}巨噬細胞時，觀察到MCP-1/CCL2之增加，在用促效劑抗TREM2抗體處理後，該增加進一步增大(資料未示出)。

【0305】 促效劑抗TREM2抗體處理TREM2^{R47H}巨噬細胞亦以與基因型影響相對之方向調節基因表現，且包括參與骨髓細胞遷移、增殖、細胞週期及存活之調控的基因(圖16A及16B)。針對差別調控之基因的路徑分析揭示出TREM2在激發條件下在調節骨髓細胞生物學之不同方面的推定作用，包括DNA複製、細胞週期調控、增殖、細胞死亡及趨化介素/細胞介素調節。在阿茲海默氏病病因學之情況下，該等轉殖基因資料證實以下假說：呈功能喪失變異體形式或在細胞表面表現減少形式的TREM2缺陷引起基礎增殖/存活缺陷，由此導致隨後不能針對斑塊/凋亡細胞之吞噬作用、細胞介素調節或可能存在之新穎障壁功能有效發揮作用。另外，針對遷移性趨化介素如CCL2及CCR2之分泌減少的直接作用亦可能減弱巨噬細胞/微膠質細胞朝向凋亡細胞及斑塊有效遷移之能力且可能在病程早

期進一步引起斑塊負荷之增加。增加近端信號傳導之抗體亦挽救存活缺陷且恢復趨化介素含量的能力較佳地展示近端功能與較遠端生物學之間的相關性且有力地支持可以潛在地增強巨噬細胞/微膠質細胞活性且改善疾病之治療性抗體策略。

實例11. 促效劑抗TREM2抗體在多發性硬化之EAE模型中之功效

【0306】在多發性硬化之實驗性自體免疫性腦炎(EAE)模型中評價本文所述之促效劑抗TREM2抗體在改善多發性硬化之症狀及/或疾病進展方面的功效。如先前在Feinstein等人，Ann. Neurol.，第51卷：694-702, 2002中所描述，利用髓磷脂寡樹突細胞糖蛋白(MOG)及百日咳毒素在動物中誘發EAE。簡言之，對數組7-9週齡之雌性TREM2野生型(C57BL/6品系)、TREM2$^{-/-}$及TREM2^{R47H}小鼠皮下注射100 μg在含有4 mg/mL結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*) H37RA之弗氏完全佐劑(complete Freund's adjuvant)中乳化的MOG肽35-55 (MEVGWYRSPFSRVVH LYRNGK (SEQ ID NO: 283))。在第0天及第2天，向每隻小鼠腹膜內注射於200 μL生理食鹽水中之200 ng百日咳毒素。在第0天、第7天及第14天給與抗TREM2抗體(30 mg/kg及100 mg/kg)以確定在疾病進展之不同時間點時抗體治療之效果。量測周圍、CNS及CSF中之多種細胞介素及炎症終點，包括可溶性TREM2、MCP-1/2、MIP1a與b、CCL2、CCR2及其他趨化介素/細胞介素以評估抗TREM2抗體之作用。此外，利用臨床評分評價動物之神經損傷情況如下：0分，無EAE之臨床病徵；1分，拖尾；2分，尾無力及異常步態(共濟失調及/或後肢麻痺)；3分，嚴重後肢麻痺；4分，後體完全麻痺；及5分，瀕死或死亡。

實例12. 促效劑抗TREM2抗體在腹膜炎及敗血症動物模型中之功效

【0307】在腹膜炎及敗血症動物模型中評價本文所述之促效劑抗TREM2抗體在調節劑型發炎性反應中之作用。可以將酵母多糖(一種來源於釀酒酵母的多醣細胞壁組分)注射至動物之腹腔中以重現與腹膜炎相關之發炎性反應(參見Cash等人，Methods in Enzymology，第461卷：379-396, 2009)。酵母多糖(1 mg/kg)係在投與抗TREM2抗體(20 mg/kg)、同型對照抗體或媒劑之同時或之後24小時經腹膜內投與。在治療後4小時及24小時收集血漿、CSF、CNS及腹腔灌洗液以及巨噬細胞。量測周圍、CNS及CSF中之多種細胞介素及炎症終點，包括定量評估不同骨髓細胞類型，以及可溶性TREM2、MCP-1/2、MIP1a與b、CCL2、CCR2及其他趨化介素/細胞介素以評估抗TREM2抗體對炎性反應之作用。

【0308】在一系列獨立實驗中，在革蘭氏陰性細菌性敗血症之脂多糖(LPS)模型中評價促效劑抗TREM2抗體之作用。LPS (1 mg/kg)係在投與抗TREM2抗體(20 mg/kg)、同型對照抗體或媒劑之後24小時經腹膜內投與。在治療後4小時及24小時，收集血漿、CSF及CNS樣品。量測周圍、CNS及CSF中之多種細胞介素及炎症終點，包括定量評估不同骨髓細胞類型，以及可溶性TREM2、MCP-1/2、MIP1a與b、CCL2、CCR2及其他趨化介素/細胞介素以評估抗TREM2抗體對炎性反應之作用。

實例13. 抗TREM2抗體之抗原決定基定位

用於抗TREM2抗體抗原決定基定位之免疫墨點法

【0309】設計針對人類可溶性Trem2之PepSpot肽(JPT Peptide Technologies)，使其覆蓋整個細胞外區域(自組胺酸21開始)，產生74 × 10聚體線性肽，包括另外6個對照肽，每個纖維素膜總計80個pepspot。藉由沿蛋白質步行2個胺基酸選擇10聚體肽序列，引起8個胺基酸之重疊。

在輕柔振盪下，在室溫下用40 ml 100%甲醇洗滌膜10分鐘，隨後立即用40 ml TBST (TBS + 0.05% Tween 20)洗滌3次，每次10分鐘。在輕柔振盪下，在室溫下用未稀釋之LICOR阻斷緩衝液(Odyssey®阻斷緩衝液927-40000)阻斷膜隔夜，並在輕柔振盪下，在4℃下將其與1 μg/ml 24G6 (PL-52705，生產日期2.24.2017, [hu anti-<huTrem2> 21-191_24G6 VK4 (1-242) VL]::huKLC-CL + [hu anti-<huTrem2> 21-191_24G6 VH3 (1-471) VH]::huIgG1zSEFL2-2 (單株抗體), iPS:536553, SS-28346)一起在含有1% Tween 20之Licor阻斷緩衝液中培育隔夜。次日，用TBST緩衝液(Tris緩衝生理食鹽水+ 0.05% Tween 20)洗滌墨點4次，每次15分鐘，並用在含1% Tween 20及0.1% SDS之Licor阻斷緩衝液中1:20,000稀釋之二次抗體(Licor目錄號925-32232 IRDye® 800CW山羊抗人類批號C70419-05)探測。在輕柔振盪下，在室溫下避光培育墨點1小時，隨後在TBST中再洗滌4次並在室溫下乾燥1小時。使用Licor Odyssey紅外螢光成像儀，在800通道上掃描西方墨點。

用於抗TREM2抗體抗原決定基定位之MSD法

【0310】 合成在人類可溶性Trem2之N末端(Sigma)具有生物素之肽(如先前所述設計的序列)並在100% DMSO中正規化至20 mg/ml。用每孔50 μl總體積的在2X PBS (- ca/-mg) pH 7.8-7.9中5 μg/ml之生物素化肽塗覆MSD GOLD 96孔小點抗生蛋白鏈菌素SECTOR盤(MSD#L45SA)並在輕柔振盪下，在室溫下培育2小時。使用自動盤洗滌器，用每孔150 μl TBST緩衝液(Tris緩衝生理食鹽水+ 0.05% Tween-20, pH 7.2)洗滌盤3次。根據製造商之SOP，用MSD磺基標籤標記單株抗體24G6.1 (PL-51585，生產日期12/9/2016, hu anti-<huTrem2> IgG2)以用作偵測試劑並

以每孔25 µl總體積以於MSD稀釋劑100 (#R50AA-3)中之1 µg/ml量添加。在輕柔振盪下，在室溫下培育盤1小時，接著使用自動盤洗滌器，用每孔150 µl TBST緩衝液(Tris緩衝生理食鹽水+ 0.05% Tween-20, pH 7.2)洗滌3次，輕敲且再洗滌3次。藉由用H2O稀釋至1X並以每孔150 µl總體積添加來製備MSD讀取緩衝液T + 界面活性劑4x儲備液(#R92TC-3)。立即在MSD Sector 6000讀取器上讀取盤。

結果

【0311】 已發現24G6抗體結合至以下肽(HRDAGDLWFP (SEQ ID NO: 360)、AGDLWFPGE (SEQ ID NO: 361)及GDLWFPGESE (SEQ ID NO: 362))。由此提供24G6識別TREM2中之以下肽(HRDAGDLWFPGESE (SEQ ID NO: 363))的資料。亦對略微較長之肽PLDHRDAGDLWFPGESE (SEQ ID NO: 364)進行丙胺酸掃描以鑑別關鍵接觸位點。發現24G6顯示與兩個丙胺酸掃描肽(PLDHRDAGDAWFPGESE (SEQ ID NO: 365)；PLDHRDAGDLWAPGESE (SEQ ID NO: 366)(帶下劃線之胺基酸))極少結合，甚至不結合，表明該等接觸殘基係其識別此肽必需的。本研究有助於確定此抗體識別人類TREM2之最小肽為GDLWFP (SEQ ID NO: 367)。此抗體亦展示與食蟹獼猴TREM2之較低親和力。對於含有相應食蟹獼猴TREM2序列之肽觀察到類似資料。對於其他抗TREM2抗體(6E7、5E3及13E7)，使用所述方法未鑑別到有助於說明肽抗原決定基之特定肽。

實例14. 促效劑抗TREM2抗體對微膠質細胞之周圍調節作用

【0312】 為瞭解藥理學治療對整個轉錄物組之影響，對自WT及給與無效應物形式的該等促效劑TREM2抗體之一的R47H TREM2小鼠分離

之CNS駐留型Cd11b+細胞進行sc RNA-Seq研究。使用TREM2$^{+/+}$、TREM2$^{-/-}$及TREM2^{R47H}雄性B6小鼠(60-67天大)進行單細胞RNA-seq研究。藉由以5 ml/kg靜脈內注射30 mg/kg劑量，用抗鼠類TREM2穩定無效應子功能(stable effector functionless，SEFL)抗體或抗人類Her同型對照進行抗體治療。在急性炎症模型中，在抗體治療後16小時，向抗體治療之動物以5 ml/kg腹膜內給與5 mg/kg LPS(<來源>)，並用LPS刺激4小時。同時對基因型相配、年齡相配且性別相配之同窩小鼠對照給與同型對照抗體。

【0313】 在CO2窒息後，自經治療消除收集腦並使用針對小鼠及大鼠之Miltenyi成年腦解離套組(Miltenyi Biotec 130-107-677)，根據製造商之標準方案解離組織。使用微珠(Miltenyi Biotec 130-049-601)富集陽性CD11b^{+}細胞，在新鮮製備的冰冷PBS + 0.04% BSA中洗滌兩次並在>70%存活下，將其以500-1000個細胞/微升再懸浮於新鮮PBS + 0.04% BSA中。收集腦並使用先前公開的Miltenyi Cd11b分離套組分離微膠質細胞。如根據10x Chromium製造商之指導原則製備NGS文庫。根據製造商之方案進行反轉錄、總cDNA擴增及文庫構建。使用帶有V2化學試劑之Chromium Single Cell 3'套組(10x Genomics)進行單細胞RNA測序。將富集之CD11b+細胞裝載並封裝於Chromium Single Cell晶片A (10x Genomics)上以達到每份樣品5,000個細胞之細胞回收率。實現超過Keren-Shaul等人之研究2倍的測序讀段深度，且每個細胞鑑別出約2095個基因及每個細胞xUMI。應用T分佈鄰域嵌入(T-distributed stochastic neighbor embedding，t-SNE)觀測單細胞基因表現型態並使用dbscan群集將細胞分入各細胞類型組中。

【0314】總計鑑別出十一個不同群體。最主要的細胞簇係如由Trem2+、Tmem119+、P2ry12+、Hexb+、Lyz2-基因特徵確定之微膠質細胞，其中微膠質細胞佔所有治療組及基因型中所分析之細胞總數的60%。亦鑑別出由磁性富集後仍存在之內皮細胞、星形細胞、NK細胞及寡樹突細胞構成的少量殘餘群。基於LPS處理，主要微膠質細胞簇明顯分成兩組，即較為穩態平衡之微膠質細胞簇及活化之微膠質細胞簇。在LPS活化狀態下，觀察到基因型差異(WT相對於R47H)及抗體治療在WT及R47H組中具有微小影響。甚至在僅觀察到微膠質細胞簇時，該等模式仍保持。亦觀察到帶有微膠質細胞基因標誌以及經典浸潤標記物的其他少量骨髓細胞簇。

【0315】有關抗體治療對微膠質細胞簇之細緻分析揭示，抗體治療具有較少的獨特生物作用。首先，抗體治療使WT及R47H微膠質細胞、僅WT微膠質細胞及僅R47H微膠質細胞中包括Cx3cr1、Tmem119、Ctsd及P2ry12在內之穩態平衡基因的含量升高(圖17A、B及C)。其次，抗體治療使包括Il1a、Il1b、Il27、Il12b、Ccr7、Ccl2、Ccl3、Ccl4及Ccl5之促炎性趨化介素之轉錄物含量降低(圖17D、E及F)。再次，抗體治療調節包括若干DUSP(調控Src激酶之磷酸酶)在內的參與Syk信號傳導之若干基因以及MAPK信號傳導路徑中之基因。據觀察，自未激發之正常7週齡小鼠分離的WT與R47H微膠質細胞之間存在極小差異。

【0316】在無干擾狀態下檢查WT與R47H微膠質細胞之間之差異以及確定抗體治療之作用時，注意到在LPS/抗體治療之動物中，約15%的群集而具有較為傳統之微膠質細胞組的細胞帶有獨特基因標誌且來自R47H基因型之表示較高。細緻分析揭示，該等細胞先群集較大的微膠質細胞

組，因為其係*Trem2+*、*Tmem119+*、*Cx3cr1+*及*Hexb+*，即用於確定穩態平衡之微膠質細胞的經典標記物。又，相較於較大、較為經典的微膠質細胞簇，該等細胞亦在WT及R47H群中富集如*S100a8*、*Lcn2*、*S100a9*、*Camp*、*Hp*、*Cxcr2*及*Il1r2*之類基因。當對於在此細胞簇中優先表現之前幾個基因進行路徑分析時，發現該等匹配與單核細胞及嗜中性白血球功能相關(圖18A及B)。該組浸潤物/微膠質細胞亦對抗體治療起反應且下調WT及R47H KI、僅WT及僅R47HKi小鼠中之促炎性趨化介素及細胞介素(圖18C、D及E)。

【0317】 資料顯示，在LPS激發模型中急性給與本發明之促效劑抗體適於以組成性基因過度表現在如AD之類慢性適應症中所遵循之方式正調控微膠質細胞功能。此外，本發明之促效劑抗體對TREM2之特異性活化影響LPS治療模式中之多種穩態平衡基因並使其總體恢復較為穩定之狀態。

【0318】 本文所論述及引用的所有出版物、專利及專利申請均以全文引用的方式併入本文中。應瞭解，所揭示之發明不限於所描述之特定方法、方案及材料，因為這些可以變化。亦應瞭解，本文所使用之術語僅僅出於描述特定實施例之目的，且不打算限制所附申請專利範圍之範疇。

【0319】 熟習此項技術者將認識到，或能夠僅使用常規試驗確定本文所描述之本發明的具體實施例之許多等效內容。預期該等等效內容亦涵蓋在所附申請專利範圍中。

【序列表】

<110> 美商安進公司(Amgen Inc.)

<120> TREM2抗原結合蛋白及其用途

<130> TW107113629

<150> US 62/488,691
<151> 2017-04-21

<150> US 62/530,753
<151> 2017-07-10

<150> US 62/580,400
<151> 2017-11-01

<160> 372

<170> PatentIn 3.5版

<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> 174
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

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
165 170

<210> 3
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Met Gly Gly Leu Glu Pro Cys Ser Arg Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15

Leu Ala Val Ser Gly Leu Arg Pro Val Gln Ala Gln Ala Gln Ser Asp
20 25 30

Cys Ser Cys Ser Thr Val Ser Pro Gly Val Leu Ala Gly Ile Val Met
35 40 45

Gly Asp Leu Val Leu Thr Val Leu Ile Ala Leu Ala Val Tyr Phe Leu
50 55 60

Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr Arg
65 70 75 80

Lys Gln Arg Ile Thr Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly
85 90 95

Gln Arg Ser Asp Val Tyr Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr
100 105 110

Lys

<210> 4
<211> 234
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Met Arg Lys Thr Arg Leu Trp Gly Leu Leu Trp Met Leu Phe Val Ser
1 5 10 15

Glu Leu Arg Ala Ala Thr Lys Leu Thr Glu Glu Lys Tyr Glu Leu Lys
20 25 30

Glu Gly Gln Thr Leu Asp Val Lys Cys Asp Tyr Thr Leu Glu Lys Phe
35 40 45

Ala Ser Ser Gln Lys Ala Trp Gln Ile Ile Arg Asp Gly Glu Met Pro
50 55 60

Lys Thr Leu Ala Cys Thr Glu Arg Pro Ser Lys Asn Ser His Pro Val
65 70 75 80

Gln Val Gly Arg Ile Ile Leu Glu Asp Tyr His Asp His Gly Leu Leu
85 90 95

Arg Val Arg Met Val Asn Leu Gln Val Glu Asp Ser Gly Leu Tyr Gln
100 105 110

Cys Val Ile Tyr Gln Pro Pro Lys Glu Pro His Met Leu Phe Asp Arg
115 120 125

Ile Arg Leu Val Val Thr Lys Gly Phe Ser Gly Thr Pro Gly Ser Asn
130 135 140

Glu Asn Ser Thr Gln Asn Val Tyr Lys Ile Pro Pro Thr Thr Thr Lys
145 150 155 160

Ala Leu Cys Pro Leu Tyr Thr Ser Pro Arg Thr Val Thr Gln Ala Pro
165 170 175

Pro Lys Ser Thr Ala Asp Val Ser Thr Pro Asp Ser Glu Ile Asn Leu
180 185 190

Thr Asn Val Thr Asp Ile Ile Arg Val Pro Val Phe Asn Ile Val Ile
195 200 205

Leu Leu Ala Gly Gly Phe Leu Ser Lys Ser Leu Val Phe Ser Val Leu
210 215 220

Phe Ala Val Thr Leu Arg Ser Phe Val Pro
225 230

<210> 5
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CRDL1抗體ID 12G10

<400> 5

Thr Leu Arg Ser Gly Ile Asn Val Gly Thr Tyr Arg Ile Tyr
1 5 10

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID 26C10

<400> 6

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Cys
1 5 10

<210> 7
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID 24C12

<400> 7

Lys Ser Ser Arg Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID 24G6

<400> 8

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys His Phe Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 9
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID 24A10

<400> 9

Lys Ser Ser His Asn Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID 10E3

<400> 10

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 11
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID 25F12

<400> 11

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 12
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID 32E3

<400> 12

Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 13
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID 24F4

<400> 13

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID 16B8

<400> 14

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 15
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID 4C5

<400> 15

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID 6E7

<400> 16

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID 5E3

<400> 17

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID 4G10

<400> 18

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID 12G10

<400> 19

Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID 26C10

<400> 20

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID 26C10

<400> 21

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 22
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID 24C12

<400> 22

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID 10E3

<400> 23

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID 32E3

<400> 24

Ser Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID 24F4

<400> 25

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID 16B8

<400> 26

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Thr
1 5

<210> 27
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID 4C5

<400> 27

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Val
1 5

<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID 6E7

<400> 28

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> CDRL2抗體ID 5E3

<400> 29

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID 4G10

<400> 30

Ala Ala Ser Ser Leu Pro Ser
1 5

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 12G10

<400> 31

Met Ile Trp Tyr Ser Ser Ala Val Val
1 5

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 26A10

<400> 32

Gln Ala Trp Asp Ser Asn Thr Val Val
1 5

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 26C10

<400> 33

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 24C12

<400> 34

Gln Gln Tyr Tyr Ile Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 24G6

<400> 35

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體24A10

<400> 36

His Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Cys Ser
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 10E3

<400> 37

Leu Gln Asp Asn Asn Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 25F12

<400> 38

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 32E3

<400> 39

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 40
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 24F4

<400> 40

Gln Gln Tyr Asp Thr Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 16B8

<400> 41

Gln Gln Ser Asn Ser Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 4C5

<400> 42

Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg Asn
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 6E7

<400> 43

Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 5E3

<400> 44

Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID 4G10

<400> 45

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 46
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 12G10

<400> 46

Gln Ala Val Pro Thr Gln Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Val
1 5 10 15

Leu Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Ile Asn Val Gly Thr
20 25 30

Tyr Arg Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln Tyr
35 40 45

Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Met Ile Trp Tyr Ser Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
100 105 110

Thr Val Leu
115

<210> 47
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 26A10

<400> 47

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Asn Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 48
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 26C10

<400> 48

Ser Phe Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Met Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 49
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 26F2

<400> 49

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Phe
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 50
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 33B12

<400> 50

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 51
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 24C12

<400> 51

Gly Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Arg Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Val Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Asn Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ile Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 52
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 24G6

<400> 52

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys His Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Phe Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 53
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 24A10

<400> 53

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser His Asn Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 54
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 10E3

<400> 54

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Val
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Phe Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 55
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 13E7 14C12

<400> 55

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Val
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 25F12

<400> 56

Glu Lys Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 57
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 25F12

<400> 57

Glu Phe Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Arg Gly Thr Arg Leu Asp Ile Lys
100 105

<210> 58
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 24F4

<400> 58

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Ser Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 59
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 16B8

<400> 59

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Ser Asn Ser Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 4C5

<400> 60

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Val Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 61
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 6E7

<400> 61

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID 5E3

<400> 62

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 例示性抗人類TREM2抗體輕鏈可變區
胺基酸序列 - VL胺基酸序列

<400> 63

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Pro Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Thr
100 105

<210> 64
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 65
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 66
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 67
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 69
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 70
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 71
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 71

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 72
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 72

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 73
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 73

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 74
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 74

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 75
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 75

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Ile Asn Val Gly Thr
20 25 30

Tyr Arg Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln Tyr
35 40 45

Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Met Ile Trp His Ser Ser Ala Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
100 105 110

Leu Thr Val Leu
115

<210> 76
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 76

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 77
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗人類TREM2抗體重鏈可變區
胺基酸序列 - CDRH1

<400> 77

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1抗體ID 26A10

<400> 78

Ser Phe Gly Met Ser
1 5

<210> 79
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1抗體ID 24A10

<400> 79

Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 80
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1抗體ID 10E3

<400> 80

Asn Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 81
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1抗體ID 13E7 14C12

<400> 81

Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 82
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1抗體ID 25F12

<400> 82

Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1抗體16B8

<400> 83

Asn Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 84
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1抗體ID 4C5

<400> 84

Asn Tyr Trp Ile Ala
1 5

<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1抗體ID 6E7

<400> 85

Ser Tyr Trp Ile Ala
1 5

<210> 86
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1抗體ID 5E3

<400> 86

Gly Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 87
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體ID 12G10 24C12

<400> 87

Ala Ile Gly Gly Gly Gly Val Ser Thr Tyr Cys Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 例示性抗人類TREM2抗體重鏈可變區
胺基酸序列 - CDRH2

<400> 88

Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Phe Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 89
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體26A10

<400> 89

Tyr Ile Ser Lys Ser Ser Phe Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 90
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體ID24G6

<400> 90

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 91
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體ID 10E3

<400> 91

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 92
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體ID 25F12

<400> 92

Glu Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 93
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體ID 16B8

<400> 93

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體4C5

<400> 94

Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Thr Ser Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 95
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體12G10 24C12

<400> 95

Phe Tyr Ile Ala Val Ala Gly Ser His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 96
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 26A10

<400> 96

Glu Gly Gly Leu Thr Met Val Arg Gly Val Ser Ser Tyr Gly Leu Asp
1 5 10 15

Val

<210> 97
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 26C10

<400> 97

Glu Gly Gly Ile Thr Met Val Arg Gly Val Ser Ser Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 24G6

<400> 98

Ala Tyr Thr Pro Met Ala Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 24A10

<400> 99

Gly Gly Trp Glu Leu Phe Tyr
1 5

<210> 100
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 10E3

<400> 100

Arg Arg Gln Gly Ile Trp Gly Asp Ala Leu Asp Ile
1 5 10

<210> 101
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 13E7 14C12

<400> 101

Arg Arg Gln Gly Ile Trp Gly Asp Ala Leu Asp Phe
1 5 10

<210> 102
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 25F12

<400> 102

Glu Gly Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr His Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 103
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 32E3

<400> 103

His Asp Ile Ile Pro Ala Ala Pro Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 104
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 24F4

<400> 104

Gln Ala Ile Ala Val Thr Gly Leu Gly Gly Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 16B8

<400> 105

Arg Gly Tyr Ser Tyr Gly Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 106
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 4C5

<400> 106

Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 107
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 6E7

<400> 107

Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 108
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 5E3

<400> 108

Asp Gly Gly Tyr Leu Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Val
1 5 10

<210> 109
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID 4G10

<400> 109

Gln Gly Ile Glu Val Thr Gly Thr Gly Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 110
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 12G10 24C12

<400> 110

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 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Gly Gly Gly Gly Val Ser Thr Tyr Cys Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 Lys Phe Tyr Ile Ala Val Ala Gly Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 111
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 26A10

<400> 111

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Arg Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Phe Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Phe Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Leu Thr Met Val Arg Gly Val Ser Ser Tyr Gly
100 105 110

Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 112
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 26C10

<400> 112

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Phe Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Phe Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Glu Gly Gly Ile Thr Met Val Arg Gly Val Ser Ser Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 113
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 26F2

<400> 113

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Phe Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Phe Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Ile Thr Met Val Arg Gly Val Ser Ser Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 114
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 33B12

<400> 114

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Lys Ser Ser Phe Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Phe Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Leu Thr Met Val Arg Gly Val Ser Ser Tyr Gly
100 105 110

Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 115
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 24G6

<400> 115

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 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 Lys Ala Tyr Thr Pro Met Ala Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 116
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 24A10

<400> 116

Glu Val Gln Val 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 Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 Lys Gly Gly Trp Glu Leu Phe Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 117
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 10E3

<400> 117

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Met Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Arg Gln Gly Ile Trp Gly Asp Ala Leu Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 118
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 13E7 14C12

<400> 118

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Met Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Arg Gln Gly Ile Trp Gly Asp Ala Leu Asp Phe Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 119
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 25F12

<400> 119

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Gly Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr His Asp Ala Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Asp Gln Gly Thr Met Val Thr Val Phe Ser
115 120

<210> 120
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 32E3

<400> 120

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Thr Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Asp Ile Ile Pro Ala Ala Pro Gly Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 121
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 24F4

<400> 121

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gln Ala Ile Ala Val Thr Gly Leu Gly Gly Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 122
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 16B8

<400> 122

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Tyr Ser Tyr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 123
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 4C5

<400> 123

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly His Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 124
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 6E7

<400> 124

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 125
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 5E3

<400> 125

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Leu Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Thr Ser Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Ser Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Tyr Leu Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 126
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID 4G10

<400> 126

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Lys Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ile Glu Val Thr Gly Thr Gly Gly Leu Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 127
<211> 125
<212> PRT
<213> 智人

<400> 127

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 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 Lys Tyr Tyr Asp Tyr Val Trp Gly Ser Tyr Arg Tyr Thr Tyr Phe

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 128
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 128

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Thr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 129
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 129

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 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 Lys Ala Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 130
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 130

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 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 Lys Gly Thr Thr Gly Thr Ala Glu Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 131
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 131

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Thr Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 132
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 132

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Asn Trp Asn Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 133
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 133

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Asp Ile Val Ala Thr Ile Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 134
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 134

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Asp Ile Val Ala Thr Ile Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 135
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 135

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 136
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 136

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 137
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 137

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 138
<211> 125
<212> PRT

<213> 智人

<400> 138

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Val Asp Ile Val Ala Thr Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
            100                 105                 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6E7之親和力改良變異體的CDRL2共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X係A或G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X係L或R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> X係N、 K、R、L或T

<400> 139

Xaa Ala Ser Ser Xaa Gln Xaa
1 5

<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6E7之親和力改良變異體的CDRL3共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X係Q或G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X係S或R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X係F、L或Y

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> X係R或H

<400> 140

Xaa Gln Ala Asp Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 141
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6E7之親和力改良變異體的CDRH2共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X係I或T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> X係T或V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> X係Y或L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> X係S或A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> X係S, G,或E

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> X係G或D

<400> 141

Xaa Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Xaa Arg Xaa Xaa Pro Xaa Phe Gln
1 5 10 15

Xaa

<210> 142
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6E7之親和力改良變異體的CDRH3共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X係Q、G、S或M

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> X係F或S

<400> 142

Xaa Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Xaa Asp Tyr
1 5 10

<210> 143
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID V3

<400> 143

Ala Ala Ser Ser Arg Gln Asn
1 5

<210> 144
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID V24 C01

<400> 144

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Lys

1 5

<210> 145
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID V27 C04

<400> 145

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg
1 5

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID V40 D05

<400> 146

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Leu
1 5

<210> 147
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID V84 H01

<400> 147

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID V40 D05

<400> 148

Gln Gln Ala Asp Arg Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID V24 C01

<400> 149

Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro His Thr
1 5

<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID V48 E01

<400> 150

Gln Gln Ala Asp Ser Leu Pro Arg Thr
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID V49 E02 V73 G02

<400> 151

Gln Gln Ala Asp Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID V60 F01

<400> 152

Gly Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 153
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V3

<400> 153

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Arg Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 154
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V24 C01

<400> 154

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 155
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V27 C04

<400> 155

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 156
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V40 D05

<400> 156

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Arg Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 157
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V48 E01

<400> 157

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Leu Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 158
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V49 E02 V73 G02

<400> 158

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 159
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V52 E05

<400> 159

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Arg Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 160
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V60 F01

<400> 160

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 161
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V76 G05

<400> 161

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 162
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V84 H01

<400> 162

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 163
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR1/CDRH1邊界
抗體ID 6E7

<400> 163

Tyr Ser Phe Thr
1

<210> 164
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 親和力降低之TREM2抗體的重鏈可變區胺基酸序列- FR1/CDRH1邊界

<400> 164

Tyr Ser Phe Ala
1

<210> 165
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR1/CDRH1邊界
抗體ID V3 A04

<400> 165

Tyr Ser Phe Gly
1

<210> 166
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR1/CDRH1邊界
抗體ID V49 E02

<400> 166

Tyr Ser Phe Asn
1

<210> 167
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR1/CDRH1邊界
抗體ID V52 E05

<400> 167

Tyr Ser Phe Glu
1

<210> 168
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR1/CDRH1邊界
抗體ID V60 F01

<400> 168

Tyr His Phe Thr
1

<210> 169
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR1/CDRH1邊界
抗體ID V76 G05 V84 H01

<400> 169

Tyr Gly Phe Thr
1

<210> 170

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體ID 6E7 V3 A04

<400> 170

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體ID V24 C01

<400> 171

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Val Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體ID V27 C04

<400> 172

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ala Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 173
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體ID V49 E02

<400> 173

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Leu Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體ID V73 G02

<400> 174

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Gly Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 175
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體ID V76 G05

<400> 175

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Glu Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 176
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID V3 A04

<400> 176

Gly Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 177
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID V24 C01

<400> 177

Ser Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 178
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID V60 F01

<400> 178

Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 179

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID V48 E01

<400> 179

Met Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 180
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V3 A04

<400> 180

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 181
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V24 C01

<400> 181

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Val Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 182
<211> 123
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V27 C04

<400> 182

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ala Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Val Arg Ser Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V40 D05

<400> 183

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Gly Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Val Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 184
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V48 E01

<400> 184

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Gly Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Val Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 185
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 親和力改良之TREM2抗體的重鏈可變區胺基酸序列 - VH胺基酸序列

<400> 185

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Leu Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 186
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V49 E02

<400> 186

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Glu Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 187
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V60 F01

<400> 187

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr His Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Val Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 188

<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V73 G02

<400> 188

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Gly Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Gly Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 189
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V76 G05

<400> 189

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Gly Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Glu Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 190
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V84 H01

<400> 190

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
```

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 191
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 191

Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 192
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 192

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 193
<211> 105
<212> PRT
<213> 智人

<400> 193

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 194
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 194

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 195
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 195

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
35 40 45

Val Lys Val Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Arg Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
100 105

<210> 196
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 196

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 197
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 197

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 198
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 198

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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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> 199
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 199

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> 200
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 200

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

Arg 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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> 201
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 201

```
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

Arg 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> 202
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 202

```
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 Gly 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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> 203
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 203

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 Cys Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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> 204
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 204

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> 205
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 205

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 Cys Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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> 206
<211> 12

<212> PRT
<213> 智人

<400> 206

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 207
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 207

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> 208
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
12G10

<400> 208
caggctgtgc cgactcagcc gtcttccctc tctgcatctc ctggagtatt agccagtctc 60

acctgcacct tacgcagtgg catcaatgtt ggtacctaca ggatatactg gtaccagcag 120

aagccaggga gtcctcccca gtatctcctg aggtacaaat cagactcaga taagcagcag 180

ggctctggag tccccagccg cttctctgga tccaaggatg cttcggccaa tgcagggatt 240

ttactcatct ctgggctcca gtctgaggat gaggctgact attactgtat gatttggtac 300

agcagtgctg tggtattcgg cggagggacc aaactgaccg tccta 345

<210> 209
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
26A10

<400> 209
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60

acctgctctg gagataaatt gggagataag tatgtttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgctggtcat ctatcaagat agcaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagtaaca ctgtggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtccta 318

<210> 210
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV 抗體
ID 26C10

<400> 210

tcctttgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60

acctgctctg gagataaatt gggggataag tatgtttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtccccta tgttggtcat ctatcaagat accaagcggc cctcagggat ccctgaacga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtctt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtccta 318

<210> 211
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸 - LV抗體ID
26F2

<400> 211
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60

acctgctctg gagataaatt gggggataag tatgtttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgttggtcat ctttcaagat agcaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtccta 318

<210> 212
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
33B12

<400> 212
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60

acctgctctg gagataaatt gggggataag tatgtttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgttggtcat ctatcaagat agcaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagtagca ctgtggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtccta 318

<210> 213
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸 - LV抗體ID
24C12

<400> 213
ggcatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagccg gagtgttttg tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaggtgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttataact gtcagcaata ttatattact 300

ccgatcacct tcggccaagg gacacgactg gagattaaa 339

<210> 214
<211> 339
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
24G6

<400> 214

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Cys Thr
20 25 30

Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Cys
35 40 45

Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala
50 55 60

Ala Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala
65 70 75 80

Gly Ala Gly Thr Gly Thr Thr Thr Thr Ala Thr Ala Cys Ala Gly Cys
85 90 95

Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Thr Ala Ala Gly Cys Ala Cys Thr
100 105 110

Thr Cys Thr Thr Ala Gly Cys Thr Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala
115 120 125

Gly Cys Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly
130 135 140

Cys Cys Thr Cys Cys Thr Ala Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Cys Ala
145 150 155 160

Thr Thr Thr Ala Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys
165 170 175

Cys Cys Gly Gly Gly Ala Gly Thr Cys Cys Gly Gly Gly Gly Thr Cys
180 185 190

Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Gly Ala Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly
195 200 205

Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys
210 215 220

Ala Gly Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys

225 230 235 240

Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly
245 250 255

Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala Thr Thr
260 265 270

Thr Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Ala
275 280 285

Thr Ala Thr Thr Ala Thr Ala Gly Thr Ala Cys Thr Cys Cys Gly Cys
290 295 300

Thr Cys Ala Cys Thr Thr Thr Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly
305 310 315 320

Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys
325 330 335

Ala Ala Ala

<210> 215
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸 - LV抗體
24A10

<400> 215
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcacctgca agtccagcca caatgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aaactgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttatagtact 300

ccgtgcagtt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 216
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
10E3

<400> 216
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggttcca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttccacca gggccactgg tattccagcc 180

aggttcagtg tcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cattttatta ctgtctgcag gataataatt ggcctcccac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 217
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸 - LV抗體ID
13E7

<400> 217
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggttcca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttccacca gggccactgg tattccagcc 180

aggttcagtg tcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtctgcag gataataatt ggcctcccac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 218
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
25F12

<400> 218
gaaaaagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac aacaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 219
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸 - LV抗體ID
32E3

<400> 219
gaatttgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccggggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gattattagc agcaactact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat agtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtttgata gctcaccgat caccttcggc 300

cgagggacac gactggacat taaa 324

<210> 220
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
24F4

<400> 220
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcactgta ttactgtcag cagtatgata cctcaccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 221
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
16B8

<400> 221
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

gtcacttgtc gggcgagtca ggatattaac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatcctctt tgcaaactgg ggtcccttca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactc ttgtcaacag tctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 222
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸 - LV抗體ID
4C5

<400> 222
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc aactggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaagttgg ggtcccatta 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctgacagtt tccctcgcaa ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 223
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
6E7 V9 A10 V30 C07 V33 C10 V44 D09 V68 F09

<400> 223
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 224
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸 - LV -抗體
ID 5E3

<400> 224
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaatccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatagtactt acccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 225
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
4G10

<400> 225
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcataaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaatgccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgccaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggccagaa ttcactctca caatcagcag tctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcac a 321

<210> 226
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V3 A04

<400> 226
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagta ggcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacaggt tccctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 227
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸 - LV抗體ID
V24 C01

<400> 227
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaaggg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcatac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 228
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V27

<400> 228
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaacgtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 229
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V40 D05

<400> 229
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaacttgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgaccgtt tccctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 230
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸 - LV抗體ID
V48 E01

<400> 230
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaacggg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tgcctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 231

<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V49 E02

<400> 231
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtc ggcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt atcctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 232
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V52 E05

<400> 232
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagggg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgaccgtt tccctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 233
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V60 F01

<400> 233
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagggg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtgggcag gctgacagtt tccctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 234
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V73 G02

<400> 234
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtc gtcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt atcctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 235
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V76 G05

<400> 235
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaaggg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggagagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 236
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V84 H01

<400> 236
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tcccgcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 237
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
12G1024C12

<400> 237
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtggtg gtggtgttag cacatactgc 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaattttat 300

atagcagtgg ctggttctca ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 238
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
26A10

<400> 238
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggagcc ttggtacagc gggggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctagatt caccttcagt agctttggca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagttttac catatattac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ttcattctat 240

ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

ggtcttacta tggttcgggg agtctcttcc tacggtttgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 239
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV 26C10

<400> 239
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttggca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagttttac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ttcgttctat 240

ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt atttctgtgt gagagagggg 300

ggtataacta tggttcgggg agtctcttcc tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 240
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
26F2

<400> 240
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttggca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtagta gtagttttac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ttcattctat 240

ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt atttctgtgc gagagagggg 300

ggtattacta tggttcgggg agtctcttcc tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 241
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
33B12

<400> 241
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttggca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gcctggagtg ggtttcatac attagtaaaa gtagttttac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ttcattctat 240

ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

ggtcttacta tggttcgggg agtctcttcc tacggtttgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 242
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
24G6

<400> 242
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gactggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaggcgtat 300

acacctatgg cattctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 243
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
24A10

<400> 243
gaggtgcagg tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggaggg 300

tgggagctat tttactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 244
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
10E3

<400> 244
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgatgatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gagactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacggaga 300

caggggatct ggggtgatgc tcttgatatc tggggccaag ggacattggt caccgtctct 360

tca 363

<210> 245
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
13E7

<400> 245
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgatgatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gagactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacggaga 300

caggggatct ggggtgatgc tcttgatttc tggggccaag ggacattggt caccgtctct 360

tca 363

<210> 246
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
25F12

<220>
<221> misc_feature
<222> (366)..(366)
<223> n係a, c, g,或t

<400> 246
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt agttactact ggagctggat ccgccagccc 120

ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaaacac caactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agaggggtat 300

tacgatatct tgactggtta tcatgatgct tttgatattt gggaccaagg gacaatggtc 360

accgtntttt ca 372

<210> 247
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
32E3

<400> 247
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcaccctgaa ggcctcggac accgccatat attactgtgc gcgacatgac 300

attataccag cagcccctgg tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360

tcttca 366

<210> 248
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
24F4

<400> 248
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caccttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagtcgaca agtccagcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatat attactgtac gagacaggcc 300

atagcagtga ctggtttggg gggtttcgac ccctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 249
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
16B8

<400> 249
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag tacagtctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagacggggga 300

tacagctatg gttcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 250
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
4C5

<400> 250
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagaa gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggaca cagttttacc aactactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccgtgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttact atgatagtag tggttatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 251
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
6E7

<400> 251
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 252
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
5E3

<400> 252
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggactag ggcttgagtg gatgggatgg atcaaccctt acagtggtgg cacaacctct 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag ctcagcctac 240

atggaactga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgga 300

ggctacctgg ccctctacgg tacggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 253
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
4G10

<400> 253
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttccc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgccttt 240

ttgaagtgga gtagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gcgacagggt 300

atagaagtga ctggtacggg aggtttggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 254
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V3 A04

<400> 254
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttgcg agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaagatca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagagggagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 255
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V24 C01

<400> 255
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga ttgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga tgtgagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagatctagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 256
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V27 C04

<400> 256
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

gctccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgt gagaagtagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 257
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V40 D05

<400> 257
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttggg agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga tgttagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattattcg gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 258
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V48 E01

<400> 258
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttggt agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga tgtgagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagaatgagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 259
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V49 E02

<400> 259
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttaat agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggacg atctatcctg gtgactctga taccagactg 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagaagtagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 260
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V52 E05

<400> 260
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttgag agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagagggagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 261
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V60 F01

<400> 261
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata ccattttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga tgtgagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatagt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 262
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V73 G02

<400> 262
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttggt agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccggggt tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagagggagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 263
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V76 G05

<400> 263
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttggg agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccggagt tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatagt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 264
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V84 H01

<400> 264
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cgggtttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgacagtga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattattcg gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 265
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#1

<400> 265

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys
20

<210> 266
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#2

<400> 266

Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
1 5 10 15

Ser Trp Ala

<210> 267

<400> 267
000

<210> 268
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#4

<400> 268

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly
20

<210> 269
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#5

<400> 269

Met Glu Trp Thr Trp Arg Val Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser

<210> 270
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#6

<400> 270

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly
20

<210> 271
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3抗體ID V83

<400> 271

Gln Gln Ala Val Ser Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 272
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#8

<400> 272

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 273
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#9

<400> 273

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 274
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#10

<400> 274

Met Asp Ile Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Lys Cys
20

<210> 275

<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#11

<400> 275

Met Asp Ile Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys
20

<210> 276
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#12

<400> 276

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe
20

<210> 277
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#13

<400> 277

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys

20

<210> 278
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#14

<400> 278

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 279
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#15

<400> 279

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Glu
20

<210> 280
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 分泌肽#16

<400> 280

Met Asp Met Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys
20

<210> 281
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人

<400> 281

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

```
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215
```

<210> 282
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人

<400> 282

```
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                   10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95
```

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 283
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MOG肽35-55

<400> 283

Met Glu Val Gly Trp Tyr Arg Ser Pro Phe Ser Arg Val Val His Leu
1 5 10 15

Tyr Arg Asn Gly Lys
20

<210> 284
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6E7之親和力降低變異體的CDRL1共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X係R或A

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> X係S或R

<400> 284

Xaa Ala Ser Gln Gly Ile Ser Xaa Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 285
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6E7之親和力降低變異體的CDRL2共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X係A或S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X係S或G

<400> 285

Xaa Ala Xaa Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 286
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6E7之親和力降低變異體的CDRL3共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> X係D或V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> X係R或L

<400> 286

Gln Gln Ala Xaa Ser Phe Pro Xaa Thr
1 5

<210> 287
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6E7之親和力降低變異體的 CDRH1共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X係Y或E

<400> 287

Ser Xaa Trp Ile Ala
1 5

<210> 288
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6E7之親和力降低變異體的CDRH2共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X係G或S

<400> 288

Ile Ile Tyr Pro Xaa Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 289
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6E7之親和力降低變異體的CDRH3共同序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X係T或G

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X係Y或R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X係Y或G

<400> 289

Gln Arg Xaa Phe Xaa Xaa Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 290
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID V57 E10

<400> 290

Ala Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 291
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL1抗體ID V90 H07

<400> 291

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 292
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID V10 A11

<400> 292

Ser Ala Ser Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 293
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID V70 F11

<400> 293

Ala Ala Gly Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL2抗體ID V23 B12

<400> 294

Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 295
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V10 A11

<400> 295

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 296
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V23 B12

<400> 296

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 297
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V57 E10

<400> 297

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ala Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 298
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V70 F11

<400> 298

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Gly Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 299
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V83 G12

<400> 299

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Val Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 300
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL胺基酸序列抗體ID V90 H07

<400> 300

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 301
<211> 4

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FR1/CDRH1邊界
抗體ID V30 C07

<400> 301

Ser Ser Phe Thr
1

<210> 302
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH1抗體ID V90 H07

<400> 302

Ser Glu Trp Ile Ala
1 5

<210> 303
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2抗體ID V44 D09

<400> 303

Ile Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 304
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID V9 A10

<400> 304

Gln Arg Gly Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 305
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID V33 C10

<400> 305

Gln Arg Thr Phe Tyr Gly Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 306
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3抗體ID V68 F09

<400> 306

Gln Arg Thr Phe Arg Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 307
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V9 A10

<400> 307

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Gly Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 308
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V30 C07

<400> 308

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Ser Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 309
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V33 C10

<400> 309

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Gly Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 310
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V44 D09

<400> 310

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 311
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V68 F09

<400> 311

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Arg Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 312
<211> 123
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> VH胺基酸序列抗體ID V90 H07

<400> 312

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Glu
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 313
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V10 A11

<400> 313
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 314
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V23 B12

<400> 314
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcttac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 315
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V57 E10

<400> 315
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtg cggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 316
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V70 F11

<400> 316
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcagggagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 317
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V83

<400> 317
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgtgagtt tccctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 318
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- LV抗體ID
V90 H07

<400> 318
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agatggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 319
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V9 A10

<400> 319
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

gggttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 320
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V10 A11V23 B12 V57 E10 V70 F11 V83 G12

<400> 320
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 321
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V30 C07

<400> 321
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggatc gagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 322
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V33 C10

<400> 322
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatg gggatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 323
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V44 D09

<400> 323
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatccta gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 324
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V68 F09

<400> 324
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgtttaggt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 325
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗TREM2抗體可變區核酸- HV抗體ID
V90 H07

<400> 325
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agcgagtgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 326
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC可變區序列24G6

<400> 326

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys His Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 327
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> HC可變區序列24G6

<400> 327

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 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 Lys Ala Tyr Thr Pro Met Ala Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 328
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC可變區序列6E7

<400> 328

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ala Phe Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 329
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC可變區序列6E7

<400> 329

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Ala Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 330
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC可變區序列13E7

<400> 330

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Asn Asn Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 331
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC可變區序列13E7

<400> 331

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Ala Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Arg Gln Gly Ile Phe Gly Asp Ala Leu Asp Phe Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 332
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC可變區序列5E3

<400> 332

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 333
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC可變區序列5E3

<400> 333

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Thr Ser Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Ser Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Gly Tyr Leu Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 334
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AA序列LC SST28347

<400> 334

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser
20 25 30

Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys His Phe Leu Ala Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser
65 70 75 80

Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
85 90 95

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly
115 120 125

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
130 135 140

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
145 150 155 160

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
165 170 175

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
180 185 190

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
195 200 205

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
210 215 220

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
225 230 235 240

Glu Cys

<210> 335
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AA序列HC SST28347

<400> 335

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Tyr Thr Pro Met Ala Phe Phe
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 336
<211> 468
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AA序列HC SST204812

<400> 336

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Tyr Thr Pro Met Ala Phe Phe
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg Ser Thr Ser
145 150 155 160

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
210 215 220

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
225 230 235 240

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
245 250 255

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
260 265 270

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
275 280 285

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
290 295 300

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr
305 310 315 320

Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
325 330 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
370 375 380

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
385 390 395 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
405 410 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Ser Pro Gly Lys
465

<210> 337
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AA序列SST29857

<400> 337

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln
100 105 110

Ala Asp Ala Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 338
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AA序列LC SST29857

<400> 338

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr
20 25 30

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile
65 70 75 80

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln
100 105 110

Asp Asn Asn Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 339
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AA序列LC SST202443

<400> 339

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr
            20                  25                  30

Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
        35                  40                  45

Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln
    50                  55                  60

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile
65                  70                  75                  80

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
                85                  90                  95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln
            100                 105                 110

Asp Asn Asn Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile
        115                 120                 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
    130                 135                 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145                 150                 155                 160
```

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 340
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AA序列HC SST202443

<400> 340

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly
35 40 45

Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Ala
65 70 75 80

Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys
85 90 95

Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp
100 105 110

Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Arg Gln Gly Ile Phe Gly Asp
115 120 125

Ala Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
260 265 270

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
275 280 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
290 295 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
305 310 315 320

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340 345 350

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
355 360 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 341
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AA序列LC SST29825

<400> 341

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
            20                  25                  30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
        35                  40                  45

Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
65                  70                  75                  80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
                85                  90                  95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
            100                 105                 110

Tyr Ser Thr Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile
        115                 120                 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
    130                 135                 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145                 150                 155                 160
```

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 342
<211> 470
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> AA序列HC SST29825

<400> 342

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr
65 70 75 80

Thr Ser Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
85 90 95

Ser Thr Ser Ser Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Gly Tyr Leu Ala Leu Tyr
115 120 125

Gly Thr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg Ser
145 150 155 160

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
225 230 235 240

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

```
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
    290                 295                 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
                325                 330                 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
        355                 360                 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
    370                 375                 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385                 390                 395                 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
                405                 410                 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
            420                 425                 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
        435                 440                 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
    450                 455                 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470
```

<210> 343
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LC可變區序列ST28347及SST204812

<400> 343
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagca cttcttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gagtccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300

ccgctcactt tcggcggagg gaccaaggtg gagatcaaa 339

<210> 344
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HC可變區序列SST28347及SST204812

<400> 344
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gactggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagaatccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaggcgtat 300

acacctatgg cattctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 345
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> LC可變區序列SST29857

<400> 345
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacgctt tccctcgcac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 346
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HC可變區序列SST29857

<400> 346
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgacgctga tgccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 347
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LC可變區序列SST202443

<400> 347
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggttcca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttccacca gggccactgg tattccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtctgcag gataataatt tccctcccac tttcggccaa 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 348
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HC可變區序列SST202443

<400> 348
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gagatgctga tgccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt atttctgtgc gaggcggaga 300

caggggatct tcggtgatgc tcttgatttc tggggccaag ggacattggt caccgtgtct 360

tca 363

<210> 349
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> LC可變區序列SST29825

<400> 349
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaatccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatagtactt acccattcac tttcggccaa 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 350
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> HC可變區序列SST29825

<400> 350
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtg 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tccactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaaccctt acagtggtgg cacaacctct 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccaccag ctcagcctac 240

atggaactga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgca 300

ggctacctgg ccctctacgg tacggacgtc tggggccaag ggaccttggt caccgtgtcc 360

tca 363

<210> 351
<211> 726
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> NA序列LC SST28347

<400> 351
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgaca tcgtgatgac ccagtctcca gactccctgg ctgtgtctct gggcgagagg 120

gccaccatca actgcaagtc cagccagagt gttttataca gctccaacaa taagcacttc 180

ttagcttggt accagcagaa accaggacag cctcctaagc tgctcattta ctgggcatct 240

acccgggagt ccggggtccc tgaccgattc agtggcagcg ggtctgggac agatttcact 300

ctcaccatca gcagcctgca ggctgaagat gtggcagttt attactgtca gcaatattat 360

agtactccgc tcactttcgg cggagggacc aaggtggaga tcaaacgaac ggtggctgca 420

ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt 480

gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac 540

gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc 600

tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaagtctac 660

gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacaggggа 720

gagtgt 726

<210> 352
<211> 1413
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> NA序列HC SST28347

<400> 352
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tgcagctgtt ggagtctggg ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg 120

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc tttagcagct atgccatgag ctgggtccgc 180

caggctccag ggaagggact ggagtgggtc tcagctatta gtggtagtgg tggtagcaca 240

tactacgcag aatccgtgaa gggccggttc accatctcca gagacaattc caagaacacg 300

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ccgtatatta ctgtgcgaag 360

gcgtatacac ctatggcatt ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 420

tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 480

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 540

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 600

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 660

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 720

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 780

ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 840

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 900

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgtgcga ggagcagtac 960

ggcagcacgt accgttgcgt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 1020

aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1080

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1140

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1200

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1260

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1320

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1380

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggc aaa 1413

<210> 353
<211> 1404
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> NA序列HC SST204812

<400> 353
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tgcagctgtt ggagtctggg ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg 120

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc tttagcagct atgccatgag ctgggtccgc 180

caggctccag ggaagggact ggagtgggtg tcagctatta gtggtagtgg tggtagcaca 240

tactacgcag aatccgtgaa gggccggttc accatctcca gagacaattc caagaacacg 300

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ccgtatatta ctgtgcgaag 360

gcgtatacac ctatggcatt ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtgtcc 420

tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcgc ccagctccag gagcacctcc 480

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 540

tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 600

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 660

acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 720

cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 780

gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 840

acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 900

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgtgcg aggagcagta cggcagcacg 960

taccgttgcg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa agccctccca gccccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1080

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1140

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1200

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1260

tccgacggct ccttcttcct ctatagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1320

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1380

agcctctccc tgtctccggg caaa 1404

<210> 354
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> NA 序列LC SST29857

<400> 354
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcttccgtgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgtcgggc gagtcagggt attagcagct ggttagcctg gtatcagcag 180

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tatgctgcat ccagtttgca aagtggggtc 240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttgcaac ttacttttgt caacaggctg acgctttccc tcgcactttt 360

ggccagggga ccaagctgga gatcaaacga acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 355
<211> 1416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> NA序列HC SST29857

<400> 355
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tgcagctggt gcagtctgga gcagaggtga aaaagcccgg ggagtctctg 120

aagatctcct gtaagggttc tggatacagt tttaccagct actggatcgc ctgggtgcgc 180

cagatgcccg ggaaaggcct ggagtggatg gggatcatct atcctggtga cgctgatgcc 240

agatacagcc cgtccttcca aggccaggtc accatctcag ccgacaagtc catcagcacc 300

gcctacctac agtggagcag cctgaaggcc tcggacaccg ccatgtattt ctgtgcgaga 360

caaaggacgt tttattatga tagtagtgat tattttgact actggggcca gggaaccctg 420

gtcaccgtgt cctcagcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccccagctcc 480

aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 540

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgct ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct 600

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 660

ttcggcaccc agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 720

aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgtg cgaggagcag 960

tacggcagca cgtaccgttg cgtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaagccctcc cagccccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggcaaa 1416

<210> 356
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> NA序列LC SST202443

<400> 356
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgaaa tagtgatgac gcagtctcca gccaccctgt ctgtgtctcc aggggaaaga 120

gccaccctct cctgcagggc cagtcagagt gttagcagca acttagcctg gttccagcag 180

aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc tatggtgctt ccaccagggc cactggtatt 240

ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg acagagttca ctctcaccat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttgcagt ttattactgt ctgcaggata ataatttccc tcccactttc 360

ggccaaggga ccaaagtgga tatcaaacga acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 357
<211> 1419
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> NA序列HC SST202443

<400> 357
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tgcagctggt gcagtctgga gcagaggtga aaaagcccgg ggagtctctg 120

aagatctcct gtaagggttc tggatacagc tttaccagct actggatcgg ctgggtgcgc 180

cagatgcccg ggaaaggcct ggagtggatg gggatcatct atcctggaga tgctgatgcc 240

agatacagcc cgtccttcca aggccaggtc accatctcag ccgacaagtc catcagcacc 300

gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc tcggacaccg ccatgtattt ctgtgcgagg 360

cggagacagg ggatcttcgg tgatgctctt gatttctggg gccaagggac attggtcacc 420

gtgtcttcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 480

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 540

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 600

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 660

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 720

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 780

ctgggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 840

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 900

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gtgcgaggag 960

cagtacggca gcacgtaccg ttgcgtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1020

aatggcaagg agtacaagtg caaggtgtcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1140

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1260

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1320

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1380

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggcaaa 1419

<210> 358
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> NA序列LC SST29825

<400> 358
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctcactgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgtcgggc gagtcagggc attagcaatt atttagcctg gtatcagcag 180

aaaccaggga aagcccctaa atccctgatc tatgctgcat ccagtttgca aagtggggtc 240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttgcaac ttattactgc caacagtata gtacttaccc attcactttc 360

ggccaaggga ccaaagtgga tatcaaacga acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 359
<211> 1410
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> NA序列HC SST29825

<400> 359
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtcagg tgcagctggt gcagtctggg gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg 120

aaggtgtcct gcaaggcttc tggatacacc ttcaccggct actatatcca ctgggtgcga 180

caggcccctg gacaagggct tgagtggatg ggatggatca acccttacag tggtggcaca 240

acctctgcac agaagtttca gggcagggtc accatgacca gggacacgtc caccagctca 300

gcctacatgg aactgagcag gctgagatct gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga 360

gatgcaggct acctggccct ctacggtacg gacgtctggg gccaagggac cttggtcacc 420

gtgtcctcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcgcccag ctccaggagc 480

acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 540

acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 600

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 660

acccagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 720

gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgtgcgagga gcagtacggc 960

agcacgtacc gttgcgtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc tccgggcaaa 1410

<210> 360
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自抗原決定基定位實驗之肽

<400> 360

His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Phe Pro
1 5 10

<210> 361
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自抗原決定基定位實驗之肽

<400> 361

Ala Gly Asp Leu Trp Phe Pro Gly Glu
1 5

<210> 362
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自抗原決定基定位實驗之肽

<400> 362

Gly Asp Leu Trp Phe Pro Gly Glu Ser Glu
1 5 10

<210> 363
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自抗原決定基定位實驗之肽

<400> 363

His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Phe Pro Gly Glu Ser Glu
1 5 10

<210> 364
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自抗原決定基定位實驗之肽

<400> 364

Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Phe Pro Gly Glu Ser
1 5 10 15

Glu

<210> 365
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自抗原決定基定位實驗之肽

<400> 365

Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Ala Trp Phe Pro Gly Glu Ser
1 5 10 15

Glu

<210> 366
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自抗原決定基定位實驗之肽

<400> 366

Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Ala Pro Gly Glu Ser
1 5 10 15

Glu

<210> 367
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自抗原決定基定位實驗之肽

<400> 367

Gly Asp Leu Trp Phe Pro
1 5

<210> 368
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRL3 抗體ID 13E7 SST202443

<400> 368

Leu Gln Asp Asn Asn Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 369

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH2 抗體ID 13E7 SST202443

<400> 369

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Ala Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CDRH3 抗體ID 13E7 SST202443

<400> 370

Arg Arg Gln Gly Ile Phe Gly Asp Ala Leu Asp Phe
1 5 10

<210> 371
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC 抗體ID 13E7 SST202443

<400> 371

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

```
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Asn Asn Phe Pro Pro
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 372
<211> 451

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC 抗體ID 13E7 SST202443

<400> 372

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Ala Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Arg Gln Gly Ile Phe Gly Asp Ala Leu Asp Phe Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種特異性結合至人類TREM2的經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中如藉由基於細胞之pSyk分析所量測，該促效劑抗原結合蛋白在不存在交聯劑之情況下，提高TREM2介導之pSyk含量時之EC50值小於500 pM。

【請求項2】

如請求項1之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中如藉由基於細胞之pSyk分析所量測，該促效劑抗原結合蛋白在不存在交聯劑之情況下，提高TREM2介導之pSyk含量時之EC50值小於300 pM。

【請求項3】

如請求項1之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中如藉由基於細胞之pSyk分析所量測，該促效劑抗原結合蛋白在不存在交聯劑之情況下，提高TREM2介導之pSyk含量時之EC50值為約150 pM至約500 pM。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該促效劑抗原結合蛋白以小於50 nM之K_D值特異性結合至人類TREM2。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該促效劑抗原結合蛋白以小於10 nM之K_D值特異性結合至人類TREM2。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該促效劑抗原結合蛋白不特異性結合至人類TREM1。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該促效劑抗原結合蛋白與參考抗體競爭結合至人類TREM2，其中該參考抗體包括：

(a) 含SEQ ID NO: 61之序列的輕鏈可變區及含SEQ ID NO: 124之序列的重鏈可變區；

(b) 含SEQ ID NO: 62之序列的輕鏈可變區及含SEQ ID NO: 125之序列的重鏈可變區；

(c) 含SEQ ID NO: 52之序列的輕鏈可變區及含SEQ ID NO: 115之序列的重鏈可變區；或

(d) 含SEQ ID NO: 56之序列的輕鏈可變區及含SEQ ID NO: 119之序列的重鏈可變區。

【請求項8】

一種特異性結合至人類TREM2的經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該促效劑抗原結合蛋白包括含互補決定區CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，以及含互補決定區CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中CDRL1包含選自SEQ ID NO: 5-18或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體的序列；CDRL2包含選自SEQ ID NO: 19-30或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體的序列；CDRL3包含選自SEQ ID NO: 31-45或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體的序列；CDRH1包含選自SEQ ID NO: 77-86或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體的序列；CDRH2包含選自SEQ ID NO: 87-94或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體的序列；並且CDRH3包含選自SEQ ID NO: 95-109或其具有一個、兩個、三個或四個胺基酸取代之變異體的序列。

【請求項9】

如請求項8之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中CDRL1包含選自SEQ ID NO: 5-18之序列；CDRL2包含選自SEQ ID NO: 19-30之序列；CDRL3包含選自SEQ ID NO: 31-45之序列；CDRH1包含選自SEQ ID NO: 77-86之序列；CDRH2包含選自SEQ ID NO: 87-94之序列；且CDRH3包含選自SEQ ID NO: 95-109之序列。

【請求項10】

如請求項8或9之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該輕鏈可變區包含(i)與選自SEQ ID NO: 46-63之序列至少90%一致的序列；(ii)與選自SEQ ID NO: 46-63之序列至少95%一致的序列；或(iii)選自SEQ ID NO: 46-63之序列。

【請求項11】

如請求項10之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 54之序列或在一或多個胺基酸位置64、79、80、85、94及/或100處具有突變的SEQ ID NO: 54之序列。

【請求項12】

如請求項11之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係V64G、V64A、Q79E、Q79D、S80P、S80A、F85V、F85L、F85A、F85D、F85I、F85L、F85M、F85T、W94F、W94Y、W94S、W94T、W94A、W94H、W94I、W94Q、P100R、P100Q、P100G或其組合。

【請求項13】

如請求項10之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 55之序列或在一或多個胺基酸位置64、79、80、94及/或100處具有突變的SEQ ID NO: 55之序列。

【請求項14】

如請求項13之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係V64G、V64A、Q79E、Q79D、S80P、S80A、W94F、W94Y、W94S、W94T、W94A、W94H、W94I、W94Q、P100R、P100Q、P100G或其組合。

【請求項15】

如請求項14之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係V64G、V64A、Q79E、S80P、S80A、W94Y、W94S、P100R、P100Q或其組合。

【請求項16】

如請求項10之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 60之序列或在一或多個胺基酸位置60、92及/或93處具有突變的SEQ ID NO: 60之序列。

【請求項17】

如請求項16之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係L60S、L60P、L60D、L60A、D92E、D92Q、D92T、D92N、S93A、S93N、S93Q、S93V或其組合。

【請求項18】

如請求項10之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 61之序列或在一或多個胺基酸位置56、57、92及/或93處具有突變的SEQ ID NO: 61之序列。

【請求項19】

如請求項18之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係N56S、N56T、N56Q、N56E、G57A、G57V、D92E、D92Q、D92T、D92N、S93A、S93N、S93Q、S93V或其組合。

【請求項20】

如請求項19之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係N56S、N56Q、G57A、D92E、D92Q、S93A或其組合。

【請求項21】

如請求項10之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 62之序列或在一或多個胺基酸位置36、46、61及/或100處具有突變的SEQ ID NO: 62之序列。

【請求項22】

如請求項21之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係F36Y、S46L、S46R、S46V、S46F、K61R、P100Q、P100G、P100R或其組合。

【請求項23】

如請求項22之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係F36Y、K61R、P100Q或其組合。

【請求項24】

如請求項10之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 52之序列或在胺基酸位置91處具有突變的SEQ ID NO: 52之序列。

【請求項25】

如請求項24之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係F91V、F91I、F91T、F91L或F91D。

【請求項26】

如請求項25之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係F91V。

【請求項27】

如請求項8至26中任一項之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該重鏈可變區包含(i)與選自SEQ ID NO: 110-126之序列至少90%一致的序列；(ii)與選自SEQ ID NO: 110-126之序列至少95%一致的序列；或(iii)選自SEQ ID NO: 110-126之序列。

【請求項28】

如請求項27之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 117之序列或在一或多個胺基酸位置19、55、56、57、58及/或104處具有突變的SEQ ID NO: 117之序列。

【請求項29】

如請求項28之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係M19K、M19R、M19T、M19E、M19N、M19Q、D55E、D55Q、D55N、D55T、S56A、S56Q、S56V、D57S、D57E、D57Q、T58A、T58V、W104F、W104Y、W104T、W104S、W104A、W104H、W104I、W104Q或其組合。

【請求項30】

如請求項27之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 118之序列或在一或多個胺基酸位置19、55、56、57、58及/或104處具有突變的SEQ ID NO: 118之序列。

【請求項31】

如請求項30之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係M19K、M19R、M19T、M19E、M19N、M19Q、D55E、D55Q、D55N、D55T、S56A、S56Q、S56V、D57S、D57E、D57Q、T58A、T58V、W104F、W104Y、W104T、W104S、W104A、W104H、W104I、W104Q或其組合。

【請求項32】

如請求項31之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係M19K、D55E、S56A、D57E、T58A、W104Y、W104T或其組合。

【請求項33】

如請求項27之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 123之序列或在一或多個胺基酸位置27、55、56、57、58、105及/或106處具有突變的SEQ ID NO: 123之序列。

【請求項34】

如請求項33之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係H27Y、H27D、H27F、H27N、D55E、D55Q、D55N、D55T、S56A、S56Q、S56V、D57S、D57E、D57Q、T58A、T58V、D105E、D105Q、D105T、D105N、D105G、S106A、S106Q、S106V、S106T或其組合。

【請求項35】

如請求項27之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 124之序列或在一或多個胺基酸位置55、56、57、58、105及/或106處具有突變的SEQ ID NO: 124之序列。

【請求項36】

如請求項35之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係D55E、D55Q、D55N、D55T、S56A、S56Q、S56V、D57S、D57E、D57Q、T58A、T58V、D105E、D105Q、D105T、D105N、D105G、S106A、S106Q、S106V、S106T或其組合。

【請求項37】

如請求項36之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係D55E、D55Q、S56A、D57E、T58A、D105E、D105N、S106A或其組合。

【請求項38】

如請求項27之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 125之序列或在一或多個胺基酸位置43、76、85、99、100及/或116處具有突變的SEQ ID NO: 125之序列。

【請求項39】

如請求項38之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係L43Q、L43K、L43H、I76T、R85S、R85G、R85N、R85D、D99E、D99Q、D99S、D99T、G100A、G100Y、G100V、T116L、T116M、T116P、T116R或其組合。

【請求項40】

如請求項39之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係L43Q、I76T、R85S、D99E、G100A、G100Y、T116L或其組合。

【請求項41】

如請求項27之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 115之序列或在胺基酸位置62及/或63處具有突變的SEQ ID NO: 115之序列。

【請求項42】

如請求項41之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係D62E、D62Q、D62T、D62N、S63A、S63Q、S63V或其組合。

【請求項43】

如請求項42之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係D62E、D62Q、S63A或其組合。

【請求項44】

一種特異性結合至人類TREM2的經分離之促效劑抗原結合蛋白，其

中該促效劑抗原結合蛋白包括含互補決定區CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，以及含互補決定區CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中CDRL1包含SEQ ID NO: 16之序列；CDRL2包含SEQ ID NO: 139之序列；CDRL3包含SEQ ID NO: 140之序列；CDRH1包含SEQ ID NO: 85之序列；CDRH2包含SEQ ID NO: 141之序列；且CDRH3包含SEQ ID NO: 142之序列。

【請求項45】

如請求項44之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中CDRL1包含SEQ ID NO: 16之序列；CDRL2包含選自SEQ ID NO: 26及143-147之序列；CDRL3包含選自SEQ ID NO: 43及148-152之序列；CDRH1包含SEQ ID NO: 85之序列；CDRH2包含選自SEQ ID NO: 91及170-175之序列；且CDRH3包含選自SEQ ID NO: 176-179之序列。

【請求項46】

如請求項44或45之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該輕鏈可變區包含(i)與選自SEQ ID NO: 153-162之序列至少90%一致的序列；(ii)與選自SEQ ID NO: 153-162之序列至少95%一致的序列；或(iii)選自SEQ ID NO: 153-162之序列。

【請求項47】

如請求項44至46中任一項之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該重鏈可變區包含(i)與選自SEQ ID NO: 180-190之序列至少90%一致的序列；(ii)與選自SEQ ID NO: 180-190之序列至少95%一致的序列；或(iii)選自SEQ ID NO: 180-190之序列。

【請求項48】

一種特異性結合至人類TREM2的經分離之促效劑抗原結合蛋白，其

中該促效劑抗原結合蛋白包括含互補決定區CDRL1、CDRL2及CDRL3之輕鏈可變區，以及含互補決定區CDRH1、CDRH2及CDRH3之重鏈可變區，其中CDRL1包含SEQ ID NO: 284之序列；CDRL2包含SEQ ID NO: 285之序列；CDRL3包含SEQ ID NO: 286之序列；CDRH1包含SEQ ID NO: 287之序列；CDRH2包含SEQ ID NO: 288之序列；且CDRH3包含SEQ ID NO: 289之序列。

【請求項49】

如請求項48之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中CDRL1包含選自SEQ ID NO: 16、290及291之序列；CDRL2包含選自SEQ ID NO: 28、292及293之序列；CDRL3包含選自SEQ ID NO: 43、294及271之序列；CDRH1包含SEQ ID NO: 85或SEQ ID NO: 302之序列；CDRH2包含SEQ ID NO: 91或SEQ ID NO: 303之序列；且CDRH3包含選自SEQ ID NO: 107及304-306之序列。

【請求項50】

如請求項48或49之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該輕鏈可變區包含(i)與選自SEQ ID NO: 61及295-300之序列至少90%一致的序列；(ii)與選自SEQ ID NO: 61及295-300之序列至少95%一致的序列；或(iii)選自SEQ ID NO: 61及295-300之序列。

【請求項51】

如請求項48至50中任一項之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該重鏈可變區包含(i)與選自SEQ ID NO: 124及307-312之序列至少90%一致的序列；(ii)與選自SEQ ID NO: 124及307-312之序列至少95%一致的序列；或(iii)選自SEQ ID NO: 124及307-312之序列。

【請求項52】

如請求項1至51中任一項之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該促效劑抗原結合蛋白係單株抗體或其結合片段。

【請求項53】

如請求項52之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該單株抗體或其結合片段係嵌合抗體或其結合片段、人類化抗體或其結合片段，或完全人類抗體或其結合片段。

【請求項54】

如請求項52或53之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該單株抗體係人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體。

【請求項55】

如請求項54之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該單株抗體係人類IgG2抗體。

【請求項56】

如請求項55之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該單株抗體在其重鏈中包含根據EU編號之C131S突變。

【請求項57】

如請求項55之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該單株抗體在其輕鏈中包含根據EU編號之C214S突變及在其重鏈中包含根據EU編號之C220S突變。

【請求項58】

如請求項54之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該單株抗體係人類IgG1抗體。

【請求項59】

如請求項58之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該單株抗體係無

糖基化人類IgG1抗體。

【請求項60】

如請求項59之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該單株抗體在其重鏈中包含根據EU編號之胺基酸位置N297處之突變。

【請求項61】

如請求項60之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係N297G。

【請求項62】

如請求項60或61之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該單株抗體在其重鏈中進一步包含根據EU編號之R292C及V302C突變。

【請求項63】

如請求項52之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該單株抗體包含來自人類IgG1抗體之Fc區以及來自人類IgG2抗體之CH1區及鉸鏈區。

【請求項64】

如請求項63之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該單株抗體在其重鏈中包含根據EU編號之胺基酸位置N297處之突變。

【請求項65】

如請求項64之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該突變係N297G。

【請求項66】

如請求項64或65之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該單株抗體在其重鏈中進一步包含根據EU編號之R292C及V302C突變。

【請求項67】

如請求項63至66中任一項之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該

單株抗體在其重鏈中包含根據EU編號之C131S突變。

【請求項68】

如請求項63至66中任一項之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該單株抗體在其輕鏈中包含根據EU編號之C214S突變及在其重鏈中包含根據EU編號之C220S突變。

【請求項69】

一種特異性結合至人類TREM2的經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中該促效劑抗原結合蛋白包括含輕鏈可變區之輕鏈及含重鏈可變區之重鏈，其中：

(a) 該輕鏈可變區具有SEQ ID NO: 326之胺基酸序列且該重鏈可變區具有SEQ ID NO: 327之胺基酸序列；

(b) 該輕鏈可變區具有SEQ ID NO: 328之胺基酸序列且該重鏈可變區具有SEQ ID NO: 329之胺基酸序列；

(c) 該輕鏈可變區具有SEQ ID NO: 330之胺基酸序列且該重鏈可變區具有SEQ ID NO: 331之胺基酸序列；或

(d) 該輕鏈可變區具有SEQ ID NO: 332之胺基酸序列且該重鏈可變區具有SEQ ID NO: 333之胺基酸序列。

【請求項70】

如請求項69之經分離之促效劑抗原結合蛋白，其中：

(a) 該輕鏈具有SEQ ID NO: 334之胺基酸序列且該重鏈具有SEQ ID NO: 335之胺基酸序列；

(b) 該輕鏈具有SEQ ID NO: 334之胺基酸序列且該重鏈具有SEQ ID NO: 336之胺基酸序列；

(c) 該輕鏈具有SEQ ID NO: 337之胺基酸序列且該重鏈具有SEQ ID

NO: 338之胺基酸序列；

(d) 該輕鏈具有SEQ ID NO: 339之胺基酸序列且該重鏈具有SEQ ID NO: 340之胺基酸序列；或

(e) 該輕鏈具有SEQ ID NO: 341之胺基酸序列且該重鏈具有SEQ ID NO: 342之胺基酸序列。

【請求項71】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至70中任一項之促效劑抗原結合蛋白及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項72】

一種經分離之聚核苷酸，其編碼如請求項1至70中任一項之促效劑抗原結合蛋白。

【請求項73】

一種表現載體，其包含如請求項72之聚核苷酸。

【請求項74】

一種宿主細胞，其包含如請求項73之表現載體。

【請求項75】

一種製備特異性結合至人類TREM2之促效劑抗原結合蛋白的方法，其包括在允許表現該抗原結合蛋白之條件下培養如請求項74之宿主細胞；及自培養基或宿主細胞回收該抗原結合蛋白。

【請求項76】

一種為有需要之患者提高巨噬細胞或微膠質細胞之存活或增殖的方法，其包括向該患者投與有效量的如請求項1至70中任一項之促效劑抗原結合蛋白。

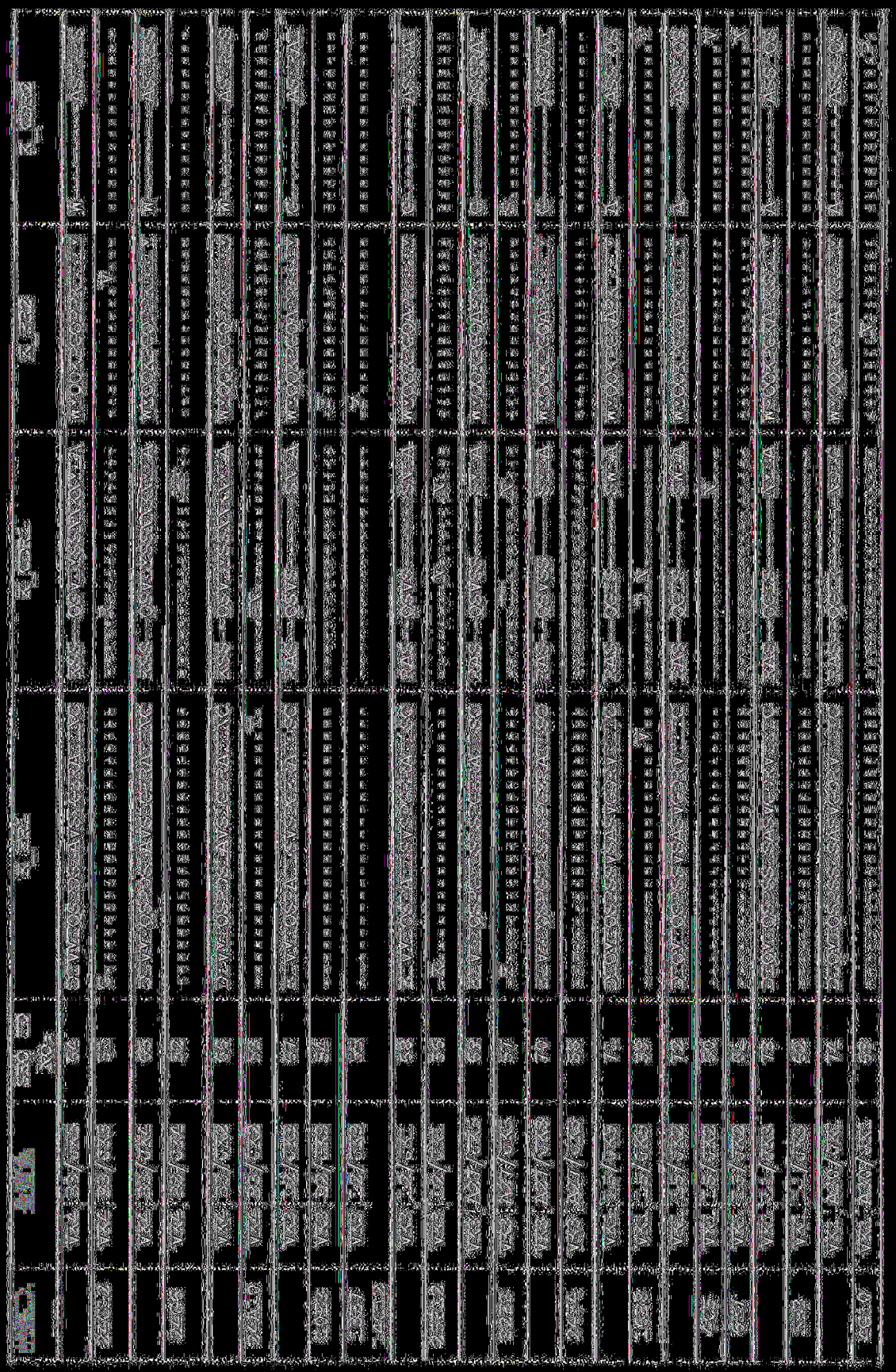
【請求項77】

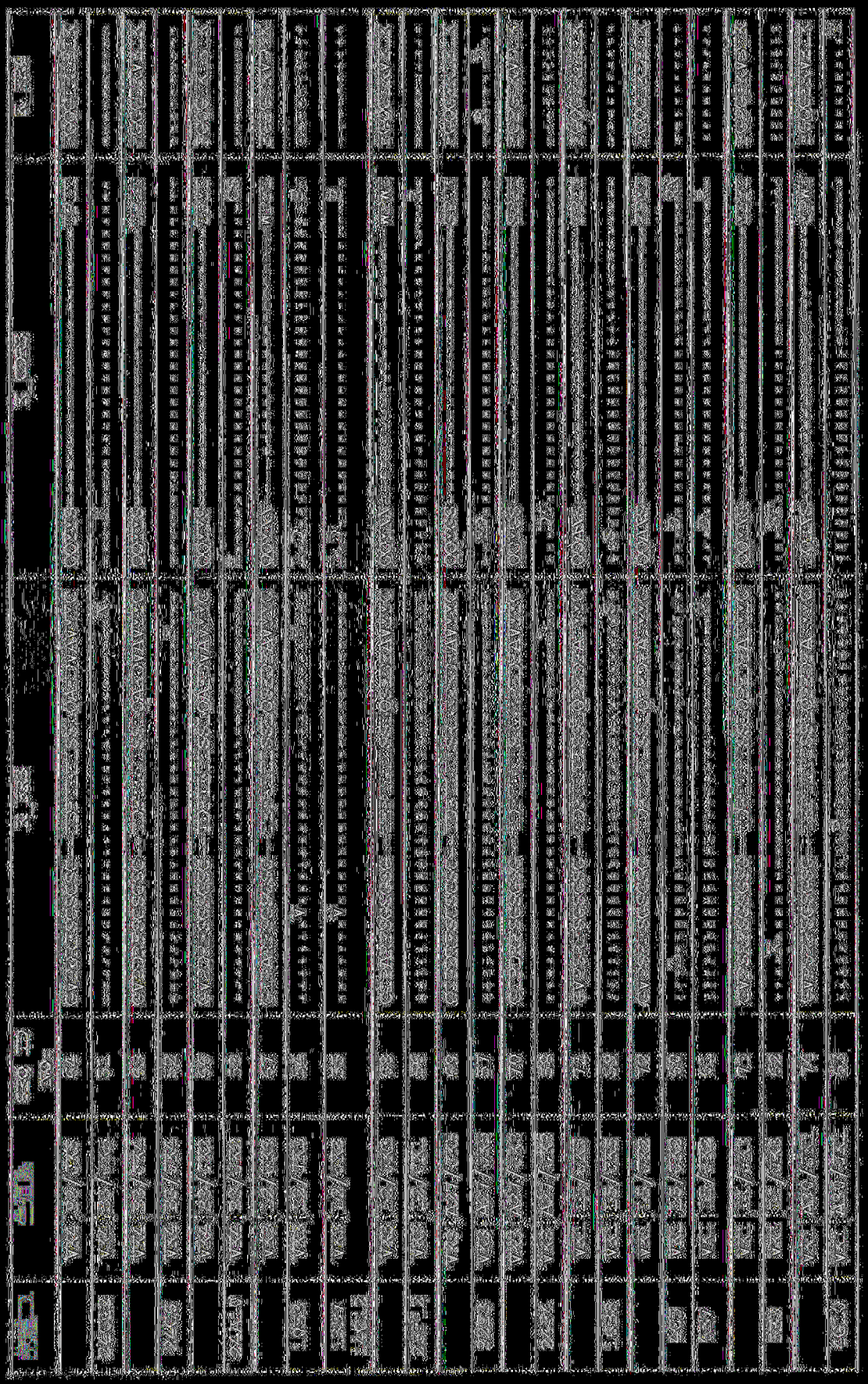
一種為有需要之患者治療或預防與人類TREM2功能喪失有關之病症的方法，其包括向該患者投與有效量的如請求項1至70中任一項之促效劑抗原結合蛋白。

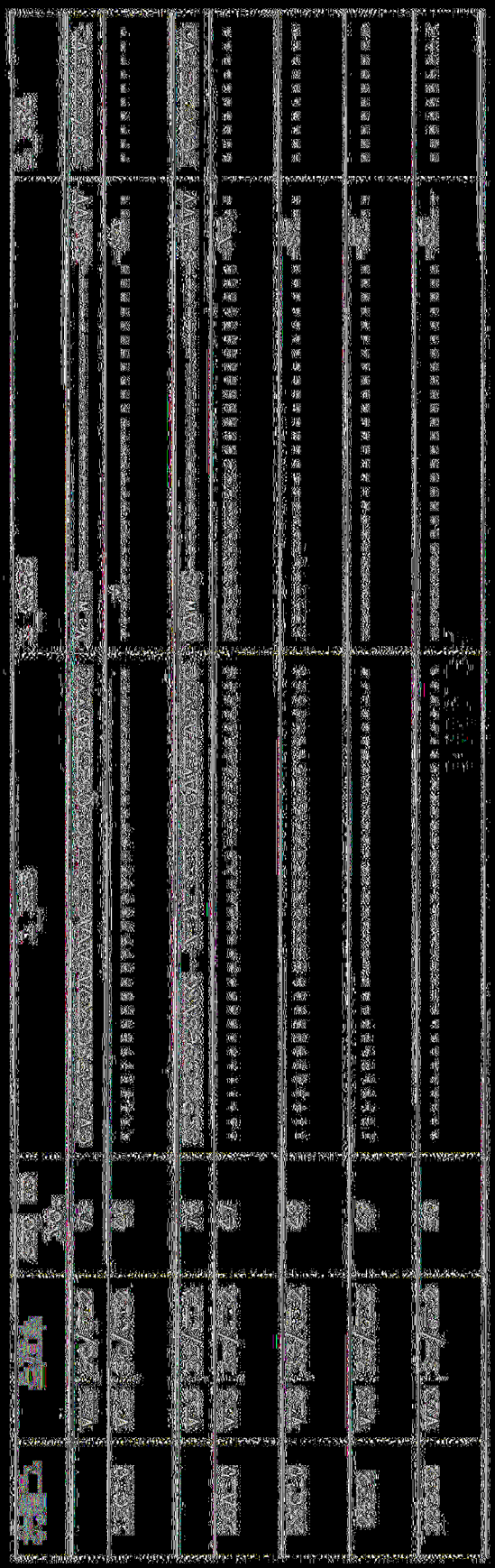
【請求項78】

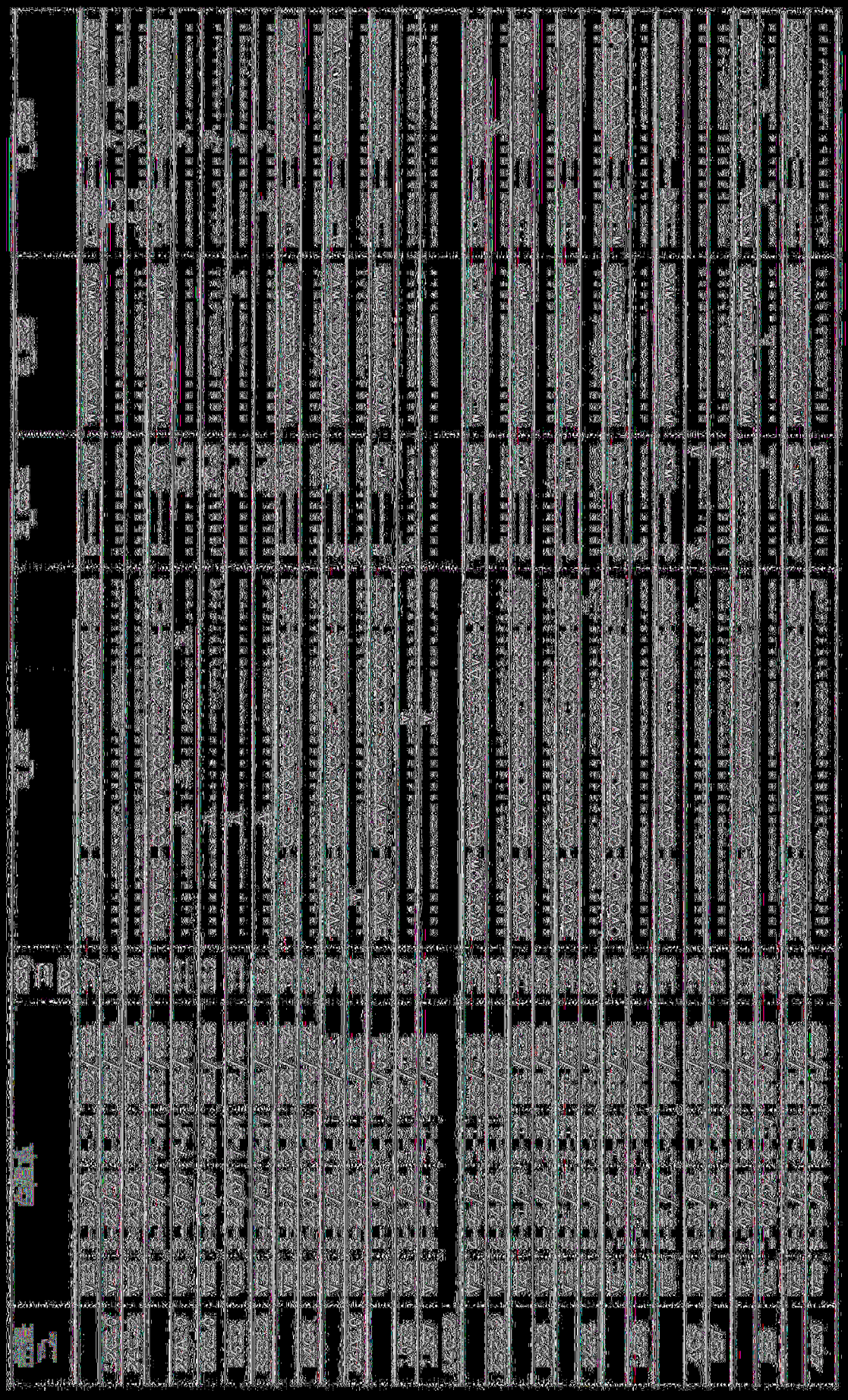
如請求項77之方法，其中該病症係阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、納哈氏病(Nasu-Hakola disease)、額顳葉癡呆、多發性硬化、普里昂疾病(prion disease)或中風。

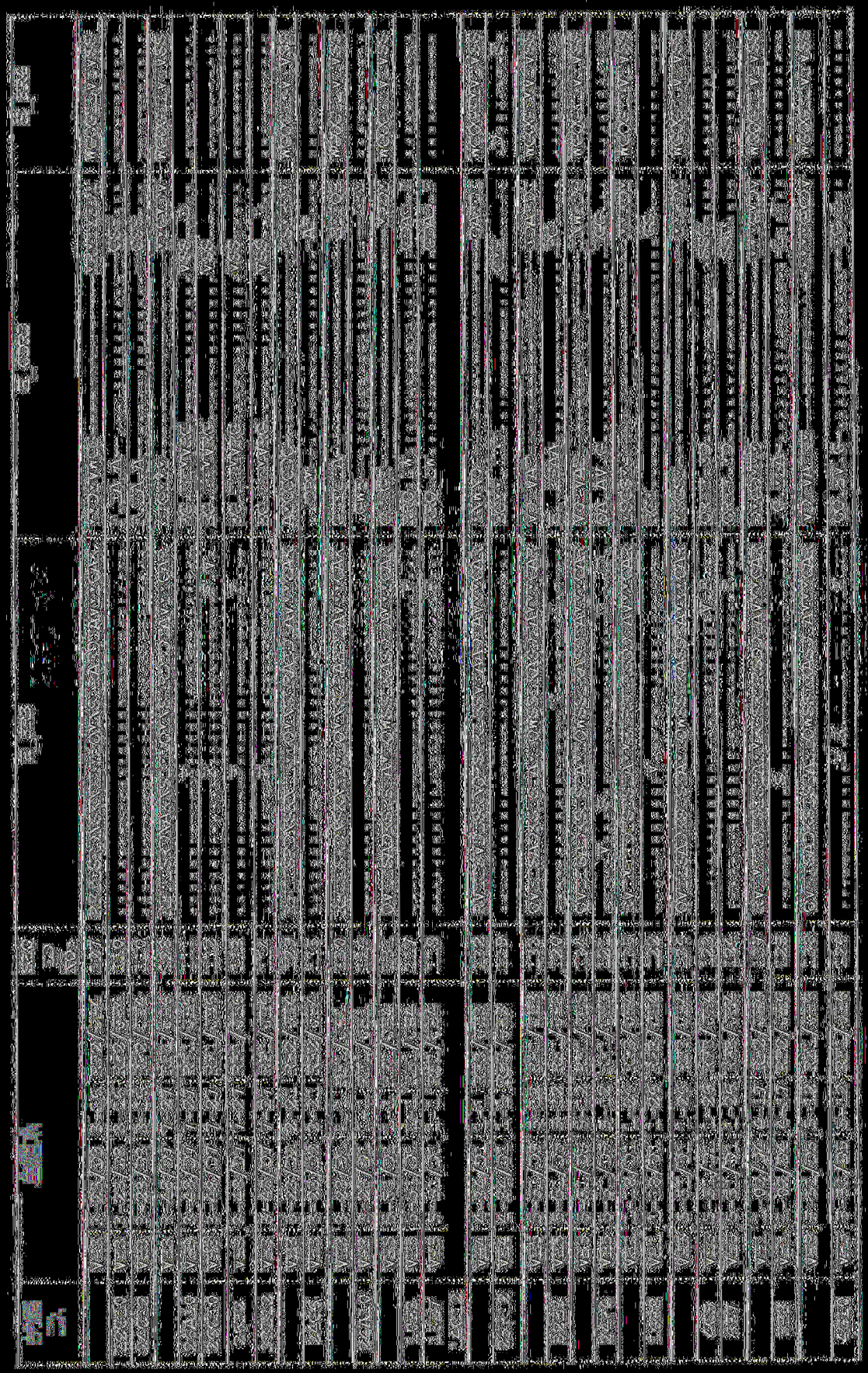
相對於中性類胚之生長方向





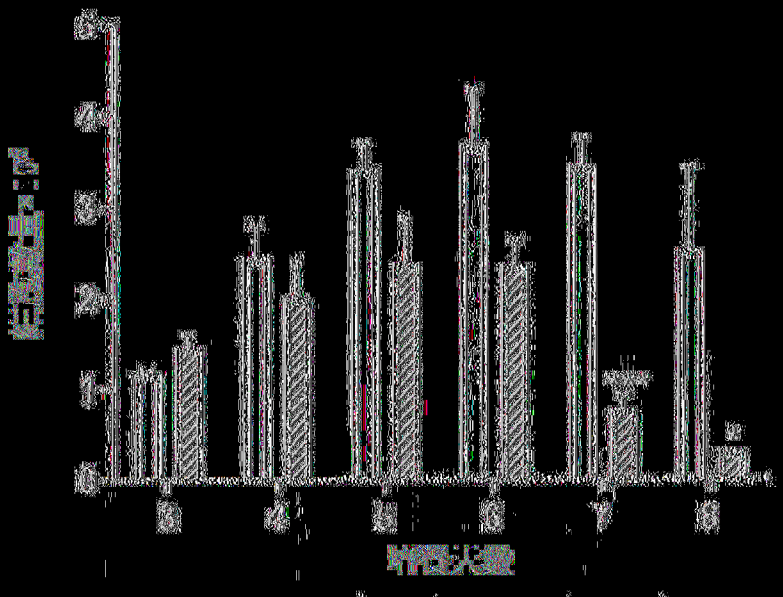


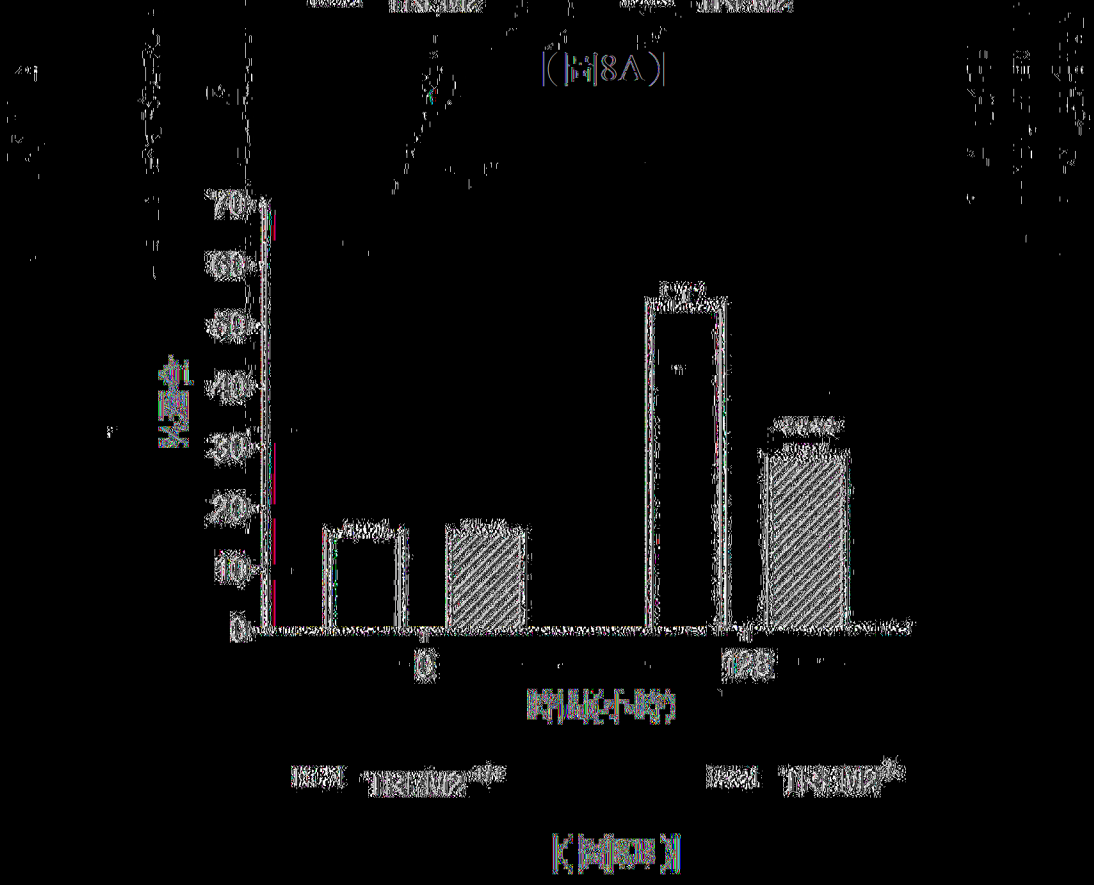


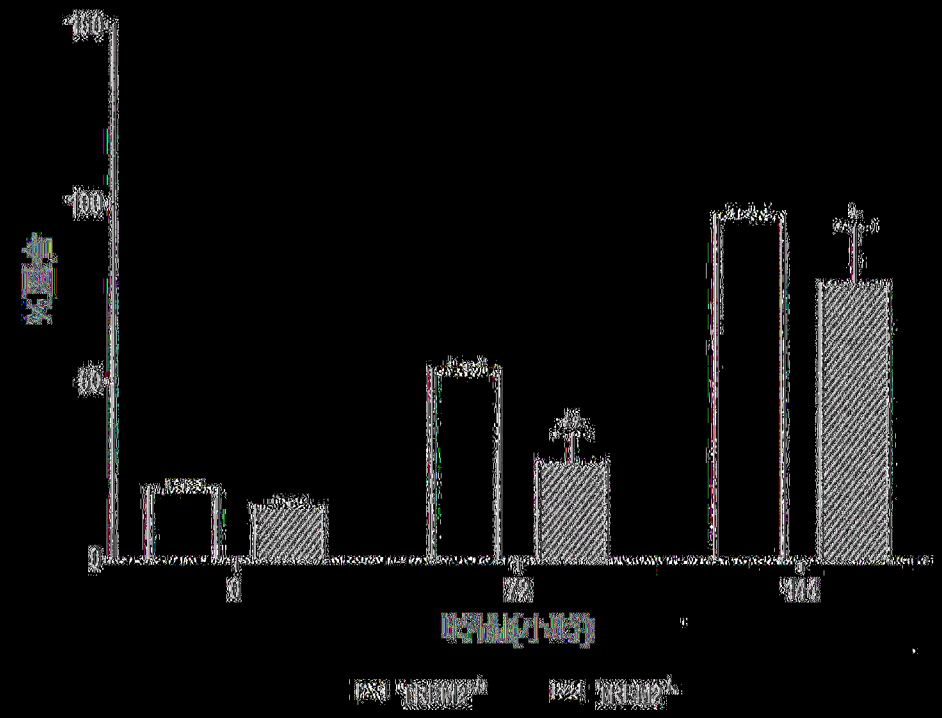


E97
E97
E97

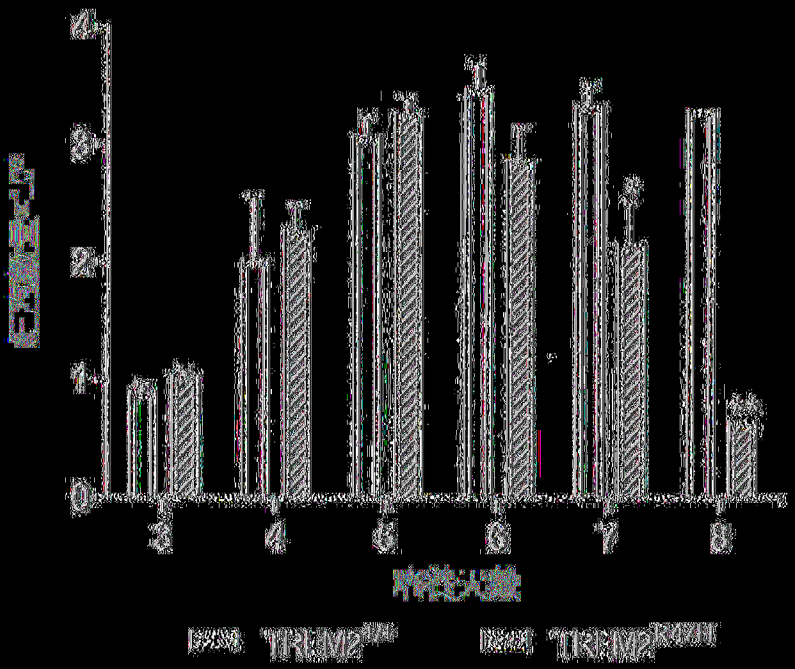
S/B（相隔距離與之作對稱）



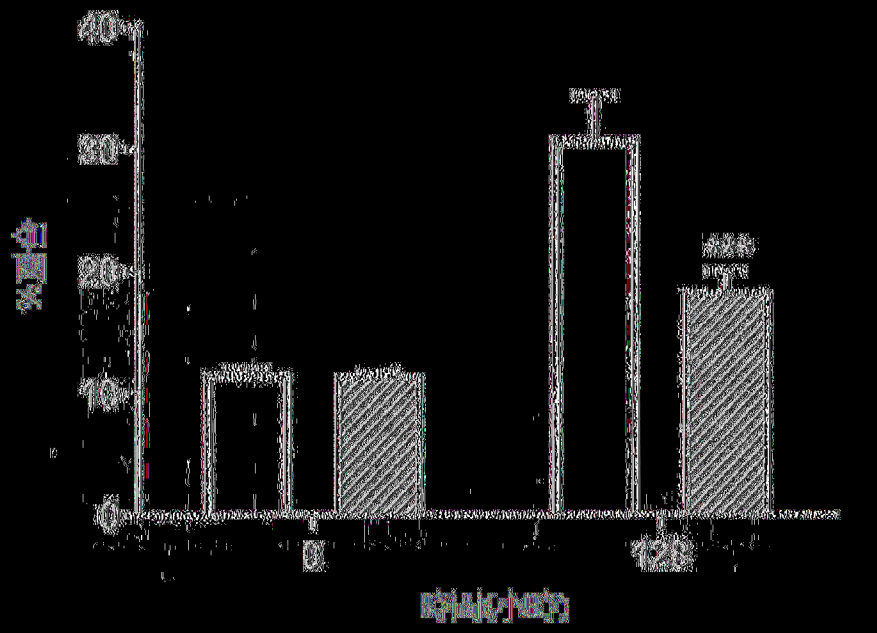


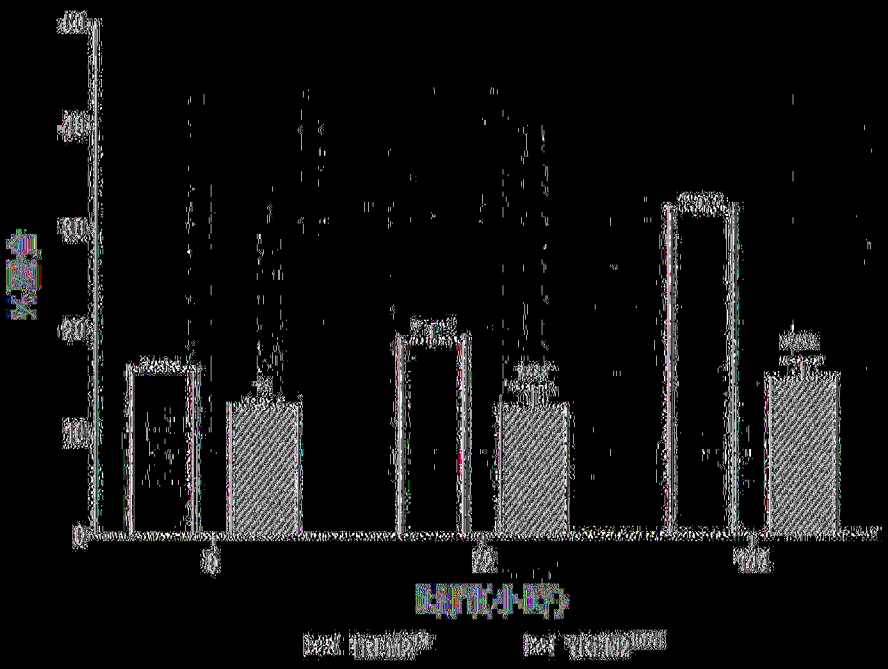


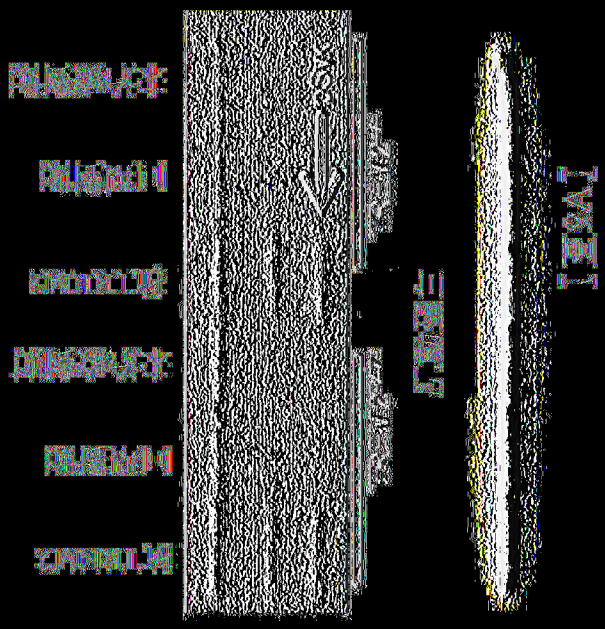
[(圖8C)]

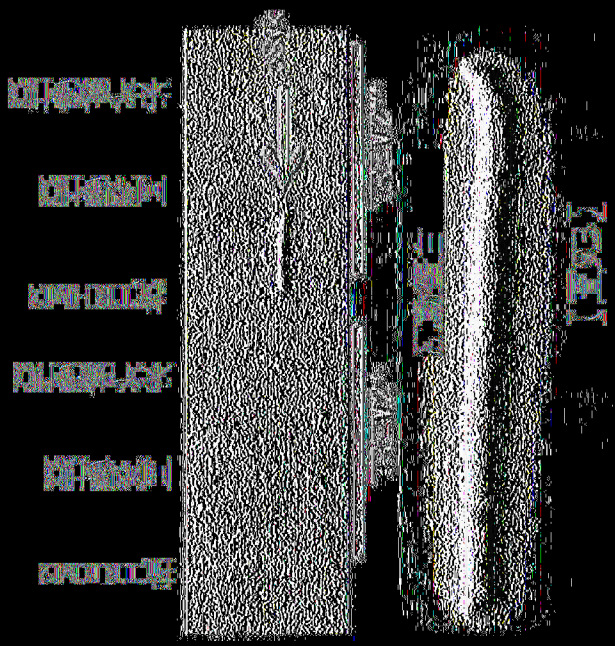


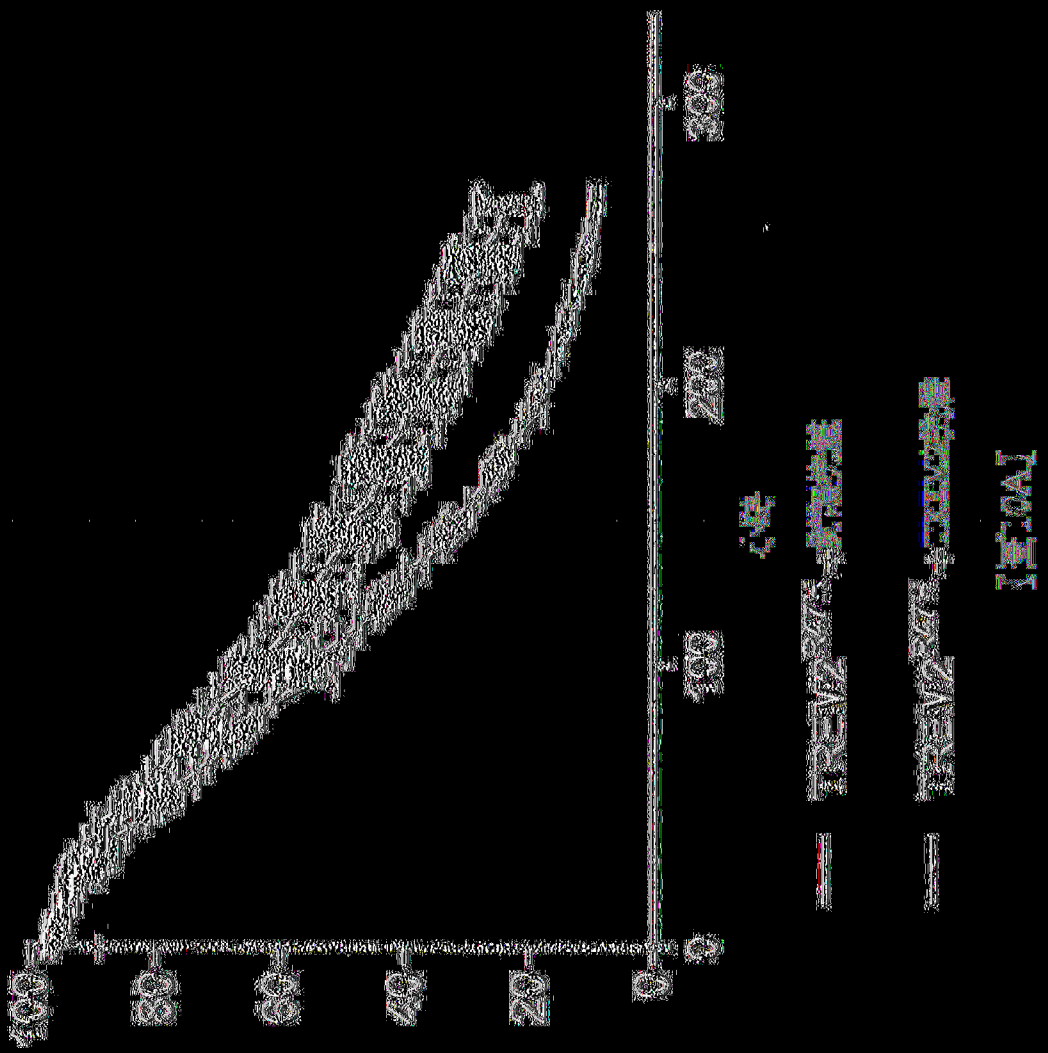
[(圖8D)]

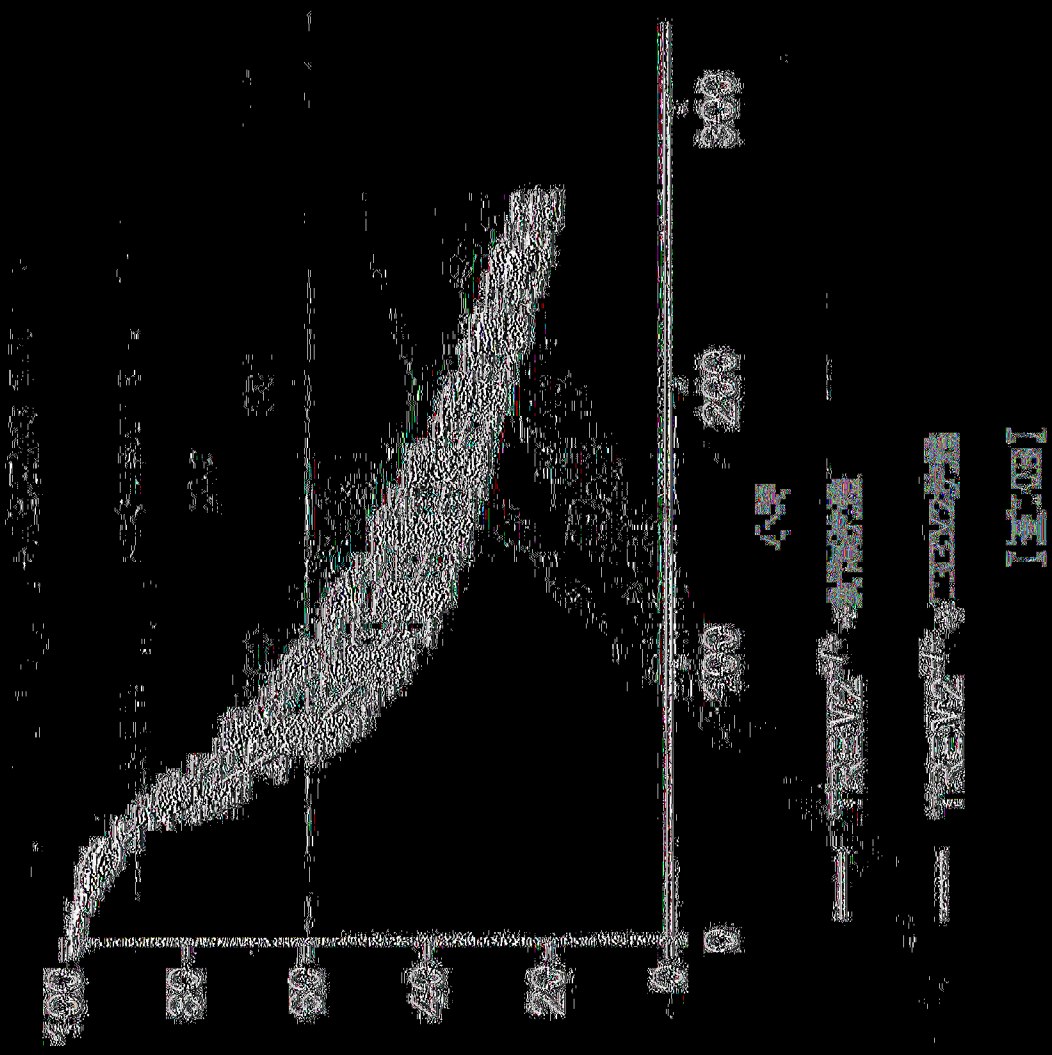




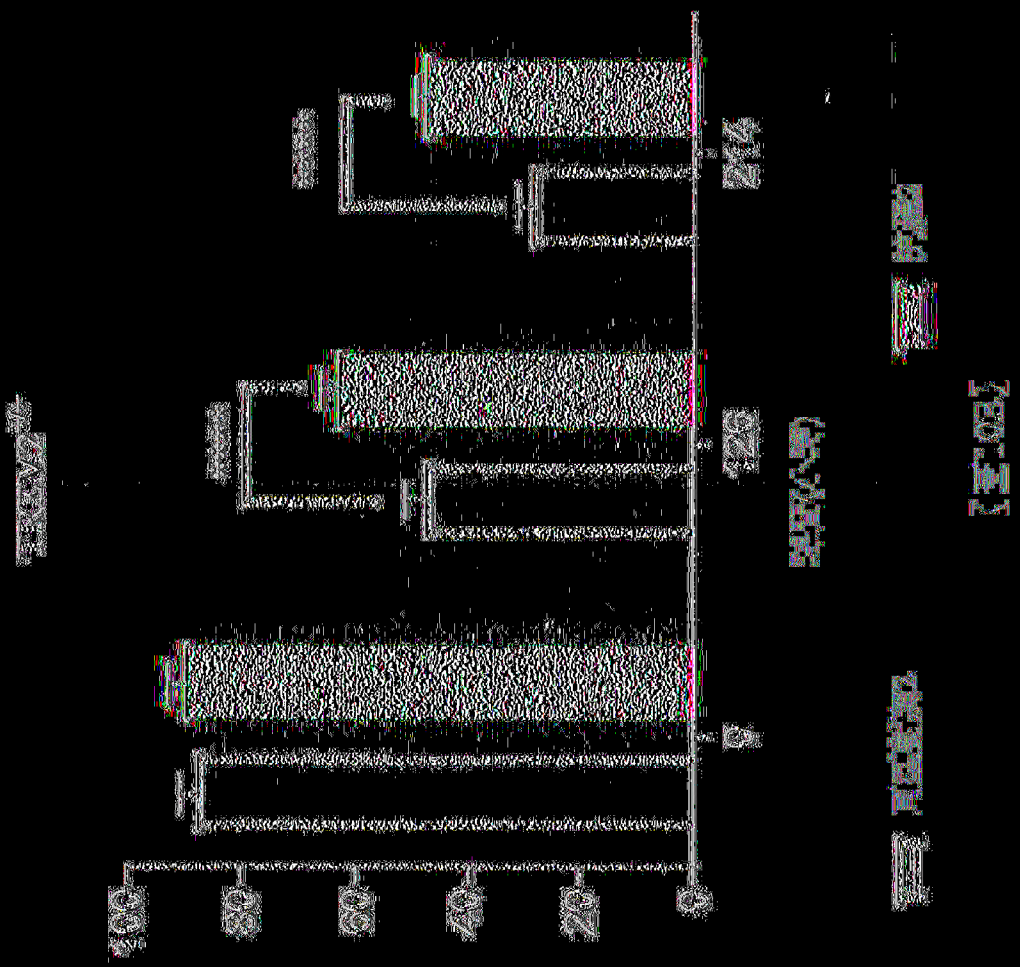


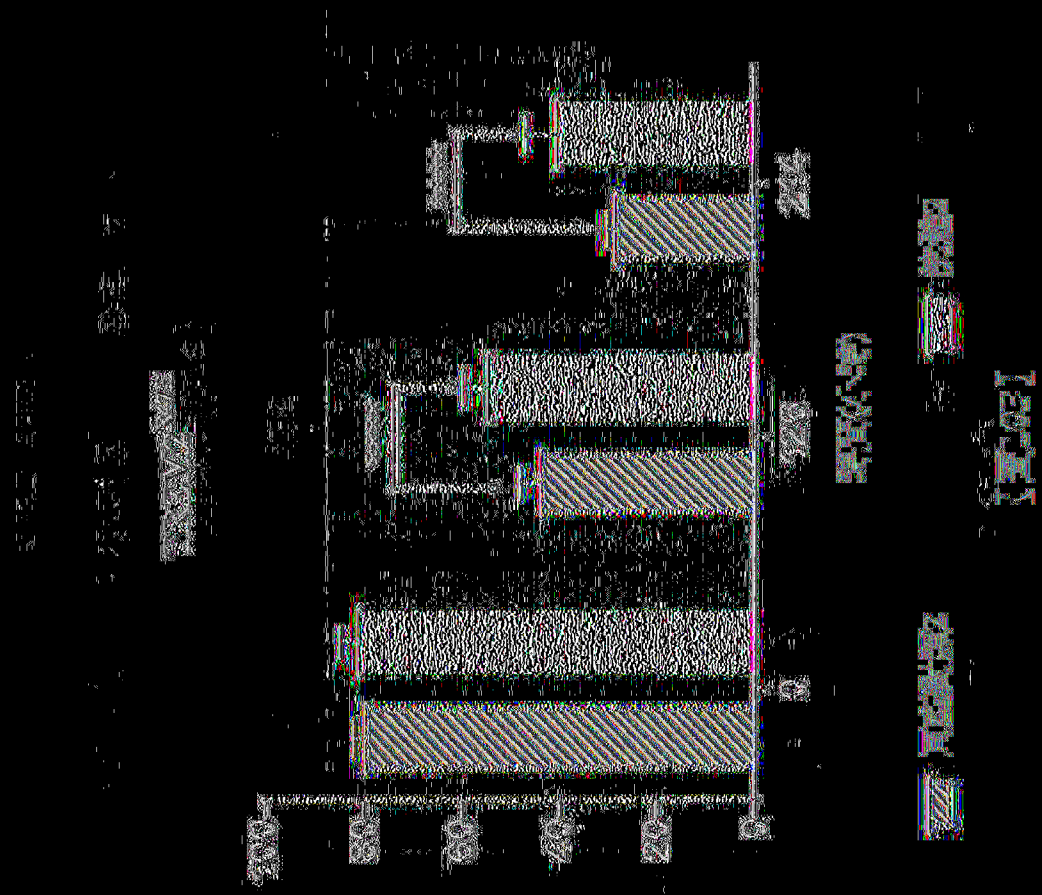




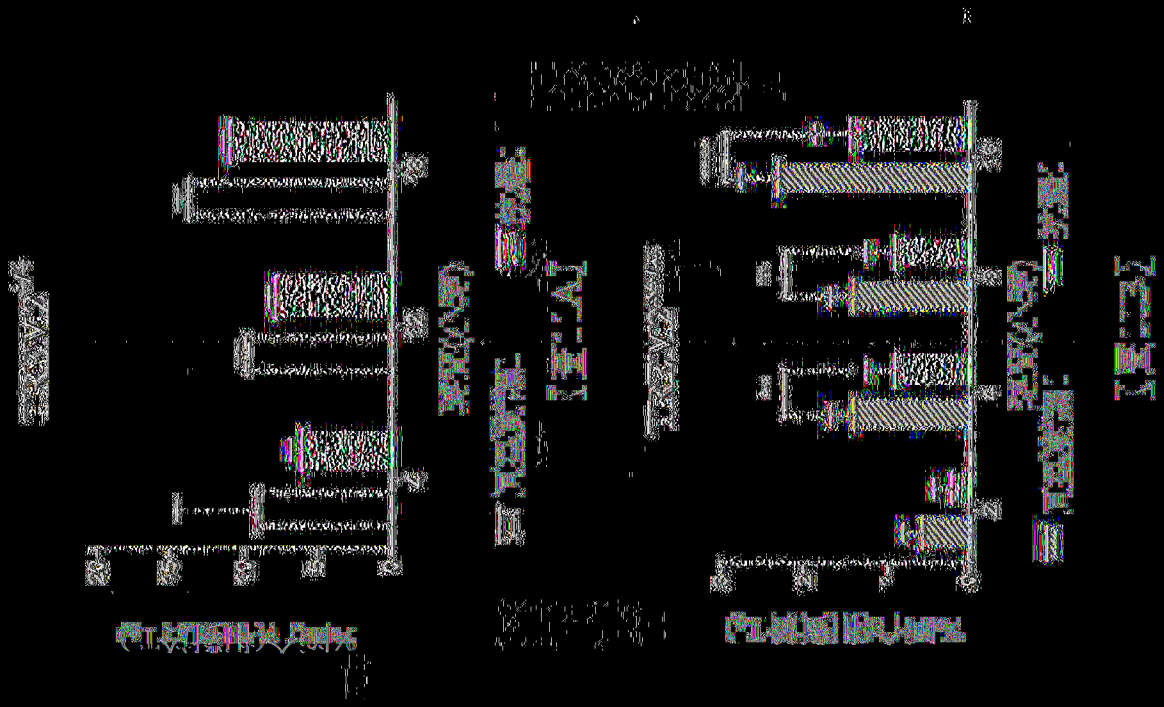


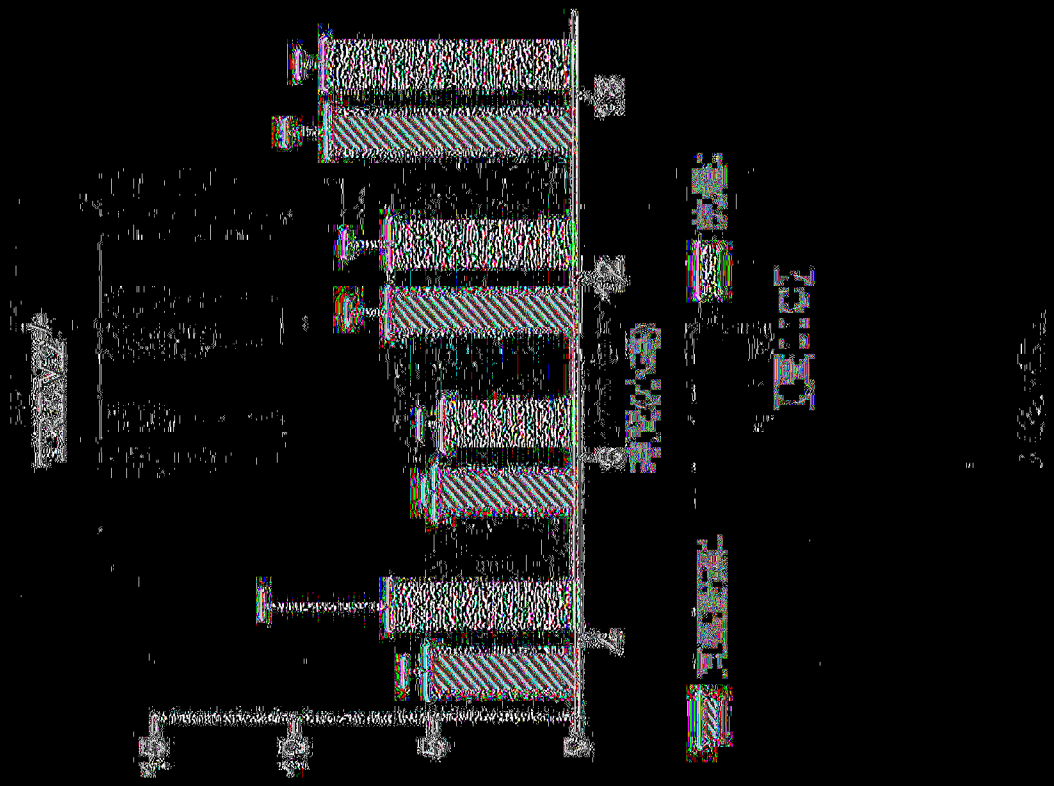
相關發明說明





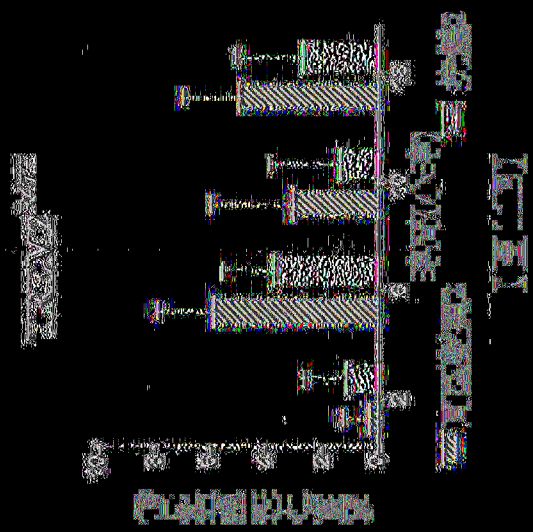
圖%

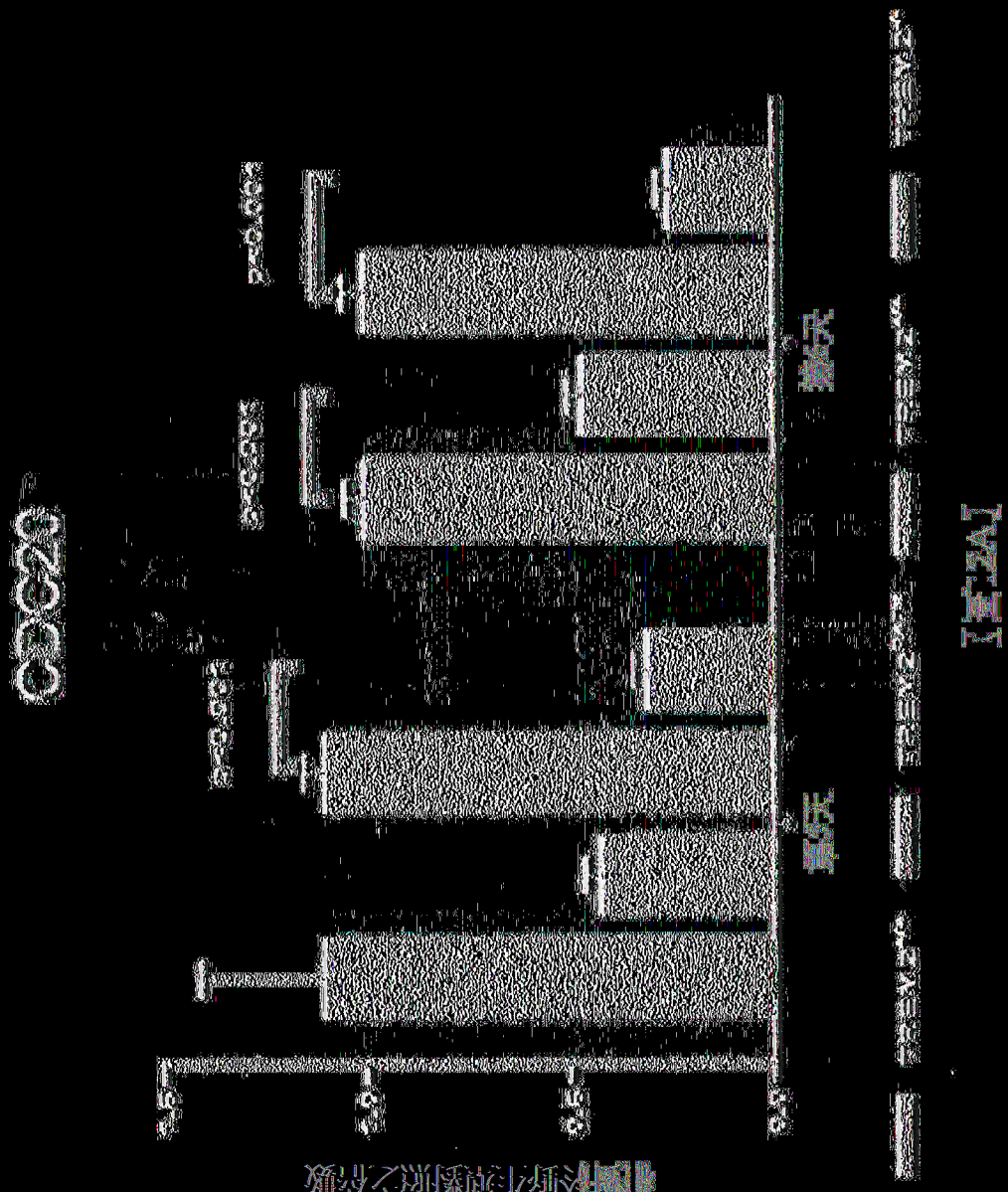


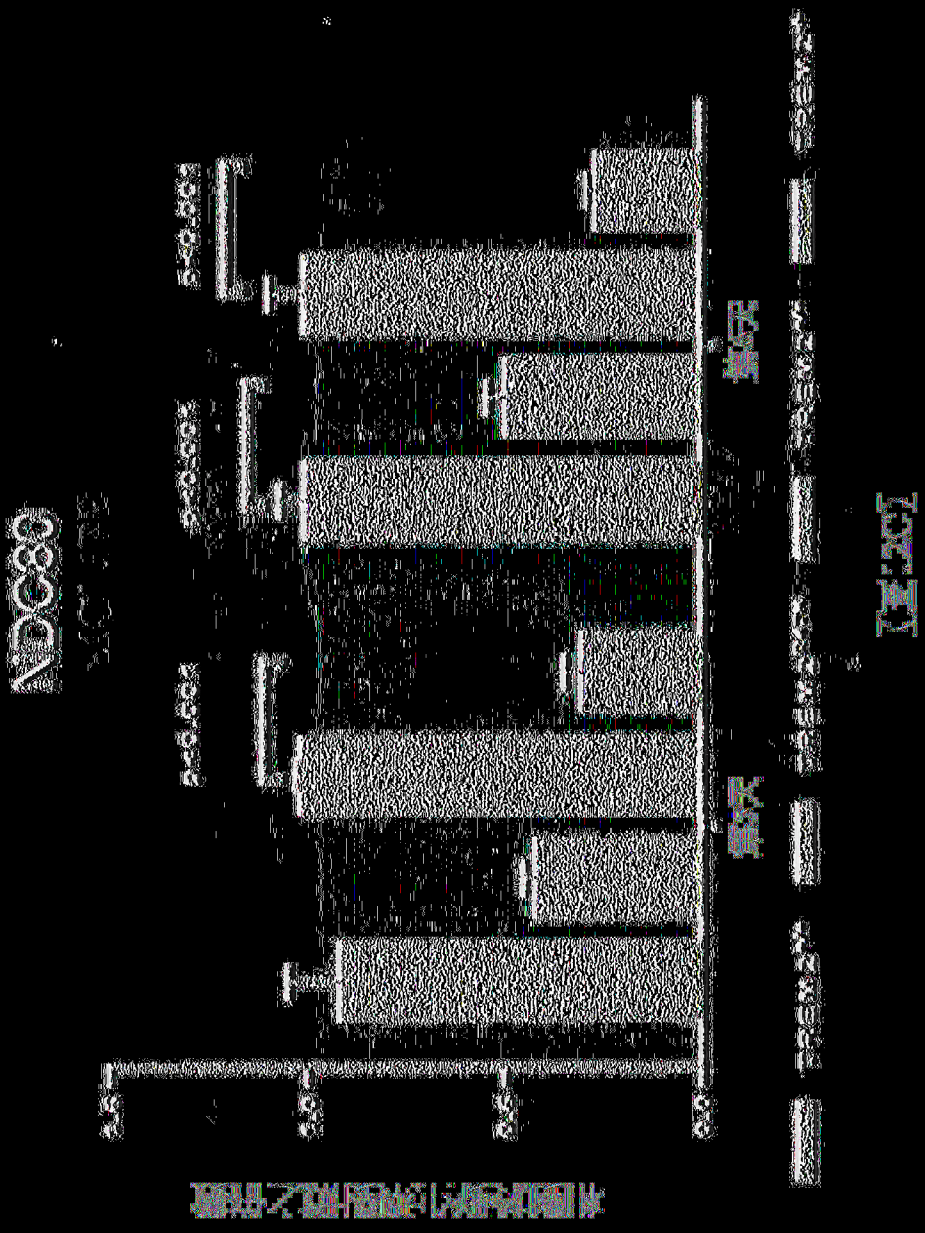


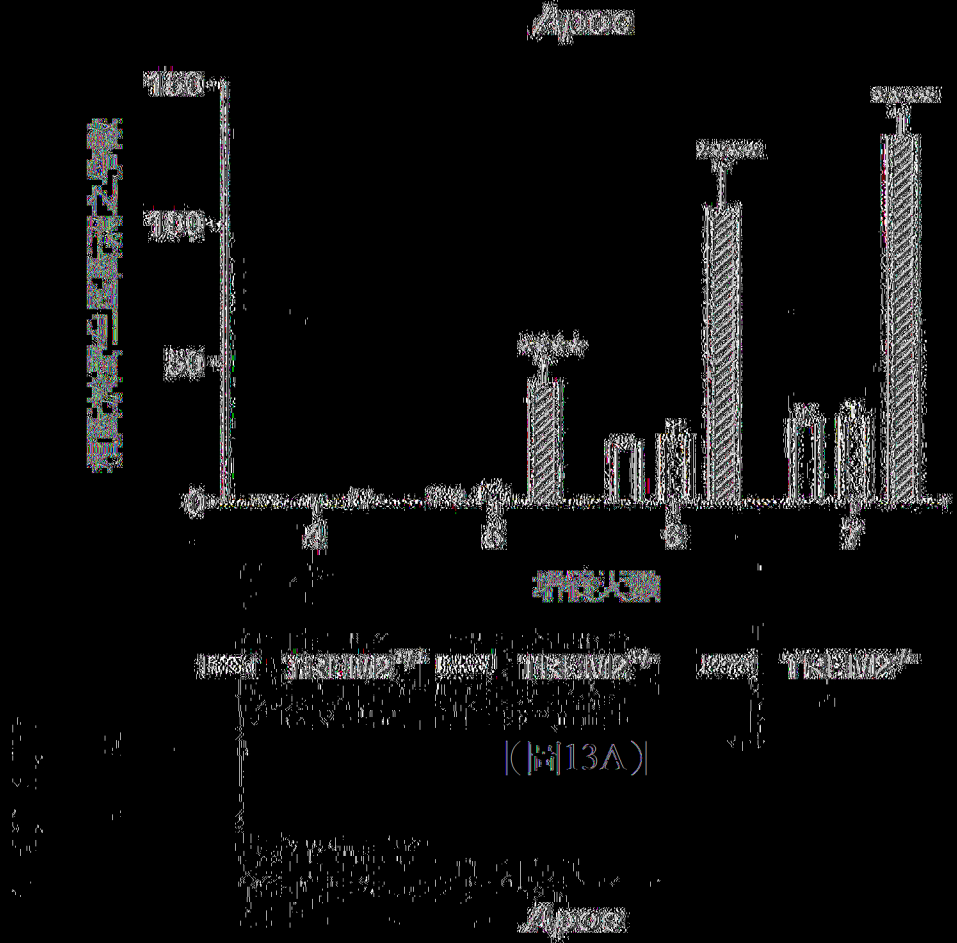
(a1.說明圖)之一圖式



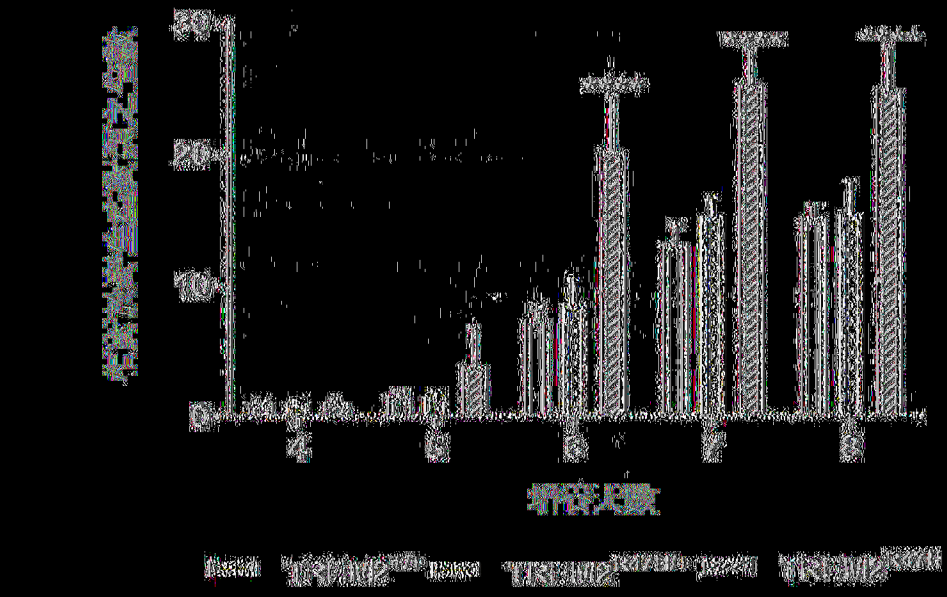








[圖13A]



[圖13B]

圖4-1a

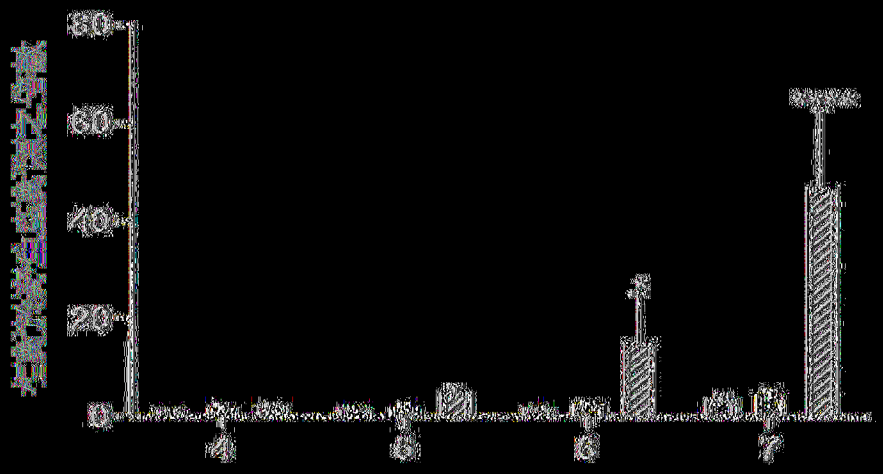


圖4-1b



圖4-1c

圖4-2a

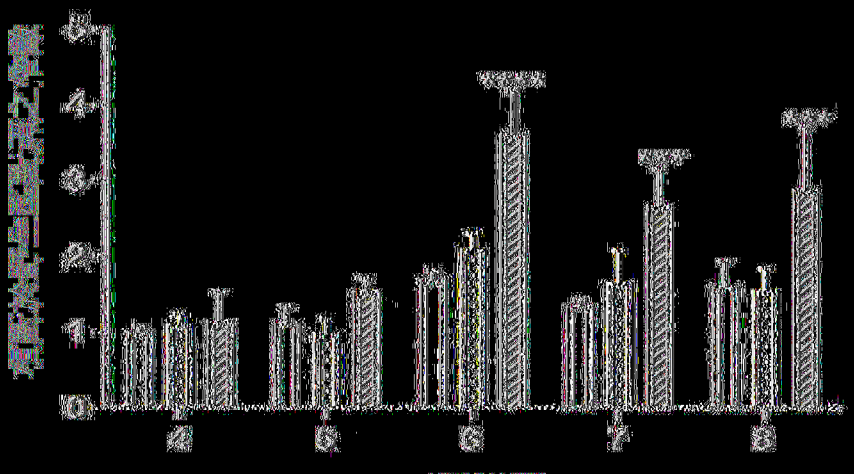
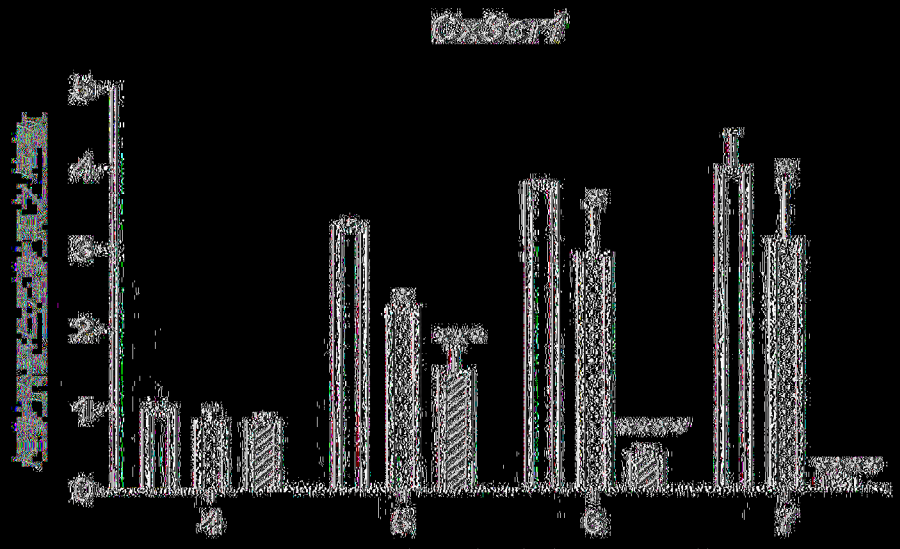
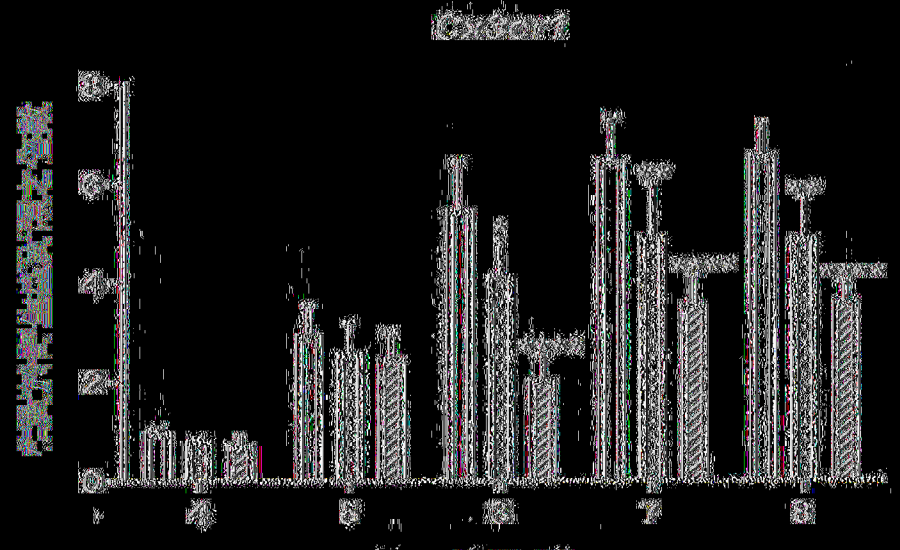


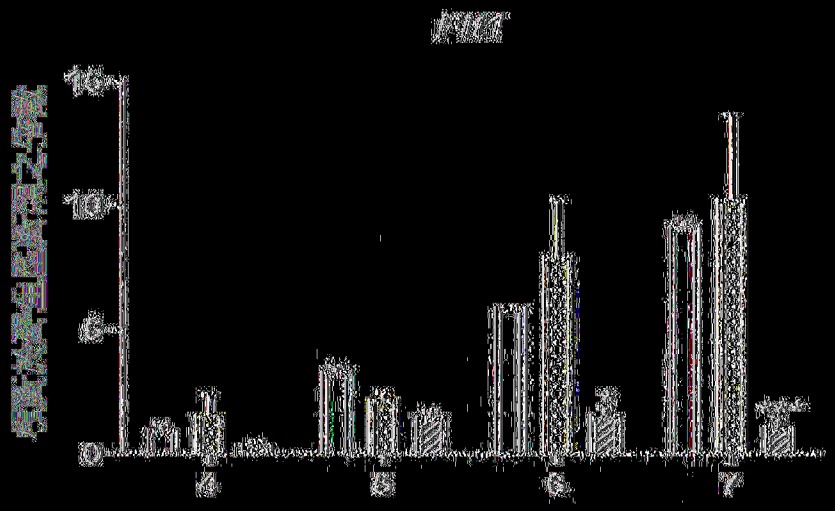
圖4-2b

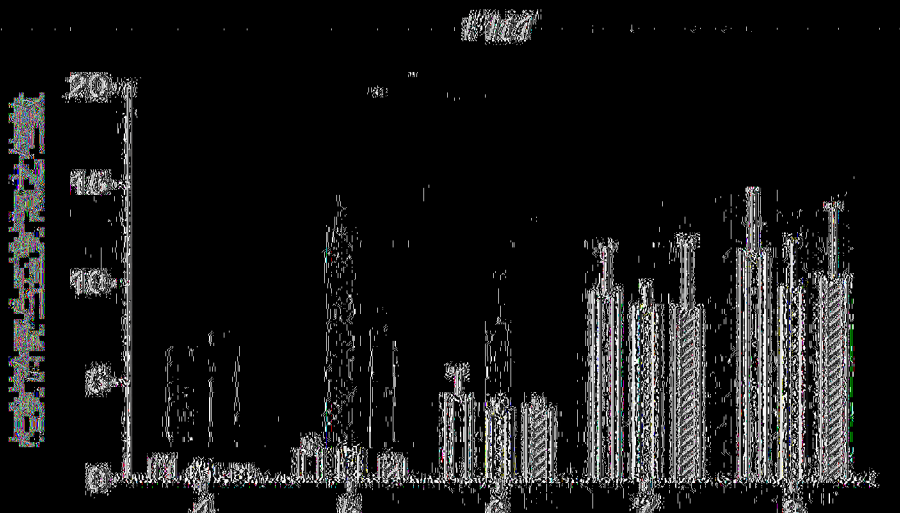


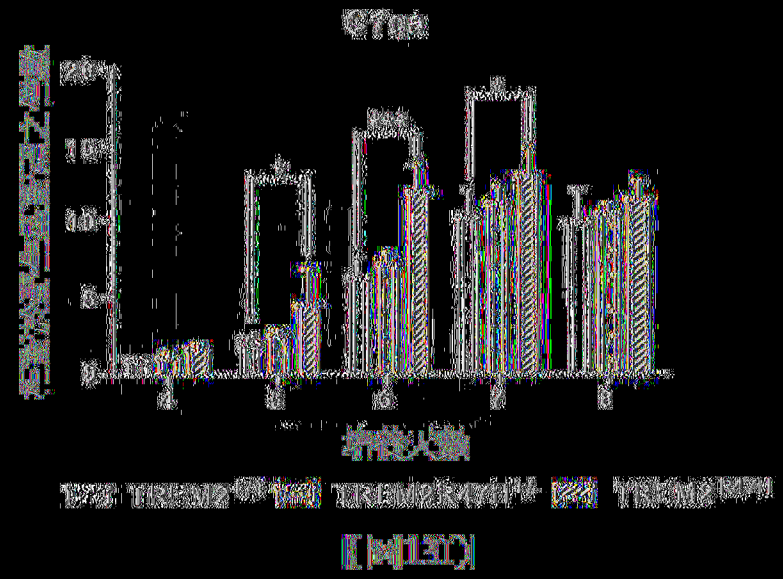
圖4-2c

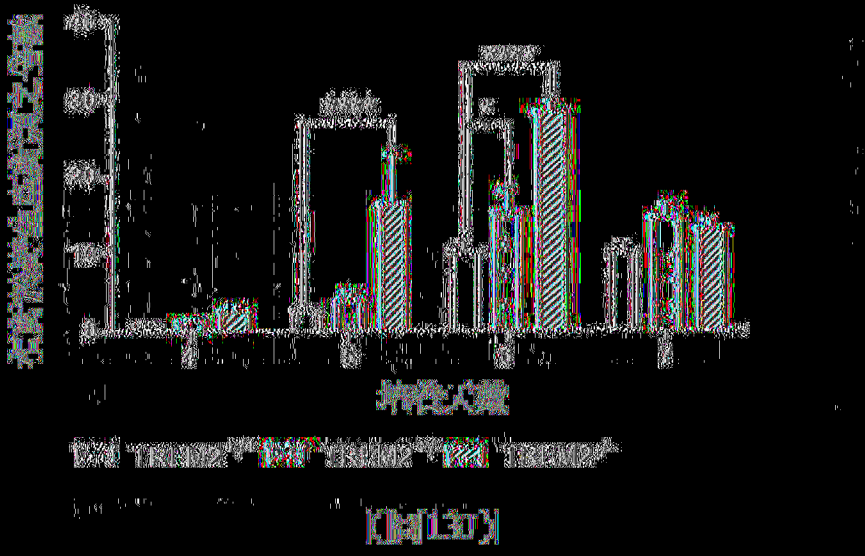


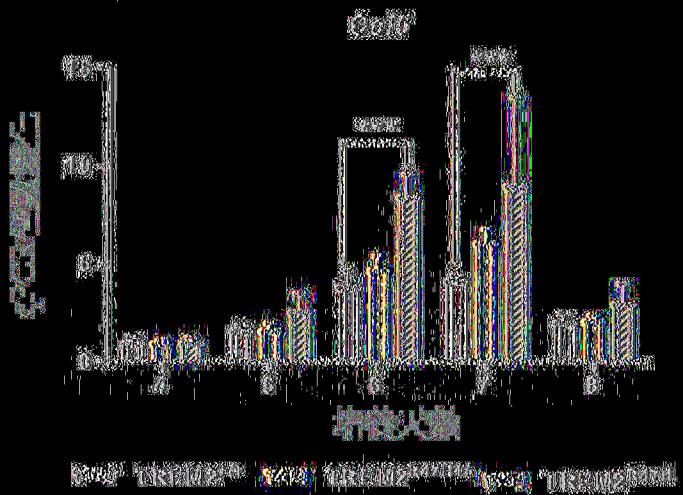




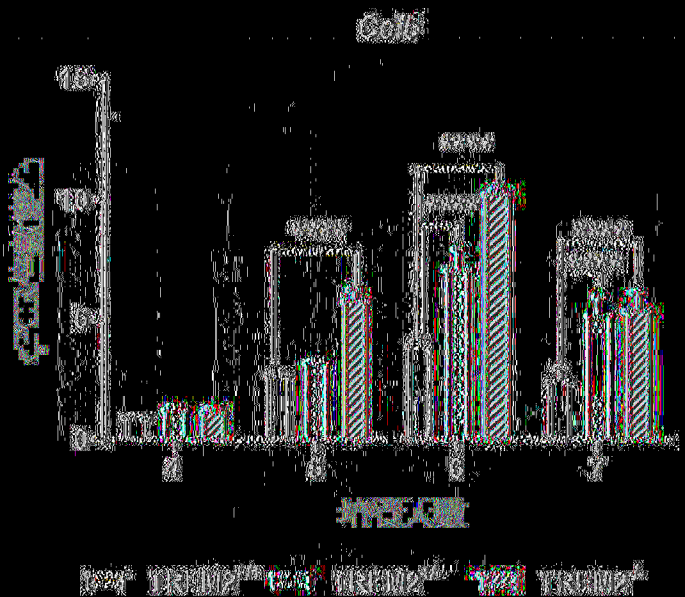




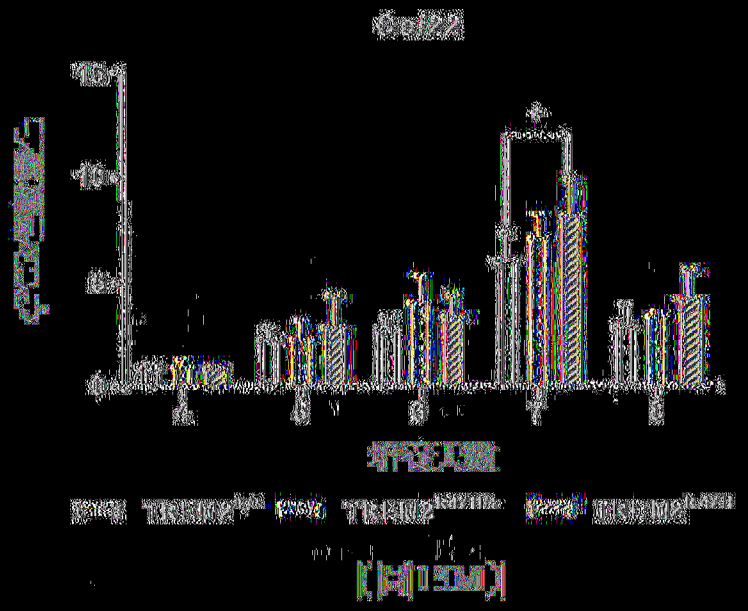


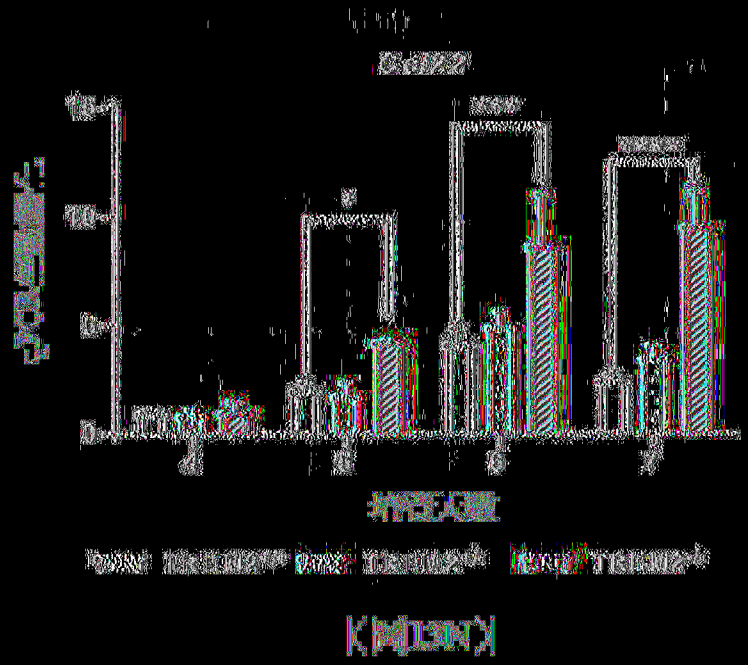


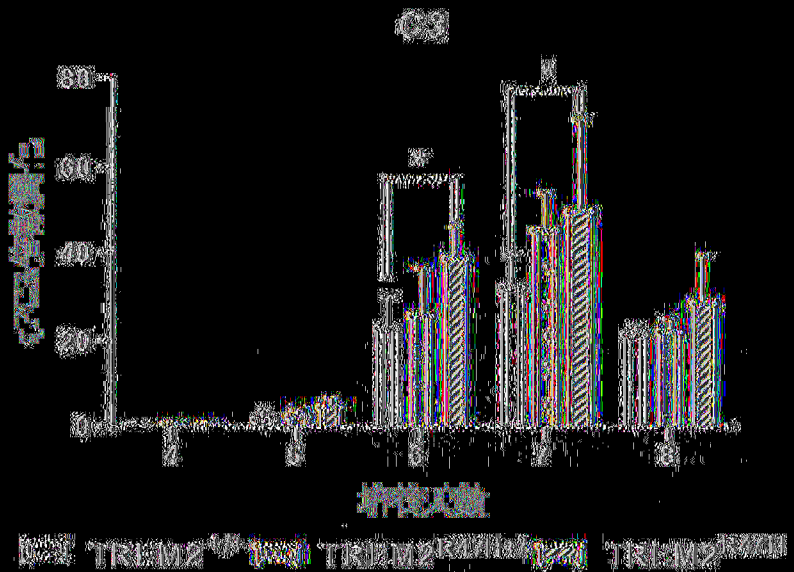
(第13K圖)



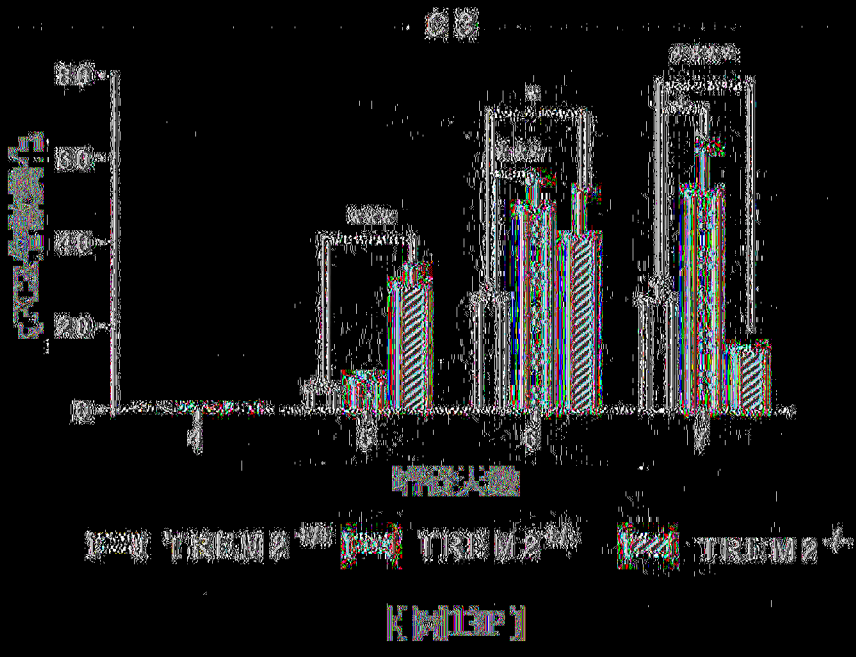
(第13L圖)







[圖130]



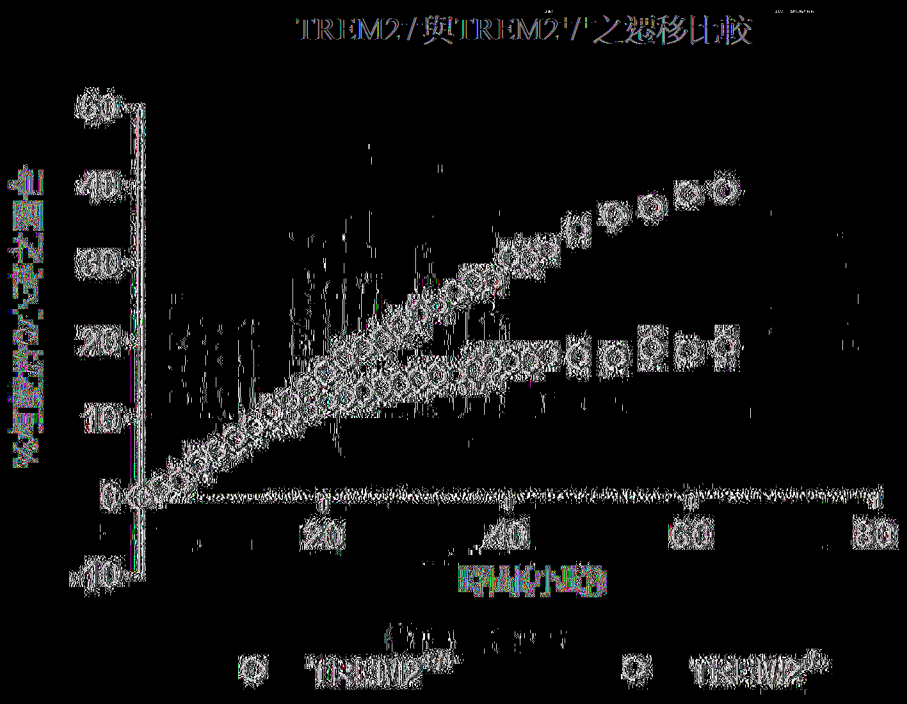

TREM2-/-與TREM2-/-之遷移比較
細胞移動的累積距離
時間(小時)
TREM2-/-
TREM2-/-

圖14A

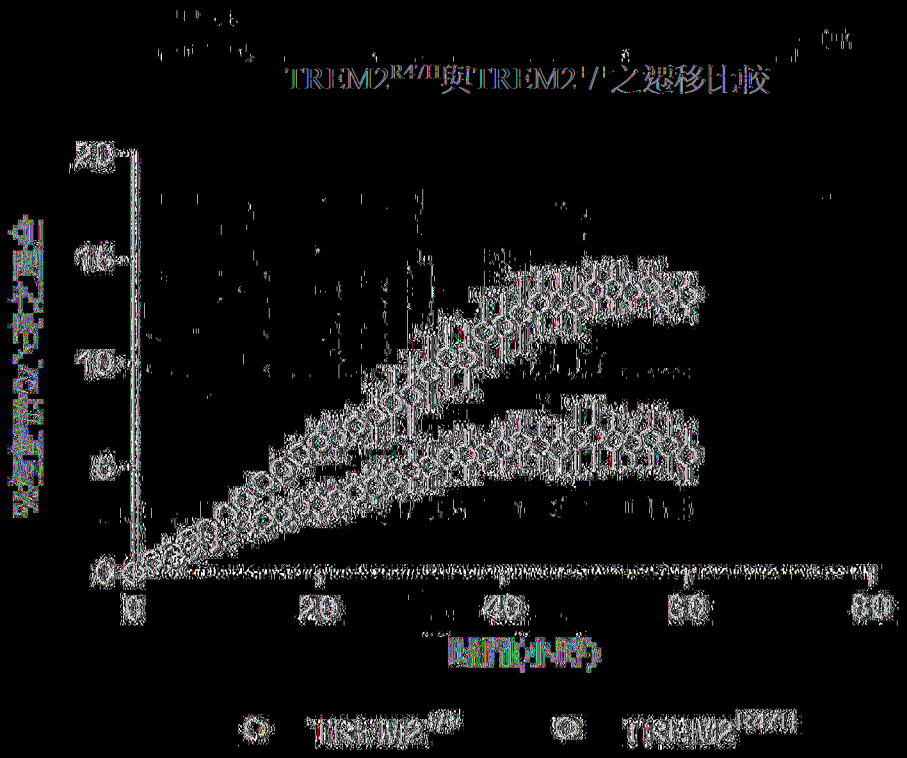

TREM2R47H與TREM2-/-之遷移比較
細胞移動的累積距離
時間(小時)
TREM2R47H
TREM2-/-

圖14B

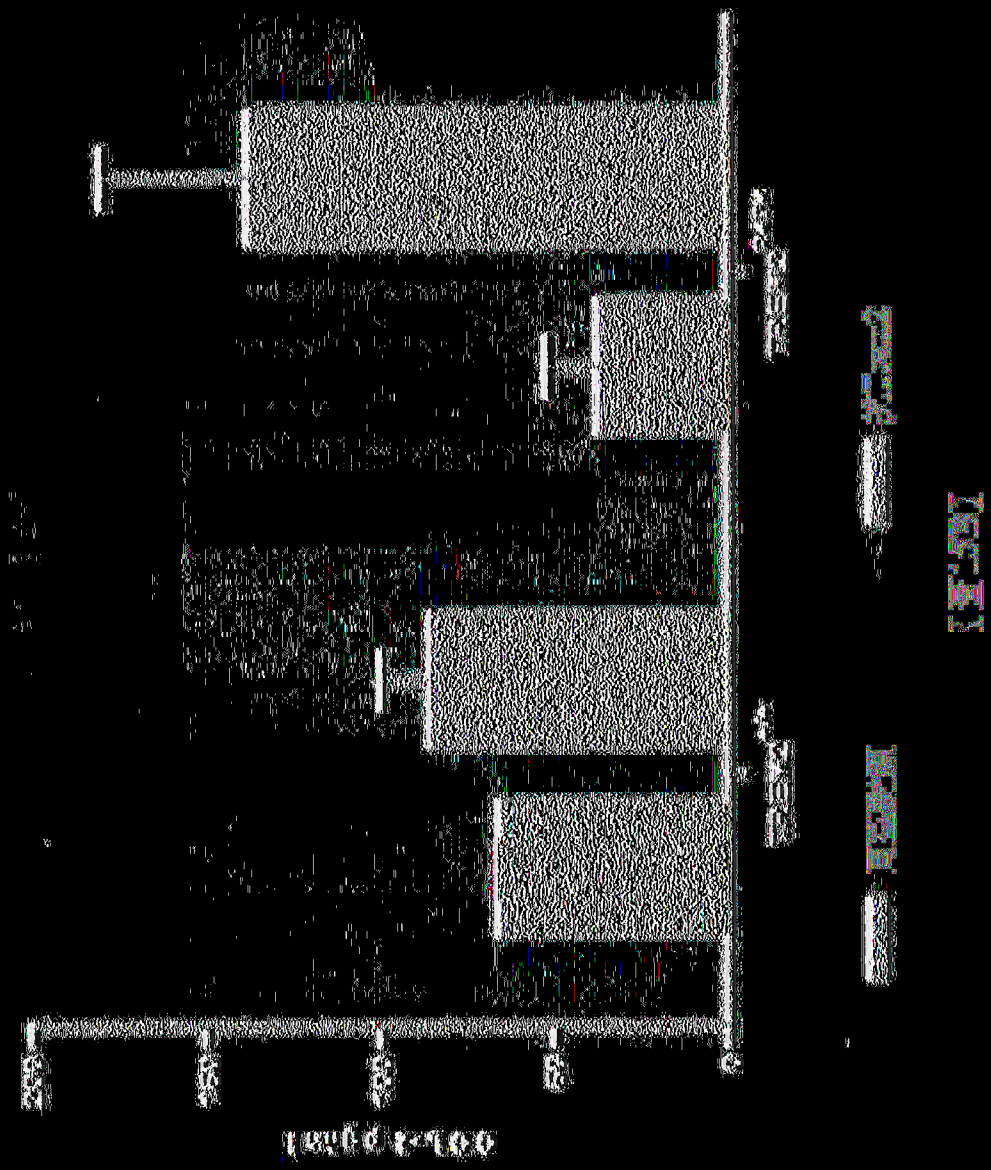
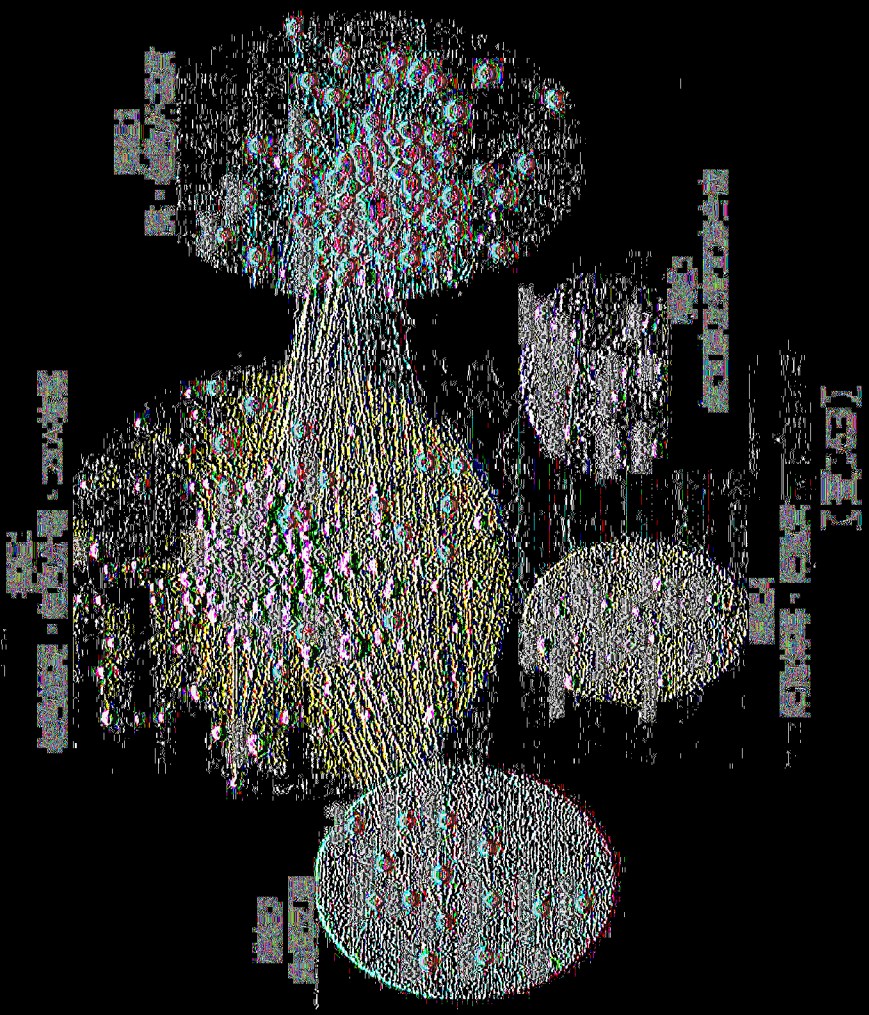
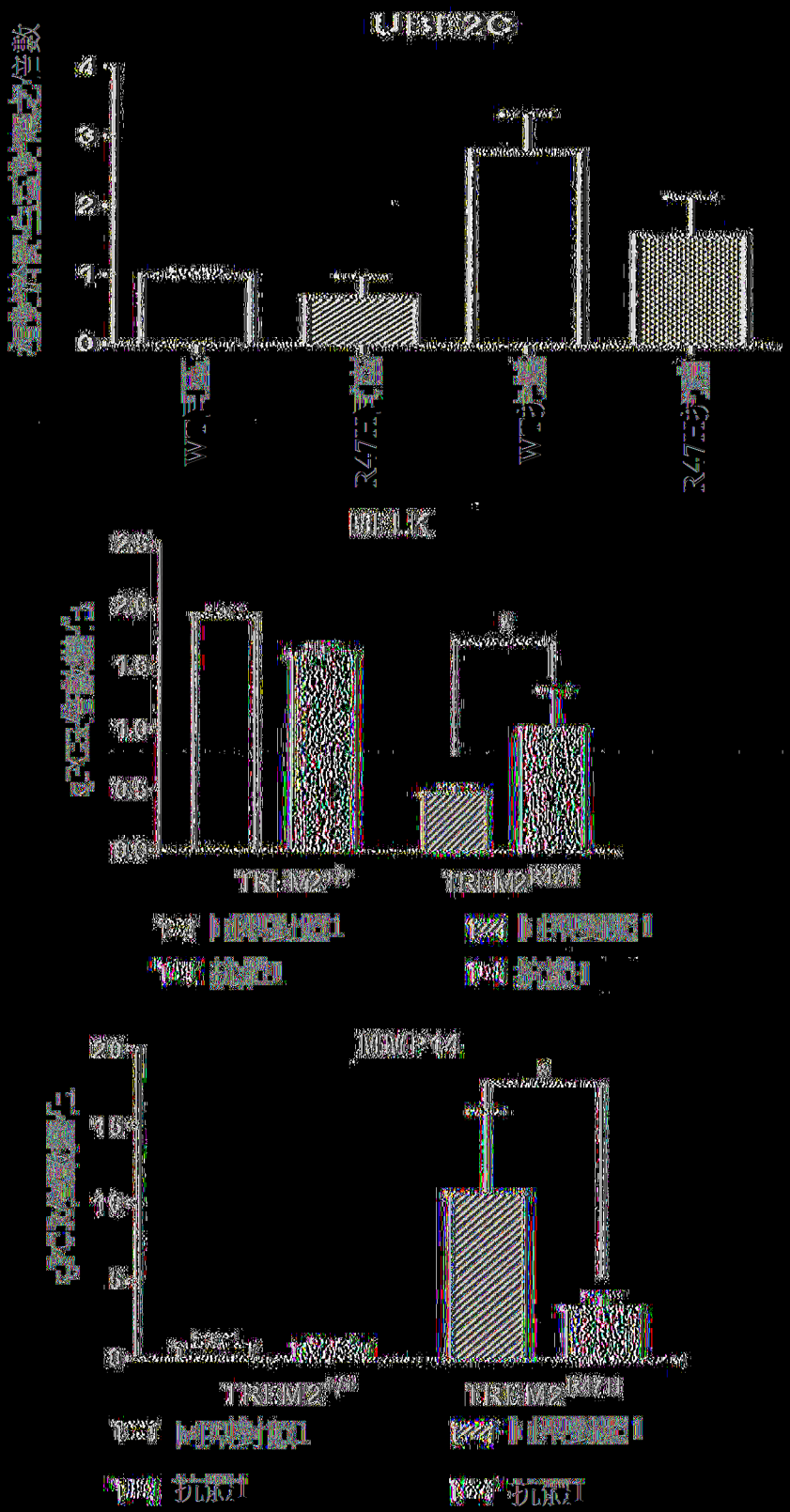
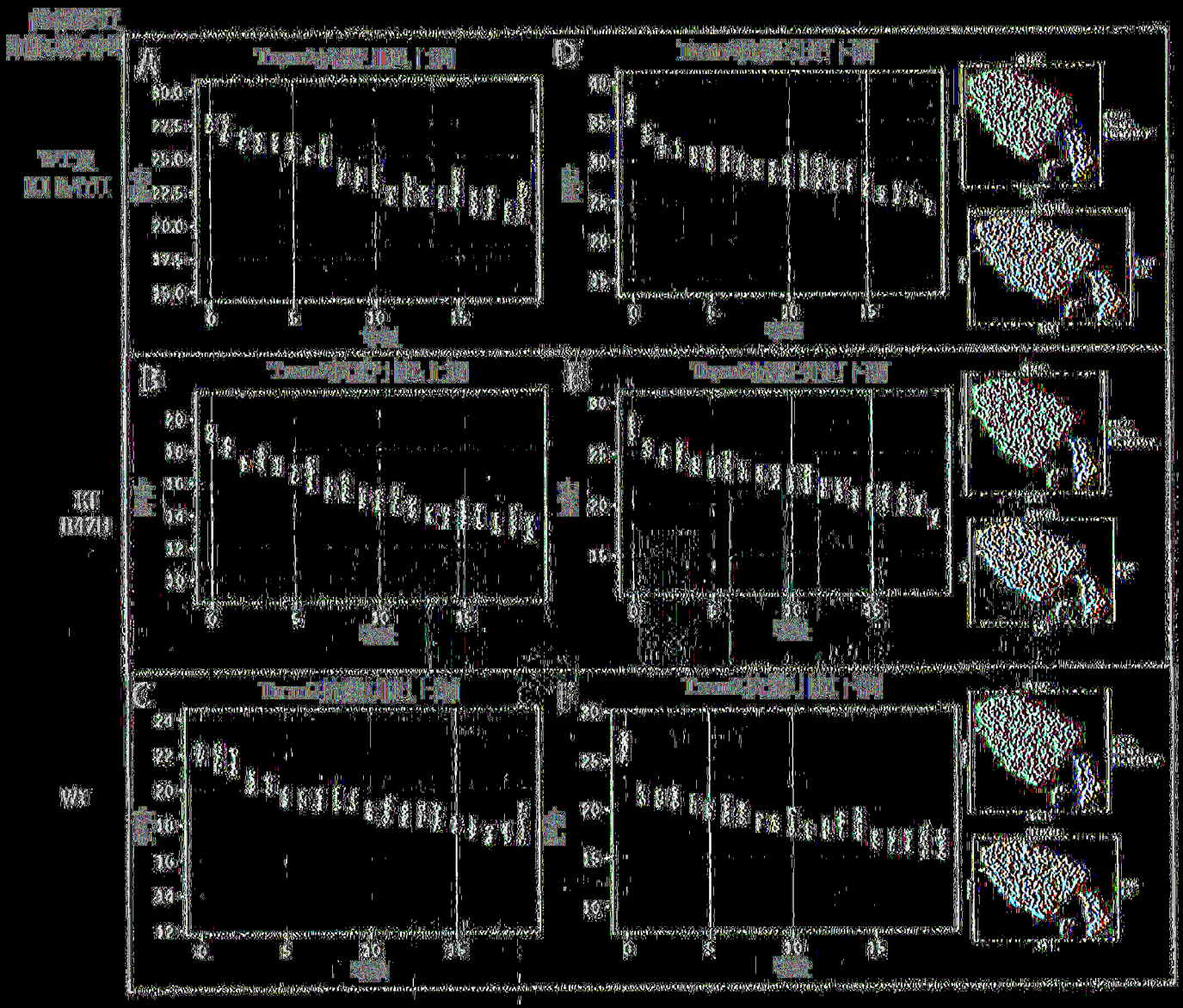


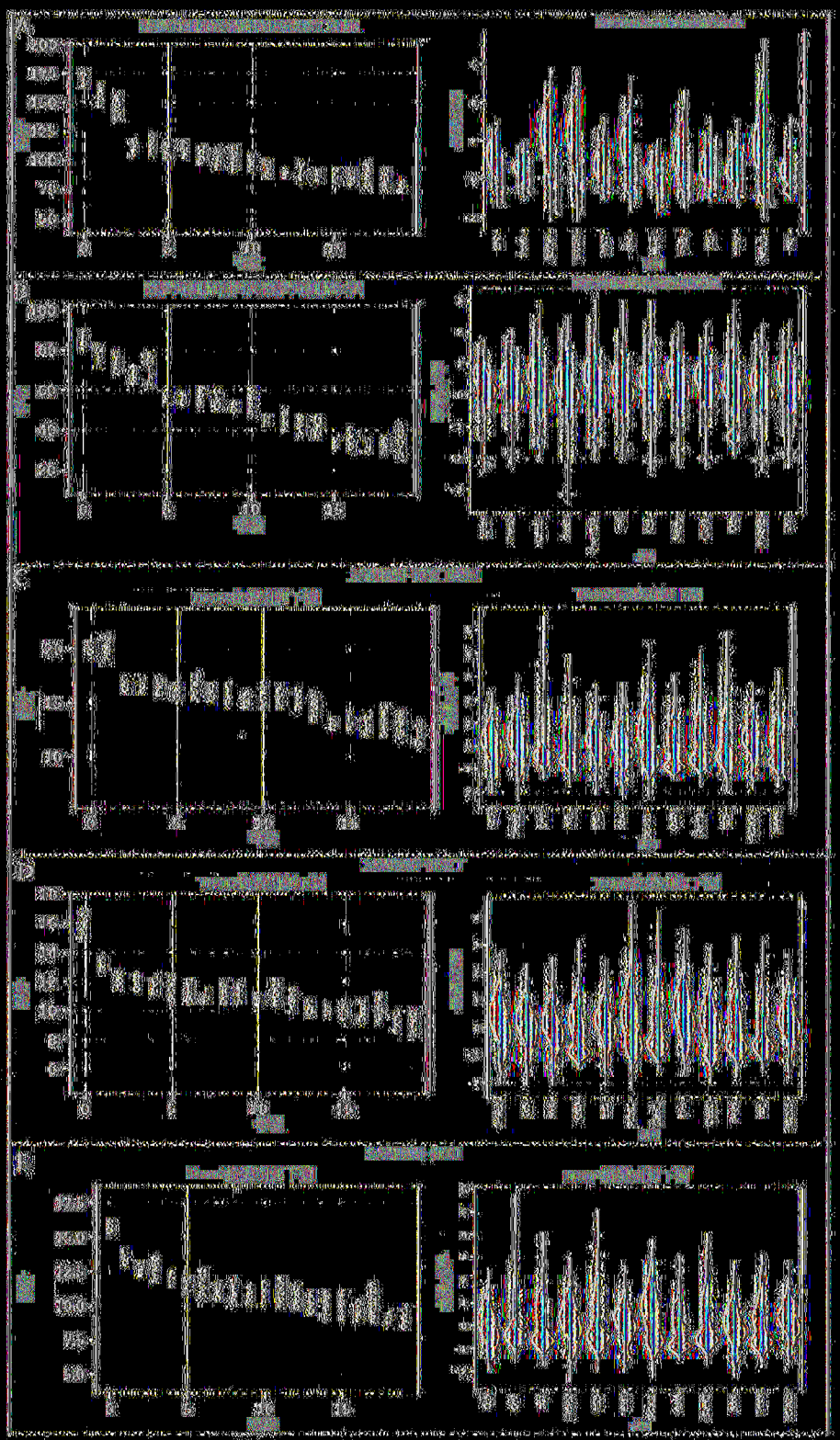
圖1
圖2
圖3
圖4
圖5
圖6
圖7
圖8
圖9
圖10
圖11
圖12
圖13
圖14
圖15
圖16
圖17
圖18
圖19
圖20
圖21
圖22
圖23
圖24
圖25
圖26
圖27
圖28
圖29
圖30
圖31
圖32
圖33
圖34
圖35
圖36
圖37
圖38
圖39
圖40
圖41





|（圖16C）|





[圖18]