

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和2年11月12日(2020.11.12)

【公表番号】特表2019-536438(P2019-536438A)

【公表日】令和1年12月19日(2019.12.19)

【年通号数】公開・登録公報2019-051

【出願番号】特願2019-518299(P2019-518299)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/62	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 1 2 N	15/85	(2006.01)
A 6 1 K	38/43	(2006.01)
A 6 1 K	38/17	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/06	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)
A 6 1 K 31/137 (2006.01)
A 6 1 K 31/428 (2006.01)
A 6 1 K 31/4152 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N	15/62	Z N A Z
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/00	
C 0 7 K	14/705	
C 1 2 N	15/12	
C 1 2 N	15/13	
C 1 2 N	5/10	
C 1 2 P	21/02	C
C 1 2 N	15/85	Z
A 6 1 K	38/43	
A 6 1 K	38/17	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 K	31/7088	

A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 31/137
A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/4152
A 6 1 K 31/496

【手続補正書】

【提出日】令和2年10月2日(2020.10.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1つのA L K 4 - F c融合タンパク質と少なくとも1つのA c t R I I B - F c融合タンパク質とを含む組換えA L K 4 : A c t R I I Bヘテロ多量体であって、前記A L K 4 - F c融合タンパク質が、前記A L K 4 - F c融合タンパク質の等電点(p I)を変化させる1つもしくは複数のアミノ酸修飾を含み、かつ/または前記A c t R I I B - F c融合タンパク質が、前記A c t R I I B - F c融合タンパク質のp Iを変化させる1つもしくは複数のアミノ酸修飾を含む、組換えA L K 4 : A c t R I I Bヘテロ多量体。

【請求項 2】

少なくとも1つのA L K 4 - F c融合タンパク質と少なくとも1つのA c t R I I B - F c融合タンパク質とを含む組換えA L K 4 : A c t R I I Bヘテロ多量体であって、

1) a) 前記A L K 4 - F c融合タンパク質が、配列番号31のS 1 3 2に対応する位置にシステインを含み(S 1 3 2 C)、配列番号31のT 1 4 4に対応する位置にトリプトファンを含み(T 1 4 4 W)、配列番号31のH 2 1 3に対応する位置に酸性アミノ酸を含むI g G 1 F cドメインを含み、

b) 前記A c t R I I B - F c融合タンパク質が、配列番号31のY 1 2 7に対応する位置にシステインを含み(Y 1 2 7 C)、配列番号31のT 1 4 4に対応する位置にセリンを含み(T 1 4 4 S)、配列番号31のL 1 4 6に対応する位置にアラニンを含み(L 1 4 6 A)、配列番号31のY 1 8 5に対応する位置にバリンを含む(Y 1 8 5 V) I g G 1 F cドメインを含み、

2) a) 前記A c t R I I B - F c融合タンパク質が、配列番号31のS 1 3 2に対応する位置にシステインを含み(S 1 3 2 C)、配列番号31のT 1 4 4に対応する位置にトリプトファンを含み(T 1 4 4 W)、配列番号31のH 2 1 3に対応する位置に酸性アミノ酸を含むI g G 1 F cドメインを含み、

b) 前記A L K 4 - F c融合タンパク質が、配列番号31のY 1 2 7に対応する位置にシステインを含み(Y 1 2 7 C)、配列番号31のT 1 4 4に対応する位置にセリンを含み(T 1 4 4 S)、配列番号31のL 1 4 6に対応する位置にアラニンを含み(L 1 4 6 A)、配列番号31のY 1 8 5に対応する位置にバリンを含む(Y 1 8 5 V) I g G 1 F cドメインを含み、

3) a) 前記A L K 4 - F c融合タンパク質が、配列番号31のS 1 3 2に対応する位置にシステインを含み(S 1 3 2 C)、配列番号31のT 1 4 4に対応する位置にトリプトファンを含む(T 1 4 4 W) I g G 1 F cドメインを含み、

b) 前記A c t R I I B - F c融合タンパク質が、配列番号31のY 1 2 7に対応する位置にシステインを含み(Y 1 2 7 C)、配列番号31のT 1 4 4に対応する位置にセリンを含み(T 1 4 4 S)、配列番号31のL 1 4 6に対応する位置にアラニンを含み(L 1 4 6 A)、配列番号31のY 1 8 5に対応する位置にバリンを含み(Y 1 8 5 V)、配列

番号 3 1 の H 2 1 3 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 1 F c ドメインを含み、

4) a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 の S 1 3 2 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 2 C)、配列番号 3 1 の T 1 4 4 に対応する位置にトリプトファンを含む (T 1 4 4 W) I g G 1 F c ドメインを含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 の Y 1 2 7 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 の T 1 4 4 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 の L 1 4 6 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 4 6 A)、配列番号 3 1 の Y 1 8 5 に対応する位置にバリンを含み (Y 1 8 5 V)、配列番号 3 1 の H 2 1 3 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 1 F c ドメインを含み、

5) a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の S 1 3 0 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 0 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にトリプトファンを含み (T 1 4 2 W)、配列番号 3 2 の H 2 1 1 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 2 F c ドメインを含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の Y 1 2 5 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 2 5 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 2 S)、配列番号 3 2 の L 1 4 4 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 4 4 A)、配列番号 3 2 の Y 1 8 3 に対応する位置にバリンを含む (Y 1 8 3 V) I g G 2 F c ドメインを含み、

6) a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の S 1 3 0 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 0 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にトリプトファンを含み (T 1 4 2 W)、配列番号 3 2 の H 2 1 1 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 2 F c ドメインを含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の Y 1 2 5 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 2 5 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 2 S)、配列番号 3 2 の L 1 4 4 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 4 4 A)、配列番号 3 2 の Y 1 8 3 に対応する位置にバリンを含む (Y 1 8 3 V) I g G 2 F c ドメインを含み、

7) a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の S 1 3 0 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 0 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にトリプトファンを含む (T 1 4 2 W) I g G 2 F c ドメインを含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の Y 1 2 5 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 2 5 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 2 S)、配列番号 3 2 の L 1 4 4 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 4 4 A)、配列番号 3 2 の Y 1 8 3 に対応する位置にバリンを含み (Y 1 8 3 V)、配列番号 3 2 の H 2 1 1 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 2 F c ドメインを含み、

8) a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の S 1 3 0 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 0 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にトリプトファンを含む (T 1 4 2 W) I g G 2 F c ドメインを含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の Y 1 2 5 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 2 5 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 2 S)、配列番号 3 2 の L 1 4 4 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 4 4 A)、配列番号 3 2 の Y 1 8 3 に対応する位置にバリンを含み (Y 1 8 3 V)、配列番号 3 2 の H 2 1 1 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 2 F c ドメインを含み、

9) a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の S 1 3 6 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 6 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にトリプトファンを含み (T 1 4 8 W)、配列番号 3 5 の H 2 1 7 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 4 F c ドメインを含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の Y 1 3 1 に対応する位

置にシステインを含み (Y 1 3 1 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 8 S)、配列番号 3 5 の L 1 5 0 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 5 0 A)、配列番号 3 5 の Y 1 8 9 に対応する位置にバリンを含む (Y 1 8 9 V) I g G 4 F c ドメインを含み、

1 0) a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の S 1 3 6 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 6 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にトリプトファンを含み (T 1 4 8 W)、配列番号 3 5 の H 2 1 7 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 4 F c ドメインを含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の Y 1 3 1 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 3 1 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 8 S)、配列番号 3 5 の L 1 5 0 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 5 0 A)、配列番号 3 5 の Y 1 8 9 に対応する位置にバリンを含む (Y 1 8 9 V) I g G 4 F c ドメインを含み、

1 1) a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の S 1 3 6 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 6 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にトリプトファンを含む (T 1 4 8 W) I g G 4 F c ドメインを含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の Y 1 3 1 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 3 1 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 8 S)、配列番号 3 5 の L 1 5 0 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 5 0 A)、配列番号 3 5 の Y 1 8 9 に対応する位置にバリンを含み (Y 1 8 9 V)、配列番号 3 5 の H 2 1 7 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 4 F c ドメインを含み、

1 2) a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の S 1 3 6 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 6 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にトリプトファンを含む (T 1 4 8 W) I g G 4 F c ドメインを含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の Y 1 3 1 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 3 1 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 8 S)、配列番号 3 5 の L 1 5 0 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 5 0 A)、配列番号 3 5 の Y 1 8 9 に対応する位置にバリンを含み (Y 1 8 9 V)、配列番号 3 5 の H 2 1 7 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 4 F c ドメインを含む、

組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

【請求項 3】

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 7 6 のアミノ酸配列と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % であるアミノ酸配列を含み、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 7 2 のアミノ酸配列と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % であるアミノ酸配列を含む、組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

【請求項 4】

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、

a) 配列番号 7 6 の 2 3 4 に対応する位置のシステイン、配列番号 7 6 の 2 5 1 に対応する位置のセリン、配列番号 7 6 の 2 5 3 に対応する位置のアラニン、および配列番号 7 6 の 2 9 2 に対応する位置のバリン；

b) 配列番号 7 6 の 2 6 9 に対応する位置の正荷電アミノ酸；

c) 配列番号 7 6 の D 2 8 6 に対応する位置の正荷電アミノ酸；

d) 配列番号 7 6 の 2 6 9 に対応する位置の正荷電アミノ酸および配列番号 7 6 の 2 8 6

に対応する位置の正荷電アミノ酸；

e) 配列番号 76 の 234 に対応する位置のシステイン、配列番号 76 の 251 に対応する位置のセリン、配列番号 76 の 253 に対応する位置のアラニン、配列番号 76 の 292 に対応する位置のバリン (Y292V)、および配列番号 76 の 269 に対応する位置の正荷電アミノ酸；

f) 配列番号 76 の 234 に対応する位置のシステイン、配列番号 76 の 251 に対応する位置のセリン、配列番号 76 の 253 に対応する位置のアラニン、配列番号 76 の 292 位のバリン、および配列番号 76 の 286 に対応する位置の正荷電アミノ酸；ならびに

g) 配列番号 76 の 234 に対応する位置のシステイン、配列番号 76 の 251 に対応する位置のセリン、配列番号 76 の 253 に対応する位置のアラニン、および配列番号 76 の 292 に対応する位置のバリン、配列番号 76 の 269 に対応する位置の正荷電アミノ酸、および配列番号 76 の 286 に対応する位置の正荷電アミノ酸

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸を含む、請求項 3 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

【請求項 5】

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、

a) 配列番号 72 の 250 に対応する位置のシステイン、および配列番号 72 の 262 位のトリプトファン；

b) 配列番号 72 の 256 に対応する位置の負荷電アミノ酸；

c) 配列番号 72 の 335 に対応する位置の負荷電アミノ酸；

d) 配列番号 72 の 256 に対応する位置の負荷電アミノ酸および配列番号 72 の 335 に対応する位置の負荷電アミノ酸；

e) 配列番号 72 の 250 に対応する位置のシステイン、配列番号 72 の 262 位のトリプトファン、および配列番号 72 の 256 に対応する位置の負荷電アミノ酸；

f) 配列番号 72 の 250 に対応する位置のシステイン、配列番号 72 の 262 位のトリプトファン、および配列番号 72 の 335 に対応する位置の負荷電アミノ酸；ならびに

g) 配列番号 72 の 250 に対応する位置のシステイン、配列番号 72 の 262 位のトリプトファン、配列番号 72 の 256 に対応する位置の負荷電アミノ酸、および配列番号 72 の 335 に対応する位置の負荷電アミノ酸

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸を含む、請求項 3 または 4 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

【請求項 6】

配列番号 47、48、74 または 76 のアミノ酸配列と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % であるアミノ酸配列を含む、組換え A L K 4 - F c 融合タンパク質。

【請求項 7】

配列番号 78、80、70 または 72 のアミノ酸配列と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % であるアミノ酸配列を含む、組換え A c t R I I B - F c 融合タンパク質。

【請求項 8】

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 48 のアミノ酸配列と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % であるアミノ酸配列を含み、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 80 のアミノ酸配列と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、

または 100% であるアミノ酸配列を含む、組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

【請求項 9】

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 48 の 234 に対応する位置のシステイン、配列番号 48 の 251 に対応する位置のセリン、配列番号 48 の 253 に対応する位置のアラニン、および配列番号 48 の 292 位のバリンを含む、請求項 8 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

【請求項 10】

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 80 の 250 に対応する位置のシステイン、配列番号 80 の 262 に対応する位置のトリプトファン、および配列番号 80 の 331 に対応する位置のアルギニンを含む、請求項 8 または 9 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

【請求項 11】

アクチビン（例えば、アクチビン A および / またはアクチビン B）、G D F 8、G D F 11、B M P 6、B M P 10、および G D F 3 からなる群から選択される 1 つまたは複数のリガンドによるシグナル伝達を阻害する、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体、A L K 4 - F c 融合タンパク質、または A c t R I I B - F c 融合タンパク質。

【請求項 12】

B M P 9 のシグナル伝達を持続的に阻害しない、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

【請求項 13】

対応する A c t R I I B ホモ多量体と比較して強いアクチビン B の阻害剤である、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

【請求項 14】

前記リガンドシグナル伝達が、細胞に基づくアッセイにおいて測定される、請求項 11 から 13 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

【請求項 15】

ヘテロ二量体である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

【請求項 16】

前記 1 つまたは複数のアミノ酸修飾が、p I を少なくとも 0.1（例えば、少なくとも 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.7、0.8、0.9、1.0、1.3、1.5、1.7、2.0、2.3、2.5、2.7、3.0、3.3、3.5、3.7、または少なくとも 4.0）変化させる、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体または F c 融合タンパク質。

【請求項 17】

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質における前記 1 つもしくは複数のアミノ酸修飾により、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質と前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質との間の等電点の差異の増大が付与されるか、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質における前記 1 つもしくは複数のアミノ酸修飾により、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質と前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質との間の等電点の差異の増大が付与されるか、または

c) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質における前記 1 つもしくは複数のアミノ酸修飾により、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質と前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質との間の等電点の差異の増大が付与され、かつ前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質における前記 1 つもしくは複数のアミノ酸修飾により、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質と前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質との間の等電点の差異の増大が付与される、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載のヘテロ多量体。

【請求項 18】

請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体と、薬学的に許容される担体と

を含む医薬調製物。

【請求項 19】

請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の A L K 4 - F c 融合タンパク質のコード配列を含む、組換え核酸。

【請求項 20】

請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の A c t R I I B - F c 融合タンパク質のコード配列を含む、組換え核酸。

【請求項 21】

1) 請求項 19 に記載の A L K 4 ポリペプチドのコード配列に作動可能に連結したプロモーター配列、および / または

2) 請求項 20 に記載の A c t R I I B ポリペプチドのコード配列に作動可能に連結したプロモーター配列

を含む、組換えポリヌクレオチド。

【請求項 22】

請求項 19 から 21 のいずれか一項に記載の組換えポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 23】

請求項 19 から 21 のいずれか一項に記載の組換えポリヌクレオチドまたは請求項 22 に記載のベクターによって形質転換された細胞。

【請求項 24】

A L K 4 ポリペプチドおよび A c t R I I B ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、

1) A L K 4 ポリペプチドおよび A c t R I I B ポリペプチドの発現に適した条件下で細胞を培養するステップであって、前記細胞が、請求項 19 に記載の組換えポリヌクレオチドおよび請求項 20 に記載の組換えポリヌクレオチドを含むか、もしくは前記細胞が、請求項 21 に記載の組換えポリヌクレオチドを含む、ステップ、または

2) a) 第 1 の細胞を A L K 4 ポリペプチドの発現に適した条件下で培養するステップであって、前記第 1 の細胞が、請求項 19 に記載の組換えポリヌクレオチドを含む、ステップと；

b) そのように発現した A L K 4 ポリペプチドを回収するステップと；

c) 第 2 の細胞を A c t R I I B ポリペプチドの発現に適した条件下で培養するステップであって、前記第 2 の細胞が、請求項 20 に記載の組換えポリヌクレオチドを含む、ステップと；

d) そのように発現した A c t R I I B ポリペプチドを回収するステップと；

e) 前記回収した A L K 4 ポリペプチドと前記回収した A c t R I I B ポリペプチドとを A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体形成に適した条件下で組み合わせるステップとを含む、方法。

【請求項 25】

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 76 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、97 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 72 のアミノ酸配列と少なくとも 90 %、95 %、97 %、または 99 % 同一であるアミノ酸配列を含む、組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

【請求項 26】

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 76 のアミノ酸配列を含み、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 72 のアミノ酸配列を含む、請求項 25 に記載の組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

【請求項 27】

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 38 のリーダー配列を含むか、

または前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 8 のリーダー配列を含む、請求項 2 5 に記載の組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

【請求項 2 8】

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 7 0 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 9 % または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 2 5 から 2 7 のいずれか一項に記載の組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

【請求項 2 9】

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 7 4 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 9 % または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 2 5 から 2 7 のいずれか一項に記載の組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

【請求項 3 0】

筋肉喪失または不十分な筋肉の成長に関連する障害の処置を必要とする患者において、筋肉喪失または不十分な筋肉の成長に関連する障害を有する患者を処置するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の使用。

【請求項 3 1】

前記患者が筋萎縮または筋ジストロフィー（例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィーもしくは顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー）を有する、請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 2】

神経変性に関連する障害の処置を必要とする患者において、神経変性に関連する障害を有する患者を処置するための医薬の製造における請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の使用。

【請求項 3 3】

線維症または線維症に関連する障害もしくは状態の処置を必要とする患者において、線維症または線維症に関連する障害もしくは状態を処置するための医薬の製造における請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の使用。

【請求項 3 4】

前記線維症に関連する障害または状態が、肺線維症、過敏性肺炎、特発性線維症、結核、肺炎、嚢胞性線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、肺気腫、腎（腎臓）線維症、腎（腎臓）不全、慢性腎（腎臓）疾患、骨線維症、骨髄線維症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、多発性血管炎を伴う肉芽腫症、ペイロニー病、肝線維症、ウィルソン病、グリコーゲン蓄積症（特に、I I I 型、I V 型、I X 型、および X 型）、鉄過剰症、ゴーシェ病、ツェルウェーガー症候群、非アルコール性およびアルコール性の脂肪性肝炎、胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、バッド・キアリ症候群、手術関連線維症、クローン病、デュピュイトラン拘縮（D u p u t r e n ' s c o n t r a c t u r e）、縦隔線維症、腎性線維症、後腹膜線維症、心房線維症、心内膜心筋線維症、脾線維症から選択される、請求項 3 3 に記載の使用。

【請求項 3 5】

1) 体重を減少、体重増加、コレステロールおよび / またはトリグリセリドを減少させる必要のある対象において、体重を減少、体重増加、コレステロールおよび / またはトリグリセリドを減少させるための、

2) 糖尿病、肥満症、脂肪肝疾患、望ましくない体重増加および / または代謝障害に関連する障害または状態を処置または予防する必要のある対象において、糖尿病、肥満症、脂肪肝疾患、望ましくない体重増加および / または代謝障害に関連する障害または状態を処置または予防するための、

3) 線維症または線維症に関連する障害もしくは状態、腎臓疾患または腎臓疾患の合併症、肺動脈性肺高血圧症、肺高血圧症を処置する必要のある対象において、線維症または線維症に関連する障害もしくは状態、腎臓疾患または腎臓疾患の合併症、肺動脈性肺高血圧症、肺高血圧症を処置するための、または

4) 肺高血圧症の 1 つもしくは複数の合併症または間質性肺疾患の 1 つもしくは複数の合併症を処置する、予防する、またはその進行速度および / もしくは重症度を低減する必

要のある対象において、肺高血圧症の1つもしくは複数の合併症または間質性肺疾患の1つもしくは複数の合併症を処置する、予防する、またはその進行速度および/もしくは重症度を低減するための
医薬の製造における、請求項1～17のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0340

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0340】

データは、ALK4 - mFc : ActRIIB - mFc 療法がmdxのマウスモデルにおいて強度を増大させることができることを示している。したがって、データは、ALK4 - mFc : ActRIIB - mFc、および潜在的には他のALK4 : ActRIIB アンタゴニストを使用して、他の筋肉障害、特に、例えば、DMDおよびBMDを含む筋ジストロフィーを処置することができることを示している。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

少なくとも1つのALK4 - Fc融合タンパク質と少なくとも1つのActRIIB - Fc融合タンパク質とを含む組換えALK4 : ActRIIBヘテロ多量体であって、前記ALK4 - Fc融合タンパク質が、前記ALK4 - Fc融合タンパク質の等電点(pI)を変化させる1つもしくは複数のアミノ酸修飾を含み、かつ/または前記ActRIIB - Fc融合タンパク質が、前記ActRIIB - Fc融合タンパク質のpIを変化させる1つもしくは複数のアミノ酸修飾を含む、組換えALK4 : ActRIIBヘテロ多量体。

(項目2)

a) 前記ALK4 - Fc融合タンパク質における前記1つもしくは複数のアミノ酸修飾により、前記ALK4 - Fc融合タンパク質と前記ActRIIB - Fc融合タンパク質との間のpIの差異の増大が付与されるか、

b) 前記ActRIIB - Fc融合タンパク質における前記1つもしくは複数のアミノ酸修飾により、前記ActRIIB - Fc融合タンパク質と前記ALK4 - Fc融合タンパク質との間のpIの差異の増大が付与されるか、または

c) 前記ALK4 - Fc融合タンパク質における前記1つもしくは複数のアミノ酸修飾により、前記ALK4 - Fc融合タンパク質と前記ActRIIB - Fc融合タンパク質との間のpIの差異の増大が付与され、かつ前記ActRIIB - Fc融合タンパク質における前記1つもしくは複数のアミノ酸修飾により、前記ActRIIB - Fc融合タンパク質と前記ALK4 - Fc融合タンパク質との間のpIの差異の増大が付与される、

項目1に記載のALK4 : ActRIIBヘテロ多量体。

(項目3)

a) 前記ALK4 - Fc融合タンパク質が、前記ALK4 - Fc融合タンパク質のpIを増大させる1つまたは複数のアミノ酸修飾を含み、

b) 前記ActRIIB - Fc融合タンパク質が、前記ActRIIB - Fc融合タンパク質のpIを低下させる1つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、

項目2に記載のALK4 : ActRIIBヘテロ多量体。

(項目4)

ALK4 - Fc融合タンパク質Fcドメインが、IgG1 Fcドメインであり、前記IgG1 Fcドメインが、前記ALK4 - Fc融合タンパク質のpIを変化させる1つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目1から3のいずれか一項に記載のALK4 : ActRIIBヘテロ多量体。

(項目5)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 4 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 6)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 1 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアミノ酸置換；
b) 配列番号 3 1 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに
c) 配列番号 3 1 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3 1 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアミノ酸置換
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 5 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 7)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 1 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (N 1 6 2 R、N 1 6 2 K、または N 1 6 2 H) ；
b) 配列番号 3 1 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 7 9 R、D 1 7 9 K、または D 1 7 9 H) ；ならびに
c) 配列番号 3 1 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (N 1 6 2 R、N 1 6 2 K または N 1 6 2 H) および配列番号 3 1 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 7 9 R、D 1 7 9 K または D 1 7 9 H)
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 6 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 8)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 1 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (N 1 6 2 R) ；
b) 配列番号 3 1 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (D 1 7 9 R) ；ならびに
c) 配列番号 3 1 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (N 1 6 2 R) および配列番号 3 1 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (D 1 7 9 R)
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 7 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 9)

A L K 4 - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 2 F c ドメインであり、前記 I g G 2 F c ドメインが、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 0)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 9 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 1)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 2 の N 1 6 0 に対応する位置におけるアミノ酸置換；
b) 配列番号 3 2 の D 1 7 7 に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに
c) 配列番号 3 2 の N 1 6 0 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3 2 の

D 1 7 7 に対応する位置におけるアミノ酸置換

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 1 0 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 2)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、

a) 配列番号 3 2 の N 1 6 0 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (N 1 6 0 R、N 1 6 0 K、または N 1 6 0 H) ;

b) 配列番号 3 2 の D 1 7 7 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 7 7 R、D 1 7 7 K、または D 1 7 7 H) ; ならびに

c) 配列番号 3 2 の N 1 6 0 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (N 1 6 0 R、N 1 6 0 K または N 1 6 0 H) および配列番号 3 2 の D 1 7 7 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 7 7 R、D 1 7 7 K または D 1 7 7 H)

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 1 1 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 3)

A L K 4 - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 3 F c ドメインであり、前記 I g G 3 F c ドメインが、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 4)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、配列番号 3 3 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 1 3 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 5)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、

a) 配列番号 3 3 の S 1 6 9 に対応する位置におけるアミノ酸置換 ;

b) 配列番号 3 3 の D 1 8 6 に対応する位置におけるアミノ酸置換 ; ならびに

c) 配列番号 3 3 の S 1 6 9 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3 3 の D 1 8 6 に対応する位置におけるアミノ酸置換

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 1 4 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 6)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、

a) 配列番号 3 3 の S 1 6 9 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (S 1 6 9 R、S 1 6 9 K、または S 1 6 9 H) ;

b) 配列番号 3 3 の D 1 8 6 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 8 6 R、D 1 8 6 K、または D 1 8 6 H) ; ならびに

c) 配列番号 3 3 の S 1 6 9 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (S 1 6 9 R、S 1 6 9 K、または S 1 6 9 H) および配列番号 3 3 の D 1 8 6 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 8 6 R、D 1 8 6 K、または D 1 8 6 H)

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 1 5 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 7)

A L K 4 - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 4 F c ドメインであり、前記

I g G 4 F c ドメインが、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 8)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 1 7 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 9)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 5 の N 1 6 6 に対応する位置におけるアミノ酸置換；
b) 配列番号 3 5 の D 1 8 3 に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに
c) 配列番号 3 5 の N 1 6 6 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3 5 の D 1 8 3 に対応する位置におけるアミノ酸置換
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 1 8 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 0)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 5 の N 1 6 6 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (N 1 6 6 R、N 1 6 6 K、または N 1 6 6 H)；
b) 配列番号 3 5 の D 1 8 3 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 8 3 R、D 1 8 3 K、または D 1 8 3 H)；ならびに
c) 配列番号 3 5 の N 1 6 6 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (N 1 6 6 R、N 1 6 6 K、または N 1 6 6 H) および配列番号 3 2 の D 1 8 3 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 8 3 R、D 1 8 3 K、または D 1 8 3 H)
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 1 9 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 1)

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、1 つまたは複数の正荷電アミノ酸 [例えば、アルギニン (R)、リシン (K)、またはヒスチジン (H)] による、1 つまたは複数の中性または負荷電アミノ酸の置換を含み、
b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、1 つまたは複数の負荷電アミノ酸 [例えば、アスパラギン酸 (E) またはグルタミン酸 (D)] による、1 つまたは複数の中性または正荷電アミノ酸の置換を含む、
項目 3 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 2)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 1 F c ドメインであり、前記 I g G 1 F c ドメインが、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 3)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 2 2 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 4)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 1 の K 1 3 8 に対応する位置におけるアミノ酸置換；
b) 配列番号 3 1 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに
c) 配列番号 3 1 の K 1 3 8 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3 1 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアミノ酸置換
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 2 3 に記載の A L K 4 : A c

t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 5)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、

a) 配列番号 3 1 の K 1 3 8 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 1 3 8 E または K 1 3 8 D) ;

b) 配列番号 3 1 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 2 1 7 E または K 2 1 7 D) ; ならびに

c) 配列番号 3 1 の K 1 3 8 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 1 3 8 E または K 1 3 8 D) および配列番号 3 1 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 2 1 7 E または K 2 1 7 D)

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 2 4 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 6)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、

a) 配列番号 3 1 の K 1 3 8 に対応する位置におけるグルタミン酸による置換 (K 1 3 8 E) ;

b) 配列番号 3 1 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸による置換 (K 2 1 7 D) ; ならびに

c) 配列番号 3 1 の K 1 3 8 に対応する位置におけるグルタミン酸による置換 (K 1 3 8 E) および配列番号 3 1 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸による置換 (K 2 1 7 D)

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 2 5 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 7)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 2 F c ドメインであり、前記 I g G 2 F c ドメインが、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 8)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 2 7 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 9)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 2 融合 F c ドメインが、

a) 配列番号 3 2 の K 1 3 6 に対応する位置におけるアミノ酸置換 ;

b) 配列番号 3 2 の K 2 1 5 に対応する位置におけるアミノ酸置換 ; ならびに

c) 配列番号 3 2 の K 1 3 6 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3 2 の K 2 1 5 に対応する位置におけるアミノ酸置換

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 2 8 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 3 0)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、

a) 配列番号 3 2 の K 1 3 6 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 1 3 6 E または K 1 3 6 D) ;

b) 配列番号 3 2 の K 2 1 5 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 2 1 5 E または K 2 1 5 D) ; ならびに

c) 配列番号 3 2 の K 1 3 6 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 1 3 6 E または K 1 3 6 D) および配列番号 3 2 の K 2 1 5 に対応する位

置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換（K 2 1 5 EまたはK 2 1 5 D）

から選択される1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目29に記載のALK4：ActRIIBヘテロ多量体。

(項目31)

前記ActRIIB-Fc融合タンパク質Fcドメインが、IG3 Fcドメインであり、前記IG3 Fcドメインが、前記ActRIIB-Fc融合タンパク質のpIを変化させる1つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目1から21のいずれか一項に記載のALK4：ActRIIBヘテロ多量体。

(項目32)

前記ActRIIB-Fc融合タンパク質IG3 Fcドメインが、配列番号33のアミノ酸配列と少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目31に記載のALK4：ActRIIBヘテロ多量体。

(項目33)

前記ActRIIB-Fc融合タンパク質IG3融合Fcドメインが、
a) 配列番号33のK145に対応する位置におけるアミノ酸置換；
b) 配列番号33のK224に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに
c) 配列番号33のK145に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号33のK224に対応する位置におけるアミノ酸置換
から選択される1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目32に記載のALK4：ActRIIBヘテロ多量体。

(項目34)

前記修飾されたActRIIB-Fc融合タンパク質IG3 Fcドメインが、
a) 配列番号33のK145に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換（K145EまたはK145D）；
b) 配列番号33のK224に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換（K224EまたはK224D）；ならびに
c) 配列番号33のK145に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換（K145EまたはK145D）および配列番号33のK224に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換（K224EまたはK224D）
から選択される1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目33に記載のALK4：ActRIIBヘテロ多量体。

(項目35)

前記ActRIIB-Fc融合タンパク質Fcドメインが、IG4 Fcドメインであり、前記IG4 Fcドメインが、前記ActRIIB-Fc融合タンパク質のpIを変化させる1つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目1から21のいずれか一項に記載のALK4：ActRIIBヘテロ多量体。

(項目36)

前記ActRIIB-Fc融合タンパク質IG4 Fcドメインが、配列番号35のアミノ酸配列と少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目35に記載のALK4：ActRIIBヘテロ多量体。

(項目37)

前記ActRIIB-Fc融合タンパク質IG4融合Fcドメインが、
a) 配列番号35のK142に対応する位置におけるアミノ酸置換；
b) 配列番号35のK221に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに
c) 配列番号35のK142に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号35のK221に対応する位置におけるアミノ酸置換

から選択される１つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目３６に記載のＡＬＫ４：Ａｃ
 ｔＲＩＩＢヘテロ多量体。

(項目３８)

前記ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質ＩｇＧ４　Ｆｃドメインが、
 ａ）配列番号３５のＫ１４２に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸
 による置換（Ｋ１４２ＥまたはＫ１４２Ｄ）；
 ｂ）配列番号３５のＫ２２１に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸
 による置換（Ｋ２２１ＥまたはＫ２２１Ｄ）；ならびに
 ｃ）配列番号３５のＫ１４２に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸
 による置換（Ｋ１４２ＥまたはＫ１４２Ｄ）および配列番号３５のＫ２２１に対応する位
 置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換（Ｋ２２１ＥまたはＫ２２１Ｄ
 ）

から選択される１つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目３７に記載のＡＬＫ４：Ａｃ
 ｔＲＩＩＢヘテロ多量体。

(項目３９)

ａ）前記ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質が、前記ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タン
 パク質のｐＩを増大させる１つまたは複数のアミノ酸修飾を含み、
 ｂ）前記ＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質が、前記ＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質のｐＩを
 低下させる１つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、
 項目２に記載のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体。

(項目４０)

ａ）前記ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質が、１つまたは複数の正荷電アミノ酸〔
 例えば、アルギニン（Ｒ）、リシン（Ｋ）、またはヒスチジン（Ｈ）〕による、１つまた
 は複数の中性または負荷電アミノ酸の置換を含み、
 ｂ）前記ＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質が、１つまたは複数の負荷電アミノ酸〔例えば、
 アスパラギン酸（Ｅ）またはグルタミン酸（Ｄ）〕による、１つまたは複数の中性または
 正荷電アミノ酸の置換を含む、
 項目３９に記載のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体。

(項目４１)

前記ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質Ｆｃドメインが、ＩｇＧ１　Ｆｃドメインで
 あり、前記ＩｇＧ１　Ｆｃドメインが、前記ＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質のｐＩを変化
 させる１つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目３９または４０に記載のＡＬＫ４：Ａ
 ｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体。

(項目４２)

前記ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質ＩｇＧ１　Ｆｃドメインが、配列番号３１の
 アミノ酸配列と少なくとも７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、
 ９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれを超えて同一であるアミ
 ノ酸配列を含む、項目４１に記載のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体。

(項目４３)

前記ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質ＩｇＧ１　Ｆｃドメインが、
 ａ）配列番号３１のＮ１６２に対応する位置におけるアミノ酸置換；
 ｂ）配列番号３１のＤ１７９に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに
 ｃ）配列番号３１のＮ１６２に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号３１の
 Ｄ１７９に対応する位置におけるアミノ酸置換
 から選択される１つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目４２に記載のＡＬＫ４：Ａｃ
 ｔＲＩＩＢヘテロ多量体。

(項目４４)

前記ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質ＩｇＧ１　Ｆｃドメインが、
 ａ）配列番号３１のＮ１６２に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチ
 ジンによる置換（Ｎ１６２Ｒ、Ｎ１６２Ｋ、またはＮ１６２Ｈ）；

b) 配列番号 31 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 7 9 R、D 1 7 9 K、または D 1 7 9 H) ; ならびに

c) 配列番号 31 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (N 1 6 2 R、N 1 6 2 K または N 1 6 2 H) および配列番号 31 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 7 9 R、D 1 7 9 K または D 1 7 9 H)

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 4 3 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 4 5)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、

a) 配列番号 31 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (N 1 6 2 R)

b) 配列番号 31 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (D 1 7 9 R)

c) 配列番号 31 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (N 1 6 2 R) および配列番号 31 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (D 1 7 9 R)

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 4 4 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 4 6)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 2 F c ドメインであり、前記 I g G 2 F c ドメインが、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 3 9 または 4 0 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 4 7)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 32 のアミノ酸配列と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 4 6 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 4 8)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、

a) 配列番号 32 の N 1 6 0 に対応する位置におけるアミノ酸置換 ;

b) 配列番号 32 の D 1 7 7 に対応する位置におけるアミノ酸置換 ; ならびに

c) 配列番号 32 の N 1 6 0 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 32 の D 1 7 7 に対応する位置におけるアミノ酸置換

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 4 7 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 4 9)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、

a) 配列番号 32 の N 1 6 0 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (N 1 6 0 R、N 1 6 0 K、または N 1 6 0 H) ;

b) 配列番号 32 の D 1 7 7 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 7 7 R、D 1 7 7 K、または D 1 7 7 H) ; ならびに

c) 配列番号 32 の N 1 6 0 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (N 1 6 0 R、N 1 6 0 K または N 1 6 0 H) および配列番号 32 の D 1 7 7 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 7 7 R、D 1 7 7 K または D 1 7 7 H)

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 4 8 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 5 0)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 3 F c ドメインであり、前記 I g G 3 F c ドメインが、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 3 9 または 4 0 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 5 1)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、配列番号 3 3 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 5 0 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 5 2)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 3 の S 1 6 9 に対応する位置におけるアミノ酸置換；
b) 配列番号 3 3 の D 1 8 6 に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに
c) 配列番号 3 3 の S 1 6 9 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3 3 の D 1 8 6 に対応する位置におけるアミノ酸置換
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 5 1 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 5 3)

前記修飾された A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 3 の S 1 6 9 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (S 1 6 9 R、S 1 6 9 K、または S 1 6 9 H) ；
b) 配列番号 3 3 の D 1 8 6 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 8 6 R、D 1 8 6 K、または D 1 8 6 H) ；ならびに
c) 配列番号 3 3 の S 1 6 9 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (S 1 6 9 R、S 1 6 9 K、または S 1 6 9 H) および配列番号 3 3 の D 1 8 6 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 8 6 R、D 1 8 6 K、または D 1 8 6 H)
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 5 2 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 5 4)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 4 F c ドメインであり、前記 I g G 4 F c ドメインが、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 3 9 または 4 0 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 5 5)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 5 4 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 5 6)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 5 の N 1 6 6 に対応する位置におけるアミノ酸置換；
b) 配列番号 3 5 の D 1 8 3 に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに
c) 配列番号 3 5 の N 1 6 6 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3 5 の D 1 8 3 位におけるアミノ酸置換
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 5 5 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 5 7)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 5 の N 1 6 6 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチ

ジンによる置換（N 1 6 6 R、N 1 6 6 K、またはN 1 6 6 H）；

b）配列番号 3 5 の D 1 8 3 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換（D 1 8 3 R、D 1 8 3 K、またはD 1 8 3 H）；ならびに

c）配列番号 3 5 の N 1 6 6 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換（N 1 6 6 R、N 1 6 6 K、またはN 1 6 6 H）および配列番号 3 5 の D 1 8 3 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換（D 1 8 3 R、D 1 8 3 K、またはD 1 8 3 H）

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 5 6 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 5 8)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質の前記 1 つまたは複数のアミノ酸修飾が、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質の p I を低下させる、項目 2 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 5 9)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 1 F c ドメインであり、前記 I g G 1 F c ドメインが、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 2 または 3 9 から 4 0 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 6 0)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 5 9 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 6 1)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 1 融合 F c ドメインが、

a）配列番号 3 1 の K 1 3 8 に対応する位置におけるアミノ酸置換；

b）配列番号 3 1 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに

c）配列番号 3 1 の K 1 3 8 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3 1 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアミノ酸置換

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 5 9 または 6 0 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 6 2)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、

a）配列番号 3 1 の K 1 3 8 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換（K 1 3 8 E または K 1 3 8 D）；

b）配列番号 3 1 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換（K 2 1 7 E または K 2 1 7 D）；ならびに

c）配列番号 3 1 の K 1 3 8 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換（K 1 3 8 E または K 1 3 8 D）および配列番号 3 1 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換（K 2 1 7 E または K 2 1 7 D）

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 6 1 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 6 3)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、

a）配列番号 3 1 の K 1 3 8 に対応する位置におけるグルタミン酸による置換（K 1 3 8 E）；

b）配列番号 3 1 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸による置換（K 2 1 7 D）；ならびに

c）配列番号 3 1 の K 1 3 8 に対応する位置におけるグルタミン酸による置換（K 1 3 8

E) および配列番号 31 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸による置換 (K 2 1 7 D)

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 6 2 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 6 4)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 2 F c ドメインであり、前記 I g G 2 F c ドメインが、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 2 または 3 9 から 4 0 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 6 5)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 6 4 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 6 6)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 2 融合 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 2 の K 1 3 6 に対応する位置におけるアミノ酸置換；
b) 配列番号 3 2 の K 2 1 5 に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに
c) 配列番号 3 2 の K 1 3 6 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3 2 の K 2 1 5 に対応する位置におけるアミノ酸置換
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 6 4 または 6 5 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 6 7)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 2 の K 1 3 6 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 1 3 6 E または K 1 3 6 D)；
b) 配列番号 3 2 の K 2 1 5 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 2 1 5 E または K 2 1 5 D)；ならびに
c) 配列番号 3 2 の K 1 3 6 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 1 3 6 E または K 1 3 6 D) および配列番号 3 2 の K 2 1 5 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 2 1 5 E または K 2 1 5 D)
)
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 6 6 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 6 8)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 3 F c ドメインであり、前記 I g G 3 F c ドメインが、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 2 または 3 9 から 4 0 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 6 9)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 3 1 F c ドメインが、配列番号 3 3 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 6 8 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 7 0)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 3 融合 F c ドメインが、
a) 配列番号 3 3 の K 1 4 5 に対応する位置におけるアミノ酸置換；
b) 配列番号 3 3 の K 2 2 4 に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに
c) 配列番号 3 3 の K 1 4 5 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3 3 の K 2 2 4 に対応する位置におけるアミノ酸置換

から選択される１つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 68 または 69 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 71)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、
 a) 配列番号 33 の K 1 4 5 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 1 4 5 E または K 1 4 5 D) ;
 b) 配列番号 33 の K 2 2 4 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 2 2 4 E または K 2 2 4 D) ; ならびに
 c) 配列番号 33 の K 1 4 5 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 1 4 5 E または K 1 4 5 D) および配列番号 33 の K 2 2 4 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 2 2 4 E または K 2 2 4 D)

から選択される１つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 70 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 72)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 4 F c ドメインであり、前記 I g G 4 ドメインが、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質の p I を変化させる１つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 2 または 39 から 40 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 73)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 35 のアミノ酸配列と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 72 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 74)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 4 融合 F c ドメインが、
 a) 配列番号 35 の K 1 4 2 に対応する位置におけるアミノ酸置換 ;
 b) 配列番号 35 の K 2 2 1 に対応する位置におけるアミノ酸置換 ; ならびに
 c) 配列番号 35 の K 1 4 2 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 35 の K 2 2 1 に対応する位置におけるアミノ酸置換
 から選択される１つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 72 または 73 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 75)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、
 a) 配列番号 35 の K 1 4 2 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 1 4 2 E または K 1 4 2 D) ;
 b) 配列番号 35 の K 2 2 1 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 2 2 1 E または K 2 2 1 D) ; ならびに
 c) 配列番号 35 の K 1 4 2 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 1 4 2 E または K 1 4 2 D) および配列番号 35 の K 2 2 1 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 2 2 1 E または K 2 2 1 D)
 から選択される１つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 74 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 76)

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 31 の S 1 3 2 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 2 C) および配列番号 31 の T 1 4 4 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 4 W) を含み、
 b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 31 の Y 1 2 7 位におけるシステインによる置換 (Y 1 2 7 C)、配列番号 31 の T 1 4 4 位

におけるセリンによる置換 (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 の L 1 4 6 位におけるアラニンによる置換 (L 1 4 6 A)、および配列番号 3 1 の Y 1 8 5 位におけるバリンによる置換 (Y 1 8 5 V) を含む、

項目 4 から 8 および 2 2 から 2 6 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 7 7)

a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 の S 1 3 2 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 2 C) および配列番号 3 1 の T 1 4 4 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 4 W) を含む、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 の Y 1 2 7 位におけるシステインによる置換 (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 の T 1 4 4 位におけるセリンによる置換 (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 の L 1 4 6 位におけるアラニンによる置換 (L 1 4 6 A)、および配列番号 3 1 の Y 1 8 5 位におけるバリンによる置換 (Y 1 8 5 V) を含む、

項目 4 から 8 および 2 2 から 2 6 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 7 8)

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 の S 1 3 2 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 2 C) および配列番号 3 1 の T 1 4 4 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 4 W) を含む、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 の Y 1 2 7 位におけるシステインによる置換 (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 の T 1 4 4 位におけるセリンによる置換 (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 の L 1 4 6 位におけるアラニンによる置換 (L 1 4 6 A)、および配列番号 3 1 の Y 1 8 5 位におけるバリンによる置換 (Y 1 8 5 V) を含む、

項目 4 1 から 4 5 および 5 9 から 6 3 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 7 9)

a) 前記修飾された A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 の S 1 3 2 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 2 C) および配列番号 3 1 の T 1 4 4 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 4 W) を含む、

b) 前記修飾された A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 の Y 1 2 7 位におけるシステインによる置換 (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 の T 1 4 4 位におけるセリンによる置換 (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 の L 1 4 6 位におけるアラニンによる置換 (L 1 4 6 A)、および配列番号 3 1 の Y 1 8 5 位におけるバリンによる置換 (Y 1 8 5 V) を含む、

項目 4 1 から 4 5 および 5 9 から 6 3 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 8 0)

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 の S 1 3 0 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 0 C) および配列番号 3 2 の T 1 4 2 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 2 W) を含む、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 の Y 1 2 5 位におけるシステインによる置換 (Y 1 2 5 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 位におけるセリンによる置換 (T 1 4 2 S)、配列番号 3 2 の L 1 4 4 位におけるアラニンによる置換 (L 1 4 4 A)、および配列番号 3 2 の Y 1 8 3 位におけるバリンによる置換 (Y 1 8 3 V) を含む、

項目 9 から 1 2 および 2 7 から 3 0 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 8 1)

a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 の S 1 3 0 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 0 C) および配列番号 3 2 の T 1 4 2 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 2 W) を含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 の Y 1 2 5 位におけるシステインによる置換 (Y 1 2 5 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 位におけるセリンによる置換 (T 1 4 2 S)、配列番号 3 2 の L 1 4 4 位におけるアラニンによる置換 (L 1 4 4 A)、および配列番号 3 2 の Y 1 8 3 位におけるバリンによる置換 (Y 1 8 3 V) を含む、

項目 9 から 1 2 および 2 7 から 3 0 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 8 2)

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 の S 1 3 0 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 0 C) および配列番号 3 2 の T 1 4 2 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 2 W) を含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 の Y 1 2 5 位におけるシステインによる置換 (Y 1 2 5 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 位におけるセリンによる置換 (T 1 4 2 S)、配列番号 3 2 の L 1 4 4 位におけるアラニンによる置換 (L 1 4 4 A)、および配列番号 3 2 の Y 1 8 3 位におけるバリンによる置換 (Y 1 8 3 V) を含む、

項目 4 6 から 4 9 および 6 4 から 6 7 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 8 3)

a) 修飾された前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 の S 1 3 0 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 0 C) および配列番号 3 2 の T 1 4 2 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 2 W) を含み、

b) 修飾された前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 の Y 1 2 5 位におけるシステインによる置換 (Y 1 2 5 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 位におけるセリンによる置換 (T 1 4 2 S)、配列番号 3 2 の L 1 4 4 位におけるアラニンによる置換 (L 1 4 4 A)、および配列番号 3 2 の Y 1 8 3 位におけるバリンによる置換 (Y 1 8 3 V) を含む、

項目 4 6 から 4 9 および 6 4 から 6 7 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 8 4)

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、配列番号 3 3 の S 1 3 9 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 9 C) および配列番号 3 3 の T 1 5 1 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 5 1 W) を含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、配列番号 3 3 の Y 1 3 4 位におけるシステインによる置換 (Y 1 3 4 C)、配列番号 3 3 の T 1 5 1 位におけるセリンによる置換 (T 1 5 1 S)、配列番号 3 3 の L 1 5 3 位におけるアラニンによる置換 (L 1 5 3 A)、および配列番号 3 3 の Y 1 9 2 位におけるバリンによる置換 (Y 1 9 2 V) を含む、

項目 1 3 から 1 6 および 3 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 8 5)

a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、配列番号 3 3 の S 1 3 9 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 9 C) および配列番号 3 3 の T 1 5 1 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 5 1 W) を含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、配列番号 3 3 の Y 1 3 4 位におけるシステインによる置換 (Y 1 3 4 C)、配列番号 3 3 の T 1 5 1 位におけるセリンによる置換 (T 1 5 1 S)、配列番号 3 3 の L 1 5 3 位におけるアラニンによる

置換 (L 1 5 3 A)、および配列番号 3 3 の Y 1 9 2 位におけるバリンによる置換 (Y 1 9 2 V)を含む、

項目 1 3 から 1 6 および 3 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 8 6)

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、配列番号 3 3 の S 1 3 9 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 9 C) および配列番号 3 3 の T 1 5 1 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 5 1 W) を含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、配列番号 3 3 の Y 1 3 4 位におけるシステインによる置換 (Y 1 3 4 C)、配列番号 3 3 の T 1 5 1 位におけるセリンによる置換 (T 1 5 1 S)、配列番号 3 3 の L 1 5 3 位におけるアラニンによる置換 (L 1 5 3 A)、および配列番号 3 3 の Y 1 9 2 位におけるバリンによる置換 (Y 1 9 2 V) を含む、

項目 5 0 から 5 3 および 6 8 から 7 1 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 8 7)

a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、配列番号 3 3 の S 1 3 9 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 9 C) および配列番号 3 3 の T 1 5 1 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 5 1 W) を含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、配列番号 3 3 の Y 1 3 4 位におけるシステインによる置換 (Y 1 3 4 C)、配列番号 3 3 の T 1 5 1 位におけるセリンによる置換 (T 1 5 1 S)、配列番号 3 3 の L 1 5 3 位におけるアラニンによる置換 (L 1 5 3 A)、および配列番号 3 3 の Y 1 9 2 位におけるバリンによる置換 (Y 1 9 2 V) を含む、

項目 5 0 から 5 3 および 6 8 から 7 1 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 8 8)

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 の S 1 3 6 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 6 C) および配列番号 3 5 の T 1 4 8 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 8 W) を含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 の Y 1 3 1 位におけるシステインによる置換 (Y 1 3 1 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 位におけるセリンによる置換 (T 1 4 8 S)、配列番号 3 5 の L 1 5 0 位におけるアラニンによる置換 (L 1 5 0 A)、および配列番号 3 5 の Y 1 8 9 位におけるバリンによる置換 (Y 1 8 9 V) を含む、

項目 1 7 から 2 0 および 3 5 から 3 8 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 8 9)

a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 の S 1 3 6 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 6 C) および配列番号 3 5 の T 1 4 8 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 8 W) を含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 の Y 1 3 1 位におけるシステインによる置換 (Y 1 3 1 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 位におけるセリンによる置換 (T 1 4 8 S)、配列番号 3 5 の L 1 5 0 位におけるアラニンによる置換 (L 1 5 0 A)、および配列番号 3 5 の Y 1 8 9 位におけるバリンによる置換 (Y 1 8 9 V) を含む、

項目 1 7 から 2 0 および 3 5 から 3 8 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 9 0)

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 の S

1 3 6 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 6 C) および配列番号 3 5 の T 1 4 8 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 8 W) を含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 の Y 1 3 1 位におけるシステインによる置換 (Y 1 3 1 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 位におけるセリンによる置換 (T 1 4 8 S)、配列番号 3 5 の L 1 5 0 位におけるアラニンによる置換 (L 1 5 0 A)、および配列番号 3 5 の Y 1 8 9 位におけるバリンによる置換 (Y 1 8 9 V) を含む、

項目 5 4 から 5 8 および 7 2 から 7 5 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 9 1)

a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 の S 1 3 6 位におけるシステインによる置換 (S 1 3 6 C) および配列番号 3 5 の T 1 4 8 位におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 8 W) を含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 の Y 1 3 1 位におけるシステインによる置換 (Y 1 3 1 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 位におけるセリンによる置換 (T 1 4 8 S)、配列番号 3 5 の L 1 5 0 位におけるアラニンによる置換 (L 1 5 0 A)、および配列番号 3 5 の Y 1 8 9 位におけるバリンによる置換 (Y 1 8 9 V) を含む、

項目 5 4 から 5 8 および 7 2 から 7 5 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 9 2)

前記 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 6 6 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一である、項目 2 2 または 5 9 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 9 3)

前記 I g G 1 F c ドメインが、

a) 配列番号 6 6 の 1 3 8 に対応する位置のグルタミン酸；

b) 配列番号 6 6 の 2 1 7 に対応する位置のアスパラギン酸；ならびに

c) 配列番号 6 6 の 1 3 8 に対応する位置のグルタミン酸および配列番号 6 6 の 2 1 7 に対応する位置のアスパラギン酸

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 9 2 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 9 4)

前記修飾された I g G 1 F c ドメインが、配列番号 6 6 の 1 3 2 に対応する位置のシステインおよび配列番号 6 6 の 1 4 4 に対応する位置のトリプトファンを含む、項目 9 2 または 9 3 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 9 5)

前記 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 6 7 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一である、項目 4 または 4 1 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 9 6)

前記 I g G 1 F c ドメインが、

a) 配列番号 6 7 の 1 6 2 に対応する位置のアルギニン；

b) 配列番号 6 7 の 1 7 9 に対応する位置のアルギニン；ならびに

c) 配列番号 6 7 の 1 6 2 に対応する位置のアルギニンおよび配列番号 6 7 の 1 7 9 に対応する位置のアルギニン

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 9 5 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 9 7)

前記修飾された I g G 1 F c ドメインが、配列番号 6 7 の 1 2 7 に対応する位置のシステイン、配列番号 6 7 の 1 4 4 に対応する位置のセリン、配列番号 6 7 の 1 4 6 に対応する位置のアラニン、および配列番号 6 7 の 1 8 5 に対応する位置のバリンを含む、項目 9 5 または 9 6 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 9 8)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 の S 1 3 2 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 2 C)、配列番号 3 1 の T 1 4 4 に対応する位置にトリプトファンを含み (T 1 4 4 W)、配列番号 3 1 の H 2 1 3 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 1 F c ドメインを含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 の Y 1 2 7 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 の T 1 4 4 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 の L 1 4 6 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 4 6 A)、配列番号 3 1 の Y 1 8 5 に対応する位置にバリンを含む (Y 1 8 5 V) I g G 1 F c ドメインを含む、

組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 9 9)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、

a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 の S 1 3 2 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 2 C)、配列番号 3 1 の T 1 4 4 に対応する位置にトリプトファンを含み (T 1 4 4 W)、配列番号 3 1 の H 2 1 3 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 1 F c ドメインを含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 の Y 1 2 7 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 の T 1 4 4 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 の L 1 4 6 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 4 6 A)、配列番号 3 1 の Y 1 8 5 に対応する位置にバリンを含む (Y 1 8 5 V) I g G 1 F c ドメインを含む、

組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 0 0)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 の S 1 3 2 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 2 C)、配列番号 3 1 の T 1 4 4 に対応する位置にトリプトファンを含む (T 1 4 4 W) I g G 1 F c ドメインを含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 の Y 1 2 7 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 の T 1 4 4 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 の L 1 4 6 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 4 6 A)、配列番号 3 1 の Y 1 8 5 に対応する位置にバリンを含み (Y 1 8 5 V)、配列番号 3 1 の H 2 1 3 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 1 F c ドメインを含む、

組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 0 1)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、

a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 の S 1 3 2 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 2 C)、配列番号 3 1 の T 1 4 4 に対応する位置にトリプトファンを含む (T 1 4 4 W) I g G 1 F c ドメインを含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 の Y 1 2 7 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 の T 1 4 4 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 の L 1 4 6 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 4 6 A)、配列番号 3 1 の Y 1 8 5 に対応する位置にバリンを含み (Y 1 8 5 V)、配列番号 3 1 の H 2 1 3 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 1 F c ドメインを含む、
組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 0 2)

配列番号 3 1 の H 2 1 3 に対応する位置の前記酸性アミノ酸が、アスパラギン酸である、項目 9 8 から 1 0 1 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 0 3)

配列番号 3 1 の H 2 1 3 に対応する位置の前記酸性アミノ酸が、グルタミン酸である、項目 9 8 から 1 0 1 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 0 4)

前記 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一である、項目 9 8 から 1 0 3 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 0 5)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の S 1 3 0 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 0 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にトリプトファンを含み (T 1 4 2 W)、配列番号 3 2 の H 2 1 1 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 2 F c ドメインを含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の Y 1 2 5 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 2 5 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 2 S)、配列番号 3 2 の L 1 4 4 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 4 4 A)、配列番号 3 2 の Y 1 8 3 に対応する位置にバリンを含む (Y 1 8 3 V) I g G 2 F c ドメインを含む、

組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 0 6)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、

a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の S 1 3 0 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 0 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にトリプトファンを含み (T 1 4 2 W)、配列番号 3 2 の H 2 1 1 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 2 F c ドメインを含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の Y 1 2 5 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 2 5 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 2 S)、配列番号 3 2 の L 1 4 4 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 4 4 A)、配列番号 3 2 の Y 1 8 3 に対応する位置にバリンを含む (Y 1 8 3 V) I g G 2 F c ドメインを含む、

組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 0 7)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の S 1 3 0 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 0 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にトリプトファンを含む (T 1 4 2 W) I g G 2 F c ドメインを含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の Y 1 2 5 に対応する位

置にシステインを含み (Y 1 2 5 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 2 S)、配列番号 3 2 の L 1 4 4 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 4 4 A)、配列番号 3 2 の Y 1 8 3 に対応する位置にバリンを含み (Y 1 8 3 V)、配列番号 3 2 の H 2 1 1 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 2 F c ドメインを含む、

組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 0 8)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、

a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の S 1 3 0 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 0 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にトリプトファンを含む (T 1 4 2 W) I g G 2 F c ドメインを含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 2 の Y 1 2 5 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 2 5 C)、配列番号 3 2 の T 1 4 2 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 2 S)、配列番号 3 2 の L 1 4 4 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 4 4 A)、配列番号 3 2 の Y 1 8 3 に対応する位置にバリンを含み (Y 1 8 3 V)、配列番号 3 2 の H 2 1 1 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 2 F c ドメインを含む、

組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 0 9)

配列番号 3 2 の H 2 1 1 に対応する位置の前記酸性アミノ酸が、アスパラギン酸である、項目 1 0 5 から 1 0 8 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 1 0)

配列番号 3 2 の H 2 1 1 に対応する位置の前記酸性アミノ酸が、グルタミン酸である、項目 1 0 5 から 1 0 8 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 1 1)

前記修飾された I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一である、項目 1 0 5 から 1 1 0 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 1 2)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の S 1 3 6 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 6 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にトリプトファンを含み (T 1 4 8 W)、配列番号 3 5 の H 2 1 7 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 4 F c ドメインを含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の Y 1 3 1 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 3 1 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 8 S)、配列番号 3 5 の L 1 5 0 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 5 0 A)、配列番号 3 5 の Y 1 8 9 に対応する位置にバリンを含む (Y 1 8 9 V) I g G 4 F c ドメインを含む、

組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 1 3)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、

a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の S 1 3 6 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 6 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にトリプトファンを含み (T 1 4 8 W)、配列番号 3 5 の H 2 1 7 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 4 F c ドメインを含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の Y 1 3 1 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 3 1 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 8 S)、配列番号 3 5 の L 1 5 0 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 5 0 A)、配列番号 3 5 の Y 1 8 9 に対応する位置にバリンを含む (Y 1 8 9 V) I g G 4 F c ドメインを含む、

組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 1 4)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の S 1 3 6 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 6 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にトリプトファンを含む (T 1 4 8 W) I g G 4 F c ドメインを含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の Y 1 3 1 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 3 1 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 8 S)、配列番号 3 5 の L 1 5 0 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 5 0 A)、配列番号 3 5 の Y 1 8 9 に対応する位置にバリンを含み (Y 1 8 9 V)、配列番号 3 5 の H 2 1 7 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 4 F c ドメインを含む、

組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 1 5)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、

a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の S 1 3 6 に対応する位置にシステインを含み (S 1 3 6 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にトリプトファンを含む (T 1 4 8 W) I g G 4 F c ドメインを含み、

b) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 5 の Y 1 3 1 に対応する位置にシステインを含み (Y 1 3 1 C)、配列番号 3 5 の T 1 4 8 に対応する位置にセリンを含み (T 1 4 8 S)、配列番号 3 5 の L 1 5 0 に対応する位置にアラニンを含み (L 1 5 0 A)、配列番号 3 5 の Y 1 8 9 に対応する位置にバリンを含み (Y 1 8 9 V)、配列番号 3 5 の H 2 1 7 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 4 F c ドメインを含む、

組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 1 6)

配列番号 3 5 の H 2 1 7 に対応する位置の前記酸性アミノ酸が、アスパラギン酸である、項目 1 1 2 から 1 1 5 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 1 7)

配列番号 3 5 の H 2 1 7 に対応する位置の前記酸性アミノ酸が、グルタミン酸である、項目 1 1 2 から 1 1 5 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 1 8)

前記修飾された I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一である、項目 1 1 2 から 1 1 7 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 1 9)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号 9 のアミノ酸 2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、または 3 4 のいずれか 1 つで始まり、

i i) 配列番号 9 のアミノ酸 1 0 1、1 0 2、1 0 3、1 0 4、1 0 5、1 0 6、1 0 7、1 0 8、1 0 9、1 1 0、1 1 1、1 1 2、1 1 3、1 1 4、1 1 5、1 1 6、1 1

7、118、119、120、121、122、123、124、125、または126
のいずれか1つで終わる

ポリペプチドと少なくとも70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、
89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、
99%、または100%同一であるアミノ酸配列；

b) 配列番号9のアミノ酸34～101と少なくとも70%、75%、80%、85%、
86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、
96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列；

c) 配列番号10と少なくとも70%、75%、80%、85%、86%、87%、88
%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98
%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列；

d)

i) 配列番号19のアミノ酸24、25、26、27、28、29、30、31、32
、33、または34のいずれか1つで始まり、

ii) 配列番号19のアミノ酸101、102、103、104、105、106、1
07、108、109、110、111、112、113、114、115、116、1
17、118、119、120、121、122、123、124、125、または12
6のいずれか1つで終わる

ポリペプチドと少なくとも70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、
89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、
99%、または100%同一であるアミノ酸配列；

e) 配列番号19のアミノ酸34～101と少なくとも70%、75%、80%、85%
、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%
、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列；および

f) 配列番号20と少なくとも70%、75%、80%、85%、86%、87%、88
%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98
%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列；

から選択されるアミノ酸配列を含むALK4ポリペプチドドメインを含む、項目1から1
18のいずれか一項に記載のALK4：Ac t R I I Bヘテロ多量体。

(項目120)

前記Ac t R I I B - Fc融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号1のアミノ酸20、21、22、23、24、25、26、27、28、
または29のいずれか1つで始まり、

ii) 配列番号1のアミノ酸109、110、111、112、113、114、11
5、116、117、118、119、120、121、122、123、124、12
5、126、127、128、129、130、131、132、133、または134
のいずれか1つで終わる

ポリペプチドと少なくとも70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、
89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、
99%、または100%同一であるアミノ酸配列；

b) 配列番号1のアミノ酸29～109と少なくとも70%、75%、80%、85%、
86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、
96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列；

c) 配列番号1のアミノ酸25～131と少なくとも70%、75%、80%、85%、
86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、
96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列；

d) 配列番号2と少なくとも70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%
、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%
、99%、または100%同一であるアミノ酸配列；

e) 配列番号 3 と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 同一であるアミノ酸配列；

f) 配列番号 5 と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 同一であるアミノ酸配列；および

g) 配列番号 6 と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 同一であるアミノ酸配列

から選択されるアミノ酸配列を含む A c t R I I B ポリペプチドドメインを含む、項目のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 2 1)

前記 A c t R I I B ポリペプチドドメインが、配列番号 1 の L 7 9 に対応する位置における酸性アミノ酸を含まない、項目 1 2 0 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 2 2)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、前記 A L K 4 ドメインと前記 F c ドメインとの間に位置するリンカードメインをさらに含み、かつ/または前記 A c t R I I B 融合タンパク質が、前記 A c t R I I B ドメインと前記 F c ドメインとの間に位置するリンカードメインをさらに含む、項目 1 から 1 2 1 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 2 3)

前記リンカードメインが、T G G G (配列番号 1 7)、T G G G G (配列番号 1 5)、S G G G G (配列番号 1 6)、G G G G S (配列番号 5 8)、G G G (配列番号 1 3)、G G G G (配列番号 1 4)、S G G G (配列番号 1 8)、および G G G G S (配列番号 5 8) から選択される、項目 1 2 2 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 2 4)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 7 6 のアミノ酸配列と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % であるアミノ酸配列を含み、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 7 2 のアミノ酸配列と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % であるアミノ酸配列を含む、組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 2 5)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、

a) 配列番号 7 6 の 2 3 4 に対応する位置のシステイン、配列番号 7 6 の 2 5 1 に対応する位置のセリン、配列番号 7 6 の 2 5 3 に対応する位置のアラニン、および配列番号 7 6 の 2 9 2 に対応する位置のパリン；

b) 配列番号 7 6 の 2 6 9 に対応する位置の正荷電アミノ酸；

c) 配列番号 7 6 の D 2 8 6 に対応する位置の正荷電アミノ酸；

d) 配列番号 7 6 の 2 6 9 に対応する位置の正荷電アミノ酸および配列番号 7 6 の 2 8 6 に対応する位置の正荷電アミノ酸；

e) 配列番号 7 6 の 2 3 4 に対応する位置のシステイン、配列番号 7 6 の 2 5 1 に対応する位置のセリン、配列番号 7 6 の 2 5 3 に対応する位置のアラニン、配列番号 7 6 の 2 9 2 に対応する位置のパリン (Y 2 9 2 V)、および配列番号 7 6 の 2 6 9 に対応する位置の正荷電アミノ酸；

f) 配列番号 7 6 の 2 3 4 に対応する位置のシステイン、配列番号 7 6 の 2 5 1 に対応する位置のセリン、配列番号 7 6 の 2 5 3 に対応する位置のアラニン、配列番号 7 6 の 2 9 2 位のバリン、および配列番号 7 6 の 2 8 6 に対応する位置の正荷電アミノ酸；ならびに
g) 配列番号 7 6 の 2 3 4 に対応する位置のシステイン、配列番号 7 6 の 2 5 1 に対応する位置のセリン、配列番号 7 6 の 2 5 3 に対応する位置のアラニン、および配列番号 7 6 の 2 9 2 に対応する位置のバリン、配列番号 7 6 の 2 6 9 に対応する位置の正荷電アミノ酸、および配列番号 7 6 の 2 8 6 に対応する位置の正荷電アミノ酸
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸を含む、項目 1 2 4 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 2 6)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、

a) 配列番号 7 2 の 2 5 0 に対応する位置のシステイン、および配列番号 7 2 の 2 6 2 位のトリプトファン；
b) 配列番号 7 2 の 2 5 6 に対応する位置の負荷電アミノ酸；
c) 配列番号 7 2 の 3 3 5 に対応する位置の負荷電アミノ酸；
d) 配列番号 7 2 の 2 5 6 に対応する位置の負荷電アミノ酸および配列番号 7 2 の 3 3 5 に対応する位置の負荷電アミノ酸；
e) 配列番号 7 2 の 2 5 0 に対応する位置のシステイン、配列番号 7 2 の 2 6 2 位のトリプトファン、および配列番号 7 2 の 2 5 6 に対応する位置の負荷電アミノ酸；
f) 配列番号 7 2 の 2 5 0 に対応する位置のシステイン、配列番号 7 2 の 2 6 2 位のトリプトファン、および配列番号 7 2 の 3 3 5 に対応する位置の負荷電アミノ酸；ならびに
g) 配列番号 7 2 の 2 5 0 に対応する位置のシステイン、配列番号 7 2 の 2 6 2 位のトリプトファン、配列番号 7 2 の 2 5 6 に対応する位置の負荷電アミノ酸、および配列番号 7 2 の 3 3 5 に対応する位置の負荷電アミノ酸
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸を含む、項目 1 2 4 または 1 2 5 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 2 7)

配列番号 7 6 のアミノ酸配列と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 %であるアミノ酸配列を含む、組換え A L K 4 - F c 融合タンパク質。

(項目 1 2 8)

a) 配列番号 7 6 の 2 3 4 に対応する位置のシステイン、配列番号 7 6 の 2 5 1 に対応する位置のセリン、配列番号 7 6 の 2 5 3 に対応する位置のアラニン、および配列番号 7 6 の 2 9 2 に対応する位置のバリン；
b) 配列番号 7 6 の 2 6 9 に対応する位置の正荷電アミノ酸；
c) 配列番号 7 6 の 2 8 6 に対応する位置の正荷電アミノ酸；
d) 配列番号 7 6 の 2 6 9 に対応する位置の正荷電アミノ酸および配列番号 7 6 の 2 8 6 に対応する位置の正荷電アミノ酸；
e) 配列番号 7 6 の 2 3 4 に対応する位置のシステイン、配列番号 7 6 の 2 5 1 に対応する位置のセリン、配列番号 7 6 の 2 5 3 に対応する位置のアラニン、配列番号 7 6 の 2 9 2 位のバリン、および配列番号 7 6 の 2 6 9 に対応する位置の正荷電アミノ酸；
f) 配列番号 7 6 の 2 3 4 に対応する位置のシステイン、配列番号 7 6 の 2 5 1 に対応する位置のセリン、配列番号 7 6 の 2 5 3 に対応する位置のアラニン、配列番号 7 6 の 2 9 2 に対応する位置のバリン、および配列番号 7 6 の 2 8 6 に対応する位置の正荷電アミノ酸；ならびに
g) 配列番号 7 6 の 2 3 4 に対応する位置のシステイン、配列番号 7 6 の 2 5 1 に対応する位置のセリン、配列番号 7 6 の 2 5 3 に対応する位置のアラニン、および配列番号 7 6 の 2 9 2 に対応する位置のバリン、配列番号 7 6 の 2 6 9 に対応する位置の正荷電アミノ酸、および配列番号 7 6 の 2 8 6 に対応する位置の正荷電アミノ酸

から選択される１つまたは複数のアミノ酸を含む、項目１２７に記載のＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質。

(項目１２９)

配列番号７２のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％であるアミノ酸配列を含む、組換えＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質。

(項目１３０)

a) 配列番号７２の２５０に対応する位置のシステイン、および配列番号７２の２６２に対応する位置のトリプトファン；

b) 配列番号７２の２５６に対応する位置の負荷電アミノ酸；

c) 配列番号７２の３３５に対応する位置の負荷電アミノ酸；

d) 配列番号７２の２５６に対応する位置の負荷電アミノ酸および配列番号７２の３３５に対応する位置の負荷電アミノ酸；

e) 配列番号７２の２５０に対応する位置のシステイン、配列番号７２の２６２位のトリプトファン、および配列番号７２の２５６に対応する位置の負荷電アミノ酸；

f) 配列番号７２の２５０に対応する位置のシステイン、配列番号７２の２６２位のトリプトファン、および配列番号７２の３３５に対応する位置の負荷電アミノ酸；ならびに

g) 配列番号７２の２５０に対応する位置のシステイン、配列番号７２の２６２位のトリプトファン、配列番号７２の２５６に対応する位置の負荷電アミノ酸、および配列番号７２の３３５に対応する位置の負荷電アミノ酸

から選択される１つまたは複数のアミノ酸を含む、項目１２９に記載のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質。

(項目１３１)

配列番号７４のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％であるアミノ酸配列を含む、組換えＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質。

(項目１３２)

a) 配列番号７４の２５８に対応する位置のシステイン、配列番号７４の２７５に対応する位置のセリン、配列番号７４の２７７に対応する位置のアラニン、および配列番号７４の３１６位のバリン；

b) 配列番号７４の２９３に対応する位置の正荷電アミノ酸；

c) 配列番号７４の３１０に対応する位置の正荷電アミノ酸；

d) 配列番号７４の２９３に対応する位置の正荷電アミノ酸および配列番号７４の３１０に対応する位置の正荷電アミノ酸；

e) 配列番号７４の２５８に対応する位置のシステイン、配列番号７４の２７５に対応する位置のセリン、配列番号７４の２７７に対応する位置のアラニン、配列番号７４の３１６位のバリン、および配列番号７４の２９３に対応する位置の正荷電アミノ酸；

f) 配列番号７４の２５８に対応する位置のシステイン、配列番号７４の２７５に対応する位置のセリン、配列番号７４の２７７に対応する位置のアラニン、配列番号７４の３１６に対応する位置のバリン、および配列番号７４の３１０に対応する位置の正荷電アミノ酸

g) 配列番号７４の２５８に対応する位置のシステイン、配列番号７４の２７５に対応する位置のセリン、配列番号７４の２７７に対応する位置のアラニン、配列番号７４の３１６に対応する位置のバリン、配列番号７４の２９３に対応する位置の正荷電アミノ酸、および配列番号７４の３１０に対応する位置の正荷電アミノ酸

から選択される１つまたは複数のアミノ酸を含む、項目１３１に記載のＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質。

(項目１３３)

配列番号 70 のアミノ酸配列と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % であるアミノ酸配列を含む、組換え A c t R I I B - F c 融合タンパク質。

(項目 134)

a) 配列番号 70 の 275 に対応する位置のシステイン、および配列番号 70 の 287 に対応する位置のトリプトファン；

b) 配列番号 70 の 281 に対応する位置の負荷電アミノ酸；

c) 配列番号 70 の 360 に対応する位置の負荷電アミノ酸；

d) 配列番号 70 の 281 に対応する位置の負荷電アミノ酸および配列番号 70 の 360 に対応する位置の負荷電アミノ酸；

e) 配列番号 70 の 275 に対応する位置のシステイン、配列番号 70 の 287 に対応する位置のトリプトファン、および配列番号 70 の 281 に対応する位置の負荷電アミノ酸；

f) 配列番号 70 の 275 に対応する位置のシステイン、配列番号 70 の 287 に対応する位置のトリプトファン、および配列番号 70 の 360 に対応する位置の負荷電アミノ酸；ならびに

g) 配列番号 70 の 275 に対応する位置のシステイン、配列番号 70 の 287 に対応する位置のトリプトファン、配列番号 70 の 281 に対応する位置の負荷電アミノ酸、および配列番号 70 の 360 に対応する位置の負荷電アミノ酸

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸を含む、項目 133 に記載の A c t R I I B - F c 融合タンパク質。

(項目 135)

前記正荷電アミノ酸残基が、修飾されているか、または天然に存在する（例えば、R、K、もしくは H）アミノ酸である、項目 125、128、および 132 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体または融合タンパク質。

(項目 136)

前記正荷電アミノ酸残基が R である、項目 135 に記載のヘテロ多量体または融合タンパク質。

(項目 137)

前記負荷電アミノ酸残基が、修飾されているか、または天然に存在する（例えば、D もしくは E）アミノ酸である、項目 126、130、および 134 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体または融合タンパク質。

(項目 138)

前記負荷電アミノ酸残基が D である、項目 137 に記載のヘテロ多量体または融合タンパク質。

(項目 139)

前記負荷電アミノ酸残基が E である、項目 137 に記載のヘテロ多量体または融合タンパク質。

(項目 140)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 48 のアミノ酸配列と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % であるアミノ酸配列を含み、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 80 のアミノ酸配列と少なくとも 70 %、75 %、80 %、85 %、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % であるアミノ酸配列を含む、組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 4 1)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 4 8 の 2 3 4 に対応する位置のシステイン、配列番号 4 8 の 2 5 1 に対応する位置のセリン、配列番号 4 8 の 2 5 3 に対応する位置のアラニン、および配列番号 4 8 の 2 9 2 位のバリンを含む、項目 1 4 0 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 4 2)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 8 0 の 2 5 0 に対応する位置のシステイン、配列番号 8 0 の 2 6 2 に対応する位置のトリプトファン、および配列番号 8 0 の 3 3 1 に対応する位置のアルギニンを含む、項目 1 4 0 または 1 4 1 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 1 4 3)

配列番号 4 8 のアミノ酸配列と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % であるアミノ酸配列を含む、組換え A L K 4 - F c 融合タンパク質。

(項目 1 4 4)

配列番号 4 8 の 2 3 4 に対応する位置のシステイン、配列番号 4 8 の 2 5 1 に対応する位置のセリン、配列番号 4 8 の 2 5 3 に対応する位置のアラニン、および配列番号 4 8 の 2 9 2 位のバリンを含む、項目 1 4 3 に記載の A L K 4 - F c 融合タンパク質。

(項目 1 4 5)

配列番号 8 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % であるアミノ酸配列を含む、組換え A c t R I I B - F c 融合タンパク質。

(項目 1 4 6)

配列番号 8 0 の 2 5 0 に対応する位置のシステイン、配列番号 8 0 の 2 6 2 に対応する位置のトリプトファン、および配列番号 8 0 の 3 3 1 に対応する位置のアルギニンを含む、項目 1 4 5 に記載の A c t R I I B - F c 融合タンパク質。

(項目 1 4 7)

配列番号 4 7 のアミノ酸配列と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % であるアミノ酸配列を含む、組換え A L K 4 - F c 融合タンパク質。

(項目 1 4 8)

配列番号 4 7 の 2 5 8 に対応する位置のシステイン、配列番号 4 7 の 2 7 5 に対応する位置のセリン、配列番号 4 7 の 2 7 7 に対応する位置のアラニン、および配列番号 4 7 の 3 1 6 位のバリンを含む、項目 1 4 7 に記載の A L K 4 - F c 融合タンパク質。

(項目 1 4 9)

配列番号 7 8 のアミノ酸配列と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % であるアミノ酸配列を含む、組換え A c t R I I B - F c 融合タンパク質。

(項目 1 5 0)

配列番号 7 8 の 2 7 5 に対応する位置のシステイン、配列番号 7 8 の 2 8 7 に対応する位置のトリプトファン、および配列番号 7 8 の 3 5 6 に対応する位置のアルギニンを含む、項目 1 4 5 に記載の A c t R I I B - F c 融合タンパク質。

(項目 1 5 1)

グリコシル化アミノ酸、P E G 化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチン化アミノ酸、および脂質部分とコンジュゲートしたアミノ酸からなる群から選択される 1 つまたは複数の修飾アミノ酸残基を含む、項目 1 から 1 5 0 のいずれか一

項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体、A L K 4 - F c 融合タンパク質、または A c t R I I B - F c 融合タンパク質。

(項目 1 5 2)

グリコシル化されており、チャイニーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞系から入手可能なグリコシル化パターンを有する、項目 1 5 1 に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体、A L K 4 - F c 融合タンパク質、または A c t R I I B - F c 融合タンパク質。

(項目 1 5 3)

アクチビン (例えば、アクチビン A および / またはアクチビン B)、G D F 8、G D F 1 1、B M P 6、B M P 1 0、および G D F 3 からなる群から選択される 1 つまたは複数のリガンドに結合する、項目 1 から 1 5 2 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体、A L K 4 - F c 融合タンパク質、または A c t R I I B - F c 融合タンパク質。

(項目 1 5 4)

B M P 9 に実質的に結合しない、項目 1 から 1 5 3 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体、A L K 4 - F c 融合タンパク質、または A c t R I I B - F c 融合タンパク質。

(項目 1 5 5)

対応する A c t R I I B ホモ多量体と比較して弱い親和性で B M P 1 0 に結合する、項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、および 1 5 1 から 1 5 4 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 5 6)

対応する A c t R I I B ホモ多量体と比較して弱い親和性で B M P 9 に結合する、項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、および 1 5 1 から 1 5 5 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 5 7)

対応する A c t R I I B ホモ多量体と比較して弱い親和性で G D F 3 に結合する、項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、および 1 5 1 から 1 5 6 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 5 8)

対応する A c t R I I B ホモ多量体と比較して強い親和性でアクチビン B に結合する、項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、および 1 5 1 から 1 5 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 5 9)

アクチビン (例えば、アクチビン A および / またはアクチビン B)、G D F 8、G D F 1 1、B M P 6、B M P 1 0、および G D F 3 からなる群から選択される 1 つまたは複数のリガンドによるシグナル伝達を阻害する、項目 1 から 1 5 8 のいずれか一項に記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体、A L K 4 - F c 融合タンパク質、または A c t R I I B - F c 融合タンパク質。

(項目 1 6 0)

B M P 9 のシグナル伝達を持続的に阻害しない、項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、および 1 5 1 から 1 5 4 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 6 1)

対応する A c t R I I B ホモ多量体と比較して弱い B M P 1 0 のシグナル伝達の阻害剤である、項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、および 1 5 1 から 1 6 0 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 6 2)

対応する A c t R I I B ホモ多量体と比較して弱い B M P 9 のシグナル伝達の阻害剤である、項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、および 1 5 1 から 1 6 1 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 6 3)

対応する A c t R I I B ホモ多量体と比較して弱い G D F 3 のシグナル伝達の阻害剤である、項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、および 1 5 1 から 1 6 2 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 6 4)

対応する A c t R I I B ホモ多量体と比較して強いアクチビン B の阻害剤である、項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、および 1 5 1 から 1 6 3 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 6 5)

前記リガンドシグナル伝達が、細胞に基づくアッセイにおいて測定される、項目 1 5 9 から 1 6 4 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 6 6)

ヘテロ二量体である、項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、および 1 6 0 から 1 6 5 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 6 7)

前記 1 つまたは複数のアミノ酸修飾が、p I を少なくとも 0 . 1 (例えば、少なくとも 0 . 1、0 . 2、0 . 3、0 . 4、0 . 5、0 . 7、0 . 8、0 . 9、1 . 0、1 . 3、1 . 5、1 . 7、2 . 0、2 . 3、2 . 5、2 . 7、3 . 0、3 . 3、3 . 5、3 . 7、または少なくとも 4 . 0) 変化させる、項目 1 から 1 6 6 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体または F c 融合タンパク質。

(項目 1 6 8)

a) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質における前記 1 つもしくは複数のアミノ酸修飾により、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質と前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質との間の等電点の差異の増大が付与されるか、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質における前記 1 つもしくは複数のアミノ酸修飾により、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質と前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質との間の等電点の差異の増大が付与されるか、または

c) 前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質における前記 1 つもしくは複数のアミノ酸修飾により、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質と前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質との間の等電点の差異の増大が付与され、かつ前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質における前記 1 つもしくは複数のアミノ酸修飾により、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質と前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質との間の等電点の差異の増大が付与される、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 6 9)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質と前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質の p I の差異が、少なくとも 0 . 7 である (例えば、p I の差異が少なくとも 0 . 7、0 . 8、0 . 9、1 . 0、1 . 1、1 . 2、1 . 3、1 . 4、1 . 5、1 . 6、1 . 7、1 . 8、1 . 9、2 . 0、2 . 1、2 . 2、2 . 3、2 . 4、2 . 5、2 . 6、2 . 7、2 . 8、2 . 9、3 . 0、3 . 1、3 . 2、3 . 3、3 . 4、3 . 5、3 . 6、3 . 7、3 . 8、3 . 9、または少なくとも 4 . 0 である)、項目 1 6 7 に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 7 0)

項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、および 1 6 0 から 1 6 9 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬調製物。

(項目 1 7 1)

実質的にパイロジェンフリーである、項目 1 7 0 に記載の医薬調製物。

(項目 1 7 2)

約 1 0 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 % 未満、または約 1 % 未満の A L K 4 ホモ多量体を含む、項目 1 7 0 または 1 7 1 のいずれか一項に記載の医薬調製物。

(項目 1 7 3)

約 1 0 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 % 未満、または約 1 % 未満

の A c t R I I B ホモ多量体を含む、項目 1 7 0 から 1 7 2 のいずれか一項に記載の医薬調製物。

(項目 1 7 4)

項目 1 から 1 6 9 のいずれか一項に記載の A L K 4 - F c 融合タンパク質のコード配列を含む、組換え核酸。

(項目 1 7 5)

配列番号 7 5 と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一である核酸配列を含む、項目 1 7 4 に記載の組換え核酸。

(項目 1 7 6)

配列番号 7 7 と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一である核酸配列を含む、項目 1 7 4 に記載の組換え核酸。

(項目 1 7 7)

配列番号 8 2 と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一である核酸配列を含む、項目 1 7 4 に記載の組換え核酸。

(項目 1 7 8)

配列番号 8 3 と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一である核酸配列を含む、項目 1 7 4 に記載の組換え核酸。

(項目 1 7 9)

項目 1 から 1 6 9 のいずれか一項に記載の A c t R I I B - F c 融合タンパク質のコード配列を含む、組換え核酸。

(項目 1 8 0)

配列番号 7 1 と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一である核酸配列を含む、項目 1 7 9 に記載の組換え核酸。

(項目 1 8 1)

配列番号 7 3 と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一である核酸配列を含む、項目 1 7 9 に記載の組換え核酸。

(項目 1 8 2)

配列番号 7 9 と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一である核酸配列を含む、項目 1 7 9 に記載の組換え核酸。

(項目 1 8 3)

配列番号 8 1 と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一である核酸配列を含む、項目 1 7 9 に記載の組換え核酸。

(項目 1 8 4)

項目 1 7 4 から 1 7 8 のいずれか一項に記載の A L K 4 ポリペプチドのコード配列に作動可能に連結したプロモーター配列を含む、組換えポリヌクレオチド。

(項目 1 8 5)

項目 1 7 9 から 1 8 3 のいずれか一項に記載の A c t R I I B ポリペプチドのコード配列に作動可能に連結したプロモーター配列を含む、組換えポリヌクレオチド。

(項目 1 8 6)

項目 1 7 4 から 1 7 8 のいずれか一項に記載の A L K 4 ポリペプチドのコード配列および項目 1 7 9 から 1 8 3 のいずれか一項に記載の A c t R I I B ポリペプチドのコード配列に作動可能に連結したプロモーター配列を含む、組換えポリヌクレオチド。

(項目 1 8 7)

項目 1 7 4 から 1 8 6 のいずれか一項に記載の組換えポリヌクレオチドを含むベクター。

(項目 1 8 8)

項目 1 7 4 から 1 8 6 のいずれか一項に記載の組換えポリヌクレオチドまたは項目 1 8 7 に記載のベクターによって形質転換された細胞。

(項目 1 8 9)

C H O 細胞である、項目 1 8 6 に記載の細胞。

(項目 1 9 0)

A L K 4 ポリペプチドおよび A c t R I I B ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、A L K 4 ポリペプチドおよび A c t R I I B ポリペプチドの発現に適した条件下で細胞を培養するステップを含み、前記細胞が、項目 1 7 4 から 1 7 6 のいずれか一項に記載の組換えポリヌクレオチドおよび項目 1 7 9 から 1 8 3 のいずれか一項に記載の組換えポリヌクレオチドを含む、方法。

(項目 1 9 1)

A L K 4 ポリペプチドおよび A c t R I I B ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、A L K 4 ポリペプチドおよび A c t R I I B ポリペプチドの発現に適した条件下で細胞を培養するステップを含み、前記細胞が、項目 1 8 6 に記載の組換えポリヌクレオチドを含む、方法。

(項目 1 9 2)

A L K 4 ポリペプチドおよび A c t R I I B ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、

a) 第 1 の細胞を A L K 4 ポリペプチドの発現に適した条件下で培養するステップであって、前記第 1 の細胞が、項目 1 7 4 から 1 7 8 のいずれか一項に記載の組換えポリヌクレオチドを含む、ステップと；

b) そのように発現した A L K 4 ポリペプチドを回収するステップと；

c) 第 2 の細胞を A c t R I I B ポリペプチドの発現に適した条件下で培養するステップであって、前記第 2 の細胞が、項目 1 7 9 から 1 8 3 のいずれか一項に記載の組換えポリヌクレオチドを含む、ステップと；

d) そのように発現した A c t R I I B ポリペプチドを回収するステップと；

e) 前記回収した A L K 4 ポリペプチドと前記回収した A c t R I I B ポリペプチドとを A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体形成に適した条件下で組み合わせるステップとを含む、方法。

(項目 1 9 3)

前記ヘテロ多量体を回収するステップをさらに含む、項目 1 9 0 から 1 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 4)

前記 A L K 4 ポリペプチドを、T P A リーダー配列を使用して発現させる、項目 1 9 0 から 1 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 5)

前記 A c t R I I B ポリペプチドを、T P A リーダー配列を使用して発現させる、項目 1 9 0 から 1 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 6)

前記 T P A リーダーが、配列番号 3 8 のコード配列を含む、項目 1 9 4 または 1 9 5 に記載の方法。

(項目 1 9 7)

前記細胞が C H O 細胞である、項目 1 9 0 から 1 9 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 8)

前記ヘテロ多量体がヘテロ二量体である、項目 1 9 0 から 1 9 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9 9)

少なくとも 1 つの A L K 4 - F c 融合タンパク質と少なくとも 1 つの A c t R I I B - F c 融合タンパク質とを含む組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体であって、前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 7 6 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含み、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 7 2 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 0 0)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 7 6 のアミノ酸配列を含み、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 7 2 のアミノ酸配列を含む、項目 1 9 9 に記載の組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 0 1)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 8 のリーダー配列を含む、項目 1 9 9 に記載の組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 0 2)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 7 0 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 1 9 9 から 2 0 1 のいずれか一項に記載の組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 0 3)

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む、項目 1 9 9 から 2 0 2 のいずれか一項に記載の組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 0 4)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 3 8 のリーダー配列を含む、項目 1 9 9 から 2 0 3 のいずれか一項に記載の組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 0 5)

前記 A L K 4 - F c 融合タンパク質が、配列番号 7 4 のアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項目 1 9 9 から 2 0 1 のいずれか一項に記載の組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 0 6)

A L K 4 - F c 融合タンパク質が配列番号 7 4 のアミノ酸配列を含む、組換え A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体。

(項目 2 0 7)

筋肉喪失または不十分な筋肉の成長に関連する障害を有する患者を処置する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、1 5 1 から 1 6 9、および 1 9 9 から 2 0 6 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。

(項目 2 0 8)

前記患者が筋萎縮を有する、項目 2 0 7 に記載の方法。

(項目 2 0 9)

前記患者が筋ジストロフィーを有する、項目 2 0 7 に記載の方法。

(項目 2 1 0)

前記筋ジストロフィーがデュシェンヌ型筋ジストロフィーである、項目 2 0 8 に記載の方法。

(項目 2 1 1)

前記患者が若齢であり、処置がデュシェンヌ型筋ジストロフィーと診断された日から 1 ~ 5 年以内に開始される、項目 2 1 0 に記載の方法。

(項目 2 1 2)

前記筋ジストロフィーがベッカー型筋ジストロフィーである、項目 2 0 8 に記載の方法

°

(項目 2 1 3)

前記ヘテロ多量体が、エテプリルセン、副腎皮質ステロイド薬（例えば、デフラザコート）、ステロイド（例えば、プレドニゾン）、血圧および／または心臓の薬（例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、ベータブロッカー、および利尿薬）、抗喘息薬（例えば、アルブテロール）、ビタミン／栄養素（例えば、アミノ酸、カルニチン、コエンザイム Q 1 0、クレアチン、魚油、緑茶抽出物、ビタミン E）、幹細胞療法、遺伝子療法、補助換気、手術、理学療法、食事および／または運動のうちの 1 つまたは複数と組み合わせて投与される、項目 2 1 0 から 2 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1 4)

前記筋ジストロフィーが顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーである、項目 2 0 9 に記載の方法。

(項目 2 1 5)

前記ヘテロ多量体が、アルブテロール、言語療法、手術、歩行補助具、脊柱装具、T 細胞阻害剤（例えば、短縮型ヒスチジル - t R N A シンテターゼ）、幹細胞療法、遺伝子療法、および／または足部支持デバイスのうちの 1 つまたは複数と組み合わせて投与される、項目 2 1 4 に記載の方法。

(項目 2 1 6)

前記患者が筋萎縮性側索硬化症を有する、項目 2 0 7 に記載の方法。

(項目 2 1 7)

前記患者が、筋萎縮性側索硬化症と診断された後に処置を受ける、項目 2 1 6 に記載の方法。

(項目 2 1 8)

前記ヘテロ多量体が、リルゾール、エダラボン、マシチニブ、抗酸化剤、理学療法、言語療法、栄養補給、呼吸補助（例えば、非侵襲的人工呼吸器）、幹細胞療法、および／または遺伝子療法のうちの 1 つまたは複数と組み合わせて投与される、項目 2 1 6 または 2 1 7 に記載の方法。

(項目 2 1 9)

前記障害が、がんまたはがん治療に関連する悪液質である、項目 2 0 7 に記載の方法。

(項目 2 2 0)

前記障害がサルコペニアである、項目 2 0 7 に記載の方法。

(項目 2 2 1)

前記ヘテロ多量体が、ウロコルチン E E、ホルモン補充療法（例えば、テストステロンまたはヒト成長ホルモン）、クレアチン、ビタミン D、運動、食事、および／または筋力トレーニングと組み合わせて投与される、項目 2 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2 2)

前記障害が孤発性封入体筋炎である、項目 2 0 7 に記載の方法。

(項目 2 2 3)

前記ヘテロ多量体が、副腎皮質ステロイド薬、プレドニゾン、オキサンドロロン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、静脈内免疫グロブリン、ベータインターフェロン - 1 a、エタネルセプト、アレムツズマブ、フォリスタチン、リチウム、ビマグマブ、アリモクロモル、ラパマイシン、抗酸化剤、カルニチン、コエンザイム Q 1 0、理学療法、作業療法、幹細胞療法、および／または遺伝子療法のうちの 1 つまたは複数と組み合わせて投与される、項目 2 2 2 に記載の方法。

(項目 2 2 4)

神経変性に関連する障害を有する患者を処置する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、1 5 1 から 1 6 9、および 1 9 9 から 2 0 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。

(項目 2 2 5)

前記障害が筋萎縮性側索硬化症である、項目 2 2 4 に記載の方法。

(項目 2 2 6)

前記ヘテロ多量体が、リルゾール、エダラボン、マシチニブ、抗酸化剤、理学療法、言語療法、栄養補給、呼吸補助（例えば、非侵襲的人工呼吸器）、幹細胞療法、および／または遺伝子療法のうちの１つまたは複数と組み合わせて投与される、項目 2 2 5 に記載の方法。

(項目 2 2 7)

線維症または線維症に関連する障害もしくは状態を処置する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、1 5 1 から 1 6 9、および 1 9 9 から 2 0 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。

(項目 2 2 8)

前記線維症に関連する障害または状態が、肺線維症、過敏性肺炎、特発性線維症、結核、肺炎、嚢胞性線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、腎（腎臓）線維症、腎（腎臓）不全、慢性腎（腎臓）疾患、骨線維症、骨髄線維症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、多発性血管炎を伴う肉芽腫症、パイロニー病、肝線維症、ウィルソン病、グリコーゲン蓄積症（特に、I I I 型、I V 型、I X 型、および X 型）、鉄過剰症、ゴーシェ病、ツェルウェーガー症候群、非アルコール性およびアルコール性の脂肪性肝炎、胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、バッド・キアリ症候群、手術関連線維症、クローン病、デュピュイトラン拘縮（Duputren's contracture）、縦隔線維症、腎性線維症、後腹膜線維症、心房線維症、心内膜心筋線維症、腓線維症から選択される、項目 2 2 7 に記載の方法。

(項目 2 2 9)

前記線維症に関連する障害または状態が、特発性肺線維症である、項目 2 2 7 に記載の方法。

(項目 2 3 0)

対象において体重を減少させる方法であって、それを必要とする対象に、有効量の項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、1 5 1 から 1 6 9、および 1 9 9 から 2 0 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。

(項目 2 3 1)

対象における体重増加を減少させる方法であって、それを必要とする対象に、有効量の項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、1 5 1 から 1 6 9、および 1 9 9 から 2 0 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。

(項目 2 3 2)

糖尿病を処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、1 5 1 から 1 6 9、および 1 9 9 から 2 0 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。

(項目 2 3 3)

前記対象が I I 型糖尿病を有する、項目 2 3 2 に記載の方法。

(項目 2 3 4)

肥満症を処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、1 5 1 から 1 6 9、および 1 9 9 から 2 0 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。

(項目 2 3 5)

脂肪肝疾患を処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、1 5 1 から 1 6 9、および 1 9 9 から 2 0 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。

(項目 2 3 6)

前記対象が非アルコール性脂肪肝疾患を有する、項目 2 3 5 に記載の方法。

(項目 2 3 7)

対象においてコレステロールおよび／またはトリグリセリドを減少させる方法であって

、それを必要とする対象に、有効量の項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、1 5 1 から 1 6 9、および 1 9 9 から 2 0 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。

(項目 2 3 8)

前記対象が、 25 kg/m^2 またはそれよりも多いボディマスインデックス (BMI) を有する、項目 2 3 0 から 2 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3 9)

前記対象が肥満である、項目 2 3 0 から 2 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4 0)

前記対象が、 30 kg/m^2 またはそれよりも多いボディマスインデックス (BMI) を有する、項目 2 3 9 に記載の方法。

(項目 2 4 1)

前記対象がインスリン抵抗性を有する、項目 2 3 0 から 2 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4 2)

前記対象が I I 型糖尿病を有する、項目 2 3 0 から 2 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4 3)

前記対象が、脂質異常症、高脂血症、高コレステロール血症、低 HDL 血清レベル、高 LDL 血清レベル、および高トリグリセリド血症からなる群から選択される疾患または状態を有する、項目 2 3 0 から 2 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4 4)

前記対象が、高血圧症 (高血圧)、心筋梗塞、末梢動脈疾患、血圧調節機能障害、動脈硬化、うつ血性心不全、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、または微小血管疾患からなる群から選択される疾患または状態を有する、項目 2 3 0 から 2 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4 5)

前記対象が脂肪肝疾患を有する、項目 2 3 0 から 2 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4 6)

前記対象が非アルコール性脂肪肝疾患を有する、項目 2 4 5 に記載の方法。

(項目 2 4 7)

望ましくない体重増加および / または代謝障害に関連する障害または状態を処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、1 5 1 から 1 6 9、および 1 9 9 から 2 0 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。

(項目 2 4 8)

前記障害または状態が、高血糖症、脂質代謝疾患、障害、脂質異常症、低 HDL レベル、高 LDL レベル、高トリグリセリドレベル、高脂血症、リポタンパク質異常、グルコース代謝疾患、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、耐糖能障害 (IGT)、空腹時血糖異常 (IFG)、高尿酸レベル、NAFLD、脂肪肝、NASH、多嚢胞性卵巣症候群、高インスリン血症、肥満症、I I 型糖尿病、心疾患、高血圧、アテローム性動脈硬化症、X 症候群、メタボリックシンドローム、および高血圧からなる群から選択される、項目 2 4 7 に記載の方法。

(項目 2 4 9)

対象において線維症または線維症に関連する障害もしくは状態を処置する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の項目 1 から 1 2 6、1 3 5 から 1 4 2、1 5 1 から 1 6 9、および 1 9 9 から 2 0 7 のいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。

(項目 2 5 0)

線維症に関連する前記障害または状態が、肺線維症、過敏性肺炎、特発性線維症、結核

、肺炎、嚢胞性線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺気腫、腎（腎臓）線維症、腎（腎臓）不全、慢性腎（腎臓）疾患、骨線維症、骨髄線維症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、サルコイドーシス、多発性血管炎を伴う肉芽腫症、ペイロニー病、肝線維症、ウィルソン病、グリコーゲン蓄積症（特に、ⅠⅠⅠ型、ⅠⅤ型、ⅠⅩ型、およびⅩ型）、鉄過剰症、ゴーシェ病、ツェルウェーガー症候群、非アルコール性およびアルコール性の脂肪性肝炎、胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、バッド・キアリ症候群、手術関連線維症、クローン病、デュピュイトラン拘縮、縦隔線維症、腎性線維症、後腹膜線維症、心房線維症、心内膜心筋線維症、腓線維症から選択される、項目248に記載の方法。

(項目251)

前記線維症に関連する障害または状態が、特発性肺線維症である、項目249に記載の方法。

(項目252)

腎臓疾患または腎臓疾患の合併症を処置する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の項目1から126、135から142、151から169、および199から207のいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。

(項目253)

前記患者が慢性腎臓疾患または腎臓不全を有する、項目252に記載の方法。

(項目254)

前記患者が急性腎臓疾患または腎臓不全を有する、項目252に記載の方法。

(項目255)

前記患者がステージ1、ステージ2、ステージ3、ステージ4、またはステージ5の腎臓疾患を有する、項目252に記載の方法。

(項目256)

ステージ1からステージ2の腎臓疾患への、ステージ2からステージ3の腎臓疾患への、ステージ3からステージ4の腎臓疾患への、またはステージ4からステージ5の腎臓疾患への進行を遅延させるかまたは防止する、項目255に記載の方法。

(項目257)

腎炎を予防するかまたは低減する、項目252から256のいずれか一項に記載の方法。

(項目258)

腎臓組織損傷を予防するかまたは低減する、項目252から257のいずれか一項に記載の方法。

(項目259)

腎臓線維症を予防するかまたは低減する、項目252から258のいずれか一項に記載の方法。

(項目260)

前記患者が、非糖尿病性腎臓疾患、糸球体腎炎、間質性腎炎、糖尿病性腎臓疾患、糖尿病性腎症、糸球体硬化症、急速進行性糸球体腎炎、腎線維症、アルポート症候群、ⅠⅠⅠⅠ腎炎、メサングウム増殖性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎、腎間質性線維症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、微小変化群、微量免疫型急速進行性糸球体腎炎、ⅠgA腎症、多発性嚢胞腎臓疾患、デント病、腎シスチン蓄積症、ハイマン腎炎、常染色体優性（成人）多発性嚢胞腎臓疾患、常染色体劣性（小児）多発性嚢胞腎臓疾患、急性腎臓障害、ネフローゼ症候群、腎虚血、有足細胞疾患または障害、タンパク尿、糸球体疾患、膜性糸球体腎炎、巣状分節性糸球体腎炎、子癇前症、子癇、腎臓病変、膠原病性脈管疾患、良性起立性（体位性）タンパク尿、ⅠgM腎症、膜性腎症、サルコイドーシス、糖尿病、薬物による腎臓損傷、ファブリー病、アミノ酸尿症、ファンコニー症候群、高血圧性腎硬化症、間質性腎炎、鎌状赤血球症、ヘモグロビン尿症、ミオグロビン尿症、ウェゲナー肉芽腫症、Ⅰ型グリコーゲン蓄積症、慢性腎臓疾患、慢性腎不全、低糸球体濾過量（GFR）、腎血管硬化症、ループス腎炎、ANCA陽性の微量免疫型半

月体形成性糸球体腎炎、慢性同種移植腎症、腎毒性 (nephrotoxicity)、腎毒性 (renal toxicity)、腎臓壊死、腎臓損傷、糸球体および尿細管障害、腎臓機能障害、腎炎症候群、急性腎不全 (急性腎臓障害)、慢性腎不全、近位尿細管機能不全、急性腎臓移植拒絶反応、慢性腎臓移植拒絶反応、非IgAメサングウム増殖性糸球体腎炎、感染後の糸球体腎炎、任意の種類の腎臓病変を伴う血管炎、任意の遺伝性腎疾患、任意の間質性腎炎、腎移植不全、腎臓がん、他の状態 (例えば、高血圧、糖尿病、および自己免疫疾患) に関連する腎臓疾患、デント病、腎シスチン蓄積症、ヘイマン腎炎、原発性腎臓疾患、虚脱性糸球体症、デンスデポジット病、クリオグロブリン血症に関連する糸球体腎炎、ヘノッホ・シェーンライン病、感染後の糸球体腎炎、細菌性心内膜炎、顕微鏡的多発血管炎、チャグ・ストラウス症候群、抗GBM抗体媒介性糸球体腎炎、アミロイドーシス、単クローン性免疫グロブリン沈着症、繊維性糸球体腎炎、イムノタクトイド糸球体症、虚血性尿細管障害、薬物誘導性尿細管間質性腎炎、中毒性尿細管間質性腎炎、感染性尿細管間質性腎炎、細菌性腎盂腎炎、ポリオマウイルス感染症またはHIV感染症に起因するウイルス性感感染性尿細管間質性腎炎、代謝誘導性尿細管間質性疾患、混合性結合疾患、円柱腎症、尿酸塩、シュウ酸塩、または薬物誘導性の結晶沈着に起因し得る結晶性腎症、急性細胞性尿細管間質性同種移植片拒絶反応、リンパ腫または移植後リンパ増殖性疾患に起因する腫瘍浸潤性疾患、腎臓の閉塞性疾患、血管疾患、血栓性微小血管症、腎血管硬化症、アテローム塞栓疾患、混合性結合組織疾患、結節性多発動脈炎、カルシニューリン阻害剤誘導性血管疾患、急性細胞性血管同種移植片拒絶反応、急性体液性同種移植片拒絶反応、早期腎機能低下 (ERFD)、末期腎疾患 (ESRD)、腎静脈血栓症、急性尿細管壊死、腎閉塞、急性間質性腎炎、既往慢性腎臓疾患、腎動脈狭窄、虚血性腎症、尿毒症、薬物および毒素誘導性慢性尿細管間質性腎炎、逆流性腎症、腎臓結石、グッドパスチャー症候群、正球形正色素性貧血、腎性貧血、糖尿病性慢性腎臓疾患、IgG4関連疾患、フォンヒッペル・リンドウ症候群、結節性硬化症、ネフロン嚢、髄質嚢胞性腎臓疾患、腎細胞癌、腺癌、腎芽細胞腫、リンパ腫、白血病、低シアル化障害、慢性シクロスポリン腎症、腎再灌流障害、腎異形成、高窒素血症、両側動脈閉塞、急性尿酸腎症、血液量減少症、急性両側閉塞性尿路疾患、高カルシウム血症性腎症、溶血性尿毒症症候群、急性尿閉、悪性腎硬化症、産後糸球体硬化症、強皮症、非グッドパスチャー病の抗GBM疾患、顕微鏡的結節性多発動脈炎、アレルギー性肉芽腫症、急性放射線腎炎、連鎖球菌感染後糸球体腎炎、ワルデンストレーママクログロブリン血症、鎮痛薬腎症、動静脈瘤、動静脈グラフト、透析、異所性腎臓、海綿腎臓、腎性骨ジストロフィー、単腎症、水腎症、微量アルブミン尿、尿毒症、血尿、高脂血症、低アルブミン血症、脂質尿、アシドーシス、ならびに高カリウム血症のうちの1つまたは複数を含む、項目252から259のいずれか一項に記載の方法。

(項目261)

前記患者がアルポート症候群を有する、項目260に記載の方法。

(項目262)

前記ヘテロ多量体が、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤 (例えば、ベナゼプリル、シラザプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、ペリンドプリル、ラミプリルおよびキナプリル)、アンジオテンシン受容体遮断薬 (例えば、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタン、およびバルサルタン)、スタチン (例えば、フルバスタチン)、非ジヒドロピリジンカルシウムチャネル遮断薬 (例えば、ジルチアゼム)、シクロスポリンおよび/またはアルドステロン阻害剤のうちの1つまたは複数と組み合わせて投与される、項目261に記載の方法。

(項目263)

肺動脈性肺高血圧症を処置する方法であって、それを必要とする患者に有効量の前記項目のいずれかに記載のALK4: ActRIIBヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。

(項目264)

肺高血圧症を処置する方法であって、それを必要とする患者に有効量の前記項目のい

れかに記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体を投与するステップを含む、方法。
(項目 2 6 5)

肺高血圧症の 1 つまたは複数の合併症を処置する、予防する、またはその進行速度およ
び / もしくは重症度を低減する方法であって、それを必要とする患者に有効量の前記項目
のいずれかに記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体を投与するステップを含む、
方法。

(項目 2 6 6)

前記肺高血圧症の 1 つまたは複数の合併症が、肺動脈における平滑筋および / または内
皮細胞の増殖、肺動脈における血管新生、呼吸困難、胸痛、肺血管リモデリング、右室肥
大、ならびに肺線維症からなる群から選択される、項目 2 6 5 に記載の方法。

(項目 2 6 7)

前記肺高血圧症が肺動脈性肺高血圧症である、項目 2 6 4 から 2 6 6 のいずれか一項に
記載の方法。

(項目 2 6 8)

間質性肺疾患の 1 つまたは複数の合併症を処置する、予防する、またはその進行速度およ
び / もしくは重症度を低減する方法であって、それを必要とする患者に有効量の前記項目
のいずれかに記載の A L K 4 : A c t R I I B ヘテロ多量体を投与するステップを含む
、方法。

(項目 2 6 9)

前記間質性肺疾患が、特発性肺線維症である、項目 2 6 9 に記載の方法。