

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7103950号

(P7103950)

(45)発行日 令和4年7月20日(2022.7.20)

(24)登録日 令和4年7月11日(2022.7.11)

(51)国際特許分類

F I

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/13

Z N A

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

N

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

請求項の数 45 (全196頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-555460(P2018-555460)

(86)(22)出願日 平成29年4月21日(2017.4.21)

(65)公表番号 特表2019-515676(P2019-515676
A)

(43)公表日 令和1年6月13日(2019.6.13)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/028952

(87)国際公開番号 WO2017/185037

(87)国際公開日 平成29年10月26日(2017.10.26)

審査請求日 令和2年4月20日(2020.4.20)

(31)優先権主張番号 62/326,313

(32)優先日 平成28年4月22日(2016.4.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 517194542

アクセレロン ファーマ インコーポレー
テッドアメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
2 1 3 9 ケンブリッジ シドニー スト
リート 1 2 8

(73)特許権者 513010789

アディマブ, エルエルシー

アメリカ合衆国 ニューハンプシャー 0
3 7 6 6, レバノン, ルーセント ド
ライブ 7

(74)代理人 110002572

特許業務法人平木国際特許事務所

(72)発明者 クノッブ, ジョン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチュー
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 A L K 7 結合性タンパク質及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下：

(a)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む；または

(b)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む；または

(c)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含み；
 (i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含み；
 (v) V L - C D R 2 が配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含み；及び
 (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む；または
 (d)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 3 7 のアミノ酸配列を含み；
 (i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含み；
 (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 3 9 のアミノ酸配列を含み；
 (i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含み；
 (v) V L - C D R 2 が配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含み；及び
 (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む；または
 (e)

10

(i) V H - C D R 1 が配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含み；
 (i i) V H - C D R 2 が配列番号 8 9 のアミノ酸配列を含み；
 (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含み；
 (i v) V L - C D R 1 が配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含み；
 (v) V L - C D R 2 が配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含み；及び
 (v i) V L - C D R 3 が配列番号 9 7 のアミノ酸配列を含む；または
 (f)

20

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み；
 (i i) V H - C D R 2 が配列番号 2 のアミノ酸配列を含み；
 (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 3 のアミノ酸配列を含み；
 (i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含み；
 (v) V L - C D R 2 が配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含み；及び
 (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む；または
 (g)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含み；
 (i i) V H - C D R 2 が配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含み；
 (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含み；
 (i v) V L - C D R 1 が配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含み；
 (v) V L - C D R 2 が配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含み；及び
 (v i) V L - C D R 3 が配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む；または
 (h)

30

(i) V H - C D R 1 が配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含み；
 (i i) V H - C D R 2 が配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含み；
 (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含み；
 (i v) V L - C D R 1 が配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含み；
 (v) V L - C D R 2 が配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含み；及び
 (v i) V L - C D R 3 が配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む；または
 (i)

40

(i) V H - C D R 1 が配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含み；
 (i i) V H - C D R 2 が配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含み；
 (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含み；
 (i v) V L - C D R 1 が配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含み；
 (v) V L - C D R 2 が配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含み；及び
 (v i) V L - C D R 3 が配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む

C D R のセットを含み、A L K 7 に結合する、A L K 7 結合性タンパク質。

【請求項 2】

以下：

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含み；

50

(i i) V H-C D R 2 が配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含み；
 (i i i) V H-C D R 3 が配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含み；
 (i v) V L-C D R 1 が配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含み；
 (v) V L-C D R 2 が配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含み；及び
 (v i) V L-C D R 3 が配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む
 C D R のセットを含む、請求項 1 に記載の A L K 7 結合性タンパク質。

【請求項 3】

以下：

(i) V H-C D R 1 が配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含み；
 (i i) V H-C D R 2 が配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含み；
 (i i i) V H-C D R 3 が配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含み；
 (i v) V L-C D R 1 が配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含み；
 (v) V L-C D R 2 が配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含み；及び
 (v i) V L-C D R 3 が配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む
 C D R のセットを含む、請求項 1 に記載の A L K 7 結合性タンパク質。

【請求項 4】

前記 A L K 7 結合性タンパク質が、以下：

- (a) 配列番号 1 2 8 の V H 配列、及び配列番号 1 3 5 の V L 配列；
- (b) 配列番号 1 1 7 の V H 配列、及び配列番号 1 2 4 の V L 配列；
- (c) 配列番号 1 0 5 の V H 配列、及び配列番号 1 1 0 の V L 配列；
- (d) 配列番号 1 4 0 の V H 配列、及び配列番号 1 4 8 の V L 配列；
- (e) 配列番号 9 1 の V H 配列、及び配列番号 9 8 の V L 配列；
- (f) 配列番号 4 の V H 配列、及び配列番号 1 3 の V L 配列；
- (g) 配列番号 2 2 の V H 配列、及び配列番号 3 1 の V L 配列；
- (h) 配列番号 4 0 の V H 配列、及び配列番号 4 9 の V L 配列；並びに
- (i) 配列番号 5 8 の V H 配列、及び配列番号 6 7 の V L 配列

からなる群から選択される V H 及び V L 対を含み、A L K 7 に結合する、請求項 1 に記載の A L K 7 結合性タンパク質。

【請求項 5】

前記 V H 及び V L 対が：配列番号 1 2 8 の V H 配列、及び配列番号 1 3 5 の V L 配列である、請求項 4 に記載の A L K 7 結合性タンパク質。

【請求項 6】

前記 V H 及び V L 対が：配列番号 1 1 7 の V H 配列、及び配列番号 1 2 4 の V L 配列である、請求項 4 に記載の A L K 7 結合性タンパク質。

【請求項 7】

A L K 7 活性を拮抗阻害する、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合性タンパク質。

【請求項 8】

下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴：

- (a) A L K 7、II 型受容体 (A c t R I I)、及び 1 種または複数の T G F-ベータスーパーファミリーリガンドを含む複合体の、前記 1 種または複数の T G F-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下での前記 A L K 7 及び A c t R I I 受容体を発現する細胞の表面上での形成を減少させる；
- (b) A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の II 型受容体と競合する；
- (c) A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F-ベータスーパーファミリーリガンドと競合する；
- (d) 1 種または複数の T G F-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及び II 型受容体を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；
- (e) 1 種または複数の T G F-ベータリガンドの存在下で、A L K 7 及び II 型受容体を発現する細胞における S m a d のリン酸化を減少させる；

10

20

30

40

50

(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7 に結合する、及び
 (g) ALK7、補助受容体、及び1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンドを含有する複合体の形成を減少させる
 を有する請求項1～7のいずれか1項に記載のALK7結合性タンパク質。

【請求項9】

II型受容体(ActRII)が、ActRIIAまたはActRIIBである、請求項8に記載のALK7結合性タンパク質。

【請求項10】

1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンドが、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3またはGDF8である、請求項8に記載のALK7結合性タンパク質。

10

【請求項11】

Smadが、Smad2またはSmad3である、請求項8に記載のALK7結合性タンパク質。

【請求項12】

K_D が、BIACORE(登録商標)分析により決定される、請求項8に記載のALK7結合性タンパク質。

【請求項13】

補助受容体が、criptoまたはcrypticである、請求項8に記載のALK7結合性タンパク質。

20

【請求項14】

ALK7に特異的に結合する抗体である、請求項1～13のいずれか1項に記載のALK7結合性タンパク質。

【請求項15】

前記抗体が、モノクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、またはALK7結合性抗体断片である、請求項14に記載のALK7結合性タンパク質。

【請求項16】

前記ALK7結合性抗体断片が、Fab断片、Fab'断片、F(ab')₂断片、Fv断片、ダイアボディ、または一本鎖抗体分子からなる群から選択される、請求項15に記載のALK7結合性タンパク質。

30

【請求項17】

前記抗体がさらに、

- (a) ヒトIgA定常ドメイン；
- (b) ヒトIgD定常ドメイン；
- (c) ヒトIgE定常ドメイン；
- (d) ヒトIgG1定常ドメイン；
- (e) ヒトIgG2定常ドメイン；
- (f) ヒトIgG3定常ドメイン；
- (g) ヒトIgG4定常ドメイン；及び
- (h) ヒトIgM定常ドメイン

40

からなる群から選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む、請求項14～16のいずれか1項に記載のALK7結合性タンパク質。

【請求項18】

前記抗体がさらに、

- (a) ヒトIgC μ 定常ドメイン；及び
- (b) ヒトIg λ 定常ドメイン

からなる群から選択される軽鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む、請求項14～17のいずれか1項に記載のALK7結合性タンパク質。

【請求項19】

50

前記抗体がさらに、ヒトIgG1重鎖定常ドメイン及びヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含む、請求項14～18のいずれか1項に記載のALK7結合性タンパク質。

【請求項20】

請求項1～19のいずれか1項に記載のALK7結合性タンパク質をコードする、核酸分子または核酸分子のセット。

【請求項21】

請求項20に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項22】

請求項20に記載の核酸分子、または請求項21に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項23】

請求項1～19のいずれか1項に記載のALK7結合性タンパク質を作製する方法であって、前記ALK7結合性タンパク質を生成するために適した条件下で、請求項22に記載の宿主細胞を培養することを含む、前記方法。

【請求項24】

請求項23に記載の方法を使用して生成されたALK7結合性タンパク質。

【請求項25】

請求項1～19のいずれか1項に記載のALK7結合性タンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項26】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】

ALK7発現またはALK7シグナル伝達と関連する疾患または状態を処置する、及び／または改善するための、請求項25または26に記載の医薬組成物。

【請求項28】

前記疾患または状態が、肥満；過体重；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；低HDL値、高LDL値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症を含む脂質障害；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（IGT）；インスリン過剰血症；高コレステロール；冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、アテローム硬化症を含む心臓血管疾患；動脈硬化症、及び高血圧；X症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患；膵臓炎；多嚢胞性卵巣症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；及びがん；及び／または上記疾患もしくは状態のうちの1種もしくは複数と、または多すぎる体脂肪と関連する他の障害／状態からなる群から選択されるメンバーである、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項29】

肥満が、腹部または内臓肥満である、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項30】

炎症が、肝臓炎症または脂肪組織の炎症である、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項31】

高コレステロールが、高LDL値または高コレステロール血症である、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項32】

腎疾患が、腎障害である、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項33】

がんが、骨髄腫、卵巣がん、乳がん、結腸がん、子宮内膜がん、肝臓がん、腎臓がん、膵臓がん、胃がん、子宮がんまたは結腸がんである、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項34】

骨髄腫が、多発性骨髄腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫である、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項35】

10

20

30

40

50

前記 A L K 7 結合性タンパク質がさらに、標識基またはエフェクター基を含む、請求項 2 5 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記エフェクター基が放射性同位体、放射性核種、毒素、治療薬及び化学療法薬からなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

対象において A L K 7 活性を低下させるための、請求項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

A L K 7 発現、または A L K 7 媒介性シグナル伝達の増加と関連する疾患または状態を処置する及び／または改善するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合性タンパク質の使用。

【請求項 3 9】

前記疾患または状態が、肥満；過体重；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；低 H D L 値、高 L D L 値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症を含む脂質障害；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（I G T）；インスリン過剰血症；高コレステロール；冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、アテローム硬化症を含む心臓血管疾患；動脈硬化症、及び高血圧；X 症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患；膵臓炎；多嚢胞性卵巣症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；及びがん；及び／または上記疾患もしくは状態のうちの 1 種もしくは複数と、または多すぎる体脂肪と関連する他の障害／状態からなる群から選択されるメンバーである、請求項 3 8 に記載の使用。

【請求項 4 0】

肥満が、腹部または内臓肥満である、請求項 3 9 に記載の使用。

【請求項 4 1】

炎症が、肝臓炎症または脂肪組織の炎症である、請求項 3 9 に記載の使用。

【請求項 4 2】

高コレステロールが、高 L D L 値または高コレステロール血症である、請求項 3 9 に記載の使用。

【請求項 4 3】

腎疾患が、腎障害である、請求項 3 9 に記載の使用。

【請求項 4 4】

がんが、骨髄腫、卵巣がん、乳がん、結腸がん、子宮内膜がん、肝臓がん、腎臓がん、膵臓がん、胃がん、子宮がんまたは結腸がんである、請求項 3 9 に記載の使用。

【請求項 4 5】

骨髄腫が、多発性骨髄腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫である、請求項 4 4 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

電子送信された配列表への言及

本出願と共に提出した A S C I I テキストファイル 3 1 7 4 . 0 0 4 P C 0 1 _ S e q L i s t . S T 2 5 t x t （サイズ：7 2 , 8 9 8 バイト；及び作成日：2 0 1 7 年 4 月 2 1 日）で電子送信された配列表の内容は、その全体で参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

過体重及び肥満は、米国及び世界中の多くの国において蔓延しており、すべての年代、人種及び民族で、また男性及び女性の両方で増加している。過体重及び肥満は、生活活動及

10

20

30

40

50

び生活様式を攪乱する他の疾患または状態とも関連している。肥満は、他の疾患及び状態、例えば、2型糖尿病、炎症、ならびに心臓血管、肺、脂肪肝の疾患、神経、及び肝臓、及び腎臓の疾患に関する重大な危険因子として認識されている。

【0003】

2型糖尿病は、同様に蔓延している慢性の進行性疾患である。1型糖尿病には、樹立された療法はないが、この疾患で不可避の結果を遅延させる、または緩和を試みる多くの認められている処置が存在する。2型糖尿病は初めは、食事及び運動の調節により、ならびに、とりわけ肥満対象では体重減少により処置される。臨床像を改善する体重減少の量は時には、それほど多くなく（例えば、4.4～11ポンド）；これは、脂肪組織の活性、例えば、化学的シグナル伝達（特に、腹部臓器内及びその周囲の内臓脂肪組織における）の態様の不十分な理解による可能性がある。

10

【0004】

上述を考慮すると、過体重、肥満及び2型糖尿病の流行を制御及び処置するための新たな処置が必要とされている。本開示の目的は、ALK7結合性タンパク質、ならびに過体重、肥満、2型糖尿病、及びそれらの関連状態；ALK7を標的とすることにより処置する、予防する、または改善することができる代謝障害、及び他の疾患または状態の診断及び処置、予防及び／または寛解におけるその使用を提供することである。

【発明の概要】

【0005】

本開示は、ALK7結合性タンパク質及びALK7結合性タンパク質を使用する方法を提供する。特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、1種または複数の同族のALK7リガンド及び／または1種または複数の同族のActRI受容体へのALK7の結合を阻害または遮断することができる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7、及びActRI受容体（ActRIIまたはActRIIB）及びGDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、またはNodalの多量体化を阻害または遮断することができる。本開示はまた、ALK7発現及び／またはALK7媒介性シグナル伝達の増加と関連する疾患または状態を診断する、もしくは処置する、予防する、及び／または寛解させるためにALK7結合性タンパク質を使用する方法を提供する。そのような疾患または状態には、これらだけに限定されないが、過体重、肥満（例えば、腹部肥満）；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；脂質障害、例えば、低HDL値、高LDL値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症（例えば、肝臓炎症及び／または脂肪組織の炎症）、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（IGT）；インスリン過剰血症；高コレステロール（例えば、高LDL値及び高コレステロール血症）；心臓血管疾患、例えば、冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、線維素溶解の障害、アテローム硬化症；動脈硬化症、及び高血圧；X症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患（例えば、腎障害）；膵臓炎；多嚢胞性卵巣症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；及びがん（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫）、または

20

30

40

【0006】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合する。さらなる実施形態では、提供するALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数の

50

TGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、ActRIIAまたはActRIIBと競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示するALK7結合性VH及びVL対を有する抗体を交差遮断（cross-block）する、またはALK7への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、抗ALK7抗体またはALK7結合性抗体断片である。

【0007】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、相補性決定領域（CDR）のセット：重鎖可変領域（VH）-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、軽鎖可変領域（VL）-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRは、表1Aに開示されている重鎖可変領域（VH）及び軽鎖可変領域（VL）対で存在する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択されるVH及びVL対で存在するCDRのセットを含む：（a）配列番号4のVH配列、及び配列番号13のVL配列；（b）配列番号22のVH配列、及び配列番号31のVL配列；（c）配列番号40のVH配列、及び配列番号49のVL配列；ならびに（d）配列番号58のVH配列及び配列番号67のVL配列。

【0008】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、相補性決定領域（CDR）のセット：重鎖可変領域（VH）-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、軽鎖可変領域（VL）-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3を含み、その際、CDRは、表1

10

20

30

40

50

Bまたは表3に開示されている重鎖可変領域（VH）及び軽鎖可変領域（VL）対で存在する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択されるVH及びVL対で存在するCDRのセットを含む：（a）配列番号152のVH配列、及び配列番号98のVL配列；（b）配列番号159のVH配列、及び配列番号110のVL配列；ならびに（c）配列番号165のVH配列、及び配列番号171のVL配列。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択されるVH及びVL対で存在するCDRのセットを含む：（a）配列番号91のVH配列、及び配列番号98のVL配列；（b）配列番号105のVH配列、及び配列番号110のVL配列；（c）配列番号117のVH配列、及び配列番号124のVL配列；（d）配列番号128のVH配列及び配列番号135のVL配列；ならびに（e）配列番号140のVH配列及び配列番号148のVL配列。

10

【0009】

追加の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、（a）（i）VH-CDR1が配列番号1のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配列番号2のアミノ酸配列を含み；（iii）VH-CDR3が配列番号3のアミノ酸配列を含み；（iv）VL-CDR1が配列番号10のアミノ酸配列を含み；（v）VL-CDR2が配列番号11のアミノ酸配列を含み；及び（vi）VL-CDR3が配列番号12のアミノ酸配列を含む；（b）（i）VH-CDR1が配列番号19のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配列番号20のアミノ酸配列を含み；（iii）VH-CDR3が配列番号21のアミノ酸配列を含み；（iv）VL-CDR1が配列番号28のアミノ酸配列を含み；（v）VL-CDR2が配列番号29のアミノ酸配列を含み；及び（vi）VL-CDR3が配列番号30のアミノ酸配列を含む；（c）（i）VH-CDR1が配列番号37のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配列番号38のアミノ酸配列を含み；（iii）VH-CDR3が配列番号39のアミノ酸配列を含み；（iv）VL-CDR1が配列番号46のアミノ酸配列を含み；（v）VL-CDR2が配列番号47のアミノ酸配列を含み；及び（vi）VL-CDR3が配列番号48のアミノ酸配列を含む；または（d）（i）VH-CDR1が配列番号55のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配列番号56のアミノ酸配列を含み；（iii）VH-CDR3が配列番号57のアミノ酸配列を含み；（iv）VL-CDR1が配列番号64のアミノ酸配列を含み；（v）VL-CDR2が配列番号65のアミノ酸配列を含み；及び（vi）VL-CDR3が配列番号66のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。

20

30

【0010】

追加の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、（a）（i）VH-CDR1が配列番号88のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配列番号89のアミノ酸配列を含み；（iii）VH-CDR3が配列番号90のアミノ酸配列を含み；（iv）VL-CDR1が配列番号95のアミノ酸配列を含み；（v）VL-CDR2が配列番号96のアミノ酸配列を含み；及び（vi）VL-CDR3が配列番号97のアミノ酸配列を含む；（b）（i）VH-CDR1が配列番号102のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配列番号103のアミノ酸配列を含み；（iii）VH-CDR3が配列番号104のアミノ酸配列を含み；（iv）VL-CDR1が配列番号107のアミノ酸配列を含み；（v）VL-CDR2が配列番号108のアミノ酸配列を含み；及び（vi）VL-CDR3が配列番号109のアミノ酸配列を含む；（c）（i）VH-CDR1が配列番号114のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配

40

50

列番号 115 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 116 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 121 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 122 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 123 のアミノ酸配列を含む；(d) (i) V H - C D R 1 が配列番号 125 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 126 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 127 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 132 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 133 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 134 のアミノ酸配列を含む；または (e) (i) V H - C D R 1 が配列番号 137 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 138 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 139 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 145 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 146 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 147 のアミノ酸配列を含む C D R の基準セットと同一であるか、またはそこから合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、10、または 10 未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

【0011】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、(a) (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 2 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 3 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 10 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 11 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 12 のアミノ酸配列を含む；(b) (i) V H - C D R 1 が配列番号 19 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 20 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 21 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 28 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 29 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 30 のアミノ酸配列を含む；(c) (i) V H - C D R 1 が配列番号 37 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 38 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 39 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 46 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 47 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 48 のアミノ酸配列を含む；または (d) (i) V H - C D R 1 が配列番号 55 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 56 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 57 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 64 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 65 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 66 のアミノ酸配列を含む C D R のセットを含み；そのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

【0012】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、(a) (i) V H - C D R 1 が配列番号 88 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 89 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 90 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 95 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 96 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 97 のアミノ酸配列を含む；(b) (i) V H - C D R 1 が配列番号 102 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 103 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 104 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 107 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 108 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 109 のアミノ酸配列を含む；(c) (i) V H - C D R 1 が配列番号 114 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 115 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 11

6のアミノ酸配列を含み；(i v) VL-CDR1が配列番号121のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号122のアミノ酸配列を含み；及び(v i) VL-CDR3が配列番号123のアミノ酸配列を含む；(d) (i) VH-CDR1が配列番号125のアミノ酸配列を含み；(i i) VH-CDR2が配列番号126のアミノ酸配列を含み；(i i i) VH-CDR3が配列番号127のアミノ酸配列を含み；(i v) VL-CDR1が配列番号132のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号133のアミノ酸配列を含み；及び(v i) VL-CDR3が配列番号134のアミノ酸配列を含む；または(e) (i) VH-CDR1が配列番号137のアミノ酸配列を含み；(i i) VH-CDR2が配列番号138のアミノ酸配列を含み；(i i i) VH-CDR3が配列番号139のアミノ酸配列を含み；(i v) VL-CDR1が配列番号145のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号146のアミノ酸配列を含み；及び(v i) VL-CDR3が配列番号147のアミノ酸配列を含むCDRのセットを含み；そのタンパク質は、ALK7に結合する。

【0013】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、(a) (i) 配列番号4に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(i i) 配列番号13に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVL；(b) (i) 配列番号22または132に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(i i) 配列番号31に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVL；(c) (i) 配列番号40に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(i i) 配列番号49に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVL；ならびに(d) (i) 配列番号58に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(i i) 配列番号67に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVLからなる群から選択されるVH及びVL対を含み；そのタンパク質は、ALK7に結合する。

【0014】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、(a) (i) 配列番号91に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(i i) 配列番号98に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVL；(b) (i) 配列番号105、または132に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(i i) 配列番号110に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVL；(c) (i) 配列番号117に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(i i) 配列番号124に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVL；(d) (i) 配列番号128に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(i i) 配列番号135に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVL；ならびに(e) (i) 配列番号140に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(i i) 配列番号148に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVLからなる群から選択されるVH及びVL対を含み；そのタンパク質は、ALK7に結合する。

【0015】

一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 4 0 または 5 8 の V H 配列、及び配列番号 4 9 または 6 7 の V L 配列を含有する V H 及び V L を含み；そのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 4 0 の V H 配列及び配列番号 4 9 の V L 配列を含み、そのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 5 8 の V H 配列及び配列番号 6 7 の V L 配列を含み、そのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

【0016】

一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 4 の V H 配列及び配列番号 1 3 の V L 配列を含む V H 及び V L 対を含み、そのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

【0017】

一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 2 2 の V H 配列及び配列番号 3 1 の V L 配列を含む V H 及び V L 対を含み、そのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

【0018】

一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 4 0 の V H 配列及び配列番号 4 9 の V L 配列を含む V H 及び V L 対を含み、そのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

【0019】

一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 5 8 の V H 配列及び配列番号 6 7 の V L 配列を含む V H 及び V L 対を含み、そのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

【0020】

一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 9 1 の V H 配列及び配列番号 9 8 の V L 配列を含む V H 及び V L 対を含み、そのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

【0021】

一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 0 5 の V H 配列及び配列番号 1 1 0 の V L 配列を含む V H 及び V L 対を含み、そのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

【0022】

一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 1 7 の V H 配列及び配列番号 1 2 4 の V L 配列を含む V H 及び V L 対を含み、そのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

【0023】

一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 2 8 の V H 配列及び配列番号 1 3 5 の V L 配列を含む V H 及び V L 対を含み、そのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

【0024】

一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 4 0 の V H 配列及び配列番号 1 4 8 の V L 配列を含む V H 及び V L 対を含み、そのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

【0025】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、(a) (i) 配列番号 4 からなる群から選択される基準 V H 配列から合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V H 配列、及び (i i) 配列番号 1 3 の基準 V L 配列から合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V L 配列；(b) (i) 配列番号 2 2 の基準 V H 配列から合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V H 配列、及び (i i) 配列番号 3 1 の基準 V L 配列から合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V L 配列；(c) (i) 配列番号 4 0 の基準 V H 配列から合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V H 配列、及び (i i) 配列番号 4 9 の基準 V L 配列から合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V L 配列；ならびに (d) (i) 配列番号 5 8 の基準 V H 配列から合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、1 5 未満、または 0

10

20

30

40

50

のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H配列、及び(i i)配列番号67の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV L配列からなる群から選択されるV H及びV L対を含み；そのタンパク質は、A L K 7に結合する。

【0026】

一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、(a) (i)配列番号91からなる群から選択される基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H配列、及び(i i)配列番号98の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV L配列；(b) (i)配列番号105の基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H配列、及び(i i)配列番号110の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV L配列；(c) (i)配列番号117の基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H配列、及び(i i)配列番号124の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV L配列；(d) (i)配列番号128の基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H配列、及び(i i)配列番号135の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV L配列；ならびに(e) (i)配列番号140の基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H配列、及び(i i)配列番号148の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV L配列からなる群から選択されるV H及びV L対を含み；そのタンパク質は、A L K 7に結合する。

【0027】

一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7に特異的に結合する抗体である。追加の実施形態では、抗体は、モノクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、二重特異性抗体、または多重特異性抗体である。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7結合性抗体断片である。一部の実施形態では、抗体は、F a b、F a b'、F(a b')₂、F v、ダイアボディ、D A R T、及び一本鎖抗体分子(例えば、B i T E)からなる群から選択される抗体断片である。

【0028】

一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、配列番号85のアミノ酸20～113の間でA L K 7に特異的に結合する。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、配列番号85のアミノ酸20～113の間でA L K 7に特異的に結合し、1種または複数のA L K リガンド(例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA/B、及び／またはN o d a l)がA L K 7に結合することを阻害する。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、配列番号85のアミノ酸20～113の間でA L K 7に特異的に結合し、(a)配列番号85の21位のG l u；(b)配列番号85の22位のL e u；(c)配列番号85の23位のS e r；(d)配列番号85の24位のP r o；(e)配列番号85の25位のG l y；(f)配列番号85の26位のL e u；(g)配列番号85の27位のL y s；(h)配列番号85の28位のC y s；(i)配列番号85の29位のV a l；(j)配列番号85の30位のC y s；(k)配列番号85の31位のL e u；(l)配列番号85の32位のL e u；(m)配列番号85の3

3位のCys；(n)配列番号85の34位のAsp；(o)配列番号85の35位のSer；(p)配列番号85の36位のSer；(q)配列番号85の37位のAsn；(r)配列番号85の38位のPhe；(s)配列番号85の39位のThr；(t)配列番号85の40位のCys；(u)配列番号85の41位のGln；(v)配列番号85の42位のThr；(w)配列番号85の43位のGlu；(x)配列番号85の44位のGly；(y)配列番号85の45位のAla；(z)配列番号85の46位のCys；(aa)配列番号85の47位のTrp；(ab)配列番号85の48位のAla；(ac)配列番号85の49位のSer；(ad)配列番号85の50位のVal；(ae)配列番号85の51位のMet；(af)配列番号85の52位のLeu；(ag)配列番号85の53位のThr；(ah)配列番号85の54位のAsn；(ai)配列番号85の55位のGly；(aj)配列番号85の56位のLys；(ak)配列番号85の57位のGlu；(al)配列番号85の58位のGln；(am)配列番号85の59位のVal；(an)配列番号85の60位のIle；(ao)配列番号85の61位のLys；(ap)配列番号85の62位のSer；(aq)配列番号85の63位のCys；(ar)配列番号85の64位のVal；(as)配列番号85の65位のSer；(at)配列番号85の66位のLeu；(au)配列番号85の67位のPro；(av)配列番号85の68位のGlu；(aw)配列番号85の69位のLeu；(ax)配列番号85の70位のAsn；(ay)配列番号85の71位のAla；(az)配列番号85の72位のGln；(ba)配列番号85の73位のVal；(bb)配列番号85の74位のPhe；(bc)配列番号85の75位のCys；(bd)配列番号85の76位のHis；(be)配列番号85の77位のSer；(bf)配列番号85の78位のSer；(bg)配列番号85の79位のAsn；(bh)配列番号85の80位のAsn；(bi)配列番号85の81位のVal；(bj)配列番号85の82位のThr；(bk)配列番号85の83位のLys；(bl)配列番号85の84位のThr；(bm)配列番号85の85位のGlu；(bn)配列番号85の86位のCys；(bo)配列番号85の87位のCys；(bp)配列番号85の88位のPhe；(bq)配列番号85の89位のThr；(br)配列番号85の90位のAsp；(bs)配列番号85の91位のPhe；(bt)配列番号85の92位のCys；(bu)配列番号85の93位のAsn；(bv)配列番号85の94位のAsn；(bw)配列番号85の95位のIle；(bx)配列番号85の96位のThr；(by)配列番号85の97位のLeu；(bz)配列番号85の98位のHis；(ca)配列番号85の99位のLeu；(cb)配列番号85の100位のPro；(cc)配列番号85の101位のThr；(cd)配列番号85の102位のAla；(ce)配列番号85の103位のSer；(cf)配列番号85の104位のPro；(cg)配列番号85の105位のAsn；(ch)配列番号85の106位のAla；(ci)配列番号85の107位のPro；(cj)配列番号85の108位のLys；(ck)配列番号85の109位のLeu；(cl)配列番号85の110位のGly；(cm)配列番号85の111位のPro；(cn)配列番号85の112位のMet；及び(co)配列番号85の113位のGluからなる群から選択される1つまたは複数のアミノ酸に接触する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号85のアミノ酸20～113の間でALK7に特異的に結合し、(a)配列番号85の21位のGlu；(b)配列番号85の22位のLeu；(c)配列番号85の23位のSer；(d)配列番号85の24位のPro；(e)配列番号85の25位のGly；(f)配列番号85の26位のLeu；(g)配列番号85の27位のLys；(h)配列番号85の28位のCys；(i)配列番号85の29位のVal；(j)配列番号85の30位のCys；(k)配列番号85の31位のLeu；(l)配列番号85の32位のLeu；(m)配列番号85の33位のCys；(n)配列番号85の34位のAsp；(o)配列番号85の35位のSer；(p)配列番号85の36位のSer；(q)配列番号85の37位のAsn；(r)配列番号85の38位のPhe；(s)配列番号85の39位のThr；(t)配列番号85の40位のCys；(u)配列番号85の41位のGln；(v)配列番号

10

20

30

40

50

号85の42位のThr；(w)配列番号85の43位のGlu；(x)配列番号85の44位のGly；(y)配列番号85の45位のAla；(z)配列番号85の46位のCys；(aa)配列番号85の47位のTrp；(ab)配列番号85の48位のAla；(ac)配列番号85の49位のSer；(ad)配列番号85の50位のVal；(ae)配列番号85の51位のMet；(af)配列番号85の52位のLeu；(ag)配列番号85の53位のThr；(ah)配列番号85の54位のAsn；(ai)配列番号85の55位のGly；(aj)配列番号85の56位のLys；(ak)配列番号85の57位のGlu；(al)配列番号85の58位のGln；(am)配列番号85の59位のVal；(an)配列番号85の60位のIle；(ao)配列番号85の61位のLys；(ap)配列番号85の62位のSer；(aq)配列番号85の63位のCys；(ar)配列番号85の64位のVal；(as)配列番号85の65位のSer；(at)配列番号85の66位のLeu；(au)配列番号85の67位のPro；(av)配列番号85の68位のGlu；(aw)配列番号85の69位のLeu；(ax)配列番号85の70位のAsn；(ay)配列番号85の71位のAla；(az)配列番号85の72位のGln；(ba)配列番号85の73位のVal；(bb)配列番号85の74位のPhe；(bc)配列番号85の75位のCys；(bd)配列番号85の76位のHis；(be)配列番号85の77位のSer；(bf)配列番号85の78位のSer；(bg)配列番号85の79位のAsn；(bh)配列番号85の80位のAsn；(bi)配列番号85の81位のVal；(bj)配列番号85の82位のThr；(bk)配列番号85の83位のLys；(bl)配列番号85の84位のThr；(bm)配列番号85の85位のGlu；(bn)配列番号85の86位のCys；(bo)配列番号85の87位のCys；(bp)配列番号85の88位のPhe；(bq)配列番号85の89位のThr；(br)配列番号85の90位のAsp；(bs)配列番号85の91位のPhe；(bt)配列番号85の92位のCys；(bu)配列番号85の93位のAsn；(bv)配列番号85の94位のAsn；(bw)配列番号85の95位のIle；(bx)配列番号85の96位のThr；(by)配列番号85の97位のLeu；(bz)配列番号85の98位のHis；(ca)配列番号85の99位のLeu；(cb)配列番号85の100位のPro；(cc)配列番号85の101位のThr；(cd)配列番号85の102位のAla；(ce)配列番号85の103位のSer；(cf)配列番号85の104位のPro；(cg)配列番号85の105位のAsn；(ch)配列番号85の106位のAla；(ci)配列番号85の107位のPro；(cj)配列番号85の108位のLys；(ck)配列番号85の109位のLeu；(cl)配列番号85の110位のGly；(cm)配列番号85の111位のPro；(cn)配列番号85の112位のMet；及び(co)配列番号85の113位のGluからなる群から選択される1つまたは複数のアミノ酸に接触し；1種または複数のALK7リガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA／B、及び／またはNodal）がALK7に結合することを阻害する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号85のアミノ酸20～113の間でALK7に特異的に結合し、脂肪分解（例えば、白色脂肪細胞及び／または褐色脂肪細胞の脂肪分解）を増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号85のアミノ酸20～113の間でALK7に特異的に結合し、(a)配列番号85の21位のGlu；(b)配列番号85の22位のLeu；(c)配列番号85の23位のSer；(d)配列番号85の24位のPro；(e)配列番号85の25位のGly；(f)配列番号85の26位のLeu；(g)配列番号85の27位のLys；(h)配列番号85の28位のCys；(i)配列番号85の29位のVal；(j)配列番号85の30位のCys；(k)配列番号85の31位のLeu；(l)配列番号85の32位のLeu；(m)配列番号85の33位のCys；(n)配列番号85の34位のAsp；(o)配列番号85の35位のSer；(p)配列番号85の36位のSer；(q)配列番号85の37位のAsn；(r)配列番号85の38位のPhe；(s)配列番号85の39位のThr；(t)配列番号85の40位のCys；(u)

10

20

30

40

50

配列番号 85 の 41 位の G l n ; (v) 配列番号 85 の 42 位の T h r ; (w) 配列番号 85 の 43 位の G l u ; (x) 配列番号 85 の 44 位の G l y ; (y) 配列番号 85 の 45 位の A l a ; (z) 配列番号 85 の 46 位の C y s ; (a a) 配列番号 85 の 47 位の T r p ; (a b) 配列番号 85 の 48 位の A l a ; (a c) 配列番号 85 の 49 位の S e r ; (a d) 配列番号 85 の 50 位の V a l ; (a e) 配列番号 85 の 51 位の M e t ; (a f) 配列番号 85 の 52 位の L e u ; (a g) 配列番号 85 の 53 位の T h r ; (a h) 配列番号 85 の 54 位の A s n ; (a i) 配列番号 85 の 55 位の G l y ; (a j) 配列番号 85 の 56 位の L y s ; (a k) 配列番号 85 の 57 位の G l u ; (a l) 配列番号 85 の 58 位の G l n ; (a m) 配列番号 85 の 59 位の V a l ; (a n) 配列番号 85 の 60 位の I l e ; (a o) 配列番号 85 の 61 位の L y s ; (a p) 配列番号 85 の 62 位の S e r ; (a q) 配列番号 85 の 63 位の C y s ; (a r) 配列番号 85 の 64 位の V a l ; (a s) 配列番号 85 の 65 位の S e r ; (a t) 配列番号 85 の 66 位の L e u ; (a u) 配列番号 85 の 67 位の P r o ; (a v) 配列番号 85 の 68 位の G l u ; (a w) 配列番号 85 の 69 位の L e u ; (a x) 配列番号 85 の 70 位の A s n ; (a y) 配列番号 85 の 71 位の A l a ; (a z) 配列番号 85 の 72 位の G l n ; (b a) 配列番号 85 の 73 位の V a l ; (b b) 配列番号 85 の 74 位の P h e ; (b c) 配列番号 85 の 75 位の C y s ; (b d) 配列番号 85 の 76 位の H i s ; (b e) 配列番号 85 の 77 位の S e r ; (b f) 配列番号 85 の 78 位の S e r ; (b g) 配列番号 85 の 79 位の A s n ; (b h) 配列番号 85 の 80 位の A s n ; (b i) 配列番号 85 の 81 位の V a l ; (b j) 配列番号 85 の 82 位の T h r ; (b k) 配列番号 85 の 83 位の L y s ; (b l) 配列番号 85 の 84 位の T h r ; (b m) 配列番号 85 の 85 位の G l u ; (b n) 配列番号 85 の 86 位の C y s ; (b o) 配列番号 85 の 87 位の C y s ; (b p) 配列番号 85 の 88 位の P h e ; (b q) 配列番号 85 の 89 位の T h r ; (b r) 配列番号 85 の 90 位の A s p ; (b s) 配列番号 85 の 91 位の P h e ; (b t) 配列番号 85 の 92 位の C y s ; (b u) 配列番号 85 の 93 位の A s n ; (b v) 配列番号 85 の 94 位の A s n ; (b w) 配列番号 85 の 95 位の I l e ; (b x) 配列番号 85 の 96 位の T h r ; (b y) 配列番号 85 の 97 位の L e u ; (b z) 配列番号 85 の 98 位の H i s ; (c a) 配列番号 85 の 99 位の L e u ; (c b) 配列番号 85 の 100 位の P r o ; (c c) 配列番号 85 の 101 位の T h r ; (c d) 配列番号 85 の 102 位の A l a ; (c e) 配列番号 85 の 103 位の S e r ; (c f) 配列番号 85 の 104 位の P r o ; (c g) 配列番号 85 の 105 位の A s n ; (c h) 配列番号 85 の 106 位の A l a ; (c i) 配列番号 85 の 107 位の P r o ; (c j) 配列番号 85 の 108 位の L y s ; (c k) 配列番号 85 の 109 位の L e u ; (c l) 配列番号 85 の 110 位の G l y ; (c m) 配列番号 85 の 111 位の P r o ; (c n) 配列番号 85 の 112 位の M e t ; 及び (c o) 配列番号 85 の 113 位の G l u からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸に接触し; 脂肪分解 (例えば、白色脂肪細胞及び/または褐色脂肪細胞の脂肪分解) を増加させる。

【0029】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 85 のアミノ酸 28 ~ 92 の間で A L K 7 に特異的に結合する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 85 のアミノ酸 28 ~ 92 の間で A L K 7 に特異的に結合し、1 種または複数の A L K 7 リガンド (例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A / B、及び/または N o d a l) が A L K 7 に結合することを阻害する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 85 のアミノ酸 28 ~ 92 の間で A L K 7 に特異的に結合し、(a) 配列番号 85 の 28 位の C y s ; (b) 配列番号 85 の 29 位の V a l ; (c) 配列番号 85 の 30 位の C y s ; (d) 配列番号 85 の 31 位の L e u ; (e) 配列番号 85 の 32 位の L e u ; (f) 配列番号 85 の 33 位の C y s ; (g) 配列番号 85 の 34 位の A s p ; (h) 配列番号 85 の 35 位の S e r ; (i) 配列番号 85 の 36 位の S e r ; (j) 配列番号 85 の 37 位の A s n ; (k) 配列番号 85 の 38 位の P h e ; (l) 配列番号 85 の 39 位の T h r ; (m) 配列番号 85 の 40 位

の C y s ; (n) 配列番号 85 の 41 位の G l n ; (o) 配列番号 85 の 42 位の T h r ; (p) 配列番号 85 の 43 位の G l u ; (q) 配列番号 85 の 44 位の G l y ; (r) 配列番号 85 の 45 位の A l a ; (s) 配列番号 85 の 46 位の C y s ; (t) 配列番号 85 の 47 位の T r p ; (u) 配列番号 85 の 48 位の A l a ; (v) 配列番号 85 の 49 位の S e r ; (w) 配列番号 85 の 50 位の V a l ; (x) 配列番号 85 の 51 位の M e t ; (y) 配列番号 85 の 52 位の L e u ; (z) 配列番号 85 の 53 位の T h r ; (a a) 配列番号 85 の 54 位の A s n ; (a b) 配列番号 85 の 55 位の G l y ; (a c) 配列番号 85 の 56 位の L y s ; (a d) 配列番号 85 の 57 位の G l u ; (a e) 配列番号 85 の 58 位の G l n ; (a f) 配列番号 85 の 59 位の V a l ; (a g) 配列番号 85 の 60 位の I l e ; (a h) 配列番号 85 の 61 位の L y s ; (a i) 配列番号 85 の 62 位の S e r ; (a j) 配列番号 85 の 63 位の C y s ; (a k) 配列番号 85 の 64 位の V a l ; (a l) 配列番号 85 の 65 位の S e r ; (a m) 配列番号 85 の 66 位の L e u ; (a n) 配列番号 85 の 67 位の P r o ; (a o) 配列番号 85 の 68 位の G l u ; (a p) 配列番号 85 の 69 位の L e u ; (a q) 配列番号 85 の 70 位の A s n ; (a r) 配列番号 85 の 71 位の A l a ; (a s) 配列番号 85 の 72 位の G l n ; (a t) 配列番号 85 の 73 位の V a l ; (a u) 配列番号 85 の 74 位の P h e ; (a v) 配列番号 85 の 75 位の C y s ; (a w) 配列番号 85 の 76 位の H i s ; (a x) 配列番号 85 の 77 位の S e r ; (a y) 配列番号 85 の 78 位の S e r ; (a z) 配列番号 85 の 79 位の A s n ; (b a) 配列番号 85 の 80 位の A s n ; (b b) 配列番号 85 の 81 位の V a l ; (b c) 配列番号 85 の 82 位の T h r ; (b d) 配列番号 85 の 83 位の L y s ; (b e) 配列番号 85 の 84 位の T h r ; (b f) 配列番号 85 の 85 位の G l u ; (b g) 配列番号 85 の 86 位の C y s ; (b h) 配列番号 85 の 87 位の C y s ; (b i) 配列番号 85 の 88 位の P h e ; (b j) 配列番号 85 の 89 位の T h r ; (b k) 配列番号 85 の 90 位の A s p ; (b l) 配列番号 85 の 91 位の P h e ; 及び (b m) 配列番号 85 の 92 位の C y s からなる群から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸に接触する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 85 のアミノ酸 28 ~ 92 の間で A L K 7 に特異的に結合し、(a) 配列番号 85 の 28 位の C y s ; (b) 配列番号 85 の 29 位の V a l ; (c) 配列番号 85 の 30 位の C y s ; (d) 配列番号 85 の 31 位の L e u ; (e) 配列番号 85 の 32 位の L e u ; (f) 配列番号 85 の 33 位の C y s ; (g) 配列番号 85 の 34 位の A s p ; (h) 配列番号 85 の 35 位の S e r ; (i) 配列番号 85 の 36 位の S e r ; (j) 配列番号 85 の 37 位の A s n ; (k) 配列番号 85 の 38 位の P h e ; (l) 配列番号 85 の 39 位の T h r ; (m) 配列番号 85 の 40 位の C y s ; (n) 配列番号 85 の 41 位の G l n ; (o) 配列番号 85 の 42 位の T h r ; (p) 配列番号 85 の 43 位の G l u ; (q) 配列番号 85 の 44 位の G l y ; (r) 配列番号 85 の 45 位の A l a ; (s) 配列番号 85 の 46 位の C y s ; (t) 配列番号 85 の 47 位の T r p ; (u) 配列番号 85 の 48 位の A l a ; (v) 配列番号 85 の 49 位の S e r ; (w) 配列番号 85 の 50 位の V a l ; (x) 配列番号 85 の 51 位の M e t ; (y) 配列番号 85 の 52 位の L e u ; (z) 配列番号 85 の 53 位の T h r ; (a a) 配列番号 85 の 54 位の A s n ; (a b) 配列番号 85 の 55 位の G l y ; (a c) 配列番号 85 の 56 位の L y s ; (a d) 配列番号 85 の 57 位の G l u ; (a e) 配列番号 85 の 58 位の G l n ; (a f) 配列番号 85 の 59 位の V a l ; (a g) 配列番号 85 の 60 位の I l e ; (a h) 配列番号 85 の 61 位の L y s ; (a i) 配列番号 85 の 62 位の S e r ; (a j) 配列番号 85 の 63 位の C y s ; (a k) 配列番号 85 の 64 位の V a l ; (a l) 配列番号 85 の 65 位の S e r ; (a m) 配列番号 85 の 66 位の L e u ; (a n) 配列番号 85 の 67 位の P r o ; (a o) 配列番号 85 の 68 位の G l u ; (a p) 配列番号 85 の 69 位の L e u ; (a q) 配列番号 85 の 70 位の A s n ; (a r) 配列番号 85 の 71 位の A l a ; (a s) 配列番号 85 の 72 位の G l n ; (a t) 配列番号 85 の 73 位の V a l ; (a u) 配列番号 85 の 74 位の P h e ; (a v) 配列番号 85 の 75 位の C y s ; (a w) 配列番号 85 の 76 位の H i s ; (a x) 配列番号 85 の 77 位の S e r ; (a y) 配列番号 8

10

20

30

40

50

5の78位のSer；(az)配列番号85の79位のAsn；(ba)配列番号85の80位のAsn；(bb)配列番号85の81位のVal；(bc)配列番号85の82位のThr；(bd)配列番号85の83位のLys；(be)配列番号85の84位のThr；(bf)配列番号85の85位のGlu；(bg)配列番号85の86位のCys；(bh)配列番号85の87位のCys；(bi)配列番号85の88位のPhe；(bj)配列番号85の89位のThr；(bk)配列番号85の90位のAsp；(bl)配列番号85の91位のPhe；及び(bm)配列番号85の92位のCysからなる群から選択される1つまたは複数のアミノ酸に接触し、1種または複数のALK7リガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及び／またはNodal）がALK7に結合することを阻害する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号85のアミノ酸28～92の間でALK7に特異的に結合し、脂肪分解（例えば、白色脂肪細胞及び／または褐色脂肪細胞の脂肪分解）を増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号85のアミノ酸28～92の間でALK7に特異的に結合し、(a)配列番号85の28位のCys；(b)配列番号85の29位のVal；(c)配列番号85の30位のCys；(d)配列番号85の31位のLeu；(e)配列番号85の32位のLeu；(f)配列番号85の33位のCys；(g)配列番号85の34位のAsp；(h)配列番号85の35位のSer；(i)配列番号85の36位のSer；(j)配列番号85の37位のAsn；(k)配列番号85の38位のPhe；(l)配列番号85の39位のThr；(m)配列番号85の40位のCys；(n)配列番号85の41位のGln；(o)配列番号85の42位のThr；(p)配列番号85の43位のGlu；(q)配列番号85の44位のGly；(r)配列番号85の45位のAla；(s)配列番号85の46位のCys；(t)配列番号85の47位のTrp；(u)配列番号85の48位のAla；(v)配列番号85の49位のSer；(w)配列番号85の50位のVal；(x)配列番号85の51位のMet；(y)配列番号85の52位のLeu；(z)配列番号85の53位のThr；(aa)配列番号85の54位のAsn；(ab)配列番号85の55位のGly；(ac)配列番号85の56位のLys；(ad)配列番号85の57位のGlu；(ae)配列番号85の58位のGln；(af)配列番号85の59位のVal；(ag)配列番号85の60位のIle；(ah)配列番号85の61位のLys；(ai)配列番号85の62位のSer；(aj)配列番号85の63位のCys；(ak)配列番号85の64位のVal；(al)配列番号85の65位のSer；(am)配列番号85の66位のLeu；(an)配列番号85の67位のPro；(ao)配列番号85の68位のGlu；(ap)配列番号85の69位のLeu；(aq)配列番号85の70位のAsn；(ar)配列番号85の71位のAla；(as)配列番号85の72位のGln；(at)配列番号85の73位のVal；(au)配列番号85の74位のPhe；(av)配列番号85の75位のCys；(aw)配列番号85の76位のHis；(ax)配列番号85の77位のSer；(ay)配列番号85の78位のSer；(az)配列番号85の79位のAsn；(ba)配列番号85の80位のAsn；(bb)配列番号85の81位のVal；(bc)配列番号85の82位のThr；(bd)配列番号85の83位のLys；(be)配列番号85の84位のThr；(bf)配列番号85の85位のGlu；(bg)配列番号85の86位のCys；(bh)配列番号85の87位のCys；(bi)配列番号85の88位のPhe；(bj)配列番号85の89位のThr；(bk)配列番号85の90位のAsp；(bl)配列番号85の91位のPhe；及び(bm)配列番号85の92位のCysからなる群から選択される1つまたは複数のアミノ酸に接触し、脂肪分解（例えば、白色脂肪細胞及び／または褐色脂肪細胞の脂肪分解）を増加させる。

【0030】

ALK7結合性タンパク質をコードする核酸及び核酸のセットも提供する。核酸及び核酸のセットを含有するベクター及びベクターのセット、ならびにそれらの核酸及びベクターで形質転換された宿主細胞をさらに提供する。一部の実施形態では、宿主細胞は、ハイブ

10

20

30

40

50

リドーマまたは哺乳類宿主細胞、例えば、NS0マウス骨髓腫細胞、PER.C6（登録商標）ヒト細胞、またはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞である。ALK7結合性タンパク質を産生する、哺乳類宿主細胞及びハイブリドーマを含む宿主細胞も提供する。

【0031】

ALK7結合性タンパク質を作製する方法も提供する。一部の実施形態では、方法は、タンパク質を発現するために適切な条件下でALK7結合性タンパク質を発現することができる宿主細胞を培養すること、及び任意選択で、発現されたALK7結合性タンパク質を単離することを含む。本明細書において開示するか、または別段に当技術分野で公知の方法を使用して調製及び／または単離されたALK7結合性タンパク質も提供する。

10

【0032】

ALK7結合性タンパク質及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物をさらに提供する。一部の実施形態では、本開示は、ALK7発現またはALK7媒介性シグナル伝達の増加と関連するか、またはALK7シグナル伝達の減少により処置し得る、及び／または寛解させ得る、対象における状態を処置する、及び／または寛解させるための方法を提供する。一部の実施形態では、方法は、対象においてALK7媒介性シグナル伝達を減少させる。

【0033】

提供する方法を使用して対象において処置及び／または寛解され得る状態には、これらだけに限定されないが：肥満（例えば、腹部肥満）；過体重；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；脂質障害、例えば、低HDL値、高LDL値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症（例えば、肝臓炎症及び／または脂肪組織の炎症）、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（IGT）；インスリン過剰血症；高コレステロール（例えば、高LDL値及び高コレステロール血症）；心臓血管疾患、例えば、冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、線維素溶解の障害、アテローム硬化症；動脈硬化症、及び高血圧；X症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患（例えば、腎障害）；膵臓炎；多嚢胞性卵巣症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；及びがん（例えば、骨髓腫（多発性骨髓腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髓腫、または髄外骨髓腫）、または卵巣、乳房、結腸、子宮内膜、肝臓、腎臓、膵臓、胃、子宮及び／または結腸の癌）；ならびに上記疾患もしくは状態の1種もしくは複数と、または過体重（例えば、BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ）と、または多すぎる体脂肪と関連する他の障害／状態が含まれる。

20

30

【0034】

一部の実施形態では、本開示の方法は、ALK7結合性タンパク質（例えば、アンタゴニストALK7結合性タンパク質、例えば、アンタゴニスト抗ALK7抗体）の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、医薬組成物の投与を含む。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質を単独で投与する。他の実施形態では、ALK7結合性タンパク質を併用療法として投与する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質を、標準治療処置／療法に対する併用療法として投与する。

40

【0035】

ALK7活性（例えば、リガンド結合及び／またはシグナル伝達）を遮断する、または低下させる方法も提供する。一部の実施形態では、方法は、ALK7結合性タンパク質、及びALK7を発現する細胞（例えば、分化白色または褐色脂肪細胞）を接触させることを含む。一部の事例では、方法は、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA／B、及び／またはNodalの存在下で、ALK7結合性タンパク質、及びALK7を発現する細胞を接触させることを含む。一部の実施形態では、方法をin vivoで行う。他の実施形態では、方法をin vitroで行う。一部の実施形態では、遮断される、または低下するALK7活性は、ALK7のリン酸化である。追加の実施形態

50

では、遮断される、または低下するA L K 7活性は、S m a d（例えば、S m a d 2及び／またはS m a d 3）のリン酸化である。一部の実施形態では、本開示は、対象においてA L K 7活性を遮断する、または低下させる方法であって、A L K 7結合性タンパク質の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

【0036】

A L K 7発現及び／またはA L K 7シグナル伝達と関連する病的状態において、またはA L K 7ーリガンドの活性の低下または阻害により処置及び／または寛解され得る病的状態において、A L K 7活性を遮断する、または低下させる方法も提供する。一部の事例では、方法は、A L K 7結合性タンパク質を、A L K 7またはA L K 7ーリガンドの発現が増加している対象に投与することを含む。一部の実施形態では、病的状態は、肥満、糖尿病、代謝性疾患、脂質異常症；心臓血管疾患、2型糖尿病、炎症、または肺、脂肪肝疾患、神経、及び肝臓、または腎臓の疾患である。

10

【0037】

一実施形態では、本開示は、過体重または過体重と関連する状態を処置する、または寛解させる方法であって、過体重対象に、A L K 7結合性タンパク質（例えば、アンタゴニストA L K 7結合性タンパク質、例えば、アンタゴニスト抗A L K 7抗体）の有効量を投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、処置または寛解される状態は、肥満である。別の実施形態では、処置または寛解される状態は、脂質異常症、高脂血症、高コレステロール血症、低H D L血清レベル、高L D L血清レベル（例えば、L D L - C ≥ 100 mg / d L、 ≥ 130 mg / d L、 ≥ 160 mg / d L）、及び高トリグリセリド血症（例えば、T G ≥ 150 mg / d L、 ≥ 160 mg / d L、 ≥ 170 mg / d L）からなる群から選択されるメンバーである。別の実施形態では、処置または寛解される状態は、高血圧である。別の実施形態では、処置または寛解される状態は、糖尿病である。一実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、A L K 7アンタゴニストである。一実施形態では、投与されるアンタゴニストA L K 7結合性タンパク質は、抗A L K 7抗体またはA L K 7結合性抗体断片である。別の実施形態では、投与されるアンタゴニストA L K 7結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗A L K 7抗体またはA L K 7結合性抗体断片である。一実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表1 Aに開示されているV H及びV L対を含む。別の実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表1 Aに開示されているV H及びV L配列対を含む抗体を交差遮断する、またはA L K 7への結合についてそれと競合する。一実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表1 Bまたは表3に開示されているV H及びV L対を含む。別の実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表1 Bまたは表3に開示されているV H及びV L配列対を含む抗体を交差遮断する、またはA L K 7への結合についてそれと競合する。一実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表1 A、表1 B、または表3に開示されているV H及びV L対を含む。別の実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表1 A、表1 B、または表3に開示されているV H及びV L配列対を含む抗体を交差遮断する、またはA L K 7への結合についてそれと競合する。

20

30

【0038】

一実施形態では、本開示は、肥満または肥満と関連する状態を処置する、または寛解させる方法であって、肥満対象に、A L K 7結合性タンパク質（例えば、アンタゴニストA L K 7結合性タンパク質、例えば、アンタゴニスト抗A L K 7抗体）の有効量を投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、処置または寛解される状態は、高血圧、脂質異常症（例えば、高い総コレステロールまたは高レベルのトリグリセリド）、2型糖尿病、冠動脈性心疾患、卒中、胆嚢疾患、変形性関節症、睡眠障害、呼吸器問題、がん（例えば、骨髄腫（多発性骨髄腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫）、または卵巣、乳房、結腸、子宮内膜、肝臓、腎臓、脾臓、胃、子宮及び／または結腸の癌）、肥満関連胆嚢疾患、肥満関連炎症、肥満誘発性睡眠無呼吸、脂肪症（脂肪肝）、グルカゴノーマ、動脈硬化症または心不全である。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質が投与される対象は、高血圧、脂質異常症（例えば、高い総コレステロールまたは高レ

40

50

ベルのトリグリセリド)、2型糖尿病、冠動脈性心疾患、卒中、胆嚢疾患、変形性関節症、睡眠障害、呼吸器問題、がん(例えば、骨髄腫(多発性骨髄腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫)、または卵巣、乳房、結腸、子宮内膜、肝臓、腎臓、脾臓、胃、子宮もしくは結腸の癌)、肥満関連胆嚢疾患、肥満関連炎症、肥満誘発性睡眠無呼吸、脂肪症、グルカゴノーマ、動脈硬化症または心不全を発症するリスクを有する。一実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、A L K 7アンタゴニストである。一実施形態では、投与されるアンタゴニストA L K 7結合性タンパク質は、抗A L K 7抗体またはA L K 7結合性抗体断片である。別の実施形態では、投与されるアンタゴニストA L K 7結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗A L K 7抗体またはA L K 7結合性抗体断片である。一実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表1 Aに開示されているV H及びV L対を含む。別の実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表1 Aに開示されているV H及びV L配列対を含む抗体を交差遮断する、またはA L K 7への結合についてそれと競合する。一実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表3に開示されているV H及びV L対を含む。別の実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表3に開示されているV H及びV L配列対を含む抗体を交差遮断する、またはA L K 7への結合についてそれと競合する。一実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表1 A、表1 B、または表3に開示されているV H及びV L対を含む。別の実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表1 A、表1 B、または表3に開示されているV H及びV L配列対を含む抗体を交差遮断する、またはA L K 7への結合についてそれと競合する。

10

20

【0039】

一実施形態では、本開示は、I I型糖尿病またはI I型糖尿病と関連する状態を処置する、または寛解させる方法であって、糖尿病対象に、A L K 7結合性タンパク質(例えば、アンタゴニストA L K 7結合性タンパク質、例えば、アンタゴニスト抗A L K 7抗体)の有効量を投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、本開示は、I I型糖尿病と関連する状態を処置する、または寛解させる方法を提供する。さらなる一実施形態では、状態は、眼状態(例えば、緑内障、白内障、及び網膜障害)、心臓血管疾患(例えば、高血圧、アテローム硬化症、心筋梗塞、及び卒中)、高血糖症、末梢神経障害、及び腎臓疾患(例えば、腎障害)から選択されるメンバーである。追加の一実施形態では、対象は、I I型糖尿病またはI I型糖尿病と関連する状態を発症するリスクを有する。別の実施形態では、対象は、眼状態(例えば、緑内障、白内障、及び網膜障害)、心臓血管疾患(例えば、高血圧、アテローム硬化症、心筋梗塞、線維素溶解の障害、及び卒中)、高血糖症、末梢神経障害、または腎臓疾患(例えば、腎障害)を発症するリスクを有する。一実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、A L K 7アンタゴニストである。一実施形態では、投与されるアンタゴニストA L K 7結合性タンパク質は、抗A L K 7抗体またはA L K 7結合性抗体断片である。別の実施形態では、投与されるアンタゴニストA L K 7結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗A L K 7抗体またはA L K 7結合性抗体断片である。一実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表1 Aに開示されているV H及びV L対を含む。一実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表3に開示されているV H及びV L対を含む。別の実施形態では、投与されるA L K 7結合性タンパク質は、表1 Bまたは表3に開示されているV H及びV L配列対を含む抗体を交差遮断する、またはA L K 7への結合についてそれと競合する。

30

40

【0040】

一実施形態では、本開示は、代謝性疾患もしくは障害または代謝性疾患もしくは障害と関連する状態を処置する、または寛解させる方法であって、A L K 7結合性タンパク質(例えば、アンタゴニストA L K 7結合性タンパク質、例えば、アンタゴニスト抗A L K 7抗体)の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、処置または寛解される状態は、脂質、リポタンパク質またはアポリポタンパク質代謝の変化である。別の実施形態では、代謝状態は、高血漿中トリグリセリドレベル、高血圧、脂質異常症、高空腹時血糖、低H D Lコレステロールレベルである。別の実施形態

50

では、処置または寛解される状態は、アテローム硬化症、動脈硬化症、または内皮機能障害である。一実施形態では、処置または寛解される状態は、慢性炎症である。別の実施形態では、処置または寛解される状態は、非アルコール性脂肪肝疾患（例えば、脂肪肝及び／またはNASH）である。一実施形態では、投与されるALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニストである。一実施形態では、投与されるアンタゴニストALK7結合性タンパク質は、抗ALK7抗体またはALK7結合性抗体断片である。別の実施形態では、投与されるアンタゴニストALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗ALK7抗体またはALK7結合性抗体断片である。一実施形態では、投与されるALK7結合性タンパク質は、表1Aに開示されているVH及びVL対を含む。別の実施形態では、投与されるALK7結合性タンパク質は、表1Aに開示されているVH及びVL配列対を含む抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。一実施形態では、投与されるALK7結合性タンパク質は、表1Bまたは表3に開示されているVH及びVL対を含む。別の実施形態では、投与されるALK7結合性タンパク質は、表1Bまたは表3に開示されているVH及びVL配列対を含む抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。

【0041】

一実施形態では、本開示は、インスリン抵抗性またはインスリン抵抗性と関連する状態を処置する、または寛解させる方法であって、ALK7結合性タンパク質（例えば、アンタゴニストALK7結合性タンパク質、例えば、アンタゴニスト抗ALK7抗体）の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。さらなる一実施形態では、処置または寛解される状態は、耐糖能障害または高血糖症と関連する。別の実施形態では、処置または寛解される状態は、高血圧またはアテローム硬化症と関連する。別の実施形態では、処置または寛解される状態は、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（例えば、LDL-C $\geq$ 100mg/dL、 $\geq$ 130mg/dL、 $\geq$ 160mg/dL）、及び高トリグリセリド血症（例えば、TG $\geq$ 150mg/dL、 $\geq$ 160mg/dL、 $\geq$ 170mg/dL）からなる群から選択されるメンバーである。一実施形態では、投与されるALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニストである。一実施形態では、投与されるアンタゴニストALK7結合性タンパク質は、抗ALK7抗体またはALK7結合性抗体断片である。別の実施形態では、投与されるアンタゴニストALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗ALK7抗体またはALK7結合性抗体断片である。一実施形態では、投与されるALK7結合性タンパク質は、表1Aに開示されているVH及びVL対を含む。別の実施形態では、投与されるALK7結合性タンパク質は、表1Aに開示されているVH及びVL配列対を含む抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。一実施形態では、投与されるALK7結合性タンパク質は、表1Bまたは表3に開示されているVH及びVL対を含む。別の実施形態では、投与されるALK7結合性タンパク質は、表1Bまたは表3に開示されているVH及びVL配列対を含む抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。

【0042】

一実施形態では、本開示は、眼、神経系、腎臓、肺、及び／または肝臓の疾患もしくは障害、または関連状態を処置する、または寛解させる方法であって、ALK7結合性タンパク質（例えば、アンタゴニストALK7結合性タンパク質、例えば、アンタゴニスト抗ALK7抗体）の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、処置または寛解される状態は、炎症である。一実施形態では、処置または寛解される状態は、腎障害（例えば、糖尿病性腎障害）、腎臓動脈の動脈硬化症、または腎不全である。さらなる一実施形態では、処置または寛解される状態は、慢性炎症である。さらなる一実施形態では、処置または寛解される状態は、脂肪組織の炎症である。別の実施形態では、処置または寛解される状態は、肝臓の炎症である。別の実施形態では、処置または寛解される状態は、NAFLD（例えば、脂肪肝及び／またはNASH）である。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質が投与される対象は、腎臓、肺、

または肝臓の疾患または障害を発症するリスクを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質が投与される対象は、腎障害を発症するリスクを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質が投与される対象は、腎障害を発症するリスクを有する。一実施形態では、対象は、慢性炎症を発症するリスクを有する。一実施形態では、対象は、脂肪組織の炎症を発症するリスクを有する。追加の一実施形態では、対象は、肝臓の炎症を発症するリスクを有する。一実施形態では、投与されるA L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニストである。一実施形態では、投与されるアンタゴニストA L K 7 結合性タンパク質は、抗A L K 7 抗体またはA L K 7 結合性抗体断片である。別の実施形態では、投与されるアンタゴニストA L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗A L K 7 抗体またはA L K 7 結合性抗体断片である。一実施形態では、投与されるA L K 7 結合性タンパク質は、表1 Aに開示されているV H及びV L対を含む。別の実施形態では、投与されるA L K 7 結合性タンパク質は、表1 Aに開示されているV H及びV L 配列対を含む抗体を交差遮断する、またはA L K 7 への結合についてそれと競合する。一実施形態では、投与されるA L K 7 結合性タンパク質は、表1 Bまたは表3に開示されているV H及びV L 対を含む。別の実施形態では、投与されるA L K 7 結合性タンパク質は、表1 Bまたは表3に開示されているV H及びV L 配列対を含む抗体を交差遮断する、またはA L K 7 への結合についてそれと競合する。

【0043】

一実施形態では、本開示は、心臓血管疾患もしくは障害または心臓血管疾患もしくは障害と関連する状態を処置する、または寛解させる方法であって、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニストA L K 7 結合性タンパク質、例えば、アンタゴニスト抗A L K 7 抗体）の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、処置または寛解される状態は、冠動脈性心疾患、鬱血性心不全、血管再狭窄、卒中、末梢血管疾患、微小血管性疾患、線維素溶解の障害、または動脈硬化症である。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質が投与される対象は、冠動脈性心疾患、鬱血性心不全、血管再狭窄、卒中、末梢血管疾患、微小血管性疾患、または動脈硬化症を発症するリスクを有する。一実施形態では、処置または寛解される状態は、高血圧（例えば、安静状態で血圧 $>130/80$ mmHg）である。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質が投与される対象は、高血圧を発症するリスクを有する。一実施形態では、処置または寛解される状態は、アテローム硬化症である。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質が投与される対象は、アテローム硬化症を発症するリスクを有する。一実施形態では、投与されるA L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニストである。一実施形態では、投与されるアンタゴニストA L K 7 結合性タンパク質は、抗A L K 7 抗体またはA L K 7 結合性抗体断片である。別の実施形態では、投与されるアンタゴニストA L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗A L K 7 抗体またはA L K 7 結合性抗体断片である。一実施形態では、投与されるA L K 7 結合性タンパク質は、表1 Aに開示されているV H及びV L 対を含む。別の実施形態では、投与されるA L K 7 結合性タンパク質は、表1 Aに開示されているV H及びV L 配列対を含む抗体を交差遮断する、またはA L K 7 への結合についてそれと競合する。一実施形態では、投与されるA L K 7 結合性タンパク質は、表1 Bに開示されているV H及びV L 対を含む。別の実施形態では、投与されるA L K 7 結合性タンパク質は、表1 Bに開示されているV H及びV L 配列対を含む抗体を交差遮断する、またはA L K 7 への結合についてそれと競合する。一実施形態では、投与されるA L K 7 結合性タンパク質は、表3に開示されているV H及びV L 対を含む。別の実施形態では、投与されるA L K 7 結合性タンパク質は、表3に開示されているV H及びV L 配列対を含む抗体を交差遮断する、またはA L K 7 への結合についてそれと競合する。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】TBS及びA L K 7 mAb処置された高脂肪食（HFD）マウスにおける脂肪変化量を示している。脂肪量の変化は、A L K 7 AbまたはTBS処置の前の基線に対する

。AL K 7 m A b（すなわち、J 0 2、K 0 2、G 0 5、C 0 3、及びL 0 2）での処置は、H F Dマウスの体脂肪を有意に減少させる。＊は、H F D + T B Sに対する $p > 0.001$ を示す。

【図2】T B S及びAL K 7 m A b処置された高脂肪食（H F D）マウスにおける除脂肪体重変化量を示している。徐脂肪量の変化は、AL K 7 A bまたはT B S処置前の基線に対する。AL K 7 m A b（すなわち、J 0 2、K 0 2、G 0 5、C 0 3、及びL 0 2）での処置は、H F Dマウスにおいて、除脂肪体重を変化させなかった。

【発明を実施するための形態】

【0045】

本開示は、単離及び／または組換えAL K 7結合性タンパク質を提供する。特定の実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、AL K 7に特異的に結合する。さらなる実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、抗AL K 7抗体である。AL K 7結合性タンパク質をコードする核酸、その核酸を含有するベクター及び宿主細胞、ならびにAL K 7結合性タンパク質を作製及び使用する方法も提供する。提供するAL K 7結合性タンパク質は、AL K 7発現及び／またはシグナル伝達の増加と関連する疾患及び状態を診断する、処置する、及び／または寛解させる際に使用される。そのような使用には、これらだけに限定されないが、肥満（例えば、腹部肥満）；過体重；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；脂質障害、例えば、低H D L値、高L D L値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症（例えば、肝臓炎症及び／または脂肪組織の炎症）、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（I G T）；インスリン過剰血症；高コレステロール（例えば、高L D L値及び高コレステロール血症）；心臓血管疾患、例えば、冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、アテローム硬化症；動脈硬化症、及び高血圧；X症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患（例えば、腎障害）；脾臓炎；多嚢胞性卵巣症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；ならびにがん（例えば、骨髄腫（多発性骨髄腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫）、または卵巣、乳房、結腸、子宮内膜、肝臓、腎臓、脾臓、胃、子宮及び／または結腸の癌）；ならびに上記疾患もしくは状態の1種もしくは複数と、または過体重（例えば、 25 kg/m^2 のB M I）と、または多すぎる体脂肪と関連する他の障害／状態を予防する、及び／または寛解させることが含まれる。

【0046】

定義

別段に定義されていない限り、本明細書において使用するすべての専門用語及び科学用語は、本開示が関連する分野において通常の技能を有するものが共通して理解する意味と同じ意味を有する。例えば、the Concise Dictionary of Bio medicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 及びthe Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、当業者にとって、本開示で使用する用語の多くの一般的な辞書となっている。本明細書において示す見出しは、本明細書を全体として参照することにより得ることができる様々な実施形態の限定ではない。さらに、すぐ下で定義する用語は、本明細書をその全体で参照することにより、より完全に定義される。

【0047】

その用語が使用されている文脈が明確に別段に示していない限り、用語「a」、「an」及び「the」は、複数の言及を含む。用語「a」（または「an」）、さらには、用語「1種（1個、1つ）または複数」、及び「少なくとも1種（1個、1つ）」は、本明細

10

20

30

40

50

書において互換的に使用され得る。さらに、本明細書において使用する場合の「及び／または」は、他を伴う、または伴わない、2つ以上の指定の特徴または構成成分のそれぞれの具体的な開示として解釈されるべきである。したがって、本明細書において「A及び／またはB」などの語句で使用される場合の用語「及び／または」は、「A及びB」、「AまたはB」、「A」（単独で）、及び「B」（単独で）を含むことが意図されている。同様に、「A、B、及び／またはC」などの語句で使用される場合の用語「及び／または」は、次の実施形態：A、B、及びC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；A及びC；A及びB；B及びC；A（単独で）；B（単独で）；及びC（単独で）のそれぞれを含むことが意図されている。

【0048】

用語「含む」は一般に、包含する、という意味で、すなわち、1つまたは複数の特徴または構成成分の存在を許容することを述べるために使用される。実施形態が、「含む」という言葉と共に本明細書において記載されている場合にはいつでも、「からなる」、及び／または「から本質的になる」に関して記載される、他の点では同様の実施形態も提供する。

【0049】

本明細書及び特許請求の範囲を通じて数値と関連して使用される場合の用語「約」及び「ほぼ」は、当業者に熟知されており、かつ許容される確度の間隔を示している。一般に、確度のそのような間隔は、 $\pm 10\%$ である。別法では、かつ特に生物系では、用語「約」及び「ほぼ」は、所与の値の一桁、好ましくは ≤ 5 倍、より好ましくは ≤ 2 倍以内である値を意味し得る。

【0050】

数値範囲は、その範囲を定義する数値を包含する。

【0051】

ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合する、好ましくは、ALK7の細胞外ドメインに結合するタンパク質を指す。

【0052】

用語「ALK7」及び「ALK7受容体」は、互換的に使用され、ALK7を指す（文献ではACVRLK7、アクチビンA受容体、Type IC、ACVR-1C、アクチビン受容体様キナーゼ7、及びEC2.7.11とも称される）。ヒトALK7での基準配列は、NCBI Reference Sequences NP_001104501.1に示されている。提供するALK7結合性タンパク質は、配列番号86のアミノ酸配列に対応する、ヒトALK7の細胞外ドメインに結合する。ラットALK7の基準配列は、NCBI Reference Sequences P70539に示されている。一部の実施形態では、提供するALK7結合性タンパク質は、配列番号87のアミノ酸配列に対応する、ラットALK7の細胞外ドメインに結合する。

【0053】

ALK7結合性タンパク質（例えば、中和抗体）の文脈で使用される場合の用語「競合する」は、試験中の抗原結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体またはそのALK7結合性断片）が、共通の抗原（例えば、ALK7細胞外ドメインまたはその断片）への基準抗原結合性タンパク質（例えば、リガンド、または基準抗体）の特異的結合を防止または阻害するアッセイにより決定した場合の、抗原結合性タンパク質間の競合を意味する。数多くの種類の競合結合アッセイ、例えば：固相直接または間接ラジオイムノアッセイ（RIA）（例えば、Moldenhauer et al., Scand. J. Immunol. 32:77-82 (1990) 及び Morel et al., Molec. Immunol. 25:7-15 (1988) を参照されたい）、固相直接または間接酵素イムノアッセイ（EIA）、固相直接ビオチン-アビジンEIA（例えば、Cheung, et al., Virology 176:546-552 (1990) 及び Kirkland et al., J. Immunol. 137:3614-3619 (1986) を参照されたい）及びサンドイッチ競合アッセイ（例えば、Stahli et al., Methods in Enzymology 92:242-253 (1983) を参照されたい）

10

20

30

40

50

）を使用することができる。典型的には、そのようなアッセイは、固体表面に結合した精製抗原またはこれらのいずれかを担持する細胞、非標識試験抗原結合性タンパク質及び標識基準抗原結合性タンパク質の使用を伴う。

【0054】

競合阻害は、試験抗原結合性タンパク質の存在下で固体表面または細胞に結合した標識の量を決定することにより測定することができる。通常、試験抗原結合性タンパク質は、過剰に存在する。競合アッセイにより同定される抗原結合性タンパク質（競合性抗原結合性タンパク質）には、基準ALK7結合性タンパク質と同じエピトープに結合するALK7結合性タンパク質、さらには、基準ALK7結合性タンパク質が結合するエピトープに対して、立体障害が起こるような十分に近位にある隣接エピトープに結合するALK7結合性タンパク質が含まれる。通常、競合性ALK7結合性タンパク質が過剰に存在する場合、これは、ALK7への基準ALK7結合性タンパク質の特異的結合を少なくとも40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%または75%阻害するであろう。一部の事例では、競合性抗原結合性タンパク質は、基準ALK7結合性タンパク質の特異的結合を少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%阻害する。

【0055】

ALK7タンパク質の文脈で使用する場合の用語「エピトープ」は、本開示のALK7結合性タンパク質（例えば、抗体）に結合することができるALK7（例えば、ヒトALK7またはマウスALK7）タンパク質決定基を指す。エピトープは通常、アミノ酸または糖側鎖などの分子の化学的に活性な表面原子団からなり、通常、特異的三次元構造特徴、さらには特異的電荷特性を有する。配座異性及び非配座異性エピトープは、前者への結合は変性溶媒の存在下で失われるが、後者への結合は失われないことにおいて識別される。ALK7結合性タンパク質が結合するALK7エピトープは、当技術分野で公知の技術を使用して容易に決定することができる。

【0056】

本明細書において開示する抗原結合性タンパク質、例えば、抗ALK7結合性抗体及びそのALK7結合性断片、バリエーション、または誘導体は、それらが認識または特異的に結合する抗原、例えば、標的ポリペプチドのエピトープ（複数可）または部分（複数可）に関して記載または規定され得る。例えば、本明細書において開示するALK7結合性タンパク質の抗原結合性ドメインと特異的に相互作用するALK7の部分が、「エピトープ」である。エピトープは、連続アミノ酸、またはタンパク質の三次折り畳みにより並列する非連続アミノ酸の両方から形成され得る。連続アミノ酸から形成されるエピトープは典型的には、変性溶媒に曝露されても保持されるのに対して、三次折り畳みにより形成されたエピトープは典型的には、変性溶媒での処置で失われる。エピトープ決定基は、アミノ酸、糖側鎖、ホスホリルまたはスルホニル基などの分子の化学的に活性な表面原子団を含むことができ、特異的な三次元構造特徴、及び／または特異的な電荷特性を有し得る。エピトープは典型的には、独特の空間立体配座に少なくとも3、4、5、6、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35個のアミノ酸を含む。エピトープは、当技術分野で公知の方法を使用してルーチン的に決定され得る。

【0057】

用語「阻害する」、「遮断する」、「減少させる」、「低下させる」、「抑制する」、「減弱させる（antagonize）」、及び「中和する」は互換的に使用され、活性の完全な遮断を含む、活性（例えば、ALK7リガンド結合及び／またはALK7シグナル伝達）の任意の統計的に有意な低下を指す。例えば、「阻害」、「抑制」、または「減弱」は、対照と比較して、活性の約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%の低下を指し得る。

【0058】

一部の実施形態では、用語「減少させる」、「阻害する」、または「減弱させる」は、A

10

20

30

40

50

ALK7及びActrIIA/Bを発現する細胞と、ALK7リガンド、例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及び／またはNodalとを接触させることにより誘導される1種または複数のSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を、ALK7結合性タンパク質と接触させない場合の細胞におけるSmadリン酸化の規模に対して統計的に有意に（例えば、0.05以下のp値で）減少させる、ALK7結合性タンパク質、例えば、抗体またはそのALK7結合性断片の能力を指し得る。ALK7を発現する細胞は、天然に存在する細胞または細胞系であってよいが、またはALK7をコードする核酸を宿主細胞に導入することにより組換えで生成することもできる。一実施形態では、本明細書に記載されているか、または当技術分野で別段に公知の技術を使用して、例えば、ウエスタンブロット法、続いて、抗ホスチロシン抗体でプローブすることにより、またはELISA（例えば、P-Smad ELISA）またはSmad依存的レポーター遺伝子アッセイにより決定した場合に、ALK7結合性タンパク質、例えば、ALK7抗体またはそのALK7結合性断片は、1種または複数のSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のALK7リガンド媒介性リン酸化を少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または95%、または約100%減弱させる（減少させる）。一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解のALK7媒介性阻害を減弱させる（減少させる）。一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニストであり、脂肪分解アッセイで決定した場合に、白色脂肪細胞における脂肪分解のALK7媒介性阻害を5%～100%、10%～95%、10～90%、10～85%、10～80%、10～75%、10～70%、10～75%、10～70%、10～60%、10～55%、10～50%、または10～45%減弱させる。別の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解アッセイで決定した場合に、白色脂肪細胞における脂肪分解のALK7媒介性阻害を少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または95%、または約100%減少させる、または低下させる。一部の実施形態では、脂肪分解アッセイを、1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodal）からなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。

【0059】

一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニストであり、脂肪分解アッセイで決定した場合に、白色及び／または褐色脂肪細胞における脂肪分解のALK7媒介性阻害を5%～100%、10%～95%、10～90%、10～85%、10～80%、10～75%、10～70%、10～75%、10～70%、10～60%、10～55%、10～50%、または10～45%減弱させる。別の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解アッセイで決定した場合に、白色及び／または褐色脂肪細胞における脂肪分解のALK7媒介性阻害を少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または95%、または約100%減少させる、または低下させる。一部の実施形態では、脂肪分解アッセイを、1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、

【0060】

用語「増加させる」、「促進する」、及び「増進する（agonist）」は、互換的に使用され、活性（例えば、ALK7リガンド結合及び／またはALK7シグナル伝達）の任意の統計的に有意な増加を指す。例えば、「増加させる」または「促進する」は、対照と比較して、活性の約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%の増加を指し得る。

【0061】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、細胞における脂肪分解を増加させる

。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解アッセイにおいて決定した場合に、細胞における脂肪分解を少なくとも5%~100%、10%~95%、10~90%、10~85%、10~80%、10~75%、10~70%、10~75%、10~70%、10~60%、10~55%、10~50%、または10~45%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解アッセイにおいて決定した場合に、脂肪細胞における脂肪分解を少なくとも5%~100%、10%~95%、10~90%、10~85%、10~80%、10~75%、10~70%、10~75%、10~70%、10~60%、10~55%、10~50%、または10~45%増加させる。一部の実施形態では、脂肪分解アッセイを、1種または複数のA L K 7 リガンドの存在下で行う。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイをG D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のA L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、白色脂肪細胞または褐色脂肪細胞における脂肪分解を増加させる。

【0062】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、白色脂肪細胞における脂肪分解を増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解アッセイにおいて決定した場合に、白色脂肪細胞における脂肪分解を少なくとも5%~100%、10%~95%、10~90%、10~85%、10~80%、10~75%、10~70%、10~75%、10~70%、10~60%、10~55%、10~50%、または10~45%増加させる。一部の実施形態では、脂肪分解アッセイを1種または複数のA L K 7 リガンドの存在下で行う。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のA L K 7 リガンドの存在下で行う。

【0063】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、褐色脂肪細胞における脂肪分解を増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解アッセイにおいて決定した場合に、褐色脂肪細胞における脂肪分解を少なくとも5%~100%、10%~95%、10~90%、10~85%、10~80%、10~75%、10~70%、10~75%、10~70%、10~60%、10~55%、10~50%、または10~45%増加させる。一部の実施形態では、脂肪分解アッセイを、1種または複数のA L K 7 リガンドの存在下で行う。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のA L K 7 リガンドの存在下で行う。

【0064】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、白色及び褐色脂肪細胞における脂肪分解を増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解アッセイにおいて決定した場合に、白色及び褐色脂肪細胞における脂肪分解を少なくとも5%~100%、10%~95%、10~90%、10~85%、10~80%、10~75%、10~70%、10~75%、10~70%、10~60%、10~55%、10~50%、または10~45%増加させる。一部の実施形態では、脂肪分解アッセイを、1種または複数のA L K 7 リガンドの存在下で行う。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のA L K 7 リガンドの存在下で行う。

【0065】

追加の一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、アクチビンB (50 ng/ml) の存在下で (例えば、本明細書において記載するとおり) 行われる脂肪分解アッセイにおいて標準的な技術及び条件を使用して決定した場合に、白色脂肪細胞における脂肪分解を少なくとも5%~100%、10%~95%、10~90%、10~85%、10~80%、10~75%、10~70%、10~75%、10~70%、10~60%、10

10

20

30

40

50

～55%、10～50%、または10～45%増加させる。別の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解阻害アッセイにおいて標準的な技術及び条件を使用して決定した場合に、白色脂肪細胞における脂肪分解のALK7媒介性阻害を少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または95%、または約100%減少または低下させる。脂肪分解アッセイを、アクチビンB（50 ng/ml）の存在下で（例えば、本明細書において記載するとおり）行う。

【0066】

追加の一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、アクチビンB（50 ng/ml）の存在下で（例えば、本明細書において記載するとおり）行われる脂肪分解アッセイにおいて標準的な技術及び条件を使用して決定した場合に、白色及び／または褐色脂肪細胞における脂肪分解を少なくとも5%～100%、10%～95%、10～90%、10～85%、10～80%、10～75%、10～70%、10～75%、10～70%、10～60%、10～55%、10～50%、または10～45%増加させる。別の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解阻害アッセイにおいて標準的な技術及び条件を使用して決定した場合に、白色脂肪細胞における脂肪分解のALK7媒介性阻害を少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または95%、または約100%減少または低下させる。脂肪分解アッセイを、アクチビンB（50 ng/ml）の存在下で（例えば、本明細書において記載するとおり）行う。

【0067】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞におけるグリセロール産生を増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解アッセイにおいて決定した場合に、脂肪細胞におけるグリセロール産生を少なくとも5%～100%、10%～95%、10～90%、10～85%、10～80%、10～75%、10～70%、10～75%、10～70%、10～60%、10～55%、10～50%、または10～45%増加させる。一部の実施形態では、脂肪分解アッセイを1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、白色脂肪細胞または褐色脂肪細胞におけるグリセロール産生を増加させる。

【0068】

用語「抗体」及び「免疫グロブリン」は、本明細書において互換的に使用され、全体（全長）抗体及びその抗原結合性断片または一本鎖を含む。典型的な抗体は、ジスルフィド結合により相互接続している少なくとも2本の重（H）鎖及び2本の軽（L）鎖を含む。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書ではVHと略される）及び重鎖定常領域からなる。重鎖定常領域は、3つのドメイン、CH1、CH2、及びCH3からなる。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書ではVLと略される）及び軽鎖定常領域からなる。軽鎖定常領域は、1つのドメイン、CLからなる。VH及びVL領域は、フレームワーク領域（FW）と名付けられたより保存された領域が散在している、相補性決定領域（CDR）と名付けられた超可変性の領域にさらに細分化され得る。各VH及びVLは、アミノ末端からカルボキシ末端へと次の順序：FW1、CDR1、FW2、CDR2、FW3、CDR3、FW4で配置された3つのCDR及び4つのFWからなる。重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合性ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）及び古典的補体系の第1の成分（C1q）を含む、宿主組織または因子への免疫グロブリンの結合を媒介し得る。例示的な抗体には、定型抗体、scFv、及びそれらの組合せが含まれ、その場合、例えば、scFvは、（例えば、ペプチド結合により、または化学的リンカーにより）定型抗体の重鎖及び／または軽鎖のいずれかのNまたはC末端に共有結合で連結しているか、または定型抗体の重鎖及び／または軽鎖に挿入されている。

10

20

30

40

50

【0069】

用語「抗体」及び「免疫グロブリン」は、インタクトなポリクローナル抗体、インタクトなモノクローナル抗体、抗体断片（Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片など）、一本鎖Fv（scFv）誘導体及び突然変異体、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、ならびにその抗体が所望の結合活性を示す限り、抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子を含む。抗体は、それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ、及びミューと称されるそれらの重鎖定常ドメインのアイデンティティに基づき、免疫グロブリンの5つの主なクラス：IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgM、またはそのサブクラス（アイソタイプ）（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2）のいずれかであり得る。異なるクラスの免疫グロブリンは、異なる周知のサブユニット構造及び三次元立体配置を有する。抗体は、そのままであってよい、または毒素、放射性同位体などの他の分子にコンジュゲートしてよい。用語「IgG」は、認識されている免疫グロブリンガンマ遺伝子により実質的にコードされる抗体のクラスに属するポリペプチドを指す。ヒトでは、このクラスは、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4を含む。マウスでは、このクラスは、IgG1、IgG2a、IgG2b、及びIgG3を含む。

10

【0070】

用語「ALK7抗体」、「ALK7に結合する抗体」、または「抗ALK7抗体」は、その抗体が、それぞれALK7を標的とする際に治療薬または診断試薬として有用であるような十分な親和性でALK7に結合することができる抗体を指す。

20

【0071】

ALK7タンパク質の文脈で使用する場合の「特異的に結合する」では、これは一般に、結合性タンパク質が無関係対照タンパク質に結合するよりも高い親和性で、ALK7（例えば、ヒトALK7、好ましくはALK7の細胞外ドメイン）に結合する抗体などの結合性タンパク質の能力を意味する。一部の実施形態では、対照タンパク質は、ニワトリ卵白リゾチームである。好ましくは、結合性タンパク質は、対照タンパク質での親和性よりも少なくとも、100、500、または1000倍高い親和性で、ALK7に結合する。好ましくは、結合性タンパク質は、当技術分野で公知の結合アッセイを使用して測定した場合に、ヒトALK7で $\leq 1 \times 10^{-7}$ Mまたは $\leq 1 \times 10^{-8}$ の結合親和性を有する。一部の実施形態では、ラジオイムノアッセイ（RIA）またはBIACORE（登録商標）を使用して（例えば、分析物としてALK7及びリガンドとしてALK7結合性タンパク質を、またはその逆でそれらを使用して）、結合親和性を測定する。

30

【0072】

一部の実施形態では、無関係非ALK7タンパク質へのALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体）の結合規模は、例えば、ラジオイムノアッセイ（RIA）、BIACORE（登録商標）（例えば、分析物として組換えALK7及びリガンドとしてALK7結合性タンパク質を、またはその逆でそれらを使用して）、結合平衡除外アッセイ（kinetic exclusion assay）（KINEXA（登録商標））、または当技術分野で公知の他の結合アッセイにより測定した場合に、ALK7へのALK7結合性タンパク質の結合の約10%未満である。特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ pM}$ 、 $\leq 1 \text{ pM}$ 、または $\leq 0.1 \text{ pM}$ の解離定数（K_D）を有する全長抗体またはALK7結合性抗体断片である。

40

【0073】

用語「抗原結合性抗体断片」（例えば、「ALK7結合性抗体断片」）は、インタクトな抗体の抗原結合性可変領域（例えば、CDR3）の全部または一部を含有する断片を指す。抗体の抗原結合機能は、全長抗体の断片により行われ得ることが公知である。抗体断片の例には、これらだけに限定されないが、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片、線状抗体、一本鎖抗体、及び1つまたは複数の抗体断片から形成される多重特異性抗

50

体が含まれる。一部の実施形態では、本開示は、F a b断片、F a b'断片、F (a b')₂断片、F v断片、ダイアボディ、または一本鎖抗体分子であるA L K 7結合性抗体断片を提供する。

【0074】

F c領域は、第1の定常領域免疫グロブリンドメインを除く抗体の定常領域を含むポリペプチドを含む。したがって、F cは、I g A、I g D、及びI g Gの最後の2つの定常領域免疫グロブリンドメイン、ならびにI g E及びI g Mの最後の3つの定常領域免疫グロブリンドメイン、ならびにこれらのドメインの柔軟なヒンジN末端を指す。I g A及びI g Mでは、F cは、J鎖を含み得る。I g Gでは、F cは、免疫グロブリンドメインC γ 2及びC γ 3ならびにC γ 1及びC γ 2の間のヒンジを含む。F c領域の境界は様々であり得るが、ヒトI g G重鎖F c領域は通常、残基C 226またはP 230からそのカルボキシル末端までを含むと定義され、その際、ナンバリングは、Kabat (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, NIH, Bethesda, Md. (1991))に記載されているとおりのE Uインデックスによる。F cは、単離されたこの領域、または全抗体、抗体断片、もしくはF c融合タンパク質の文脈におけるこの領域を指し得る。これらだけに限定されないが、E Uインデックスによりナンバリングした場合に、270、272、312、315、356、及び358位を含むいくつかの異なるF c位置で、多型性が観察されており、したがって、従来技術で示されている1つまたは複数の配列の間で、僅かな差異が存在し得る。

【0075】

「モノクローナル抗体」は、単一の抗原決定基またはエピトープの高度に特異的な認識及び結合に関与する均一な抗体集団を指す。これは、典型的に種々の抗原決定基を指向する種々の抗体を含むポリクローナル抗体と対照的である。用語「モノクローナル抗体」は、インタクトで全長でもあるモノクローナル抗体、さらには抗体断片(F a b、F a b'、F (a b')₂、及びF vなど)、一本鎖(s c F v)突然変異体、及び抗体部分を含む融合タンパク質)、及び抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子を含む。モノクローナル抗体は、これらだけに限定されないが、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発現、及びトランスジェニック動物による方法を含む任意の多くの方法で作製することができる。

【0076】

用語「キメラ抗体」は、免疫グロブリン分子のアミノ酸配列が2種以上の種に由来する抗体を指す。典型的には、軽鎖及び重鎖の両方の可変領域は、所望の抗原結合特異性、親和性、及び／または能力を有する哺乳類(例えば、マウス、ラット、ウサギなど)の1種に由来する抗体の可変領域に対応する一方で、定常領域は、別の種(通常はヒト)に由来する抗体中の配列に相同して、その種での免疫応答の誘発を回避する。

【0077】

用語「ヒト化抗体」は、より少ない、好ましくは、最小限の非ヒト(例えば、マウス)配列を含有するように操作されている非ヒト(例えば、マウス)免疫グロブリンに由来する抗体を指す。典型的には、ヒト化抗体は、C D Rからの残基が、所望の抗原結合特異性、親和性、及び／または能力を有する非ヒト種(例えば、マウス、ラット、ウサギ、またはハムスター)のC D Rからの残基に置き換えられているヒト免疫グロブリンである(Jones, Nature 321:522-525 (1986); Riechmann, Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen, Science 239:1534-1536 (1988))。一部の事例では、ヒト免疫グロブリンのF vフレームワーク領域(F W)残基が、所望の抗原結合特異性、親和性、及び／または能力を有する非ヒト種からの抗体中の対応する残基で置き換えられている。ヒト化抗体は、抗体特異性、親和性、及び／または能力を精密化する、及び最適化するために、F vフレームワーク領域においてか、及び／または置き換えられた非ヒト残基内かのいずれかでの追加の残基の置換によりさらに修飾されてよい。一般に、ヒト化抗体は、非ヒト免疫グロ

ブリンに対応するCDR領域のすべて、または実質的にすべてを含有する少なくとも1つ、及び典型的には2つまたは3つの可変ドメインを実質的にすべて含む一方で、FR領域のすべて、または実質的にすべては、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域またはドメイン(Fc)の少なくとも一部、典型的には、ヒト免疫グロブリンのものを含んでよい。ヒト化抗体を生成するために使用される方法の例は、米国特許第5,225,539号及び同第5,639,641号に記載されている。

【0078】

用語「ヒト抗体」は、ヒトにより産生される抗体、または当技術分野で公知の任意の技術を使用して作製される、ヒトにより産生される抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体を指す。用語「ヒト抗体」は、インタクトな(全長)抗体、その断片、及び／またはマウス軽鎖及びヒト重鎖ポリペプチドを含む抗体などの、少なくとも1つのヒト重鎖及び／または軽鎖ポリペプチドを含む抗体を含む。

【0079】

「アンタゴニスト」、「遮断」、または「中和」結合性タンパク質は、ALK7などの、それが結合する抗原の活性を阻害する、または低下させるものである。一部の実施形態では、アンタゴニストALK7結合性タンパク質は、ALK7、ならびにActRII受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)ならびにGDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及び／またはNodalの多量体化を減少させる、または阻害する。特定の実施形態では、アンタゴニストALK7結合性タンパク質は、ALK7の活性を実質的に、または完全に阻害する。一部の実施形態では、ALK7活性を10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%、または100%低下させる。特定の実施形態では、アンタゴニストALK7結合性タンパク質は、抗ALK7抗体、例えば、全長抗体またはALK7結合性抗体断片である。さらなる実施形態では、アンタゴニスト抗ALK7抗体は、ALK7の活性を少なくとも10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%、またはなお100%阻害する、または低下させる。

【0080】

「結合親和性」は一般に、分子(例えば、抗体)の単一の結合部位と、その結合パートナー(例えば、抗原)との間の非共有結合性相互作用の合計の強度を指す。別段に示さない限り、「結合親和性」は、結合対のメンバー(例えば、抗体及び抗原)の間の1:1相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。そのパートナーYについての分子Xの親和性は一般に、解離定数(K_D)により表され得る。親和性は、本明細書に記載の方法を含む、当技術分野で公知の一般の方法により測定することができ、本開示の目的のために使用することができる。

【0081】

「効力」は、所与の強度の効果を生成するために必要な化合物の量で表現される、化合物の薬理活性の尺度である。これは、規定の生物学的作用を達成するために必要な化合物の量を指し；必要な用量が少ないほど、薬物の効力は高い。効力は通常、別段に述べない限り、IC₅₀値としてnMで表される。IC₅₀は、ALK7結合性タンパク質(例えば、抗ALK7抗体)の半抑制濃度である。機能性アッセイでは、IC₅₀は、生物学的応答をその最大の50%減少させる濃度である。リガンド受容体結合試験では、IC₅₀は、リガンド-受容体結合を、最大特異的結合レベルの50%減少させる濃度である。IC₅₀は、当技術分野で公知の任意の数の手段により計算することができる。基準抗ALK7抗体または他のALK7結合性タンパク質と比較した場合の、本明細書において提供する抗体または他の結合性タンパク質での効力の改善の倍数は、少なくとも2倍、4倍、6倍、8倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、110倍、120倍、130倍、140倍、150倍、160倍、170倍、または少なくとも180倍であり得る。

【0082】

「抗体依存性細胞媒介細胞傷害性」または「ADCC」は、特定の細胞傷害性細胞（例えば、ナチュラルキラー（NK）細胞、好中球、及びマクロファージ）の上に存在するFc受容体（FcR）に結合した分泌Igが、これらの細胞傷害性エフェクター細胞が抗原担持標的細胞に特異的に結合し、続いて、細胞毒素でその標的細胞を死滅させることを可能にする細胞傷害性の形態を指す。標的細胞の表面を指向する特異的な高親和性IgG抗体は、細胞傷害性細胞を「武装させ（arm）」、そのような死滅のためには絶対に必要である。標的細胞の溶解は、細胞外であり、直接的な細胞－対－細胞接触を必要とし、補体を必要としない。抗体に加えて、ALK7担持標的細胞に特異的に結合する能力を有するFc領域を含む他のタンパク質、具体的にはFc融合タンパク質が、細胞媒介性細胞傷害性を行うことができると考えられる。簡略化のために、Fc融合タンパク質の活性から生じる細胞媒介性細胞傷害性は、本発明では、ADCC活性とも称される。

10

【0083】

「単離」されているALK7結合性タンパク質（例えば、そのALK7結合性断片、バリエーション、及び誘導体を含むALK7抗体）、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、天然には見いだされない形態であるタンパク質（例えば、抗体）、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物である。単離タンパク質、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞または組成物には、天然にはもはや見いだされ得ない形態である程に、精製されているものが含まれる。一部の実施形態では、単離されているタンパク質、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、実質的に純粋である。単離タンパク質及び単離核酸は、それらが天然では随伴する物質、例えば、それらの天然環境、またはそのような調製が*in vitro*または*in vivo*で実行される組換えDNA技術による場合には、それらが調製された環境（例えば、細胞培養物）で見いだされるような他のポリペプチドまたは核酸を含有しないか、または実質的に含有しない。タンパク質及び核酸は、希釈剤またはアジュバントと共に製剤化することができ、さらに実用的な目的では、単離することができ、例えば、タンパク質を通常は、イムノアッセイで使用するためにマイクロタイタープレートをコーティングするために使用する場合にはゼラチンまたは他の担体と混合するか、または診断または治療で使用するときには薬学的に許容される担体または希釈剤と混合する。

20

【0084】

用語「対象」、「個体」、「動物」、「患者」、及び「哺乳類」は、診断、予後、または治療が望ましい任意の対象、特に、哺乳類対象を指す。哺乳類対象には、これらだけに限定されないが、特定の処置の受容者となるであろうヒト、非ヒト霊長類、家畜、牧場動物、げっ歯類などが含まれる。

30

【0085】

用語「医薬組成物」は、活性成分の生物学的活性が有効であることを可能にするような形態であり、組成物が投与されるであろう対象に対して許容できないほど毒性である濃度で追加の成分を含有しない調製物を指す。そのような組成物は、無菌であり得る。

【0086】

ポリペプチド、例えば、本明細書に開示のとおり、抗体を含む抗原結合性タンパク質の「有効量」は、具体的に述べられている目的を実行するために十分な量である。「有効量」は、経験的に、かつルーチン的な手法で、述べられている目的に関係して決定することができる。用語「治療有効量」は、対象（例えば、ヒトなどの哺乳類）における疾患または状態を「処置する」ために有効なポリペプチド、例えば、抗体を含む抗原結合性タンパク質、または他の薬物の量を指し、疾患または状態を有する対象に多少の改善または利益をもたらす。したがって、「治療上有効な」量は、ALK7媒介性疾患または状態の少なくとも1つの臨床症状の多少の緩和、軽減、及び／または減少をもたらす量である。本開示の方法により治療することができる疾患または状態と関連する臨床症状は周知である。さらに、多少の利益が対象にもたらされる限り、治療効果は、完全または治癒的である必要はない。一部の実施形態では、用語「治療上有効」は、それを必要とする対象においてALK7活性を低下させることができる治療薬の量を指す。投与される実際の量ならびに

40

50

投与速度及び時間経過は、処置されるものの性質及び重症度に依存するであろう。処置の処方、例えば、投薬量の決定などは、総合診療医及び他の医師の責任の範囲内である。抗体及びその抗原結合性断片の適切な用量は一般に公知である；Ledermann et al., Int. J. Cancer 47:659-664 (1991)；Bagshaw et al., Ant. Immun. and Radiopharm. 4:915-922 (1991) を参照されたい。

【0087】

ALK7 媒介性疾患または状態を有する対象において特定の結果を達成するために「十分な量」または「そのために十分な量」は、任意選択で治療効果である所望の効果を生成するために（すなわち、治療有効量の投与により）有効である治療薬（例えば、本明細書に開示のとおり、抗体を含む抗原結合性タンパク質）の量を指す。一部の実施形態では、そのような特定の結果は、それを必要とする対象におけるALK7 活性の低下である。

【0088】

用語「標識」は、「標識」部分を生成するように抗ALK7 抗体などの部分に直接的または間接的にコンジュゲートされる検出可能な化合物または組成物を指す。標識は、単独で検出可能であり得るか（例えば、放射性同位体標識または蛍光標識）、または酵素標識の場合には、検出可能である基質化合物または組成物の化学変成を触媒し得る。

【0089】

「処置すること」、または「処置」、「処置する」または「寛解させること」及び「寛解させる」などの用語は、（a）診断された病的状態または障害を治療させる、減速させる、その症状を軽減する、及び／またはその進行を停止させる治療手段、ならびに（b）標的疾患または状態を予防する、及び／またはその発生を遅延させる予防または防止手段の両方を指す。したがって、処置を必要とする対象には、疾患または状態をすでに有するもの；疾患または状態を発症するリスクを有するもの；及び疾患または状態を予防すべきものが含まれる。特定の実施形態では、対象が、例えば、疾患または状態と関連する徴候の完全な、部分的な、または一過性の寛解または消失を示すならば、対象は、本明細書において提供する方法により成功裏に「処置される」。一部の実施形態では、本開示は、肥満（例えば、腹部肥満）；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；脂質障害、例えば、低HDL値、高LDL値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症（例えば、肝臓炎症及び／または脂肪組織の炎症）、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（IGT）；インスリン過剰血症；高コレステロール（例えば、高LDL値及び高コレステロール血症）；心臓血管疾患、例えば、冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、アテローム硬化症；動脈硬化症、及び高血圧；X症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患（例えば、腎障害）；膵臓炎；多嚢胞性卵巣症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；及びがん（例えば、骨髄腫（多発性骨髄腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫）、または卵巣（例えば、上皮性卵巣）、乳房、結腸、子宮内膜、肝臓、腎臓、膵臓、胃、子宮、または結腸癌）；ならびに上記疾患もしくは状態のうちの1種もしくは複数と、または過剰体重（例えば、BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ）と、または多すぎる体脂肪と関連する他の障害／状態から選択される疾患、障害または状態を処置するための方法を提供する。

【0090】

本明細書で使用する場合、「と組み合わせる」または「併用療法」は、追加の治療薬（例えば、第2、第3、第4など）が身体でなお有効であるような投与の任意の形態を指す（例えば、複数の化合物が、対象において同期で有効であり、それには、それらの化合物の相乗効果が含まれ得る）。有効性は、血液、血清、または血漿中の薬剤の測定可能な濃度と相関しないこともある。例えば、異なる治療用化合物を、同じ製剤中で、または別々の製剤中で、付随して、または連続して、及び異なるスケジュールで投与することができる。したがって、そのような処置を与えられる対象は、異なる治療の組合せ効果から利益を

10

20

30

40

50

得ることができる。本明細書において提供する1種または複数のALK7結合性タンパク質は、1種または複数の他の追加の薬剤及び／または支持療法と同時に、その前に、またはその後に投与することができる。一般に、各治療薬は、特定の薬剤のために決定された用量で、及び／または時間スケジュールで投与される。レジメンで使用するための特定の組合せは、本開示のアンタゴニストと療法との適合性及び／または所望の結果を考慮する。

【0091】

本開示の方法及び技術を一般に、公知の従来の方法により、かつ別段に示さない限り本開示を通じて引用及び検討される様々な一般的及びより具体的な参照文献に記載されているとおりに行う。例えば、すべて参照により本明細書に組み込まれる Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (2001) 及び Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992)、及び Harlow and Lane Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1990) を参照されたい。

【0092】

用語「がん」、「腫瘍」、「癌性」、及び「悪性」は、典型的には未制御の細胞増殖により特徴づけられる、哺乳類における生理学的状態を指すか、またはそれを説明する。がんの例には、これらだけに限定されないが、腺癌、リンパ腫、芽細胞腫、黒色腫、肉腫、及び白血病を含む癌腫が含まれる。そのようながんのより特定の例には、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胃腸癌、ホジキン及び非ホジキンリンパ腫、膵臓癌、神経膠芽細胞腫、膠腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、例えば、肝癌及び肝細胞癌、膀胱癌、乳癌（ホルモン媒介性乳癌を含む、例えば、Innes et al., Br. J. Cancer 94: 1057-1065 (2006) を参照されたい）、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、骨髄腫（多発性骨髄腫など）、唾液腺癌、腎臓癌、例えば、腎細胞癌及びウィルムス腫瘍、基底細胞癌、黒色腫、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、睾丸癌、食道癌、様々な種類の頭頸部癌及び粘液由来の癌、例えば、粘液性卵巣癌、胆管癌（肝臓）及び腎臓乳頭状癌が含まれる。特定の一実施形態では、がんは、乳房、子宮内膜、または子宮癌である。別の実施形態では、がんは、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、及び髄外骨髄腫）、または子宮内膜、胃、肝臓、結腸、腎臓もしくは膵臓の癌である。

【0093】

用語「ポリヌクレオチド」及び「核酸」は、互換的に使用され、単数の核酸、さらには、複数の核酸を含むことが意図されており、単離核酸分子またはコンストラクト、例えば、メッセンジャーRNA (mRNA)、相補的DNA (cDNA)、またはプラスミドDNA (pDNA) を指す。特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、通常のホスホジエステル結合または通常ではない結合（例えば、ペプチド核酸 (PNA) において見出されるようなアミド結合）を含む。用語「核酸」は、ポリヌクレオチド中に存在する任意の1つまたは複数の核酸セグメント、例えば、DNA、cDNA、またはRNA断片を指す。核酸またはポリヌクレオチドに適用される場合、用語「単離（された）」は、その天然環境から除去されている核酸分子、DNAまたはRNAを指し、例えば、ベクター中に含有される抗原結合性タンパク質をコードする組換えポリヌクレオチドが、本開示の目的のために単離されると考えられる。単離ポリヌクレオチドのさらなる例には、異種の宿主細胞中で維持されるか、または溶液中の他のポリヌクレオチドから（部分的にまたは実質的に）精製される組換えポリヌクレオチドが含まれる。単離RNA分子には、本開示のポリヌクレオチドの *in vivo* または *in vitro* RNA転写物が含まれる。本開示による単離ポリヌクレオチドまたは核酸にはさらに、合成で生成されたそのような分子が含まれる。加えて、ポリヌクレオチドまたは核酸は、プロモーター、エンハンサー、リボソー

10

20

30

40

50

ム結合部位、または転写終結シグナルなどの調節エレメントを含むことができる。

【0094】

用語「ベクター」は、宿主細胞において1つまたは複数の目的の遺伝子（複数可）または配列（複数可）を送達する、及び一部の実施形態では発現することができるコンストラクトを意味する。ベクターの例には、これらだけに限定されないが、ウイルスベクター、裸のDNAまたはRNA発現ベクター、プラスミド、コスミドまたはファージベクター、カチオン縮合剤と会合したDNAまたはRNA発現ベクター、リボソーム中に封入されたDNAまたはRNA発現ベクター、及びある種の真核細胞、例えば、プロデューサー細胞が含まれる。

【0095】

用語「宿主細胞」は、組換え核酸を含むか、または含むことができる細胞または細胞の集団を指す。宿主細胞は、原核（例えば、*E. coli*）、または真核であってよい。宿主細胞は、酵母、例えば、*Saccharomyces cerevisiae*、*Pichia pastoris*、または*Schizosaccharomyces pombe*を含む真菌細胞であってよい。宿主細胞はまた、様々な動物細胞のいずれか、例えば、昆虫細胞（例えば、Sf-9）または哺乳類細胞（例えば、HEK293F、CHO、COS-7、NIH-3T3、NS0、PER.C6（登録商標）、及びハイブリドーマ）であってよい。さらなる実施形態では、宿主細胞は、CHO-K、CHO-0 CHO-Lec10、CHO-Lec13、CHO-Lec1、CHO Pro-5、及びCHO dhfr-からなる群から選択されるCHO細胞である。特定の実施形態では、宿主細胞は、ハイブリドーマである。

【0096】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」は、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すために、本明細書において互換的に使用される。ポリマーは、直鎖または分枝であってよく、修飾されたアミノ酸を含んでよく、非アミノ酸により中断されていてもよい。この用語はまた、天然に、または介入；例えば、ジスルフィド結合の形成、グリコシル化、脂質付加、アセチル化、リン酸化、または任意の他の操作もしくは修飾、例えば、標識成分とのコンジュゲーションにより修飾されているアミノ酸ポリマーを含む。例えば、アミノ酸の1つまたは複数の類似体（例えば、非天然アミノ酸などを含む）、さらに当技術分野で公知の他の修飾を含有するポリペプチドもこの定義内に含まれる。一部の実施形態では、提供するALK7結合性タンパク質は抗体に基づくので、ALK7結合性タンパク質は、一本鎖または会合した鎖として生じ得ることは理解される。

【0097】

「組換え」ポリペプチド、タンパク質または抗体は、組換えDNA技術により生成されるポリペプチド、タンパク質または抗体を指す。任意の適切な技術により分離されている、分画されている、または部分的に、もしくは実質的に精製されている天然または組換えポリペプチドと同様に、宿主細胞で発現される、組換えで生成されたポリペプチド、タンパク質及び抗体は、本開示の目的のために単離されると考えられる。

【0098】

ポリペプチドの断片、バリエント、または誘導体、及びそれらの任意の組合せも本開示に含まれる。ポリペプチド及びタンパク質について言及する場合の用語「断片」には、基準ポリペプチドまたはタンパク質の特性の少なくとも一部を維持している任意のポリペプチドまたはタンパク質が含まれる。ポリペプチドの断片には、タンパク質分解断片、さらには欠失断片が含まれる。

【0099】

用語「バリエント」は、少なくとも1つのアミノ酸修飾により、親抗体またはポリペプチド配列の配列とは異なる抗体またはポリペプチド配列を指す。抗体またはポリペプチドのバリエントには、断片、及びアミノ酸置換、欠失、または挿入によるアミノ酸配列の変更を含む抗体またはポリペプチドも含まれる。バリエントは、天然に、または非天然に存在し得る。非天然に存在するバリエントは、当技術分野で公知の変異誘発技術を使用して生

10

20

30

40

50

成することができる。バリエーションポリペプチドは、保存的または非保存的アミノ酸置換、欠失または付加を含み得る。

【0100】

抗体またはポリペプチドに適用される場合の用語「誘導体」は、天然の抗体またはポリペプチドでは見いだされない追加の特徴を示すように変更されている抗体またはポリペプチドを指す。「誘導体」抗体の例は、第2のポリペプチドまたは別の分子（例えば、PEGなどのポリマー、クロモフォア、またはフルオロフォア）または原子（例えば、放射性同位体）との融合体またはコンジュゲートである。

【0101】

用語「アミノ酸置換」は、親配列に存在するアミノ酸残基を別のアミノ酸残基に置き換えることを指す。アミノ酸は、例えば、化学的ペプチド合成により、または既知の組換え法を介して、親配列において置換され得る。したがって、「X位での置換」または「X位での置換」という言及は、代替のアミノ酸残基での、X位に存在するアミノ酸残基の置換を指す。一部の実施形態では、置換パターンは、スキーマA X Yにより説明され得、ここで、Aは、X位に天然に存在するアミノ酸残基に対応する1文字コードであり、Yは、置換するアミノ酸残基である。他の実施形態では、置換パターンは、スキーマX Yにより説明され得、ここで、Yは、X位に天然に存在するアミノ酸残基を置換するアミノ酸残基に対応する1文字コードである。

【0102】

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、同様の側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられているものである。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、塩基性側鎖（例えば、Lys、Arg、His）、酸性側鎖（例えば、Asp、Glu）、非荷電極性側鎖（例えば、Gly、Asp、Gln、Ser、Thr、Tyr、Cys）、非極性側鎖（例えば、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、Trp）、ベータ分枝側鎖（例えば、Thr、Val、Ile）及び芳香族側鎖（例えば、Tyr、Phe、Trp、His）を含むと、以前に定義されている。したがって、ポリペプチド中のアミノ酸残基が同じ側鎖ファミリーからの別のアミノ酸残基で置き換えられている場合、置換は、保存的であると考えられる。別の実施形態では、アミノ酸残基の列は、側鎖ファミリーメンバーの順序及び／または組成が異なる構造的に同様の列で保存的に置き換えられ得る。

【0103】

非保存的置換には、（a）電気陽性側鎖（例えば、Arg、His、またはLys）を有する残基が、電気陰性残基（例えば、GluまたはAsp）で、またはそれにより置換されている、（b）親水性残基（例えば、SerまたはThr）が、疎水性残基（例えば、Ala、Leu、Ile、Phe、またはVal）で、またはそれにより置換されている、（c）CysまたはProが、任意の他の残基で、またはそれにより置換されている、または（d）嵩高な疎水性または芳香族側鎖（例えば、Val、His、Ile、またはTrp）を有する残基が、より小さな側鎖を有するもの（例えば、AlaまたはSer）または側鎖を有さないもの（例えば、Gly）で、またはそれにより置換されている非保存的置換が含まれる。

【0104】

他の置換を、容易に同定することができる。例えば、アミノ酸アラニンでは、置換は、D-Ala、Gly、ベータ-Ala、L-Cys及びD-Cysのいずれか1つから採用することができる。リシンでは、置き換えは、D-Lys、Arg、D-Arg、hom o-Arg、Met、D-Met、オルニチン、またはD-オルニチンのいずれか1つであってよい。一般に、単離ポリペプチドの特性の変化を誘導すると予測され得る機能的に重要な領域での置換は、（a）極性残基（例えば、SerまたはThr）が、疎水性残基（例えば、Leu、Ile、Phe、またはAla）で（またはそれにより）置換されている；（b）Cys残基が、任意の他の残基で（またはそれにより）置換されている；（c）電気陽性側鎖を有する残基（例えば、Lys、Arg、またはHis）が、電気陰性

10

20

30

40

50

側鎖を有する残基（例えば、G l uまたはA s p）で（またはそれにより）置換されている；または（d）嵩高な側鎖を有する残基（例えば、P h e）がそのような側鎖を有さないもの（例えば、G l y）で（またはそれにより）置換されている置換である。上述の非保存的置換のうちの1つがタンパク質の機能特性を変更し得る可能性は、タンパク質の機能的に重要な領域に関する置換の位置にも相関している：したがって、一部の非保存的置換は、生物学的特性に対してほとんど作用を有し得ないか、または作用を有し得ない。

【0105】

用語「アミノ酸挿入」は、親配列に存在する2個のアミノ酸残基の間に新たなアミノ酸残基を導入することを指す。アミノ酸残基は、例えば、化学的ペプチド合成により、または当技術分野で公知の組換え法を介して、親配列に挿入することができる。したがって、語句「X位とY位との間への挿入」または「K a b a t位でX位とY位との間への挿入」（ここで、X及びYは、アミノ酸残基位に対応する（例えば、239位と240位との間へのシステインアミノ酸残基挿入）は、X位とY位との間へのアミノ酸残基の挿入、及び同じく、X位及びY位のアミノ酸残基をコードするコドンの間への、アミノ酸残基をコードするコドンの核酸配列での挿入を指す。

【0106】

2つのポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列の間での用語「配列同一性パーセント」または「同一性パーセント」は、2つの配列の最適なアラインメントのために導入されなければならない付加または欠失（すなわち、ギャップ）を考慮しつつ、比較ウィンドウにわたってそれらの配列が共有する、同一でマッチする位置の数を指す。マッチする位置は、同一のヌクレオチドまたはアミノ酸が標的及び基準配列の両方に存在する任意の位置である。標的配列で示されるギャップはカウントされない。それというのも、ギャップはヌクレオチドまたはアミノ酸ではないためである。同様に、基準配列で示されるギャップもカウントされない。それというのも、標的配列ヌクレオチドまたはアミノ酸はカウントされ、基準配列からのヌクレオチドまたはアミノ酸はカウントされないためである。配列同一性のパーセンテージは、同一のアミノ酸残基または核酸塩基が両方の配列で生じている位置の数を決定して、マッチする位置の数を得、マッチした位置の数を比較ウィンドウ内の位置の合計数で割り、結果に100を掛けて配列同一性のパーセンテージを得ることにより計算される。2つの配列の間での配列の比較及び配列同一性パーセントの決定は、容易に入手可能なソフトウェアプログラムを使用して達成することができる。適切なソフトウェアプログラムは、様々な供給源から、かつタンパク質及びヌクレオチド配列の両方のアラインメントについて入手可能である。配列同一性パーセントを決定するために適したプログラムの1つは、米国政府の国立バイオテクノロジー情報センター（N a t i o n a l C e n t e r f o r B i o t e c h n o l o g y I n f o r m a t i o n）B L A S Tウェブサイト（b l a s t . n c b i . n l m . n i h . g o v）から入手可能なプログラムのB L A S Tスーツの一部であるb l 2 s e qである。B l 2 s e qは、B L A S T NまたはB L A S T Pアルゴリズムのいずれかを使用して2つの配列間の比較を実行する。B L A S T Nは、核酸配列を比較するために使用される一方、B L A S T Pは、アミノ酸配列を比較するために使用される。他の適切なプログラムは、例えば、バイオインフォマティクスプログラムのE M B O S Sスーツの一部であるN e e d l e、S t r e t c h e r、W a t e r、またはM a t c h e rであり、さらに欧州バイオインフォマティクス研究所（E u r o p e a n B i o i n f o r m a t i c s I n s t i t u t e）（E B I）、www . e b i . a c . u k / T o o l s / p s aから入手可能である。

【0107】

C D RまたはC D Rのセットを持つ構造は一般に、抗体重鎖もしくは軽鎖配列またはその大部分からなり、その際、C D RまたはC D Rのセットは、再編成免疫グロブリン遺伝子によりコードされる天然に存在するV H及びV L抗体可変ドメインのC D RまたはC D Rのセットに対応する位置に位置している。免疫グロブリン可変ドメイン及びそれらのC D Rの構造及び位置は、プログラムを使用して当業者により容易に決定され得、公知の可変ドメイン残基ナンバリングシステム、例えば、C h o t h i a、C h o t h i a +、及び

10

20

30

40

50

Kabatは、その全体で参照により本明細書に組み込まれるKabat (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th Edition, U. S. DHHS, 1987、ならびにインターネットで入手可能なツール (例えば、bioinf.org.uk/abysis/sequence_input/key_annotation/key_annotation.html; 及び immuno.bme.nwu.edu で)) を参照することによりルーチンの決定され得る。

【0108】

CDRは、他のスキフォールド、例えば、フィブロネクチン、シトクロムB、アルブミン (例えば、ALBUdAb (Domantis/GSK) 及びALB-Kunitz (Dyax))、3または6つのアミノ酸からなる非構造化反復配列 (unstructured repeat sequences) (例えば、PASylation (登録商標) 技術及びXTEN (登録商標) 技術)、及びエラスチン様反復ドメインを含有する配列 (例えば、その全体で参照により本明細書に組み込まれる米国仮特許出願第61/442,106号を参照されたい) により担持されてもよい。

【0109】

実質的に本明細書において提示するとおりのCDRアミノ酸配列は、ヒト可変ドメインまたはその大部分においてCDRとして担持されていてよい。実質的に本明細書において提示するとおりのHCDR3配列は、本開示の実施形態を表し、これらはそれぞれ、ヒト重鎖可変ドメインまたはその大部分においてHCDR3として担持されていてよい。

【0110】

本開示で使用される可変ドメインは、任意の生殖細胞系または再編成ヒト可変ドメインから得ることができるか、または既知のヒト可変ドメインのコンセンサス配列に基づく合成可変ドメインであってよい。CDR配列 (例えば、CDR3) は、組換えDNA技術を使用して、CDR (例えば、CDR3) を欠いている可変ドメインのレパートリーに導入することができる。

【0111】

例えば、Marks et al. (その全体で参照により本明細書に組み込まれるBio/Technology 10:779-783 (1992)) は、抗体可変ドメインのレパートリーを生成する方法を提供しており、この際、可変ドメイン領域の5'末端を指向するか、またはそれに隣接するコンセンサスプライマーを、ヒトVH遺伝子の第3のフレームワーク領域へのコンセンサスプライマーと併せて使用して、CDR3を欠いたVH可変ドメインのレパートリーを得る。Marks et al. はさらに、このレパートリーを特定の抗体のCDR3と組み合わせることができる方法を記載している。類似の技術を使用して、本開示のCDR3由来配列を、CDR3を欠いたVHまたはVLドメインのレパートリーとシャッフルし、シャッフルされた完全なVHまたはVLドメインを、同族のVLまたはVHドメインと組み合わせ、抗原結合性タンパク質を得ることができる。次いで、そのレパートリーを適切な宿主系、例えば、国際出願公開WO92/01047またはKay et al., (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, San Diego: Academic Pressを含むその後の大量の文献のいずれかのファージディスプレイシステムでディスプレイすることができるので、適切な抗原結合性タンパク質を選択することができる。レパートリーは、104の個々のメンバー以上、例えば、106~108、または1010メンバーの任意のものからなってよい。他の適切な宿主系には、酵母ディスプレイ、細菌ディスプレイ、T7ディスプレイ、及びリボソームディスプレイが含まれる。リボソームディスプレイの概説については、それぞれその全体で参照により本明細書に組み込まれるLowe et al., Curr. Pharm. Biotech. 517-527 (2004) 及び国際出願公開WO92/01047を参照されたい。類似のシャッフルリングまたはコンビナトリアル技術は、Stemmer (その全体で参照により本明細書に組み込まれるNature 370:389-391 (19

10

20

30

40

50

94)) によっても開示されており、これは、 β -ラクタマーゼ遺伝子と関連する技術を記載しているが、そのアプローチは、抗体の生成のために使用することができることを観察している。

【0112】

ALK7 結合性タンパク質（例えば、抗ALK7 抗体）は、それがALK7 に結合する場合に、ALK7 への基準分子の結合をある程度遮断する限りにおいて、ALK7 への結合について基準分子と「競合する」と記載される。ALK7 への結合について競合し、したがって、ALK7 への互いの結合に干渉する、それを遮断する、または「交差遮断する」タンパク質の能力は、例えば、競合ELISA アッセイ、表面プラスモン共鳴（SPR；BIACORE（登録商標）、Biosensor、Piscataway、N. J.）を含む当技術分野で公知の任意の標準的な競合結合アッセイにより、または Scatchard et al. (Ann. N. Y. Acad. Sci. 51: 660-672 (1949)) により記載された方法により決定することができる。ALK7 結合性タンパク質は、ALK7 への基準分子の結合を例えば、少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、少なくとも60%、または少なくとも50%競合的に阻害すると記載され得る。一部の実施形態では、ALK7 結合性タンパク質は、ALK7 への基準分子の結合を少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、少なくとも60%、または少なくとも50%競合的に阻害する。他の実施形態では、ALK7 結合性タンパク質は、ALK7 への基準分子の結合を少なくとも90%、少なくとも80%、少なくとも70%、少なくとも60%、または少なくとも50%競合的に阻害する。

【0113】

ALK7 結合性タンパク質

ALK7 に特異的に結合するタンパク質を提供する。一部の実施形態では、アンタゴニストALK-7 結合性タンパク質を提供する。一部の実施形態では、ALK7 結合性タンパク質は抗体である。さらなる実施形態では、抗体は、アンタゴニスト抗ALK7 抗体である。

【0114】

本明細書で使用する場合、用語「ALK7」は、任意の種からのアクチビン受容体様キナーゼ-7 タンパク質のファミリー及び変異誘発または他の修飾によるそのようなALK7 タンパク質に由来するバリエーションを指す。本明細書におけるALK7 との言及は、現在同定されている形態のいずれか1種に対する言及であると理解される。ALK7 ファミリーのメンバーは一般に、システインリッチ領域を含むリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び予測セリン／トレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインからなる膜貫通タンパク質である。ヒトALK7 には、様々な天然に存在するアイソフォームが存在する。正準ヒトALK7 アイソフォーム1 前駆体タンパク質の配列（NCBI RefSeq NP_660302.2）は、次のとおりである：

【化1】

```

1  MTRALCSALR QALLLLIAAAA ELSPGLKVCV LLCDSNFTC QTEGACWASV MLTNGKEQVI
61 KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP TASPNA PKLG PMELAIITV
121 PVCLLSIAAM LTVWACQGRQ CSYRKKKRN VEEPLSECNL VNAGKTLKDL IYDVTASGSG
181 SGLPLLQRT IARTIVLQEI VGKGRFGEVW HGRWCGEDVA VKIFSSRDER SWFREAEIYQ
241 TVMLRHENIL GFIAADNKN GTWTQLWLV EYHEQGS LYD YLNRNIIVTA GMIKLALSIA
301 SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDIKSKN ILVKKCETCAIA DLGLAVKHDS ILNTIDIPQN
361 PKVGT KRYMA PEMLD DTMNV NIFESFKRAD IYSVGLVYWE IARRCSVGGI VEEYQLPYD
421 MVSDFPSIEE MRKVVCQKF RPSIPNQWQS CEALVMGRI MRECYANGA ARLTALRIKK
481 TISQLCVKED CKA (配列番号85)。
```

シグナルペプチドが一本線の下線で示されており、細胞外ドメインが太字で示されている。

【0115】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、TGF-β受容体ファミリーメンバーではない対照タンパク質についてのALK7結合性タンパク質の親和性よりも少なくとも、100、500、または1000倍高い親和性でALK7に結合する。特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に結合し、 $<1\mu\text{M}$ 、 $<100\text{nM}$ 、 $<10\text{nM}$ 、 $<1\text{nM}$ 、 $<0.1\text{nM}$ 、 $<10\text{pM}$ 、 $<1\text{pM}$ 、または $<0.1\text{pM}$ の解離定数(K_D)を有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ヒトALK7について、 $\leq 1\mu\text{M}$ 及び $\geq 0.1\text{pM}$ 、 $\leq 100\mu\text{M}$ 及び $\geq 0.1\text{pM}$ 、または $\leq 100\mu\text{M}$ 及び $\geq 1\text{pM}$ の範囲内の K_D を有する。

【0116】

一部の実施形態では、BIACORE（登録商標）分析を使用して、ALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体）が基準ALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体）によるALK7タンパク質への結合と競合する／それを遮断する能力を決定する。BIACORE（登録商標）機器（例えば、BIACORE（登録商標）3000）を製造者の推奨に従って操作するさらなる一実施形態では、ALK7-Fc融合タンパク質は、前もって付着させた抗nifc IgGにより、CM5 BIACORE（登録商標）チップの上に捕捉されて、ALK7コーティングされた表面を生成する。典型的には、ALK7-Fc（二量体）の200～800の共鳴単位（resonance unit）が、チップにカップリングされるであろう（容易に測定可能なレベルの結合を示すが、使用される試験試薬の濃度により容易に飽和可能な量）。

【0117】

相互に競合する／相互に遮断するそれらの能力について評価される2種のALK7結合性タンパク質（A*及びB*と名付ける）を、適切な緩衝液中で、結合部位について1対1のモル比で混合して、試験混合物を作製する。結合部位に基づき濃度を計算する場合、ALK7結合性タンパク質の分子量は、そのALK7結合性タンパク質の上のALK7結合部位の数で割ったALK7結合性タンパク質の合計分子量であると仮定する。試験混合物中での各ALK7結合性タンパク質（すなわち、A*及びB*）の濃度は、BIACORE（登録商標）チップの上に捕捉されているALK7-Fc分子の上にある、そのALK7結合性タンパク質のための結合部位を容易に飽和させるように十分に高くあるべきである。混合物中のA*及びB*ALK7結合性タンパク質は、（結合ベースで）同じモル濃度であり、その濃度は典型的には、（結合部位ベースで）1.00～1.5マイクロモルであろう。ALK7結合性プロテインA*のみ及びALK7結合性プロテインB*のみを含有する別の溶液も調製する。これらの溶液中のALK7結合性プロテインA*及びALK7結合性プロテインB*は、試験混合物においてと同じ緩衝液中、かつ同じ濃度であるべきである。試験混合物を、ALK7-FcコーティングされたBIACORE（登録商標）チップ上に通過させ、結合の合計量を記録する。次いで、チップを、チップに結合したALK7-Fcを損傷させずに、結合したALK7結合性タンパク質を除去するように処理する。典型的には、これを、30mM HClで60秒間にわたってチップを処理することにより行う。次いで、ALK7結合性プロテインA*のみの溶液をALK7-Fcコーティングされた表面に通過させ、結合量を記録する。チップを再び、チップに結合したALK7-Fcを損傷させずに、結合した抗体を除去するように処理する。次いで、ALK7結合性プロテインB*のみの溶液をALK7-Fcコーティングされた表面に通過させ、結合量を記録する。次に、ALK7結合性プロテインA*及びALK7結合性プロテインB*の混合物の最大理論結合を計算するが、これは、ALK7表面に単独で通過させた場合の各ALK7結合性タンパク質の結合の合計である。混合物の実際に記録された結合が、この理論最大よりも小さければ、その2種のALK7結合性タンパク質は、相互に競合している／相互に遮断している。したがって、一般に、遮断性ALK7結合性タンパク質は、アッセイ中に、及び第2のALK7結合性タンパク質の存在下で、記録される結合が、組合せでの2種のALK7結合性タンパク質の最大理論結合（上記で定義したとおり）の80%～0.1%（例えば、80%～4%）、具体的には最大理論結合の75%～0.1%（例えば、75%～4%）、より具体的には最大理論結合の70%～0.1

10

20

30

40

50

%（例えば、70%～4%）であるように、上記のBIACORE（登録商標）遮断アッセイにおいてALK7に結合するものである。

【0118】

上記のBIACORE（登録商標）アッセイは、抗ALK7抗体などの2種のALK7結合性タンパク質がALK7への結合について相互に競合する／相互に遮断するかどうかを決定するために使用される例示的なアッセイである。稀なケースでは、特定のALK7結合性タンパク質が、CM5 BIACORE（登録商標）チップに抗Fc IgGを介してカップリングしているALK7-Fcに結合しないことがある（ALK7上の関係結合部位がFcへのALK7連結により隠ぺいまたは破壊されているときに、これは起こり得る）。そのようなケースでは、ALK7の標識バージョン、例えば、C末端His標識ALK7を使用して、遮断を決定することができる。この特定の形式では、抗His抗体を、BIACORE（登録商標）チップにカップリングさせ、次いで、His標識ALK7をチップの表面に通過させ、抗His抗体により捕捉するであろう。各チップの再生サイクルの後に、新たなHis標識ALK7が、抗His抗体でコーティングされた表面上に戻し負荷されるであろうことを除いて、交差遮断分析は、基本的に上記のとおり実施されるであろう。さらに、様々な他の公知の標識及び標識結合性タンパク質の組合せを、そのような遮断分析のために使用することができる（例えば、HA標識と抗HA抗体；FLAG標識と抗FLAG抗体；ビオチン標識とストレプトアビジン）。次では概して、ALK7結合性タンパク質がALK7への基準ALK7結合性タンパク質の結合を遮断するか、遮断することができるかどうかを決定するためのELISAアッセイを説明する。

【0119】

一部の実施形態では、ELISAを使用して、ALK7への結合について、基準ALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体またはALK7リガンド）と競合するALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体）の能力を決定する。そのようなアッセイの一般的な原則は、基準ALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体）をELISAプレートのウェル上にコーティングすることである。過剰量の第2の、遮断性である可能性のある試験ALK7結合性タンパク質を溶液に添加する（すなわち、ELISAプレートには結合していない）。次いで、ALK7の限定量（または別法では、ALK7-Fc）をウェルに添加する。コーティングされた基準ALK7結合性タンパク質及び溶液中の試験ALK7結合性タンパク質は、限定数のALK7（またはALK7-Fc）分子の結合について競合する。プレートを洗浄して、コーティングされた基準ALK7結合性タンパク質に結合していないALK7を除去し、かつ液相の試験ALK7結合性タンパク質、さらには、液相の試験ALK7結合性タンパク質とALK7との間で形成される任意の複合体も除去する。次いで、結合したALK7の量を、適切なALK7検出試薬を使用して測定する。ALK7への、コーティングされた基準ALK7結合性タンパク質の結合を遮断することができる溶液中の試験ALK7結合性タンパク質は、コーティングされた基準ALK7結合性タンパク質が第2の液相の試験ALK7結合性タンパク質の非存在下で結合することができるALK7分子の数に対して、コーティングされた基準ALK7結合性タンパク質が結合することができるALK7分子の数の減少をもたらし得るであろう。このアッセイでのバックグラウンドシグナルは、コーティングされた基準ALK7結合性タンパク質、液相の試験ALK7結合性タンパク質、ALK7緩衝液のみ（すなわち、ALK7なし）及びALK7検出試薬を含むウェルで得られるシグナルと定義される。このアッセイでの陽性対照シグナルは、コーティングされた基準ALK7結合性タンパク質、液相の試験ALK7結合性タンパク質緩衝液のみ（すなわち、液相の試験ALK7結合性タンパク質なし）、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）検出試薬を含むウェルで得られるシグナルと定義される。ELISAアッセイを、バックグラウンドシグナルの少なくとも3倍の陽性対照シグナルが得られるような手法で実行することとする。方法のアーチファクトのための対照として、交差遮断アッセイを、記載したとおりの形式で、及び試験ALK7結合性タンパク質をコーティングされた抗体として、及び基準ALK7結合性タンパク質を液相抗体として用いる逆の形式

で実行してもよい。

【0120】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、TGF-β受容体ファミリーメンバーではない対照タンパク質についてのALK7結合性タンパク質の親和性よりも少なくとも100、500、または1000倍高い親和性でALK7に結合する。追加の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、TGF-β受容体ファミリーメンバーではない対照タンパク質についてのALK7結合性タンパク質の親和性よりも少なくとも100、500、または1000倍高い親和性でALK7に結合する。特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質はALK7に結合し、 $<1\mu\text{M}$ 、 $<100\text{nM}$ 、 $<10\text{nM}$ 、 $<1\text{nM}$ 、 $<0.1\text{nM}$ 、 $<10\text{pM}$ 、 $<1\text{pM}$ 、または $<0.1\text{pM}$ の解離定数(K_D)を有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ヒトALK7について $\leq 1\mu\text{M}$ 及び $\geq 0.1\text{pM}$ 、 $\leq 100\mu\text{M}$ 及び $\geq 0.1\text{pM}$ 、または $\leq 100\mu\text{M}$ 及び $\geq 1\text{pM}$ の範囲内の K_D を有する。

10

【0121】

一部の実施形態では、細胞ベースの脂肪分解阻害アッセイを使用して、哺乳類白色脂肪細胞における脂肪分解のALK7媒介性阻害を減少させる（阻害する）ALK7結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗ALK7抗体）の能力を決定する。一部の実施形態では、成熟白色脂肪細胞（例えば、ヒト、マウス、またはラット）を使用して、脂肪分解阻害アッセイを行って、ALK7活性を低下させるALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体）の能力を決定する。脂肪分解アッセイを行うためのキット、試薬及び方法は、市販されていて、当技術分野で公知である。特定の実施形態では、脂肪分解阻害アッセイを、本明細書において実施例で示すとおりに行う。他の実施形態では、このアッセイを、市販の脂肪分解アッセイキット（例えば、BioAssay Systems, EnzyChrom（商標）Adipolysis Assay Kit, Cat. No. EAPL-200; Abcam Cat. No. ab185433; Zen-Bio, Cat. No. LIP-1-NCL1; BioVision, Cat. No. K577-100; Sigma-Aldrich, Cat. No. MAK211; 及びAdipolyze（商標）Lipolysis Detection Assay, Lonza, Cat. No. 193339）において示されているとおりに、指示及び試薬に従って行う。

20

【0122】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニストであり、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、アクチビンB（50 ng/ml）の存在下で（例えば、本明細書において記載するとおりに）行われる脂肪分解阻害アッセイにおいて標準的な技術及び条件を使用して決定した場合に、成熟白色脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%95%、10~90%、10~85%、10~80%、10~75%、10~70%、10~65%、10~60%、10~55%、10~50%、または10~45%増加させる。別の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、アクチビンB（50 ng/ml）の存在下で（例えば、本明細書において記載するとおりに）行われる脂肪分解阻害アッセイにおいて標準的な技術及び条件を使用して決定した場合に、成熟白色脂肪細胞における脂肪分解を少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または95%、または約100%増加させる。

30

40

【0123】

ALK7を中和して、治療効果をもたらすことができる結合性タンパク質を同定するため

50

に、A L K 7 シグナル伝達に依存する薬力学的パラメーターを、A L K 7 結合性タンパク質の *in vivo* 試験のための終点として測定することができる。A L K 7 中和結合薬は、そのような薬力学的パラメーターにおいて、ビヒクル処置された動物と比較した場合に、統計的に有意な変化をもたらすものと定義される。そのような *in vivo* 試験は、任意の適切な哺乳類（例えば、マウス、ラット、またはサルにおいて行うことができる。

【0124】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合する抗体である。追加の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、全長抗 A L K 7 抗体である。追加の実施形態では、抗体は、モノクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、またはその A L K 7 結合性抗体断片である。

10

【0125】

一部の実施形態では、抗 A L K 7 抗体は、A L K 7 結合性抗体断片である。一部の実施形態では、A L K 7 結合性抗体断片は、F a b、F a b'、F (a b')₂、F v 断片、ダイアボディ、または一本鎖抗体分子である。追加の実施形態では、A L K 7 抗体は、F d、一本鎖 F v (s c F v)、ジスルフィド結合した F v、V-N A R ドメイン、I g N a r、細胞内抗体、I g G Δ C H 2、ミニボディ、F (a b')₃、テトラボディ、トリボディ (t r i a b o d y)、ダイアボディ、シングルドメイン抗体、D V D-I g、F c a b、m A b 2、(s c F v)₂、s c F v-F c またはビス s c F v である。

20

【0126】

追加の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、V H 及び V L を含む抗体である。一部の実施形態では、抗 A L K 7 抗体はさらに、重鎖定常領域またはその断片を含む。一部の実施形態では、抗体は、(a) ヒト I g A 定常領域、またはその断片；(b) ヒト I g D 定常領域、またはその断片；(c) ヒト I g E 定常ドメイン、またはその断片；(d) ヒト I g G 1 定常領域、またはその断片；(e) ヒト I g G 2 定常領域、またはその断片；(f) ヒト I g G 3 定常領域、またはその断片；(g) ヒト I g G 4 定常領域、またはその断片；及び (h) ヒト I g M 定常領域、またはその断片からなる群から選択される重鎖免疫グロブリン定常領域を含む。特定の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、重鎖定常領域またはその断片、例えば、ヒト I g G 定常領域またはその断片を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、変更されたエフェクター機能及び／または半減期を有するか、有するように変異している重鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む。

30

【0127】

特定の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、エフェクター機能を低下させる変異を含有する I g G 1 重鎖定常領域を含む抗体である（例えば、それぞれその全体で参照により本明細書に組み込まれる I d u s o g i e e t a l., J. I m m u n o l. 166:2571-2575 (2001); S a z i n s k y e t a l., P N A S U S A 105:20167-20172 (2008); D a v i s e t a l., J. R h e u m a t o l. 34:2204-2210 (2007); B o l t e t a l., E u r. J. I m m u n o l. 23:403-411 (1993); A l e g r e e t a l., T r a n s p l a n t a t i o n 57:1537-1543 (1994); X u e t a l., C e l l I m m u n o l. 200:16-26 (2000); C o l e e t a l., T r a n s p l a n t a t i o n 68:563-571 (1999); H u t c h i n s e t a l., P N A S U S A 92:11980-11984 (1995); R e d d y e t a l., J. I m m u n o l. 164:1925-1933 (2000); W O 97/11971、及び W O 07/106585; 米国特許出願公開第 2007/0148167 A1; M c E a r c h e r n e t a l., B l o o d 109:1185-1192 (2007); S t r o h l, C u r r. O p. B i o t e c h n o l. 20:685-691 (2009); ならびに K u m a g a i e t a l., J.

40

50

Clin. Pharmacol. 47:1489-1497 (2007) を参照されたい)。

【0128】

一部の実施形態では、重鎖定常領域またはその断片は、野生型IgG定常ドメインに対して、1つまたは複数のアミノ酸置換を含み、修飾されたIgGは、野生型IgG定常ドメインを有するIgGの半減期と比較してADCCの減少を有する。ADCCを減少させる、提供する抗体に含まれるFc配列を操作する修飾の例には、IgG1-K326W、E333S；IgG2-E333S；IgG1-N297A；IgG1-L234A、L235A；IgG2-V234A、G237A；IgG4-L235A、G237A、E318A；IgG4-S228P、L236E；IgG2-EU配列118~260；IgG4-EU配列261~447；IgG2-H268Q、V309L、A330S、A331S；IgG1-C220S、C226S、C229S、P238S；IgG1-C226S、C229S、E233P、L234V、L235A；及びIgG1-L234F、L235E、P331Sに対応する1つまたは複数の修飾が含まれ、その際、位置のナンバリングは、KabatatにおいてのとおりEUインデックスによる。

10

【0129】

特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、CDC活性の低下を有するか、またはそれを有するように変異している重鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む。特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、CDC活性を低下させる変異を含有するIgG1重鎖定常領域を含む抗体である（例えば、それぞれその全体で参照により本明細書に組み込まれるWO97/11971及びWO07/106585；米国特許出願公開第2007/0148167A1号；McEarchern et al., Blood 109:1185-1192 (2007)；Hayden-Ledbetter et al., Clin. Cancer 15:2739-2746 (2009)；Lazar et al., PNAS USA 103:4005-4010 (2006)；Bruckheimer et al., Neoplasia 11:509-517 (2009)；Strohl, Curr. Op. Biotechnol. 20:685-691 (2009)；及びSazinsky et al., PNAS USA 105:20167-20172 (2008)を参照されたい)。CDCを減少させる、抗ALK7抗体に含まれるFc配列を操作する修飾の例には、IgG1-S239D、A330L、I332E；IgG2-EU配列118~260；IgG4-EU配列261~447；IgG2-H268Q、V309L、A330S、A331S；IgG1-C226S、C229S、E233P、L234V、L235A；IgG1-L234F、L235E、P331S；及びIgG1-C226S、P230Sに対応する1つまたは複数の修飾が含まれる。

20

30

【0130】

さらなる実施形態では、重鎖定常領域またはその断片は、野生型IgG定常ドメインに対して1つまたは複数のアミノ酸置換を含み、修飾されたIgGは、野生型IgG定常ドメインを有するIgGの半減期と比較して半減期の増加を有する。例えば、IgG定常ドメインは、251~257、285~290、308~314、385~389、及び428~436位にアミノ酸残基の1つまたは複数のアミノ酸置換を含有してよく、この際、アミノ酸位置のナンバリングは、Kabatatに記載されているとおりのEUインデックスによる。特定の実施形態では、IgG定常ドメインは、Tyr、Phe、Trp、もしくはThrでのKabatat252位のアミノ酸の置換；ThrでのKabatat254位のアミノ酸の置換；Ser、Arg、Gln、Glu、Asp、もしくはThrでのKabatat256位のアミノ酸の置換；LeuでのKabatat257位のアミノ酸の置換；ProでのKabatat309位のアミノ酸の置換；SerでのKabatat311位のアミノ酸の置換；Thr、Leu、Phe、もしくはSerでのKabatat428位のアミノ酸の置換；Arg、Ser、Iso、Pro、もしくはGlnでのKabatat433位のアミノ酸の置換；またはTrp、Met、Ser、His、Phe、もしくはTyrでのKabatat434位のアミノ酸の置換のうちの1つもしくは複数を含む。より具体的に

40

50

は、IgG定常ドメインは、TyrでのKabatt252位のアミノ酸の置換、ThrでのKabatt254位のアミノ酸の置換、及びGluでのKabatt256位のアミノ酸の置換を含む、野生型ヒトIgG定常ドメインに対するアミノ酸置換を含有してよい。

【0131】

追加の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、軽鎖免疫グロブリン定常領域を含む抗体である。さらなる一実施形態では、抗体は、ヒトIgカッパ定常領域またはヒトIgラムダ定常領域を含む。

【0132】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRは、表1Aに開示されているVH及びVL対で存在する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、(a)配列番号4のVH配列、及び配列番号13のVL配列；(b)配列番号22のVH配列、及び配列番号31のVL配列；(c)配列番号40のVH配列、及び配列番号49のVL配列；ならびに(d)配列番号58のVH配列及び配列番号67のVL配列からなる群から選択されるVH及びVL対で存在するCDRのセットを含み、タンパク質は、ALK7に結合する。

10

【0133】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRは、表1Bに開示されているVH及びVL対で存在する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、(a)配列番号152のVH配列、及び配列番号98のVL配列；(b)配列番号159のVH配列、及び配列番号110のVL配列；ならびに(c)配列番号165のVH配列、及び配列番号171のVL配列からなる群から選択されるVH及びVL対で存在するCDRのセットを含み、タンパク質は、ALK7に結合する。

20

【0134】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRは、表3に開示されているVH及びVL対で存在する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、(a)配列番号91のVH配列、及び配列番号98のVL配列；(b)配列番号105のVH配列、及び配列番号110のVL配列；(c)配列番号117のVH配列、及び配列番号124のVL配列；(d)配列番号128のVH配列及び配列番号135のVL配列；ならびに(d)配列番号140のVH配列及び配列番号148のVL配列からなる群から選択されるVH及びVL対で存在するCDRのセットを含み、タンパク質は、ALK7に結合する。

30

【0135】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、CDRのセット：(a)VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3、または(b)VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、本明細書において開示するCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、表1Aに開示されているVHまたはVL配列中のCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するCDRのセットを含む。

40

【0136】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示するCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するCDRのセット：(a)VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3、ま

50

たは (b) VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、表1Bに開示されているVHまたはVL配列中のCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するCDRのセットを含む。

【0137】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示するCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するCDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、表3に開示されているVHまたはVL配列対におけるCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するCDRのセットを含む。

【0138】

追加の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(a) (i) VH-CDR1が配列番号1のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号2のアミノ酸配列を含み；(iii) VH-CDR3が配列番号3のアミノ酸配列を含み；(iv) VL-CDR1が配列番号10のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号11のアミノ酸配列を含み；及び(vi) VL-CDR3が配列番号12のアミノ酸配列を含む；(b) (i) VH-CDR1が配列番号19のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号20のアミノ酸配列を含み；(iii) VH-CDR3が配列番号21のアミノ酸配列を含み；(iv) VL-CDR1が配列番号28のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号29のアミノ酸配列を含み；及び(vi) VL-CDR3が配列番号30のアミノ酸配列を含む；(c) (i) VH-CDR1が配列番号37のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号38のアミノ酸配列を含み；(iii) VH-CDR3が配列番号39のアミノ酸配列を含み；(iv) VL-CDR1が配列番号46のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号47のアミノ酸配列を含み；及び(vi) VL-CDR3が配列番号48のアミノ酸配列を含む；または(d) (i) VH-CDR1が配列番号55のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号56のアミノ酸配列を含み；(iii) VH-CDR3が配列番号57のアミノ酸配列を含み；(iv) VL-CDR1が配列番号64のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号65のアミノ酸配列を含み；及び(vi) VL-CDR3が配列番号66のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含む複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、ア

10

20

30

40

50

クチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e)1種または複数のTGFBータリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB)を発現する細胞におけるSmad(例えば、Smad2及び／またはSmad3)のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する(例えば、BIACORE(登録商標)分析により決定した場合)、ならびに(g)ALK7、補助受容体(例えば、cripto及び／またはcryptic)、及び1種または複数のTGFBータスーパーファミリーリガンド(例えば、Nodal)を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト(例えば、中和抗ALK7抗体)である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞(例えば、白色脂肪細胞)を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0139】

追加の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(a)(i)VH-CDR1が配列番号37のアミノ酸配列を含み；(ii)VH-CDR2が配列番号56のアミノ酸配列を含み；(iii)VH-CDR3が配列番号90のアミノ酸配列を含み；(iv)VL-CDR1が配列番号95のアミノ酸配列を含み；(v)VL-CDR2が配列番号96のアミノ酸配列を含み；及び(vi)VL-CDR3が配列番号97のアミノ酸配列を含む；(b)(i)VH-CDR1が配列番号156のアミノ酸配列を含み；(ii)VH-CDR2が配列番号157のアミノ酸配列を含み；(iii)VH-CDR3が配列番号184のアミノ酸配列を含み；(iv)VL-CDR1が配列番号107のアミノ酸配列を含み；(v)VL-CDR2が配列番号108のアミノ酸配列を含み；及び(vi)VL-CDR3が配列番号109のアミノ酸配列を含む；ならびに(c)(i)VH-CDR1が配列番号1のアミノ酸配列を含み；(ii)VH-CDR2が配列番号163のアミノ酸配列を含み；(iii)VH-CDR3が配列番号164のアミノ酸配列を含み；(iv)VL-CDR1が配列番号167のアミノ酸配列を含み；(v)VL-CDR2が配列番号168のアミノ酸配列を含み；及び(vi)VL-CDR3が配列番号169のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a)1種または複数のTGFBータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びII受容体を発現する細胞の表面上で、ALK7、II型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)、及び1種または複数のTGFBータスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8)を含有する複合体の形成を減少させる；(b)ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受

10

20

30

40

50

容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0140】

追加の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、（a）（i）VH-CDR1が配列番号88のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配列番号89のアミノ酸配列を含み；（iii）VH-CDR3が配列番号90のアミノ酸配列を含み；（iv）VL-CDR1が配列番号95のアミノ酸配列を含み；（v）VL-CDR2が配列番号96のアミノ酸配列を含み；及び（vi）VL-CDR3が配列番号97のアミノ酸配列を含む；（b）（i）VH-CDR1が配列番号102のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配列番号103のアミノ酸配列を含み；（iii）VH-CDR3が配列番号104のアミノ酸配列を含み；（iv）VL-CDR1が配列番号107のアミノ酸配列を含み；（v）VL-CDR2が配列番号108のアミノ酸配列を含み；及び（vi）VL-CDR3が配列番号109のアミノ酸配列を含む；（c）（i）VH-CDR1が配列番号114のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配列番号115のアミノ酸配列を含み；（iii）VH-CDR3が配列番号116のアミノ酸配列を含み；（iv）VL-CDR1が配列番号121のアミノ酸配列を含み；（v）VL-CDR2が配列番号122のアミノ酸配列を含み；及び（vi）VL-CDR3が配列番号123のアミノ酸配列を含む；（d）（i）VH-CDR1が配列番号125のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配列番号126のアミノ酸配列を含み；（iii）VH-CDR3が配列番号127のアミノ酸配列を含み；（iv）VL-CDR1が配列番号132のアミノ酸配列を含み；（v）VL-CDR2が配列番号133のアミノ酸配列を含み；及び（vi）VL-CDR3が配列番号134のアミノ酸配列を含む；または（e）（i）VH-CDR1が配列番号137のアミノ酸配列を含み；（i

i) V H - C D R 2 が配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 3 9 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む C D R の基準セットと同一であるか、またはそこから合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、または 1 0 未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する：(a) 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及び I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B）、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の I I 型受容体と競合する；(c) A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8）と競合する；(d) 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l）の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B）を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；(e) 1 種または複数の T G F - ベータリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l）の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A 及び／または A c t R I I B）を発現する細胞における S m a d（例えば、S m a d 2 及び／または S m a d 3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7 に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに (g) A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c）、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト（例えば、中和抗 A L K 7 抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A / B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの 2 つ、3 つ、または 4 つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つを有する。

【0141】

追加の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、C D R のセット：V H - C D R 1、V H - C D R 2、V H - C D R 3、V L - C D R 1、V L - C D R 2、及び V L - C D R 3 を含み、その際、(a) (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 2 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 3 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む；(b) (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 2 1 のアミノ

酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む；(c) (i) V H - C D R 1 が配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む；または (d) (i) V H - C D R 1 が配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

10

【0142】

追加の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、C D R のセット：V H - C D R 1、V H - C D R 2、V H - C D R 3、V L - C D R 1、V L - C D R 2、及び V L - C D R 3 を含み、その際、(a) (i) V H - C D R 1 が配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 9 7 のアミノ酸配列を含む；(b) (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む；ならびに (c) (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 1 6 4 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。

20

30

【0143】

追加の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、C D R のセット：V H - C D R 1、V H - C D R 2、V H - C D R 3、V L - C D R 1、V L - C D R 2、及び V L - C D R 3 を含み、その際、(a) (i) V H - C D R 1 が配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 8 9 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 9 7 のアミノ酸配列を含む；(b) (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む；(c) (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含み；及び (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む；(d) (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 3 2

40

50

のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号133のアミノ酸配列を含み；及び(vi) VL-CDR3が配列番号134のアミノ酸配列を含む；または(e) (i) VH-CDR1が配列番号137のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号138のアミノ酸配列を含み；(iii) VH-CDR3が配列番号139のアミノ酸配列を含み；(iv) VL-CDR1が配列番号145のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号146のアミノ酸配列を含み；及び(vi) VL-CDR3が配列番号147のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。

【0144】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、(a) (i) VH-CDR1が配列番号1のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号2のアミノ酸配列を含み；(iii) VH-CDR3が配列番号3のアミノ酸配列を含み；(iv) VL-CDR1が配列番号10のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号11のアミノ酸配列を含み；及び(vi) VL-CDR3が配列番号12のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、10未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するCDRのセットを含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及びアクチビンBを含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、ActRIIAまたはActRIIBと競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIAcore（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0145】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、(i) VH-CDR1が配列番号19のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番

10

20

30

40

50

号20のアミノ酸配列を含み；(iii) VH-CDR3が配列番号21のアミノ酸配列を含み；(iv) VL-CDR1が配列番号28のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号29のアミノ酸配列を含み；及び(vi) VL-CDR3が配列番号30のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、10未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するCDRのセットを含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及びアクチビンBを含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βタリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0146】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、(i) VH-CDR1が配列番号37のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号38のアミノ酸配列を含み；(iii) VH-CDR3が配列番号39のアミノ酸配列を含み；(iv) VL-CDR1が配列番号46のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号47のアミノ酸配列を含み；及び(vi) VL-CDR3が配列番号48のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、10未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するCDRのセットを含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または

10

20

30

40

50

複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0147】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、（i）VH-CDR1が配列番号55のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配列番号56のアミノ酸配列を含み；（iii）VH-CDR3が配列番号57のアミノ酸配列を含み；（iv）VL-CDR1が配列番号64のアミノ酸配列を含み；（v）VL-CDR2が配列番号65のアミノ酸配列を含み；及び（vi）VL-CDR3が配列番号66のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、10未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するCDRのセットを含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体が発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるAL

10

20

30

40

50

K7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0148】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、(a) (i) VH-CDR1が配列番号88のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号89のアミノ酸配列を含み；(iii) VH-CDR3が配列番号90のアミノ酸配列を含み；(iv) VL-CDR1が配列番号95のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号96のアミノ酸配列を含み；及び(vi) VL-CDR3が配列番号97のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、10未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するCDRのセットを含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及びアクチビンBを含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、ActRIIAまたはActRIIBと競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗AL

10

20

30

40

50

K 7 抗体)である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞 (例えば、白色脂肪細胞) を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A / B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの 2 つ、3 つ、または 4 つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つを有する。

【 0 1 4 9 】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含み；(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含み；(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含み；及び(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む C D R の基準セットから合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、1 0 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び / または挿入を有する C D R のセットを含み；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する：(a) 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及び A c t R I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A または A c t R I I B)、及びアクチビン B を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の I I 型受容体と競合する；(c) A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び / または G D F 8) と競合する；(d) G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び / または N o d a l の存在下で、A L K 7 及び A c t R I I 受容体 (例えば、A c t R I I A または A c t R I I B) を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；(e) 1 種または複数の T G F - ベータリガンド (例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び / または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A 及び / または A c t R I I B) を発現する細胞における S m a d (例えば、S m a d 2 及び / または S m a d 3) のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 n M 及び ≥ 1 p M の K_D で、A L K 7 に結合する (例えば、B I A C O R E (登録商標) 分析により決定した場合)、ならびに (g) A L K 7、補助受容体 (例えば、c r i p t o 及び / または c r y p t i c)、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、N o d a l) を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト (例えば、中和抗 A L K 7 抗体) である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞 (例えば、白色脂肪細胞) を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A / B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうち

10

20

30

40

50

の2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0150】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、(i) VH-CDR1が配列番号114のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号115のアミノ酸配列を含み；(iii) VH-CDR3が配列番号116のアミノ酸配列を含み；(iv) VL-CDR1が配列番号121のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号122のアミノ酸配列を含み；及び(vi) VL-CDR3が配列番号123のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、10未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するCDRのセットを含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-ベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0151】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、(i) VH-CDR1が配列番号125のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号126のアミノ酸配列を含み；(iii) VH-CDR3が配列番号127のアミノ酸配列を含み；(iv) VL-CDR1が配列番号132のアミノ酸配列を含み；(v) VL-CDR2が配列番号133のアミノ酸配列を含み；及び(vi) VL-CDR3が

10

20

30

40

50

配列番号134のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、10未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するCDRのセットを含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0152】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、（i）VH-CDR1が配列番号137のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配列番号138のアミノ酸配列を含み；（iii）VH-CDR3が配列番号139のアミノ酸配列を含み；（iv）VL-CDR1が配列番号145のアミノ酸配列を含み；（v）VL-CDR2が配列番号146のアミノ酸配列を含み；及び（vi）VL-CDR3が配列番号147のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、10未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するCDRのセットを含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB

10

20

30

40

50

、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8)を含有する複合体の形成を減少させる；(b)ALK7への結合について、1つまたは複数のEII型受容体と競合する；(c)ALK7への結合について、1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8)と競合する；(d)GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e)1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal)の存在下で、ALK7及びEII型受容体(例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB)を発現する細胞におけるSmad(例えば、Smad2及び／またはSmad3)のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する(例えば、BIACORE(登録商標)分析により決定した場合)、ならびに(g)ALK7、補助受容体(例えば、cripto及び／またはcryptic)、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド(例えば、Nodal)を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト(例えば、中和抗ALK7抗体)である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞(例えば、白色脂肪細胞)を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0153】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(i)VH-CDR1が配列番号37のアミノ酸配列を含み；(ii)VH-CDR2が配列番号38のアミノ酸配列を含み；及び(iii)VH-CDR3が配列番号39または57のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、(i)VH-CDR1は配列番号37のアミノ酸配列を含み；(ii)VH-CDR2は配列番号38のアミノ酸配列を含み；及び(iii)VH-CDR3は配列番号39のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(i)VH-CDR1が配列番号37のアミノ酸配列を含み；(ii)VH-CDR2が配列番号38のアミノ酸配列を含み；及び(iii)VH-CDR3が配列番号39のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み

、その際、そのCDRのセットは、(i) VH-CDR1が配列番号37のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号38のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VH-CDR3が配列番号57のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、(i) VH-CDR1は配列番号37のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2は配列番号38のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VH-CDR3は配列番号57のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-ベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0154】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(i) VH-CDR1が配列番号1のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号2のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VH-CDR3が配列番号3のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミ

10

20

30

40

50

ノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、(i) VH-CDR1は配列番号1のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2は配列番号2のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VH-CDR3は配列番号3のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：

(a) 1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0155】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(i) VH-CDR1が配列番号19のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号20のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VH-CDR3が配列番号21のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、(i) VH-CDR1は配列番号19のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR

10

20

30

40

50

2は配列番号20のアミノ酸配列を含み；及び(iii) V H - C D R 3は配列番号21のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のT G F - ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7及びA c t R I I受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I型受容体(例えば、A c t R I I AまたはA c t R I I B)、及び1種または複数のT G F - ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F 8)を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7への結合について、1つまたは複数のI I型受容体と競合する；(c) A L K 7への結合について、1種または複数のT G F - ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F 8)と競合する；(d) G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a lの存在下で、A L K 7及びA c t R I I受容体(例えば、A c t R I I AまたはA c t R I I B)を発現する細胞におけるA L K 7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のT G F - ベータリガンド(例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l)の存在下で、A L K 7及びI I型受容体(例えば、A c t R I I A及び／またはA c t R I I B)を発現する細胞におけるS m a d(例えば、S m a d 2及び／またはS m a d 3)のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7に結合する(例えば、B I A C O R E(登録商標)分析により決定した場合)、ならびに(g) A L K 7、補助受容体(例えば、c r i p t o及び／またはc r y p t i c)、及び1種または複数のT G F - ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、N o d a l)を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7アンタゴニスト(例えば、中和抗A L K 7抗体)である。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞(例えば、白色脂肪細胞)を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のA L K 7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0156】

さらなる一実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7に特異的に結合し、C D Rのセット：V H - C D R 1、V H - C D R 2、及びV H - C D R 3を含み、その際、そのC D Rのセットは、(i) V H - C D R 1が配列番号37のアミノ酸配列を含み；(ii) V H - C D R 2が配列番号38のアミノ酸配列を含み；及び(iii) V H - C D R 3が配列番号39のアミノ酸配列を含むC D Rの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、A L K 7に結合する。さらなる一実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7に特異的に結合し、C D Rのセット：V H - C D R 1、V H - C D R 2、及びV H - C D R 3を含み、その際、(i) V H - C D R 1は配列番号37のアミノ酸配列を含み；(ii) V H - C D R 2は配列番号38のアミノ酸配列を含み；及び(iii) V H - C D R 3は配列番号39のアミノ酸配列を含み；そのタンパク質は、A L K 7に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のT G F - ベータスーパーファミリーリガンドの

10

20

30

40

50

存在下で、A L K 7 及び A c t I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B）、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の I I 型受容体と競合する；（c）A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8）と競合する；（d）G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l の存在下で、A L K 7 及び A c t R I I 受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B）を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；（e）1 種または複数の T G F - ベータリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l）の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A 及び／または A c t R I I B）を発現する細胞における S m a d（例えば、S m a d 2 及び／または S m a d 3）のリン酸化を減少させる；（f） $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7 に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c）、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト（例えば、中和抗 A L K 7 抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A / B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの 2 つ、3 つ、または 4 つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つを有する。

【0157】

さらなる一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、C D R のセット：V H - C D R 1、V H - C D R 2、及び V H - C D R 3 を含み、その際、その C D R のセットは、（i）V H - C D R 1 が配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含み；（i i）V H - C D R 2 が配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含み；及び（i i i）V H - C D R 3 が配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含む C D R の基準セットと同一であるか、またはそこから合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、または 1 0 未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、C D R のセット：V H - C D R 1、V H - C D R 2、及び V H - C D R 3 を含み、その際、（i）V H - C D R 1 は配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含み；（i i）V H - C D R 2 は配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含み；及び（i i i）V H - C D R 3 は配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する：（a）1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及び A c t I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B）、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8）を含有する複合体の形成を減少

させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；
(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0158】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(i) VH-CDR1が配列番号88のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号89のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VH-CDR3が配列番号90のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、(i) VH-CDR1は配列番号88のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2は配列番号89のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VH-CDR3は配列番号90のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチ

10

20

30

40

50

ビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIAcore（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0159】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、（i）VH-CDR1が配列番号102のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2が配列番号103のアミノ酸配列を含み；及び（iii）VH-CDR3が配列番号104のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、（i）VH-CDR1は配列番号102のアミノ酸配列を含み；（ii）VH-CDR2は配列番号103のアミノ酸配列を含み；及び（iii）VH-CDR3は配列番号104のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal

10

20

30

40

50

l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A 及び／または A c t R I I B）を発現する細胞における S m a d（例えば、S m a d 2 及び／または S m a d 3）のリン酸化を減少させる；（f） $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7 に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c）、及び 1 種または複数の T G F- β スーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト（例えば、中和抗 A L K 7 抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5%～100%、10%～80%、または 10%～60% 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5%～100%、10%～80%、または 10%～60% 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5%～100%、10%～80%、または 10%～60% 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A/B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの 2 つ、3 つ、または 4 つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つを有する。

【0160】

さらなる一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、C D R のセット：V H-C D R 1、V H-C D R 2、及び V H-C D R 3 を含み、その際、その C D R のセットは、（i）V H-C D R 1 が配列番号 114 のアミノ酸配列を含み；（i i）V H-C D R 2 が配列番号 115 のアミノ酸配列を含み；及び（i i i）V H-C D R 3 が配列番号 116 のアミノ酸配列を含む C D R の基準セットと同一であるか、またはそこから合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、10、または 10 未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、C D R のセット：V H-C D R 1、V H-C D R 2、及び V H-C D R 3 を含み、その際、（i）V H-C D R 1 は配列番号 114 のアミノ酸配列を含み；（i i）V H-C D R 2 は配列番号 115 のアミノ酸配列を含み；及び（i i i）V H-C D R 3 は配列番号 116 のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する：（a）1 種または複数の T G F- β スーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及び A c t I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B）、及び 1 種または複数の T G F- β スーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の I I 型受容体と競合する；（c）A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F- β スーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8）と競合する；（d）G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l の存在下で、A L K 7 及び A c t R I I 受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B）を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；（e）1 種または複数の T G F- β リガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l）の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A 及び／または A c t R I I B）を発現する細胞における S m a d（例えば、S m a d 2 及び／または S m a d 3）のリン酸化を減少させる；（f） $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7 に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならび

に (g) A L K 7、補助受容体 (例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c)、及び 1 種または複数の T G F-ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、N o d a l) を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト (例えば、中和抗 A L K 7 抗体) である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞 (例えば、白色脂肪細胞) を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A / B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの 2 つ、3 つ、または 4 つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つを有する。

【0161】

さらなる一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、C D R のセット：V H - C D R 1、V H - C D R 2、及び V H - C D R 3 を含み、その際、その C D R のセットは、(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含み；及び (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含む C D R の基準セットと同一であるか、またはそこから合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、または 1 0 未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、C D R のセット：V H - C D R 1、V H - C D R 2、及び V H - C D R 3 を含み、その際、(i) V H - C D R 1 は配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含み；(i i) V H - C D R 2 は配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含み；及び (i i i) V H - C D R 3 は配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する：(a) 1 種または複数の T G F-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及び A c t I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A または A c t R I I B)、及び 1 種または複数の T G F-ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8) を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の I I 型受容体と競合する；(c) A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F-ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8) と競合する；(d) G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l の存在下で、A L K 7 及び A c t R I I 受容体 (例えば、A c t R I I A または A c t R I I B) を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；(e) 1 種または複数の T G F-ベータリガンド (例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A 及び／または A c t R I I B) を発現する細胞における S m a d (例えば、S m a d 2 及び／または S m a d 3) のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7 に結合する (例えば、B I A C O R E (登録商標) 分析により決定した場合)、ならびに (g) A L K 7、補助受容体 (例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c)、及び 1 種または複数の T G F-ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、N o d a l) を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト (例えば、中和抗 A L K 7 抗体) である。さらなる実施形

10

20

30

40

50

態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

10

【0162】

さらなる一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(i) VH-CDR1が配列番号137のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2が配列番号138のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VH-CDR3が配列番号139のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、及びVH-CDR3を含み、その際、(i) VH-CDR1は配列番号137のアミノ酸配列を含み；(ii) VH-CDR2は配列番号138のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VH-CDR3は配列番号139のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂

20

30

40

50

肪細胞)を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0163】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット:VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(i)VL-CDR1が配列番号10のアミノ酸配列を含み；(ii)VL-CDR2が配列番号11のアミノ酸配列を含み；及び(iii)VL-CDR3が配列番号12のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット:VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、(i)VL-CDR1は配列番号10のアミノ酸配列を含み；(ii)VL-CDR2は配列番号11のアミノ酸配列を含み；及び(iii)VL-CDR3は配列番号12のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a)1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)、及び1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び/またはGDF8)を含有する複合体の形成を減少させる；(b)ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c)ALK7への結合について、1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び/またはGDF8)と競合する；(d)1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び/またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e)1種または複数のTGF- β リガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び/またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIA及び/またはActRIIB)を発現する細胞におけるSmad(例えば、Smad2及び/またはSmad3)のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する(例えば、BIACORE(登録商標)分析により決定した場合)、ならびに(g)ALK7、補助受容体(例えば、cripto及び/またはcryptic)、及び1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド(例えば、Nodal)を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト(例えば、中和抗ALK7抗体)である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞(例えば、白色脂肪細胞)を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のAL

10

20

30

40

50

K7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0164】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(i) VL-CDR1が配列番号28のアミノ酸配列を含み；(ii) VL-CDR2が配列番号29のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VL-CDR3が配列番号30のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、(i) VL-CDR1は配列番号28のアミノ酸配列を含み；(ii) VL-CDR2は配列番号29のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VL-CDR3は配列番号30のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-ベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも

10

20

30

40

50

4つを有する。

【0165】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(i) VL-CDR1が配列番号46のアミノ酸配列を含み；(ii) VL-CDR2が配列番号47のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VL-CDR3が配列番号48のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、(i) VL-CDR1は配列番号46のアミノ酸配列を含み；(ii) VL-CDR2は配列番号47のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VL-CDR3は配列番号48のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-ベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0166】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDR

10

20

30

40

50

のセット：V L - C D R 1、V L - C D R 2、及びV L - C D R 3を含み、その際、そのC D Rのセットは、(i) V L - C D R 1が配列番号64のアミノ酸配列を含み；(i i) V L - C D R 2が配列番号65のアミノ酸配列を含み；及び(i i i) V L - C D R 3が配列番号66のアミノ酸配列を含むC D Rの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、A L K 7に結合する。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7に特異的に結合し、C D Rのセット：V L - C D R 1、V L - C D R 2、及びV L - C D R 3を含み、その際、(i) V L - C D R 1は配列番号64のアミノ酸配列を含み；(i i) V L - C D R 2は配列番号65のアミノ酸配列を含み；及び(i i i) V L - C D R 3は配列番号66のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のT G F - ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7及びA c t I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体（例えば、A c t R I I A またはA c t R I I B）、及び1種または複数のT G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F 8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7への結合について、1つまたは複数のI I 型受容体と競合する；(c) A L K 7への結合について、1種または複数のT G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F 8）と競合する；(d) 1種または複数のT G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはN o d a l）の存在下で、A L K 7及びI I 型受容体（例えば、A c t R I I A またはA c t R I I B）を発現する細胞におけるA L K 7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のT G F - ベータリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはN o d a l）の存在下で、A L K 7及びI I 型受容体（例えば、A c t R I I A 及び／またはA c t R I I B）を発現する細胞におけるS m a d（例えば、S m a d 2及び／またはS m a d 3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o 及び／またはc r y p t i c）、及び1種または複数のT G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7アンタゴニスト（例えば、中和抗A L K 7抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のA L K 7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0167】

一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7に特異的に結合し、C D Rのセット：V L - C D R 1、V L - C D R 2、及びV L - C D R 3を含み、その際、そのC D Rのセットは、(i) V L - C D R 1が配列番号95のアミノ酸配列を含み；(i i) V L - C D R 2が配列番号96のアミノ酸配列を含み；及び(i i i) V L - C D R 3

10

20

30

40

50

が配列番号97のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、(i) VL-CDR1は配列番号95のアミノ酸配列を含み；(ii) VL-CDR2は配列番号96のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VL-CDR3は配列番号97のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0168】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(i) VL-CDR1が配列番号107のアミノ酸配列を含み；(ii) VL-CDR2が配列番号108のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VL-CDR3が配列番号109のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK

10

20

30

40

50

7に結合する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、(i) VL-CDR1は配列番号107のアミノ酸配列を含み；(ii) VL-CDR2は配列番号108のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VL-CDR3は配列番号109のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンA B、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンA B、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-ベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0169】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(i) VL-CDR1が配列番号121のアミノ酸配列を含み；(ii) VL-CDR2が配列番号122のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VL-CDR3が配列番号123のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、(i) VL-CDR1は配列番号121のアミノ酸配列を含み；(ii) VL

10

20

30

40

50

ー C D R 2 は配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含み；及び (i i i) V L - C D R 3 は配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する：(a) 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及び A c t I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B）、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の I I 型受容体と競合する；(c) A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8）と競合する；(d) 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l）の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B）を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；(e) 1 種または複数の T G F - ベータリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l）の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A 及び／または A c t R I I B）を発現する細胞における S m a d（例えば、S m a d 2 及び／または S m a d 3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7 に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに (g) A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c）、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト（例えば、中和抗 A L K 7 抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A / B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの 2 つ、3 つ、または 4 つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つを有する。

【 0 1 7 0 】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、C D R のセット：V L - C D R 1、V L - C D R 2、及び V L - C D R 3 を含み、その際、その C D R のセットは、(i) V L - C D R 1 が配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含み；(i i) V L - C D R 2 が配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含み；及び (i i i) V L - C D R 3 が配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む C D R の基準セットと同一であるか、またはそこから合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、または 1 0 未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、C D R のセット：V L - C D R 1、V L - C D R 2、及び V L - C D R 3 を含み、その際、(i) V L - C D R 1 は配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含み；(i i) V L - C D R 2 は配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含み；及び (i i i) V L - C D R 3 は配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なく

とも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-ベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0171】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、そのCDRのセットは、(i) VL-CDR1が配列番号145のアミノ酸配列を含み；(ii) VL-CDR2が配列番号146のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VL-CDR3が配列番号147のアミノ酸配列を含むCDRの基準セットと同一であるか、またはそこから合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、または10未満のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、CDRのセット：VL-CDR1、VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、その際、(i) VL-CDR1は配列番号145のアミノ酸配列を含み；(ii) VL-CDR2は配列番号146のアミノ酸配列を含み；及び(iii) VL-CDR3は配列番号147のアミノ酸配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複

10

20

30

40

50

数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンA、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンA、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF- β リガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0172】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示するVH-CDR3またはVL-CDR3配列を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、表1Aに開示されているVH-CDR3またはVL-CDR3配列を含む。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示するVH-CDR3及びVL-CDR3配列を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、表1Aに開示されているVH-CDR3及びVL-CDR3配列を含む。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、表1Bに開示されているVH-CDR3またはVL-CDR3配列を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、表1Bに開示されているVH-CDR3及びVL-CDR3配列を含む。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、表3に開示されているVH-CDR3またはVL-CDR3配列を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、表3に開示されているVH-CDR3及びVL-CDR3配列を含む。

【0173】

一部の実施形態では、本開示は、配列番号3のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号3のアミノ酸配列を有するVH-CDR3及び配列番号2のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号3のアミノ酸配列を有するVH-CDR3、配列番号2のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号1のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さら

なる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0174】

一部の実施形態では、本開示は、配列番号21のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号21のアミノ酸配列を有するVH-CDR3及び配列番号20のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号21のアミノ酸配列を有するVH-CDR3、配列番号20のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号19のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、G

10

20

30

40

50

F 1、G D F 3 及び／または G D F 8) と競合する；(d) 1 種または複数の T G F -ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B) を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；(e) 1 種または複数の T G F -ベータリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A 及び／または A c t R I I B) を発現する細胞における S m a d（例えば、S m a d 2 及び／または S m a d 3) のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7 に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに (g) A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c）、及び 1 種または複数の T G F -ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l) を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト（例えば、中和抗 A L K 7 抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5%～100%、10%～80%、または 10%～60% 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5%～100%、10%～80%、または 10%～60% 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5%～100%、10%～80%、または 10%～60% 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A/B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの 2 つ、3 つ、または 4 つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つを有する。

【0175】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 39 のアミノ酸配列を有する V H - C D R 3 を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 39 のアミノ酸配列を有する V H - C D R 3 及び配列番号 38 のアミノ酸配列を有する V H - C D R 2 を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 39 のアミノ酸配列を有する V H - C D R 3、配列番号 38 のアミノ酸配列を有する V H - C D R 2、及び配列番号 37 のアミノ酸配列を有する V H - C D R 1 を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する：(a) 1 種または複数の T G F -ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及び A c t I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B）、及び 1 種または複数の T G F -ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8) を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の I I 型受容体と競合する；(c) A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F -ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8) と競合する；(d) 1 種または複数の T G F -ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B) を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；(e) 1 種または複数の T G F -ベータリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A 及び／または A c t R I I B) を発現する細胞における S m a d（例えば、S m a d 2 及び／または S m a d 3) のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7 に結合する（例えば、B I A C

ORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0176】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号57のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号57のアミノ酸配列を有するVH-CDR3及び配列番号56のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号57のアミノ酸配列を有するVH-CDR3、配列番号56のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号55のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF-βベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッ

10

20

30

40

50

セイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0177】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号1のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号1のアミノ酸配列を有するVH-CDR1及び配列番号2のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号1のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号3または21のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。

10

【0178】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号2のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号2のアミノ酸配列を有するVH-CDR2及び配列番号1のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号2のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、配列番号1のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、及び配列番号3または21のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含む。

20

【0179】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号38のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号37のアミノ酸配列を有するVH-CDR1及び配列番号38のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号37のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、配列番号38のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号39または57のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。

30

【0180】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号38のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号38のアミノ酸配列を有するVH-CDR2及び配列番号37のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号38のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、配列番号37のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、及び配列番号39または57のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含む。

【0181】

一部の実施形態では、本開示は、配列番号90のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号90のアミノ酸配列を有するVH-CDR3及び配列番号89のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号90のアミノ酸配列を有するVH-CDR3、配列番号89のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号88のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び

40

50

1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0182】

一部の実施形態では、本開示は、配列番号104のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号104のアミノ酸配列を有するVH-CDR3及び配列番号103のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号104のアミノ酸配列を有するVH-CDR3、配列番号103のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号102のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞における

ALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0183】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号116のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号116のアミノ酸配列を有するVH-CDR3及び配列番号115のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号116のアミノ酸配列を有するVH-CDR3、配列番号115のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号114のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRI受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アン

10

20

30

40

50

タゴニスト（例えば、中和抗 A L K 7 抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A / B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの 2 つ、3 つ、または 4 つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つを有する。

【 0 1 8 4 】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を有する V H - C D R 3 を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を有する V H - C D R 3 及び配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を有する V H - C D R 2 を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を有する V H - C D R 3、配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を有する V H - C D R 2、及び配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を有する V H - C D R 1 を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する：（a）1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及び A c t I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B）、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び / または G D F 8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の I I 型受容体と競合する；（c）A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び / または G D F 8）と競合する；（d）1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び / または N o d a l）の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B）を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；（e）1 種または複数の T G F - ベータリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び / または N o d a l）の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A 及び / または A c t R I I B）を発現する細胞における S m a d（例えば、S m a d 2 及び / または S m a d 3）のリン酸化を減少させる；（f） $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7 に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o 及び / または c r y p t i c）、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト（例えば、中和抗 A L K 7 抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 8 0 %、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A / B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合

10

20

30

40

50

性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0185】

一部の実施形態では、本開示は、配列番号164のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号164のアミノ酸配列を有するVH-CDR3及び配列番号138または163のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号164のアミノ酸配列を有するVH-CDR3、配列番号103のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号1または137のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0186】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号139のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号139のアミノ酸配列を有するVH-CDR3及び配列番号138のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号139のアミノ酸配列を有するVH-CDR3、配列番号138のアミノ酸配列を

10

20

30

40

50

有するVH-CDR2、及び配列番号137のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-ベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0187】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号88のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号88のアミノ酸配列を有するVH-CDR1及び配列番号89のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号88のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、配列番号89のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号90のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。

【0188】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号89のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号89のアミノ酸配列を有するVH-CDR2及び配列番号88のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号89のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、配列番号88のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、及び配列番号90のアミノ酸配列を有するVH-CDR

3を含む。

【0189】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号102のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号102のアミノ酸配列を有するVH-CDR1及び配列番号103のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号102のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、配列番号103のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号104のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。

【0190】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号103のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号103のアミノ酸配列を有するVH-CDR2及び配列番号102のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号103のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、配列番号102のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、及び配列番号104のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含む。

【0191】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号114のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号114のアミノ酸配列を有するVH-CDR1及び配列番号115のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号114のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、配列番号115のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号116のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。

【0192】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号115のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号115のアミノ酸配列を有するVH-CDR2及び配列番号114のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号115のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、配列番号114のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、及び配列番号116のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含む。

【0193】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号125のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号125のアミノ酸配列を有するVH-CDR1及び配列番号126のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号125のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、配列番号126のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号127のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。

【0194】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号126のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号126のアミノ酸配列を有するVH-CDR2及び配列番号125のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号126のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、配列番号125のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、及び配列番号127のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含む。

【0195】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号137のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号137のアミノ酸配列を有するVH-CDR1及び配列番号138のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、配列番号137のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、配列番号138のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、及び配列番号139のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。

【0196】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号138のアミノ酸配列を有するVH-CDR2を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号138のアミノ酸配列を有するVH-CDR2及び配列番号137のアミノ酸配列を有するVH-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号138のアミノ酸配列を有するVH-CDR2、配列番号137のアミノ酸配列を有するVH-CDR1、及び配列番号139のアミノ酸配列を有するVH-CDR3を含む。

【0197】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号12のアミノ酸配列を有するVL-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号12のアミノ酸配列を有するVL-CDR3及び配列番号11のアミノ酸配列を有するVL-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号12のアミノ酸配列を有するVL-CDR3、配列番号11のアミノ酸配列を有するVL-CDR2、及び配列番号10のアミノ酸配列を有するVL-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-ベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または

10

20

30

40

50

10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0198】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号30のアミノ酸配列を有するVL-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号30のアミノ酸配列を有するVL-CDR3及び配列番号29のアミノ酸配列を有するVL-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号30のアミノ酸配列を有するVL-CDR3、配列番号29のアミノ酸配列を有するVL-CDR2、及び配列番号28のアミノ酸配列を有するVL-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0199】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号48のアミノ酸配列を有するVL-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タ

10

20

30

40

50

ンパク質は、配列番号48のアミノ酸配列を有するVL-CDR3及び配列番号47のアミノ酸配列を有するVL-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号48のアミノ酸配列を有するVL-CDR3、配列番号47のアミノ酸配列を有するVL-CDR2、及び配列番号46のアミノ酸配列を有するVL-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-ベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0200】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号66のアミノ酸配列を有するVL-CDR3を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号66のアミノ酸配列を有するVL-CDR3及び配列番号65のアミノ酸配列を有するVL-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号66のアミノ酸配列を有するVL-CDR3、配列番号65のアミノ酸配列を有するVL-CDR2、及び配列番号64のアミノ酸配列を有するVL-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB

、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8)を含有する複合体の形成を減少させる；(b)ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c)ALK7への結合について、1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8)と競合する；(d)1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e)1種または複数のTGFBベータリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB)を発現する細胞におけるSmad(例えば、Smad2及び／またはSmad3)のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する(例えば、BIA CORE(登録商標)分析により決定した場合)、ならびに(g)ALK7、補助受容体(例えば、cripto及び／またはcryptic)、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド(例えば、Nodal)を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト(例えば、中和抗ALK7抗体)である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞(例えば、白色脂肪細胞)を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0201】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号97のアミノ酸配列を有するVL-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号97のアミノ酸配列を有するVL-CDR3及び配列番号96のアミノ酸配列を有するVL-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号97のアミノ酸配列を有するVL-CDR3、配列番号96のアミノ酸配列を有するVL-CDR2、及び配列番号95のアミノ酸配列を有するVL-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a)1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面上で、ALK7、II型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8)を含有する複合体の形成を減少させる；(b)ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c)ALK7への結合について、1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8)と競合する；(d)1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e)1種または複数のTGFBベータリガンド(例えば、G

D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l
)の存在下で、A L K 7及びI I型受容体(例えば、A c t R I I A及び／またはA c t
R I I B)を発現する細胞におけるS m a d(例えば、S m a d 2及び／またはS m a d
3)のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7に結合す
る(例えば、B I A C O R E(登録商標)分析により決定した場合)、ならびに(g) A
L K 7、補助受容体(例えば、c r i p t o及び／またはc r y p t i c)、及び1種ま
たは複数のT G F-ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、N o d a l)を含有す
る複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L
K 7アンタゴニスト(例えば、中和抗A L K 7抗体)である。さらなる実施形態では、A
L K 7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%
~60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞にお
ける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一
部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞(例えば、白色脂肪細胞)を
使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または
10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G
D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びN o d a lからなる群から選
択される1種または複数のA L K 7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L
K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の
実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少な
くとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0202】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号109のアミノ酸配列を有するV L-C D R
3を含むA L K 7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、A L K 7結合性
タンパク質は、配列番号109のアミノ酸配列を有するV L-C D R 3及び配列番号10
8のアミノ酸配列を有するV L-C D R 2を含む。さらなる実施形態では、A L K 7結合
性タンパク質は、配列番号109のアミノ酸配列を有するV L-C D R 3、配列番号10
8のアミノ酸配列を有するV L-C D R 2、及び配列番号107のアミノ酸配列を有する
V L-C D R 1を含む。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、下記から
なる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のT G F-
ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7及びA c t R I I受容体を発現
する細胞の表面の上で、A L K 7、I I型受容体(例えば、A c t R I I AまたはA c t
R I I B)、及び1種または複数のT G F-ベータスーパーファミリーリガンド(例えば
、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F
8)を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7への結合について、1つまた
は複数のI I型受容体と競合する；(c) A L K 7への結合について、1種または複数の
T G F-ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンA B、
N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F 8)と競合する；(d) 1種または
複数のT G F-ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、G D F 1、G D F 3、G D
F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l)の存在下で、A L K 7
及びI I型受容体(例えば、A c t R I I AまたはA c t R I I B)を発現する細胞にお
けるA L K 7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のT G F-ベータリガンド
(例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／また
はN o d a l)の存在下で、A L K 7及びI I型受容体(例えば、A c t R I I A及び／
またはA c t R I I B)を発現する細胞におけるS m a d(例えば、S m a d 2及び／ま
たはS m a d 3)のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L
K 7に結合する(例えば、B I A C O R E(登録商標)分析により決定した場合)、なら
びに(g) A L K 7、補助受容体(例えば、c r i p t o及び／またはc r y p t i c)
、及び1種または複数のT G F-ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、N o d a
l)を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タン
パク質は、A L K 7アンタゴニスト(例えば、中和抗A L K 7抗体)である。さらなる実施

形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

10

【0203】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号123のアミノ酸配列を有するVL-CDR3を含むALK7結合性タンパク質を提供する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号123のアミノ酸配列を有するVL-CDR3及び配列番号122のアミノ酸配列を有するVL-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号123のアミノ酸配列を有するVL-CDR3、配列番号122のアミノ酸配列を有するVL-CDR2、及び配列番号121のアミノ酸配列を有するVL-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有

20

30

40

50

する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0204】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号134のアミノ酸配列を有するVL-CDR3を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号134のアミノ酸配列を有するVL-CDR3及び配列番号133のアミノ酸配列を有するVL-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号134のアミノ酸配列を有するVL-CDR3、配列番号133のアミノ酸配列を有するVL-CDR2、及び配列番号132のアミノ酸配列を有するVL-CDR1を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-ベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0205】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号147のアミノ酸配列を有するVL-CDR3を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号147のアミノ酸配列を有するVL-CDR3及び配列番号146のアミノ酸配列を有するVL-CDR2を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号147のアミノ酸配列を有するVL-CDR3、配列番号146のアミノ酸配列を有するVL-CDR2、及び配列番号145のアミノ酸配列を有するVL-CDR1を含

10

20

30

40

50

む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0206】

さらなる実施形態では、本開示は、配列番号75、78、81、または84のアミノ酸配列を有するVH抗原結合性ドメイン3（ABD3）を含むALK7結合性タンパク質を提供する。一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号75のアミノ酸配列を有するVH-ABD3を含む。一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号75のアミノ酸配列を有するVH-ABD3及び配列番号74のアミノ酸配列を有するVH抗原結合性ドメイン2（VH-ABD2）を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号75のアミノ酸配列を有するVH-ABD3、配列番号74のアミノ酸配列を有するVH-ABD2、及び配列番号73のアミノ酸配列を有するVH抗原結合性ドメイン1（VH-ABD1）を含む。一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号75のアミノ酸配列を有するVH-ABD3を含む。一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号75のアミノ酸配列を有するVH-ABD3及び配列番号74のアミノ酸配列を有するVH抗原結合性ドメイン2（VH-ABD2）を含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号75のアミノ酸配列を有するVH-ABD3、配列番号74のアミノ酸配列を有するVH-ABD2、及び配列番号73のアミノ酸配列を有するVH抗原結合性ドメイン1（VH-ABD1）を含

む。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有する V H - A B D 3 を含む。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有する V H - A B D 3 及び配列番号 7 7 のアミノ酸配列を有する V H 抗原結合性ドメイン 2 (V H - A B D 2) を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有する V H - A B D 3 、配列番号 7 7 のアミノ酸配列を有する V H - A B D 2 、及び配列番号 7 6 のアミノ酸配列を有する V H 抗原結合性ドメイン 1 (V H - A B D 1) を含む。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 8 1 のアミノ酸配列を有する V H - A B D 3 を含む。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 8 1 のアミノ酸配列を有する V H - A B D 3 及び配列番号 8 0 のアミノ酸配列を有する V H 抗原結合性ドメイン 2 (V H - A B D 2) を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 8 1 のアミノ酸配列を有する V H - A B D 3 、配列番号 8 0 のアミノ酸配列を有する V H - A B D 2 、及び配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有する V H 抗原結合性ドメイン 1 (V H - A B D 1) を含む。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 8 4 のアミノ酸配列を有する V H - A B D 3 を含む。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 8 4 のアミノ酸配列を有する V H - A B D 3 及び配列番号 8 3 のアミノ酸配列を有する V H 抗原結合性ドメイン 2 (V H - A B D 2) を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 8 4 のアミノ酸配列を有する V H - A B D 3 、配列番号 8 3 のアミノ酸配列を有する V H - A B D 2 、及び配列番号 8 2 のアミノ酸配列を有する V H 抗原結合性ドメイン 1 (V H - A B D 1) を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する：(a) 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及び A c t R I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7 、I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A または A c t R I I B) 、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、アクチビン B 、アクチビン A B 、N o d a l 、G D F 1 、G D F 3 及び / または G D F 8) を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の I I 型受容体と競合する；(c) A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、アクチビン B 、アクチビン A B 、N o d a l 、G D F 1 、G D F 3 及び / または G D F 8) と競合する；(d) 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、G D F 1 、G D F 3 、G D F 8 、アクチビン B 、アクチビン A B 、及び / または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A または A c t R I I B) を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；(e) 1 種または複数の T G F - ベータリガンド (例えば、G D F 1 、G D F 3 、G D F 8 、アクチビン B 、アクチビン A B 、及び / または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A 及び / または A c t R I I B) を発現する細胞における S m a d (例えば、S m a d 2 及び / または S m a d 3) のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7 に結合する (例えば、B I A C O R E (登録商標) 分析により決定した場合)、ならびに (g) A L K 7 、補助受容体 (例えば、c r i p t o 及び / または c r y p t i c) 、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、N o d a l) を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト (例えば、中和抗 A L K 7 抗体) である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 % 、1 0 % ~ 8 0 % 、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 % 、1 0 % ~ 8 0 % 、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞 (例えば、白色脂肪細胞) を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5 % ~ 1 0 0 % 、1 0 % ~ 8 0 % 、または 1 0 % ~ 6 0 % 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1 、G D F 3 、G D F 8 、アクチビン B 、アクチビン A / B 、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行

10

20

30

40

50

う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0207】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する基準V HまたはV Lと比較して、合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV HまたはV Lを含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、表1 Bに開示されている基準V HまたはV Lと比較して、合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV HまたはV Lを含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する基準V H及びV L対と比較して、合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H及びV L対を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、表1 Bに開示されている基準V H及びV L対と比較して、合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H及びV L対を含む。

10

【0208】

さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、表3に開示されている基準V HまたはV Lと比較して、合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV HまたはV Lを含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、表1 Bまたは表3に開示されている基準V H及びV L対と比較して、合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H及びV L対を含む。

20

【0209】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、(a) (i) 配列番号4からなる群から選択される基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H配列、及び(ii) 配列番号13の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV L配列；(b) (i) 配列番号22の基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H配列、及び(ii) 配列番号31の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV L配列；(c) (i) 配列番号40、170、または171の基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H配列、及び(ii) 配列番号49の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV L配列；ならびに(d) (i) 配列番号58の基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H配列、及び(ii) 配列番号67の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV L配列からなる群から選択されるV H及びV L対を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のT G F-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7及びA c t R I I受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I型受容体（例えば、A c t R I I AまたはA c

30

40

50

t R I I B)、及び1種または複数のT G F-ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び/またはG D F 8)を含有する複合体の形成を減少させる; (b) A L K 7への結合について、1つまたは複数のI I型受容体と競合する; (c) A L K 7への結合について、1種または複数のT G F-ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び/またはG D F 8)と競合する; (d) 1種または複数のT G F-ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び/またはN o d a l)の存在下で、A L K 7及びI I型受容体(例えば、A c t R I I AまたはA c t R I I B)を発現する細胞におけるA L K 7のリン酸化を減少させる; (e) 1種または複数のT G F-ベータリガンド(例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び/またはN o d a l)の存在下で、A L K 7及びI I型受容体(例えば、A c t R I I A及び/またはA c t R I I B)を発現する細胞におけるS m a d(例えば、S m a d 2及び/またはS m a d 3)のリン酸化を減少させる; (f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7に結合する(例えば、B I A C O R E(登録商標)分析により決定した場合)、ならびに(g) A L K 7、補助受容体(例えば、c r i p t o及び/またはc r y p t i c)、及び1種または複数のT G F-ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、N o d a l)を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7アンタゴニスト(例えば、中和抗A L K 7抗体)である。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞(例えば、白色脂肪細胞)を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のA L K 7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0210】

一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、(a) (i) 配列番号91からなる群から選択される基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するV H配列、及び(ii) 配列番号98の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するV L配列; (b) (i) 配列番号105の基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するV H配列、及び(ii) 配列番号110の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するV L配列; (c) (i) 配列番号117の基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するV H配列、及び(ii) 配列番号124の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するV L配列; (d) (i) 配列番号128の基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するV H配列、及び(ii) 配列番号135の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するV L配列

；ならびに（e）（i）配列番号140の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH配列、及び（ii）配列番号148の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVL配列からなる群から選択されるVH及びVL対を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0211】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、（a）（i）配列番号152からなる群から選択される基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH配列、及び（ii）配列番号98の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVL配列；（b）（i）配列番号159の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH配列、及び（ii）配列番号110の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10

、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV L配列；ならびに(c)(i)配列番号165の基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H配列、及び(ii)配列番号171の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV L配列からなる群から選択されるV H及びV L対を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a)1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7及びA c t R I I受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I型受容体（例えば、A c t R I I AまたはA c t R I I B）、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F 8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b)A L K 7への結合について、1つまたは複数のI I型受容体と競合する；(c)A L K 7への結合について、1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F 8）と競合する；(d)1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l）の存在下で、A L K 7及びI I型受容体（例えば、A c t R I I AまたはA c t R I I B）を発現する細胞におけるA L K 7のリン酸化を減少させる；(e)1種または複数のT G F－ベータリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l）の存在下で、A L K 7及びI I型受容体（例えば、A c t R I I A及び／またはA c t R I I B）を発現する細胞におけるS m a d（例えば、S m a d 2及び／またはS m a d 3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMのK_Dで、A L K 7に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g)A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o及び／またはc r y p t i c）、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7アンタゴニスト（例えば、中和抗A L K 7抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のA L K 7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0212】

さらなる一実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、V H配列が、配列番号4の基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつV L配列が、配列番号13の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H及びV L対を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a)1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、

ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0213】

さらなる一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、VH配列が配列番号22の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつVL配列が配列番号31の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH及びVL対を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／また

はNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e)1種または複数のTGF-ベータリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB)を発現する細胞におけるSmad(例えば、Smad2及び／またはSmad3)のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する(例えば、BIACORE(登録商標)分析により決定した場合)、ならびに(g)ALK7、補助受容体(例えば、cripto及び／またはcryptic)、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、Nodal)を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト(例えば、中和抗ALK7抗体)である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞(例えば、白色脂肪細胞)を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0214】

さらなる一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、VH配列が配列番号40の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつVL配列が配列番号49の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH及びVL対を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a)1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8)を含有する複合体の形成を減少させる；(b)ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c)ALK7への結合について、1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8)と競合する；(d)1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e)1種または複数のTGF-ベータリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB)を発現する細胞におけるSmad(例えば、Smad2及び／またはSmad3)のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する(例えば、BIACORE(登録商標)分析により決定した場合)、ならびに(g)ALK7、補助受容体(例えば、cripto及び／またはcryptic)、及び1種または複数のTGF-ベータスーパー

10

20

30

40

50

ファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0215】

さらなる一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、VH配列が配列番号58の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し、かつVL配列が配列番号67の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH及びVL対を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1種または複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、ア

10

20

30

40

50

クチビンA／B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0216】

さらなる一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、VH配列が配列番号91の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつVL配列が配列番号98の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH及びVL対を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA／B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0217】

さらなる一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、VH配列が配列番号105の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつVL配列が配列

10

20

30

40

50

番号110の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH及びVL対を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF-βリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0218】

さらなる一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、VH配列が配列番号117の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつVL配列が配列番号124の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH及びVL対を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（

b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0219】

さらなる一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、VH配列が配列番号128の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し、かつVL配列が配列番号135の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH及びVL対を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII

10

20

30

40

50

型受容体（例えば、A c t R I I A及び／またはA c t R I I B）を発現する細胞におけるS m a d（例えば、S m a d 2及び／またはS m a d 3）のリン酸化を減少させる；（f） ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、A L K 7に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o及び／またはc r y p t i c）、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7アンタゴニスト（例えば、中和抗A L K 7抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA／B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のA L K 7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0220】

さらなる一実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、V H配列が配列番号140の基準V H配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し、かつV L配列が配列番号148の基準V L配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するV H及びV L対を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7及びA c t R I I受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I型受容体（例えば、A c t R I I AまたはA c t R I I B）、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F 8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）A L K 7への結合について、1つまたは複数のI I型受容体と競合する；（c）A L K 7への結合について、1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F 8）と競合する；（d）1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはN o d a l）の存在下で、A L K 7及びI I型受容体（例えば、A c t R I I AまたはA c t R I I B）を発現する細胞におけるA L K 7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のT G F－ベータリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはN o d a l）の存在下で、A L K 7及びI I型受容体（例えば、A c t R I I A及び／またはA c t R I I B）を発現する細胞におけるS m a d（例えば、S m a d 2及び／またはS m a d 3）のリン酸化を減少させる；（f） ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、A L K 7に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o及び／またはc r y p t i c）、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7アンタゴニスト（例えば、中和抗A L K 7抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施

形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

10

【0221】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、(a) 配列番号4、(b) 配列番号22、(c) 配列番号40、及び(d) 配列番号58からなる群から選択される基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するVH配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び/またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び/またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び/またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び/またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び/またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び/またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び/またはcryptic）、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

20

30

40

【0222】

50

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、(a) 配列番号91、(b) 配列番号105、(c) 配列番号117、(d) 配列番号128、及び(e) 配列番号140からなる群から選択される基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0223】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、(a) 配列番号13；(b) 配列番号31；(c) 配列番号49；及び(d) 配列番号67の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVL配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含

10

20

30

40

50

有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF- β リガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIAcore（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含む複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0224】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、(a) 配列番号98；(b) 配列番号110；(c) 配列番号124；(d) 配列番号135、及び(e) 配列番号148の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVL配列を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含む複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF- β リガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、

、Sma d 2 及び／またはSma d 3）のリン酸化を減少させる；（f） ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMのK_Dで、ALK 7に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK 7、補助受容体（例えば、c r i p t o 及び／またはc r y p t i c）、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK 7結合性タンパク質は、ALK 7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK 7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK 7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK 7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK 7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA／B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のALK 7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0225】

一部の実施形態では、ALK 7結合性タンパク質は、本明細書において開示する基準V HまたはV Lに対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV HまたはV Lを含む。さらなる実施形態では、ALK 7結合性タンパク質は、表1 Aに開示されている基準V HまたはV Lに対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV HまたはV Lを含む。さらなる実施形態では、ALK 7結合性タンパク質は、表1 Bに開示されている基準V HまたはV Lに対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV HまたはV Lを含む。さらなる実施形態では、ALK 7結合性タンパク質は、表3に開示されている基準V HまたはV Lに対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV H及びV Lを含む。さらなる実施形態では、ALK 7結合性タンパク質は、表1 Aに開示されている基準V HまたはV Lに対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV H及びV Lを含む。さらなる実施形態では、ALK 7結合性タンパク質は、表1 Bに開示されている基準V H及びV Lに対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV H及びV Lを含む。さらなる実施形態では、ALK 7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK 7及びA c t R I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK 7、I I型受容体（例えば、A c t R I I A またはA c t R I I B）、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／またはG D F 8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK 7への結合について、1つまたは複数のI I型受容体と競合する；（c）ALK 7への結合について、1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／またはG D F 8）と競合する；（d）1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンAB、及び

10

20

30

40

50

／またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e)1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB)を発現する細胞におけるSmad(例えば、Smad2及び／またはSmad3)のリン酸化を減少させる；(f)≤1nM及び≥1pMのK_Dで、ALK7に結合する(例えば、BIACORE(登録商標)分析により決定した場合)、ならびに(g)ALK7、補助受容体(例えば、cripto及び／またはcryptic)、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド(例えば、Nodal)を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト(例えば、中和抗ALK7抗体)である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞(例えば、白色脂肪細胞)を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0226】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、(a)配列番号4に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性；(b)配列番号22に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性；(c)配列番号40に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH；及び(d)配列番号58に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVHを含む；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a)1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8)を含有する複合体の形成を減少させる；(b)ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c)ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8)と競合する；(d)1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e)1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB)を発現する細胞におけるSmad(例えば、Smad2及び／またはSmad3)のリン酸化を減少させる；(f)≤1nM及び≥1pMのK_Dで、ALK7に結合する(例えば、BIACORE(登録商標)分析により決定した場合)

10

20

30

40

50

、ならびに (g) A L K 7、補助受容体 (例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c)、及び 1 種または複数の T G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、N o d a l) を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト (例えば、中和抗 A L K 7 抗体) である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 %～1 0 0 %、1 0 %～8 0 %、または 1 0 %～6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5 %～1 0 0 %、1 0 %～8 0 %、または 1 0 %～6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞 (例えば、白色脂肪細胞) を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5 %～1 0 0 %、1 0 %～8 0 %、または 1 0 %～6 0 % 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A / B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの 2 つ、3 つ、または 4 つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つを有する。

【0227】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、(a) 配列番号 9 1 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 配列同一性；(b) 配列番号 1 0 5 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 配列同一性；(c) 配列番号 1 1 7 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 配列同一性を有する V H；(d) 配列番号 1 2 8 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 配列同一性を有する V H；及び (e) 配列番号 1 4 0 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 配列同一性を有する V H を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する：(a) 1 種または複数の T G F－ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及び A c t R I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A または A c t R I I B)、及び 1 種または複数の T G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8) を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の I I 型受容体と競合する；(c) A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8) と競合する；(d) 1 種または複数の T G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A または A c t R I I B) を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；(e) 1 種または複数の T G F－ベータリガンド (例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A 及び／または A c t R I I B) を発現する細胞における S m a d (例えば、S m a d 2 及び／または S m a d 3) のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 n M 及び ≥ 1 p M の K_D で、A L K 7 に結合する (例えば、B I A C O R E (登録商標) 分析により決定した場合)、ならびに (g) A L K 7、補助受容体 (例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c)、及び 1 種または複数の T G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、N o d a l) を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト (例えば、中和抗 A L K 7 抗体) である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 %～1 0 0 %、1 0 %～8 0 %、または 1 0 %～6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分

10

20

30

40

50

解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0228】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、(a) 配列番号13に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性；(b) 配列番号31に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性；(c) 配列番号49に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性；及び(d) 配列番号67に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVLを含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2

10

20

30

40

50

つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0229】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、(a) 配列番号98に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性；(b) 配列番号110に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性；(c) 配列番号124に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性；(d) 配列番号135に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性；及び(e) 配列番号148に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVLを含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0230】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、(a) (i) 配列番号4に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(ii) 配列番号13に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有す

10

20

30

40

50

る V L ; (b) (i) 配列番号 22 に対して少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 配列同一性を有する V H、及び (i i) 配列番号 31 に対して少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 配列同一性を有する V L ; (c) (i) 配列番号 40 に対して少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 配列同一性を有する V H、及び (i i) 配列番号 49 に対して少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 配列同一性を有する V L ; ならびに (d) (i) 配列番号 58 に対して少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 配列同一性を有する V H、及び (i i) 配列番号 67 に対して少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 配列同一性を有する V L からなる群から選択される V H 及び V L 対を含み ; かつそのタンパク質は、A L K 7 に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する : (a) 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及び A c t R I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A または A c t R I I B)、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び / または G D F 8) を含有する複合体の形成を減少させる ; (b) A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の I I 型受容体と競合する ; (c) A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び / または G D F 8) と競合する ; (d) 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び / または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A または A c t R I I B) を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる ; (e) 1 種または複数の T G F - ベータリガンド (例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び / または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A 及び / または A c t R I I B) を発現する細胞における S m a d (例えば、S m a d 2 及び / または S m a d 3) のリン酸化を減少させる ; (f) ≤ 1 n M 及び ≥ 1 p M の K_D で、A L K 7 に結合する (例えば、B I A C O R E (登録商標) 分析により決定した場合)、ならびに (g) A L K 7、補助受容体 (例えば、c r i p t o 及び / または c r y p t i c)、及び 1 種または複数の T G F - ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、N o d a l) を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト (例えば、中和抗 A L K 7 抗体) である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 % ~ 100 %、10 % ~ 80 %、または 10 % ~ 60 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5 % ~ 100 %、10 % ~ 80 %、または 10 % ~ 60 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞 (例えば、白色脂肪細胞) を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5 % ~ 100 %、10 % ~ 80 %、または 10 % ~ 60 % 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A / B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの 2 つ、3 つ、または 4 つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つを有する。

【0231】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、(a) (i) 配列番号 152 に対して少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 配列同一性を有する V H、及び (i i) 配列番号 98 に対して少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 配列同一性を

10

20

30

40

50

有するVL；(b) (i) 配列番号159に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(ii) 配列番号110に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVL；ならびに(c) (i) 配列番号165に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(ii) 配列番号171に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVLからなる群から選択されるVH及びVL対を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMのK_Dで、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0232】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、(a) (i) 配列番号91に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(ii) 配列番号98に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVL；(b) (i) 配列番号105に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(ii) 配列番号110に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または1

10

20

30

40

50

00%配列同一性を有するVL；(c)(i)配列番号117に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(ii)配列番号124に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVL；(d)(i)配列番号128に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(ii)配列番号135に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVL；ならびに(e)(i)配列番号140に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び(ii)配列番号148に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVLからなる群から選択されるVH及びVL対を含み；かつそのタンパク質は、ALK7に結合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a)1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び/またはGDF8)を含有する複合体の形成を減少させる；(b)ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c)ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び/またはGDF8)と競合する；(d)1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び/またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e)1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び/またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIA及び/またはActRIIB)を発現する細胞におけるSmad(例えば、Smad2及び/またはSmad3)のリン酸化を減少させる；(f)≤1nM及び≥1pMのK_Dで、ALK7に結合する(例えば、BIACORE(登録商標)分析により決定した場合)、ならびに(g)ALK7、補助受容体(例えば、cripto及び/またはcryptic)、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド(例えば、Nodal)を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト(例えば、中和抗ALK7抗体)である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞(例えば、白色脂肪細胞)を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0233】

一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、配列番号4に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び配列番号13に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVLを含む。一実施形態

10

20

30

40

50

では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、配列番号4のVH及び配列番号13のVLを含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0234】

一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、配列番号22に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び配列番号31に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVLを含む。一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、配列番号22のVH及び配列番号31のVLを含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビ

10

20

30

40

50

ン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8) と競合する；(d) 1 種または複数の T G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B) を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；(e) 1 種または複数の T G F－ベータリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A 及び／または A c t R I I B) を発現する細胞における S m a d（例えば、S m a d 2 及び／または S m a d 3) のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7 に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに (g) A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c)、及び 1 種または複数の T G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l) を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト（例えば、中和抗 A L K 7 抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 %～1 0 0 %、1 0 %～8 0 %、または 1 0 %～6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5 %～1 0 0 %、1 0 %～8 0 %、または 1 0 %～6 0 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5 %～1 0 0 %、1 0 %～8 0 %、または 1 0 %～6 0 % 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A / B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの 2 つ、3 つ、または 4 つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つを有する。

【0235】

一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、配列番号 4 0 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 配列同一性を有する V H、及び配列番号 4 9 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 配列同一性を有する V L を含む。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、配列番号 4 0 の V H 及び配列番号 4 9 の V L を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する：(a) 1 種または複数の T G F－ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及び A c t R I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B)、及び 1 種または複数の T G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8) を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の I I 型受容体と競合する；(c) A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B、アクチビン A B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／または G D F 8) と競合する；(d) 1 種または複数の T G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B) を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；(e) 1 種または複数の T G F－ベータリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A B、及び／または N o d a l) の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A 及び／または A c t R I I B) を発現する細胞における S m a d（例えば、S m a d 2 及び／または S m a d 3) のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7 に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合

)、ならびに (g) A L K 7、補助受容体 (例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c)、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、N o d a l) を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト (例えば、中和抗 A L K 7 抗体) である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞 (例えば、白色脂肪細胞) を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びN o d a l からなる群から選択される1種または複数のA L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0236】

一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、配列番号58に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV H、及び配列番号67に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV Lを含む。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、配列番号58のV H及び配列番号67のV Lを含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及びA c t R I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A またはA c t R I I B)、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／またはG D F 8) を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7 への結合について、1つまたは複数のI I 型受容体と競合する；(c) A L K 7 への結合について、1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／またはG D F 8) と競合する；(d) 1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l) の存在下で、A L K 7 及びI I 型受容体 (例えば、A c t R I I A またはA c t R I I B) を発現する細胞におけるA L K 7 のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のT G F－ベータリガンド (例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l) の存在下で、A L K 7 及びI I 型受容体 (例えば、A c t R I I A 及び／またはA c t R I I B) を発現する細胞におけるS m a d (例えば、S m a d 2 及び／またはS m a d 3) のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ のK_Dで、A L K 7 に結合する (例えば、B I A C O R E (登録商標) 分析により決定した場合)、ならびに (g) A L K 7、補助受容体 (例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c)、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、N o d a l) を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト (例えば、中和抗 A L K 7 抗体) である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞 (例えば、白色脂肪細胞) を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッ

10

20

30

40

50

セイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA／B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のA L K 7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0237】

一実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7に特異的に結合し、配列番号91に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV H、及び配列番号98に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV Lを含む。一実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7に特異的に結合し、配列番号91のV H及び配列番号98のV Lを含む。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7及びA c t R I I受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I型受容体（例えば、A c t R I I AまたはA c t R I I B）、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F 8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7への結合について、1つまたは複数のI I型受容体と競合する；(c) A L K 7への結合について、1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F 8）と競合する；(d) 1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l）の存在下で、A L K 7及びI I型受容体（例えば、A c t R I I AまたはA c t R I I B）を発現する細胞におけるA L K 7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のT G F－ベータリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l）の存在下で、A L K 7及びI I型受容体（例えば、A c t R I I A及び／またはA c t R I I B）を発現する細胞におけるS m a d（例えば、S m a d 2及び／またはS m a d 3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 n M及び ≥ 1 p MのK_Dで、A L K 7に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o及び／またはc r y p t i c）、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7アンタゴニスト（例えば、中和抗A L K 7抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA／B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のA L K 7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0238】

一実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7に特異的に結合し、配列番号105に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV H、及び配列番号110に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV Lを含む。一実

10

20

30

40

50

施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、配列番号105のVH及び配列番号110のVLを含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0239】

一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、配列番号117に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び配列番号124に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVLを含む。一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、配列番号117のVH及び配列番号124のVLを含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、

10

20

30

40

50

アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；
（d）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF-βリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0240】

一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、配列番号128に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVH、及び配列番号135に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するVLを含む。一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、配列番号128のVH及び配列番号135のVLを含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRI受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF-βリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定

した場合)、ならびに (g) A L K 7、補助受容体 (例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c)、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、N o d a l) を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト (例えば、中和抗A L K 7 抗体) である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞 (例えば、白色脂肪細胞) を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA／B、及びN o d a l からなる群から選択される1種または複数のA L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0241】

一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、配列番号140に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV H、及び配列番号148に対して少なくとも90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有するV Lを含む。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、配列番号140のV H及び配列番号148のV Lを含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及びA c t R I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体 (例えば、A c t R I I A またはA c t R I I B)、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／またはG D F 8) を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7 への結合について、1つまたは複数のI I 型受容体と競合する；(c) A L K 7 への結合について、1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／またはG D F 8) と競合する；(d) 1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l) の存在下で、A L K 7 及びI I 型受容体 (例えば、A c t R I I A またはA c t R I I B) を発現する細胞におけるA L K 7 のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のT G F－ベータリガンド (例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l) の存在下で、A L K 7 及びI I 型受容体 (例えば、A c t R I I A 及び／またはA c t R I I B) を発現する細胞におけるS m a d (例えば、S m a d 2 及び／またはS m a d 3) のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM 及び ≥ 1 p M のK_Dで、A L K 7 に結合する (例えば、B I A C O R E (登録商標) 分析により決定した場合)、ならびに (g) A L K 7、補助受容体 (例えば、c r i p t o 及び／または c r y p t i c)、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド (例えば、N o d a l) を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト (例えば、中和抗A L K 7 抗体) である。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞 (例えば、白色脂肪細胞) を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪

10

20

30

40

50

分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA／B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のA L K 7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0242】

さらなる一実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、(a) 配列番号4のV H配列及び配列番号13のV L配列；(b) 配列番号22のV H配列、及び配列番号31のV L配列；(c) 配列番号40のV H配列、及び配列番号49のV L配列；ならびに(d) 配列番号58のV H配列及び配列番号67のV L配列からなる群から選択されるV H及びV L対を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：

(a) 1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7及びA c t R I I受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I型受容体（例えば、A c t R I I AまたはA c t R I I B）、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F 8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7への結合について、1つまたは複数のI I型受容体と競合する；(c) A L K 7への結合について、1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3及び／またはG D F 8）と競合する；(d) 1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l）の存在下で、A L K 7及びI I型受容体（例えば、A c t R I I AまたはA c t R I I B）を発現する細胞におけるA L K 7のリン酸化を減少させる；(e) G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a lの存在下で、A L K 7及びA c t R I I A／Bを発現する細胞におけるS m a d（例えば、S m a d 2及び／またはS m a d 3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 n M及び ≥ 1 p MのK_Dで、A L K 7に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o及び／またはc r y p t i c）、及び1種または複数のT G F－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7アンタゴニスト（例えば、中和抗A L K 7抗体）である。さらなる実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA／B、及びN o d a lからなる群から選択される1種または複数のA L K 7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0243】

さらなる一実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、(a) 配列番号91のV H配列及び配列番号98のV L配列；(b) 配列番号105のV H配列、及び配列番号110のV L配列；(c) 配列番号117のV H配列、及び配列番号124のV L配列；(d) 配列番号128のV H配列及び配列番号135のV L配列；ならびに(e) 配列番号140のV H配列及び配列番号148のV L配列からなる群から選択されるV H及びV L対を含み；かつそのタンパク質は、A L K 7に結合する。さらなる実施形態では、A L K 7結合

性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodalの存在下で、ALK7及びActRIIA/Bを発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0244】

追加の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示するVH及びVL配列対を含む抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。追加の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、表1Aに開示されているVH及びVL配列対を含む抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、配列番号4、22、40、または58のVHを含む。追加の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、配列番号13、31、49、または67のVLを含む。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、配列番号4、22、40、または58のVH；及び配列番号13、31、49、または67のVLを含む。特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示するALK7結合性タンパク質と同じエピトープに結合する。追加の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、表1Aに開示されているALK7結合性タンパク質と同じエピトープに結合する。結合について基準ALK7結合性タンパク質と競合する、及び／またはそれと同じALK7のエピトープに結合するALK7結合性タンパク質の能力は、本明細書において開示する、または別段に当技術分野で公知の技術を使用して容易に決定することができる。

【0245】

追加の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、表 1 B に開示されている V H 及び V L 配列対を含む抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、配列番号 1 5 2、1 5 9、または 1 6 6 の V H を含む。追加の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、配列番号 9 8、1 1 0、または 1 7 1 の V L を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、配列番号 1 5 2、1 5 9、または 1 6 6 の V H ；及び配列番号 9 8、1 1 0、または 1 7 1 の V L を含む。特定の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する A L K 7 結合性タンパク質と同じエピトープに結合する。追加の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、表 1 A に開示されている A L K 7 結合性タンパク質と同じエピトープに結合する。結合について基準 A L K 7 結合性タンパク質と競合する、及び／またはそれと同じ A L K 7 のエピトープに結合する A L K 7 結合性タンパク質の能力は、本明細書において開示する、または別段に当技術分野で公知の技術を使用して容易に決定することができる。

【0246】

追加の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 配列対を含む抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、配列番号 9 1、1 0 5、1 1 7、1 2 8、または 1 4 0 の V H を含む。追加の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、配列番号 9 8、1 1 0、1 2 4、1 3 5、または 1 4 8 の V L を含む。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 に特異的に結合し、配列番号 9 1、1 0 5、1 1 7、1 2 8、または 1 4 0 の V H ；及び配列番号 9 8、1 1 0、1 2 4、1 3 5、または 1 4 8 の V L を含む。特定の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する A L K 7 結合性タンパク質と同じエピトープに結合する。追加の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、表 1 A に開示されている A L K 7 結合性タンパク質と同じエピトープに結合する。追加の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、表 1 B または表 3 に開示されている A L K 7 結合性タンパク質と同じエピトープに結合する。結合について基準 A L K 7 結合性タンパク質と競合する、及び／またはそれと同じ A L K 7 のエピトープに結合する A L K 7 結合性タンパク質の能力は、本明細書において開示する、または別段に当技術分野で公知の技術を使用して容易に決定することができる。

【0247】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 4 0 の V H 配列及び配列番号 4 9 の V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 4 0 の V H 配列及び配列番号 4 9 の V L 配列を含む抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 4 0 の V H 配列及び配列番号 4 9 の V L 配列を含む抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。

【0248】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 5 8 の V H 配列及び配列番号 6 7 の V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 5 8 の V H 配列及び配列番号 6 7 の V L 配列を含む抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 5 8 の V H 配列及び配列番号 6 7 の V L 配列を含む抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。

【0249】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、抗体 J 0 1 の V H 及び V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 5 2 の V H 配列及び配列番号 9 8 の V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 5 2 の V H 配列及び配列番号 9 8 の V L 配列を含む抗体を交差遮断する、または

A L K 7 への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 5 2 の V H 配列及び配列番号 9 8 の V L 配列を含む抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。

【 0 2 5 0 】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、抗体 J 0 2 の V H 及び V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 9 1 の V H 配列及び配列番号 9 8 の V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 9 1 の V H 配列及び配列番号 9 8 の V L 配列を含む抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 9 1 の V H 配列及び配列番号 9 8 の V L 配列を含む抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。

10

【 0 2 5 1 】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、抗体 K 0 1 の V H 及び V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 5 9 の V H 配列及び配列番号 1 1 0 の V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 5 9 の V H 配列及び配列番号 1 1 0 の V L 配列を含む抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 5 9 の V H 配列及び配列番号 1 1 0 の V L 配列を含む抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。

【 0 2 5 2 】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、抗体 K 0 2 の V H 及び V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 0 5 の V H 配列及び配列番号 1 1 0 の V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 0 5 の V H 配列及び配列番号 1 1 0 の V L 配列を含む抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 0 5 の V H 配列及び配列番号 1 1 0 の V L 配列を含む抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。

20

【 0 2 5 3 】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、抗体 G 0 4 の V H 及び V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 4 の V H 配列及び配列番号 1 3 の V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 4 の V H 配列及び配列番号 1 3 の V L 配列を含む抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 4 の V H 配列及び配列番号 1 3 の V L 配列を含む抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。

30

【 0 2 5 4 】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、抗体 G 0 5 の V H 及び V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 1 7 の V H 配列及び配列番号 1 2 4 の V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 1 7 の V H 配列及び配列番号 1 2 4 の V L 配列を含む抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 1 1 7 の V H 配列及び配列番号 1 2 4 の V L 配列を含む抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。

40

【 0 2 5 5 】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、抗体 C 0 2 の V H 及び V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 2 2 の V H 配列及び配列番号 3 1 の V L 配列を含む。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 2 2 の V H 配列及び配列番号 3 1 の V L 配列を含む抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、配列番号 2 2 の V H 配列及び配列番号 3 1 の V L 配列を含む抗体と同じ A L K 7 の

50

エピトープに結合する。

【0256】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、抗体C03のVH及びVL配列を含む。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号128のVH配列及び配列番号135のVL配列を含む。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号128のVH配列及び配列番号135のVL配列を含む抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号128のVH配列及び配列番号135のVL配列を含む抗体と同じALK7のエピトープに結合する。

【0257】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、抗体L01のVH及びVL配列を含む。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号165のVH配列及び配列番号171のVL配列を含む。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号165のVH配列及び配列番号171のVL配列を含む抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号165のVH配列及び配列番号171のVL配列を含む抗体と同じALK7のエピトープに結合する。

【0258】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、抗体L02のVH及びVL配列を含む。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号140のVH配列及び配列番号148のVL配列を含む。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号140のVH配列及び配列番号148のVL配列を含む抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、配列番号140のVH配列及び配列番号148のVL配列を含む抗体と同じALK7のエピトープに結合する。

【0259】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合する抗体である。一部の実施形態では、抗ALK7抗体は、マウス抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え抗体、多重特異性抗体、またはそれらの任意の組合せである。一部の実施形態では、抗ALK7抗体は、Fv断片、Fab断片、F(ab')₂断片、Fab'断片、dsFv断片、scFv断片、またはsc(Fv)₂断片である。

【0260】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、ALK7-リガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、またはNodal）の活性を遮断する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、補助受容体（例えば、cripto）の活性を遮断する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、ALK7リガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、またはNodal）の活性と関連する脂肪形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に特異的に結合し、過剰体重、肥満または代謝障害と関連する1つまたは複数の疾患または状態を処置する、または寛解させる。一部の実施形態では、疾患または状態は、II型糖尿病である。一部の実施形態では、疾患または状態は、高血圧である。一部の実施形態では、代謝障害は、脂質異常症、インスリン抵抗性、インスリン過剰血症または高血糖症である。

【0261】

特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体）は、ALK7媒介性Smadシグナル伝達を減少させる。別の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解アッセイにおいて決定した場合に、白色及び／または褐色脂肪細胞における脂肪分解のALK7媒介性阻害を5%~100%、10%~95%、10~90%、

10

20

30

40

50

10～85%、10～80%、10～75%、10～70%、10～75%、10～70%、10～60%、10～55%、10～50%、または10～45%減弱させる。別の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解アッセイにおいて決定した場合に、白色及び／または褐色脂肪細胞における脂肪分解のALK7媒介性阻害を少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または95%、または約100%減少または低下させる。一部の実施形態では、脂肪分解アッセイを1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイをGDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodal)からなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に結合し、過体重、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病、アテローム硬化症、高血圧、炎症、及び／またはNAFLD（例えば、脂肪肝及び／またはNASH）と関連する1種または複数の状態を阻害する、または減少させる。

【0262】

特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体）は、ALK7媒介性Smadシグナル伝達を減少させる。別の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、アクチビンB（50ng/ml）の存在下で（例えば、本明細書において実施例で記載するとおり）行われる脂肪分解阻害アッセイにおいて標準的な技術及び条件を使用して決定した場合に、白色脂肪細胞における脂肪分解のALK7媒介性阻害を5%～100%、10%～95%、10～90%、10～85%、10～80%、10～75%、10～70%、10～75%、10～70%、10～60%、10～55%、10～50%、または10～45%阻害する。別の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、アクチビンB（50ng/ml）の存在下で（例えば、本明細書において実施例で記載するとおり）行われる脂肪分解阻害アッセイにおいて標準的な技術及び条件を使用して決定した場合に、白色脂肪細胞における脂肪分解のALK7媒介性阻害を少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または95%、または約100%減少または低下させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7に結合し、過体重、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病、アテローム硬化症、高血圧、炎症、及び／またはNAFLD（例えば、脂肪肝及び／またはNASH）と関連する1種または複数の状態を阻害する、または減少させる。

【0263】

特定の実施形態では、本明細書に記載のALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体）によるALK7活性の遮断は、過剰体重、インスリン抵抗性、肥満または糖尿病、例えば、高血圧、がん、ならびに神経障害、網膜障害、ならびに心臓血管、肺及び腎臓疾患と関連する1種または複数の状態を阻害する、または減少させる。さらなる実施形態では、ALK7の遮断は、代謝性疾患と関連する1種または複数の状態を阻害する、または減少させる。特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体）は、アクチビンB、GDF8、またはNodalによるALK7への結合を阻害する、または減少させる。別の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、Smad依存経路による脂肪分解の阻害を阻害する、または減少させる。

【0264】

上述のとおり、一部の実施形態では、ALK7に結合するVH及び／またはVLアミノ酸配列を含有する抗ALK7抗体（例えば、全長ALK7抗体及びALK7結合性抗体断片、ならびにそのバリエーション及び誘導体）は、本明細書において記載する配列に対して少なくとも85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%配列同一性を有し得る。一部の実施形態では、ALK7に結合するVH及び／またはVLアミノ酸配列（複数可）は、本明細書において記載する配列に対して8つ、7つ、6つ、5つ、4つ、3つ、2つ、1つのアミノ酸付加、置換（例えば、保存的置換）または欠失を含む。追加の実施形態では、ALK7に結合するVH及び／またはVLアミノ酸配列は、本明細書において記載する配列に対して1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたはそれ以上のア

10

20

30

40

50

ミノ酸付加、置換（例えば、保存的置換）または欠失を含む。VH領域またはVL領域に対して一定のパーセントの類似性を有するか、または1つまたは複数の置換、欠失及び／または挿入（例えば、保存的置換）を有するVH及びVL領域を含有する抗ALK7抗体は、本明細書に記載のVH及び／またはVL領域をコードする核酸分子を変異誘発（例えば、部位特異的またはPCR媒介性突然変異誘発）させ、続いて、ALK7への結合について、コードされた変更抗体を試験し、かつ任意選択で、本明細書に記載の機能性アッセイまたは残留機能を試験するためにルーチン的に変更することができる当技術分野で公知のアッセイを使用して、残留機能について試験することにより得ることができる。

【0265】

hALK7、またはmurALK7についてのALK7結合性タンパク質、例えば、抗ALK7抗体（例えば、全長ALK7抗体及びALK7結合性抗体断片、ならびにそのバリエーション及び誘導体）の親和性または結合活性を、当技術分野で公知の任意の適切な方法、例えば、フローサイトメトリー、酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）、またはラジオイムノアッセイ（RIA）、または反応速度（例えば、BIACORE（登録商標）またはKINEXA（登録商標）分析）を使用して実験で決定することができる。直接的な結合アッセイ及び競合結合アッセイ様式を容易に使用することができる（例えば、Berzofsky et al., "Antibody-Antigen Interactions," In Fundamental Immunology, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, N. Y. (1984); Kuby, Immunology, W. H. Freeman and Company: New York, N. Y. (1992); 及び本明細書に記載の方法を参照されたい）。特定の抗体-抗原相互作用の測定される親和性は、異なる条件（例えば、塩濃度、pH、温度）下で測定すると変動し得る。したがって、親和性及び他のALK7結合パラメーター（例えば、 K_D または K_d 、 K_{on} 、 K_{off} ）の測定を、ALK7結合性タンパク質及びALK7の標準溶液で行い、測定を、本明細書に記載の、または別段に当技術分野で公知の標準条件及び方法を使用して行う。

【0266】

本開示はさらに、異種作用物質（heterologous agent）にコンジュゲートしているALK7結合性タンパク質、例えば、本明細書に記載のとおり抗ALK7抗体を提供する。特定の実施形態では、異種作用物質は、抗微生物薬、治療薬、プロドラッグ、ペプチド、タンパク質、酵素、脂質、生物学的応答調節薬、医薬品、リンホカイン、異種抗体もしくは抗体断片、検出可能な標識、またはポリエチレングリコール（PEG）である。ヘテロコンジュゲートALK7結合性タンパク質については、本明細書の他のところでより詳細に論述する。

【0267】

特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、抗ALK7抗体ではない。タンパク質標的に高い親和性で結合する非抗体ポリペプチドを同定及び生成するための様々な方法が当技術分野で公知である。例えば、それぞれその全体で参照により本明細書に組み込まれるSkerra, Curr. Opin. Biotech. 18: 295-304 (2007); Hosse et al., Protein Science 15: 14-27 (2006); Gill et al., Curr. Opin. Biotechnol. 17: 653-658 (2006); Nygren, FEBS J. 275: 2668-2676 (2008); 及びSkerra, FEBS J. 275: 2677-2683 (2008)を参照されたい。一部の実施形態では、ファージディスプレイ技術を使用して、ALK7結合性タンパク質を同定／生成することができる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、VASPポリペプチド、トリ膵臓ポリペプチド（aPP）、テトラネクチン（CTLD3をベースとする）、アフィリン（ γ B-クリスタリン／ユビキチンをベースとする）、ノッチン、SH3ドメイン、PDZドメイン、テンダミスタット、トランスフェリン、アンキリンコンセンサスリピートドメイン（例えば、DARPin s）、リポカリンタンパク質フォールド（例えば、アンチカリン及びデュオカリン）、タ

10

20

30

40

50

ンパク質エピトープミメティック（PEM）、マキシボディ／アビマー、ドメイン抗体フィブロネクチンドメイン（例えば、10Fn3、例えば、それぞれその全体で参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2003／0170753及び同第20090155275号を参照されたい）、プロテインAのドメイン（例えば、アフィボディ）、及びチオレドキンからなる群から選択される種類をベースとするタンパク質スクフォールドを含む。

【0268】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書において提供する抗ALK7抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合するALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体、例えば、全長抗ALK7抗体及びALK7結合性抗体断片）を提供する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書において提供するALK7結合性タンパク質と同じALK7のエピトープに結合するALK7結合性タンパク質を提供する。ALK7への、例えば、基準結合性タンパク質、例えば、配列番号4のVH配列及び配列番号13のVL配列、配列番号22のVH配列及び配列番号31のVL配列、配列番号40のVH配列及び配列番号49のVL配列、または配列番号58のVH配列及び配列番号67のVL配列を含む抗体の結合を阻害する試験ALK7結合性タンパク質の能力は、その試験ALK7結合性タンパク質が、ALK7への結合について基準抗体と競合し得ることを実証する。そのようなALK7結合性タンパク質は、非限定的理論により、それが競合するALK7基準抗体と同じ、または関連する（例えば、構造的に同様、または立体的に近位の）ALK7の上のエピトープに結合することができる。一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、それぞれ配列番号4のVH配列及び配列番号13のVL配列、配列番号22のVH配列及び配列番号31のVL配列、配列番号40のVH配列及び配列番号49のVL配列、または配列番号58のVH配列及び配列番号67のVL配列を含む抗体と同じALK7の上のエピトープに結合する。

【0269】

同様に、ALK7への、例えば、基準結合性タンパク質、例えば、配列番号91のVH配列及び配列番号98のVL配列、配列番号105のVH配列及び配列番号110のVL配列、配列番号117のVH配列及び配列番号124のVL配列、配列番号128のVH配列及び配列番号135のVL配列、または配列番号140のVH配列及び配列番号148のVL配列を含む抗体の結合を阻害する試験ALK7結合性タンパク質の能力は、その試験ALK7結合性タンパク質が、ALK7への結合について基準抗体と競合し得ることを実証する。そのようなALK7結合性タンパク質は、非限定的理論により、それが競合するALK7基準抗体と同じ、または関連する（例えば、構造的に同様、または立体的に近位の）ALK7の上のエピトープに結合することができる。一実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、それぞれ配列番号91のVH配列及び配列番号98のVL配列、配列番号105のVH配列及び配列番号110のVL配列、配列番号117のVH配列及び配列番号124のVL配列、配列番号128のVH配列及び配列番号135のVL配列、または配列番号140のVH配列及び配列番号148のVL配列を含む抗体と同じALK7の上のエピトープに結合する。

【0270】

一般に、1型TGFB受容体ファミリーメンバー、例えば、ALK7は、II型受容体（例えば、ActRIIA及びActRIIB）によりリン酸化されて、Smad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を介してシグナル伝達することが公知である。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体）は、ALK7及びII型受容体発現性細胞（例えば、脂肪細胞）における1つまたは複数のII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）によるALK7のリン酸化を減少させることができる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体）は、ALK7及びII型受容体発現性細胞（例えば、脂肪細胞）におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のALK7媒介性リン酸化を減少させることができる。一部の実施形態では、ALK7受容体発現性細胞

10

20

30

40

50

胞は、マウスである。一部の実施形態では、A L K 7 受容体発現性細胞は、ヒトである。一部の実施形態では、A L K 7 受容体発現性細胞は、脂肪細胞である。

【0271】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：(a) 1種または複数のT G F -ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及びA c t R I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体（例えば、A c t R I I A またはA c t R I I B）、及び1種または複数のT G F -ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／またはG D F 8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) A L K 7 への結合について、1つまたは複数のI I 型受容体と競合する；(c) A L K 7 への結合について、1種または複数のT G F -ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／またはG D F 8）と競合する；(d) 1種または複数のT G F -ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l）の存在下で、A L K 7 及びI I 型受容体（例えば、A c t R I I A またはA c t R I I B）を発現する細胞におけるA L K 7 のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のT G F -ベータリガンド（例えば、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA B、及び／またはN o d a l）の存在下で、A L K 7 及びI I 型受容体（例えば、A c t R I I A 及び／またはA c t R I I B）を発現する細胞におけるS m a d（例えば、S m a d 2 及び／またはS m a d 3）のリン酸化を減少させる；(f) $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、A L K 7 に結合する（例えば、B I A C O R E（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) A L K 7、補助受容体（例えば、c r i p t o 及び／またはc r y p t i c）、及び1種または複数のT G F -ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、N o d a l）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト（例えば、中和抗A L K 7 抗体）である。さらなる実施形態では、A L K -7 結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びN o d a l からなる群から選択される1種または複数のA L K 7 リガンドの存在下で行う。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示するA L K 7 結合性V H 及びV L 対を有する抗体を交差遮断する、またはA L K 7 への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、抗A L K 7 抗体またはA L K 7 結合性抗体断片である。

【0272】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、1種または複数のT G F -ベータスーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7 及びA c t R I I 受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I 型受容体（例えば、A c t R I I A またはA c t R I I B）、及び1種または複数のT G F -ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンA B、N o d a l、G D F 1、G D F 3 及び／またはG D F 8）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト（例えば、中和抗A L K 7 抗体）である。さらなる実施形態では、A L K -7 結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細

10

20

30

40

50

胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示するALK7結合性VH及びVL対を有する抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、抗ALK7抗体またはALK7結合性抗体断片である。

10

【0273】

一部の実施形態では、ALK7結合は、ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示するALK7結合性VH及びVL対を有する抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、抗ALK7抗体またはALK7結合性抗体断片である。

20

【0274】

一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体）は、1種または複数のTGF-βリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRII A及び／またはActRII B）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、細胞ベースのアッセイを使用して測定した場合に、Smadのリン酸化を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、細胞ベースのアッセイを使用して測定した場合に、ALK7媒介性リン酸化を500 pM未満、350 pM未満、250 pM未満、150 pM未満、100 pM未満、75 pM未満、60 pM未満、50 pM未満、40 pM未満、30 pM未満、20 pM未満、15 pM未満、10 pM未満、または5 pM未満のIC50で減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示するALK7結合性VH及びVL対を有する抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は

30

40

50

、抗AL K 7抗体またはAL K 7結合性抗体断片である。

【0275】

一部の実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、 $\leq 1 \text{ nM}$ 及び $\geq 1 \text{ pM}$ の K_D で、AL K 7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）。一部の実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、AL K 7アンタゴニスト（例えば、中和抗AL K 7抗体）である。さらなる実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のAL K 7リガンドの存在下で行う。さらなる実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、本明細書において開示するAL K 7結合性VH及びVL対を有する抗体を交差遮断する、またはAL K 7への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、抗AL K 7抗体またはAL K 7結合性抗体断片である。

【0276】

一部の実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、AL K 7、補助受容体（例えば、cryptic及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTG F- β スーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、AL K 7アンタゴニスト（例えば、中和抗AL K 7抗体）である。さらなる実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。一部の実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%~100%、10%~80%、または10%~60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のAL K 7リガンドの存在下で行う。さらなる実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、本明細書において開示するAL K 7結合性VH及びVL対を有する抗体を交差遮断する、またはAL K 7への結合についてそれと競合する。さらなる実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、抗AL K 7抗体またはAL K 7結合性抗体断片である。

【0277】

AL K 7結合性タンパク質の調製

一部の実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、AL K 7の細胞外ドメインに結合する。さらなる実施形態では、AL K 7結合性タンパク質は、抗AL K 7抗体、例えば、全長抗AL K 7抗体またはAL K 7結合性抗体断片、ならびにそのバリエーション、及び誘導体である。

【0278】

AL K 7結合性タンパク質は、公知の技術を使用して容易に調製することができる。モノクローナル抗AL K 7抗体は、ハイブリドーマ法、例えば、Kohler and Milstein, Nature 256: 495-497 (1975)に記載の方法を含む当技術分野で公知の技術を使用して調製することができる。ハイブリドーマ法を使用する場合、マウス、ハムスター、または他の適切な宿主動物を上記のとおり免疫化して、免疫抗原に特異的に結合するであろう抗体のリンパ球による産生を誘導する。リンパ球は*in vitro*でも免疫化され得る。免疫化の後に、リンパ球を単離し、適切な骨髓腫細胞系と融合してハイブリドーマ細胞を形成し、次いで、これを非融合リンパ球及び骨髓腫細胞から離して選択することができる。次いで、免疫沈降、免疫ブロット法により、またはi

n v i t r o結合アッセイ（例えば、ラジオイムノアッセイ（R I A）；酵素結合免疫吸着検定法（E L I S A））により決定した場合にA L K 7、例えば、h A L K 7を特異的に指向するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマをin v i t r o培養物中で標準的な方法を使用して（例えば、G o d i n g , M o n o c l o n a l A n t i b o d i e s : P r i n c i p l e s a n d P r a c t i c e , A c a d e m i c P r e s s , 1 9 8 6を参照されたい）、またはin v i v oで動物において腹水腫瘍として増殖させることができる。次いで、モノクローナル抗体を、上記ポリクローナル抗体について記載したとおりに、培養培地または腹水液から精製することができる。

【0279】

提供するモノクローナル抗体をまた、モノクローナル抗体をコードするポリヌクレオチドを成熟B細胞またはハイブリドーマ細胞から単離する米国特許第4,816,567号に記載されているとおりの組換えDNA法を使用して、例えば、その抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子を特異的に増幅するオリゴヌクレオチドプライマーを使用するR T - P C Rにより作製することができ、それらの配列を、既知の手順を使用して決定する。次いで、重鎖及び軽鎖をコードする単離されたポリヌクレオチドを、適切な発現ベクターにクローニングし、これを、免疫グロブリンタンパク質を他には産生しない宿主細胞、例えば、E . c o l i細胞、サルCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣（C H O）細胞、P e r . C 6細胞、または骨髄腫細胞（例えば、N S 0細胞）に遺伝子導入すると、モノクローナル抗体が宿主細胞により産生される。組換え抗A L K 7モノクローナル抗体はまた、公知の技術を使用して、所望の種のC D Rを発現するファージディスプレイライブラリから容易に単離することができる（例えば、M c C a f f e r t y e t a l . , N a t u r e 3 4 8 : 5 5 2 - 5 5 4 (1 9 9 0) ; C l a c k s o n e t a l . , N a t u r e 3 5 2 : 6 2 4 - 6 2 8 (1 9 9 1) ; 及びM a r k s e t a l . , J . M o l . B i o l . 2 2 2 : 5 8 1 - 5 9 7 (1 9 9 1) を参照されたい）。

【0280】

抗A L K 7抗体を任意選択で、A L K 7抗原について高い親和性及び他の好ましい生物学的特性を示すようにヒト化し、再表面形成し、かつ操作することができる。例えば、ヒト化（またはヒト）抗A L K 7抗体を、一般的に利用可能な三次元免疫グロブリンモデリングならびにフレームワーク（F W）残基、コンセンサス配列、及び生殖細胞系配列を選択するための公知の手順を使用して容易に設計及び調製して、所望の抗体の特徴、例えば、A L K 7についての親和性の増加を得ることができる。

【0281】

親和性成熟ストラテジー及び鎖シャッフリングストラテジーは、当技術分野で公知であり、高親和性抗A L K 7抗体、さらに、本明細書において開示するA L K 7結合性タンパク質の誘導体及びバリエーションを生成するために使用することができる。例えば、その全体で参照により本明細書に組み込まれるM a r k s e t a l . , B i o / T e c h n o l o g y 1 0 : 7 7 9 - 7 8 3 (1 9 9 2) を参照されたい。高親和性抗A L K 7抗体、さらに、本明細書において開示するA L K 7結合性タンパク質の誘導体及びバリエーションを生成するための追加のストラテジーは、全可変ドメイン内で変異を生じさせるために1つまたは複数の選択されたV H及び／またはV L遺伝子のランダム変異誘発を使用して、本開示のC D R由来配列を担持する新規のV HまたはV L領域を生成することである。エラープロンプPCRを使用するそのような技術は、G r a m e t a l . (P N A S U S A 8 9 : 3 5 7 6 - 3 5 8 0 (1 9 9 2)) に記載されている。一部の実施形態では、1つまたは2つのアミノ酸置換を、V H C D R及び／またはV L C D Rのセット内で行う。さらなる戦略は、本明細書において開示する抗A L K 7抗体をコードするV HまたはV L遺伝子のC D R領域に対する直接的な変異誘発を使用した。そのような技術の例は、B a r b a s e t a l . (P N A S U S A 9 1 : 3 8 0 9 - 3 8 1 3 (1 9 9 4)) 及びS c h i e r e t a l . (J . M o l . B i o l . 2 6 3 : 5 5 1 - 5 6 7 (1 9 9 6)) により開示されている。

【0282】

本開示の抗ALK7抗体のヒト化、再表面形成または操作は、これらだけに限定されないが、それぞれその全体で参照により本明細書に組み込まれるJones et al., Nature 321:522 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323 (1988); Verhoeyen et al., Science 239:1534 (1988); Sims et al., J. Immunol. 151:2296 (1993); Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901 (1987); Carter et al., PNAS USA 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993)、米国特許第5,639,641号、同第5,723,323号;同第5,976,862号;同第5,824,514号;同第5,817,483号;同第5,814,476号;同第5,763,192号;同第5,723,323号;同第5,766,886号;同第5,714,352号;同第6,204,023号;同第6,180,370号;同第5,693,762号;同第5,530,101号;同第5,585,089号;同第5,225,539号;同第4,816,567号、同第7,557,189号;同第7,538,195号;及び第7,342,110号;国際公開番号PCT/US98/16280;PCT/US96/18978;PCT/US91/09630;PCT/US91/05939;PCT/US94/01234;PCT/GB89/01334;PCT/GB91/01134;PCT/GB92/01755;国際公開番号WO90/14443;WO90/14424;WO90/14430;ならびに欧州特許第229246号に記載されている方法を含む、任意の公知の方法を使用して行うことができる。同様に、公知のアッセイを、望ましい特徴を示す抗ALK7抗体を容易に選択するために利用することができる(例えば、ALK7への結合親和性を決定するためのアッセイ;交差遮断アッセイ、例えば、本明細書に記載のBIACORE(登録商標)ベースのヒトALK7結合性タンパク質競合結合アッセイ)。

【0283】

非ヒトまたはヒト抗体を操作する、ヒト化する、または再表面形成するための方法も使用することができ、当技術分野で公知である。ヒト化、再表面形成または同様に操作された抗体は、非ヒト、例えば、これらだけに限定されないが、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類または他の哺乳類である源からの1つまたは複数のアミノ酸残基を有することができる。これらの非ヒトアミノ酸残基は、多くの場合に「重要な」残基と称される残基により置き換えられており、これは、典型的には公知のヒト配列の「重要な」可変、定常または他のドメインから典型的には取られている。そのような重要な配列を、当技術分野で公知であるとおり、免疫原性を減少させる、または結合、親和性、オンレート、オフレート、結合活性、特異性、半減期、もしくは任意の他の適切な特徴を減少させる、増強する、もしくは調節するために使用することができる。好ましくは、非ヒトまたはヒトCDR配列の一部または全部が維持されるが、可変及び定常領域の非ヒト配列を、ヒトまたは他のアミノ酸で置き換えることができる。

【0284】

ALK7結合性タンパク質、例えば、全長抗ALK7抗体をコードする核酸(複数可)を、組換えDNA技術を使用するいくつかの異なる手法でさらに修飾して、代替の抗体を生成することができる。一部の実施形態では、例えば、マウスモノクローナル抗体の軽鎖及び重鎖の定常ドメインをコードする核酸(複数可)を、(a)例えば、ヒト抗体のコード領域で置換して、キメラ抗体を生成することができるか、または(b)非免疫グロブリンをコードする核酸(複数可)で置換して、融合抗体を生成することができる。一部の実施形態では、定常領域を短縮化するか、または除去して、モノクローナル抗体の所望の抗体断片を生成する。可変領域コード配列の部位特異的または高密度変異誘発を使用して、モノクローナル抗体の特異性、親和性などを最適化することができる。

【0285】

抗ALK7ヒト抗体は、当技術分野で公知の多数の技術のいずれかを使用して直接的に調製することができる。(例えば、Cole et al., Monoclonal Ant

10

20

30

40

50

ibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boemer et al., J. Immunol. 147 (1): 86-95 (1991); 及び米国特許第5,750,373号を参照されたい)。同様に、ヒト抗ALK7抗体は容易に、*in vitro*で免疫化された不死化ヒトBリンパ球から得ることができるか、またはALK7を指向する抗体を産生する免疫化個体から単離することができる。

【0286】

例えば、Vaughan et al., Nat. Biotech. 14:309-314 (1996), Sheets et al., PNAS 95:6157-6162 (1998), Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol. 227:381 (1991)、及びMarks et al., J. Mol. Biol. 222:581 (1991)に記載されているとおり、ヒト抗ALK7抗体はまた、ヒト抗体を発現するファージライブラリから選択することができる。抗体ファージライブラリを生成及びスクリーニングするための技術はまた、米国特許第5,969,108号；同第6,172,197号；同第5,885,793号；同第6,521,404号；同第6,544,731号；同第6,555,313号；同第6,582,915号；同第6,593,081号；同第6,300,064号；同第6,653,068号；同第6,706,484号；及び同第7,264,963号；ならびにRothe et al., J. Mol. Biol. 376 (4):1182-1200 (2008)（これらはそれぞれ、その全体で参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【0287】

ヒト抗ALK7抗体をまた、免疫化で、内因性免疫グロブリン産生の非存在下でヒト抗体を産生することができるヒト免疫グロブリン遺伝子座を含有する遺伝子導入マウスにおいて作製することができる。このアプローチは、例えば、米国特許第5,545,807号；同第5,545,806号；同第5,569,825号；同第5,625,126号；同第5,633,425号；及び同第5,661,016号に記載されている。

【0288】

ヒト抗ALK7抗体はまた、例えば、それぞれの内容がその全体で参照により本明細書に組み込まれるWO012/009568；WO09/036379；WO10/105256；WO03/074679及び米国特許出願公開第2002/0177170号に開示のとおり酵母ベースの抗体プレゼンテーションライブラリから選択／単離することができる。そのようなライブラリは、ヒト免疫前レパートリーにより得られる多様性を反映して、*in silico*と名付けられている。

【0289】

別法では、抗ALK7抗体は、酵母ディスプレイ抗体ライブラリから選択してもよい。例えば：Blaise et al., Gene 342 (2):211-218 (2004)；Boder et al., Nat Biotechnol. 15 (6):553-557 (1997)；Kuroda et al., Biotechnol. Lett. 33 (1):1-9 (2011)を参照されたい。概説；Lauer et al., J. Pharm. Sci. 101 (1):102-15 (2012)；Orcutt K. D. and Witttrup K. D. Antibody Engineering, yeast display and selection (2010), 207-233；Rakes traw et al., Protein Eng. Des. Sel. 24 (6):525-30 (2011)；ならびに米国特許第6,423,538号；同第6,696,251号；及び同第6,699,658号。

【0290】

様々な技術が、抗原結合性抗体断片を生成するために公知である。従来、これらの断片は、インタクトな抗体のタンパク質分解消化により得られる（例えば、Morimoto et al., J. Biochem. Biophys. Meth. 24:107-117 (1993)；及びBrennan et al., Science 229:81 (19

10

20

30

40

50

85)を参照されたい)。特定の実施形態では、ALK7結合性抗体断片を組換えで生成する。Fab、Fv、及びscFv抗体断片はすべて、E.coliまたは他の宿主細胞で発現し、かつそこから分泌され得るので、これらの断片を大量に生成することが可能である。加えて、そのようなALK7結合性抗体断片を、上記で論述した抗体ファージライブラリから単離することができる。一部の実施形態では、ALK7結合性抗体断片は、米国特許第5,641,870号に記載されているとおりの線状抗体である。抗原結合性抗体断片を生成するための他の技術は、当技術分野で公知である。

【0291】

公知の技術を、ALK7に結合する一本鎖抗体を生成するために容易に適合させることができる(例えば、米国特許第4,946,778号を参照されたい)。加えて、公知の方法を、Fab発現ライブラリのコンストラクションのためにルーチ的に適合させて(例えば、Huse et al., Science 246:1275-1281 (1989)を参照されたい)、ALK7について所望の特異性を有するモノクローナルFab断片の迅速で有効な同定を可能にすることができる。これらだけに限定されないが:(a)抗体のペプシン消化により生成されたF(ab')₂断片;(b)F(ab')₂断片のジスルフィド架橋を還元することにより生成されたFab断片、(c)パパイン及び還元剤で抗ALK7抗体を処置することにより生成されたFab断片、ならびに(d)Fv断片を含むALK7結合性抗体断片を、当技術分野で公知の技術により生成することができる。

【0292】

特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質(例えば、抗ALK7抗体)を、その血清半減期が増加するように修飾することができる。これは、例えば、ALK7結合性タンパク質内の適切な領域の変異によりサルベージ受容体結合性エピトープをALK7結合性タンパク質に導入することにより、またはサルベージ受容体エピトープをペプチドタグに導入し、次いで、これをALK7結合性タンパク質に、いずれかの末端で、または中央で融合させることにより(例えば、DNAまたはペプチド合成により)、達成することができる。ALK7結合性タンパク質の血清半減期を増加させる他の方法、例えば、PEGなどの異種分子へのコンジュゲーションは、当技術分野で公知である。

【0293】

ヘテロコンジュゲートALK7結合性タンパク質(例えば、抗ALK7抗体、例えば、全長抗ALK7抗体及びALK7結合性抗体断片、ならびにそのバリエーション及び誘導体)も、本開示の範囲内である。ヘテロコンジュゲートALK7結合性タンパク質は、2つの共有結合したタンパク質からなる。ヘテロコンジュゲートALK7結合性タンパク質を、架橋剤を要するものを含む合成タンパク質ケミストリーで公知の方法を使用してin vitroで調製することができることが企図される。例えば、免疫毒素を、ジスルフィド交換反応を使用して、またはチオエーテル結合を形成することによりコンストラクトすることができる。この目的のために適した試薬の例には、イミノチオラート及びメチル-4-メルカプトブチルイミダートが含まれる。

【0294】

ALK7結合性タンパク質は、抗体とALK7との会合をもたらす任意の種類の可変領域を含むことができる。そのような可変領域は、体液性応答を開始し、ALK7抗原に対する免疫グロブリンを生成するように誘導することができる任意の哺乳類を含むか、またはそれから得ることができる。抗ALK7抗体の可変領域は、例えば、ヒト、マウス、非ヒト霊長類(例えば、カニクイザル、マカクなど)またはオオカミ由来であってよい。一部の実施形態では、修飾抗ALK7抗体の可変及び定常領域の両方がヒトである。他の実施形態では、分子の結合特性を改善するか、または免疫原性を減少させるために、適合性の抗体の可変領域(通常、非ヒト供給源に由来)を操作するか、または特異的に適合させることができる。これに関して、親和性成熟、変異誘発手順、鎖シャッフリングストラテジー及び/または本明細書に記載されているか、もしくは別段に当技術分野で公知である他の方法を使用して、移入アミノ酸配列を含ませることにより、本開示による有用な可変領域をヒト化する、または別段に変更することができる。

【0295】

特定の実施形態では、抗A L K 7抗体の重鎖及び軽鎖の両方の可変ドメインを、1つまたは複数のC D Rの少なくとも部分的な置き換えにより、及び／または部分的なフレームワーク領域置き換え及び配列変化により変更する。C D Rは、フレームワーク領域が由来する抗体と同じクラスまたはさらにはサブクラスの抗体に由来してよいが、C D Rが異なるクラスの抗体に、かつ特定の実施形態では、異なる種からの抗体に由来することが想像される。ある可変ドメインの抗原結合能を別のものに移すために、すべてのC D Rをドナー可変領域からの完全C D Rで置き換えることは必要ない。むしろ、抗原結合性部位の活性を維持するために、必要な残基を移すことだけが必要である。免疫原性が低い機能性抗体をルーチン的に得ることは十分に、当技術分野で通常の技能を有するもの能力の範囲内である。例えば、米国特許第5, 585, 089号、同第5, 693, 761号及び同第5, 693, 762号を参照されたい。

10

【0296】

可変領域の変更にも関わらず、当技術分野で通常の技能を有するものは、本開示の修飾抗A L K 7抗体が、天然または非変更定常領域を含むほぼ同じ免疫原性の抗体と比較した場合に、所望の生化学的特徴、例えば、A D C Cの減少または血清半減期の増加が得られるように、定常領域ドメインのうちの1つまたは複数の少なくとも一部が欠失している、または別段に変更されている抗体を含むであろうことは分かるであろう。一部の実施形態では、修飾された抗A L K 7抗体の定常領域は、ヒト定常領域を含む。定常領域に対する修飾は、1つまたは複数のドメイン内の1つまたは複数のアミノ酸の付加、欠失または置換を含む。本明細書において開示する修飾された抗A L K 7抗体は、3つの重鎖定常ドメイン（C H 1、C H 2またはC H 3）のうちの1つもしくは複数に対する、及び／または軽鎖定常ドメイン（C L）に対する改変または修飾を含むことができる。一部の実施形態では、修飾された抗A L K 7抗体は定常領域を含み、1つまたは複数のドメインが部分的に、または完全に欠失していることが企図される。一部の実施形態では、修飾された抗A L K 7抗体は、全C H 2ドメインが除去されているドメイン欠失コンストラクトまたはバリエーションを含む（Δ C H 2コンストラクト）。一部の実施形態では、削除される定常領域ドメインを、典型的には定常領域が存在しないことにより付与される多少の分子柔軟性を与える短いアミノ酸スペーサー（例えば、10残基）により置き換えることができる。

20

【0297】

定常領域がいくつかのエフェクター機能を媒介することは、一般に理解される。例えば、抗体への補体のC 1成分の結合は補体系を活性化させる。補体の活性化は、細胞病原体のオプソニン作用及び溶解において重要である。補体の活性化はまた、炎症応答を刺激し、自己免疫過敏症にも関係し得る。さらに、抗体は、F c領域を介して細胞に結合し、その際、抗体F c領域の上のF c受容体部位が、細胞の上のF c受容体（F c R）に結合する。I g G（ガンマ受容体）、I g E（イータ受容体）、I g A（アルファ受容体）及びI g M（ミュー受容体）を含む種々のクラスの抗体に特異的であるいくつかのF c受容体が存在する。細胞表面の上のF c受容体への抗体の結合は、抗体被覆粒子の抱き込み及び破壊、イムノコンジュゲートのクリアランス、キラー細胞による抗体被覆標的細胞の溶解（抗体依存性細胞媒介細胞傷害性、またはA D C Cと呼ばれる）、炎症性メディエーターの放出、胎盤通過ならびに免疫グロブリン産生の制御を含む、いくつかの重要で多様な生物学的応答を開始させる。

30

40

【0298】

特定の実施形態では、抗A L K 7抗体は、変更されたエフェクター機能を有し、今度はその変更されたエフェクター機能が、投与される抗A L K 7抗体の生物学的プロファイルに影響を及ぼす。例えば、定常領域ドメインの欠失または不活性化（点突然変異または他の手段による）は、循環中の修飾抗体のF c受容体結合を減少させ得る。他の場合には、定常領域の修飾は、補体結合を抑制し、したがって、コンジュゲートした細胞毒素の血清半減期及び非特異的会合を減少させ得る。定常領域のまた他の修飾を使用して、ジスルフィド結合またはオリゴ糖部分を除去することができ、これは、抗原特異性または抗体柔軟性

50

の上昇により、限局性の増強を可能にする。同様に、本開示による定常領域への修飾は、当技術分野で通常の技能を有するものには公知の生化学または分子操作技術を使用して容易に行うことができる。

【0299】

一部の実施形態では、本明細書で提供するA L K 7結合性タンパク質は、1つまたは複数のエフェクター機能を有さないA L K 7抗体である。例えば、一部の実施形態では、抗A L K 7抗体は、抗体依存性細胞傷害性（A D C C）活性を有さない、及び／または補体依存性細胞傷害性（C D C）活性を有さない。特定の実施形態では、抗A L K 7抗体は、F c受容体及び／または補体因子に結合しない。特定の実施形態では、抗A L K 7抗体は、エフェクター機能を有さない。A D C C及び／またはC D C活性ならびにF c受容体及び／または補体因子結合を減少させる、または除去するF c配列の操作修飾の例は、本明細書に記載されているか、または当技術分野で別段に公知であり、試験のためのアッセイ及び手順も同様である。

10

【0300】

一部の実施形態では、抗A L K 7抗体を操作して、C H 3ドメインを、それぞれの修飾抗体のヒンジ領域に直接的に融合させる。他のコンストラクトでは、ペプチドスペーサーをヒンジ領域と修飾されたC H 2及び／またはC H 3ドメインとの間に挿入する。例えば、C H 2ドメインが欠失していて、残りのC H 3ドメイン（修飾、または非修飾）が5～20アミノ酸スペーサーでヒンジ領域に結合している適合可能なコンストラクトを発現させることができる。そのようなスペーサーを、例えば、定常ドメインの調節エレメントがフリーで、アクセス可能なままであること、またはヒンジ領域が柔軟なままであることを保証するために付加することができる。アミノ酸スペーサーは場合によっては、免疫原性であり、コンストラクトに対する望ましくない免疫応答を誘発すると判明し得る。したがって、特定の実施形態では、修飾された抗A L K 7抗体の所望の生化学品質を維持するために、コンストラクトに付加される任意のスペーサーは、比較的に非免疫原性であり得るか、またはさらにはそれを完全に省略してもよい。

20

【0301】

追加の実施形態では、抗A L K 7抗体を、定常領域内のいくつか、または1個だけのアミノ酸の部分的な欠失または置換により修飾する。例えば、C H 2ドメインの選択された領域内の1個のアミノ酸の変異が、F c結合をかなり減少させ、それで十分であり得る。同様に、エフェクター機能（例えば、補体C 1 Q結合）を制御する1つまたは複数の定常領域ドメインを完全に、または部分的に欠失させることができる。定常領域のそのような部分的欠失により、対応する定常領域ドメインと関連する他の望ましい機能はインタクトにしたままで、抗A L K 7抗体の選択された特徴（例えば、血清半減期）を改善することができる。一部の実施形態では、抗A L K 7抗体の定常領域を、得られたコンストラクトのプロファイルを増強する1つまたは複数のアミノ酸の変異または置換を介して修飾する。これに関連して、修飾された抗A L K 7抗体の配置及び免疫原性プロファイルを実質的に維持しながら、保存された結合部位（例えば、F c結合）により与えられる活性を破壊することが可能である。本開示はまた、エフェクター機能を低下もしくは上昇させながら、または1つもしくは複数の細胞毒素、標識もしくは炭水化物部分のための結合部位を提供しながら、そのような望ましい特徴を増強するために、定常領域への1つまたは複数のアミノ酸の付加を含有する抗A L K 7抗体を提供する。そのような実施形態では、選択された定常領域ドメインに由来する特異的配列を挿入または複製することが望まれ得る。

30

40

【0302】

本開示はまた、本明細書において提供するA L K 7結合性タンパク質に対するバリエーションであるA L K 7結合性タンパク質（例えば、マウス、キメラ、ヒト化及びヒトA L K 7結合性タンパク質）を提供する。特定の実施形態では、バリエーションA L K 7結合性タンパク質は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有する：（a）1種または複数のT G F- β スーパーファミリーリガンドの存在下で、A L K 7及びA c t R I I受容体を発現する細胞の表面の上で、A L K 7、I I型受容体（例えば、A c t R I I

50

AまたはActRIIB)、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGFBスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つを有する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0303】

提供するALK7結合性タンパク質、例えば、抗ALK7抗体を、例えば、溶解度、生物学的半減期、生物学的利用能を改善するために当技術分野で公知の追加の化学的部分を含有するように、及び別段に、ALK7結合性タンパク質の安定性、処方及び／または治療上の特性を改善するように、誘導体化することができる。そのような部分の非網羅的概説は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (2000) において見出すことができる。

【0304】

ALK7結合性タンパク質をコードする核酸及びそれらの発現
ALK7結合性タンパク質をコードする核酸分子及び核酸分子の組合せも提供する。一部の実施形態では、核酸分子は、抗ALK7抗体、例えば、全長抗ALK7抗体及びALK7結合性抗体断片をコードする。さらなる実施形態では、本開示は、本明細書において提供する全長抗ALK7抗体またはALK7結合性抗体断片のバリエーションまたは誘導体をコードする核酸分子を提供する。

【0305】

本明細書において開示する核酸分子は、RNAの形態またはDNAの形態であってよい。DNAには、cDNA、ゲノムDNA、及び合成DNAが含まれ；かつこれは、二本鎖または一本鎖であってよく、一本鎖であれば、コーディングストランド／または非コーディング（アンチセンス）ストランドであってよい。特定の実施形態では、核酸分子を単離す

10

20

30

40

50

る。追加の実施形態では、核酸分子は、実質的に純粋である。一部の実施形態では、核酸は、cDNAであるか、またはcDNAに由来する。一部の実施形態では、核酸は、組換えで生成する。

【0306】

一部の実施形態では、核酸分子は、宿主細胞または*in vitro*においてコード配列の発現を制御する制御配列に作動可能に連結された、ALK7結合性タンパク質をコードする配列を含む。特定の実施形態では、コード配列は、cDNAである。本開示はまた、宿主細胞または*in vitro*においてコード配列の発現を制御する制御配列に作動可能に連結された、ALK7結合性タンパク質をコードする配列を含む核酸分子を含有するベクターに関する。

10

【0307】

一部の実施形態では、核酸分子は、同じリーディングフレームで異種ポリヌクレオチド配列に融合している成熟ALK7結合性タンパク質のためのコード配列を含む。一部の実施形態では、異種ポリヌクレオチド配列は、ALK7結合性タンパク質をコードする核酸分子（複数可）で形質転換された宿主細胞から発現されるタンパク質の分泌を促進するリーダーペプチド配列をコードする。リーダー配列を含有するタンパク質は、プレタンパク質と称され、ALK7結合性タンパク質の成熟形態を形成するために、宿主細胞により切断されるリーダー配列を有し得る。宿主細胞における組換えタンパク質の分泌を促進するそのようなリーダーペプチド配列及びそれらの使用は一般に、当技術分野で公知である。追加の実施形態では、異種ポリヌクレオチド配列は、例えば、組換え発現されたALK7結合性タンパク質の精製を容易にする、タンパク質安定性及び／または治療もしくは診断特性を加える、または改善するように機能し得る追加の5'アミノ酸残基をコードする。

20

【0308】

一部の実施形態では、本開示は、ハイブリダイゼーションプローブ、PCRプライマーまたは配列決定プライマーとして使用するために十分である単離核酸、例えば、ALK7結合性タンパク質をコードするcDNA断片を提供する。

【0309】

一部の実施形態では、核酸分子は、下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴を有するALK7結合性タンパク質をコードする：(a) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；(d) 1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；(e) 1種または複数のTGF-βベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；(f) ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに(g) ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF-βスーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、コードされるALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さら

30

40

50

なる実施形態では、コードされる A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 を発現する脂肪細胞における脂肪分解を増加させる。一部の実施形態では、コードされる A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの 2 つ、3 つ、または 4 つを有する。一部の実施形態では、コードされる A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つを有する。一部の実施形態では、コードされる A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する A L K 7 結合性 V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。追加の実施形態では、コードされる A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、コードされる A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する V H 及び V L 対を有する A L K 7 結合性抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。追加の実施形態では、コードされる A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。さらなる実施形態では、核酸分子は、A L K 7 に特異的に結合し、V H 及び V L を含む A L K 7 結合性タンパク質をコードする。

【0310】

一部の実施形態では、本開示は、本明細書において提供する A L K 7 結合性タンパク質をコードする核酸及び核酸のセットを含有するベクター及びベクターのセットを提供する。これらの核酸、核酸のセット、ベクター、及びベクターのセットで形質転換された宿主細胞も提供し、A L K 7 結合性タンパク質を作製する、及び使用する方法も提供する。

【0311】

一部の実施形態では、本開示は、上記で提供したとおりの核酸分子もしくは核酸分子の組合せまたはベクターを含む宿主細胞であって、一部の事例では、A L K 7 に特異的に結合する A L K 7 結合性タンパク質（例えば、抗 A L K 7 抗体、例えば、全長 A L K 7 抗体及び A L K 7 結合性抗体断片）を発現する宿主細胞を提供する。さらなる実施形態では、本開示は、上記で提供したとおりの核酸分子もしくは核酸分子の組合せまたはベクターで形質転換された宿主細胞であって、一部の事例では、A L K 7 に特異的に結合する A L K 7 結合性タンパク質を発現し得る宿主細胞を提供する。そのような宿主細胞は、本明細書で提供するとおりの A L K 7 結合性タンパク質を作製する方法であって、（a）宿主細胞を培養すること、及び（b）宿主細胞から発現された A L K 7 結合性タンパク質を単離することを含む方法で利用することができる。

【0312】

本開示はまた、A L K 7 結合性タンパク質を作製するための方法であって、適切な条件下で A L K 7 結合性タンパク質を発現することができる宿主細胞（例えば、ハイブリドーマまたは形質転換された哺乳類宿主細胞）を培養することを含む方法を提供し、かつ任意選択で、宿主細胞から分泌される A L K 7 結合性タンパク質を単離するための方法を提供する。また、本開示は追加的に、本開示の方法を使用して単離された A L K 7 結合性タンパク質を提供する。

【0313】

特定の実施形態では、ポリヌクレオチドは、同じリーディングフレームにおいて、例えば、コードされたポリペプチドの精製を可能にするマーカー配列に融合している成熟 A L K 7 結合性タンパク質（複数可）（例えば、A L K 7 抗体、例えば、全長抗体及び A L K 7 結合性抗体断片）のためのコード配列（複数可）を含む。例えば、マーカー配列は、細菌宿主の場合には、マーカーに融合している成熟ポリペプチドの精製をもたらす p Q E - 9 ベクターにより供給されるヘキサヒスチジンタグであってよい、または哺乳類宿主（例えば、C O S - 7 細胞）が使用されているときには、マーカー配列は、インフルエンザ血球凝集素タンパク質に由来する血球凝集素（H A）タグであってよい。

【0314】

A L K 7 結合性タンパク質、例えば、抗 A L K 7 抗体及び A L K 7 結合性抗体断片をコードする核酸バリエーションも提供する。核酸バリエーションは、コード領域、非コード領域、またはその両方に変更を含有してよい。一部の実施形態では、核酸バリエーションは、サイレント

置換、付加、または欠失を生成する変更を含有するが、コードされるポリペプチドの特性または活性は変更しない。一部の実施形態では、核酸バリエーションを、遺伝コードの縮重によるサイレント置換により生成する。核酸バリエーションを、様々な理由で、例えば、特定の宿主でのコドン発現を最適化するために生成することができる（ヒト mRNA のコドンを、*E. coli* などの細菌宿主に好ましいものに変化させる）。本明細書に記載の核酸を含むベクター及び細胞も提供する。

【0315】

一部の実施形態では、ALK7 結合性タンパク質（例えば、抗 ALK7 抗体、例えば、全長抗体及び ALK7 結合性抗体断片）をコードする核酸配列を、オリゴヌクレオチドシンセサイザーを使用する化学合成によりコンストラクトする。そのようなオリゴヌクレオチドは、所望のポリペプチドのアミノ酸配列及び宿主細胞の嗜好に基づくコドン最適化に基づき、設計することができる。標準的な方法をルーチン的に、ALK7 結合性タンパク質をコードする単離ポリヌクレオチド配列を合成するために適合させることができる。

【0316】

組み立てたら（合成、特定部位の突然変異誘発または別の方法により）、ALK7 結合性タンパク質をコードする核酸配列をルーチン的に、所望の宿主における ALK7 結合性タンパク質の発現に適した制御配列に作動可能に連結させることができる。一部の実施形態では、ALK7 結合性タンパク質をコードする核酸配列（複数可）を 1 つまたは複数の発現ベクターに挿入し、所望の宿主におけるタンパク質の発現に適した制御配列（複数可）に作動可能に連結させる。宿主において、遺伝子導入されたコード配列の高い発現レベルを得るために、コード配列を、選択された発現宿主において作動可能である転写及び翻訳発現制御配列と作動可能に連結するか、または会合させることができる。

【0317】

特定の実施形態では、ALK7 結合性タンパク質、例えば、抗 ALK7 抗体または ALK7 結合性抗体断片をコードする DNA を増幅及び発現するために、組換え発現ベクターを使用する。組換え発現ベクターは、哺乳類、微生物、ウイルスまたは昆虫遺伝子に由来する適切な転写または翻訳調節エレメントに作動可能に連結している ALK7 結合性タンパク質のポリペプチド鎖をコードする合成または cDNA 由来 DNA 断片を有する複製可能な DNA コンストラクトである。転写ユニットは一般に、（1）遺伝子発現において調節の役割を有する 1 つまたは複数の遺伝子要素、例えば、転写プロモーターまたはエンハンサー、（2）mRNA に転写され、タンパク質に翻訳される構造またはコード配列、及び（3）下記で詳述するおりの適切な転写及び翻訳開始及び終止配列のアセンブリを含む。そのような調節エレメントは、転写を制御するオペレーター配列を含んでよい。追加的に、複製開始点により通常は付与される宿主において複製する能力、及び形質転換体の認識を促進する選択遺伝子を組み込むことができる。相互に機能的に関連するときには、DNA 領域を作動可能に連結する。例えば、ポリペプチドの分泌に関係する前駆体として発現されるならば、シグナルペプチド（分泌リーダー）のための DNA を、ポリペプチドのための DNA に作動可能に連結させ；配列の転写を制御するならば、プロモーターを、コード配列に作動可能に連結させ；または翻訳を可能にするように位置しているならば、リボソーム結合性部位を、コード配列に作動可能に連結させる。酵母発現系における使用が意図されている構造要素には、宿主細胞による翻訳タンパク質の細胞外分泌を可能にするリーダー配列が含まれる。別法では、組換えタンパク質がリーダーまたは移行配列を含まずに発現される場合、そのタンパク質は、N 末端メチオニン残基を含んでよい。続いて、この残基を任意選択で、発現された組換えタンパク質から切断すると、最終タンパク質を得ることができる。特定の実施形態では、本開示は、上で、または本明細書の他の所で記載したとおりの核酸またはベクターを含み、任意選択で、1 種または複数の担体、希釈剤、賦形剤、または他の添加剤をさらに含む組成物、例えば、医薬組成物を提供する。

【0318】

本明細書において開示する核酸分子もしくは cDNA 分子及び／またはベクターで形質転換された宿主細胞も提供する。本開示はまた、制御配列に作動可能に連結され、かつ任意

10

20

30

40

50

選択で、ベクターに挿入された開示の1つまたは複数の核酸分子で形質転換された宿主細胞を提供する。一部の実施形態では、宿主細胞は、哺乳類宿主細胞である。さらなる実施形態では、哺乳類宿主細胞は、NS0マウス骨髓腫細胞、PER.C6（登録商標）ヒト細胞、またはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞である。他の実施形態では、宿主細胞は、ハイブリドーマである。

【0319】

追加の実施形態では、本開示は、本明細書において提供するALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体、例えば、全長ALK7抗体及びALK7結合性抗体断片、ならびにそのバリエーション及び誘導体）を作製する方法であって、ALK7結合性タンパク質を生成するために適した条件下で本明細書において開示する形質転換された宿主細胞またはハイブリドーマを培養することを含む方法を提供する。本開示は任意選択で、宿主細胞から分泌されるALK7結合性タンパク質を単離することを提供する。本開示はまた任意選択で、この方法を使用して生成されたALK7結合性タンパク質、及びALK7結合性タンパク質及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

10

【0320】

発現制御配列及び発現ベクターの選択は、宿主の選択に依存する。広範囲の様々な発現宿主／ベクターの組合せを使用することができる。真核宿主に有用な発現ベクターには、例えば、SV40、ウシ乳頭腫ウイルス、アデノウイルス及びサイトメガロウイルスからの発現制御配列を含むベクターが含まれる。細菌宿主に有用な発現ベクターには、公知の細菌プラスミド、例えば、pCR1、pBR322、pMB9及びそれらの誘導体を含むE. coliからのプラスミド、ならびにより広い宿主範囲のプラスミド、例えば、M13及び糸状一本鎖DNAファージも含まれる。

20

【0321】

ALK7結合性タンパク質の発現に適した宿主細胞には、適切なプロモーターの制御下での原核生物、酵母、昆虫または高等真核細胞が含まれる。原核生物には、グラム陰性またはグラム陽性生体、例えば、E. coliまたはbacteriaが含まれる。高等真核細胞には、下記のとおり哺乳類由来の確立された細胞系が含まれる。無細胞翻訳系も使用することができるであろう。抗体生成を含む、タンパク質生成の方法に関する追加の情報を、例えば、それぞれその全体で参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2008/0187954号、米国特許第6,413,746号及び同第6,660,501号、ならびに国際出願公開WO04/009823において見出すことができる。

30

【0322】

様々な哺乳類または昆虫細胞培養系もまた、組換えALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体、例えば、全長ALK7抗体及びALK7結合性抗体断片、ならびにそれらのバリエーション及び誘導体）を発現するために有利に使用することができる。哺乳類細胞において組換えALK7結合性タンパク質の発現を行うことができるが、それというもの、そのようなタンパク質が一般に、正確に折り畳まれ、適切に修飾され、完全に機能するためである。適切な哺乳類宿主細胞系の例には、HEK-293及びHEK-293T、Gluzman (Cell 23:175 (1981))により記載されたサル腎臓細胞のCOS-7系、ならびに例えば、L細胞、C127、3T3、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）、HeLa及びBHK細胞系を含む他の細胞系が含まれる。哺乳類発現ベクターは、非転写要素、例えば、発現する遺伝子に連結された複製開始点、適切なプロモーター及びエンハンサー、ならびに他の5'または3'フランキング非転写配列、ならびに5'または3'非翻訳配列、例えば、必要なリボソーム結合性部位、ポリアデニル化部位、スプライスドナー及びアクセプターサイト、ならびに転写終止配列を含んでよい。昆虫細胞において異種タンパク質を生成するためのバキュロウイルス系は、Luckow and Summers, Biotechnology 6:47 (1988)に概説されている。

40

【0323】

形質転換宿主細胞またはハイブリドーマにより産生されたALK7結合性タンパク質を任意の適切な方法により精製することができる。そのような標準的な方法には、クロマトグ

50

ラフィー（例えば、イオン交換、親和性及びサイジングカラムクロマトグラフィー）、遠心分離、溶解度差が含まれるか、またはそれは、タンパク質精製のための任意の他の標準的な技術による。親和性タグ、例えば、ヘキサヒスチジン、マルトース結合性ドメイン、インフルエンザコート配列及びグルタチオン-S-トランスフェラーゼをタンパク質に付加して、適切なアフィニティーカラム上に通過させることによる容易な精製を可能にすることができる。ALK7結合性タンパク質を、タンパク質分解、核磁気共鳴及びX線結晶学などの技術を使用して物理的に特徴付けることもできる。

【0324】

例えば、組換えALK7結合性タンパク質を培養培地に分泌する系からの上清を初めに、市販のタンパク質濃縮フィルター、例えば、AmiconまたはMillipore Pellicon限外濾過ユニットを使用して濃縮することができる。濃縮ステップの後に、濃縮物を、適切な精製マトリックスに適用することができる。別法では、アニオン交換樹脂、例えば、懸垂ジエチルアミノエチル（DEAE）基を有するマトリックスまたは基質を使用することができる。マトリックスは、アクリルアミド、アガロース、デキストラン、セルロースまたはタンパク質精製で一般に使用される他の種類であってよい。別法では、カチオン交換ステップを使用することができる。適切なカチオン交換体には、スルホプロピルまたはカルボキシメチル基を含む様々な不溶性マトリックスが含まれる。最後に、疎水性RP-HPLC媒体、例えば、懸垂メチルまたは他の脂肪族基を有するシリカゲルを使用する1つまたは複数の逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）ステップを使用して、ALK7結合性タンパク質をさらに精製することができる。上述の精製ステップの一部またはすべてを、様々な組み合わせでルーチン的に使用しても、均一な組換えALK7結合性タンパク質を得ることができる。

【0325】

細菌培養で生成した組換えALK7結合性タンパク質（例えば、抗ALK7抗体、例えば、全長ALK7抗体及びALK7結合性抗体断片ならびにそのバリエーション及び誘導体）を、例えば、細胞ペレットからの最初の抽出、続く、1回または複数の濃縮、塩析、水性イオン交換またはサイズ排除クロマトグラフィーステップにより単離することができる。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）は、最終精製ステップのために使用することができる。組換えタンパク質の発現で使用される微生物細胞を、凍結解凍サイクル、音波処理、機械的破壊、または細胞溶解剤の使用を含む任意の簡便な方法により破壊することができる。

【0326】

標的の結合性タンパク質、例えば、全長抗体及び抗原結合性抗体断片を精製するための当技術分野で公知の方法には、例えば、それぞれその全体で参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2008/0312425号、同第2008/0177048号、及び同第2009/0187005号に記載されているものも含まれる。

【0327】

特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、抗体ではない。様々な方法が、タンパク質標的に対して高い親和性で結合する非抗体ポリペプチドを同定及び生成するために公知である。例えば、それぞれその全体で参照により本明細書に組み込まれるSkerra, Curr. Opin. Biotechnol. 18:295-304 (2007), Hosse et al., Protein Science 15:14-27 (2006), Gill et al., Curr. Opin. Biotechnol. 17:653-658 (2006), Nygren, FEBS J. 275:2668-2676 (2008)、及びSkerra, FEBS J. 275:2677-2683 (2008)を参照されたい。特定の実施形態では、ALK7結合性タンパク質を同定／生成するために、ファージディスプレイ技術を使用する。特定の実施形態では、ポリペプチドは、プロテインA、リポカリン、フィブロネクチンドメイン（例えば、フィブロネクチンIII型（Fn3））、アンキリンコンセンサスリピートドメイン、及びチオレドキシンからなる群から選択される種類のタンパク質スキフォールドを含む。

【0328】

使用方法及び医薬組成物

提供する A L K 7 結合性タンパク質（抗体、イムノコンジュゲート、及びポリペプチドを含む）は、これらだけに限定されないが、診断方法ならびに A L K 7 結合性タンパク質（例えば、抗 A L K 7 抗体）で様々な疾患及び状態を処置する、及び／または寛解させる方法を含む様々な用途で有用である。A L K 7 シグナル伝達、A L K 7 発現の変化と関連し、及び／または A L K 7 シグナル伝達の減少により寛解し得る疾患または状態を有する対象を処置するために、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、抗 A L K 7 抗体、例えば、A L K 7 に特異的に結合する全長抗体及び A L K 7 結合性抗体断片、ならびにそれらのバリエーション及び誘導体）を使用する方法を提供する。追加の実施形態では、本開示は、本明細書において提供する A L K 7 結合性タンパク質及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、本開示は、医薬品として使用するための、本明細書において提供する A L K 7 結合性タンパク質及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供する。本開示はまた、A L K 7 シグナル伝達、A L K 7 発現の変化と関連し、及び／または A L K 7 シグナル伝達の減少により寛解し得る疾患または状態を処置する、及び／または寛解させるための、本明細書において開示する医薬組成物の使用を提供する。一部の実施形態では、本明細書において提供する医薬組成物を使用して処置される疾患または状態は、肥満（例えば、腹部肥満）；過体重；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；脂質障害、例えば、低 H D L 値、高 L D L 値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症（例えば、肝臓炎症及び／または脂肪組織の炎症）、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（I G T）；インスリン過剰血症；高コレステロール（例えば、高 L D L 値及び高コレステロール血症）；心臓血管疾患、例えば、冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、アテローム硬化症；動脈硬化症、及び高血圧；X 症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患（例えば、腎障害）；膵臓炎；多嚢胞性卵巣症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；またはがん、例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、及び髄外骨髄腫）、卵巣、乳房、子宮内膜、及び結腸の癌）；または上記疾患もしくは状態の 1 種もしくは複数と関連する別の障害／状態である。一部の実施形態では、本明細書において提供する医薬組成物を使用して処置される疾患または状態は、過体重（例えば、 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ の B M I）と、または多すぎる体脂肪と関連する。

【0329】

一部の実施形態では、医薬組成物は、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、抗 A L K アンタゴニスト抗体）及び薬学的に許容される担体を含み、A L K 7 結合性タンパク質はさらに、標識基またはエフェクター基を含む。「標識」は、スクリーニングにおいて検出を可能にするために付加されている 1 種または複数の元素、同位体、または化学化合物を指す。標識は一般に、3 つの群：（a）放射性または重同位体であり得る同位体標識、（b）蛍光及び測色色素（colorimetric dye）、または分子、例えば、他の標識方法を可能にするビオチンを含み得る小分子標識、ならびに（c）抗体により認識される融合パートナーとして組み込まれたエピトープであってよい免疫標識に該当し、「標識基」は、任意の検出可能な標識を指す。一部の実施形態では、潜在的な立体障害を減少させるために、標識基を、スペーサー（例えば、ペプチドスペーサー）を介して A L K 7 結合性タンパク質にカップリングさせる。標識を、任意の位置で化合物に組み込んでよく、タンパク質発現中に *in vitro* または *in vivo* で組み込んでよい。タンパク質を標識するための様々な方法は、当技術分野で公知であり、提供する方法を行う際に使用してよい。追加の実施形態では、標識基は、二次レポーターにより認識される同位体標識、磁気標識、レドックス活性部分、光学色素、ビオチン化基及びポリペプチドエピトープからなる群から選択される。一部の実施形態では、標識基は、蛍光タンパク質、例えば、緑色蛍光タンパク質またはその誘導体（例えば、強化 G F P、青色蛍光タンパク質または

10

20

30

40

50

その誘導体（例えば、EBFP（強化青色蛍光タンパク質）、EBFP2、Azurite、mKalamal、シアン蛍光タンパク質またはその誘導体（例えば、ECFP（強化シアン蛍光タンパク質）、Cerulean、CyPet）、黄色蛍光タンパク質またはその誘導体（例えば、YFP、Citrine、Venus、YPet）である。一部の実施形態では、ポリペプチドエピトープは、バイオチンシグナル伝達ペプチド、ヒスチジンペプチド（his）、血球凝集素（HA）、Flag、金結合性ペプチドから選択されるメンバーである。追加の実施形態では、エフェクター基は、放射性同位体、放射性ヌクレオチド、毒素、治療薬及び化学療法薬からなる群から選択される。

【0330】

本開示のALK7結合性タンパク質は、*in vitro*及び*in vivo*での診断上及び治療上の利用において用途を有する。例えば、ALK7結合性タンパク質を、培養物中の細胞に、例えば、*in vitro*または*in vivo*で、または対象に投与して、様々な疾患または状態を処置、予防または診断することができる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ヒト抗体、マウス抗体、またはヒト化抗体である。

【0331】

ALK7活性を遮断する方法も提供する。一部の実施形態では、方法は、ALK7をアンタゴニストALK7結合性タンパク質と接触させることを含む。さらなる実施形態では、アンタゴニストALK7結合性タンパク質は、抗ALK7抗体である。一部の事例では、方法を*in vivo*で行う。他の事例では、方法を*in vitro*で行う。一部の実施形態では、遮断されるALK7活性は、下記から選択される（a）1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンドの存在下で、ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面の上で、ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含有する複合体の形成を減少させる；（b）ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；（c）ALK7への結合について、1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；（d）1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；（e）1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；（f） ≤ 1 nM及び ≥ 1 pMの K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIAcore（登録商標）分析により決定した場合）、ならびに（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト（例えば、中和抗ALK7抗体）である。さらなる実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、脂肪細胞（例えば、白色脂肪細胞）を使用する脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を5%～100%、10%～80%、または10%～60%増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの2つ、3つ、または4つ

10

20

30

40

50

を有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、上記の特徴のうちの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つを有する。

【0332】

一実施形態では、本開示は、疾患または状態の処置、予防及び／または寛解を提供し、これは、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、抗A L K アンタゴニスト抗体）を、A L K 7 シグナル伝達、A L K 7 発現の変化と関連し、及び／またはA L K 7 シグナル伝達の減少により寛解し得る疾患もしくは状態を有するか、または疾患もしくは状態を発症するリスクを有する対象に投与することを含む。別の実施形態では、処置は、A L K 7 結合性タンパク質を、対象からの単離組織または細胞に投与することを含み、その際、その対象は、A L K 7 発現またはA L K 7 シグナル伝達と関連する疾患もしくは状態を有するか、または疾患もしくは状態を発症するリスクを有する。

10

【0333】

本開示は、A L K 7 結合性タンパク質及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。対象において、A L K 7 媒介性活性と関連する状態を処置する、及び／または寛解させる方法であって、それを必要とする対象に、本明細書において提供するA L K 7 結合性タンパク質を含む医薬組成物の有効量を投与することを含む方法も提供する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質を単独で投与する。他の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質を併用療法として投与する。対象においてA L K 7 活性を低下させる方法であって、それを必要とする対象に、A L K 7 結合性タンパク質の有効量を投与することを含む方法も提供する。

20

【0334】

本明細書において提供するとおり、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗A L K 7 抗体またはアンタゴニストA L K 7 結合性抗体断片）の有効量を、体重を減少させるために（例えば、体重減少を促進するために）、体重増加を減少させるために（例えば、体重増加を予防するために）、及び／または肥満を処置するために投与することができる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗体である。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト抗体である。一部の実施形態では、投与される抗A L K 7 抗体は、表1 Aに開示されているV H及びV L対を有する抗体を交差遮断する、またはA L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与される抗A L K 7 抗体は、表1 Aに開示されているV H及びV L対を有する抗体と同じA L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与される抗A L K 7 抗体は、表1 Bまたは表3に開示されているV H及びV L対を有する抗体を交差遮断する、またはA L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与される抗A L K 7 抗体は、表1 Bまたは表3に開示されているV H及びV L対を有する抗体と同じA L K 7 のエピトープに結合する。特定の事例では、対象は、2型糖尿病を有する。

30

【0335】

一実施形態では、本開示は、体重を減少させる方法であって、体重を減少させることを望んでいる、またはそれを必要とする対象に、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニストA L K 7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗体である。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト抗体である。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗A L K 7 抗体は、表1 Aに開示されているV H及びV L対を有する抗体を交差遮断する、またはA L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗A L K 7 抗体は、表1 Aに開示されているV H及びV L対を有する抗体と同じA L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗A L K 7 抗体は、表1 Bまたは表3に開示されているV H及びV L対を有する抗体を交差遮断する、またはA L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗A L K 7 抗体は、表1 Bまたは表3に開示さ

40

50

れているVH及びVL対を有する抗体と同じALK7のエピトープに結合する。一部の実施形態では、対象は過体重（例えば、前肥満）である。一部の実施形態では、対象は、 25 kg/m^2 以上の肥満指数（BMI）を有する。さらなる実施形態では、対象は、 $25\text{ kg/m}^2 \sim 29.9\text{ kg/m}^2$ 、 $30\text{ kg/m}^2 \sim 39.9\text{ kg/m}^2$ 、 $25\text{ kg/m}^2 \sim 39.9\text{ kg/m}^2$ 、または $25\text{ kg/m}^2 \sim 50\text{ kg/m}^2$ のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は肥満している。一部の実施形態では、対象は、 30 kg/m^2 以上（例えば、 $30 \sim 39.9\text{ kg/m}^2$ または $30\text{ kg/m}^2 \sim 50\text{ kg/m}^2$ ）のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は、病的に肥満している。一部の実施形態では、対象は、 40 kg/m^2 以上のBMIを有する。さらなる実施形態では、対象は、 $40\text{ kg/m}^2 \sim 45\text{ kg/m}^2$ 、または $40\text{ kg/m}^2 \sim 50\text{ kg/m}^2$ のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は、中心性肥満（例えば、腹部脂肪及び／または内臓脂肪を含む、腹部領域における過剰な脂肪蓄積）を有する。一部の実施形態では、対象は、0.85以上のウエスト／ヒップ周囲径比（WHR）を有する。一部の実施形態では、対象は、末梢性肥満（例えば、ヒップ上の過剰な脂肪蓄積）を有する。一部の実施形態では、対象は、2型糖尿病を有する。ALK7結合性タンパク質を単独で、または併用療法として投与する。一部の実施形態では、投与は、ダイエット及び／または運動に対する補助である。

【0336】

一実施形態では、本開示は、体重増加を減少させる方法であって、体重増加を減少させることを望んでいるか、またはそれを必要とする対象に、ALK7結合性タンパク質（例えば、ALK7に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニストALK7結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗体である。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、ALK7アンタゴニスト抗体である。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ALK7抗体は、表1Aに開示されているVH及びVL対を有する抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ALK7抗体は、表1Aに開示されているVH及びVL対を有する抗体と同じALK7のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ALK7抗体は、表1Bまたは表3に開示されているVH及びVL対を有する抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ALK7抗体は、表1Bまたは表3に開示されているVH及びVL対を有する抗体と同じALK7のエピトープに結合する。一部の実施形態では、対象は過体重（例えば、前肥満）である。一部の実施形態では、対象は、 25 kg/m^2 以上の肥満指数（BMI）を有する。さらなる実施形態では、対象は、 $25\text{ kg/m}^2 \sim 29.9\text{ kg/m}^2$ 、 $30\text{ kg/m}^2 \sim 39.9\text{ kg/m}^2$ 、 $25\text{ kg/m}^2 \sim 39.9\text{ kg/m}^2$ 、または $25\text{ kg/m}^2 \sim 50\text{ kg/m}^2$ のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は肥満している。一部の実施形態では、対象は、 30 kg/m^2 以上（例えば、 $30 \sim 39.9\text{ kg/m}^2$ または $30\text{ kg/m}^2 \sim 50\text{ kg/m}^2$ ）のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は、病的に肥満している。一部の実施形態では、対象は、 40 kg/m^2 以上のBMIを有する。さらなる実施形態では、対象は、 $40\text{ kg/m}^2 \sim 45\text{ kg/m}^2$ 、または $40\text{ kg/m}^2 \sim 50\text{ kg/m}^2$ のBMIを有する。一部の実施形態では、対象は、2型糖尿病を有する。

【0337】

過剰体重と関連する疾患または状態を処置または予防する方法であって、処置または予防を必要とする対象に、ALK7結合性タンパク質（例えば、ALK7に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニストALK7結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法も提供する。一部の実施形態では、投与されるALK7結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表1Aに開示されているVH及びVL対を有する抗体と同じALK7のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるALK7結合性タンパク質は、表1Bまたは表3に開示されているVH及びVL対を有する抗体と同

じ A L K 7 のエピトープに結合する。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、肥満である。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、インスリン抵抗性である。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、下記からなる群から選択されるメンバーである：脂質異常症、高脂血症（総コレステロール値 $> 240 \text{ mg/dL}$ ）、高コレステロール血症（例えば、 $> 200 \text{ mg/dL}$ 、 $> 220 \text{ mg/dL}$ 、 $> 240 \text{ mg/dL}$ 、 $> 250 \text{ mg/dL}$ 、または $> 275 \text{ mg/dL}$ の総コレステロール値）、低 HDL 血清レベル（例えば、 $< 40 \text{ mg/dL}$ 、 $< 45 \text{ mg/dL}$ 、または $< 50 \text{ mg/dL}$ ）、高 LDL 血清レベル（例えば、 $\geq 100 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 130 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 160 \text{ mg/dL}$ 、または $\geq 190 \text{ mg/dL}$ ）、及び高トリグリセリド血症（例えば、 $\geq 150 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 175 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 200 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 300 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 400 \text{ mg/dL}$ 、または $\geq 499 \text{ mg/dL}$ の空腹時 TG 値）。特定の事例では、投与は、ダイエット及び／または運動に対する補助である。

【0338】

別の実施形態では、本開示は、過体重である対象において体重を減少させる方法を提供する。この方法は、過体重対象に、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニスト A L K 7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与される A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与される A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与される A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与される A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与される A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、対象は、 25 kg/m^2 以上の肥満指数（BMI）を有する。さらなる実施形態では、対象は、 $25 \text{ kg/m}^2 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$ 、 $30 \text{ kg/m}^2 \sim 39.9 \text{ kg/m}^2$ 、 $25 \text{ kg/m}^2 \sim 39.9 \text{ kg/m}^2$ 、または $25 \text{ kg/m}^2 \sim 50 \text{ kg/m}^2$ 、または $27 \sim 40 \text{ kg/m}^2$ の BMI を有する。一部の実施形態では、対象は肥満している。一部の実施形態では、対象は、 30 kg/m^2 以上（例えば、 $30 \sim 39.9 \text{ kg/m}^2$ または $30 \text{ kg/m}^2 \sim 50 \text{ kg/m}^2$ ）の BMI を有する。A L K 7 結合性タンパク質を単独または併用療法として投与する。一部の実施形態では、投与は、ダイエット及び／または運動に対する補助である。

【0339】

一実施形態では、本開示は、肥満対象において体重を減少させる方法を提供する。この方法は、対象に、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニスト A L K 7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む。一部の実施形態では、投与される A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与される A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与される A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結

合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与される A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、対象は、 30 kg/m^2 以上（例えば、 $30\sim39.9\text{ kg/m}^2$ または $30\text{ kg/m}^2\sim50\text{ kg/m}^2$ の B M I を有する。一部の実施形態では、対象は、 40 kg/m^2 以上の B M I を有する。一部の実施形態では、対象は、中心性肥満（例えば、腹部脂肪及び／または内臓脂肪を含む、腹部領域における過剰な脂肪蓄積）を有する。一部の実施形態では、対象は、 0.85 以上のウエスト／ヒップ周囲径比（W H R）を有する。一部の実施形態では、対象は、末梢性肥満（例えば、ヒップ上の過剰な脂肪蓄積）を有する。A L K 7 結合性タンパク質を単独で、または併用療法として投与する。一部の実施形態では、投与は、ダイエット及び／または運動に対する補助である。

10

【0340】

別の実施形態では、本開示は、肥満または肥満に関連する疾患もしくは状態を処置する、及び／または寛解させる方法であって、肥満対象に、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニスト A L K 7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、アンタゴニスト A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗体である。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗体である。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト抗体である。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、対象は、 30 kg/m^2 以上の B M I を有する。さらなる実施形態では、対象は、 $30\sim39.9\text{ kg/m}^2$ または $30\text{ kg/m}^2\sim50\text{ kg/m}^2$ の B M I を有する。一部の実施形態では、対象は、病的に肥満している。一部の実施形態では、対象は、 40 kg/m^2 以上の体 B M I を有する。さらなる実施形態では、対象は、 $40\text{ kg/m}^2\sim45\text{ kg/m}^2$ 、または $40\text{ kg/m}^2\sim50\text{ kg/m}^2$ の B M I を有する。一部の実施形態では、対象は、2 型糖尿病を有する。一部の実施形態では、対象は、 30 kg/m^2 以上（例えば、 $30\sim39.9\text{ kg/m}^2$ ）の B M I を有する。一部の実施形態では、対象は、少なくとも 40 kg/m^2 の B M I を有する。一部の実施形態では、対象は、中心性肥満（例えば、腹部脂肪及び／または内臓脂肪を含む、腹部領域における過剰な脂肪蓄積）を有する。一部の実施形態では、対象は、 0.85 以上のウエスト／ヒップ周囲径比（W H R）を有する。一部の実施形態では、対象は、末梢性肥満（例えば、ヒップ上の過剰な脂肪蓄積）を有する。A L K 7 結合性タンパク質を単独で、または併用療法として投与する。一部の実施形態では、投与は、ダイエット及び／または運動に対する補助である。

20

30

40

【0341】

肥満に関連する疾患または状態を処置または予防する方法であって、処置または予防を必要とする対象に、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニスト A L K 7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法も提供する。一部の実施形態では、投与される A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与される A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の

50

実施形態では、投与される A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与される A L K 7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、脂質異常症、高脂血症（総コレステロール値 $> 240 \text{ mg/dL}$ ）、高コレステロール血症（例えば、 $> 200 \text{ mg/dL}$ 、 $> 220 \text{ mg/dL}$ 、 $> 240 \text{ mg/dL}$ 、 $> 250 \text{ mg/dL}$ 、または $> 275 \text{ mg/dL}$ の総コレステロール値）、低 H D L 血清レベル（例えば、 $< 40 \text{ mg/dL}$ 、 $< 45 \text{ mg/dL}$ 、または $< 50 \text{ mg/dL}$ ）、高 L D L 血清レベル（例えば、 $\geq 100 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 130 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 160 \text{ mg/dL}$ 、または $\geq 190 \text{ mg/dL}$ ）、及び高トリグリセリド血症（例えば、 $\geq 150 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 175 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 200 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 300 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 400 \text{ mg/dL}$ 、または $\geq 499 \text{ mg/dL}$ の空腹時 T G 値）からなる群から選択されるメンバーである。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、心臓血管疾患である。追加の一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、高血圧（高い血圧）、心筋梗塞、卒中、末梢動脈疾患、血圧調節機能障害、動脈硬化性鬱血性心不全、アテローム硬化症、冠動脈性心疾患、または微小血管性疾患である。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、炎症である。別の実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、網膜障害、腸疾患、潰瘍性大腸炎、及び喘息、炎症（例えば、肝臓の炎症及び／または脂肪組織の炎症）の群から選択されるメンバーである。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、肝臓疾患である。一実施形態では、処置または予防される肝臓疾患または状態は、N A F L D である。一実施形態では、肝臓疾患は脂肪肝である。一実施形態では、肝臓疾患は N A S H である。別の実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、脂肪性肝炎、脂肪症、線維症、及び／または硬変の群から選択されるメンバーである。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、白内障、黄斑変性、閉塞性睡眠無呼吸、静脈炎、痛風、変形性関節症、胆嚢疾患、腎疾患、肺疾患（例えば、喘息、低換気症候群、または呼吸機能障害）、及び／またはがん（例えば、卵巣、乳房、子宮内膜、肝臓、腎臓、及び／または結腸の癌、及び／またはがん転移（例えば、リンパ性転移、血流転移、及び／または腫瘍成長及び侵襲））からなる群から選択されるメンバーである。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は感染である。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、回復が遅いか、または回復しない創傷である。特定の事例では、投与は、ダイエット及び／または運動に対する補助である。

【0342】

一実施形態では、本開示は、肝臓脂肪を減少させる方法であって、それを必要とする対象に、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニスト A L K 7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗体である。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、A L K 7 アンタゴニスト抗体である。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、対象は過体重（例えば、前肥満）である。一部の実施形態では、対象は、 25 kg/m^2 以上の肥満指数（B M I）を有する。さらなる実施形態では、対象は、 $25 \text{ kg/m}^2 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$ 、 30

$\text{kg/m}^2 \sim 39.9 \text{ kg/m}^2$ 、 $25 \text{ kg/m}^2 \sim 39.9 \text{ kg/m}^2$ 、または $25 \text{ kg/m}^2 \sim 50 \text{ kg/m}^2$ の BMI を有する。一部の実施形態では、対象は肥満している。一部の実施形態では、対象は、 30 kg/m^2 以上（例えば、 $30 \sim 39.9 \text{ kg/m}^2$ または $30 \text{ kg/m}^2 \sim 50 \text{ kg/m}^2$ ）の BMI を有する。一部の実施形態では、対象は、病的に肥満している。一部の実施形態では、対象は、 40 kg/m^2 以上の BMI を有する。さらなる実施形態では、対象は、 $40 \text{ kg/m}^2 \sim 45 \text{ kg/m}^2$ 、または $40 \text{ kg/m}^2 \sim 50 \text{ kg/m}^2$ の BMI を有する。一部の実施形態では、対象は、中心性肥満（例えば、腹部脂肪及び／または内臓脂肪を含む、腹部領域における過剰な脂肪蓄積）を有する。一部の実施形態では、対象は、 0.85 以上のウエスト／ヒップ周囲径比（WHR）を有する。一部の実施形態では、対象は、末梢性肥満（例えば、ヒップ上の過剰な脂肪蓄積）を有する。一部の実施形態では、対象は、2 型糖尿病を有する。ALK7 結合性タンパク質を単独で、または併用療法として投与する。一部の実施形態では、投与は、ダイエット及び／または運動に対する補助である。

10

【0343】

別の実施形態では、本開示は、2 型糖尿病または糖尿病に関連する疾患もしくは状態を処置、寛解、及び／または予防する方法であって、2 型糖尿病を有する、または 2 型糖尿病を発症するリスクを有する対象に、ALK7 結合性タンパク質（例えば、ALK7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニスト ALK7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、ALK7 結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗体である。一部の実施形態では、ALK7 結合性タンパク質は、ALK7 アンタゴニスト抗体である。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 ALK7 抗体は、表 1 A に開示されている VH 及び VL 対を有する抗体を交差遮断する、または ALK7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 ALK7 抗体は、表 1 A に開示されている VH 及び VL 対を有する抗体と同じ ALK7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 ALK7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている VH 及び VL 対を有する抗体を交差遮断する、または ALK7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 ALK7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている VH 及び VL 対を有する抗体と同じ ALK7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、対象は、 30 kg/m^2 以上（例えば、 $30 \sim 39.9 \text{ kg/m}^2$ ）の肥満指数 BMI を有する。一部の実施形態では、対象は、少なくとも 40 kg/m^2 の BMI を有する。一部の実施形態では、対象は、中心性肥満（例えば、腹部脂肪及び／または内臓脂肪を含む、腹部領域における過剰な脂肪蓄積）を有する。一部の実施形態では、対象は、 0.85 以上のウエスト／ヒップ周囲径比（WHR）を有する。一部の実施形態では、対象は、末梢性肥満（例えば、ヒップ上の過剰な脂肪蓄積）を有する。ALK7 結合性タンパク質を単独で、または併用療法として投与する。一部の実施形態では、投与は、ダイエット及び／または運動に対する補助である。

20

30

【0344】

糖尿病に関連する疾患または状態を処置、寛解または予防する方法であって、糖尿病を有する対象に、ALK7 結合性タンパク質（例えば、ALK7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニスト ALK7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法も提供する。一部の実施形態では、投与される ALK7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 A に開示されている VH 及び VL 対を有する抗体を交差遮断する、または ALK7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与される ALK7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 A に開示されている VH 及び VL 対を有する抗体と同じ ALK7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与される ALK7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 B または表 3 に開示されている VH 及び VL 対を有する抗体を交差遮断する、または ALK7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与される ALK7 結合性タンパク質（例えば、アンタゴニスト抗体）は、表 1 B または表 3 に開示されている V

40

50

H及びV L対を有する抗体と同じA L K 7のエピトープに結合する。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、脂質異常症、高脂血症（総コレステロール値 $> 240 \text{ mg/dL}$ ）、高コレステロール血症（例えば、 $> 200 \text{ mg/dL}$ 、 $> 220 \text{ mg/dL}$ 、 $> 240 \text{ mg/dL}$ 、 $> 250 \text{ mg/dL}$ 、または $> 275 \text{ mg/dL}$ の総コレステロール値）、低H D L血清レベル（例えば、 $< 40 \text{ mg/dL}$ 、 $< 45 \text{ mg/dL}$ 、または $< 50 \text{ mg/dL}$ ）、高L D L血清レベル（例えば、 $\geq 100 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 130 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 160 \text{ mg/dL}$ 、または $\geq 190 \text{ mg/dL}$ ）、及び高トリグリセリド血症（例えば、 $\geq 150 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 175 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 200 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 300 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 400 \text{ mg/dL}$ 、または $\geq 499 \text{ mg/dL}$ の空腹時T G値）からなる群から選択されるメンバーである。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は心臓血管疾患である。追加の一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、高血圧（高い血圧）、心筋梗塞、卒中、末梢動脈疾患、血圧調節機能障害、動脈硬化症である。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、炎症（例えば、全身炎症、肝臓の炎症、及び脂肪組織の炎症）である。別の実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、アテローム硬化症、網膜障害、腸疾患、潰瘍性大腸炎、喘息、肝臓の炎症、及び／または脂肪組織の炎症）の群から選択されるメンバーである。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、肝臓疾患である。別の実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、脂肪肝疾患、脂肪性肝炎、脂肪症、及び／または硬変の群から選択されるメンバーである。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、白内障、黄斑変性、閉塞性睡眠無呼吸、静脈炎、痛風、変形性関節症、胆嚢疾患、高コレステロール、肺疾患（例えば、喘息、及び／または低換気症候群）、神経障害、網膜障害、脈管障害、細小血管症、腎障害、腎不全、及び／またはがん（例えば、卵巣、乳房、子宮内膜、肝臓、腎臓、脾臓、及び／または結腸癌）、及びがん転移（例えば、リンパ性転移、血流転移、及び／または腫瘍成長及び侵襲）からなる群から選択されるメンバーである。一実施形態では、処置または予防される疾患または状態は、感染または回復しない創傷である。特定の事例では、投与は、ダイエット及び／または運動に対する補助である。

【0345】

本開示はまた、対象において血液-脂質プロファイルを改善するための方法であって、そのような処置を必要とする対象に、A L K 7結合性タンパク質（例えば、A L K 7に特異的に結合するアンタゴニスト（中和）抗体またはアンタゴニストA L K 7結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、アンタゴニストA L K 7結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗体である。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、本明細書において開示する抗体である。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7アンタゴニスト抗体である。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗A L K 7抗体は、表1 Aに開示されているV H及びV L対を有する抗体を交差遮断する、またはA L K 7への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗A L K 7抗体は、表1 Aに開示されているV H及びV L対を有する抗体と同じA L K 7のエピトープに結合する。一部の実施形態では、A L K 7結合性タンパク質は、A L K 7アンタゴニスト抗体である。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗A L K 7抗体は、表1 Bまたは表3に開示されているV H及びV L対を有する抗体を交差遮断する、またはA L K 7への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗A L K 7抗体は、表1 Bまたは表3に開示されているV H及びV L対を有する抗体と同じA L K 7のエピトープに結合する。一部の実施形態では、本開示は、L D Lコレステロールの値を低下させる、またはH D Lコレステロールの値を上昇させるための方法を提供する。一実施形態では、対象は、脂質異常症を有する。別の実施形態では、対象は、高い血清中脂質（例えば、コレステロール（高コレステロール血症）及び／またはトリグリセリド（例えば、高トリグリセリド血症）を有する。一実施形態では、対象は、L D L-C $\geq 100 \text{ mg/dL}$ 、 $\geq 130 \text{ mg/dL}$ 、または $\geq 160 \text{ mg/dL}$ ）を有する。一実施形態では、対象は、

10

20

30

40

50

TG ≥ 150 mg/dL、 ≥ 160 mg/dL、 ≥ 170 mg/dL)を有する。一実施形態では、対象は、高い血漿中インスリン値(インスリン過剰血症;例えば、 > 20 μ g/mLの空腹時インスリン値が100を超え得る)を有する。一部の実施形態では、対象はII型糖尿病を有する。

【0346】

一実施形態では、本開示は、代謝性疾患もしくは障害または代謝性疾患もしくは障害と関連する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、ALK7結合性タンパク質(例えば、ALK7に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニストALK7結合性抗体断片)の有効量を投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、処置される代謝性疾患、障害、または状態は、高血糖症(例えば、空腹状態で、または経口ブドウ糖負荷試験中のグルコース投与後に > 130 mg/dL)である。一実施形態では、処置される代謝性疾患、障害、または状態は、脂質代謝疾患、障害、または状態である。一実施形態では、処置される代謝性疾患、障害、または状態は、脂質異常症である。さらなる一実施形態では、脂質代謝疾患、障害、または状態は、低HDL値、高LDL値、高トリグリセリド値、高脂血症、及びリポタンパク質異常から選択されるメンバーである。一実施形態では、ALK-7結合性タンパク質が投与される対象は、 > 200 mg/dL、 > 220 mg/dL、 > 240 mg/dL、 > 250 mg/dL、または > 275 mg/dLの総コレステロール値を有する。一実施形態では、ALK-7結合性タンパク質が投与される対象は、 < 40 mg/dL、 < 45 mg/dL、または < 50 mg/dL)のHDL血清レベルを有する。一実施形態では、ALK-7結合性タンパク質が投与される対象は、LDL血清レベル ≥ 100 mg/dL、 ≥ 130 mg/dL、 ≥ 160 mg/dL、または ≥ 190 mg/dLを有する。一実施形態では、ALK-7結合性タンパク質を投与される対象は、 ≥ 150 mg/dL、 ≥ 175 mg/dL、 ≥ 200 mg/dL、 ≥ 300 mg/dL、 ≥ 400 mg/dL、または ≥ 499 mg/dLの空腹時TG値を有する。一実施形態では、処置される代謝性疾患、障害、または状態は、グルコース代謝疾患、障害、または状態である。さらなる一実施形態では、グルコース代謝疾患、障害、または状態は、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)から選択されるメンバーである。一実施形態では、処置される代謝性疾患、障害、または状態は、高尿酸値、NAFLD、脂肪肝、NASH、及び多嚢胞性卵巣症候群からなる群から選択されるメンバーである。一実施形態では、処置される対象は、インスリン過剰血症を有する。一実施形態では、処置される対象は肥満している(例えば、対象は、内臓または腹部肥満を有する)。別の実施形態では、処置される対象は、II型糖尿病を有する。

【0347】

代謝症候群は、心疾患のリスクを増強する一連の障害を伴う状態である。代謝症候群の主な構成成分は、過体重、心臓血管パラメーター(高血圧、脂質異常症、血中での高トリグリセリド値及び/または低HDL値)、アテローム硬化症、糖尿病、及び/またはインスリン抵抗性である。各構成成分も危険因子であるが、これらの構成成分のいくつか、すなわち、代謝症候群を有する対象は、心疾患に高度に罹患しやすい。本開示はまた、代謝症候群の上記の構成成分のうちの1つ、2つ、3つ、またはそれ以上を処置または予防するための方法であって、処置を必要とする対象に、ALK7結合性タンパク質(例えば、ALK7に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニストALK7結合性抗体断片)の有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0348】

加えて、心臓血管疾患または状態を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、それを必要とする対象に、ALK7結合性タンパク質(例えば、ALK7に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニストALK7結合性抗体断片)の有効量を投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、処置、予防、または寛解される心臓血管疾患または状態は、アテローム硬化症である。一実施形態では、処置、予防、または寛解される心臓血管疾患または状態は、高血圧(例えば、安静状態で血圧 $> 130/80$

10

20

30

40

50

mmHg または $>140/90$ mmHg) である。一実施形態では、心臓血管疾患または状態は、末梢血管疾患、微小血管性もしくは微小血管性合併症、卒中、及び／または網膜障害である。一実施形態では、心臓血管疾患は、アテローム硬化症（冠動脈性心疾患）である。

【0349】

一実施形態では、本開示は、炎症性疾患または状態を処置する、及び／または寛解させるための方法であって、それを必要とする対象に、ALK7 結合性タンパク質（例えば、ALK7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニストALK7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、炎症性疾患または状態は、慢性炎症である。別の実施形態では、炎症性疾患または状態は、脂肪組織の炎症である。別の実施形態では、疾患または状態は、肝臓の炎症である。一実施形態では、疾患または状態は、NAFLD である。さらなる一実施形態では、疾患または状態は、脂肪肝である。さらなる一実施形態では、疾患または状態は、脂肪症（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD））である。

【0350】

本開示は、血糖コントロールを改善する方法であって、処置を必要とする対象に、ALK7 結合性タンパク質（例えば、ALK7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニストALK7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法も提供する。一実施形態では、ALK7 結合性タンパク質が投与される対象は、 >130 、 >135 、 >140 、 >145 、または >150 mg/dL の空腹時血糖値を有する。一実施形態では、ALK7 結合性タンパク質が投与される対象は、食事から2時間後に >180 、 >185 、 >190 、 >195 、または >200 mg/dL の食後血糖値を有する。特定の事例では、投与は、ダイエット及び／または運動に対する補助である。投与はまた、体重を減少させる、または肥満を処置することができる。特定の事例では、対象は、2型糖尿病を有する。特定の事例では、対象は、 $27\sim40$ kg/m² のBMIを有する。特定の事例では、対象は、 $30\sim39.9$ kg/m² のBMIを有する。特定の事例では、対象は、少なくとも40のBMIを有する。特定の事例では、対象は過体重である。特定の事例では、対象は肥満している。血糖コントロールの改善は、混合食試験などの当技術分野で公知の技術を使用して評価することができる。

【0351】

本開示は、対象において高血糖症または高血糖症と関連する状態を処置する、予防する、または寛解させるための組成物及び方法であって、そのような処置を必要とする対象に、ALK7 結合性タンパク質（例えば、ALK7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニストALK7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む組成物及び方法も提供する。一実施形態では、ALK7 結合性タンパク質が投与される対象は、 >130 、 >135 、 >140 、 >145 、または >150 mg/dL の空腹時血糖値を有する。一実施形態では、ALK7 結合性タンパク質が投与される対象は、食事から2時間後に >180 、 >185 、 >190 、 >195 、または >200 mg/dL の食後血糖値を有する。一実施形態では、処置、予防または寛解の結果は、処置前の対象における血清レベルと比較した場合に、グルコースの血清レベルの低下、トリグリセリドの血清レベルの低下、インスリンの血清レベルの低下、及び／または非エステル化脂肪酸の血清レベルの低下からなる群から選択されるメンバーである。一実施形態では、処置、予防または寛解の結果は、処置前の対象の体温と比較した場合に、体温の約 $0.4^{\circ}\text{C}\sim1^{\circ}\text{C}$ の上昇である。一部の実施形態では、ALK7 結合性タンパク質は、アンタゴニスト抗ALK7タンパク質である。一部の実施形態では、ALK7 結合性タンパク質は、アンタゴニスト抗ALK7抗体またはそのALK7結合性断片である。一部の実施形態では、ALK7結合性タンパク質は、本明細書において開示するアンタゴニスト抗ALK7抗体またはそのALK7結合性断片である。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ALK7抗体は、表1Aに開示されているVH及びVL対を有する抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗A

ＬＫ７抗体は、表１Ａに開示されているＶＨ及びＶＬ対を有する抗体と同じＡＬＫ７のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ＡＬＫ７抗体は、表１Ｂまたは表３に開示されているＶＨ及びＶＬ対を有する抗体を交差遮断する、またはＡＬＫ７への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ＡＬＫ７抗体は、表１Ｂまたは表３に開示されているＶＨ及びＶＬ対を有する抗体と同じＡＬＫ７のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与はまた、対象の体重を減少させる。

【０３５２】

別の実施形態では、本開示は、対象において血漿中インスリン値を低下させる方法であって、そのような処置を必要とする対象に、ＡＬＫ７結合性タンパク質（例えば、ＡＬＫ７に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニストＡＬＫ７結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、ＡＬＫ７結合性タンパク質が投与される対象は、＜１３０、＜１３５、＜１４０、＜１４５、または＜１５０ｍｇ／ｄＬの空腹時血糖値を有する。一実施形態では、ＡＬＫ７結合性タンパク質が投与される対象は、食事から２時間後に＜１８０、＜１８５、＜１９０、＜１９５、または＜２００ｍｇ／ｄＬの食後血糖値を有する。一実施形態では、対象は過体重である。一実施形態では、対象は肥満している。別の実施形態では、対象は２型糖尿病を有する。一部の実施形態では、ＡＬＫ７結合性タンパク質は、アンタゴニスト抗ＡＬＫ７タンパク質である。一部の実施形態では、ＡＬＫ７結合性タンパク質は、アンタゴニスト抗ＡＬＫ７抗体またはそのＡＬＫ７結合性断片である。一部の実施形態では、ＡＬＫ７結合性タンパク質は、本明細書において開示するアンタゴニスト抗ＡＬＫ７抗体またはそのＡＬＫ７結合性断片である。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ＡＬＫ７抗体は、表１Ａに開示されているＶＨ及びＶＬ対を有する抗体を交差遮断する、またはＡＬＫ７への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ＡＬＫ７抗体は、表１Ａに開示されているＶＨ及びＶＬ対を有する抗体と同じＡＬＫ７のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ＡＬＫ７抗体は、表１Ｂまたは表３に開示されているＶＨ及びＶＬ対を有する抗体を交差遮断する、またはＡＬＫ７への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ＡＬＫ７抗体は、表１Ｂまたは表３に開示されているＶＨ及びＶＬ対を有する抗体と同じＡＬＫ７のエピトープに結合する。

【０３５３】

本開示は、対象において高血糖症または高血糖症と関連する状態を処置する、予防する、または寛解させるための組成物及び方法であって、そのような処置を必要とする対象に、ＡＬＫ７結合性タンパク質（例えば、ＡＬＫ７に特異的に結合するアンタゴニスト抗体またはアンタゴニストＡＬＫ７結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む組成物及び方法も提供する。一実施形態では、ＡＬＫ７結合性タンパク質が投与される対象は、＜１３０、＜１３５、＜１４０、＜１４５、または＜１５０ｍｇ／ｄＬの空腹時血糖値を有する。一実施形態では、ＡＬＫ７結合性タンパク質が投与される対象は、食事から２時間後に＜１８０、＜１８５、＜１９０、＜１９５、または＜２００ｍｇ／ｄＬの食後血糖値を有する。一実施形態では、処置、予防または寛解の結果は、処置前の対象における血清レベルと比較した場合に、グルコースの血清レベルの低下、トリグリセリドの血清レベルの低下、インスリンの血清レベルの低下、及び／または非エステル化脂肪酸の血清レベルの低下からなる群から選択されるメンバーである。一実施形態では、処置、予防または寛解の結果は、処置前の対象の体温と比較した場合に、体温の約０．４℃～１℃の上昇である。一部の実施形態では、ＡＬＫ７結合性タンパク質は、アンタゴニスト抗ＡＬＫ７タンパク質である。一部の実施形態では、ＡＬＫ７結合性タンパク質は、アンタゴニスト抗ＡＬＫ７抗体またはそのＡＬＫ７結合性断片である。一部の実施形態では、ＡＬＫ７結合性タンパク質は、本明細書において開示するアンタゴニスト抗ＡＬＫ７抗体またはＡＬＫ７結合性断片である。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ＡＬＫ７抗体は、表１Ａに開示されているＶＨ及びＶＬ対を有する抗体を交差遮断する、またはＡＬＫ７への

結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されたアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体投与されたアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与はまた、対象の体重を減少させる。

【0354】

別の実施形態では、本開示は、対象において血漿中インスリン値を低下させる方法であって、そのような処置を必要とする対象に、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体またはアンタゴニスト A L K 7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質が投与される対象は、 >130 、 >135 、 >140 、 >145 、または $>150 \text{ mg/dL}$ の空腹時血糖値を有する。一実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質が投与される対象は、食事から 2 時間後に >180 、 >185 、 >190 、 >195 、または $>200 \text{ mg/dL}$ の食後血糖値を有する。一実施形態では、対象は過体重である。一実施形態では、対象は肥満している。別の実施形態では、対象は 2 型糖尿病を有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質はアンタゴニスト抗 A L K 7 タンパク質である。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質はアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体またはその A L K 7 結合性断片である。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示するアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体またはその A L K 7 結合性断片である。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。

【0355】

別の実施形態では、本開示は、対象において肝臓疾患を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、肝臓疾患を有する対象に、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体またはアンタゴニスト A L K 7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、対象は、肝臓の炎症を有する。一実施形態では、対象は N A F L D を有する。一実施形態では、対象は脂肪肝を有する。別の実施形態では、対象は N A S H を有する。一実施形態では、処置、予防または寛解される肝臓疾患は、線維症、瘢痕化、硬変、または肝不全である。別の実施形態では、処置、予防または寛解される肝臓疾患は肝臓癌である。一実施形態では、対象は過体重である。別の実施形態では、対象は肥満している。別の実施形態では、対象は 2 型糖尿病を有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、アンタゴニスト抗 A L K 7 タンパク質である。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、アンタゴニスト抗 A L K 7 抗体またはその A L K 7 結合性断片である。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、本明細書において開示するアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体またはその A L K 7 結合性断片である。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアン

10

20

30

40

50

タゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。

【0356】

追加の実施形態では、本開示は、がんまたはがんに関連する状態を処置する／寛解させる方法であって、それを必要とする対象に、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、抗 A L K 7 抗体またはその A L K 7 結合性抗体断片）の有効量を投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、抗 A L K 7 抗体またはその A L K 7 結合性断片である。一部の実施形態では、対象は、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、10 プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫）、または卵巣、乳房、結腸、子宮内膜、肝臓、腎臓、脾臓、胃、子宮もしくは結腸の癌からなる群から選択されるがんを有する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質を、リンパ性転移、血流転移、腫瘍成長、または腫瘍侵襲を処置または予防するために投与する。

【0357】

一実施形態では、本開示は、がんを処置する方法であって、A L K 7 を発現するがん細胞、腫瘍関連ストローマ細胞、または内皮細胞を A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体またはアンタゴニスト A L K 7 結合性抗体断片）と接触させることを含む方法を提供する。追加の実施形態では、がん細胞は、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫）20、卵巣、乳房、結腸、子宮内膜、肝臓、腎臓、脾臓、胃、子宮及び／または結腸の癌細胞である。一部の実施形態では、接触させる細胞は、がん系からの細胞である。一部の実施形態では、がん細胞を *in vivo* で接触させる。

【0358】

一実施形態では、本開示は、脂肪分解を増加させるための方法であって、白色脂肪細胞または脂肪組織を、アンタゴニスト A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体またはアンタゴニスト A L K 7 結合性抗体断片）と接触させることを含む方法を提供する。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解を 5 % ~ 100 %、10 % ~ 80 %、または 10 % ~ 60 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪細胞における脂肪分解を 5 30 % ~ 100 %、10 % ~ 80 %、または 10 % ~ 60 % 増加させる。一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質は、脂肪分解アッセイにおける脂肪分解を 5 % ~ 100 %、10 % ~ 80 %、または 10 % ~ 60 % 増加させる。さらなる実施形態では、脂肪分解アッセイを、G D F 1、G D F 3、G D F 8、アクチビン B、アクチビン A / B、及び N o d a l からなる群から選択される 1 種または複数の A L K 7 リガンドの存在下で行う。一部の実施形態では、アンタゴニスト A L K 7 結合性タンパク質は、抗体である。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、本明細書において開示する抗体である。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対 40 を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、白色脂肪細胞または脂肪組織を *in vitro* で接触させる。一部の実施形態では、分化白色脂肪細胞または脂肪組織を *in vivo* で接触させる。一実施形態では、方法を *in vivo* で、例えば、哺乳類対象（例えば、動物モデル）で実施する。さらなる一実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、方法は、グリセロール産生の増加をもたらす。さらなる実施形態では、方法は、脂肪細胞培養物においてグリ 50

セロール及び／または遊離脂肪酸の増加をもたらす。一部の実施形態では、方法は、脂肪細胞または組織においてトリグリセリド（TG）含分の低下をもたらす。一部の実施形態では、方法は、対象において血漿中TG値の低下をもたらす。

【0359】

別の実施形態では、本開示は、脂肪細胞または組織においてアドレナリン受容体- β （ADRB）シグナル伝達を増加させる方法を提供する。この方法は、分化白色脂肪細胞または脂肪組織を、ADRBシグナル伝達を増加させるために十分な量のアンタゴニストALK7結合性タンパク質（例えば、ALK7に特異的に結合するアンタゴニスト抗ALK7抗体またはアンタゴニストALK7結合性抗体断片）と接触させることを含む。一部の実施形態では、アンタゴニストALK7結合性タンパク質は抗体である。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗ALK7抗体は本明細書において提供する抗体を含む。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗体は、表1Aに開示されているVH及びVL対を有する抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗ALK7抗体は、表1Aに開示されているVH及びVL対を有する抗体と同じALK7のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ALK7抗体は、表1Bまたは表3に開示されているVH及びVL対を有する抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ALK7抗体は、表1Bまたは表3に開示されているVH及びVL対を有する抗体と同じALK7のエピトープに結合する。一部の実施形態では、分化白色脂肪細胞または脂肪組織を*in vitro*で接触させる。一部の実施形態では、分化白色脂肪細胞または脂肪組織を*in vivo*で接触させる。一実施形態では、方法を*in vivo*で、例えば、哺乳類対象（例えば、動物モデル）で実施する。さらなる一実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、方法は、グリセロール産生の増加をもたらす。さらなる実施形態では、方法は、脂肪細胞培養物においてグリセロール及び／または遊離脂肪酸の増加をもたらす。一部の実施形態では、方法は、脂肪細胞または組織においてTG含分の低下をもたらす。一部の実施形態では、方法は、対象において血漿中TG値の低下をもたらす。一部の実施形態では、方法は、栄養素過剰負荷の間の脂肪細胞または脂肪組織においてADRBシグナル伝達の増加をもたらす。

【0360】

別の実施形態では、本開示は、脂肪細胞または脂肪組織（例えば、分化白色脂肪細胞）においてペルオキシソーム増殖因子活性化受容体-ガンマ（PPARガンマ）シグナル伝達を減少させる方法を提供する。この方法は、分化白色脂肪細胞または脂肪組織を、PPARガンマ活性を低下させるために有効な量のアンタゴニストALK7結合性タンパク質（例えば、ALK7に特異的に結合するアンタゴニスト抗ALK7抗体またはアンタゴニストALK7結合性抗体断片）と接触させることを含む。一部の実施形態では、アンタゴニストALK7結合性タンパク質は抗体である。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗ALK7抗体は本明細書において提供する抗体を含む。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗体は、表1Aに開示されているVH及びVL対を有する抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗ALK7抗体は、表1Aに開示されているVH及びVL対を有する抗体と同じALK7のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ALK7抗体は、表1Bまたは表3に開示されているVH及びVL対を有する抗体を交差遮断する、またはALK7への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗ALK7抗体は、表1Bまたは表3に開示されているVH及びVL対を有する抗体と同じALK7のエピトープに結合する。一部の実施形態では、分化白色脂肪細胞または脂肪組織を*in vitro*で接触させる。一部の実施形態では、分化白色脂肪細胞または脂肪組織を*in vivo*で接触させる。一実施形態では、方法を*in vivo*で、例えば、哺乳類対象（例えば、動物モデル）で実施する。さらなる一実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、方法は、グリセロール産生の増加をもたらす。さらなる実施形態では、方法は、脂肪細胞培養物においてグリセロール及び／または遊離脂肪酸

10

20

30

40

50

の増加をもたらす。一部の実施形態では、方法は、脂肪細胞または組織において T G 含分の低下をもたらす。一部の実施形態では、方法は、対象において血漿中 T G 値の低下をもたらす。

【0361】

別の実施形態では、本開示は、脂肪細胞または脂肪組織（例えば、分化白色脂肪細胞）においてインスリン抵抗性を低下させる方法を提供する。この方法は、脂肪細胞または脂肪組織を、インスリン抵抗性を低下させるために有効な量のアンタゴニスト A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体またはアンタゴニスト A L K 7 結合性抗体断片）と接触させることを含む。一部の実施形態では、アンタゴニスト A L K 7 結合性タンパク質は抗体である。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、本明細書において提供する抗体を含む。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、分化白色脂肪細胞または脂肪組織を *in vitro* で接触させる。一部の実施形態では、分化白色脂肪細胞または脂肪組織を *in vivo* で接触させる。一実施形態では、方法を *in vivo* で、例えば、哺乳類対象（例えば、動物モデル）で実施する。さらなる一実施形態では、対象はヒトである。

【0362】

別の実施形態では、本開示は、脂肪細胞または組織の代謝率を増加させる方法を提供する。この方法は、脂肪細胞または脂肪組織を、脂肪細胞または組織の代謝を増加させるために有効な量のアンタゴニスト A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合するアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体またはアンタゴニスト A L K 7 結合性抗体断片）と接触させることを含む。一部の実施形態では、アンタゴニスト A L K 7 結合性タンパク質は抗体である。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、本明細書において提供する抗体を含む。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、アンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 A に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体を交差遮断する、または A L K 7 への結合についてそれと競合する。一部の実施形態では、投与されるアンタゴニスト抗 A L K 7 抗体は、表 1 B または表 3 に開示されている V H 及び V L 対を有する抗体と同じ A L K 7 のエピトープに結合する。一部の実施形態では、分化白色脂肪細胞または脂肪組織を *in vitro* で接触させる。一部の実施形態では、分化白色脂肪細胞または脂肪組織を *in vivo* で接触させる。一実施形態では、方法を *in vivo* で、例えば、哺乳類対象（例えば、動物モデル）で実施する。さらなる一実施形態では、対象はヒトである。

【0363】

本開示は、A L K 7 媒介性疾患及び／または状態、例えば、肥満（例えば、腹部または内臓肥満）；過体重；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；脂質障害、例えば、低 H D L 値、高 L D L 値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症（例えば、肝臓炎症及び／または脂肪組織の炎症）、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（I G T）；インスリン過剰血症；高コレステロール（例えば、高 L D L 値及び／または高コレステロール血症）；心臓血管疾患、例えば、冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心

不全、卒中、末梢血管疾患、アテローム硬化症；動脈硬化症、及び／または高血圧；X症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患（例えば、腎障害）；膵臓炎；多嚢胞性卵巣症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；及び／またはがん（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫）、卵巣、乳房、結腸、子宮内膜、肝臓、腎臓、膵臓、胃、子宮または結腸の癌）；及び／または上記疾患または状態のうちの1種もしくは複数と、及び／または過剰体重（例えば、 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ のBMI）と、または多すぎる体脂肪と関連する他の障害／状態を有するか、またはそれらを発症するリスクを有する対象に、ALK7結合性タンパク質（例えば、ALK7に特異的に結合するアンタゴニスト抗ALK7抗体またはアンタゴニストALK7結合性抗体断片）の治療有効量を単独で、または1種または複数の追加の治療（例えば、1種または複数の追加の治療薬）と組み合わせて投与することを含む方法を提供する。

10

【0364】

治験手順の一部として、例えば、所与の処置レジメンの有効性を決定するために、血液または組織における、タンパク質レベル（例えば、ALK7レベル）を診断的にモニタリングするための、本明細書において提供するALK7結合性タンパク質の使用も提供する。例えば、検出を、ALK7結合性タンパク質を検出可能な物質にカップリングさせることにより促進することができる。検出可能な物質の例には、様々な酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、生物発光物質、及び／または放射性物質が含まれる。適切な酵素の例には、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼが含まれ；適切な補欠分子族複合体の例には、ストレプトアビジン／ビオチン及びアビジン／ビオチンが含まれ；適切な蛍光物質の例には、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアナート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、塩化ダンシルまたはフィコエリトリンが含まれ；発光物質の例には、ルミノールが含まれ；生物発光物質の例には、ルシフェラーゼ、ルシフェリン、及びエクオリンが含まれ；適切な放射性物質の例には、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 、または ^3H が含まれる。

20

【0365】

医薬組成物及び投与方法

ALK7結合性タンパク質を調製し、それを必要とする対象に投与する方法は、当技術分野で通常の技能を有するものには公知であり、容易に決定される。ALK7結合性タンパク質の投与経路は、例えば、経口、非経口、吸入または局所によってよい。非経口という用語には、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、眼内、皮下、直腸、または腔投与が含まれる。投与のこれらの形態はすべて、本開示の範囲内であると明らかに企図されるが、投与形態の別の例は、注射用、殊に、静脈内もしくは動脈内注射または点滴用の液剤であろう。通常、適切な医薬組成物は、緩衝剤（例えば、酢酸、リン酸またはクエン酸緩衝剤）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート）、任意選択で、安定剤（例えば、ヒトアルブミン）などを含んでよい。本明細書に記載の教示と適合する他の方法では、本明細書において提供するとおりのALK7結合性タンパク質は、線維症または腫瘍の臓器及び／または部位に直接的に送達し、それにより、治療薬への罹患組織の曝露を増加させることができる。一実施形態では、投与は、例えば、吸入または鼻腔内投与により、直接的に気道に対してである。

30

40

【0366】

本明細書において論述したとおり、ALK7結合性タンパク質を、ALK7媒介性疾患及び状態、例えば、肥満、糖尿病、代謝性疾患、脂質異常症；心臓血管疾患、2型糖尿病、炎症、または心臓血管、肺、脂肪肝の疾患、神経、及び肝臓、または腎臓の疾患、ならびに／がんなどを*in vivo*で処置するために薬学的有効量で投与することができる。この点について、開示のALK7結合性タンパク質を、投与を容易にし、かつ活性薬剤の安定性を促進するように製剤化することができることは分かるであろう。本開示による医薬組成物は、薬学的に許容される非毒性無菌担体、例えば、生理食塩水、非毒性緩衝液、

50

防腐剤などを含んでよい。本出願の目的のために、コンジュゲートまたは非コンジュゲート A L K 7 結合性タンパク質の薬学的有効量は、A L K 7 への有効な結合を達成し、かつ利益を達成する、例えば、疾患または状態の症状を寛解させる、または物質もしくは細胞を検出するために十分な量を意味する。本明細書において開示する治療方法で使用するために適した製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) 16th ed. (1980) に記載されている。

【0367】

本明細書において提供する特定の医薬組成物は、例えば、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または液剤を含む許容される剤形で経口投与することができる。特定の医薬組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入により投与することもできる。そのような組成物は、ベンジルアルコールもしくは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、及び／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製することができる。

10

【0368】

単一剤形を生成するために担体物質と組み合わせることができる A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合する抗体）の量は、処置される対象及び特定の投与様式に応じて様々である。組成物を、単回投与、複数回投与として、または立証された期間にわたって注入で投与することができる。投与計画を、最適な所望の応答（例えば、治療または予防上の応答）が得られるように調節することもできる。

20

【0369】

本明細書において提供する A L K 7 結合性タンパク質を、治療効果が生じるために十分な量で、処置の上述の方法により、ヒトまたは他の対象に投与することができる。本明細書において提供する A L K 7 結合性タンパク質を、公知の技術により A L K 7 結合性タンパク質を従来の薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせることにより調製された従来の剤形で、そのようなヒトまたは他の動物に投与することができる。薬学的に許容される担体または希釈剤の形態及び特徴を、組み合わせることとなっている活性成分の量、投与経路及び他の周知の変項により指定することができる。1 種または複数の異なる A L K 7 結合性タンパク質を含むカクテルも使用することができる。

【0370】

A L K 7 媒介性疾患または状態、例えば、肥満、糖尿病、代謝性疾患、脂質異常症；心臓血管疾患、2 型糖尿病、炎症、または心臓血管、肺、脂肪肝の疾患、神経、及び肝臓、もしくは腎臓の疾患及び／またはがんを処置するための A L K 7 結合性組成物の治療上有効な用量は、投与手段、標的部位、対象の生理学的状態、対象がヒトであるかまたは動物であるか、投与される他の薬物、及び処置が予防的であるかまたは治療的であるかを含む、多くの異なる因子に応じて変動する。通常、対象はヒトであるが、トランスジェニック哺乳類を含む非ヒト哺乳類を処置することもできる。処置投薬量を、安全性及び有効性を最適化するために、当技術分野で通常の技能を有するものが公知のルーチン的な方法を使用して用量設定することができる。

30

【0371】

A L K 7 結合性タンパク質の投与により特定の疾患または状態の症状を寛解させることは、永続的または一時的、持続的または一過性であるかに関わらず、A L K 7 結合性の投与に帰せられ得る、またはそれに関連し得る何らかの軽減を指す。

40

【0372】

本開示は、例えば、肥満、糖尿病、代謝性疾患、脂質異常症；心臓血管疾患、2 型糖尿病、炎症、または心臓血管、肺、脂肪肝の疾患、神経、及び肝臓、もしくは腎臓の疾患及び／またはがんを処置する、予防する、または寛解させるための医薬品の製造における、A L K 7 結合性タンパク質、例えば、抗 A L K 7 抗体の使用も提供する。

【0373】

併用治療

50

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、抗 A L K 7 抗体、例えば、全長 A L K 7 抗体及び A L K 7 結合性抗体断片、またはそれらのバリエーションもしくは誘導体）を、1 種または複数の他の治療と組み合わせて投与する。そのような治療には、追加の治療薬、さらには、他の医学的介入が含まれる。本明細書において提供する A L K 7 結合性タンパク質と組み合わせて投与することができる例示的な治療薬には、これらだけに限定されないが、抗 S D I - 線維化薬（f i b r o t i c s）、コルチコステロイド、抗炎症薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体遮断薬、利尿薬、抗糖尿病薬（a n t i d i a b e t i c s）、免疫抑制薬、化学療法薬、代謝拮抗薬、及び／または免疫調節薬が含まれる。様々な実施形態で、A L K 7 結合性タンパク質を、外科的切除／除去手順の前、その間、及び／またはその後に対象に投与する。

10

【0374】

一部の実施形態では、A L K 7 結合性タンパク質（例えば、抗 A L K 7 抗体、例えば、全長 A L K 7 抗体及び A L K 7 結合性抗体断片、またはそのバリエーションもしくは誘導体）を、1 種または複数の（a）ピグアニド（例えば、ブホルミン、メトホルミン、フェンホルミン）、（b）インスリン、（c）ソマトスタチン、（d）アルファグルコシダーゼ阻害薬（例えば、ボグリボース、ミグリトール、アカルボース）、（e）D P P - I V 阻害薬、例えば、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチン、サクサグリブチン（例えば、米国特許第 6, 699, 871 B1 号に開示のとおり）（f）L X R 調節薬、（g）インスリン分泌促進物質（例えば、アセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロパミド、グリボルヌリド、グリクラジド、グリメルピリド、グリピジド、グリキジン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド及び／またはレパグリニド）、（k）C B 1 阻害薬、例えば、リモナバン、タラナバント、及び国際出願公開 W O 0 3 / 0 7 7 8 4 7 A 2 及び W O 0 5 / 0 0 0 8 0 9 A 1 に開示されている化合物、または（i）シブトラミン、トピラマート、オルリスタット、クネキサ、メバスタチン、シンバスタチン、エゼチミベ、アトルバスタチン、ナルトレキソン、ブプリオピオン、フェンテルミン、ヒドロクロロチアジド、またはロサルタンと組み合わせて投与する。

20

【0375】

診断法

本開示は、A L K 7 媒介性疾患及び状態（例えば、肥満（例えば、腹部または内臓肥満）；過体重；インスリン抵抗性；代謝症候群及び／または他の代謝性疾患または状態；脂質障害、例えば、低 H D L 値、高 L D L 値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症（例えば、肝臓炎症及び／または脂肪組織の炎症）、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（I G T）；インスリン過剰血症；高コレステロール（例えば、高 L D L 値及び／または高コレステロール血症）；心臓血管疾患、例えば、冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、アテローム硬化症；動脈硬化症、及び／または高血圧；X 症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患（例えば、腎障害）；膵臓炎；多嚢胞性卵巣症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；及び／またはがん（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫）、または卵巣、乳房、結腸、子宮内膜、肝臓、腎臓、膵臓、胃、子宮もしくは結腸の癌）；及び／または上記疾患もしくは状態の 1 種もしくは複数と、または多すぎる体脂肪と関連する他の障害／状態）の診断中に有用な診断法であって、個体からの A L K 7 タンパク質組織または体液の発現レベルを測定すること、及びその測定された発現レベルを正常な組織または体液における標準的な A L K 7 発現レベルと比較することを含み、それにより、標準と比較しての A L K 7 発現レベルの上昇が、本明細書において提供する A L K 7 結合性タンパク質、例えば、本明細書において提供するとおりの全長抗 A L K 7 抗体及び A L K 7 結合性抗体断片により処置可能な障害を示す診断法も提供する。

30

40

【0376】

50

本明細書において提供する A L K 7 結合性タンパク質、例えば、抗 A L K 7 抗体（例えば、全長 A L K 7 抗体及び A L K 7 結合性抗体断片、ならびにそのバリエーション及び誘導体）を、当業者に知られている従来の免疫組織学的方法を使用して、生体試料における A L K 7 レベルをアッセイするために使用することができる（例えば、J a l k a n e n , e t a l . , J . C e l l . B i o l . 101:976-985 (1985) ; J a l k a n e n e t a l . , J . C e l l B i o l . 105:3087-3096 (1987) を参照されたい）。A L K 7 タンパク質発現を検出するために有用な他の抗体ベースの方法には、イムノアッセイ、例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（E L I S A）、免疫沈降、またはウエスタンブロット法が含まれる。

【0377】

「A L K 7 タンパク質の発現レベルをアッセイする」とは、第 1 の生体試料における A L K 7 タンパク質のレベルを直接的に（例えば、絶対タンパク質レベルを決定または推定することにより）、または相対的に（例えば、第 2 の生体試料における疾患関連ポリペプチドレベルと比較することにより）定性的または定量的に測定または推定することを意図している。第 1 の生体試料における A L K 7 タンパク質発現レベルを測定または推定し、標準 A L K 7 タンパク質レベルと比較することができ、その際、標準は、障害を有さない個体から得られた第 2 の生体試料から採取されるか、または障害を有さない個体集団からのレベルを平均することにより決定される。当技術分野で認められるであろうとおり、「標準」A L K 7 タンパク質レベルが分かったら、これを、比較のための標準として繰り返し使用することができる。

【0378】

「生体試料」では、A L K 7 を発現する可能性がある個体、細胞系、組織培養物、または細胞の他の源から得られる任意の生体試料が意図されている。哺乳類から組織生検材料及び体液を得る方法は、当技術分野で公知である。

【0379】

A L K 7 結合性タンパク質を含むキット

本開示はさらに、適切なパッケージング内の A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合する抗体、例えば、全長 A L K 7 抗体及び A L K 7 結合性抗体断片、ならびにそのバリエーション及び誘導体）、及び資料を含み、本明細書に記載の方法を行うために使用することができるキットを提供する。資料は、次の情報のうちのいずれかを含んでよい：取扱説明書、臨床研究の論述、副作用の列挙、科学的文献参照、添付文書、治験結果、及び／またはこれらの要約など。資料は、組成物の活性及び／または利点を示す、または立証してよく、及び／または投与量、投与、副作用、薬物相互作用、または医療供給者に有用な他の情報を説明してよい。そのような情報は、様々な試験、例えば、i n v i v o モデルを伴う実験動物を使用する試験及び／またはヒト治験に基づく試験の結果に基づき得る。キットはさらに、別の治療（例えば、別の薬剤）及び／または他の治療（例えば、他の薬剤）に関する情報を提供するために役立つ、上記のものなどの資料を含んでもよい。

【0380】

特定の実施形態では、キットは、少なくとも 1 種の精製 A L K 7 結合性タンパク質を 1 個または複数の容器内に含む。一部の実施形態では、キットは、すべての対照、アッセイを行うための指示書、及び／または結果を分析及び提示するための任意の必要なソフトウェアを含めて、検出アッセイを行うために必要で、及び／または十分な構成成分のすべてを含む。

【0381】

イムノアッセイ

A L K 7 結合性タンパク質（例えば、A L K 7 に特異的に結合する抗体及び A L K 7 に特異的に結合する抗体の A C T R I I A / B 結合性断片、及びそのバリエーション、または誘導体）を、当技術分野で公知の任意の方法により、免疫特異的結合についてアッセイすることができる。使用することができるイムノアッセイには、これらだけに限定されないが、

ウェスタンブロットなどの技術を使用する競合的及び非競合的アッセイシステム、ラジオイムノアッセイ（REA）、ELISA（酵素結合免疫吸着アッセイ）、「サンドイッチ」イムノアッセイ、免疫沈降アッセイ、沈降反応、ゲル拡散沈降反応、免疫拡散アッセイ、凝集アッセイ、補体結合アッセイ、免疫放射定量測定アッセイ、蛍光イムノアッセイ、またはプロテインAイムノアッセイが含まれる。そのようなアッセイは、ルーチン的であり、当技術分野で公知である（例えば、その全体で参照により本明細書に組み込まれる Ausubel et al., eds, (1994) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, Inc., NY) Vol. 1を参照されたい）。

【0382】

本明細書において提供するALK7結合性タンパク質（例えば、ALK7に特異的に結合する抗体及びALK7に特異的に結合する抗体のActRII受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）結合性断片、及びそのバリエーション、または誘導体）を、免疫蛍光、免疫電子顕微鏡法または非免疫アッセイにおいてのように、ALK7またはその保存バリエーションもしくはペプチド断片のin situ検出のために組織学的に使用することができる。in situ検出は、当技術分野で公知の方法により達成することができる。当技術分野で通常の技能を有するものは、ルーチン的な実験を使用することにより、各決定のために最も重要で最適なアッセイ条件を決定することができるであろう。ALK7結合性タンパク質の結合特徴を決定するために適した方法は、本明細書に記載されているか、または別段に当技術分野で公知である。そのような反応速度分析のために設計された機器及びソフトウェアは、市販されている（例えば、BIACORE（登録商標）、BIAevaluation（登録商標）ソフトウェア、GE Healthcare；KINEXA（登録商標）Software、Sapidyne Instruments）。

【0383】

別段に示さない限り、本開示の実行では、当技術分野の技能の範囲内である細胞生物学、細胞培養、分子生物学、トランスジェニック生物学、微生物学、組換えDNA、及び免疫学の従来技術を使用する。

本願発明はまた、以下の実施形態に関する。

【1】 以下のCDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3を含む単離アクチビン受容体様キナーゼ7（ALK7）結合性タンパク質であって、前記CDRが、

（a）

（i）配列番号105のVH配列、及び

（ii）配列番号110のVL配列；

（b）

（i）配列番号117のVH配列、及び

（ii）配列番号124のVL配列；

（c）

（i）配列番号128のVH配列、及び

（ii）配列番号135のVL配列；

（d）

（i）配列番号140のVH配列、及び

（ii）配列番号148のVL配列；

（e）

（i）配列番号91のVH配列、及び

（ii）配列番号98のVL配列；

（f）

（i）配列番号4のVH配列、及び

（ii）配列番号13のVL配列；

10

20

30

40

50

(g)

(i) 配列番号 152 の V H 配列、及び

(i i) 配列番号 98 の V L 配列；

(h)

(i) 配列番号 159 の V H 配列、及び

(i i) 配列番号 110 の V L 配列；

(i)

(i) 配列番号 165 の V H 配列、及び

(i i) 配列番号 171 の V L 配列；

(j)

(i) 配列番号 22 の V H 配列、及び

(i i) 配列番号 31 の V L 配列；

(k)

(i) 配列番号 40 の V H 配列、及び

(i i) 配列番号 49 の V L 配列；

(l)

(i) 配列番号 58 の V H 配列、及び

(i i) 配列番号 67 の V L 配列

からなる群から選択される重鎖可変領域 (V H) 及び軽鎖可変領域 (V L) 対に由来し；
前記タンパク質は A L K 7 に結合する、前記単離アクチビン受容体様キナーゼ 7 (A L K
7) 結合性タンパク質。

[2] 以下の C D R のセット：V H - C D R 1、V H - C D R 2、V H - C D R 3、V
L - C D R 1、V L - C D R 2 及び V L - C D R 3 を含む単離 A L K 7 結合性タンパク質
であって、前記 C D R のセットが、

(a)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 102 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 103 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 104 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 107 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 108 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 109 のアミノ酸配列を含む；

(b)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 114 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 115 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 116 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 121 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 122 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 123 のアミノ酸配列を含む；

(c)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 125 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 126 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 127 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 132 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 133 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 134 のアミノ酸配列を含む；または

(d)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 137 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 138 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 139 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 145 のアミノ酸配列を含み；

10

20

30

40

50

- (v) VL-CDR2が配列番号146のアミノ酸配列を含み；及び
(vi) VL-CDR3が配列番号147のアミノ酸配列を含む；
(e)
(i) VH-CDR1が配列番号88のアミノ酸配列を含み；
(ii) VH-CDR2が配列番号89のアミノ酸配列を含み；
(iii) VH-CDR3が配列番号90のアミノ酸配列を含み；
(iv) VL-CDR1が配列番号95のアミノ酸配列を含み；
(v) VL-CDR2が配列番号96のアミノ酸配列を含み；及び
(vi) VL-CDR3が配列番号97のアミノ酸配列を含む；
(f)
(i) VH-CDR1が配列番号37のアミノ酸配列を含み；
(ii) VH-CDR2が配列番号56のアミノ酸配列を含み；
(iii) VH-CDR3が配列番号90のアミノ酸配列を含み；
(iv) VL-CDR1が配列番号42のアミノ酸配列を含み；
(v) VL-CDR2が配列番号43のアミノ酸配列を含み；及び
(vi) VL-CDR3が配列番号93のアミノ酸配列を含む；
(g)
(i) VH-CDR1が配列番号156のアミノ酸配列を含み；
(ii) VH-CDR2が配列番号157のアミノ酸配列を含み；
(iii) VH-CDR3が配列番号104のアミノ酸配列を含み；
(iv) VL-CDR1が配列番号107のアミノ酸配列を含み；
(v) VL-CDR2が配列番号108のアミノ酸配列を含み；及び
(vi) VL-CDR3が配列番号109のアミノ酸配列を含む；
(h)
(i) VH-CDR1が配列番号1のアミノ酸配列を含み；
(ii) VH-CDR2が配列番号163のアミノ酸配列を含み；
(iii) VH-CDR3が配列番号164のアミノ酸配列を含み；
(iv) VL-CDR1が配列番号107のアミノ酸配列を含み；
(v) VL-CDR2が配列番号168のアミノ酸配列を含み；及び
(vi) VL-CDR3が配列番号169のアミノ酸配列を含む；
(i)
(i) VH-CDR1が配列番号1のアミノ酸配列を含み；
(ii) VH-CDR2が配列番号2のアミノ酸配列を含み；
(iii) VH-CDR3が配列番号3のアミノ酸配列を含み；
(iv) VL-CDR1が配列番号10のアミノ酸配列を含み；
(v) VL-CDR2が配列番号11のアミノ酸配列を含み；及び
(vi) VL-CDR3が配列番号12のアミノ酸配列を含む；
(j)
(i) VH-CDR1が配列番号19のアミノ酸配列を含み；
(ii) VH-CDR2が配列番号20のアミノ酸配列を含み；
(iii) VH-CDR3が配列番号21のアミノ酸配列を含み；
(iv) VL-CDR1が配列番号28のアミノ酸配列を含み；
(v) VL-CDR2が配列番号29のアミノ酸配列を含み；及び
(vi) VL-CDR3が配列番号30のアミノ酸配列を含む；
(k)
(i) VH-CDR1が配列番号37のアミノ酸配列を含み；
(ii) VH-CDR2が配列番号38のアミノ酸配列を含み；
(iii) VH-CDR3が配列番号39のアミノ酸配列を含み；
(iv) VL-CDR1が配列番号46のアミノ酸配列を含み；
(v) VL-CDR2が配列番号47のアミノ酸配列を含み；及び

10

20

30

40

50

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む；ならびに
(l)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む

C D R の基準セットから合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、
1 0、1 0 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し、前記タンパ
ク質は A L K 7 に結合する、前記単離 A L K 7 結合性タンパク質。

10

[3] 以下の C D R のセット：

(a)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む；

(b)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む；

(c)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む；

(d)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 3 7 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 3 9 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む；

(e)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 8 9 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 9 7 のアミノ酸配列を含む；

(g)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含み；

20

30

40

50

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含み；
(i v) V L - C D R 1 が配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含み；
(v) V L - C D R 2 が配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含み；及び
(v i) V L - C D R 3 が配列番号 9 7 のアミノ酸配列を含む；
(h)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含み；
(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含み；
(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含み；
(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；
(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含み；及び
(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む；
(h)

10

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み；
(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含み；
(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列を含み；
(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を含み；
(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を含み；及び
(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含む；
(i)

20

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み；
(i i) V H - C D R 2 が配列番号 2 のアミノ酸配列を含み；
(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 3 のアミノ酸配列を含み；
(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含み；
(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含み；及び
(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む；
(j)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含み；
(i i) V H - C D R 2 が配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含み；
(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含み；
(i v) V L - C D R 1 が配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含み；
(v) V L - C D R 2 が配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含み；及び
(v i) V L - C D R 3 が配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む；
(k)

30

(i) V H - C D R 1 が配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含み；
(i i) V H - C D R 2 が配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含み；
(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含み；
(i v) V L - C D R 1 が配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含み；
(v) V L - C D R 2 が配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含み；及び
(v i) V L - C D R 3 が配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む；または
(l)

40

(i) V H - C D R 1 が配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含み；
(i i) V H - C D R 2 が配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含み；
(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含み；
(i v) V L - C D R 1 が配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含み；
(v) V L - C D R 2 が配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含み；及び
(v i) V L - C D R 3 が配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む；

を含み、前記タンパク質は A L K 7 に結合する、請求項 2 に記載の単離 A L K 7 結合性タンパク質。

[4] A L K 7 結合性タンパク質であって、

(a)

50

(i) 配列番号 105 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VH、及び

(ii) 配列番号 110 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VL；

(b)

(i) 配列番号 117 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VH、及び

(ii) 配列番号 124 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VL；

(c)

(i) 配列番号 128 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VH、及び

(ii) 配列番号 135 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VL；

(d)

(i) 配列番号 140 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VH、及び

(ii) 配列番号 148 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VL；

(e)

(i) 配列番号 91 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VH、及び

(ii) 配列番号 98 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VL；

(f)

(i) 配列番号 152 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VH、及び

(ii) 配列番号 98 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VL；

(g)

(i) 配列番号 159 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VH、及び

(ii) 配列番号 110 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VL；

(h)

(i) 配列番号 165 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VH、及び

(ii) 配列番号 171 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VL；

(i)

(i) 配列番号 4 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VH、及び

(ii) 配列番号 13 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VL；

(j)

(i) 配列番号 22 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VH、及び

(ii) 配列番号 31 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VL；

(k)

10

20

30

40

50

(i) 配列番号 40 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する V H、及び

(i i) 配列番号 49 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する V L；ならびに

(l)

(i) 配列番号 58 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する V H、及び

(i i) 配列番号 67 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する V L

からなる群から選択される V H 及び V L 対を含み、前記タンパク質は A L K 7 に結合する、前記 A L K 7 結合性タンパク質。

[5] 前記 V H 及び V L 対が、

(a) 配列番号 105 の V H 配列及び配列番号 110 の V L 配列；

(b) 配列番号 117 の V H 配列及び配列番号 124 の V L 配列；

(c) 配列番号 128 の V H 配列及び配列番号 135 の V L 配列；及び

(d) 配列番号 140 の V H 配列及び配列番号 148 の V L 配列；及び

(e) 配列番号 91 の V H 配列及び配列番号 98 の V L 配列；

(f) 配列番号 152 の V H 配列及び配列番号 98 の V L 配列；

(g) 配列番号 159 の V H 配列及び配列番号 110 の V L 配列；

(h) 配列番号 165 の V H 配列、及び配列番号 171 の V L 配列；

(i) 配列番号 4 の V H 配列及び配列番号 13 の V L 配列；

(j) 配列番号 22 の V H 配列及び配列番号 31 の V L 配列；

(k) 配列番号 40 の V H 配列、及び配列番号 49 の V L 配列；ならびに

(l) 配列番号 58 の V H 配列及び配列番号 67 の V L 配列

からなる群から選択され、前記タンパク質は A L K 7 に結合する、上記 [4] に記載の A L K 7 結合性タンパク質。

[6] A L K 7 結合性タンパク質であって、

(a)

(i) 配列番号 105 の基準 V H 配列から合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V H 配列、及び

(i i) 配列番号 110 の基準 V L 配列から合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V L 配列；

(b)

(i) 配列番号 117 の基準 V H 配列から合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V H 配列、及び

(i i) 配列番号 124 の基準 V L 配列から合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V L 配列；

(c)

(i) 配列番号 128 からなる群から選択される基準 V H 配列から合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V H 配列、及び

(i i) 配列番号 135 の基準 V L 配列から合計 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V L 配列；

(d)

(i) 配列番号 140 からなる群から選択される基準 V H 配列から合計 1 つ、2 つ、3

10

20

30

40

50

つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH配列、及び

(i i) 配列番号148の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVL配列；

(e)

(i) 配列番号91の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH配列、及び

(i i) 配列番号98の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVL配列；

(f)

(i) 配列番号152の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH配列、及び

(i i) 配列番号98の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVL配列；

(g)

(i) 配列番号159の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH配列、及び

(i i) 配列番号110の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVL配列；

(h)

(i) 配列番号165の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH配列、及び

(i i) 配列番号171の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVL配列；

(i)

(i) 配列番号4の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH配列、及び

(i i) 配列番号13の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVL配列；

(j)

(i) 配列番号22の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH配列、及び

(i i) 配列番号31の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVL配列；

(k)

(i) 配列番号40の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を

10

20

30

40

50

有するVH配列、及び

(i i) 配列番号49の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVL配列；及び

(l)

(i) 配列番号58からなる群から選択される基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVH配列、及び

(i i) 配列番号67の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有するVL配列

10

からなる群から選択されるVH及びVL対を含み、前記タンパク質はALK7に結合する、前記ALK7結合性タンパク質。

[7] 上記[1]～[6]のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質と同じエピトープに結合する、ALK7結合性タンパク質。

[8] 上記[1]～[7]のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質を交差遮断するか、またはALK7への結合についてそれと競合する、ALK7結合性タンパク質。

[9] ALK7活性を拮抗阻害する、上記[1]～[8]のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質。

[10] 脂肪細胞における脂肪分解を増加させる、ALK7結合性タンパク質。

20

[11] 白色または褐色脂肪細胞における脂肪分解を増加させる、上記[10]に記載のALK7結合性タンパク質。

[12] 脂肪細胞における脂肪分解のALK-7媒介性阻害を拮抗阻害する、上記[10]に記載のALK7結合性タンパク質。

[13] 白色または褐色脂肪細胞における脂肪分解のALK-7媒介性阻害を減弱させる、上記[12]に記載のALK7結合性タンパク質。

[14] 脂肪細胞における脂肪分解を少なくとも5%～100%、10%～95%、10～90%、10～85%、10～80%、10～75%、10～70%、10～75%、10～70%、10～60%、10～55%、10～50%、または10～45%増加させる、上記[10]に記載のALK7結合性タンパク質。

30

[15] 脂肪分解が、1種または複数のALK7リガンドの存在下で行われる脂肪分解アッセイで決定される、上記[10]～[14]に記載のALK7結合性タンパク質。

[16] 前記脂肪分解アッセイが、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行われる、上記[15]に記載のALK7結合性タンパク質。

[17] 下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴：

(a) ALK7、II型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）、及び1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）を含む複合体の、前記1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンドの存在下での前記ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面上での形成を減少させる；

40

(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；

(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び／またはGDF8）と競合する；

(d) 1種または複数のTGF-ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIAまたはActRIIB）を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；

(e) 1種または複数のTGF-ベータリガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF

50

8、アクチビンB、アクチビンAB、及び／またはNodal）の存在下で、ALK7及びII型受容体（例えば、ActRIIA及び／またはActRIIB）を発現する細胞におけるSmad（例えば、Smad2及び／またはSmad3）のリン酸化を減少させる；

（f） $\leq 1\text{ nM}$ 及び $\geq 1\text{ pM}$ の K_D で、ALK7に結合する（例えば、BIACORE（登録商標）分析により決定した場合）、及び

（g）ALK7、補助受容体（例えば、cripto及び／またはcryptic）、及び1種または複数のTGF- β スーパーファミリーリガンド（例えば、Nodal）を含有する複合体の形成を減少させる

を有する上記「1」～「16」のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質。

「18」脂肪細胞におけるグリセロール産生を増加させる、上記「1」～「17」のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質。

「19」ALK7に特異的に結合する抗体である、上記「1」～「18」のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質。

「20」前記抗体が、モノクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、またはALK7結合性抗体断片である、上記「19」に記載のALK7結合性タンパク質。

「21」前記ALK7結合性抗体断片が、Fab断片、Fab'断片、F(ab')₂断片、Fv断片、ダイアボディ、または一本鎖抗体分子からなる群から選択される、上記「20」に記載のALK7結合性タンパク質。

「22」前記抗体がさらに、

（a）ヒトIgA定常ドメイン；

（b）ヒトIgD定常ドメイン；

（c）ヒトIgE定常ドメイン；

（d）ヒトIgG1定常ドメイン；

（e）ヒトIgG2定常ドメイン；

（f）ヒトIgG3定常ドメイン；

（g）ヒトIgG4定常ドメイン；及び

（h）ヒトIgM定常ドメイン

からなる群から選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む、上記「19」～「20」、または「21」のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質。

「23」

前記抗体がさらに、

（a）ヒトIgカッパ定常ドメイン；及び

（b）ヒトIgラムダ定常ドメイン

からなる群から選択される軽鎖免疫グロブリン定常ドメインを含む、上記「19」～「21」、または「22」のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質。

「24」前記抗体がさらに、ヒトIgG1重鎖定常ドメイン及びヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含む、上記「19」～「22」、または「23」のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質。

「25」上記「1」～「23」、または「24」のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質をコードする、単離核酸分子または核酸分子のセット。

「26」cDNAである、上記「25」に記載の単離核酸分子または核酸分子のセット。

「27」上記「25」または「26」に記載の核酸分子もしくは核酸分子のセットの断片、またはその補体であるハイブリダイゼーションプローブ、PCRプライマーまたは配列決定プライマーとして使用するために十分な単離ポリヌクレオチドまたはcDNA分子。

「28」前記核酸分子が、制御配列に作動可能に連結している、上記「25」、「26」、または「27」に記載の核酸分子またはcDNA分子。

「29」上記「25」～「27」、または「28」に記載の核酸分子を含むベクター。

「30」上記「25」～「27」、もしくは「28」に記載の核酸分子、または上記「

10

20

30

40

50

29]に記載のベクターを含む、宿主細胞。

[31] 哺乳類宿主細胞である、上記[30]に記載の宿主細胞。

[32] NS0マウス骨髓腫細胞、PER.C6（登録商標）ヒト細胞、またはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞である、上記[31]に記載の哺乳類宿主細胞。

[33] 上記[1]～[23]、または[24]のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質を作製する方法であって、前記ALK7結合性タンパク質を生成するために適した条件下で、上記[30]、[31]、または[32]に記載の宿主細胞を培養することを含む、前記方法。

[34] 前記宿主細胞から分泌されるALK7結合性タンパク質を単離することをさらに含む、上記[33]に記載の方法。

[35] 上記[33]または[34]に記載の方法を使用して生成されたALK7結合性タンパク質。

[36] 上記[1]～[23]、または[24]のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

[37] 医薬品として使用するための、上記[36]に記載の医薬組成物。

[38] ALK7発現またはALK7シグナル伝達と関連する疾患または状態を処置する、及び／または改善するための、上記[37]に記載の医薬組成物の使用。

[39] 前記疾患または状態が、肥満（例えば、腹部または内臓肥満）；過体重；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；脂質障害、例えば、低HDL値、高LDL値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症（例えば、肝臓炎症及び／または脂肪組織の炎症）、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（IGT）；インスリン過剰血症；高コレステロール（例えば、高LDL値及び／または高コレステロール血症）；心臓血管疾患、例えば、冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、アテローム硬化症；動脈硬化症、及び高血圧；X症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患（例えば、腎障害）；膵臓炎；多嚢胞性卵巣症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；及びがん（例えば、骨髓腫（例えば、多発性骨髓腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髓腫、または髄外骨髓腫）、または卵巣がん、乳がん、結腸がん、子宮内膜がん、肝臓がん、腎臓がん、膵臓がん、胃がん、子宮がんもしくは結腸がん）；及び／または上記疾患もしくは状態のうちの1種もしくは複数と、または多すぎる体脂肪と関連する他の障害／状態からなる群から選択されるメンバーである、上記[38]に記載の使用。

[40] 前記ALK7結合性タンパク質がさらに、標識基またはエフェクター基を含む、上記[36]または[37]に記載の医薬組成物。

[41] 前記エフェクター基が放射性同位体、放射性核種、毒素、治療薬及び化学療法薬からなる群から選択される、上記[40]に記載の医薬組成物。

[42] 対象においてALK7発現またはALK7媒介性シグナル伝達の増加と関連する疾患または状態を処置する、及び／または改善するための方法であって、それを必要とする対象に、上記[1]～[23]、もしくは[24]のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質を含む組成物、または上記[36]、[37]、もしくは[40]に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む前記方法。

[43] 前記疾患または状態が、肥満（例えば、腹部肥満）；過体重；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；脂質障害、例えば、低HDL値、高LDL値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症（例えば、肝臓炎症及び／または脂肪組織の炎症）、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（IGT）；インスリン過剰血症；高コレステロール（例えば、高LDL値及び／または高コレステロール血症）；心臓血管疾患、例えば、冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、アテローム硬化症；動脈硬化症、及び高血圧；X症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患（例えば、腎障害）；膵臓炎；多嚢胞

10

20

30

40

50

性卵巢症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；及びがん（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、プラズマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫）、または卵巣がん、乳がん、結腸がん、子宮内膜がん、肝臓がん、腎臓がん、膵臓がん、胃がん、子宮がんもしくは結腸がん）；及び／または上記疾患もしくは状態のうちの１種もしくは複数と、または多すぎる体脂肪と関連する他の障害／状態からなる群から選択されるメンバーである、上記「４２」に記載の方法。

「４４」 前記ALK7結合性タンパク質または医薬組成物を単独で、または併用療法として投与する、上記「４３」に記載の方法。

「４５」 対象においてALK7活性を低下させる方法であって、上記「１」～「２４」、もしくは「３５」のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質、または上記「３６」、「３７」、「４０」、もしくは「４１」に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む前記方法。

10

【０３８４】

次の実施例は、実例として提示されており、限定するものではない。

【実施例】

【０３８５】

具体的な実施形態の上述の記載は、本開示の全般的な性質を十分に明らかにするものである。他者は、本開示の全般的な概念から逸脱することなく、過度の実験なしに、当技術分野の技能の範囲内の知識を適用することにより、そのような具体的な実施形態を容易に変更する、及び／または様々な用途に適合させることができる。したがって、そのような適合及び変更は、本明細書に示されている教示及び指針に基づき、開示の実施形態の同等物の意味及び範囲内であることが意図されている。本明細書に記載の表現または専門用語は、限定ではなく説明を目的としたものであり、本明細書の専門用語または表現は、教示及び指針に照らして、当業者により解釈されるはずであることは理解されるべきである。

20

【０３８６】

本開示の広がり及び範囲は、上記の例示的な実施形態のいずれによっても限定されるべきではないが、下記の特許請求の範囲及びそれらの同等物にのみ従って定義されるべきである。

【０３８７】

本出願において引用した刊行物、特許、特許出願、及び／または他の文献はすべて、それぞれ個々の刊行物、特許、特許出願、及び／または他の文献が個別に、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれると示されている場合と同程度に、あらゆる目的のためにそれらの全体で参照により本明細書に組み込まれる。

30

【０３８８】

実施例１。ALK7結合性抗体の選択、特徴づけ及び生成

マルチラウンド（multi-round）の選択手順を使用して、下記に詳述する高い親和性でALK7に結合するヒトIgG抗体を選択した。

【０３８９】

物質及び方法

Pierce製のEZ-Link Sulfo-NHS-Biotinylation Kitを使用して、ヒトALK7-Fcを含むタンパク質をビオチン化した。ヤギ抗ヒトF(ab')₂カップーFITC（LC-FITC）、Extravidin-PE（EAP-PE）及びストレプトアビジン-633（SA-633）をSouthern Biotech、Sigma及びMolecular Probesからそれぞれ得た。Streptavidin MicroBeads及びMACS LC分離カラムはMiltenyi Biotecから購入した。

40

【０３９０】

T100/T200バイオセンサー（Biacore/GE Healthcare）を25℃及び37℃で使用して、実験を行った。ALK7抗体を特注のFABチップ上に捕捉した。一連の濃度のALK7-Fc含有タンパク質を、50μl/mlの流速でフロー

50

セル上に注入した。反応速度定数を得るために、BiaEvaluationソフトウェア(GE Healthcare)を使用して、修正されたデータを1:1相互作用モデルにフィットさせた。平衡結合定数KDを結合速度定数kd/kaの比により決定した。

【0391】

それぞれ約 10^9 の多様性の8つのナイーブなヒト合成酵母ライブラリを、以前に記載されたとおりに増殖させた(例えば、WO09/036379; WO10/105256; WO12/009568を参照されたい)。記載されているとおりに、選択の最初の2ラウンドでは、Miltenyi MACシステムを利用する磁気ビーズ選別技術を行った(例えば、Siegel et al., J. Immunol. Meth. 286(1-2): 141-153(2004)を参照されたい)。簡単に述べると、酵母細胞(約 10^{10} 細胞/ライブラリ)を10nMビオチン化ALK7-Fc含有タンパク質3mLと共に15分間にわたって室温で、FACS洗浄緩衝液(リン酸緩衝生理食塩水(PBS)/0.1%ウシ血清アルブミン(BSA))中でインキュベートした。氷冷洗浄緩衝液50mLで1回洗浄した後に、細胞ペレットを洗浄緩衝液40mLに再懸濁し、Streptavidin MicroBeads(500 μ L)を酵母に添加し、15分間にわたって4°Cでインキュベートした。次に、酵母をペレット化し、洗浄緩衝液5mLに再懸濁し、Miltenyi LSカラム上に装填した。5mLを装填した後に、カラムをFACS洗浄緩衝液3mLで3回洗浄した。次いで、カラムを磁場から取り外し、酵母を増殖培地5mLで溶離し、次いで、終夜増殖させた。フローサイトメトリーを使用して、次のラウンドの選別を行った。約 1×10^8 の酵母をペレット化し、洗浄緩衝液で3回洗浄し、漸減濃度のビオチン化ALK7-Fc含有タンパク質(100~1nM)と共に平衡条件下で室温でインキュベートした。次いで、酵母を2回洗浄し、LC-FITC(1:100希釈)及びSA-633(1:500希釈)またはEA-PE(1:50希釈)二次試薬のいずれかで15分間にわたって4°Cで染色した。氷冷洗浄緩衝液で2回洗浄した後に、細胞ペレットを洗浄緩衝液0.4mLに再懸濁させ、ストレーナーキャップ付きの(strainer-capped)選別管に移した。FACS ARIAソーター(BD Biosciences)を使用して選別を行い、バックグラウンド対照に対して特異的な結合物を選択するために、ソーティングゲートを指定した。CHO細胞からの可溶性膜タンパク質を利用して非特異的試薬結合物の数を減少させ(例えば、WO14/179363及びXu et al., Protein Eng. Des. Sel. 26(10): 663-670(2013)を参照されたい)、かつALK7-Fc含有タンパク質を使用して、ALK7への親和性が改善された結合物を同定するために、その後の選択ラウンドを使用した。選別の最終ラウンドの後に、酵母をプレーティングし、特徴づけのために、及び親和性成熟についてクローンを指定するために、個々のコロニーを採集した。

【0392】

抗体生成及び精製

さらなる特徴づけのために選択された抗体を十分な量で生成するために、酵母クローンを飽和まで増殖させ、次いで、振盪させながら30°Cで48時間にわたって誘導した。誘導の後に、酵母細胞をペレット化し、上清を精製のために採取した。IgGを、プロテインAカラムを使用して精製し、酢酸、pH2.0で溶離した。Fab断片をパパイソ消化により生成し、KappaSelect(GE Healthcare Life Sciences)上で精製した。

【0393】

ForteBio KDの測定

概して以前に記載されたとおりに(例えば、Estep et al., Mabs, 5(2): 270-278(2013)を参照されたい)、選択された抗体のForteBio親和性の測定を行った。簡単に述べると、ForteBio親和性の測定を、AHQセンサー上にオンラインでIgGを負荷することにより行った。センサーを30分間にわたってアッセイ緩衝液中でオフラインで平衡化させ、次いで、基線の確立のために60秒間にわたってオンラインでモニターした。IgGを負荷されたセンサーを、100nM抗原に

5分間にわたって曝露し、その後、それらを、オフレート測定のために5分間にわたってアッセイ緩衝液に移した。1：1結合モデルを使用して、反応速度を分析した。

【0394】

Octet Red 384 エピトープビニング／リガンド遮断

標準的なサンドイッチ形式の交差遮断アッセイを使用して、選択された抗体のエピトープビニング／リガンド遮断を行った。対照の抗標的IgGをAHQセンサー上に負荷し、センサー上の非占有Fc結合性部位を無関係ヒトIgG1抗体で遮断した。次いで、センサーを100nM標的抗原に、続いて、第2の抗標的抗体またはリガンドに曝露した。データを、ForteBioのデータ分析ソフトウェア7.0を使用して処理した。抗原会合後の第2の抗体またはリガンドによる追加の結合は、非占有エピトープ（非競合物質）を示す一方で、無結合は、エピトープ遮断を示している（競合物質またはリガンド遮断）。

10

【0395】

サイズ排除クロマトグラフィー

TSK Gel Super SW mAb HTPカラム（22855）を、酵母産生mAbの高速SEC分析のために、0.4mL／分で、6分／ランのサイクル時間で使用した。200mMリン酸ナトリウム及び250mM塩化ナトリウムを移動相として使用した。

【0396】

動的走査蛍光定量

20x Sypro Orange 10uLを0.2～1mg／mLのmAbまたはFab溶液20uLに添加した。RT-PCR機器（BioRad CFX96 RT PCR）を使用して、サンプルプレート温度を40℃～95℃へと0.5℃刻みで傾斜させ、各温度で2分平衡化させた。生データでの一次導関数のマイナスを使用して、Tmを抽出した。

20

【0397】

実施例2。ALK7結合性抗体の特徴づけ

前の実施例により生成した例示的なALK7結合性タンパク質を、配列、SPR、及び細胞ベースの脂肪分解阻害アッセイ分析によりさらに特徴づけた。

【0398】

実施例1に記載した方法により生成した例示的なALK7結合性抗体の配列を表1Aに示す（例示的なCDR配列に下線が引かれている）。

【表1A】

30

表1A：例示的なALK7結合性タンパク質

G04

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (配列番号:6)
VH CDR1	SYAIS (配列番号:1)
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (配列番号:7)
VH CDR2	GIIPIFGTASYAQKFQG (配列番号:2)
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (配列番号:8)

40

50

VH CDR3	TPYYDSSGYLDV (配列番号 :3)
VH FR4	WGQGTMTVTVSS (配列番号 :9)
VH ABRs	ABR1: GTFSSYAIS (配列番号 :73) ABR2: GIPIFGTASYAQKFQG (配列番号 :74)
	ABR3: ARTPYDSSGYLDV (配列番号 :75)
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAAGCTCTTACTACGACAGCAGCGATACCTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCTCTCA (配列番号 :5)
VH タンパク質	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVVYCARTPYYDSSGYLDVWGQGTMTVTVSS (配列番号 :4)
VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (配列番号 :15)
VL CDR1	QASQDISNYLN (配列番号 :10)
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号 :16)
VL CDR2	DASNLAT (配列番号 :11)
VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFITFTISLQPEDATYYC (配列番号 :17)
VL CDR3	QQSLDLPT (配列番号 :12)
VL FR4	FGGGTKVEIK (配列番号 :18)
VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATA TTGCAACATATTACTGTACAGCAGTCCCTCGACCTCCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA (配列番号 :14)
VL タンパク質	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFITFTISLQPEDATYYCQQSLDLPTFGGGTKVEIK (配列番号 :13)

C02

VH FR1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS (配列番号 :24)
VH CDR1	SSSYWG (配列番号 :19)
VH FR2	WIRQPPGKGLEWIG (配列番号 :25)
VH CDR2	NIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:20)
VH FR3	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR (配列番号 :26)
VH CDR3	DGRYQSATADYYYGMDV (配列番号 :21)
VH FR4	WGQGTITVTVSS (配列番号 :27)
VH ABRs	ABR1:GSISSSYWG (SEQ ID NO:76) ABR2: NIYYSGSTYYNPSLKS (配列番号 :77)
	ABR3: ARDGRYQSATADYYYGMDV (配列番号 :78)
VH DNA	CAGCTGCAGTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAACATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGATACCAAAGCGCCACAGCCGATTACTATTACGGTATGGATGTCTGGGGCCAGGGAACAACGTGCACCGTCTCTCTCA (配列番号 :23)
VH タンパク質	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGRYQSATADYYYGMDVWGQGTITVTVSS (配列番号 :22)
VL FR1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (配列番号 :33)
VL CDR1	RASQSVSSSYLA (配列番号 :28)

10

20

30

40

50

VL FR2	WYQQKPGQAPRLLIY (配列番号 :34)
VL CDR2	GASSRAT (配列番号 :29)
VL FR3	GIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYC (配列番号 :35)
VL CDR3	QQVFSYPFT (配列番号 :30)
VL FR4	FGGGTKVEIK (配列番号 :36)
VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGATTACTGTCAGCAGGTCTTCACTTACCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAA GGTGAGATCAAAA (配列番号 :32)
VL タンパク質	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQVFSYPFTFGGGTKVEIK (配列番号 :31)

10

D04

VH FR1	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (配列番号 :42)
VH CDR1	SYAMS (配列番号 :37)
VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS (配列番号 :43)
VH CDR2	AISGSGGSTYYADSVKG (配列番号 :38)
VH FR3	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (配列番号 :44)
VH CDR3	RYRGVSFDI (配列番号 :39)
VH FR4	WGRGTMVTVSS (配列番号 :45)
VH ABRs	ABR1: FTFSYAMS (配列番号 :79) ABR2: AISGSGGSTYYADSVKG (配列番号 :80) ABR3: ARRYRGVSFDI (配列番号 :81)
VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGTTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGGAGATACAGAGGAGTGTCATTTCGACATATGGGGTCTGGGTACAATGGTCAACGCTCTCTCA (配列番号 :41)
VH タンパク質	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRYRGVSFDI WGRGTMVTVSS (配列番号 :40)
VL FR1	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSC (配列番号 :51)
VL CDR1	RASQSVSSSYLA (配列番号 :46)
VL FR2	WYQQKPGQAPRLLIY (配列番号 :52)
VL CDR2	GASSRAT (配列番号 :47)
VL FR3	GIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYC (配列番号 :53)
VL CDR3	QQDSIDIT (配列番号 :48)
VL FR4	FGGGTKVEIK (配列番号 :54)
VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGATTACTGTCAGCAGGACTCCATCGACATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAAA (配列番号 :50)
VL タンパク質	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQDSIDITFGGGTKVEIK (配列番号 :49)

20

30

H03

VH FR1	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (配列番号 :60)
VH CDR1	SYAMS (配列番号 :55)

40

50

VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS (配列番号 :61)
VH CDR2	AISGSGGSTYYADSVKG (配列番号 :56)
VH FR3	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (配列番号 :62)
VH CDR3	PYQARAFDI (配列番号 :57)
VH FR4	WGQGTMTVTVSS (配列番号 :63)
VH ABRs	ABR1: FTFSSYAMS (配列番号 :82) ABR2: AISGSGGSTYYADSVKG (配列番号 :83)
	ABR3: ARPYQARAFDI (配列番号 :84)
VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACCTTACCAAGCCA GAGCCTTTGATATTTGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号 :59)
VH タンパク質	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPYQARAFDIWGQGTMTVTVSS (配列番 号 :58)
VL FR1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (配列番号 :51)
VL CDR1	RASQSVSSSFLA (配列番号 :64)
VL FR2	WYQKPGQAPRLIY (配列番号 :52)
VL CDR2	GASSRAT (配列番号 :65)
VL FR3	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (配列番号 :53)
VL CDR3	QYVVAPIT (配列番号 :66)
VL FR4	FGGGTKVEIK (配列番号 :54)
VL DNA	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTTCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA TTTTGCAGTGTATTACTGTGACGAGTACGTCGTCGCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCA AGTTGAGATCAAA (配列番号 :68)
VL タンパク質	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSFLAWYQKPGQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYVVAPITFGGGTKVEIK (配列番号 :67)

10

20

【表 1 B】

表 1 B : 追加の例示的な A L K 7 結合性タンパク質

J011

VH FR1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (配列番号 :42)
VH CDR1	SYAMS (配列番号 :37)
VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS (配列番号 :43)
VH CDR2	AISGSGGSTYYADSVKG (配列番号 :56)
VH FR3	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (配列番号 :93)
VH CDR3	PSYQPIY (配列番号 :90)
VH FR4	WGQGTILVTVSS (配列番号 :94)
VH ABRs	ABR1: FTFSSYAMS (配列番号 :153) ABR2: AISGSGGSTYYADSVKG (配列番号 :154)
	ABR3: AKPSYQPIY (配列番号 :155)
VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGCCTTCTTACCAA CCAATATACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号 :151)
VH タンパク質	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADS VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPSYQPIYWGQGTILVTVSS (配列番

30

40

50

	号 :152)
VL FR1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITC (配列番号 :100)
VL CDR1	RASQGISSWLA (配列番号 :95)
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号 :16)
VL CDR2	AASSLQS (配列番号 :96)
VL FR3	GVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYC (配列番号 :101)
VL CDR3	QQAASYPLT (配列番号 :97)
VL FR4	FGGGTKVEI (配列番号 :18)
VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCAT CACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATT TTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGCAGCCAGTTACCCTCTCACTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA (配列番号 :99)
VL タンパク質	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITCRASOGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS SGTDFLTLTISLQPEDFATYYCQQAASYPLTFGGGKVEIK (配列番号 :98)

K01

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (配列番号 :6)
VH CDR1	NYAIS (配列番号 :156)
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (配列番号 :7)
VH CDR2	GIPIFGTANYAQKFQG (配列番号 :157)
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR (配列番号 :8)
VH CDR3	DPREYIHVFDI (配列番号 :104)
VH FR4	WGQGTMTVSS (配列番号 :9)
VH ABRs	ABR1: GTFSNYAIS (配列番号 :160) ABR2: GIPIFGTANYAQKFQG (配列番号 :161) ABR3: ARDPREYIHVFDI (配列番号 :162)
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCT GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCAC AGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAAGAGAA TATATCCACGTATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (配列番 号 :158)
VH タンパク質	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDPREYIHVFDI WGQGTMTVSS (配列番 号 :159)
VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC (配列番号 :15)
VL CDR1	RASQSISSYLN (配列番号 :107)
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号 :16)
VL CDR2	GASSLQS (配列番号 :108)
VL FR3	GVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYC (配列番号 :112)
VL CDR3	QQAYSPWT (配列番号 :109)
VL FR4	FGGGIKVEIK (配列番号 :113)
VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAGCAAGCATACGTTTCCCTTGGACTTTTGGCGGA GGGATCAAGGTTGAGATCAAA (配列番号 :111)
VL タンパク質	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGS SGTDFLTLTISLQPEDFATYYCQQAYSPWTFGGGIKVEIK (配列番号 :110)

10

20

30

40

50

L01

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS (配列番号 :6)
VH CDR1	SYAIS (配列番号 :1)
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (配列番号 :7)
VH CDR2	SIPIFGTANYAQKFQG (配列番号 :163)
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR (配列番号 :8)
VH CDR3	DPVGARYEVFDY (配列番号 :164)
VH FR4	WGQGLTVTVSS (配列番号 :94)
VH ABRs	ABR1: GTFSSY AIS (配列番号 :172) ABR2: SIPIFGTANYAQKFQG (配列番号 :173)
	ABR3: ARDPVGARYEVFDY (配列番号 :174)
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCTTGAGTGGATGGGAAGCATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGA GCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCCTGTCGGA GCAAGATACGAGGTTTTCGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCTCTCA (配列番号 :165)
VH タンパク質	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTSSY AISWVRQAPGQGLEWMGSIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARD P V G A R Y E V F D Y W G Q G L T V T V S S (配列番号 :166)
VL FR1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (配列番号 :150)
VL CDR1	RASQSVSSNLA (配列番号 :167)
VL FR2	WYQQKPGQAPRLLIY (配列番号 :34)
VL CDR2	SASTRAT (配列番号 :168)
VL FR3	GIPARFSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC (配列番号 :151)
VL CDR3	QQANTFPLT (配列番号 :169)
VL FR4	FGGGTKVEIK (配列番号 :54)
VL DNA	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGC CAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATAGCGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATT TTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCCAATACCTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAG GTTGAGATCAAA (配列番号 :170)
VL タンパク質	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSVSSNLA WYQQKPGQAPRLLIYSASTRATGIPARFSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQANTFPLTFGGGKVEIK (配列番号 :171)

【0399】

SPR (BIA CORE (商標) ベースの分析) 及び細胞ベースの脂肪分解阻害アッセイを使用して、表1A、表1B、または表3に記載のALK7結合性タンパク質の例示的セットをさらに十分に特徴づけた。

【0400】

表面プラスモン共鳴分析

T100/T200バイオセンサー (Biacore/GE Healthcare) を25及び37℃で使用して、実験を行った。ALK7抗体を特注のFABチップ上で捕捉した。一連の濃度のALK7-Fc含有タンパク質をフローセル上に50μl/mlの流速で注入した。反応速度定数を得るために、BiaEvaluationソフトウェア (GE Healthcare) を使用して、修正されたデータを1:1相互作用モデルにフィットさせた。平衡結合定数KDを結合速度定数kd/kaの比により決定した。

【0401】

脂肪分解阻害アッセイ

脂肪分解は、グリセロール及び遊離脂肪酸への、細胞内のトリグリセリドの加水分解である。次いで、グリセロール及び遊離脂肪酸は血流または培養培地に放出される。脂肪分解は本質的にすべての細胞で起こるが、これは、白色及び褐色脂肪細胞において最も多量である。集密を達成するまで、3T3-L1細胞 (ATCCが供給; ATCC (登録商標) CL-173 (商標)) を10%ウシ血清 (Life Technologies; 16170-060) を含有するダルベッコ変法イーグル培地 (ATCC; ATCC (登録商標) 30-2002 (商標)) 中で増殖させた。分化を誘導するために、集密後2日目に

、培地を、10%ウシ胎児血清 (Life Technologies; 10082147)、デキサメタゾン (Sigma、D8893)、IBMX (Sigma、I7018) 及びインスリン (Sigma、I0516) を含有する新鮮なダルベッコ変法イーグル培地 (ATCC; ATCC (登録商標) 30-2002 (登録商標)) に2週間にわたって置き換えた。顕微鏡により決定されるとおり、細胞上の脂肪滴の蓄積を使用して、成熟脂肪細胞への完全な分化を確認した。脂肪細胞を終夜、ビヒクル (PBS)、アクチビンB (50 ng/ml) で処置するか、またはアクチビンB (50 ng/ml) 及びALK7抗体 (5 µg/ml) で同時処置した。細胞をPBSで2回洗浄し、脂肪分解アッセイ緩衝液 (Abcamが供給; ab185433) と共にインキュベートした。脂肪分解アッセイ緩衝液を3時間後に収集し、グリセロールレベルを、製造者指示 (Abcam; ab185433) により測定した。

【0402】

SPRの結果を表2A及び2Bに示し、例示的なALK-7結合性タンパク質での細胞ベースの脂肪分解阻害アッセイを表2Aに示す。

【0403】

例示的なALK-7結合性タンパク質でのSPR及び細胞ベースの脂肪分解阻害アッセイの結果を表3に示す。

【表2A】

表2A：例示的なALK7結合性タンパク質の結合の特徴づけ及び活性

	ヒトALK7-Fc含有タンパク質への結合			ラットAlk7-Fc含有タンパク質への結合			脂肪分解活性の上昇 (%)
	$k_{on} (M^{-1}s^{-1})$	$k_{off} (s^{-1})$	$K_D (nM)$	$k_{on} (M^{-1}s^{-1})$	$k_{off} (s^{-1})$	$K_D (nM)$	
C02	2.31×10^4	1.42×10^{-3}	61.2	N/A			55.8%
D04	7.40×10^4	3.78×10^{-3}	51.1	6.13×10^3	1.38×10^{-3}	225	109.2%
G04	8.96×10^4	2.22×10^{-2}	247	N/A			45.8%
H03	1.79×10^5	4.32×10^{-3}	24.1	1.07×10^4	1.54×10^{-3}	144	91.8%

【表2B】

表2B：例示的なALK7結合性タンパク質の結合の特徴づけ

	ヒトALK7-Fc含有タンパク質への結合			ラットAlk7-Fc含有タンパク質への結合		
	$k_{on} (M^{-1}s^{-1})$	$k_{off} (s^{-1})$	$K_D (nM)$	$k_{on} (M^{-1}s^{-1})$	$k_{off} (s^{-1})$	$K_D (nM)$
J01	N/A			1.62×10^4	4.78×10^{-2}	29.5
K01	4.56×10^4	9.16×10^{-3}	200.8	1.71×10^4	1.39×10^{-4}	8.14
L01	2.43×10^4	3.67×10^{-4}	15.1	1.18×10^4	2.71×10^{-4}	22.9

【0404】

ALK7シグナル伝達は、脂肪分解を抑制し、その結果、脂肪細胞及び脂肪組織において脂肪蓄積をもたらすと考えられる。脂肪分解のALK7媒介性阻害に干渉する抗体H03、D04、C02、及びG04の能力を細胞ベースの脂肪分解阻害アッセイで評価した。抗体H03、D04、C02、及びG04はそれぞれ、脂肪分解活性を91.8%、109.2%、55.8%、及び45.8%増加させた。したがって、これらのデータは、ALK7抗体を使用すると、脂肪分解のALK7媒介性抑制を減弱させ、それにより、脂肪細胞における脂肪酸分解を増加させることができることを示している。総合すると、これらのデータは、ALK7抗体を使用すると、例えば、肥満、糖尿病、インスリン抵抗性；代謝症候群脂肪肝疾患及び他の代謝性疾患または状態を含む、細胞、詳細には脂肪細胞（

adipocyte) (脂肪細胞 (adipose cell)) における低い脂肪分解活性及び／または過剰な脂肪酸蓄積と関連する様々な障害または状態を処置することができることを示している。

【0405】

ヒトALK7 (配列番号85) 及びラットALK7 (配列番号86) の細胞外ドメインは、97%配列同一性を共有する。ヒトALK7及びラットALK7への抗体H03、G04、C02及びD04の結合を、SPRを使用して決定した。抗体H03、D04、K01、及びL01は、ヒトALK7及びラットALK7の両方に結合する。F03及びC02は、ヒトALK7にのみ結合した。J01はラットALK7にのみ結合した。

【0406】

実施例3。ALK7抗体の結合最適化

ナイーブなクローンの結合最適化を、3つの成熟ストラテジ：軽鎖多様化；CDRH及び／CDRH2の多様化；ならびに連続VH及びVL変異誘発の実行を利用して実施した。

【0407】

軽鎖多様化：重鎖プラスミドは、抽出されたナイーブなアウトプット (上記) であり、 1×10^6 の多様性を有する軽鎖ライブラリに変換した。選択を上記のとおり、 10 nM または 1 nM ビオチン化ALK7-Fc抗原 (個々のラウンドで) を使用して、1ラウンドのMACS選別及び2ラウンドのFACS選別で行った。

【0408】

CDRH1及びCDRH2の選択：軽鎖多様化手順から選択されたクローンからのCDRH3を、 1×10^8 の多様性のCDRH1及びCDRH2バリエーションを有する予め作製したライブラリに再び組み合わせ、選択を、ALK7を使用して上記のとおり行った。最適な親和性抗体を選び出すために種々の時間量にわたって、ビオチン化抗原-抗体酵母複合体を非ビオチン化抗原と共にインキュベートすることにより、親和性圧力 (affinity pressure) を適用した。

【0409】

VHmut/VKmutの選択：CDRH1及びCDRH2選択手順から得られたクローンが、重鎖及び／または軽鎖の、誤りがちなPCRベースの変異誘発による親和性成熟の追加のラウンドの対象であった。上記実施例2に全般的に記載したとおりに、しかし、すべての選択ラウンドについてFACS選別を追加的に使用して、選択を、ALK7を抗原として使用して行った。抗原濃度を低下させ、冷間抗原競合時間 (cold antigen competition times) を、最適な親和性のためにさらに圧力を掛けるように増加させた。

【0410】

例示的な最適化ALK7抗体の配列を表3に示す。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3 : 例示的な親和性成熟 A L K 7 結合性タンパク質

J02

VH FR1	EVQLLES G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S (配列番号 :42)	
VH CDR1	VYAMS (配列番号 :88)	
VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS (配列番号 :43)	
VH CDR2	AISGSGDSTVYADSVKG (配列番号 :89)	
VH FR3	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (配列番号 :93)	
VH CDR3	PSYQPIY (配列番号 :90)	
VH FR4	WGQGTILVTVSS (配列番号 :94)	
VH ABRs	ABR1: FTFSVYAMS (配列番号 :175)	ABR2: AISGSGDSTVYADSVKG (配列番号 :176)
	ABR3: AKPSYQPIY (配列番号 :177)	
VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT CCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTTCGGTGTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGAAGTGGTGATAGCACAGTGTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAAGCCTTCTTACCAA CCAATATACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号 :92)	
VH タンパク質	EVQLLES G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S <u>VYAMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVS</u> <u>AISGSGDSTVYADS</u> <u>VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK</u> <u>PSYQPIY</u> <u>WGQGTILVTVSS</u> (配列番号 :91)	
VL FR1	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITC (配列番号 :100)	
VL CDR1	RASQGISSWLA (配列番号 :95)	
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号 :16)	
VL CDR2	AASSLQS (配列番号 :96)	
VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (配列番号 :101)	

10

20

30

40

50

VL CDR3	QQAASYPLT (配列番号 :97)
VL FR4	FGGGTKVEIK (配列番号 :18)
VL DNA	GACATCCAGATGACCCAAAGCCCTAGTTCCTCTCTGCAAGCGTGGGAGATAGGGTCACAA TCACATGTAGAGCTTCTCAGGGGATCTCTAGCTGGCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCCGGT AAGGCCCAAGCTCTTGATATACGCCGCCCTTCTCTTCAATCTGGGGTGCCATCCCGCTTC TCAGGGAGCGGTAGCGGGACCGATTTACCCCTCACTATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGACTT TGCTACCTACTACTGCCAGCAAGCCGCTTCTTATCTCTGACTTTCGGTGGGGGTACTAAAGT GGAGATTA (配列番号 :99)
VL タンパク質	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSQS SGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQAASYPLTFGGGKVEIK (配列番号 :98)

K02

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS (配列番号 :6)
VH CDR1	SSAIG (配列番号 :102)
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (配列番号 :7)
VH CDR2	GIWPIFGTALYAQKFQG (配列番号 :103)
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR (配列番号 :8)
VH CDR3	DPREYIHVFDI (配列番号 :104)
VH FR4	WGQGTMTVTSS (配列番号 :9)
VH ABRs	ABR1: GTFSSAIG (配列番号 :178) ABR2: GIWPIFGTALYAQKFQG (配列番号 :179) ABR3: ARDPREYIHVFDI (配列番号 :180)
VH DNA	CAGGTGCAGTCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCT CCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCAGTCTATCGGGTGGGTGCGACAGGCCCT GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCTGGCCTATCTTTGGTACAGCACTTTACGCACA GAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCAGCCTACATGGAG CTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAAGAGAAT ATATCCACGTATTTCGACATATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCTCTCA (配列番号 :106)
VH タンパク質	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS <u>SSAIG</u> WVRQAPGQGLEWMGGI <u>WPIFGTALYAQK</u> <u>FQGR</u> VITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARD <u>DPREYIHVFDI</u> WGQGTMTVTSS (配列番号 :105)
VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTC (配列番号 :15)
VL CDR1	RASQSISSYLN (配列番号 :107)
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号 :16)
VL CDR2	GASSLQS (配列番号 :108)
VL FR3	GVPSPRFSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYC (配列番号 :112)
VL CDR3	QQAYSPWT (配列番号 :109)
VL FR4	FGGGIKVEIK (配列番号 :113)
VL DNA	GATATTCAGATGACACAGTCACCTAGCAGTCTGAGCGCATCAGTGGGTGATCGAGTGACAA TCACCTGTAGAGCTTCCAGTCTATTAGCTATACCTGAACTGGTATCAGCAAAAGCCTGGG AAGGCTCCTAAGCTGTTGATCTATGGAGCATCTAGCCTGCAGTCCGGCGTGCCATCCCGCTT CAGCGGAGCGGCTCCGGGACCGATTTACCTGACAAATCTCTAGCCTGCAGCCTGAAGATT TTGCAACCTACTACTGCCAGCAGGCATACAGCTTCCCCTGGACATTCCGAGGTGGCATAAAA GTTGAAATCAAA (配列番号 :111)
VL タンパク質	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY <u>GASSLQ</u> SGVPSRFSQSG SGTDFLTITSLQPEDFATYYC <u>QQAYSPWT</u> FGGGIKVEIK (配列番号 :110)

G05

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFS (配列番号 :6)
VH CDR1	GQAIS (配列番号 :114)
VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG (配列番号 :7)
VH CDR2	GIIPSFGTARYAQKFQG (配列番号 :115)
VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR (配列番号 :119)

10

20

30

40

50

VH CDR3	TPYYDSSGYLDV (配列番号 :116)
VH FR4	WGQGTMTVTS (配列番号 :120)
VH ABRs	ABR1: GTFSGQAIS (配列番号 :181) ABR2: GIIPSEGTARYAQKFQG (配列番号 :182)
	ABR3: ARTYYDSSGYLDV (配列番号 :183)
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCGGTGAGGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTTCGTTTGGTACAGCACGGTACGCACAGAAGTTCACAGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTCCTTACTACGACAGCAGCGGATACCTAGACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号 :118)
VH タンパク質	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSQQAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPSEGTARYAQK EQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPYYDSSGYLDVWGQGTMTVTS (配列番号 :117)
VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (配列番号 :15)
VL CDR1	QASHDIDNYLN (配列番号 :121)
VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号 :16)
VL CDR2	YASNLKT (配列番号 :122)
VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFITFISSLQPEDIAITYYC (配列番号 :17)
VL CDR3	QQRASPT (配列番号 :123)
VL FR4	FGGGTKVEIK (配列番号 :18)
VL DNA	GACATCCAGATGACACAGTCCCCTAGCAGCTTGTGAGCCTCAGTGGGCGATAGAGTGACCATCACCTGTCAAGCCAGCCATGATATAGACAATCTCAATTGGTACCAGCAGAAACCAGGC AAGGCACCAAAGCTCCTGATCTATTACGCCTCAAACCTTAAGACCGGCGTCCCAAGCCGGTTTTCAGGCAGCGGCAGCGGGACAGATTTACCTTCACAAATTCATCACTGCAACCTGAGGATATGCCACTTACTATTGTGACAGAGCAGAGCCAGCCCCCTACCTTCGCGCGCGGTACCAAA GTTGAAATCAAG (配列番号 :125)
VL タンパク質	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASHDIDNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYASNLKTGVPSRFSGSGSGTDFITFISSLQPEDIAITYYCQQRASPTFGGGTKVEIK (配列番号 :124)

C03

VH FR1	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS (配列番号 :130)
VH CDR1	GGSISSAY (配列番号 :125)
VH FR2	YWAWIRQPPGKGLEWIG (配列番号 :131)
VH CDR2	SIYLSGSTTYNPSLKS (配列番号 :126)
VH FR3	RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAR (配列番号 :26)
VH CDR3	DGRYQSRSPDYGYGMDV (配列番号 :127)
VH FR4	WGQGTITVTVSS (配列番号 :27)
VH ABRs	ABR1: GSISSAYYWA (配列番号 :184) ABR2: SIYLSGSTTYNPSLKS (配列番号 :185)
	ABR3: ARDGRYQSRSPDYGYGMDV (配列番号 :186)
VH DNA	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGCTTACTACTGGGCGTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTTGAGTGGGAGCACCCTTACACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAGACCGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGATACCAAAGCAGGTGCGCGGATTACTATTACGGTATGGATGTCTGGGGCCAGGGAACAACGGTCACCGTCTCCTCA (配列番号 :129)
VH タンパク質	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSISSAYYWAIRQPPGKGLEWIGSIYLSGSTTYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDGRYQSRSPDYGYGMDVWGQGTITVTVSS (配列番号 :128)
VL FR1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSC (配列番号 :33)
VL CDR1	KASQSVSSSYLA (配列番号 :132)
VL FR2	WYQQKPGQAPRLIY (配列番号 :34)

10

20

30

40

50

VL CDR2	GAFSRAN (配列番号:133)
VL FR3	GIPDRFSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYC (配列番号:35)
VL CDR3	QQLVSYPT (配列番号:134)
VL FR4	FGGGTKVEIK (配列番号:18)
VL DNA	GAGATAGTCTTGACCCAGTCACCAAGGCACCCCTTAGCTTGTCTCCCGGGAACGCGCCACACT CAGCTGTAAAGCCTCTCAGTCAGTTTCTAGTTCTACCTCGCTTGGTATCAACAAAAGCCCG GACAAGCAAGGCTGTTGATCTACGGAGCTTTCAGTCGCGCAAAATGGCATTCCCGACCGA TTCTCTGGCAGTGGTAGTGGCACCAGCTTCACTCTACAATTTCTAGGTTGGAACCTGAGGA CTTTGCTGTGTACTACTGTCAACAAGTGGTTCTTATCCCTTACATTCCGTGGCGGCACAAA AGTCGAGATTA (配列番号:136)
VL タンパク質	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCKASQSVSSSYLA ~~WYQKPGQAPRLLIY~~ <u>GAFSRANGIPDRFSGS</u> SGTDFLTISRLEPEDFAVYYC <u>QQLVSYPT</u> FGGGTKVEIK (配列番号:135)

10

L02

VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFA (配列番号:142)
VH CDR1	GYNMH (配列番号:137)
VH FR2	WVRQAPGQGLEWVGII (配列番号:143)
VH CDR2	NPNSGW (配列番号:138)
VH FR3	TNYAQKFQGRVTMTRDTSVSAAYMELSRLSDDTAVYYCAR (配列番号:152)
VH CDR3	DPVGARYEVFDY (配列番号:139)
VH FR4	WGQGLTVTVSS (配列番号:144)
VH ABRs	ABR1: YTFAGYNMH (配列番号:187) ABR2: IINPNSGWTNYAQKFQ (配列番号:188) ABR3: ARDPVGARYEVFDY (配列番号:189)
VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCT CTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCGCTGGCTACAATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCCT GGACAAGGGCTTGAAGTGGGTGGGAATTATCAACCCTAACAGTGGTTGGACAACTATGCAC AGAAGTTCAGGGCAGGGTCACGATGACCAGGGACACGTCCGTCAGCGCAGCCTACATGGA GCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCGGTGTA ~~CTACTGCGCCAGAGACCCTGT~~ CGGA GCAAGATACGAGGTTTTCGATTACTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCTCA (配列 番号:141)
VH タンパク質	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFA ~~GYNMH~~ WVRQAPGQGLEWVGII ~~NPNSGW~~ TNYA QKFQGRVTMTRDTSVSAAYMELSRLSDDTAVYYC <u>ARDPVGARYEVFDY</u> WGQGLTVTVSS (配列番号:140)
VL FR1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC (配列番号:150)
VL CDR1	RASQSVSSALA (配列番号:145)
VL FR2	WYQKPGQAPRLLIY (配列番号:34)
VL CDR2	SAFTRAS (配列番号:146)
VL FR3	GIPARFSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYC (配列番号:151)
VL CDR3	QQAWAFPLT (配列番号:147)
VL FR4	FGGGTKVEIK (配列番号:18)
VL DNA	GAAATCGTGATGACCCAATCAGTCCACTCTGTCTGTTAGCCCTGGGGAACGGGCCACCT CAGTTGTAGGGCCAGTCAGAGTGTAGTTTCACTTTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCCGGAC AGGCCCCAAGGCTGCTGATCTACTCTGCTTTCACCCGCGCAAGCGGCATCCCCGCACGCTT AGCGGCTCCGGAAGCGGCACCGAGTTTACTCTTACTATTTCTCTTTGCAGAGTGAGGATTTT GCCGTGTACTACTGCCAGCAGGCTGGGCATTTCCACTCACTTTCGGGGGCGGGACCAAGGT CGAAATCAAG (配列番号:149)
VL タンパク質	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSVSSALA ~~WYQKPGQAPRLLIY~~ <u>SAFTRAS</u> GIPARFSGSG SGTEFTLTISLQSEDFAVYYC <u>QQAWAFPLT</u> FGGGTKVEIK (配列番号:148)

20

30

【0411】

SPR (BIA CORE (商標) ベースの分析) を使用して、表3に記載の親和性成熟ALK7抗体をより十分に特徴づけた。

40

【0412】

表面プラスモン共鳴分析

T100/T200バイオセンサー (Biacore/GE Healthcare) を25及び37℃で使用して、実験を行った。ALK7抗体を特注のFABチップ上に捕捉した。一連の濃度のALK7-Fc含有タンパク質を、50μl/mlの流速でフローセル上に注入した。反応速度定数を得るために、BiaEvaluationソフトウェア (GE Healthcare) を使用して、修正されたデータを1:1相互作用モデルにフィットさせた。平衡結合定数KDを結合速度定数kd/kaの比により決定した。

【0413】

50

上記のとおり行ったSPRの結果を表4に示す。

【表4】

表4：例示的な親和性成熟ALK7抗体の結合の特徴づけ

	ALK7-Fc含有タンパク質への結合（25℃）			親抗体
	$k_{on} (M^{-1}s^{-1})$	$k_{off} (s^{-1})$	$K_D (nM)$	
J02	2.36×10^4	1.26×10^{-4}	5.33	J01
K02	2.35×10^4	2.91×10^{-4}	12.42	K01
G05	2.99×10^4	2.59×10^{-5}	0.87	G04
C03	3.83×10^4	1.27×10^{-5}	0.33	C02
L02	2.74×10^4	1.21×10^{-5}	0.44	L01

10

【0414】

実施例4。肥満マウスにおける脂肪蓄積及び除脂肪体重に対するALK7 Abの効果
本出願人は、食事性肥満のマウスモデルにおける脂肪及び徐脂肪組織量に対する、いくつかのヒトモノクローナルALK7抗体（ALK7 mAb）の効果を調査した。

【0415】

雄のマウス（1群当たりn=8）を基線で、NMRを使用して脂肪及び徐脂肪筋肉量について評価した。次いで、マウスを種々の処置群に分類した：1）標準固形飼料（SD）を供給され、週2回、TBSビヒクルで皮下処置されるマウス；2）高脂肪食（HFD）を供給され、週2回、TBSビヒクルで皮下処置されるマウス；3）週2回、10mg/kgのALK7 mAb J02で皮下処置されるHFDマウス；4）週2回、10mg/kgのALK7 mAb K02で皮下処置されるHFDマウス；5）週2回、10mg/kgのALK7 mAb G05で皮下処置されるHFDマウス；6）週2回、10mg/kgのALK7 mAb C03で皮下処置されるHFDマウス；及び7）週2回、10mg/kgのALK7 mAb L02で皮下処置されるHFDマウス。3週後に、マウスを再び、全身NMR走査に掛けて、脂肪及び徐脂肪筋肉量について評価し、これらの測定値を脂肪及び徐脂肪筋肉の基線量と比較した。

20

【0416】

TBS処置されたHFDマウスは、TBS処置されたSDマウスと比較して、有意に多い量の脂肪組織を示した（図1）。平均して、各ALK7 mAbでの処置は、TBS処置されたHFDマウスと比較して、HFDマウス（約-30%少ない）において、有意に少ない脂肪組織蓄積をもたらした（図1）。対照的に、すべてのマウスが、基線から筋肉量の増加を示したが、処置群のなかでは、有意な差はなかった（図2）。

30

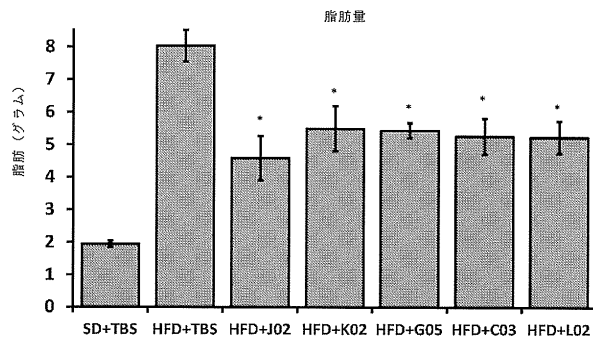
【0417】

総合すると、これらのデータは、ALK7 mAbを使用すると、in vivoで脂肪レベルを低下させることができることを実証している。したがって、データは、ALK7抗体が望ましくない高脂肪レベルと関連する様々な障害及び合併症の処置において、特に、肥満患者において有用であり得ることを示している。さらに、これは、脂肪減少が除脂肪体重が同時に増加することなく達成され得ることを示しており、これは、ALK7 Abが同じく筋肉量を増加させることなく体脂肪含分を減少させることが望ましい患者の処置において特に有用であり得ることを示している。

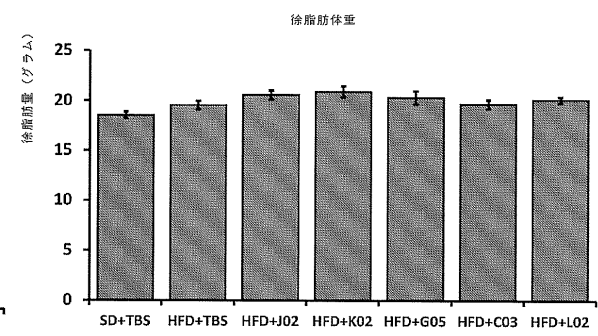
40

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

【配列表】

0007103950000001.app

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K	16/18	(2006.01)	C 0 7 K	16/18
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	C 0 7 K	16/28
C 0 7 K	16/46	(2006.01)	C 0 7 K	16/46
C 1 2 N	1/15	(2006.01)	C 1 2 N	1/15
C 1 2 N	1/19	(2006.01)	C 1 2 N	1/19
C 1 2 N	1/21	(2006.01)	C 1 2 N	1/21
C 1 2 N	5/10	(2006.01)	C 1 2 N	5/10

セッツ州, ケンブリッジ, シドニー ストリート 1 2 8, アクセレロン ファーマ インコーポレーテッド

(72)発明者

ベルク, ジョナサン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, シドニー ストリート 1 2 8, アディマブ, エルエルシー

(72)発明者

シャーキー, ネイサン, ジェイ.

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, シドニー ストリート 1 2 8, アディマブ, エルエルシー

(72)発明者

クマール, ラビンドラ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, シドニー ストリート 1 2 8, アクセレロン ファーマ インコーポレーテッド

(72)発明者

グリーンバーグ, アシャ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, シドニー ストリート 1 2 8, アクセレロン ファーマ インコーポレーテッド

(72)発明者

サコ, ダイアン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, シドニー ストリート 1 2 8, アクセレロン ファーマ インコーポレーテッド

(72)発明者

カストングアイ, ロゼリン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, シドニー ストリート 1 2 8, アクセレロン ファーマ インコーポレーテッド

(72)発明者

ダゴン, ヨッシ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, シドニー ストリート 1 2 8, アクセレロン ファーマ インコーポレーテッド

審査官 玉井 真人

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 5 / 0 9 1 9 3 5 (WO, A 2)

米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 2 6 6 9 7 5 (US, A 1)

Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, Vol.303, E132-E143

DIABETES, 2013, Vol.62, pp.115-123

Diabetologia, 2005, Vol.49, pp.506-518

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 1 2 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 9 0

C 0 7 K 1 6 / 0 0 - 1 6 / 4 6

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)