

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和7年2月12日(2025.2.12)

【公開番号】特開2025-4103(P2025-4103A)

【公開日】令和7年1月14日(2025.1.14)

【年通号数】公開公報(特許)2025-006

【出願番号】特願2024-174115(P2024-174115)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00(2006.01)	10
A 6 1 P 3/00(2006.01)	
A 6 1 P 3/02(2006.01)	
A 6 1 P 3/06(2006.01)	
A 6 1 P 3/10(2006.01)	
A 6 1 P 7/02(2006.01)	
A 6 1 P 7/04(2006.01)	
A 6 1 P 7/06(2006.01)	
A 6 1 P 7/10(2006.01)	
A 6 1 P 9/00(2006.01)	
A 6 1 P 9/10(2006.01)	20
A 6 1 P 13/02(2006.01)	
A 6 1 P 13/04(2006.01)	
A 6 1 P 13/12(2006.01)	
A 6 1 P 17/00(2006.01)	
A 6 1 P 19/06(2006.01)	
A 6 1 P 29/00(2006.01)	
A 6 1 P 35/00(2006.01)	
A 6 1 P 37/06(2006.01)	
A 6 1 P 43/00(2006.01)	
A 6 1 K 38/17(2006.01)	30
A 6 1 K 38/45(2006.01)	
A 6 1 K 39/395(2006.01)	
A 6 1 K 48/00(2006.01)	
A 6 1 K 47/54(2017.01)	
A 6 1 K 47/55(2017.01)	
A 6 1 K 47/60(2017.01)	
A 6 1 K 47/64(2017.01)	
A 6 1 K 47/65(2017.01)	
A 6 1 K 47/68(2017.01)	
C 07 K 16/18(2006.01)	40
C 07 K 14/47(2006.01)	

【F I】

A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 7/06	50

A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 1 0 1	
A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 13/04	
A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	10
A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00 1 0 5	
A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 38/17	
A 6 1 K 38/45	
A 6 1 K 39/395 D	
A 6 1 K 39/395 N	
A 6 1 K 48/00	
A 6 1 K 47/54	20
A 6 1 K 47/55	
A 6 1 K 47/60	
A 6 1 K 47/64	
A 6 1 K 47/65	
A 6 1 K 47/68	
C 0 7 K 16/18	
C 0 7 K 14/47	

【手続補正書】**【提出日】**令和6年10月31日(2024.10.31)

30

【手続補正1】**【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

被験体での腎臓線維化、腎臓炎症、および／もしくは腎臓損傷の治療または予防における使用のための融合ポリペプチドであって、(i)ActRIIAポリペプチド、および(ii)アクチビン受容体様キナーゼ4(ALK4)ポリペプチドを含む、上記融合ポリペプチド。

40

【請求項2】

前記ActRIIAポリペプチドが配列番号12に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項3】

前記ActRIIAポリペプチドが配列番号11に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項4】

前記ActRIIAポリペプチドが配列番号12のアミノ酸配列を含む、請求項1または2に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項5】

50

前記ActRIIAポリペプチドが配列番号11のアミノ酸配列を含む、請求項1または3に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項6】

前記融合ポリペプチドが、免疫グロブリンFcドメインを更に含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項7】

前記Fcドメインが、配列番号135～149から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項6に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項8】

前記融合ポリペプチドが、配列番号177および180のいずれか1種に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の使用のための融合ポリペプチド。 10

【請求項9】

前記融合ポリペプチドが、配列番号177、配列番号180、末端リジンのない配列番号177、および末端リジンのない配列番号180から選択されるアミノ酸配列からなる、請求項1または8に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項10】

前記ALK4ポリペプチドが、配列番号58に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項11】

前記ALK4ポリペプチドが、配列番号58のアミノ酸配列を含む、請求項1～10のいずれか1項に記載の使用のための融合ポリペプチド。 20

【請求項12】

前記融合ポリペプチドが、配列番号204および208のいずれか1種に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む、請求項1～11のいずれか1項に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項13】

前記融合ポリペプチドが、配列番号204、配列番号208、末端リジンのない配列番号204、および末端リジンのない配列番号208から選択されるアミノ酸配列からなる、請求項1～12のいずれか1項に記載の使用のための融合ポリペプチド。 30

【請求項14】

1つ以上のリンカー配列をさらに含む、請求項1～13のいずれか1項に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項15】

1つ以上のリンカーが、TGGG(配列番号217)、SGGG(配列番号218)、TG GGG(配列番号219)、SGGGG(配列番号220)、GGGGS(配列番号221)、GGGG(配列番号222)、およびGGG(配列番号223)から選択される、請求項14に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項16】

前記ActRIIAポリペプチドがActRIIAの細胞外ドメインを含み、前記ALK4ポリペプチドがALK4の細胞外ドメインを含む、請求項1～15のいずれか1項に記載の使用のための融合ポリペプチド。 40

【請求項17】

前記融合ポリペプチドが、ActRIIA-FcポリペプチドおよびALK4-Fcポリペプチドを含むActRIIA-Fc-ALK4-Fcヘテロ二量体である、請求項1～16のいずれか1項に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項18】

前記Fcドメインが、該Fcドメインと、同じかまたは少なくとも1箇所の異なるアミノ酸修飾を有する別のFcドメインとの特異的結合を促進する1箇所以上のアミノ酸修飾を含む、請求項1～7および17のいずれか1項に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項19】

前記ActRIIA-Fc-ALK4-Fcヘテロ二量体が、ActRIIA-Fcホモ二量体と比較して、アクチビンA、GDF11、およびBMP6のうちの1種以上に対する増大した結合活性を有し、かつ/またはALK4-Fcホモ二量体と比較して、GDF8、GDF11、およびアクチビンAのうちの1種以上に対する増大した結合活性を有する、請求項17または18に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項20】

前記ActRIIA-Fc-ALK4-Fcヘテロ二量体が、ActRIIA-Fcホモ二量体と比較して、アクチビンAおよびアクチビンACに対する増大した結合活性を有し、かつアクチビンB、BMP7およびBMP10に対する低下した結合活性を有する、請求項17～19のいずれか1項に記載の使用のための融合ポリペプチド。

10

【請求項21】

前記使用が、それを必要とする被験体における腎臓線維化、腎臓炎症、および/または腎臓損傷の低減をもたらす、請求項1～20のいずれか1項に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項22】

前記腎臓線維化、腎臓炎症、および/または腎臓損傷が、アルポート症候群、巣状分節状糸球体硬化、または巣状分節状糸球体腎炎である、請求項21に記載の使用のための融合ポリペプチド。

【請求項23】

被験体での心血管疾患の治療または予防における使用のための融合ポリペプチドであって、(i)ActRIIAポリペプチド、および(ii)アクチビン受容体様キナーゼ4(ALK4)ポリペプチドを含む、上記融合ポリペプチド。

20

【請求項24】

請求項1～20のいずれか1項に記載の融合ポリペプチドの治療における使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0489

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0489】

30

本発明内容の特定の実施形態を説明したが、前記の明細書は例示的なものであり、限定的なものではない。本明細書および以下の特許請求の範囲を精査すれば、多数の変形形態が当業者に明らかになるであろう。本発明の全範囲は、特許請求の範囲を均等物のその全範囲と共に参照することにより、そして本明細書をそのような変形形態と共に参照することにより決定されるべきである。

本発明は、以下を提供する。

[1] アクチビンおよび/または増殖および分化因子(GDF)アンタゴニストを被験体に投与するステップを含む、被験体での腎臓疾患を治療または予防する方法であって、該アンタゴニストが、アクチビン、GDF8、GDF11、GDF3、GDF1、ノーダル、アクチビン受容体IIA型(ActRIIA)、ActRIIB、アクチビン受容体様キナーゼ4(ALK4)、ALK5、ALK7、クリプト-1、クリプティック、クリプティック1B、Smad2、およびSmad3のうちの1種以上を阻害する、上記方法。

40

[2] 前記アンタゴニストがアクチビンAを阻害する、上記[1]に記載の方法。

[3] 前記アンタゴニストがアクチビンBを阻害する、上記[1]に記載の方法。

[4] 前記アンタゴニストがアクチビンCを阻害する、上記[1]に記載の方法。

[5] 前記アンタゴニストがアクチビンABを阻害する、上記[1]に記載の方法。

[6] 前記アンタゴニストがアクチビンACを阻害する、上記[1]に記載の方法。

[7] 前記アンタゴニストがアクチビンBCを阻害する、上記[1]に記載の方法。

[8] 前記アンタゴニストがアクチビンEを阻害する、上記[1]に記載の方法。

[9] 前記アンタゴニストがアクチビンAEを阻害する、上記[1]に記載の方法。

50

- [1 0] 前記アンタゴニストがアクチビンBEを阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [1 1] 前記アンタゴニストがActRIIAを阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [1 2] 前記アンタゴニストがActRIIBを阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [1 3] 前記アンタゴニストがALK4を阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [1 4] 前記アンタゴニストがALK5を阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [1 5] 前記アンタゴニストがALK7を阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [1 6] 前記アンタゴニストがGDF8を阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [1 7] 前記アンタゴニストがGDF11を阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [1 8] 前記アンタゴニストがGDF3を阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [1 9] 前記アンタゴニストがGDF1を阻害する、上記 [1] に記載の方法。 10
 [2 0] 前記アンタゴニストがノーダルを阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [2 1] 前記アンタゴニストがクリプト-1を阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [2 2] 前記アンタゴニストがクリプティックを阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [2 3] 前記アンタゴニストがクリプティック1Bを阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [2 4] 前記アンタゴニストがSmad2を阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [2 5] 前記アンタゴニストがSmad3を阻害する、上記 [1] に記載の方法。
 [2 6] 前記アンタゴニストがマルチマー・ポリペプチド複合体である、上記 [1] ~ [25] のいずれかに記載の方法。 20
 [2 7] 前記アンタゴニストがホモマルチマーである、上記 [26] に記載の方法。
 [2 8] 前記アンタゴニストがヘテロマルチマーである、上記 [26] に記載の方法。
 [2 9] 前記アンタゴニストが、アクチビンA、アクチビンB、アクチビンC、アクチビンAB、アクチビンAC、アクチビンBC、アクチビンE、アクチビンAE、アクチビンBE、GDF8、GDF11、GDF3、GDF1、ノーダル、クリプト-1、クリプティック、クリプティック1B、ActRIIA、ActRIIB、ALK4、ALK5、ALK7、骨形成タンパク質受容体II型(BMPRII)、およびMIS受容体II型(MISRII)のうちの1種以上に結合し、かつこれを阻害することが可能な抗体、またはその生物学的に活性な断片を含む、上記 [26] ~ [28] のいずれかに記載の方法。 30
 [3 0] 前記アンタゴニストが、アクチビンA、アクチビンB、アクチビンC、アクチビンAB、アクチビンAC、アクチビンBC、アクチビンE、アクチビンAE、アクチビンBE、GDF8、GDF11、GDF3、GDF1、およびノーダルのうちの1種以上に対するリガンドトラップを含む、上記 [26] ~ [28] のいずれかに記載の方法。
 [3 1] 前記リガンドトラップが、WFIKKN1ポリペプチド、WFIKKN2ポリペプチド、フォリスタチン(FST)ポリペプチド、フォリスタチン関連遺伝子(FLRG)ポリペプチド、DAN関連ポリペプチド(好ましくは、CerberusおよびCoco)、レフティAポリペプチド、およびレフティBポリペプチドのうちの1種以上である、上記 [30] に記載の方法。
 [3 2] 前記アンタゴニストが、ActRIIA、ActRIIB、ALK4、ALK5、ALK7、クリプト-1、クリプティック、およびクリプティック1Bのうちの1種以上の細胞外ドメインを含むポリペプチドを含む、上記 [26] ~ [28] のいずれかに記載の方法。 40
 [3 3] 前記アンタゴニストが二量体である、上記 [26] ~ [28] のいずれかに記載の方法。
 [3 4] 前記アンタゴニストが、ALK4、ALK5、ALK7、ActRIIA、ActRIIB、クリプト、クリプティック、およびクリプティック1Bから選択される1種を含むホモ二量体を含む、上記 [27] に記載の方法。
 [3 5] 前記アンタゴニストが、ActRIIAポリペプチドおよびALK4ポリペプチド、ActRIIAポリペプチドおよびALK5ポリペプチド、ActRIIAポリペプチドおよびALK7ポリペプチド、ActRIIBポリペプチドおよびALK4ポリペプチド、ActRIIBポリペプチドおよびALK5ポリペプチド、ActRIIBポリペプチドおよびALK7ポリペプチド、ActRIIAポリペプチドおよびActRIIBポリペプチド、ActRIIAポリペプチドおよびBMPRIIポリペ 50

プチド、ActRIIAポリペプチドおよびMISRIIポリペプチド、ActRIIBポリペプチドおよびBMPRIIポリペプチド、ActRIIBポリペプチドおよびMISRIIポリペプチド、ALK4ポリペプチドおよびALK5ポリペプチド、ALK4ポリペプチドおよびALK7ポリペプチド、ALK5ポリペプチドおよびALK7ポリペプチド、ALK4ポリペプチドおよびBMPRIIポリペプチド、ALK4ポリペプチドおよびMISRIIポリペプチド、ALK5ポリペプチドおよびBMPRIIポリペプチド、ALK5ポリペプチドおよびMISRIIポリペプチド、ALK7ポリペプチドおよびBMPRIIポリペプチド、ALK7ポリペプチドおよびMISRIIポリペプチド、ActRIIAポリペプチドおよびクリプティックポリペプチド、ActRIIAポリペプチドおよびクリプト-1ポリペプチド、ActRIIAポリペプチドおよびクリプティック1Bポリペプチド、ActRIIBポリペプチドおよびクリプティックポリペプチド、ActRIIBポリペプチドおよびクリプト-1ポリペプチド、ActRIIBポリペプチドおよびクリプティック1Bポリペプチド、ALK4ポリペプチドおよびクリプティックポリペプチド、ALK4ポリペプチドおよびクリプト-1ポリペプチド、ALK4ポリペプチドおよびクリプティック1Bポリペプチド、ALK5ポリペプチドおよびクリプティックポリペプチド、ALK5ポリペプチドおよびクリプト-1ポリペプチド、ALK5ポリペプチドおよびクリプティック1Bポリペプチド、ALK7ポリペプチドおよびクリプティックポリペプチド、ALK7ポリペプチドおよびクリプト-1ポリペプチド、またはALK7ポリペプチドおよびクリプティック1Bポリペプチドを含む、上記 [33] に記載の方法。

[36] 前記アンタゴニストが、ActRIIAポリペプチドおよびALK1ポリペプチド、ActRIIBポリペプチドおよびALK4ポリペプチド、ALK1ポリペプチドおよびALK4ポリペプチド、ALK1ポリペプチドおよびALK5ポリペプチド、ALK1ポリペプチドおよびALK7ポリペプチド、クリプトポリペプチドおよびクリプティックポリペプチド、クリプティック1Bポリペプチドおよびクリプティックポリペプチド、クリプトポリペプチドおよびクリプティック1Bポリペプチド、ALK1ポリペプチドおよびクリプトポリペプチド、ALK1ポリペプチドおよびクリプティック1Bポリペプチド、ALK1ポリペプチドおよびクリプティック1Bポリペプチド、クリプティック1BポリペプチドおよびBMPRIIポリペプチド、クリプトポリペプチドおよびBMPRIIポリペプチド、クリプティック1BポリペプチドおよびBMPRIIポリペプチド、クリプティックポリペプチドおよびMISRIIポリペプチド、クリプトポリペプチドおよびMISRIIポリペプチド、またはクリプティック1BポリペプチドおよびMISRIIポリペプチドを含む、上記 [33] に記載の方法。

[37] 前記アンタゴニストが、ActRIIBポリペプチドおよびALK4ポリペプチド、ActRIIBポリペプチドおよびALK5ポリペプチド、ActRIIBポリペプチドおよびALK7ポリペプチド、ActRIIAポリペプチドおよびALK4ポリペプチド、ActRIIAポリペプチドおよびALK5ポリペプチド、またはActRIIAポリペプチドおよびALK7ポリペプチドを含む、上記 [33] に記載の方法。

[38] 前記アンタゴニストが、ActRIIBポリペプチドおよびALK4ポリペプチドを含み、該ActRIIBポリペプチドが、配列番号1～6および16～17のうちのいずれか1種に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%同一であるアミノ酸配列、または配列番号1のアミノ酸20～29のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号1のアミノ酸109～134のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含み、該ALK4ポリペプチドが配列番号56、58、および60のうちのいずれか1種に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%同一であるアミノ酸配列、または配列番号56もしくは60のアミノ酸22～34のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号56もしくは60のアミノ酸95～118のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含む、上記 [37] に記載の方法。

[39] 前記アンタゴニストが、ActRIIBポリペプチドおよびALK4ポリペプチドを含み、該ActRIIBポリペプチドは、配列番号7または8の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができ、該ALK4ポリペプチドは、配列番号57、59、または61の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができる、上記 [37] に記載の

10

20

30

40

50

方法。

[4 0] 前記アンタゴニストが、前記ActRIIBポリペプチドおよび前記ALK4ポリペプチドのそれぞれの2個の分子を含む四量体である、上記 [3 8] または [3 9] に記載の方法。

[4 1] 前記アンタゴニストが、ActRIIBポリペプチドおよびALK7ポリペプチドを含み、該ActRIIBポリペプチドが、配列番号1～6および16～17のうちのいずれか1種に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%同一であるアミノ酸配列、または配列番号1のアミノ酸20～29のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号1のアミノ酸109～134のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含み、該ALK7ポリペプチドが、配列番号70、72、74、76、78、80、82、84、および86のうちのいずれか1種に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%同一であるアミノ酸配列、配列番号70のアミノ酸21～28のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号70のアミノ酸92～113のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列、配列番号74のアミノ酸1～13のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号74のアミノ酸42～63のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列、配列番号78のアミノ酸21～28のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号78のアミノ酸411～413のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列、および配列番号82のアミノ酸21～28のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号82のアミノ酸334～336のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含む、上記 [3 7] に記載の方法。10 20

[4 2] 前記アンタゴニストが、ActRIIBポリペプチドおよびALK7ポリペプチドを含み、該ActRIIBポリペプチドは、配列番号7または8の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができ、該ALK7ポリペプチドは、配列番号71、73、75、77、79、81、83、または85の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができる、上記 [3 7] に記載の方法。

[4 3] 前記アンタゴニストが、前記ActRIIBポリペプチドおよび前記ALK7ポリペプチドのそれぞれの2個の分子を含む四量体である、上記 [4 1] または [4 2] に記載の方法。

[4 4] 前記アンタゴニストが、ActRIIAポリペプチドおよびActRIIBポリペプチドを含み、該ActRIIAポリペプチドが、配列番号9～12、15および17のうちのいずれか1種に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%同一であるアミノ酸配列、または配列番号9のアミノ酸21～30のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号9のアミノ酸110～135のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含み、該ActRIIBポリペプチドが、配列番号1～6および16～17のうちのいずれか1種に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%同一であるアミノ酸配列、または配列番号1のアミノ酸20～29のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号1のアミノ酸109～134のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含む、上記 [3 5] に記載の方法。30 40

[4 5] 前記アンタゴニストが、ActRIIAポリペプチドおよびActRIIBポリペプチドを含み、該ActRIIAポリペプチドは、配列番号13または14の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができ、該ActRIIBポリペプチドは、配列番号7または8の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができる、上記 [3 5] に記載の方法。

[4 6] 前記アンタゴニストが、前記ActRIIAポリペプチドおよび前記ActRIIBポリペプチドのそれぞれの2個の分子を含む四量体である、上記 [4 4] または [4 5] に記載の方法。

[4 7] 前記アンタゴニストが、配列番号9～12、15および17のいずれか1種に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、50

97%、98%、99%、もしくは100%の相同性であるアミノ酸配列、または配列番号9のアミノ酸21～30のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号9のアミノ酸110～135のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含むActRIIAポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。

[48] 前記アンタゴニストが、配列番号13または14の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができるActRIIAポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。

[49] 前記アンタゴニストが、配列番号1～6および16～17のうちのいずれか1種に對して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の相同性であるアミノ酸配列、または配列番号1のアミノ酸20～29のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号1のアミノ酸109～134のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含むActRIIBポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。
10

[50] 前記アンタゴニストが、配列番号7または8の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができるActRIIBポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。

[51] 前記アンタゴニストが、配列番号34、36、38、および40のうちのいずれか1種に對して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の相同性であるアミノ酸配列、配列番号34のアミノ酸27～34のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号34のアミノ酸123～150のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列、および配列番号38の27～34で開始し、かつ配列番号38のアミノ酸123～150のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含むポリペプチドを含むBMPRIIポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。
20

[52] 前記アンタゴニストが、配列番号35、37、39、または41の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができるBMPRIIポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。

[53] 前記アンタゴニストが、配列番号95、97、99、101、103、および105のうちのいずれか1種に對して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の相同性であるアミノ酸配列；配列番号95のアミノ酸26～90のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号95のアミノ酸214～223のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列；配列番号99のアミノ酸26～108のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号99のアミノ酸186～191のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列；または配列番号103のアミノ酸26～109のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号103のアミノ酸139～148のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列、を含むクリプティックポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。
30

[54] 前記アンタゴニストが、配列番号96、98、100、102、104、または106の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができるクリプティックポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。

[55] 前記アンタゴニストが、配列番号107もしくは109のうちのいずれか1種に對して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の相同性であるアミノ酸配列、または配列番号107のアミノ酸26～90のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号107のアミノ酸214～223のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含むクリプティック-1Bポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。
40

[56] 前記アンタゴニストが、配列番号108または110の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができるクリプティック-1Bポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。

[57] 前記アンタゴニストが、配列番号87、89、91、および93のうちのいずれか

1種に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の相同性であるアミノ酸配列；配列番号87のアミノ酸31～82のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号87のアミノ酸181～188のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列；または配列番号91のアミノ酸1～66のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号91のアミノ酸165～172のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列、を含むクリプト-1ポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。

[58] 前記アンタゴニストが、配列番号88、90、92、または94の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができるクリプト-1ポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。 10

[59] 前記アンタゴニストが、配列番号42、44、46、および48のうちのいずれか1種に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の相同性であるアミノ酸配列；配列番号42のアミノ酸17～24のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号42のアミノ酸16～149のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列；配列番号46のアミノ酸17～24のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号46のアミノ酸116～149のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列；または配列番号48のアミノ酸17～24のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号48のアミノ酸116～149のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列、を含むMISRII受容体ポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。 20

[60] 前記アンタゴニストが、配列番号43、45、47、または49の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができるMISRIIポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。 20

[61] 前記アンタゴニストが、配列番号52および54のうちのいずれか1種に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の相同性であるアミノ酸配列、または配列番号52のアミノ酸22～34のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号52のアミノ酸95～118のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含むALK1ポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。 30

[62] 前記アンタゴニストが、配列番号53または55の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができるALK1ポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。 30

[63] 前記アンタゴニストが、配列番号56、58、および60のうちのいずれか1種に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の相同性であるアミノ酸配列；配列番号56のアミノ酸122～34のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号56のアミノ酸95～118のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含むALK4ポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。 40

[64] 前記アンタゴニストが、配列番号57、59、または61の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができるALK4ポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。 40

[65] 前記アンタゴニストが、配列番号62、64、66、および68のうちのいずれか1種に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の相同性であるアミノ酸配列；配列番号62のアミノ酸25～36のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号62のアミノ酸101～126のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列；または配列番号66のアミノ酸25～36のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号66のアミノ酸101～130のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含むALK5ポリペプチドを含む、上記[35]または[36]に記載の方法。 50

[66] 前記アンタゴニストが、配列番号53、65、67、または69の核酸配列を含む

ポリヌクレオチドによりコードすることができるALK5ポリペプチドを含む、上記〔35〕または〔36〕に記載の方法。

〔67〕 前記アンタゴニストが、配列番号70、72、74、76、78、80、82、84、および86のうちのいずれか1種に対して少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%の相同性であるアミノ酸配列；配列番号70のアミノ酸21～28のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号70のアミノ酸92～113のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列；配列番号74のアミノ酸1～13のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号74のアミノ酸42～63のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列、配列番号78のアミノ酸21～28のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号78のアミノ酸411～413のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列、および配列番号82のアミノ酸21～28のうちのいずれか1箇所で開始し、かつ配列番号82のアミノ酸334～336のうちのいずれか1箇所で終止するアミノ酸配列を含むALK7ポリペプチドを含む、上記〔35〕または〔36〕に記載の方法。
10

〔68〕 前記アンタゴニストが、配列番号71、73、75、77、79、81、83、または85の核酸配列を含むポリヌクレオチドによりコードすることができるALK7ポリペプチドを含む、上記〔35〕または〔36〕に記載の方法。

〔69〕 前記アンタゴニストが、ALK4ホモ二量体、ALK5ホモ二量体、ALK7ホモ二量体、ActRIIAホモ二量体、ActRIIBホモ二量体、BMPRIIホモ二量体、MISRIIホモ二量体、クリプト-1ホモ二量体、クリプティック-1Bホモ二量体、またはクリプティックホモ二量体である、上記〔33〕に記載の方法。
20

〔70〕 前記アンタゴニストが融合タンパク質である、上記〔1〕～〔69〕のいずれかに記載の方法。

〔71〕 前記アンタゴニストが1つ以上のリンカー配列を含む、上記〔70〕に記載の方法。

〔72〕 前記アンタゴニストが2種以上のポリペプチドを含み、該2種以上のポリペプチドのうちのそれぞれが、ActRIIA、ActRIIB、ALK4、ALK5、ALK7、骨形成タンパク質受容体II型（BMPRII）、MIS受容体II型（MISRII）、クリプト-1、クリプティック、およびクリプティック1Bから選択される可溶性ポリペプチドである、上記〔70〕または〔71〕に記載の方法。
30

〔73〕 前記アンタゴニストが免疫グロブリンFcドメインをさらに含む、上記〔70〕～〔72〕のいずれかに記載の方法。

〔74〕 前記Fcドメインが、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、またはキメラ型免疫グロブリン（例えば、IgG2/G4）由来である、上記〔73〕に記載の方法。

〔75〕 前記Fcドメインが、配列番号135～149から選択されるアミノ酸配列を含む、上記〔73〕に記載の方法。

〔76〕 前記アンタゴニストが1箇所以上のアミノ酸修飾を含む、上記〔1〕～〔75〕のいずれかに記載の方法。

〔77〕 前記1箇所以上のアミノ酸修飾が、グリコシル化および/またはPEG化である、上記〔76〕に記載の方法。

〔78〕 前記1箇所以上のアミノ酸修飾が、該1箇所以上のアミノ酸修飾を含む前記ポリペプチドと該1箇所以上のアミノ酸修飾を有しない該ポリペプチドの別の分子との二量化を防止または阻害する、上記〔76〕に記載の方法。
40

〔79〕 前記Fcドメインが、該Fcドメインと、1箇所以上のアミノ酸修飾を有しない別のFcドメインとの二量化を防止または阻害する1箇所以上のアミノ酸修飾を含む、上記〔73〕～〔75〕のいずれかに記載の方法。

〔80〕 前記Fcドメインが、該Fcドメインと、同じかまたは少なくとも1箇所の異なるアミノ酸修飾を有する別のFcドメインとの特異的結合を促進する1箇所以上のアミノ酸修飾を含む、上記〔73〕～〔75〕のいずれかに記載の方法。

〔81〕 前記アンタゴニストが、アクチビン、GDF、およびBMPのうちの1種以上と結
50

合する、上記[1]～[80]のいずれかに記載の方法。

[82] 前記アンタゴニストが、ActRIIB-FcポリペプチドおよびALK4-Fcポリペプチドを含むActRIIB-Fc-ALK4-Fcヘテロ二量体であり、該ActRIIB-Fc-ALK4-Fcヘテロ二量体が、ActRIIB-Fcホモ二量体と比較して、アクチビンBおよびBMP6のうちの1種以上に対して増大した結合活性、ならびにBMP10、GDF3、およびBMP9のうちの1種以上に対する低下した結合活性を有し、かつ/またはALK4-Fcホモ二量体と比較して、GDF8、GDF11、およびアクチビンAのうちの1種以上に対する増大した結合活性を有する、上記[1]に記載の方法。

[83] 前記アンタゴニストが、ActRIIB-FcポリペプチドおよびALK7-Fcポリペプチドを含むActRIIB-Fc-ALK7-Fcヘテロ二量体であり、該ActRIIB-Fc-ALK7-Fcヘテロ二量体が、ActRIIB-Fcホモ二量体と比較して、アクチビンAC、アクチビンC、およびBMP5のうちの1種以上に対する増大した結合活性、ならびにGDF11、GDF8、アクチビンA、BMP10、BMP6、GDF3、およびBMP9のうちの1種以上に対する低下した結合活性を有する、上記[1]に記載の方法。
10

[84] 前記アンタゴニストが、ActRIIB-FcポリペプチドおよびALK3-Fcポリペプチドを含むActRIIB-Fc-ALK3-Fcヘテロ二量体であり、該ActRIIB-Fc-ALK3-Fcヘテロ二量体が、ActRIIB-Fcホモ二量体と比較して、BMP2、BMP6、GDF7、GDF5、およびBMP7のうちの1種以上に対する増大した結合活性、ならびにBMP9、GDF3、アクチビンA、GDF11、GDF8、BMP10、およびアクチビンBのうちの1種以上に対する低下した結合活性を有し、かつ/またはALK3-Fcホモ二量体と比較して、BMP4、BMP2、GDF6、BMP5、BMP6、GDF5、BMP7、およびGDF7のうちの1種以上に対する増大した結合活性を有する、上記[1]に記載の方法。
20

[85] 前記アンタゴニストが、ActRIIB-FcポリペプチドおよびALK2-Fcポリペプチドを含むActRIIB-Fc-ALK2-Fcヘテロ二量体であり、該ActRIIB-Fc-ALK2-Fcヘテロ二量体が、ActRIIB-Fcホモ二量体と比較して、BMP9およびBMP7のうちの1種以上に対する増大した結合活性、ならびにGDF8、GDF11、GDF5、GDF3、GDF6、アクチビンA、およびBMP10のうちの1種以上に対する低下した結合活性を有する、上記[1]に記載の方法。

[86] 前記アンタゴニストが、ActRIIA-FcポリペプチドおよびALK4-Fcポリペプチドを含むActRIIA-Fc-ALK4-Fcヘテロ二量体であり、該ActRIIA-Fc-ALK4-Fcヘテロ二量体が、ActRIIA-Fcホモ二量体と比較して、アクチビンA、GDF11、アクチビンACおよびBMP6のうちの1種以上に対する増大した結合活性、ならびにアクチビンB、BMP7、およびBMP10のうちの1種以上に対する低下した結合活性を有し、かつ/またはALK4-Fcホモ二量体と比較して、GDF8、GDF11、アクチビンA、およびアクチビンAB(Active AB)のうちの1種以上に対する増大した結合活性を有する、上記[1]に記載の方法。
30

[87] 前記アンタゴニストが、BMPRII-FcポリペプチドおよびALK1-Fcポリペプチドを含むBMPRII-Fc-ALK1-Fcヘテロ二量体であり、該BMPRII-Fc-ALK1-Fcヘテロ二量体が、BMPRII-Fcホモ二量体と比較して、BMP9およびBMP10のうちの1種以上に対する増大した結合活性、ならびにBMP15に対する低下した結合活性を有し、かつ/またはALK1-Fcホモ二量体と比較して、BMP9およびBMP10のうちの1種以上に対する低下した結合活性を有する、上記[1]に記載の方法。
40

[88] 前記アンタゴニストが、BMPRII-FcポリペプチドおよびALK3-Fcポリペプチドを含むBMPRII-Fc-ALK3-Fcヘテロ二量体であり、該BMPRII-Fc-ALK3-Fcヘテロ二量体が、BMPRII-Fcホモ二量体と比較して、BMP2、BMP6、GDF6、およびBMP10のうちの1種以上に対する増大した結合活性、ならびにBMP9およびBMP15のうちの1種以上に対する低下した結合活性を有し、かつ/またはALK3-Fcホモ二量体と比較して、BMP6に対する増大した結合活性、およびBMP4およびGDF5のうちの1種以上に対する低下した結合活性を有する、上記[1]に記載の方法。

[89] 前記アンタゴニストが、BMPRII-FcポリペプチドおよびALK4-Fcポリペプチ
50

ドを含むBMPRII-Fc-ALK4-Fcヘテロ二量体であり、該BMPRII-Fc-ALK4-Fcヘテロ二量体が、BMPRII-Fcホモ二量体と比較して、アクチビンAおよびアクチビンBのうちの1種以上に対する増大した結合活性、ならびにBMP9およびBMP15のうちの1種以上に対する低下した結合活性を有し、かつ/またはALK4-Fcホモ二量体と比較して、アクチビンA、アクチビンB、およびアクチビンABのうちの1種以上に対する低下した結合活性を有する、上記[1]に記載の方法。

[90] 前記アンタゴニストが、静脈内により前記被験体に投与される、上記[1]～[89]のいずれかに記載の方法。

[91] 前記腎臓疾患が、腎臓線維化、腎臓炎症、および/または腎臓損傷を含む上記[1]～[90]のいずれかに記載の方法。 10

[92] 前記腎臓疾患が、慢性腎臓疾患（または不全）、急性腎臓疾患（または不全）、原発性腎臓疾患、非糖尿病性腎臓疾患、糸球体腎炎、間質性腎炎、糖尿病性腎臓疾患、糖尿病性慢性腎臓疾患、糖尿病性腎症、糸球体硬化、急速進行性糸球体腎炎、腎線維症、アルポート症候群、IDDM腎炎、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎、腎間質性線維症、巣状分節状糸球体硬化、膜性腎症、微小変化型疾患、微量免疫（pauci-immune）型急速進行性糸球体腎炎、IgA腎症、多発性囊胞腎、デント病（Dent's disease）、腎シスチン蓄積症（nephrocystinosis）、ハイマン腎炎、多発性囊胞腎（例えば、常染色体優性（成人型）多発性囊胞腎、および常染色体劣性（小児型）多発性囊胞腎）、急性腎傷害、ネフローゼ症候群、腎虚血症、有足細胞疾患または有足細胞障害、タンパク尿症、糸球体疾患、膜性糸球体腎炎、巣状分節状糸球体腎炎、子癇前症、子癇、腎病変、膠原血管病、良性起立性（体位性）タンパク尿症、IgM腎症、膜性腎症、サルコイドーシス、糖尿病、薬物に起因する腎損傷、ファブリー病、アミノ酸尿症、ファンコーニ症候群、高血圧性腎硬化症、間質性腎炎、急性間質性腎炎、鎌状赤血球病、ヘモグロビン尿症、ミオグロビン尿症、ウェゲナー肉芽腫症、1型糖尿病、慢性腎疾患、慢性腎不全、糸球体濾過率（GFR）低下症、腎血管硬化症、ループス腎炎、ANCA陽性微量免疫型半月体形成性糸球体腎炎、慢性移植腎症、腎臓毒性、腎毒性、腎壞死、腎損傷、糸球体尿細管傷害、腎機能不全、腎炎症候群、急性腎不全、慢性腎不全、近位尿細管機能不全、急性腎移植拒絶、慢性腎移植拒絶、非IgAメサンギウム増殖性糸球体腎炎、感染後糸球体腎炎、任意の種類の腎関与を伴う血管炎、任意の遺伝性腎疾患、任意の間質性腎炎、腎移植不全、腎臓癌、他の状態（例えば、高血圧症、糖尿病、および自己免疫疾患）と関連する腎疾患、デント病、腎シスチン蓄積症、ハイマン腎炎、原発性腎疾患、虚脱性糸球体症、デンステポジット病、寒冷グロブリン血症関連糸球体腎炎、ヘノッホ-シェーンライン病、感染後糸球体腎炎、細菌性心内膜炎、顕微鏡的多発血管炎、チャーグ-ストラウス症候群、抗GBM抗体介在型糸球体腎炎、アミロイドーシス、モノクローナル免疫グロブリン沈着症、線維性糸球体腎炎、イムノタクトイド糸球体症、虚血性尿細管傷害、薬物誘導性尿細管間質性腎炎、毒性尿細管間質性腎炎、感染性尿細管間質性腎炎、細菌性腎盂腎炎、ポリオーマウイルス感染またはHIV感染から生じるウイルス感染性尿細管間質性腎炎、代謝誘導性尿細管間質性疾患、混合性結合組織疾患、円柱腎症、尿酸結晶もしくはシュウ酸結晶または薬物誘導性結晶の沈着から生じ得る結晶腎症、急性細胞性尿細管間質性同種移植片拒絶、リンパ腫または移植後リンパ増殖性疾患から生じる腫瘍性浸潤性疾患、腎臓の閉塞性疾患、血管疾患、血栓性微小血管症、腎血管硬化症、アテローム塞栓性疾患、混合性結合組織疾患、結節性多発動脈炎、カルシニューリン阻害剤誘導性血管疾患、急性細胞性血管性同種移植片拒絶、急性体液性同種移植片拒絶、早期腎機能低下症（ERFD）、末期腎疾患（ESRD）、腎静脈血栓症、急性尿細管壞死、急性間質性腎炎、確立された慢性腎疾患、腎動脈狭窄症、虚血性腎症、血尿症、薬物毒素誘導性慢性尿細管間質性腎炎、逆流腎症、腎臓結石、グッドパスチャーリー症候群、正球性正色素性貧血、腎性貧血、糖尿病性慢性腎疾患、IgG4関連疾患、フォンヒッペル-リンダウ症候群、結節性硬化症、ネフロン癆、髓質性囊胞腎疾患、腎細胞癌、腺癌、腎芽細胞腫、リンパ腫、白血病、低シリル化障害、慢性シクロスボリン腎症、腎再灌流傷害、腎形成異常、高窒素血症、両側性動脈閉塞、急性尿酸性腎症、血液量減少、急性両側性閉塞性尿路疾患 20

50

、高カルシウム血性腎症、溶血性尿毒症症候群、急性尿貯留、悪性腎硬化症、分娩後糸球体硬化症、強皮症、非グッドパスチャー抗GBM病、顕微鏡的結節性多発動脈炎、アレルギー性肉芽腫症、急性放射線腎炎、溶連菌感染後糸球体腎炎、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症、鎮痛薬性腎症、動静脈フィステル、動静脈移植、透析、異所性腎、海綿腎、腎性骨形成異常症、単腎症、水腎、微量アルブミン尿症、尿毒症、血尿、高脂血症、低アルブミン血症、脂肪尿、アシドーシス、浮腫、尿細管間質性腎線維症、高血圧性硬化症、傍糸球体細胞腫、フレイザー症候群、馬蹄腎、腎尿細管形成異常、低カリウム血症、低マグネシウム血症、高カルシウム血症、低リン血症、ウロモジュリン関連腎臓疾患、爪・膝蓋骨症候群、リチウム腎臓毒性、TNF-_α腎臓毒性、ミツバチ樹脂関連腎不全、サトウキビ収穫急性腎不全、完全LCAT欠損症、フレーリー症候群、ページ腎、逆流腎症、バルデー-ビードル症候群、膠原纖維性糸球体腎症、デント病、デニス-ドラッシュ症候群、先天性ネフローゼ症候群、イムノタクトイド糸球体腎症、フィブロネクチン糸球体腎症、ギャロウェイ-モワト症候群、リボタンパク質糸球体腎症、メソアメリカ腎症、-サラセミア腎疾患、溶血性尿毒症症候群、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病、後腹膜線維化症、結節性多発動脈炎、心腎臓症候群、髓質性腎疾患、腎動脈狭窄症、ウロモジュリン腎臓疾患、および高カリウム血症のうちの1種以上を含む、上記[1]～[91]のいずれかに記載の方法。

10

[93] 前記被験体が、片側尿管閉塞(UUO)を有する、上記[1]～[92]のいずれかに記載の方法。

[94] 前記アンタゴニストが、Col1a1、フィブロネクチン、Col3a1、PAI-1、CTGF、a-SMA、MCP-1、IL-1B、TNF-_α、NGAL、HIF1a、Tgfb1、Tgfb2、Tgfb3、アクチビンA、およびAcvr2aのうちの1種以上のmRNA発現を阻害する、上記[1]～[93]のいずれかに記載の方法。

20

[95] 前記阻害が、細胞ベースのアッセイにより測定される、上記[94]に記載の方法。

[96] 前記リンカー配列が、TGGG、SGGG、TGGGG、SGGGG、GGGGS、GGGG、またはGGG、好ましくはTGGGを含む、上記[71]に記載の方法。

[97] 前記Fcドメインが、別のFcドメインとの、電荷に基づく対形成(静電的誘導(electrostatic steering))、「隆起嵌入」(knobs-into-holes)立体的対形成、SEED体対形成、および/またはロイシンジッパーに基づく対形成を促進する1箇所以上のアミノ酸改変を含む、上記[76]に記載の方法。

30

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2025004103000001.xml

40

50