

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 3 年 12 月 2 日 (2021.12.2)

【公表番号】特表 2021-500895 (P2021-500895A)

【公表日】令和 3 年 1 月 14 日 (2021.1.14)

【年通号数】公開・登録公報 2021-002

【出願番号】特願 2020-523427 (P2020-523427)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6876 (2018.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/40 Z N A

C 0 7 K 16/46

C 1 2 Q 1/6876 Z

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 10 月 25 日 (2021.10.25)

【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】

A L K 7 タンパク質の少なくとも 1 つの一次エピトープに特異的に結合するアクチビン受容体様キナーゼ 7 (A L K 7) 結合タンパク質であって、前記少なくとも 1 つの一次エピトープが配列番号 3 1 0、3 1 3、および 3 1 7 から選択されるエピトープと本質的に同じである、前記 A L K 7 結合タンパク質。

【請求項 2】

A L K 7 タンパク質の少なくとも 1 つのコンフォメーションエピトープにさらに特異的に結合し、前記少なくとも 1 つのコンフォメーションエピトープが配列番号 3 1 1、3 1 2、3 1 4、3 1 5、3 1 6、3 1 8、および 3 1 9 から選択されるエピトープと本質的に同じである、請求項 1 に記載の A L K 7 結合タンパク質。

【請求項 3】

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 および V L - C D R 3 の C D R のセットを含み、前記各 C D R が、

(a) (i) 配列番号 1 2 8 の V H 配列と、

(i i) 配列番号 1 3 5 の V L 配列、

(b) (i) 配列番号 1 1 7 の V H 配列と、

(i i) 配列番号 1 2 4 の V L 配列、

(c) (i) 配列番号 1 0 5 の V H 配列と、

(i i) 配列番号 1 1 0 の V L 配列、

(d) (i) 配列番号 1 4 0 の V H 配列と、

(i i) 配列番号 1 4 8 の V L 配列、

(e) (i) 配列番号 9 1 の V H 配列と、

(i i) 配列番号 9 8 の V L 配列、

(f) (i) 配列番号 4 の V H 配列と、

(i i) 配列番号 1 3 の V L 配列、

(g) (i) 配列番号 1 5 2 の V H 配列と、

(i i) 配列番号 9 8 の V L 配列、

(h) (i) 配列番号 1 5 9 の V H 配列と、

(i i) 配列番号 1 1 0 の V L 配列、

(i) (i) 配列番号 1 6 5 の V H 配列と、

(i i) 配列番号 1 7 1 の V L 配列、

(j) (i) 配列番号 2 2 の V H 配列と、

(i i) 配列番号 3 1 の V L 配列、

(k) (i) 配列番号 4 0 の V H 配列と、

(i i) 配列番号 4 9 の V L 配列、および

(l) (i) 配列番号 5 8 の V H 配列と、

(i i) 配列番号 6 7 の V L 配列、

から選択される、重鎖可変領域 (V H) と軽鎖可変領域 (V L) のペアに由来するものであり、

前記タンパク質が A L K 7 に結合する、請求項 1 または 2 に記載の A L K 7 結合タンパク質。

【請求項 4】

(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、かつ

(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か、

(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、かつ

(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か、

(c) (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、

[illegible]

(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、かつ
 (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か、または
 (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、かつ
 (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、

前記タンパク質が A L K 7 に結合する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合タンパク質。

【請求項 5】

(a) 配列番号 1 2 8 の V H 配列と配列番号 1 3 5 の V L 配列、
 (b) 配列番号 1 1 7 の V H 配列と配列番号 1 2 4 の V L 配列、
 (c) 配列番号 1 0 5 の V H 配列と配列番号 1 1 0 の V L 配列、
 (d) 配列番号 1 4 0 の V H 配列と配列番号 1 4 8 の V L 配列、
 (e) 配列番号 9 1 の V H 配列と配列番号 9 8 の V L 配列、
 (f) 配列番号 1 5 2 の V H 配列と配列番号 9 8 の V L 配列、
 (g) 配列番号 1 5 9 の V H 配列と配列番号 1 1 0 の V L 配列、
 (h) 配列番号 1 6 5 の V H 配列と配列番号 1 7 1 の V L 配列、
 (i) 配列番号 4 の V H 配列と配列番号 1 3 の V L 配列、
 (j) 配列番号 2 2 の V H 配列と配列番号 3 1 の V L 配列、
 (k) 配列番号 4 0 の V H 配列と配列番号 4 9 の V L 配列、および
 (l) 配列番号 5 8 の V H 配列と配列番号 6 7 の V L 配列
 から選択される V H と V L のペアを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合タンパク質。

【請求項 6】

(a) (i) 配列番号 1 9 0 または 3 2 0 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する H C と、
 (i i) 配列番号 1 9 1 または 3 2 2 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する L C、および
 (b) (i) 配列番号 1 9 2 または 3 2 4 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する H C と、
 (i i) 配列番号 1 9 3 または 3 2 6 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する L C、
 から選択される H C と L C のペアを含み、
 前記タンパク質が A L K 7 に結合する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合タンパク質。

【請求項 7】

(a) (i) 配列番号 1 9 4 または 3 2 8 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する H C と、
 (i i) 配列番号 1 9 1 または 3 2 2 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する L C、および
 (b) (i) 配列番号 1 9 5 または 3 3 0 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する H C と、
 (i i) 配列番号 1 9 3 または 3 2 6 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する L C、
 から選択される H C と L C のペアを含み、
 前記タンパク質が A L K 7 に結合する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結

合タンパク質。

【請求項 8】

(a)(i) 配列番号 196 または 332 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する HC と、
 (ii) 配列番号 191 または 322 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する LC、および
 (b)(i) 配列番号 197 または 334 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する HC と、
 (ii) 配列番号 193 または 326 と少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% の配列同一性を有する LC、
 から選択される HC と LC のペアを含み、
 前記タンパク質が ALK7 に結合する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の ALK7 結合タンパク質。

【請求項 9】

ALK7 上の重複エピトープに結合する ALK7 結合タンパク質であって、前記重複エピトープが、配列番号 310 ~ 319 から選択されるエピトープと本質的に同じである、ALK7 結合タンパク質。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の前記 ALK7 結合タンパク質と、ALK7 に対する結合について交差遮断または競合する、ALK7 結合タンパク質。

【請求項 11】

ALK7 活性をアンタゴナイズすることが可能な、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の ALK7 結合タンパク質。

【請求項 12】

(a) ALK7、II 型受容体（例えば、ActRIIA または ActRIIB）、および 1 つ以上の TGF 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 および / または GDF8）を含む複合体の、前記 1 つ以上の TGF スーパーファミリーリガンドの存在下での ALK7 および前記 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こと、
 (b) ALK7 に対する結合について 1 つ以上の II 型受容体と競合すること、
 (c) 1 つ以上の TGF 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 および / または GDF8）と ALK7 に対する結合について競合すること、
 (d) 1 つ以上の TGF 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、および / または Nodal）の存在下で ALK7 および II 型受容体（例えば、ActRIIA または ActRIIB）を発現する細胞内の ALK7 のリン酸化を減少させること、
 (e) 1 つ以上の TGF リガンド（例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビン B、アクチビン AB、および / または Nodal）の存在下で ALK7 および II 型受容体（例えば、ActRIIA および / または ActRIIB）を発現する細胞内の Smad（例えば、Smad2 および / または Smad3）のリン酸化を減少させること、
 (f) （例えば、BIACORE（登録商標）分析により測定した場合に）1 nM 以下かつ 1 pM 以上の K_D で ALK7 に結合すること、および
 (g) ALK7、共受容体（例えば、cripto および / または cryptic）、および 1 つ以上の TGF 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こと、
 から選択される少なくとも 1 つの特性を有する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の ALK7 結合タンパク質。

【請求項 13】

ALK7 に特異的に結合する抗体である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の AL

K 7 結合タンパク質。

【請求項 1 4】

L A L A または L A L A - P G 変異をその重鎖定常領域内にさらに含む、請求項 1 3 に記載の A L K 7 結合タンパク質。

【請求項 1 5】

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 A L K 7 結合抗体フラグメントである、請求項 1 3 または 1 4 に記載の A L K 7 結合タンパク質。

【請求項 1 6】

前記 A L K 7 結合抗体フラグメントが、F a b フラグメント、F a b ' フラグメント、F (a b ')₂ フラグメント、F v フラグメント、ダイアボディ、または一本鎖抗体分子である、請求項 1 5 に記載の A L K 7 結合タンパク質。

【請求項 1 7】

前記抗体が、

- (a) ヒト I g A 定常ドメイン、
- (b) ヒト I g D 定常ドメイン、
- (c) ヒト I g E 定常ドメイン、
- (d) ヒト I g G 1 定常ドメイン、
- (e) ヒト I g G 2 定常ドメイン、
- (f) ヒト I g G 3 定常ドメイン、
- (g) ヒト I g G 4 定常ドメイン、および
- (h) ヒト I g M 定常ドメイン

から選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインをさらに含む、請求項 1 3 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合タンパク質。

【請求項 1 8】

前記抗体が、

- (a) ヒト I g 定常ドメイン、および
- (b) ヒト I g 定常ドメイン

から選択される軽鎖免疫グロブリン定常ドメインをさらに含む、請求項 1 3 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合タンパク質。

【請求項 1 9】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項 に記載の A L K 7 結合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 2 0】

請求項 1 9 に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 2 1】

請求項 1 9 に記載の核酸分子、または請求項 2 0 に記載の前記ベクターを含む宿主細胞。

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合タンパク質を製造する方法であって、請求項 2 1 に記載の宿主細胞を、前記 A L K 7 結合タンパク質を産生するのに適当な条件下で培養することを含む、前記方法。

【請求項 2 3】

宿主細胞から分泌された A L K 7 結合タンパク質を単離することをさらに含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合タンパク質および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 5】

A L K 7 の発現または A L K 7 シグナル伝達に関連した疾患または状態を治療および /

または改善するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合タンパク質または請求項 2 4 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 6】

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；メタボリック症候群および他の代謝疾患または状態；例えば、低 H D L レベル、高 L D L レベル、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症などの脂質障害；リポタンパク質異常；トリグリセリド減少；炎症（例えば、肝臓の炎症および／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；耐糖能異常（I G T）；高インスリン血症；高コレステロール（例えば、高 L D L レベルおよび高コレステロール血症）；冠状動脈性心疾患、うっ血性心不全、脳卒中、末梢血管疾患、アテローム性動脈硬化症を含む心疾患などの心血管疾患；動脈硬化症および高血圧症；シンドローム X；血管再狭窄；神経障害；網膜症；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸不全、腎疾患（例えば、腎症）；膵炎；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（皮膚の濃い染み）；およびがん（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、形質細胞腫、局在化骨髄腫、または髄外性骨髄腫）、または卵巣癌、乳癌、結腸癌、子宮内膜癌、肝癌、腎癌、膵癌、胃癌、子宮癌または結腸癌）；および／または、上記の疾患または状態の 1 つ以上、または過剰な体脂肪に関連した他の疾患／状態から選択される、請求項 2 5 に記載の使用。

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合タンパク質、または請求項 2 4 に記載の医薬組成物の、A L K 7 活性を低下させるための薬剤の製造における使用。

【請求項 2 8】

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合タンパク質、または請求項 2 4 に記載の医薬組成物の、ブラダー・ウィリ症候群を治療および／または改善するための薬剤の製造における使用。

【請求項 2 9】

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合タンパク質を含む、A L K 7 の発現または A L K 7 シグナル伝達に関連した疾患または状態を治療および／または改善するための組成物。

【請求項 3 0】

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；メタボリック症候群および他の代謝疾患または状態；例えば、低 H D L レベル、高 L D L レベル、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症などの脂質障害；リポタンパク質異常；トリグリセリド減少；炎症（例えば、肝臓の炎症および／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；耐糖能異常（I G T）；高インスリン血症；高コレステロール（例えば、高 L D L レベルおよび高コレステロール血症）；冠状動脈性心疾患、うっ血性心不全、脳卒中、末梢血管疾患、アテローム性動脈硬化症を含む心疾患などの心血管疾患；動脈硬化症および高血圧症；シンドローム X；血管再狭窄；神経障害；網膜症；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸不全、腎疾患（例えば、腎症）；膵炎；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（皮膚の濃い染み）；およびがん（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、形質細胞腫、局在化骨髄腫、または髄外性骨髄腫）、または卵巣癌、乳癌、結腸癌、子宮内膜癌、肝癌、腎癌、膵癌、胃癌、子宮癌または結腸癌）；および／または、上記の疾患または状態の 1 つ以上、または過剰な体脂肪に関連した他の疾患／状態から選択される、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合タンパク質を含む、A L K 7 活性を低下させるための組成物。

【請求項 3 2】

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合タンパク質を含む、ブラダー・ウ

イリ症候群を治療および／または改善するための組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0466

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0466】

特に断らない限り、本開示の実施に当たっては、当業者の技能の範囲内である、細胞生物学、細胞培養法、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法、および免疫学の従来技術を用いている。

本発明は以下の実施形態を提供する。

項目 [1] :

ALK7タンパク質の少なくとも1つの一次エピトープに特異的に結合するアクチビン受容体様キナーゼ7 (ALK7) 結合タンパク質であって、前記少なくとも1つの一次エピトープが配列番号310、313、および317から選択されるエピトープと本質的に同じである、前記ALK7結合タンパク質。

項目 [2] :

ALK7タンパク質の少なくとも1つのコンフォメーションエピトープにさらに特異的に結合し、前記少なくとも1つのコンフォメーションエピトープが配列番号311、312、314、315、316、318、および319から選択されるエピトープと本質的に同じである、項目 [1] に記載のALK7結合タンパク質。

項目 [3] :

前記少なくとも1つの一次またはコンフォメーションエピトープが、配列番号310～319と同一の少なくとも1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、またはそれよりも多いアミノ酸残基を共有する、項目 [1] または [2] に記載のALK7結合タンパク質。

項目 [4] :

VH - CDR1、VH - CDR2、VH - CDR3、VL - CDR1、VL - CDR2 およびVL - CDR3のCDRのセットを含み、前記各CDRが、

(a) (i) 配列番号105のVH配列と、

(ii) 配列番号110のVL配列、

(b) (i) 配列番号117のVH配列と、

(ii) 配列番号124のVL配列、

(c) (i) 配列番号128のVH配列と、

(ii) 配列番号135のVL配列、

(d) (i) 配列番号140のVH配列と、

(ii) 配列番号148のVL配列、

(e) (i) 配列番号91のVH配列と、

(ii) 配列番号98のVL配列、

(f) (i) 配列番号4のVH配列と、

(ii) 配列番号13のVL配列、

(g) (i) 配列番号152のVH配列と、

(ii) 配列番号98のVL配列、

(h) (i) 配列番号159のVH配列と、

(ii) 配列番号110のVL配列、

(i) (i) 配列番号165のVH配列と、

(ii) 配列番号171のVL配列、

(j) (i) 配列番号22のVH配列と、

(ii) 配列番号31のVL配列、

(k) (i) 配列番号40のVH配列と、

(i i) 配列番号 4 9 の V L 配列、および

(l) (i) 配列番号 5 8 の V H 配列と、

(i i) 配列番号 6 7 の V L 配列、

から選択される、重鎖可変領域 (V H) と軽鎖可変領域 (V L) のペアに由来するものであり、

前記タンパク質が A L K 7 に結合する、先行項目のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [5] :

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、および V L - C D R 3 の C D R のセットを含み、前記 C D R のセットが、

(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、かつ

(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か、

(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、かつ

(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か、

(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、かつ

(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か、

(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、かつ

(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か、

(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、かつ

(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か、

(f) (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 4 2 のアミノ酸配列を含み、

(v) V L - C D R 2 が配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含み、かつ

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

(g) (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) VL - CDR 2 が配列番号 108 のアミノ酸配列を含み、かつ
(vi) VL - CDR 3 が配列番号 109 のアミノ酸配列を含むか、
(h) (i) VH - CDR 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み、
(ii) VH - CDR 2 が配列番号 163 のアミノ酸配列を含み、
(iii) VH - CDR 3 が配列番号 164 のアミノ酸配列を含み、
(iv) VL - CDR 1 が配列番号 107 のアミノ酸配列を含み、
(v) VL - CDR 2 が配列番号 168 のアミノ酸配列を含み、かつ
(vi) VL - CDR 3 が配列番号 169 のアミノ酸配列を含むか、
(i) (i) VH - CDR 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み、
(ii) VH - CDR 2 が配列番号 2 のアミノ酸配列を含み、
(iii) VH - CDR 3 が配列番号 3 のアミノ酸配列を含み、
(iv) VL - CDR 1 が配列番号 10 のアミノ酸配列を含み、
(v) VL - CDR 2 が配列番号 11 のアミノ酸配列を含み、かつ
(vi) VL - CDR 3 が配列番号 12 のアミノ酸配列を含むか、
(j) (i) VH - CDR 1 が配列番号 19 のアミノ酸配列を含み、
(ii) VH - CDR 2 が配列番号 20 のアミノ酸配列を含み、
(iii) VH - CDR 3 が配列番号 21 のアミノ酸配列を含み、
(iv) VL - CDR 1 が配列番号 28 のアミノ酸配列を含み、
(v) VL - CDR 2 が配列番号 29 のアミノ酸配列を含み、かつ
(vi) VL - CDR 3 が配列番号 30 のアミノ酸配列を含むか、
(k) (i) VH - CDR 1 が配列番号 37 のアミノ酸配列を含み、
(ii) VH - CDR 2 が配列番号 38 のアミノ酸配列を含み、
(iii) VH - CDR 3 が配列番号 39 のアミノ酸配列を含み、
(iv) VL - CDR 1 が配列番号 46 のアミノ酸配列を含み、
(v) VL - CDR 2 が配列番号 47 のアミノ酸配列を含み、かつ
(vi) VL - CDR 3 が配列番号 48 のアミノ酸配列を含むか、または
(l) (i) VH - CDR 1 が配列番号 55 のアミノ酸配列を含み、
(ii) VH - CDR 2 が配列番号 56 のアミノ酸配列を含み、
(iii) VH - CDR 3 が配列番号 57 のアミノ酸配列を含み、
(iv) VL - CDR 1 が配列番号 64 のアミノ酸配列を含み、
(v) VL - CDR 2 が配列番号 65 のアミノ酸配列を含み、かつ
(vi) VL - CDR 3 が配列番号 66 のアミノ酸配列を含む
CDR の参照セットから合計で 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個
、10 個、10 個よりも少ない、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入
を有し、
前記タンパク質が ALK7 に結合する、先行項目のいずれかに記載の ALK7 結合タンパ
ク質。

項目 [6] :

(a) (i) VH - CDR 1 が配列番号 102 のアミノ酸配列を含み、
(ii) VH - CDR 2 が配列番号 103 のアミノ酸配列を含み、
(iii) VH - CDR 3 が配列番号 104 のアミノ酸配列を含み、
(iv) VL - CDR 1 が配列番号 107 のアミノ酸配列を含み、
(v) VL - CDR 2 が配列番号 108 のアミノ酸配列を含み、かつ
(vi) VL - CDR 3 が配列番号 109 のアミノ酸配列を含むか、
(b) (i) VH - CDR 1 が配列番号 114 のアミノ酸配列を含み、
(ii) VH - CDR 2 が配列番号 115 のアミノ酸配列を含み、
(iii) VH - CDR 3 が配列番号 116 のアミノ酸配列を含み、
(iv) VL - CDR 1 が配列番号 121 のアミノ酸配列を含み、
(v) VL - CDR 2 が配列番号 122 のアミノ酸配列を含み、かつ
(vi) VL - CDR 3 が配列番号 123 のアミノ酸配列を含むか、

[illegible]

(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、かつ
(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か、または
(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、かつ
(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、
前記タンパク質が A L K 7 に結合する、先行項目のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [7] :

(a) (i) 配列番号 1 0 5 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V H と、
(i i) 配列番号 1 1 0 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V L、
(b) (i) 配列番号 1 1 7 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V H と、
(i i) 配列番号 1 2 4 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V L、
(c) (i) 配列番号 1 2 8 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V H と、
(i i) 配列番号 1 3 5 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V L、
(d) (i) 配列番号 1 4 0 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V H と、
(i i) 配列番号 1 4 8 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V L、
(e) (i) 配列番号 9 1 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V H と、
(i i) 配列番号 9 8 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V L、
(f) (i) 配列番号 1 5 2 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V H と、
(i i) 配列番号 9 8 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V L、
(g) (i) 配列番号 1 5 9 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V H と、
(i i) 配列番号 1 1 0 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V L、
(h) (i) 配列番号 1 6 5 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V H と、
(i i) 配列番号 1 7 1 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V L、
(i) (i) 配列番号 4 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V H と、
(i i) 配列番号 1 3 と少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V L、

(j) (i) 配列番号 22 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % の配列同一性を有する V H と、

(i i) 配列番号 31 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % の配列同一性を有する V L、

(k) (i) 配列番号 40 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % の配列同一性を有する V H と、

(i i) 配列番号 49 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % の配列同一性を有する V L、および

(l) (i) 配列番号 58 と少なくとも 90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % の配列同一性を有する V H と、

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

から選択される V H と V L のペアを含み、

前記タンパク質が A L K 7 に結合する、先行項目のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [8] :

前記 V H と V L のペアが、

(a) 配列番号 105 の V H 配列と配列番号 110 の V L 配列、

(b) 配列番号 117 の V H 配列と配列番号 124 の V L 配列、

(c) 配列番号 128 の V H 配列と配列番号 135 の V L 配列、

(d) 配列番号 140 の V H 配列と配列番号 148 の V L 配列、

(e) 配列番号 91 の V H 配列と配列番号 98 の V L 配列、

(f) 配列番号 152 の V H 配列と配列番号 98 の V L 配列、

(g) 配列番号 159 の V H 配列と配列番号 110 の V L 配列、

(h) 配列番号 165 の V H 配列と配列番号 171 の V L 配列、

(i) 配列番号 4 の V H 配列と配列番号 13 の V L 配列、

(j) 配列番号 22 の V H 配列と配列番号 31 の V L 配列、

(k) 配列番号 40 の V H 配列と配列番号 49 の V L 配列、および

(l) 配列番号 58 の V H 配列と配列番号 67 の V L 配列

から選択され、

前記タンパク質が A L K 7 に結合する、項目 [7] に記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [9] :

(a) (i) 配列番号 105 の参照 V H 配列から合計で 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V H 配列と、

(i i) 配列番号 110 の参照 V L 配列から合計で 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V L 配列、

(b) (i) 配列番号 117 の参照 V H 配列から合計で 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V H 配列と、

(i i) 配列番号 124 の参照 V L 配列から合計で 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V L 配列、

(c) (i) 配列番号 128 の参照 V H 配列から合計で 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V H 配列と、

(i i) 配列番号 135 の参照 V L 配列から合計で 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V L 配列、

(d)(i) 配列番号 140 の参照 V H 配列から合計で 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および/または挿入を有する V H 配列と、

(i i) 配列番号 1 4 8 の参照 V L 配列から合計で 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、1 0 個、1 5 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V L 配列、

(e)(i) 配列番号 91 の参照 V H 配列から合計で 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V H 配列と、

(i i) 配列番号 9 8 の参照 V L 配列から合計で 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 1 0 個、 1 5 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V L 配列、

(f)(i) 配列番号 152 の参照 V H 配列から合計で 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および/または挿入を有する V H 配列と、

(i i) 配列番号 98 の参照 V L 配列から合計で 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V L 配列、

(g) (i) 配列番号 1 5 9 の参照 V H 配列から合計で 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 1 0 個、 1 5 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V H 配列と、

(i i) 配列番号 1 1 0 の参照 V L 配列から合計で 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 1 0 個、 1 5 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V L 配列、

(h)(i) 配列番号 165 の参照 V H 配列から合計で 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および/または挿入を有する V H 配列と、

(i i) 配列番号 171 の参照 V L 配列から合計で 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 10 個、 15 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V L 配列、

(i) (i) 配列番号 4 の参照 V H 配列から合計で 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 1 0 個、 1 5 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V H 配列と、

(i i) 配列番号 1 3 の参照 V L 配列から合計で 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 1 0 個、 1 5 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V L 配列、

(j) (i) 配列番号 2 2 の参照 V H 配列から合計で 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 1 0 個、 1 5 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V H 配列と、

(i i) 配列番号 3 1 の参照 V L 配列から合計で 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 1 0 個、 1 5 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V L 配列、

(k)(i) 配列番号 40 の参照 V H 配列から合計で 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、15 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V H 配列と、

(i i) 配列番号 4 9 の参照 V L 配列から合計で 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 1 0 個、 1 5 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および / または挿入を有する V L 配列、および

(1) (i) 配列番号 5 8 の参照 V H 配列から合計で 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 1 0 個、 1 5 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および

／または挿入を有するV H配列と、

(i i) 配列番号 6 7 の参照 V L 配列から合計で 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 1 0 個、 1 5 個未満、または 0 個のアミノ酸置換、欠失、および／または挿入を有する V L 配列

から選択される V H と V L のペアを含み、

前記タンパク質が A L K 7 に結合する、先行項目のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [1 0] :

(a) (i) 配列番号 1 9 0 または 3 2 0 と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する H C と、

(i i) 配列番号 1 9 1 または 3 2 2 と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する L C、および

(b) (i) 配列番号 1 9 2 または 3 2 4 と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する H C と、

(i i) 配列番号 1 9 3 または 3 2 6 と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する L C、

から選択される H C と L C のペアを含み、

前記タンパク質が A L K 7 に結合する、先行項目のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [1 1] :

(a) (i) 配列番号 1 9 4 または 3 2 8 と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する H C と、

(i i) 配列番号 1 9 1 または 3 2 2 と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する L C、および

(b) (i) 配列番号 1 9 5 または 3 3 0 と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する H C と、

(i i) 配列番号 1 9 3 または 3 2 6 と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する L C、

から選択される H C と L C のペアを含み、

前記タンパク質が A L K 7 に結合する、先行項目のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [1 2] :

(a) (i) 配列番号 1 9 6 または 3 3 2 と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する H C と、

(i i) 配列番号 1 9 1 または 3 2 2 と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する L C、および

(b) (i) 配列番号 1 9 7 または 3 3 4 と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する H C と、

(i i) 配列番号 1 9 3 または 3 2 6 と少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する L C、

から選択される H C と L C のペアを含み、

前記タンパク質が A L K 7 に結合する、先行項目のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [1 3] :

A L K 7 上の重複エピトープに結合し、前記重複エピトープが、配列番号 3 1 0 ~ 3 1 9 に記載されるエピトープと少なくとも 1 個、 2 個、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9 個、 1 0 個、 1 1 個、 1 2 個、またはそれよりも多い同じアミノ酸残基を共有する、 A L K 7 結合タンパク質。

項目 [1 4] :

先行項目のいずれかに記載の前記 A L K 7 結合タンパク質と、 A L K 7 に対する結合に

ついて交差遮断または競合する、A L K 7 結合タンパク質。

項目 [1 5] :

i) 項目 [5] または [6] の C D R 配列とは異なる少なくとも 1 つの C D R 配列、
i i) 項目 [4] または項目 [7] ~ [9] の可変配列とは異なる少なくとも 1 つの可変
領域配列、および / または

i i i) 項目 [1 0] の配列とは異なる少なくとも 1 つの配列

を含み、

好ましくは、配列番号 1 9 0、3 2 0、1 9 2、または 3 2 4 の定常領域に少なくとも 1
つの置換、欠失、および / または挿入をさらに含む、項目 [1 3] または [1 4] に記載
の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [1 6] :

A L K 7 活性をアンタゴナイズすることが可能な、先行項目のいずれかに記載の A L K
7 結合タンパク質。

項目 [1 7] :

脂肪細胞内の脂肪分解を増加させることが可能な、先行項目のいずれかに記載の A L K
7 結合タンパク質。

項目 [1 8] :

白色または褐色脂肪細胞内の脂肪分解を増加させることが可能な、項目 [1 7] に記載
の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [1 9] :

脂肪細胞内の脂肪分解の A L K 7 介在性阻害をアンタゴナイズすることが可能な、項目
[1 3] ~ [1 8] のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [2 0] :

白色または褐色脂肪細胞内の脂肪分解の A L K 7 介在性阻害をアンタゴナイズすること
が可能な、項目 [1 3] ~ [1 8] のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [2 1] :

脂肪細胞内の脂肪分解を、少なくとも 5 % ~ 1 0 0 %、1 0 % ~ 9 5 %、1 0 ~ 9 0 %
、1 0 ~ 8 5 %、1 0 ~ 8 0 %、1 0 ~ 7 5 %、1 0 ~ 7 0 %、1 0 ~ 7 5 %、1 0 ~ 7
0 %、1 0 ~ 6 0 %、1 0 ~ 5 5 %、1 0 ~ 5 0 %、または 1 0 ~ 4 5 % 増加させること
が可能な、項目 [1 7] ~ [1 8] のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [2 2] :

脂肪分解が、1 つ以上の A L K 7 リガンドの存在下で行われる脂肪分解アッセイで測定
される、項目 [1 7] ~ [1 8] のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [2 3] :

前記脂肪分解アッセイが、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、および N o d a l から選択される 1 つ以上の A L K 7 リガンドの存在下で行われ
る、項目 [1 7] ~ [2 2] のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [2 4] :

(a) 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)、お
よび 1 つ以上の T G F 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 および / または G D F 8) を含む複合体の、前
記 1 つ以上の T G F スーパーファミリーリガンドの存在下での A L K 7 および前記 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こと、

(b) A L K 7 に対する結合について 1 つ以上の I I 型受容体と競合すること、

(c) 1 つ以上の T G F 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 および / または G D F 8) と A L K 7 に対す
る結合について競合すること、

(d) 1 つ以上の T G F 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、および / または N o d a l) の存在下で A L
K 7 および 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

胞内の A L K 7 のリン酸化を減少させること、

(e) 1 つ以上の T G F 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、および / または N o d a l) の存在下で A L K 7 および I I 型受容体 (例えば、 A c t R I I A および / または A c t R I I B) を発現する細胞内の S m a d (例えば、 S m a d 2 および / または S m a d 3) のリン酸化を減少させること、

(f) (例えば、 B I A C O R E (登録商標) 分析により測定した場合に) 1 n M 以下かつ 1 p M 以上の K_D で A L K 7 に結合すること、および

(g) A L K 7、共受容体 (例えば、 c r i p t o および / または c r y p t i c)、および 1 つ以上の T G F スーパーファミリーリガンド (例えば、 N o d a l) を含む複合体の形成を減少させること、

から選択される少なくとも 1 つの特性を有する、先行項目のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [2 5] :

脂肪細胞内のグリセロール産生を増加させる、先行項目のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [2 6] :

A L K 7 に特異的に結合する抗体である、先行項目のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [2 7] :

L A L A または L A L A - P G 変異をその重鎖定常領域内にさらに含む、項目 [2 6] に記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [2 8] :

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 A L K 7 結合抗体フラグメントである、項目 [2 6] または [2 7] に記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [2 9] :

前記 A L K 7 結合抗体フラグメントが、F a b フラグメント、F a b ' フラグメント、F (a b ')₂ フラグメント、F v フラグメント、ダイアボディ、または一本鎖抗体分子である、項目 [2 8] に記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [3 0] :

前記抗体が、

(a) ヒト I g A 定常ドメイン、

(b) ヒト I g D 定常ドメイン、

(c) ヒト I g E 定常ドメイン、

(d) ヒト I g G 1 定常ドメイン、

(e) ヒト I g G 2 定常ドメイン、

(f) ヒト I g G 3 定常ドメイン、

(g) ヒト I g G 4 定常ドメイン、および

(h) ヒト I g M 定常ドメイン

から選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインをさらに含む、項目 [2 6] ~ [2 9] のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [3 1] :

前記抗体が、

(a) ヒト I g 定常ドメイン、および

(b) ヒト I g 定常ドメイン

から選択される軽鎖免疫グロブリン定常ドメインをさらに含む、項目 [2 6] ~ [3 0] のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [3 2] :

前記抗体が、ヒト I g G 1 重鎖定常ドメインおよびヒト 軽鎖定常ドメインをさらに含む、項目 [2 6] ~ [3 1] のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [3 3] :

前記抗体が、その重鎖定常ドメインに変異、置換、または改変をさらに含む、項目 [2 6] ~ [3 2] のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質。

項目 [3 4] :

先行項目のいずれかに記載の A L K 7 結合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。

項目 [3 5] :

c D N A である、項目 [3 4] に記載の核酸分子または核酸分子のセット。

項目 [3 6] :

項目 [3 4] または [3 5] に記載の核酸分子または核酸分子のセットのフラグメントである、ハイブリダイゼーションプローブ、P C R プライマー、またはシーケンシングプライマーとして使用するのに十分なポリヌクレオチドもしくは c D N A 分子、またはその相補体。

項目 [3 7] :

前記核酸分子が調節配列と機能的に連結されている、項目 [3 4] ~ [3 6] のいずれかに記載の核酸分子または c D N A 分子。

項目 [3 8] :

項目 [3 4] ~ [3 7] のいずれかに記載の核酸分子を含むベクター。

項目 [3 9] :

項目 [3 4] ~ [3 7] のいずれかに記載の核酸分子、または項目 [3 8] に記載の前記ベクターを含む宿主細胞。

項目 [4 0] :

前記宿主細胞が哺乳動物宿主細胞である、項目 [3 9] に記載の宿主細胞。

項目 [4 1] :

前記宿主細胞が、N S 0 マウス骨髓腫細胞、P E R . C 6 (登録商標) ヒト細胞、またはチャイニーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞である、項目 [3 9] に記載の宿主細胞。

項目 [4 2] :

項目 [1] ~ [3 3] のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質を製造する方法であって、項目 [3 9] ~ [4 1] のいずれかに記載の宿主細胞を、前記 A L K 7 結合タンパク質を産生するのに適当な条件下で培養することを含む、前記方法。

項目 [4 3] :

宿主細胞から分泌された A L K 7 結合タンパク質を単離することをさらに含む、項目 [4 2] に記載の方法。

項目 [4 4] :

項目 [4 2] または [4 3] に記載の方法を用いて製造された A L K 7 結合タンパク質。

項目 [4 5] :

項目 [1] ~ [3 3] のいずれかに記載の A L K 7 結合タンパク質および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

項目 [4 6] :

薬剤として使用するための項目 [4 5] に記載の医薬組成物。

項目 [4 7] :

A L K 7 の発現または A L K 7 シグナル伝達に関連した疾患または状態を治療および / または改善するための、項目 [4 6] に記載の医薬組成物の使用。

項目 [4 8] :

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 ; メタボリック症候群および他の代謝疾患または状態 ; 例えば、低 H D L レベル、高 L D L レベル、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症などの脂質障害 ; リポタンパク質異常 ; トリグリセリド減少 ; 炎症 (例えば、肝臓の炎症および / 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 ; 耐糖能異常 (I G T)

；高インスリン血症；高コレステロール（例えば、高LDLレベルおよび高コレステロール血症）；冠状動脈性心疾患、うっ血性心不全、脳卒中、末梢血管疾患、アテローム性動脈硬化症を含む心疾患などの心血管疾患；動脈硬化症および高血圧症；シンドロームX；血管再狭窄；神経障害；網膜症；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸不全、腎疾患（例えば、腎症）；膵炎；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（皮膚の濃い染み）；およびがん（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、形質細胞腫、局在化骨髄腫、または髄外性骨髄腫）、または卵巣癌、乳癌、結腸癌、子宮内膜癌、肝癌、腎癌、膵癌、胃癌、子宮癌または結腸癌）；および／または、上記の疾患または状態の1つ以上、または過剰な体脂肪に関連した他の疾患／状態から選択される要素である、項目[47]に記載の使用。

項目[49]：

前記ALK7結合タンパク質が、標識基またはエフェクター基をさらに含む、項目[45]または[46]に記載の医薬組成物。

項目[50]：

前記エフェクター基が、放射性同位体、放射性核種、毒素、治療剤および化学療法剤から選択される、項目[49]に記載の医薬組成物。

項目[51]：

対象におけるALK7発現、またはALK7介在性シグナル伝達の増加に関連した疾患または状態を治療および／または改善するための方法であって、かかる治療および／または改善を要する対象に、有効量の、項目[1]～[33]のいずれかに記載のALK7結合タンパク質を含む組成物、または項目[45]、[46]、[49]、または[50]に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

項目[52]：

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；メタボリック症候群および他の代謝疾患または状態；例えば、低HDLレベル、高LDLレベル、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症などの脂質障害；リポタンパク質異常；トリグリセリド減少；炎症（例えば、肝臓の炎症および／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；耐糖能異常（IGT）；高インスリン血症；高コレステロール（例えば、高LDLレベルおよび高コレステロール血症）；冠状動脈性心疾患、うっ血性心不全、脳卒中、末梢血管疾患、アテローム性動脈硬化症を含む心疾患などの心血管疾患；動脈硬化症および高血圧症；シンドロームX；血管再狭窄；神経障害；網膜症；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸不全、腎疾患（例えば、腎症）；膵炎；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（皮膚の濃い染み）；およびがん（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、形質細胞腫、局在化骨髄腫、または髄外性骨髄腫）、または卵巣癌、乳癌、結腸癌、子宮内膜癌、肝癌、腎癌、膵癌、胃癌、子宮癌または結腸癌）；および／または、上記の疾患または状態の1つ以上、または過剰な体脂肪に関連した他の疾患／状態から選択される要素である、項目[51]に記載の方法。

項目[53]：

前記ALK7結合タンパク質または医薬組成物が、単独または併用療法として投与される、項目[51]または[52]に記載の方法。

項目[54]：

有効量の、項目[1]～[33]のいずれかに記載のALK7結合タンパク質、または項目[45]、[46]、[49]、または[50]に記載の医薬組成物を投与することを含む、対象のALK7活性を低下させる方法。

項目[55]：

プラダー・ウィリ症候群を治療および／または改善するための方法であって、かかる治療および／または改善を要する対象に、有効量の、項目[1]～[33]のいずれかに記載のALK7結合タンパク質を含む組成物、または項目[45]、[46]、[49]、または[50]に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。