【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4年7月12日(2022.7.12)

【国際公開番号】WO2020/010308
【公表番号】特表2021-529796(P2021-529796A)
【公表日】令和3年11月4日(2021.11.4)
【出願番号】特願2021-500040(P2021-500040)
【国際特許分類】
C07K 19/00(2006.01)
C07K 14/46(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
A61P 19/10(2006.01)
A61P 19/00(2006.01)
A61P 1/02(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 17/14(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 27/16(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 17/02(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 3/00(2006.01)
A61P 1/18(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 7/00(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
C12N 15/62(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ １９/００
Ｃ０７Ｋ １４/４６ ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ １６/２８
Ａ６１Ｋ ３９/３９５ Ｎ
Ａ６１Ｐ ４３/００ １１１
Ａ６１Ｐ １９/１０
Ａ６１Ｐ １９/００
Ａ６１Ｐ １/０２
Ａ６１Ｐ １９/０２
Ａ６１Ｐ １７/１４
Ａ６１Ｐ ２７/０２
Ａ６１Ｐ ２７/１６

Ａ６１Ｐ　２５/２８
Ａ６１Ｐ　　９/００
Ａ６１Ｐ　１７/０２
Ａ６１Ｐ　２１/００
Ａ６１Ｐ　　１/０４
Ａ６１Ｐ　　３/００
Ａ６１Ｐ　　１/１８
Ａ６１Ｐ　　３/１０
Ａ６１Ｐ　１７/００
Ａ６１Ｐ　３７/０６
Ａ６１Ｐ　１３/１２
Ａ６１Ｐ　１１/００
Ａ６１Ｐ　　７/００
Ａ６１Ｐ　　１/１６
Ｃ１２Ｎ　１５/１３
Ｃ１２Ｎ　１５/６２　　Ｚ

【手続補正書】
【提出日】令和４年７月４日(２０２２.７.４)
【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】
多特異性Ｗｎｔ代替分子であって、
（ｉ）１又は複数のＦｒｉｚｚｌｅｄ（Ｆｚｄ）受容体エピトープの組にそれぞれが特異的に結合する複数の領域（Ｆｚｄ結合領域）であって、少なくとも２つのＦｚｄ結合領域が１又は複数のＦｚｄ受容体エピトープの異なる組に結合するものである、当該複数の領域（Ｆｚｄ結合領域）と、
（ｉｉ）低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）受容体関連タンパク質５（ＬＲＰ５）及び／又はＬＤＬ受容体関連タンパク質６（ＬＲＰ６）に特異的に結合する１又は複数の領域（ＬＲＰ５／６結合領域）とを含む、多特異性Ｗｎｔ代替分子。
【請求項２】
前記少なくとも２つのＦｚｄ結合領域が、１もしくは複数のＦｚｄ受容体の異なる組、１もしくは複数のＦｚｄ受容体の同一の組内の１もしくは複数のエピトープの異なる組、又はその組み合わせに結合する、請求項１記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項３】
ａ）各Ｆｚｄ結合領域が、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ１（Ｆｚｄ１）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ２（Ｆｚｄ２）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ３（Ｆｚｄ３）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ４（Ｆｚｄ４）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ５（Ｆｚｄ５）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ６（Ｆｚｄ６）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ７（Ｆｚｄ７）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ８（Ｆｚｄ８）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ９（Ｆｚｄ９）、及びＦｒｉｚｚｌｅｄ１０（Ｆｚｄ１０）のうちの１又は複数に結合する；
ｂ）少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、（ｉ）Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ７及びＦｚｄ９；（ｉｉ）Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２及びＦｚｄ７；（ｉｉｉ）Ｆｚｄ５及びＦｚｄ８；（ｉｖ）Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ７及びＦｚｄ８；（ｖ）Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ４、Ｆｚｄ５及びＦｚｄ８；（ｖｉ）Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ７及びＦｚｄ８；（ｖｉｉ）Ｆｚｄ４及びＦｚｄ９；（ｖｉｉｉ）Ｆｚｄ９及びＦｚｄ１０；（ｉｘ）Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ８及びＦｚｄ１０；（ｘ）Ｆｚｄ４、Ｆｚｄ５及びＦｚｄ８；又は（ｘｉ）Ｆｚｄ１、Ｆ

ｚｄ５、Ｆｚｄ７及びＦｚｄ８に結合する；
ｃ）前記第１のＦｚｄ結合領域がＦｚｄ４に結合し、また第２のＦｚｄ結合領域がＦｚｄ９に結合する；
ｄ）前記第１のＦｚｄ結合領域が、Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ３、Ｆｚｄ４、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ６、Ｆｚｄ７、Ｆｚｄ８、Ｆｚｄ９、及びＦｚｄ１０のうちの１又は複数に結合し、第２のＦｚｄ結合領域が、Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ３、Ｆｚｄ４、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ６、Ｆｚｄ７、Ｆｚｄ８、Ｆｚｄ９、及びＦｚｄ１０のうちの１又は複数に結合する；及び／又は
ｅ）前記第１のＦｚｄ結合領域がＦｚｄ４に結合し、また第２のＦｚｄ結合領域がＦｚｄ９に結合する、
請求項１から２のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項４】
複数のＦｚｄ結合領域が、
（ｉ）１又は複数のＦｚｄ受容体の第１の組に結合する第１のＦｚｄ結合領域と、
（ｉｉ）１又は複数のＦｚｄ受容体の異なる第２の組に結合する第２のＦｚｄ結合領域とを含む、請求項１から３のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項５】
複数のＦｚｄ結合領域が、
（ｉ）１又は複数のＦｚｄ受容体の組内の、１又は複数のエピトープの第１の組に結合する第１のＦｚｄ結合領域と、
（ｉｉ）１又は複数のＦｚｄ受容体の同一の組内の、１又は複数のエピトープの異なる第２の組に結合する第２のＦｚｄ結合領域とを含む、請求項１から４のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項６】
ａ）前記第１のＦｚｄ結合領域が、非古典的Ｗｎｔシグナル伝達を誘発する少なくとも１つのＦｚｄ受容体に結合し、また
ｂ）前記第２のＦｚｄ結合領域が、古典的Ｗｎｔシグナル伝達を誘発する少なくとも１つのＦｚｄ受容体に結合する、請求項４又は請求項５記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項７】
少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、単一のＦｚｄ受容体に単一特異的に結合する、請求項１から６のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項８】
前記少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ３、Ｆｚｄ４、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ６、Ｆｚｄ７、Ｆｚｄ８、Ｆｚｄ９、又はＦｚｄ１０に単一特異的に結合する、請求項７記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項９】
ａ）少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、（ｉ）Ｆｚｄ受容体の高システインドメイン（ＣＲＤ）を含まない、又は（ｉｉ）ＦＺＤ受容体のＣＲＤ全体未満を含む、又は（ｉｉｉ）Ｆｚｄ受容体のＣＲＤと重複する、Ｆｚｄ受容体の領域に結合する；
ｂ）前記少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、前記Ｆｚｄ受容体のヒンジ領域に結合し、必要に応じて前記ヒンジ領域が、配列番号９８～１０７に記載の配列のいずれかに対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む；及び／又は
ｃ）前記少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、前記Ｆｚｄ受容体のＣＲＤの上流のＮ末端領域に結合し、必要に応じて前記Ｎ末端領域が、配列番号１０８に対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、
請求項１から８のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項１０】
ａ）Ｆｚｄ結合領域の少なくとも１つが、抗体の１又は複数の抗原結合性フラグメントを含み、必要に応じて前記１又は複数の抗原結合性フラグメントは、ＩｇＧ、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ及びＶＨＨ又はｓｄＡｂからなる群から選択され、必要に応じて前記１又は複

数の抗原結合性フラグメントは、ヒト化される；及び／又は
ｂ）少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、表１Ａ、表１Ｂ、又は配列番号１～７３に記載の配列のいずれか又はその抗原結合性フラグメントに対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、
請求項１から９のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項１１】
ａ）１又は複数のＬＲＰ５／６結合領域が、抗体の１又は複数の抗原結合性フラグメントを含み、必要に応じて前記１又は複数の抗原結合性フラグメントは、ＩｇＧ、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ＦａｂおよびＶＨＨ又はｓｄＡｂからなる群から選択され、必要に応じて前記１又は複数の抗原結合性フラグメントは、ヒト化される；及び／又は
ｂ）１又は複数のＬＲＰ５／６結合領域が、表２Ａ、表２Ｂ、又は配列番号７４～９７に記載の配列のいずれか又はその抗原結合性フラグメントに対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、
請求項１から１０のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項１２】
ａ）Ｆｚｄ結合領域およびＬＲＰ５／６結合領域は、Ｆｚｄｎ：ＬＲＰ５／６ｎ（Ｆｎ：Ｌｎ）の比で存在するものであって、ここでＦおよびＬは、１および９を含めた１から９の間の整数であり、またｎは、１および４を含めた１から４の間の整数である；及び／又は
ｂ）Ｆｚｄ結合領域およびＬＲＰ５／６結合領域は、１：１、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、２：１、２：３、２：５、２：７、７：２、５：２、３：２、３：４、３：５、３：７、３：８、８：３、７：３、５：３、４：３、４：５、４：７、４：９、９：４、７：４、５：４、６：７、７：６、１：２、１：３、１：４、１：５、１：６、２：１（２つのＦｚｄバインダーと１つのＬＲＰバインダーとを伴う）、１：２（１つのＦｚｄバインダーと２つのＬＲＰバインダーとを伴う）、２：１：１（２つの異なるＬＲＰバインダーを伴う）、１：１：２（２つの異なるＦｚｄバインダーを伴う）、１：１：１（２つの異なるＦｚｄバインダーと１つのＬＲＰバインダーとを伴うか又は１つのＦｚｄバインダーと２つの異なるＬＲＰバインダーとを伴う）及び１：１：１：１（全ての異なるＦｚｄバインダーとＬＲＰバインダー）からなる群から選択される、Ｆｚｄ：ＬＲＰ５／６の比で存在する、
請求項１から１１のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項１３】
Ｆｚｄ結合領域のＬＲＰ５／６結合領域に対する比（Ｆｚｄ：ＬＲＰ５／６）は、
ａ）２つのＦｚｄ結合領域と２つのＬＲＰ５／６結合領域；
ｂ）２つのＦｚｄ結合領域と１つのＬＲＰ５／６結合領域；及び
ｃ）１つのＦｚｄ結合領域と２つのＬＲＰ５／６結合領域、を含む、請求項１２記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項１４】
Ｆｚｄ結合領域のＬＲＰ５／６結合領域に対する比（Ｆｚｄ：ＬＲＰ５／６）は、
ａ）第１のＦｚｄ結合領域、第２のＦｚｄ結合領域、及び１つのＬＲＰ５／６結合領域、又は
ｂ）第１のＦｚｄ結合領域、第２のＦｚｄ結合領域、第１のＬＲＰ５／６結合領域、及び第２のＬＲＰ５／６結合領域、を含むものであって、
前記第１のＦｚｄ結合領域および前記第２のＦｚｄ結合領域が、同一もしくは異なるＦｚｄ受容体に結合するか、又は異なる領域／エピトープにおける同一のＦｚｄ受容体に結合し、また前記第１のＬＲＰ５／６結合領域および前記第２のＬＲＰ５／６結合領域が、異なるエピトープに、又は同一もしくは異なるＬＲＰタンパク質に結合する、請求項１２記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項１５】
２以上のＬＲＰ結合領域が、
（ｉ）１又は複数のＬＲＰ受容体の第１の組に結合する第１のＬＲＰ結合領域と、

（ｉｉ）１又は複数のＬＲＰ受容体の異なる第２の組に結合する第２のＬＲＰ結合領域とを含む、請求項１から１４のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項１６】
ヘテロ－Ｉｇ、ダイアボディ（ＤＡＲＴ）、タンデムダイアボディ（ＤＡＲＴ）、ダイアボディ－Ｆｃ、タンデム型Ｆａｂ（Ｆａｂｓ－ｉｎ－ｔａｎｄｅｍ）、タンデム型ＦａｂＩｇＧ（Ｆａｂｓ－ｉｎ－ｔａｎｄｅｍ ＩｇＧ）（ＦＩＴ－Ｉｇ）、Ｆｖ－ＩｇＧ、及びタンデムｓｃＦｖからなる群から選択された構造形態を含む、請求項１から１５のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項１７】
（ｉ）第１のＦｚｄ結合領域を形成する、第１の軽鎖及び第１の重鎖と、（ｉｉ）第２のＦｚｄ結合領域を形成する、第２の軽鎖及び第２の重鎖とを含み、前記第１のＦｚｄ結合領域及び前記第２のＦｚｄ結合領域が、１又は複数のＦｚｄ受容体エピトープの同一の組又は異なる組に結合する、請求項１から１６のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項１８】
ａ）前記第１の軽鎖のＮ末端か、前記第１の軽鎖のＣ末端か、前記第１の重鎖のＮ末端か、又は前記第１の重鎖のＣ末端かに融合する第１のＬＲＰ５／６結合領域を含む；及び
ｂ）必要に応じて前記第２の軽鎖のＮ末端か、前記第２の軽鎖のＣ末端か、前記第２の重鎖のＮ末端か、又は前記第２の重鎖のＣ末端かに融合する第２のＬＲＰ５／６結合領域を含む、
請求項１７記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項１９】
前記第１の重鎖及び前記第２の重鎖が、必要に応じてｋｎｏｂｓ－ｉｎｔｏ－ｈｏｌｅｓ変異を介して互いに結合している、請求項１７又は１８記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項２０】
（ｉ）前記第１の重鎖及び／又は前記第２の重鎖が、配列番号１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、及び１２２に記載の配列のうちのいずれかに対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、また（ｉｉ）前記第１の軽鎖及び／又は前記第２の軽鎖が、配列番号１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、及び１２１に記載の配列のうちのいずれかに対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項１７から１９のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項２１】
表５又は表６Ａに記載の１又は複数の配列を含み、及び／又は表６Ｂに記載するような構造を有する、請求項１記載のＷｎｔ代替分子。
【請求項２２】
薬理学的に許容可能な賦形剤、希釈剤、又は担体と、請求項１から２１のいずれかに記載の前記Ｗｎｔ代替分子とを含む、医薬組成物。
【請求項２３】
細胞においてＷｎｔシグナル伝達経路を作動させる方法において使用するための、請求項１から２１のいずれかに記載の前記Ｗｎｔ代替分子を含む組成物又は請求項２２記載の医薬組成物であって、前記方法は、前記細胞を、前記Ｗｎｔ代替分子または前記医薬組成物と接触させることを含み、前記Ｗｎｔ代替分子が、Ｗｎｔシグナル伝達経路のアゴニストである、組成物又は医薬組成物。
【請求項２４】
疾患又は障害を有する対象を治療するための、請求項１から２１のいずれかに記載の前記Ｗｎｔ代替分子を含む組成物又は請求項２２記載の医薬組成物であって、前記Ｗｎｔ代替分子が、Ｗｎｔシグナル伝達経路のアゴニストであり、必要に応じて前記疾患又は障害が、Ｗｎｔシグナル伝達の低下もしくは障害と関連しており、及び／又は前記対象にとって、Ｗｎｔシグナル伝達の増加が有益となることとなる、組成物又は医薬組成物。
【請求項２５】
前記疾患又は障害は、骨折、疲労骨折、脊椎圧迫骨折、骨粗しょう症、骨粗しょう症性骨

折、骨折癒合不良（ｎｏｎ－ｕｎｉｏｎ　ｆｒａｃｔｕｒｅ）、遷延治癒骨折（ｄｅｌａｙｅｄ　ｕｎｉｏｎ　ｆｒａｃｔｕｒｅ）、脊椎融合症（ｓｐｉｎａｌ　ｆｕｓｉｏｎ）、脊椎外科手術のための術前最適化、骨壊死、移植片又は矯正器具の骨結合、骨形成不全症、骨移植、腱修復、腱と骨の統合、歯の成長及び再生、顎顔面外科手術、歯科インプラント、歯周病、顎顔面の再建、顎、股関節又は大腿骨頭の骨壊死、虚血壊死、脱毛症、聴覚障害、前庭機能不全、黄斑変性、加齢性黄斑変性（ＡＭＤ）、硝子体網膜症、網膜症、糖尿病性網膜症、網膜変性の疾患、フックスジストロフィー、角膜疾患、脳卒中、外傷性脳障害、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋ジストロフィー、筋肉減少症又は悪液質が原因の筋萎縮症、血液脳関門（ＢＢＢ）に影響を及ぼす疾患、脊髄損傷、脊髄疾患、口腔粘膜炎、短腸症候群、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、メタボリックシンドローム、糖尿病、脂質代謝異常、膵炎、膵外分泌不全、創傷治癒、糖尿病性足部潰瘍、褥瘡、静脈性下腿潰瘍、表皮水疱症、皮膚形成不全、心筋梗塞、冠動脈疾患、心不全、造血細胞障害、免疫不全症、移植片対宿主病、急性腎損傷、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、特発性肺線維症、あらゆる原因の急性肝不全、薬物誘発性の急性肝不全、アルコール性肝疾患、あらゆる原因の慢性肝不全、肝硬変、あらゆる原因の肝線維症、門脈圧亢進症、あらゆる原因の慢性肝不全、非アルコール性脂肪性肝炎（ｎｏｎａｌｃｏｈｏｌｉｃ　ｓｔｅａｔｏｈｅｐａｔｉｔｉｓ）（ＮＡＳＨ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）（脂肪肝）、アルコール性肝炎、Ｃ型肝炎ウイルス誘発性の肝疾患（ＨＣＶ）、Ｂ型肝炎ウイルス誘発性の肝疾患（ＨＢＶ）、他のウイルス性肝炎（例えば、Ａ型肝炎ウイルス誘発性の肝疾患（ＨＡＶ）及びＤ型肝炎ウイルス誘発性の肝疾患（ＨＤＶ））、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、肝臓の（ｌｉｖｅｒｙ）外科手術、肝損傷、肝移植、肝臓の外科手術及び移植における「過小グラフト（ｓｍａｌｌ　ｆｏｒ　ｓｉｚｅ）」症候群、先天性の肝疾患及び肝障害、その他の、遺伝性疾患、変性、加齢、薬物及び損傷によりもたらされる、肝疾患ならびに肝障害からなる群から選択される、請求項２４記載の組成物又は医薬組成物。

【請求項２６】

前記疾患又は障害は、骨の疾患又は障害であり、必要に応じて前記Ｗｎｔ代替分子が、（ｉ）Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２及びＦｚｄ７に；又は（ｉｉ）Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ７及びＦｚｄ８に結合する、請求項２４記載の組成物又は医薬組成物。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０３３３

【補正方法】変更

【補正の内容】

【０３３３】

概して、以下の特許請求の範囲において用いた語は、明細書及び特許請求の範囲に開示する特定の実施形態に請求項を限定するように解釈されるべきではないが、当該請求項に与えられるものと均等の全範囲に加えて、全てのあり得る実施形態を含めるように解釈されるべきである。したがって、特許請求の範囲は、本開示によって限定されない。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

（項目１）

多特異性Ｗｎｔ代替分子であって、

（ｉ）１又は複数のＦｒｉｚｚｌｅｄ（Ｆｚｄ）受容体エピトープの組にそれぞれが特異的に結合する複数の領域（Ｆｚｄ結合領域）であって、少なくとも２つのＦｚｄ結合領域が１又は複数のＦｚｄ受容体エピトープの異なる組に結合するものである、当該複数の領域（Ｆｚｄ結合領域）と、

（ｉｉ）低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）受容体関連タンパク質５（ＬＲＰ５）及び／又はＬＤＬ受容体関連タンパク質６（ＬＲＰ６）に特異的に結合する１又は複数の領域（ＬＲＰ５／６結合領域）とを含む、多特異性Ｗｎｔ代替分子。

（項目２）

前記少なくとも２つのＦｚｄ結合領域が、１もしくは複数のＦｚｄ受容体の異なる組、１もしくは複数のＦｚｄ受容体の同一の組内の１もしくは複数のエピトープの異なる組、又はその組み合わせに結合する、項目１記載のＷｎｔ代替分子。

（項目３）

各Ｆｚｄ結合領域が、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ１（Ｆｚｄ１）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ２（Ｆｚｄ２）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ３（Ｆｚｄ３）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ４（Ｆｚｄ４）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ５（Ｆｚｄ５）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ６（Ｆｚｄ６）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ７（Ｆｚｄ７）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ８（Ｆｚｄ８）、Ｆｒｉｚｚｌｅｄ９（Ｆｚｄ９）、及びＦｒｉｚｚｌｅｄ１０（Ｆｚｄ１０）のうちの１又は複数に結合する、項目１から２のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。

（項目４）

少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、（ｉ）Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ７及びＦｚｄ９；（ｉｉ）Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２及びＦｚｄ７；（ｉｉｉ）Ｆｚｄ５及びＦｚｄ８；（ｉｖ）Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ７及びＦｚｄ８；（ｖ）Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ４、Ｆｚｄ５及びＦｚｄ８；（ｖｉ）Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ７及びＦｚｄ８；（ｖｉｉ）Ｆｚｄ４及びＦｚｄ９；（ｖｉｉｉ）Ｆｚｄ９及びＦｚｄ１０；（ｉｘ）Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ８及びＦｚｄ１０；（ｘ）Ｆｚｄ４、Ｆｚｄ５及びＦｚｄ８；又は（ｘｉ）Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ７及びＦｚｄ８に結合する、項目１から３のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。

（項目５）

複数のＦｚｄ結合領域が、

（ｉ）１又は複数のＦｚｄ受容体の第１の組に結合する第１のＦｚｄ結合領域と、

（ｉｉ）１又は複数のＦｚｄ受容体の異なる第２の組に結合する第２のＦｚｄ結合領域とを含む、項目１から４のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。

（項目６）

（ｉ）前記第１のＦｚｄ結合領域が、Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ３、Ｆｚｄ４、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ６、Ｆｚｄ７、Ｆｚｄ８、Ｆｚｄ９、及びＦｚｄ１０のうちの１又は複数に結合し、また

（ｉｉ）第２のＦｚｄ結合領域が、Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ３、Ｆｚｄ４、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ６、Ｆｚｄ７、Ｆｚｄ８、Ｆｚｄ９、及びＦｚｄ１０のうちの１又は複数に結合する、項目５記載のＷｎｔ代替分子。

（項目７）

前記第１のＦｚｄ結合領域がＦｚｄ４に結合し、また第２のＦｚｄ結合領域がＦｚｄ９に結合する、項目５記載のＷｎｔ代替分子。

（項目８）

複数のＦｚｄ結合領域が、

（ｉ）１又は複数のＦｚｄ受容体の組内の、１又は複数のエピトープの第１の組に結合する第１のＦｚｄ結合領域と、

（ｉｉ）１又は複数のＦｚｄ受容体の同一の組内の、１又は複数のエピトープの異なる第２の組に結合する第２のＦｚｄ結合領域とを含む、項目１から７のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。

（項目９）

ａ）前記第１のＦｚｄ結合領域が、非古典的Ｗｎｔシグナル伝達を誘発する少なくとも１つのＦｚｄ受容体に結合し、また

ｂ）前記第２のＦｚｄ結合領域が、古典的Ｗｎｔシグナル伝達を誘発する少なくとも１つのＦｚｄ受容体に結合する、項目８記載のＷｎｔ代替分子。

（項目１０）

前記第１のＦｚｄ受容体と前記第２のＦｚｄ受容体とが結合することにより、

ａ．古典的Ｗｎｔシグナル伝達、又は

ｂ．非古典的Ｗｎｔシグナル伝達を結果的にもたらす、項目９記載のＷｎｔ代替分子。

（項目１１）
少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、単一のＦｚｄ受容体に単一特異的に結合する、項目１から１０のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
（項目１２）
前記少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ３、Ｆｚｄ４、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ６、Ｆｚｄ７、Ｆｚｄ８、Ｆｚｄ９、又はＦｚｄ１０に単一特異的に結合する、項目１１記載のＷｎｔ代替分子。
（項目１３）
少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、（ｉ）Ｆｚｄ受容体の高システインドメイン（ＣＲＤ）を含まない、又は（ｉｉ）ＦＺＤ受容体のＣＲＤ全体未満を含む、又は（ｉｉｉ）Ｆｚｄ受容体のＣＲＤと重複する、Ｆｚｄ受容体の領域に結合する、項目１から１２のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
（項目１４）
前記少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、前記Ｆｚｄ受容体のヒンジ領域に結合する、項目１３記載のＷｎｔ代替分子。
（項目１５）
前記ヒンジ領域が、配列番号９８～１０７に記載の配列のいずれかに対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目１４記載のＷｎｔ代替分子。
（項目１６）
前記少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、前記Ｆｚｄ受容体のＣＲＤの上流のＮ末端領域に結合する、項目１３記載のＷｎｔ代替分子。
（項目１７）
前記Ｎ末端領域が、配列番号１０８に対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目１６記載のＷｎｔ代替分子。
（項目１８）
Ｆｚｄ結合領域の少なくとも１つが、抗体の１又は複数の抗原結合性フラグメントを含む、項目１から１７のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
（項目１９）
前記１又は複数の抗原結合性フラグメントは、ＩｇＧ、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ及びＶＨＨ又はｓｄＡｂからなる群から選択される、項目１８記載のＷｎｔ代替分子。
（項目２０）
前記１又は複数の抗原結合性フラグメントは、ヒト化される、項目１８から１９のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
（項目２１）
少なくとも１つのＦｚｄ結合領域が、表１Ａ、表１Ｂ、又は配列番号１～７３に記載の配列のいずれか又はその抗原結合性フラグメントに対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目１から２０のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
（項目２２）
１又は複数のＬＲＰ５／６結合領域が、抗体の１又は複数の抗原結合性フラグメントを含む、項目１から２１のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
（項目２３）
前記１又は複数の抗原結合性フラグメントは、ＩｇＧ、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、Ｆａｂ及びＶＨＨ又はｓｄＡｂからなる群から選択される、項目２２記載のＷｎｔ代替分子。
（項目２４）
前記１又は複数の抗原結合性フラグメントは、ヒト化される、項目２２から２３のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
（項目２５）
少なくとも１又は複数のＬＲＰ５／６結合領域が、表２Ａ、表２Ｂ、又は配列番号７４～９７に記載の配列のいずれか又はその抗原結合性フラグメントに対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目１から２４のいずれか一項に記載のＷｎｔ

代替分子。
（項目２６）
１又は複数のＬＲＰ５／６結合領域を含む、項目１から２５のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
（項目２７）
Ｆｚｄ結合領域及びＬＲＰ５／６結合領域は、Fzd_n：$LRP5/6_n$（F_n：L_n）の比で存在するものであって、ここでＦ及びＬは、１及び９を含めた１から９の間の整数であり、またｎは、１及び４を含めた１から４の間の整数である、項目１から２６のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
（項目２８）
Ｆｚｄ結合領域及びＬＲＰ５／６結合領域は、１：１、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、２：１、２：３、２：５、２：７、７：２、５：２、３：２、３：４、３：５、３：７、３：８、８：３、７：３、５：３、４：３、４：５、４：７、４：９、９：４、７：４、５：４、６：７、７：６、１：２、１：３、１：４、１：５、１：６、２：１（２つのＦｚｄバインダーと１つのＬＲＰバインダーとを伴う）、１：２（１つのＦｚｄバインダーと２つのＬＲＰバインダーとを伴う）、２：１：１（２つの異なるＬＲＰバインダーを伴う）、１：１：２（２つの異なるＦｚｄバインダーを伴う）、１：１：１（２つの異なるＦｚｄバインダーと１つのＬＲＰバインダーとを伴うか又は１つのＦｚｄバインダーと２つの異なるＬＲＰバインダーとを伴う）及び１：１：１：１（全ての異なるＦｚｄバインダーとＬＲＰバインダー）からなる群から選択される、$Fzd:LRP5/6$の比で存在する、項目１から２７のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
（項目２９）
Ｆｚｄ結合領域のＬＲＰ５／６結合領域に対する比（$Fzd:LRP5/6$）は、
ａ）２つのＦｚｄ結合領域と２つのＬＲＰ５／６結合領域；
ｂ）２つのＦｚｄ結合領域と１つのＬＲＰ５／６結合領域；及び
ｃ）１つのＦｚｄ結合領域と２つのＬＲＰ５／６結合領域、を含む、項目２８記載のＷｎｔ代替分子。
（項目３０）
Ｆｚｄ結合領域のＬＲＰ５／６結合領域に対する比（$Fzd:LRP5/6$）は、
ａ）第１のＦｚｄ結合領域、第２のＦｚｄ結合領域、及び１つのＬＲＰ５／６結合領域、又は
ｂ）第１のＦｚｄ結合領域、第２のＦｚｄ結合領域、第１のＬＲＰ５／６結合領域、及び第２のＬＲＰ５／６結合領域、を含むものであって、
前記第１のＦｚｄ結合領域及び前記第２のＦｚｄ結合領域が、同一もしくは異なるＦｚｄ受容体に結合するか、又は異なる領域／エピトープにおける同一のＦｚｄ受容体に結合し、また前記第１のＬＲＰ５／６結合領域及び前記第２のＬＲＰ５／６結合領域が、異なるエピトープに、又は同一もしくは異なるＬＲＰタンパク質に結合する、項目２８記載のＷｎｔ代替分子。
（項目３１）
２以上のＬＲＰ結合領域が、
（ｉ）１又は複数のＬＲＰ受容体の第１の組に結合する第１のＬＲＰ結合領域と、
（ｉｉ）１又は複数のＬＲＰ受容体の異なる第２の組に結合する第２のＬＲＰ結合領域とを含む、項目１から３０のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
（項目３２）
ヘテロ－Ｉｇ、ダイアボディ（ＤＡＲＴ）、タンデムダイアボディ（ＤＡＲＴ）、ダイアボディ－Ｆｃ、タンデム型Ｆａｂ（Ｆａｂｓ－ｉｎ－ｔａｎｄｅｍ）、タンデム型Ｆａｂ　ＩｇＧ（Ｆａｂｓ－ｉｎ－ｔａｎｄｅｍ　ＩｇＧ）（ＦＩＴ－Ｉｇ）、Ｆｖ－ＩｇＧ、及びタンデムｓｃＦｖからなる群から選択された構造形態を含む、項目１から３１のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。
（項目３３）

（ｉ）第１のＦｚｄ結合領域を形成する、第１の軽鎖及び第１の重鎖と、（ｉｉ）第２のＦｚｄ結合領域を形成する、第２の軽鎖及び第２の重鎖とを含み、前記第１のＦｚｄ結合領域及び前記第２のＦｚｄ結合領域が、１又は複数のＦｚｄ受容体エピトープの同一の組又は異なる組に結合する、項目１から３２のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。

（項目３４）

前記第１の軽鎖のＮ末端か、前記第１の軽鎖のＣ末端か、前記第１の重鎖のＮ末端か、又は前記第１の重鎖のＣ末端かに融合する第１のＬＲＰ５／６結合領域を含む、項目３３記載のＷｎｔ代替分子。

（項目３５）

前記第２の軽鎖のＮ末端か、前記第２の軽鎖のＣ末端か、前記第２の重鎖のＮ末端か、又は前記第２の重鎖のＣ末端かに融合する第２のＬＲＰ５／６結合領域を含む、項目３３から３４のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。

（項目３６）

前記第１の重鎖及び前記第２の重鎖が、互いに結合している、項目３３から３５のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。

（項目３７）

前記第１の重鎖が、第１のＣＨ３ドメインを含み、前記第２の重鎖が、第２のＣＨ３ドメインを含み、また前記第１のＣＨ３ドメイン及び前記第２のＣＨ３ドメインが、互いに結合／相互作用している、項目３６記載のＷｎｔ代替分子。

（項目３８）

前記第１のＣＨ３ドメイン及び前記第２のＣＨ３ドメインが、ｋｎｏｂｓ－ｉｎｔｏ－ｈｏｌｅｓ変異を介して互いに結合している、項目３７記載のＷｎｔ代替分子。

（項目３９）

（ｉ）前記第１の重鎖及び／又は前記第２の重鎖が、配列番号１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、及び１２２に記載の配列のうちのいずれかに対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含み、また（ｉｉ）前記第１の軽鎖及び／又は前記第２の軽鎖が、配列番号１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、及び１２１に記載の配列のうちのいずれかに対して少なくとも９０％の同一性を有するアミノ酸配列を含む、項目３３から３８のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。

（項目４０）

表５又は表６Ａに記載の１又は複数の配列を含む、項目１記載のＷｎｔ代替分子。

（項目４１）

表６Ｂに記載するような構造を有する、項目４１記載のＷｎｔ代替分子。

（項目４２）

細胞において、随意に哺乳動物細胞において、Ｗｎｔシグナル伝達経路を調節する、項目１から４１のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。

（項目４３）

細胞において、Ｗｎｔシグナル伝達経路を介したシグナル伝達を増加させる、項目４２記載のＷｎｔ代替分子。

（項目４４）

前記Ｗｎｔシグナル伝達経路は、古典的Ｗｎｔシグナル伝達経路である、項目４２から４３のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。

（項目４５）

前記Ｗｎｔシグナル伝達経路は、非古典的Ｗｎｔシグナル伝達経路である、項目４２から４３のいずれか一項に記載のＷｎｔ代替分子。

（項目４６）

薬理学的に許容可能な賦形剤、希釈剤、又は担体と、項目１から４５のいずれかに記載の前記Ｗｎｔ代替分子とを含む、医薬組成物。

（項目４７）

細胞においてＷｎｔシグナル伝達経路を作動させる（ａｇｏｎｉｚｉｎｇ）方法であっ

て、当該細胞を、項目１から４５のいずれかに記載の前記Ｗｎｔ代替分子と又は項目４５の前記医薬組成物と接触させることを含み、前記Ｗｎｔ代替分子が、Ｗｎｔシグナル伝達経路のアゴニストである、方法。

（項目４８）

疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、項目１から４５のいずれかに記載の前記Ｗｎｔ代替分子の又は項目４４記載の医薬組成物の有効量を前記対象に投与することを含み、前記Ｗｎｔ代替分子が、Ｗｎｔシグナル伝達経路のアゴニストである、方法。

（項目４９）

前記疾患又は障害が、Ｗｎｔシグナル伝達の低下もしくは障害と関連しており、及び／又は前記対象にとって、Ｗｎｔシグナル伝達の増加が有益となることとなる、項目４８記載の方法。

（項目５０）

前記疾患又は障害は、骨折、疲労骨折、脊椎圧迫骨折、骨粗しょう症、骨粗しょう症性骨折、骨折癒合不良（ｎｏｎ－ｕｎｉｏｎ　ｆｒａｃｔｕｒｅ）、遷延治癒骨折（ｄｅｌａｙｅｄ　ｕｎｉｏｎ　ｆｒａｃｔｕｒｅ）、脊椎融合症（ｓｐｉｎａｌ　ｆｕｓｉｏｎ）、脊椎外科手術のための術前最適化、骨壊死、移植片又は矯正器具の骨結合、骨形成不全症、骨移植、腱修復、腱と骨の統合、歯の成長及び再生、顎顔面外科手術、歯科インプラント、歯周病、顎顔面の再建、顎、股関節又は大腿骨頭の骨壊死、虚血壊死、脱毛症、聴覚障害、前庭機能不全、黄斑変性、加齢性黄斑変性（ＡＭＤ）、硝子体網膜症、網膜症、糖尿病性網膜症、網膜変性の疾患、フックスジストロフィー、角膜疾患、脳卒中、外傷性脳障害、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋ジストロフィー、筋肉減少症又は悪液質が原因の筋萎縮症、血液脳関門（ＢＢＢ）に影響を及ぼす疾患、脊髄損傷、脊髄疾患、口腔粘膜炎、短腸症候群、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、メタボリックシンドローム、糖尿病、脂質代謝異常、膵炎、膵外分泌不全、創傷治癒、糖尿病性足部潰瘍、褥瘡、静脈性下腿潰瘍、表皮水疱症、皮膚形成不全、心筋梗塞、冠動脈疾患、心不全、造血細胞障害、免疫不全症、移植片対宿主病、急性腎損傷、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、特発性肺線維症、あらゆる原因の急性肝不全、薬物誘発性の急性肝不全、アルコール性肝疾患、あらゆる原因の慢性肝不全、肝硬変、あらゆる原因の肝線維症、門脈圧亢進症、あらゆる原因の慢性肝不全、非アルコール性脂肪性肝炎（ｎｏｎａｌｃｏｈｏｌｉｃ　ｓｔｅａｔｏｈｅｐａｔｉｔｉｓ）（ＮＡＳＨ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）（脂肪肝）、アルコール性肝炎、Ｃ型肝炎ウイルス誘発性の肝疾患（ＨＣＶ）、Ｂ型肝炎ウイルス誘発性の肝疾患（ＨＢＶ）、他のウイルス性肝炎（例えば、Ａ型肝炎ウイルス誘発性の肝疾患（ＨＡＶ）及びＤ型肝炎ウイルス誘発性の肝疾患（ＨＤＶ））、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、肝臓の（ｌｉｖｅｒｙ）外科手術、肝損傷、肝移植、肝臓の外科手術及び移植における「過小グラフト（ｓｍａｌｌ　ｆｏｒ　ｓｉｚｅ）」症候群、先天性の肝疾患及び肝障害、その他の、遺伝性疾患、変性、加齢、薬物及び損傷によりもたらされる、肝疾患ならびに肝障害からなる群から選択される、項目４８から４９のいずれか一項に記載の方法。

（項目５１）

前記疾患又は障害は、骨の疾患又は障害である、項目４８から４９のいずれか一項に記載の方法。

（項目５２）

前記Ｗｎｔ代替分子が、（ｉ）Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２及びＦｚｄ７に；又は（ｉｉ）Ｆｚｄ１、Ｆｚｄ２、Ｆｚｄ５、Ｆｚｄ７及びＦｚｄ８に結合する、項目５１記載の方法。