(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7037363号
(P7037363)

(45)発行日　令和4年3月16日(2022.3.16)

(24)登録日　令和4年3月8日(2022.3.8)

(51)国際特許分類			FI		
C12N	*15/62*	*(2006.01)*	C12N	15/62	ZZNA
C07K	*14/71*	*(2006.01)*	C07K	14/71	
C07K	*19/00*	*(2006.01)*	C07K	19/00	
C12N	*15/12*	*(2006.01)*	C12N	15/12	
A61P	*3/00*	*(2006.01)*	A61P	3/00	

請求項の数　12　（全396頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-552491(P2017-552491)
(86)(22)出願日　平成28年4月6日(2016.4.6)
(65)公表番号　特表2018-513147(P2018-513147A)
(43)公表日　平成30年5月24日(2018.5.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/000033
(87)国際公開番号　WO2016/164089
(87)国際公開日　平成28年10月13日(2016.10.13)
審査請求日　平成31年4月5日(2019.4.5)
(31)優先権主張番号　62/143,579
(32)優先日　平成27年4月6日(2015.4.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　509125475
アクセルロン ファーマ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， シドニー ストリート １２８
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(72)発明者　クマール， ラビンドラ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１７２０， アクトン， アーリントン ストリート ４２１
(72)発明者　グリンバーグ， アシャ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＴＧＦベータスーパーファミリーＩ型およびＩＩ型受容体ヘテロ多量体およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ＡＬＫ３およびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む組換えヘテロ二量体であって、

前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、

ａ）配列番号２２のアミノ酸２４～６１のアミノ酸のうちいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０および６１）で始まり、かつ

ｂ）配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のアミノ酸のうちいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１および１５２）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるＡＬＫ３アミノ酸配列を含み、

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、

ａ）配列番号１のアミノ酸２０～２９のアミノ酸のうちいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８または２９）で始まり、かつ

ｂ）配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のアミノ酸のうちいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、

１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４）で終わるポリペプチドに、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるＡｃｔＲＩＩＢアミノ酸配列を含み、ここで、前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、前記ＡＬＫ３アミノ酸配列と免疫グロブリンＦｃドメインとを含む融合タンパク質であり、前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、前記ＡｃｔＲＩＩＢアミノ酸配列と免疫グロブリンＦｃドメインとを含む融合タンパク質であり、前記ヘテロ二量体がＢＭＰ２および／またはＢＭＰ４に結合する、ヘテロ二量体。

【請求項２】

前記免疫グロブリンＦｃドメインが、ヘテロ二量体形成を促進するおよび／またはホモ二量体形成を阻害する１つまたは複数のアミノ酸変異を含む、請求項１に記載のヘテロ二量体。

【請求項３】

前記ＡＬＫ３ポリペプチドおよび／またはＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドがグリコシル化アミノ酸、ペグ化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチン化アミノ酸、および脂質部分にコンジュゲートされたアミノ酸からなる群から選択される１つまたは複数の修飾されたアミノ酸残基を含む、請求項１から２のいずれか一項に記載のヘテロ二量体。

【請求項４】

前記ヘテロ二量体が、次の特徴：

ｉ）少なくとも10^{-7}ＭのＫ$_D$でＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合すること；ならびに

ｉｉ）細胞におけるＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体媒介性シグナル伝達を阻害すること

のうち１つまたは複数を有している、請求項１から３のいずれか一項に記載のヘテロ二量体。

【請求項５】

アクチビンＡ、アクチビンＢ、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、およびＧＤＦ１１のうち１つまたは複数に結合する、請求項１から４のいずれか一項に記載のヘテロ二量体。

【請求項６】

細胞ベースのアッセイにおいて１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドの活性を阻害する、請求項１から５のいずれか一項に記載のヘテロ二量体。

【請求項７】

前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドが、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ＢＭＰ２、ＢＭＰ４、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８およびＧＤＦ１１から選択される、請求項６に記載のヘテロ二量体。

【請求項８】

請求項１から７のいずれか一項に記載のヘテロ二量体、および薬学的に許容されるキャリアを含む医薬調製物。

【請求項９】

前記ＡＬＫ３アミノ酸配列が、

ａ）配列番号２２のアミノ酸６１～１３０、

ｂ）配列番号２２のアミノ酸２４～１５２、または

ｃ）配列番号２２または２３

に、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１から７のいずれか一項に記載のヘテロ二量体。

【請求項１０】

前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のいずれか１つに、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１から７のいずれか一項に記載のヘテロ二量体。

【請求項１１】

前記ＡｃｔＲＩＩＢアミノ酸配列が、配列番号１、２、３、４、５、および６のいずれか１つに、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１から７および９のいずれか一項に記載のヘテロ二量体。

【請求項１２】

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、および４５４のいずれか１つに、少なくとも９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１から７および９のいずれか一項に記載のヘテロ二量体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願への相互参照

この出願は、２０１５年４月６日に出願された米国仮出願第６２／１４３，５７９号への優先権の利益を主張する。上記出願の開示は、その全体が参考として本明細書に援用される。

【背景技術】

【０００２】

トランスフォーミング増殖因子－ベータ（ＴＧＦベータ）スーパーファミリーは、共通の配列エレメントおよび構造モチーフを共有する種々の増殖因子を含有する。これらのタンパク質は、脊椎動物および無脊椎動物の両方における多種多様な細胞型において生物学的効果を発揮することが公知である。このスーパーファミリーのメンバーは、胚発生の際にパターン形成および組織特異化において重要な機能を果たし、脂肪生成、筋形成、軟骨形成、心臓発生、造血発生、神経発生および上皮細胞分化を含む種々の分化過程に影響を与えることができる。ファミリーは、２つの一般的な系統発生的クレードに分けられる：ＴＧＦ－ベータ、アクチビンおよびｎｏｄａｌを含む、スーパーファミリーのより最近になって進化したメンバー、ならびにいくつかのＢＭＰおよびＧＤＦを含む、スーパーファミリーのより遠縁のタンパク質のクレード。Ｈｉｎｃｋ（２０１２年）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ５８６巻：１８６０～１８７０頁。ＴＧＦ－ベータファミリーメンバーは、多様な、多くの場合、補完的な生物学的効果を有する。ＴＧＦ－ベータファミリーのメンバーの活性を操作することにより、生物に有意な生理的変化を引き起こすことが可能になる場合が多い。例えば、ピエモンテ（Ｐｉｅｄｍｏｎｔｅｓｅ）およびベルジアン・ブルー（Ｂｅｌｇｉａｎ Ｂｌｕｅ）ウシ品種は、著しい筋量増加を引き起こす、ＧＤＦ８（ミオスタチンとも呼ばれる）遺伝子における機能喪失型変異を保有する。Ｇｒｏｂｅｔら（１９９７年）Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．、１７巻（１号）：７１～４頁。さらに、ヒトにおいて、ＧＤＦ８の不活性対立遺伝子は、筋量増加と、報告によれば、例外的な強度に関連する。Ｓｃｈｕｅｌｋｅら（２００４年）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ、３５０巻：２６８２～８頁。

【０００３】

筋肉、骨、脂肪、赤血球細胞および他の組織の変化は、ＴＧＦ－ベータファミリーのリガンドによって媒介されるシグナル伝達（例えば、ＳＭＡＤ１、２、３、５および／または８）を増強または阻害することにより達成することができる。したがって、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーの様々なリガンドの活性を調節する薬剤が必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００４】
【文献】Ｈｉｎｃｋ、ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔｅｒｓ（２０１２年）５８６巻：１８６０～１８７０頁
Ｇｒｏｂｅｔら、Ｎａｔ　Ｇｅｎｅｔ．（１９９７年）１７巻（１号）：７１～４頁
Ｓｃｈｕｅｌｋｅら、Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ（２００４年）３５０巻：２６８２～８頁
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
部分的に、本開示は、そのフラグメントおよび改変体を含む、少なくとも１種のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型セリン／スレオニンキナーゼ受容体ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７ポリペプチド）、およびそのフラグメントおよび改変体を含む、少なくとも１種のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型セリン／スレオニンキナーゼ受容体ポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩ）を含むヘテロ多量体の複合体を提供する。他の態様では、本開示は、それらのフラグメントおよび改変体を含む、少なくとも２種の異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型セリン／スレオニンキナーゼ受容体ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７ポリペプチド）を含むヘテロ多量体の複合体を提供する。さらに他の態様では、本開示は、それらのフラグメントおよび改変体を含む、少なくとも２種の異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型セリン／スレオニンキナーゼ受容体ポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩ）を含むヘテロ多量体の複合体を提供する。任意選択で、本明細書で開示されるヘテロ多量体の複合体（例えば、ＡｃｔＲＩＩＢ：ＡＬＫ４ヘテロ二量体）は、その対応するホモ多量体の複合体（例えば、ＡｃｔＲＩＩＢホモ二量体およびＡＬＫ４ホモ二量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。新規のリガンド結合性状を含む新規の特性は、本明細書の実施例に示す通り、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーのＩ型およびＩＩ型受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体のポリペプチド複合体によって呈示される。
【０００６】
ヘテロ多量体構造は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体およびより高次の複合体を含む。例えば、図１、図２、図１５、図１６、図１７、図１８、図１９を参照されたい。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。好ましくは、本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型およびＩＩ型受容体ポリペプチドは、受容体のリガンド結合性ドメイン、例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型受容体の細胞外ドメインを含む。したがって、ある特定の態様では、本明細書で記載されるタンパク質複合体は、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩならびにそれらの切断型および改変体から選択されるＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体の細胞外ドメイン、ならびにＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７ならびにそれらの切断型および改変体から選択されるＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体の細胞外ドメインを含む。好ましくは、本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型およびＩＩ型ポリペプチド、ならびにこれらを含むタンパク質複合体は、可溶性である。ある特定の態様では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテ

ミン（ａｒｔｅｍｉｎ）、パーセフィン、ミュラー管阻害物質（ＭＩＳ）およびレフティー）に結合する。任意選択で、本開示のタンパク質複合体は、１０－８、１０－９、１０－１０、１０－１１または１０－１２を超えるまたはこれに等しいＫＤで、これらのリガンドのうち１つまたは複数に結合する。一般に、本開示のヘテロ多量体は、少なくとも１種のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドの１つまたは複数の活性に拮抗（阻害）し、このような活性変更は、例えば、本明細書で記載される細胞ベースのアッセイを含む、当技術分野で公知の様々なアッセイを使用して測定することができる。好ましくは、本開示のヘテロ多量体は、哺乳動物（例えば、マウスまたはヒト）における少なくとも４、６、１２、２４、３６、４８または７２時間の血清半減期を呈示する。任意選択で、本開示のヘテロ多量体は、哺乳動物（例えば、マウスまたはヒト）における少なくとも６、８、１０、１２、１４、２０、２５または３０日間の血清半減期を呈示することができる。

【０００７】

ある特定の態様では、本明細書で記載されるヘテロ多量体は、第２のポリペプチドと共有結合または非共有結合により会合した第１のポリペプチドを含み、第１のポリペプチドは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第１のメンバーのアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチドは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第２のメンバーのアミノ酸配列を含む。他の態様では、本明細書で記載されるヘテロ多量体は、第２のポリペプチドと共有結合または非共有結合により会合した第１のポリペプチドを含み、第１のポリペプチドは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第１のメンバーのアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチドは、異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第２のメンバーのアミノ酸配列を含む。さらに他の態様では、本明細書で記載されるヘテロ多量体は、第２のポリペプチドと共有結合または非共有結合により会合した第１のポリペプチドを含み、第１のポリペプチドは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第１のメンバーのアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチドは、異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第２のメンバーのアミノ酸配列を含む。任意選択で、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第１のメンバーに直接的に接続されている、またはリンカーなどの介在配列が、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第１のメンバーのアミノ酸配列の間に配置されていてよい。同様に、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバーに直接的に接続されていてよい、またはリンカーなどの介在配列が、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第２のメンバーのアミノ酸配列の間に配置されていてよい。リンカーの例として、配列ＴＧＧＧ（配列番号６２）、ＴＧＧＧＧ（配列番号６０）、ＳＧＧＧＧ（配列番号６１）、ＧＧＧＧ（配列番号５９）およびＧＧＧ（配列番号５８）が挙げられるがこれらに限定されない。

【０００８】

本明細書で記載される相互作用ペアは、二量体化を促進するか、またはより高次の多量体を形成するように設計される。一部の実施形態では、相互作用ペアは、相互作用して複合体、特に、ヘテロ二量体の複合体を形成する任意の２つのポリペプチド配列の場合もあるが、実効性のある実施形態は、ホモ二量体配列を形成する相互作用ペアを用いることもできる。相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、非対称ペアとなることができ、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する。したがって、非対称相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、会合して、ヘテロ二量体の複合体を形成することができる。代替的に、相互作用ペアは、ガイドされなくてよく、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよく、よって、同じまたは異なるアミノ酸配列を有することができることを意味す

る。したがって、ガイドされない相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、会合して、ホモ二量体の複合体またはヘテロ二量体の複合体を形成することができる。任意選択で、相互作用的作用ペア（例えば、非対称ペアまたはガイドされない相互作用ペア）の第１のメンバーは、相互作用ペアの第２のメンバーと共有結合により会合する。任意選択で、相互作用的作用ペア（例えば、非対称ペアまたはガイドされない相互作用ペア）の第１のメンバーは、相互作用ペアの第２のメンバーと非共有結合により会合する。任意選択で、相互作用ペア（例えば、非対称またはガイドされない相互作用ペア）の第１のメンバーは、共有結合および非共有結合機構の両方を介して、相互作用ペアの第２のメンバーと会合する。

【０００９】

一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドは、免疫グロブリンのＦｃドメインを含む融合タンパク質である。同様に、一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドは、免疫グロブリンのＦｃドメインを含む融合タンパク質である。伝統的なＦｃ融合タンパク質および抗体は、ガイドされない相互作用ペアの例である一方で、種々の操作されたＦｃドメインが、非対称相互作用ペアとして設計された［Ｓｐｉｅｓｓ ｅｔ ａｌ （２０１５） Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ６７（２Ａ）： ９５－１０６］。したがって、本明細書で記載される相互作用ペアの第１のメンバーおよび／または第２のメンバーは、例えば、免疫グロブリンのＦｃ部分を含む、免疫グロブリンの定常ドメインを含み得る。例えば、相互作用ペアの第１のメンバーは、ＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４）、ＩｇＡ（ＩｇＡ１またはＩｇＡ２）、ＩｇＥまたはＩｇＭ免疫グロブリンのＦｃドメインに由来するアミノ酸配列を含み得る。例えば、相互作用ペアの第１のメンバーは、配列番号２００～２１４のうちのいずれか一配列に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、相互作用ペアの第２のメンバーは、ＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４）、ＩｇＡ（ＩｇＡ１またはＩｇＡ２）、ＩｇＥまたはＩｇＭのＦｃドメインに由来するアミノ酸配列を含み得る。このような免疫グロブリンドメインは、ヘテロ二量体形成を促進する１つまたは複数のアミノ酸修飾（例えば、欠失、付加および／または置換）を含み得る。例えば、相互作用ペアの第２のメンバーは、配列番号２００～２１４のうちのいずれか一配列に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。一部の実施形態では、相互作用ペアの第１のメンバーおよび第２のメンバーは、同じ免疫グロブリンクラスおよびサブタイプに由来するＦｃドメインを含む。他の実施形態では、相互作用ペアの第１のメンバーおよび第２のメンバーは、異なる免疫グロブリンクラスまたはサブタイプに由来するＦｃドメインを含む。同様に、相互作用ペア（例えば、非対称ペアまたはガイドされない相互作用ペア）の第１のメンバーおよび／または第２のメンバーは、例えば、免疫グロブリンの修飾されたＦｃ部分を含む、免疫グロブリンの修飾された定常ドメインを含む。例えば、本開示のタンパク質複合体は、群：配列番号２００～２１４から選択されるアミノ酸配列に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリンの第１の修飾されたＦｃ部分と、群：配列番号２００～２１４から選択されるアミノ酸配列に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリンの第１の修飾されたＦｃ部分のアミノ酸配列と同じであっても異なっていてもよい免疫グロブリンの第２の修飾されたＦｃ部分とを含み得る。このような免疫グロブリンドメインは、ヘテロ二量体形成を促進する１つまたは複数のアミノ酸修飾（例えば、欠失、付加および／または置換）を含み得る。

【００１０】

一部の実施形態では、本開示は、Ｉ型およびＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、ＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＡ受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。一部の実施形態では、本開示は、少なくとも２種の異なるＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、ＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドの少なくとも１種が、ＡｃｔＲＩＩＡ受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。例えば、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドは、本明細書で開示されるＡｃｔＲＩＩＡ配列（例えば、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２）に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドは、ａ）配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、ｂ）配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つ（例えば、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４または１３５）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、本開示のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドは、ＡｃｔＲＩＩＡに対して異種である１つまたは複数の部分（ドメイン）をさらに含む融合タンパク質の場合もある。例えば、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドは、多量体化ドメインを含む異種ポリペプチドに融合することができ、任意選択で、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドおよび異種ポリペプチドの間にリンカードメインを配置することができる。一部の実施形態では、本明細書で記載される多量体化ドメインは、相互作用ペアの１つの構成要素を含む。ある特定の態様では、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１つのＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドをさらに含む。例えば、ＡｃｔＲＩＩＡヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ１ポリペプチドをさらに含み得る。任意選択で、ＡＬＫ１ポリペプチドは、本実施形態および他の実施形態では、ａ）配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３および３４）から始まり、ｂ）配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７および１１８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＡヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５および４６６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ２ポリペプチドをさらに含み得る。任意選択で、ＡＬＫ２ポリペプチドは、本実施形態および他の実施形態では、ａ）配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４および３５）から始まり、ｂ）配列番号１８のア

ミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２および１２３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＡヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７および４６８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ３ポリペプチドをさらに含み得る。任意選択で、本実施形態および他の実施形態では、ＡＬＫ３ポリペプチドは、ａ）配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０および６１）から始まり、ｂ）配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１および１５２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＡヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９および４７０から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ４ポリペプチドをさらに含み得る。任意選択で、本実施形態および他の実施形態では、ＡＬＫ４ポリペプチドは、ａ）配列番号２６または８３のアミノ酸２３～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４）から始まり、ｂ）配列番号２６または８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５および１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＡヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１および４７２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ５ポリペプチドをさらに含み得る。任意選択で、本実施形態および他の実施形態では、ＡＬＫ５ポリペプチドは、ａ）配列番号３０または８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５および３６）から始まり、ｂ）配列番号３０または８７のアミノ酸１０６～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５および１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、または

これからなることができる。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＡヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３および４７４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ６ポリペプチドをさらに含み得る。任意選択で、本実施形態および他の実施形態では、ＡＬＫ６ポリペプチドは、ａ）配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１および３２）から始まり、ｂ）配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５および１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、本実施形態および他の実施形態では、ＡＬＫ６ポリペプチドは、ａ）配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１および６２）から始まり、ｂ）配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５および１５６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＡヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５および４７６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ７ポリペプチドをさらに含み得る。任意選択で、本実施形態および他の実施形態では、ＡＬＫ７ポリペプチドは、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つ（例えば、配列番号３８のアミノ酸９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２または１１３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。ある特定の態様では、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１種の異なるＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドをさらに含む。例えば、ＡｃｔＲＩＩＡヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドをさ

らに含み得る。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＡヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５および４５６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＢＭＰＲＩＩポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＡヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７および４５８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＭＩＳＲＩＩポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＡヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１および４６２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドをさらに含み得る。

【００１１】

一部の実施形態では、本開示は、Ｉ型およびＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、ＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＢ受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。一部の実施形態では、本開示は、少なくとも２種の異なるＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、ＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドのうち少なくとも１種が、ＡｃｔＲＩＩＢ受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。例えば、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、本明細書で開示されるＡｃｔＲＩＩＢ配列（例えば、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４）に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、ａ）配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８または２９）から始まり、ｂ）配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、本開示のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、ＡｃｔＲＩＩＢに対して異種である１つまたは複数の部分（ドメイン）をさらに含む融合タンパク質の場合もある。例えば、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、多量体化ドメインを含む異種ポリペプチドに融合することができ、任意選択で、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドおよび異種ポリペプチドの間にリンカードメインを配置することができる。一部の実施形態では、本明細書で記載される多量体化ドメインは、相互作用ペアの１つの構成要素を含む。好ましくは、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１個のＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドをさらに含む。例えば、ＡｃｔＲＩＩＢヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一で

あるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ１ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＢヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１８、１９１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ２ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＢヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ３ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＢヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ４ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＢヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ５ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＢヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ６ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＢヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ７ポリペプチドをさらに含み得る。ある特定の態様では、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１個の異なるＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドをさらに含む。例えば、ＡｃｔＲＩＩＡヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、および４５４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドをさらに含み得る。例えば、ＡｃｔＲＩＩＢヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＢヘテロマーの複合体は、例えば、例えば、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、および４５６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配

列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＢＭＰＲＩＩポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＢヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７および４５８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＭＩＳＲＩＩポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＢヘテロマーの複合体は、例えば、例えば、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドをさらに含み得る。

【００１２】

一部の実施形態では、本開示は、Ｉ型およびＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、ＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドが、ＴＧＦＢＲＩＩ受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。一部の実施形態では、本開示は、少なくとも２種の異なるＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、ＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドのうち少なくとも１種が、ＴＧＦＢＲＩＩ受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。例えば、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドは、本明細書で開示されるＴＧＦＢＲＩＩ配列（例えば、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１および４６２）に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドは、ａ）配列番号４２のアミノ酸２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０または５１のうちのいずれか１つから始まり、ｂ）配列番号４２のアミノ酸１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５または１６６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドは、ａ）配列番号６７のアミノ酸２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３または４４のうちのいずれか１つから始まり、ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０または１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、本開示のＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドは、ＴＧＦＢＲＩＩに対して異種である１つまたは複数の部分（ドメイン）をさらに含む融合タンパク質の場合もある。例えば、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドは、多量体化ドメインを含む異種ポリペプチドに融合することができ、任意選択で、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドおよび異種ポリペプチドの間にリンカードメインを配置することができる。一部の実施形

態では、本明細書で記載される多量体化ドメインは、相互作用ペアの１つの構成要素を含む。好ましくは、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１個のＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドをさらに含む。例えば、ＴＧＦＢＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ１ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＴＧＦＢＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ２ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＴＧＦＢＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ３ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＴＧＦＢＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ４ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＴＧＦＢＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ５ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＴＧＦＢＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ６ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＴＧＦＢＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ７ポリペプチドをさらに含み得る。任意選択で、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、例えば、本明細書で記載されるＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチド（例えば、配列番号１、２、３、４、５、６、９、１０、１１、４６、４７、５０、５１、７１、７２、７５、７６、７９、８０、１００、１０２、１１８、１２０、１２１、１２３、４０１、４０２、４０９、４１０、４１１および４１２から選択されるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチド）を含む、１つまたは複数の追加的なＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドをさらに含み得る。ある特定の態様では、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１個の異なるＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドをさらに含む。例えば、ＴＧＦＢＲＩＩヘテロマーの複合体は、例え

ば、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１、および４５２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＴＧＦＢＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、例えば、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、および４５４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＴＧＦＢＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７および４５８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＭＩＳＲＩＩポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＴＧＦＢＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、例えば、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、および４５６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＢＭＰＲＩＩポリペプチドをさらに含み得る。

【００１３】

一部の実施形態では、本開示は、Ｉ型およびＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、ＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドが、ＢＭＰＲＩＩ受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。一部の実施形態では、本開示は、少なくとも２種の異なるＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、ＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドのうち少なくとも１種が、ＢＭＰＲＩＩ受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。例えば、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドは、本明細書で開示されるＢＭＰＲＩＩ配列（例えば、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５および４５６）に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドは、ａ）配列番号４６または７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３および３４）から始まり、ｂ）配列番号４６または７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９および１５０）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、本開示のＢＭＰＲＩＩポリペプチドは、ＢＭＰＲＩＩに対して異種である１つまたは複数の部分（ドメイン）をさらに含む融合タンパク質の場合もある。例えば、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドは、多量体化ドメインを含む異種ポリペプチドに融合することができ、任意選択で、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドおよび異種ポリペプチドの間にリンカードメインを配置することができる。一部の実施形態では、本明細書で記載される多量体化ドメインは、相互作用ペアの１つの構成要素を含む。好ましくは、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１個のＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドをさらに含む。例え

ば、ＢＭＰＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ１ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＢＭＰＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、例えば、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ２ポリペプチドをさらに含み得る。

一部の実施形態では、ＢＭＰＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ３ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＢＭＰＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ４ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＢＭＰＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ５ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＢＭＰＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ６ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＢＭＰＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ７ポリペプチドをさらに含み得る。ある特定の態様では、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１種の異なるＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドをさらに含む。例えば、ＢＭＰＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１、および４５２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＢＭＰＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、例えば、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、および４５４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡｃｔＲＩＩＢ

ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＢＭＰＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７および４５８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＭＩＳＲＩＩポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＢＭＰＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、例えば、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドをさらに含み得る。

【００１４】

一部の実施形態では、本開示は、Ｉ型およびＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、ＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドが、ＭＩＳＲＩＩ受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。一部の実施形態では、本開示は、少なくとも２種の異なるＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、ＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドのうち少なくとも１種が、ＭＩＳＲＩＩ受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。一部の実施形態では、本開示は、少なくとも２種の異なるＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、ＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドのうち少なくとも１種が、ＭＩＳＲＩＩ受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。例えば、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドは、本明細書で開示されるＭＩＳＲＩＩ配列（例えば、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７および４５８）に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドは、ａ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３および２４）から始まり、ｂ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８および１４９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、本開示のＭＩＳＲＩＩポリペプチドは、ＭＩＳＲＩＩに対して異種である１つまたは複数の部分（ドメイン）をさらに含む融合タンパク質の場合もある。例えば、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドは、多量体化ドメインを含む異種ポリペプチドに融合することができ、任意選択で、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドおよび異種ポリペプチドの間にリンカードメインを配置することができる。一部の実施形態では、本明細書で記載される多量体化ドメインは、相互作用ペアの１つの構成要素を含む。好ましくは、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１個のＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーポリペプチドをさらに含む。例えば、ＭＩＳＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、

これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ１ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＭＩＳＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ２ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＭＩＳＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ３ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＭＩＳＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ４ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＭＩＳＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ５ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＭＩＳＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ６ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＭＩＳＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ７ポリペプチドをさらに含み得る。ある特定の態様では、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１種の異なるＩＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドをさらに含む。例えば、ＭＩＳＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１、および４５から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＭＩＳＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、例えば、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、および４５４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＭＩＳＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、例えば、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、および４５６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質

的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＢＭＰＲＩＩポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＭＩＳＲＩＩヘテロマーの複合体は、例えば、例えば、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドをさらに含み得る。

【００１５】

一部の実施形態では、本開示は、少なくとも２種の異なるＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、Ｉ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドのうち少なくとも１種が、ＡＬＫ１受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。例えば、ＡＬＫ１ポリペプチドは、本明細書で開示されるＡＬＫ１配列（例えば、１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４）に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＡＬＫ１ポリペプチドは、ａ）配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、および３４）から始まり、ｂ）配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７および１１８）で終わるポリペプチドと少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、本開示のＡＬＫ１ポリペプチドは、ＡＬＫ１に対して異種である１つまたは複数の部分（ドメイン）をさらに含む融合タンパク質の場合もある。例えば、ＡＬＫ１ポリペプチドは、多量体化ドメインを含む異種ポリペプチドに融合することができ、任意選択で、ＡＬＫ１ポリペプチドおよび異種ポリペプチドの間にリンカードメインを配置することができる。一部の実施形態では、本明細書で記載される多量体化ドメインは、相互作用ペアの１つの構成要素を含む。一部の実施形態では、ＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１種の異なるＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーポリペプチドをさらに含む。

例えば、ＡＬＫ１ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ２ポリペプチドをさらに含み得る。

一部の実施形態では、ＡＬＫ１ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ３ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ１ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ４ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ１ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４

、４７１、および４７２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ５ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ１ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ６ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ１ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ７ポリペプチドをさらに含み得る。

【００１６】

一部の実施形態では、本開示は、少なくとも２種の異なるＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、Ｉ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドのうち少なくとも１種が、ＡＬＫ２受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。例えば、ＡＬＫ２ポリペプチドは、本明細書で開示されるＡＬＫ２配列（例えば、１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５，および４６６）に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＡＬＫ２ポリペプチドは、ａ）配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４および３５）から始まり、ｂ）配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２および１２３）で終わるポリペプチドと少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、本開示のＡＬＫ２ポリペプチドは、ＡＬＫ２に対して異種である１つまたは複数の部分（ドメイン）をさらに含む融合タンパク質の場合もある。例えば、ＡＬＫ２ポリペプチドは、多量体化ドメインを含む異種ポリペプチドに融合することができ、任意選択で、ＡＬＫ２ポリペプチドおよび異種ポリペプチドの間にリンカードメインを配置することができる。一部の実施形態では、本明細書で記載される多量体化ドメインは、相互作用ペアの１つの構成要素を含む。一部の実施形態では、ＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１種の異なるＩ型ＴＧＦベータスーパーファミリーポリペプチドをさらに含む。例えば、ＡＬＫ２ポリペプチドは、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、および４６４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ１ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ２ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ３ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、

ＡＬＫ２ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ４ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ２ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ５ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ２ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ６ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ２ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ７ポリペプチドをさらに含み得る。

【００１７】

一部の実施形態では、本開示は、少なくとも２種の異なるＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、Ｉ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドのうち少なくとも１種が、ＡＬＫ３受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。

例えば、ＡＬＫ３ポリペプチドは、本明細書で開示されるＡＬＫ３配列（例えば、２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８）に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＡＬＫ３ポリペプチドは、ａ）配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０および　６１）から始まり、ｂ）配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１および１５２）で終わるポリペプチドと少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、本開示のＡＬＫ３ポリペプチドは、ＡＬＫ３に対して異種である１つまたは複数の部分（ドメイン）をさらに含む融合タンパク質の場合もある。例えば、ＡＬＫ３ポリペプチドは、多量体化ドメインを含む異種ポリペプチドに融合することができ、任意選択で、ＡＬＫ３ポリペプチドおよび異種ポリペプチドの間にリンカードメインを配置することができる。一部の実施形態では、本明細書で記載される多量体化ドメインは、相互作用ペアの１つの構成要素を含む。一部の実施形態では、ＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１種の異なるＩ型ＴＧＦベータスーパーファミリーポリペプチドをさらに含む。例えば、ＡＬＫ３ポリペプチドは、例えば、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、

４２２、４６５、および４６６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ２ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ３ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、および４６４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ１ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ３ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ４ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ３ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ５ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ３ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ６ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ３ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ７ポリペプチドをさらに含み得る。

【００１８】

一部の実施形態では、本開示は、少なくとも２種の異なるＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、Ｉ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドのうち少なくとも１種が、ＡＬＫ４受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。例えば、ＡＬＫ４ポリペプチドは、本明細書で開示されるＡＬＫ４配列（例えば、２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９，および４７０）に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＡＬＫ４ポリペプチドは、ａ）配列番号２６または８３のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４）から始まり、ｂ）配列番号２６または８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５および１２６）で終わるポリペプチドと少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、本開示のＡＬＫ４ポリペプチドは、ＡＬＫ４に対して異種である１つまたは複数の部分（

ドメイン）をさらに含む融合タンパク質の場合もある。例えば、ＡＬＫ４ポリペプチドは、多量体化ドメインを含む異種ポリペプチドに融合することができ、任意選択で、ＡＬＫ４ポリペプチドおよび異種ポリペプチドの間にリンカードメインを配置することができる。一部の実施形態では、本明細書で記載される多量体化ドメインは、相互作用ペアの１つの構成要素を含む。一部の実施形態では、ＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１種の異なるＩ型ＴＧＦベータスーパーファミリーポリペプチドをさらに含む。例えば、ＡＬＫ４ポリペプチドは、例えば、配列番号１８位、１９位、１３６位、１３８位、１７３位、１７４位、４２１位、４２２位、４６５位および４６６位から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ２ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ４ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ３ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ４ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、および４６４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ１ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ４ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ５ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ４ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ６ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ４ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ７ポリペプチドをさらに含み得る。

【００１９】

一部の実施形態では、本開示は、少なくとも２種の異なるＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、Ｉ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドのうち少なくとも１種が、ＡＬＫ５受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。例えば、ＡＬＫ５ポリペプチドは、本明細書で開示されるＡＬＫ５配列（例えば、３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２）に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＡＬＫ５ポリペプチドは、ａ）配列番号３０または８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、および３６）から始まり、ｂ）配列番号３０または８７

のアミノ酸１０６～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わるポリペプチドと少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、本開示のＡＬＫ５ポリペプチドは、ＡＬＫ５に対して異種である１つまたは複数の部分（ドメイン）をさらに含む融合タンパク質の場合もある。例えば、ＡＬＫ５ポリペプチドは、多量体化ドメインを含む異種ポリペプチドに融合することができ、任意選択で、ＡＬＫ５ポリペプチドおよび異種ポリペプチドの間にリンカードメインを配置することができる。一部の実施形態では、本明細書で記載される多量体化ドメインは、相互作用ペアの１つの構成要素を含む。一部の実施形態では、ＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１種の異なるＩ型ＴＧＦベータスーパーファミリーポリペプチドをさらに含む。例えば、ＡＬＫ５ポリペプチドは、例えば、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ２ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ５ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ３ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ５ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ４ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ５ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、および４６４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ１ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ５ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ６ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ５ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ７ポリペプチドをさらに含み得る。

【００２０】

一部の実施形態では、本開示は、少なくとも２種の異なるＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、Ｉ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドのうち少なくとも１種が、ＡＬＫ６受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。例えば、ＡＬＫ６ポリペプチドは、本明細書で開示されるＡＬＫ６配列（例えば、３４、３５、９１、９２、１４２、

１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３および４７４）に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＡＬＫ６ポリペプチドは、ａ）配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、および３２）から始まり、ｂ）配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わるポリペプチドと少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＡＬＫ６ポリペプチドは、ａ）配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８ ，５９、６０、６１および６２）から始まり、ｂ）配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５および１５６）で終わるポリペプチドと少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、本開示のＡＬＫ６ポリペプチドは、ＡＬＫ６に対して異種である１つまたは複数の部分（ドメイン）をさらに含む融合タンパク質の場合もある。例えば、ＡＬＫ６ポリペプチドは、多量体化ドメインを含む異種ポリペプチドに融合することができ、任意選択で、ＡＬＫ６ポリペプチドおよび異種ポリペプチドの間にリンカードメインを配置することができる。一部の実施形態では、本明細書で記載される多量体化ドメインは、相互作用ペアの１つの構成要素を含む。一部の実施形態では、ＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１種の異なるＩ型ＴＧＦベータスーパーファミリーポリペプチドをさらに含む。例えば、ＡＬＫ６ポリペプチドは、例えば、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ２ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ６ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ３ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ６ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ４ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ６ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ５ポリペプチドをさらに含

み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ６ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、および４６４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ１ポリペプチドをさらに含み得る。の実施形態では、ＡＬＫ６ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ７ポリペプチドをさらに含み得る。

【００２１】

一部の実施形態では、本開示は、少なくとも２種の異なるＩ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドを含むヘテロマーポリペプチド複合体であって、Ｉ型ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチドのうち少なくとも１種が、ＡＬＫ７受容体に由来する、ヘテロマーポリペプチド複合体を提供する。例えば、ＡＬＫ７ポリペプチドは、本明細書で開示されるＡＬＫ７配列（例えば、３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５および４７６）に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、ＡＬＫ７ポリペプチドは、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つ（例えば、配列番号８のアミノ酸残基９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２または１１３）で終わるポリペプチドと少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、本開示のＡＬＫ７ポリペプチドは、ＡＬＫ７に対して異種である１つまたは複数の部分（ドメイン）をさらに含む融合タンパク質の場合もある。例えば、ＡＬＫ７ポリペプチドは、多量体化ドメインを含む異種ポリペプチドに融合することができ、任意選択で、ＡＬＫ７ポリペプチドおよび異種ポリペプチドの間にリンカードメインを配置することができる。一部の実施形態では、本明細書で記載される多量体化ドメインは、相互作用ペアの１つの構成要素を含む。一部の実施形態では、ＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロマーの複合体は、少なくとも１種の異なるＩ型ＴＧＦベータスーパーファミリーポリペプチドをさらに含む。例えば、ＡＬＫ３ポリペプチドは、例えば、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ２ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ７ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ３ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ７ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本

明細書で記載されるＡＬＫ４ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ７ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ５ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ７ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ６ポリペプチドをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＡＬＫ７ヘテロマーの複合体は、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、および４６４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチドを含む、本明細書で記載されるＡＬＫ１ポリペプチドをさらに含み得る。

【００２２】

一部の実施形態では、本明細書で開示されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、グリコシル化アミノ酸、ペグ化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチン化アミノ酸、脂質部分にコンジュゲートされたアミノ酸、および有機誘導体化剤にコンジュゲートされたアミノ酸から選択される１つまたは複数の修飾されたアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型ポリペプチドは、グリコシル化されており、例えば、ＣＨＯ細胞を含む哺乳動物細胞におけるポリペプチドの発現から得ることができるグリコシル化パターンを有する。

【００２３】

ある特定の態様では、本開示は、本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型ポリペプチドのいずれかをコードする核酸を提供する。本明細書で開示される核酸は、発現のためのプロモーターに作動可能に連結することができ、本開示は、このような組換えポリヌクレオチドにより形質転換された細胞をさらに提供する。好ましくは、細胞は、ＣＯＳ細胞またはＣＨＯ細胞など、哺乳動物細胞である。

【００２４】

ある特定の態様では、本開示は、本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型ポリペプチド、ならびにこのようなポリペプチドを含むタンパク質複合体のいずれかを作製するための方法を提供する。このような方法は、適した細胞（例えば、ＣＨＯ細胞またはＣＯＳ細胞）において、本明細書で開示される核酸のいずれかを発現させる工程を含み得る。このような方法は、ａ）本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチドの発現に適した条件下で細胞を培養する工程であって、前記細胞が、Ｉ型またはＩＩ型ポリペプチド発現構築物により形質転換されている工程と、ｂ）このようにして発現されたＩ型またはＩＩ型ポリペプチドを回収する工程とを含み得る。本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型ポリペプチド、ならびにこれらのタンパク質複合体は、細胞培養物からタンパク質を得るための周知の技法のいずれかを使用して、粗製、部分的に精製されたまたは高度に精製された画分として回収され得る。

【００２５】

ある特定の態様では、本開示は、本明細書で開示されるヘテロ多量体の複合体のいずれかを作製するための方法を提供する。このような方法は、適した細胞（例えば、ＣＨＯ細胞またはＣＯＳ細胞）において本明細書で開示される核酸のいずれかを発現させる工程を含み得る。このような方法は、ａ）本明細書で開示されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリ

ーＩ型受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸および本明細書で開示されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸を含む細胞を得る工程と、（ｂ）本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型およびＩＩ型ポリペプチドの発現に適した条件下で、このような細胞を培養する工程と、ｃ）このようにして発現されたこのようなＩ型およびＩＩ型ポリペプチドを含むヘテロマーの複合体を回収する工程とを含み得る。本明細書で開示されるヘテロ多量体の複合体は、細胞培養物からタンパク質を得るための周知の技法のいずれかを使用して、粗製、部分的に精製されたまたは高度に精製された画分として回収され得る。

【００２６】

本明細書で記載されるタンパク質複合体のいずれかを、医薬調製物に取り込むことができる。任意選択で、このような医薬調製物は、他のポリペプチド構成要素に関して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％純粋である。任意選択で、本明細書で開示される医薬調製物は、１つまたは複数の追加的な活性薬剤を含み得る。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満のまたは１％未満のＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満のまたは１％未満のＩＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満のまたは１％未満のＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体、および１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満のまたは１％未満のＩＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。

【００２７】

本開示は、例えば、筋肉、骨、脂肪、赤血球細胞およびＴＧＦ－ベータスーパーファミリーの１つまたは複数のリガンドによって影響される他の組織に関連する様々な疾患および障害の処置または予防における使用のための、方法およびヘテロ多量体の複合体をさらに提供する。このような疾患および障害として、筋肉損失（ｍｕｓｃｌｅ　ｌｏｓｓ）または不十分な筋肉成長に関連する障害（例えば、筋委縮；デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィーおよび顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーを含む筋ジストロフィー；筋委縮性側索硬化症；ならびに悪液質）および望ましくない体重増加に関連する障害（例えば、肥満、２型糖尿病またはインスリン非依存性真性糖尿病（ＮＩＤＤＭ）、心血管疾患、高血圧、変形性関節症、脳卒中、呼吸器問題および胆嚢疾患）が挙げられるがこれらに限定されない。一部の実施形態では、本明細書で開示されるヘテロ多量体の複合体を使用して、それを必要とする被験体における体脂肪含量を減少させる、または体脂肪含量の増大速度を低減させることができる。一部の実施形態では、本明細書で開示されるヘテロ多量体の複合体を使用して、患者におけるコレステロールおよび／またはトリグリセリドレベルを低減させることができる。

【図面の簡単な説明】

【００２８】

【図１】図１Ａおよび図１Ｂは、Ｉ型受容体およびＩＩ型受容体ポリペプチドを含むヘテロマータンパク質複合体の２つの模式的な例を示す。図１Ａは、各ポリペプチド鎖内に含有される多量体化ドメインを介して共有結合または非共有結合によりアセンブルすることができる、１個のＩ型受容体融合ポリペプチドおよび１個のＩＩ型受容体融合ポリペプチドを含むヘテロ二量体のタンパク質複合体を描写する。２個のアセンブルした多量体化ドメインは、ガイドされてもガイドされなくてもよい相互作用ペアを構成する。図２Ａは、図１Ａと同様の、２個のヘテロ二量体の複合体を含むヘテロ四量体のタンパク質複合体を描写する。より高次の複合体を想定することができる。

【００２９】

【図２】図２は、Ｉ型受容体ポリペプチド（「Ｉ」と指し示す）（例えば、本明細書で記載されるタンパク質、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、４６４、１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２

１、４２２、４６５、４６６、２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、４６８、２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、４７０、３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、４７２、３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、４７４、３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５および４７６など、ヒトまたは他の種由来のＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６またはＡＬＫ７タンパク質の細胞外ドメインに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）およびＩＩ型受容体ポリペプチド（「ＩＩ」と指し示す）（例えば、本明細書で記載されるタンパク質、例えば、９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１、４５２、１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、４５４、４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、４５６、５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、４５８、４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１および４６２など、ヒトまたは他の種由来のＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＭＩＳＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩまたはＴＧＦＢＲＩＩタンパク質の細胞外ドメインに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）を含むヘテロマータンパク質複合体の模式的な例を示す。例証されている実施形態では、Ｉ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第１のメンバー（「Ｃ」）を含む融合ポリペプチドの一部であり、ＩＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「Ｄ」）を含む融合ポリペプチドの一部である。各融合ポリペプチドにおいて、リンカーは、Ｉ型またはＩＩ型受容体ポリペプチドおよび相互作用ペアの対応するメンバーの間に配置することができる。相互作用ペアの第１および第２のメンバー（Ｃ、Ｄ）は、ガイドされる（非対称）ペアとなることができ、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する、あるいは、相互作用ペアは、ガイドされなくてよく、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよく、同じまたは異なるアミノ酸配列を有し得ることを意味する。伝統的なＦｃ融合タンパク質および抗体は、ガイドされない相互作用ペアの例である一方で、種々の操作されたＦｃドメインが、ガイドされる（非対称）相互作用ペアとして設計された［例えば、Ｓｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。

【００３０】

【図３】図３は、ヒトＡｃｔＲＩＩＡ（配列番号５００）およびヒトＡｃｔＲＩＩＢ（配列番号２）の細胞外ドメインのアラインメントを示し、複数のＡｃｔＲＩＩＢおよびＡｃｔＲＩＩＡ結晶構造の合成解析（ｃｏｍｐｏｓｉｔｅ　ａｎａｌｙｓｉｓ）に基づき、リガンドに直接接触すると本明細書において推定される残基は、ボックスで指し示す。

【００３１】

【図４】図４は、その細胞内ドメインを含まない様々な脊椎動物ＡｃｔＲＩＩＢ前駆体タンパク質（それぞれ配列番号５０１、５０２、５０３、５０４、５０５および５０６）、その細胞内ドメインを含まないヒトＡｃｔＲＩＩＡ前駆体タンパク質（配列番号５０７）およびコンセンサスＡｃｔＲＩＩ前駆体タンパク質（配列番号５０８）の複数の配列アラインメントを示す。

【００３２】

【図５】図５は、Ｃｌｕｓｔａｌ　２．１を使用した、ヒトＩｇＧアイソタイプに由来するＦｃドメインの複数の配列アラインメントを示す。ヒンジ領域は、点線の下線によって指し示されている。二重の下線は、非対称鎖ペア形成を促進するようにＩｇＧ１　Ｆｃにおいて操作され得る位置と、他のアイソタイプＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４に関す

る対応する位置の例を指し示す。

【００３３】

【図６】図６は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体と比較した、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体のタンパク質複合体のリガンド結合データを示す。タンパク質複合体毎に、リガンドは、リガンドシグナル伝達阻害と十分に相関する速度定数であるｋｏｆｆによってランク付けされ、結合アフィニティーの降順で収載される（最も緊密に結合したリガンドが、上に収載される）。左側において、黄色、赤色、緑色および青色の線は、解離速度（ｏｆｆ－ｒａｔｅ）定数の規模を指し示す。実線の黒線は、そのヘテロ二量体への結合が、ホモ二量体と比較して増強されるまたは変化しないリガンドを指し示す一方、破線の赤線は、ホモ二量体と比較して実質的に低減した結合を指し示す。図示されている通り、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、どちらのホモ二量体と比較しても、アクチビンＢへの増強された結合を表示し、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体により観察される、アクチビンＡ、ＧＤＦ８およびＧＤＦ１１への強い結合を保持し、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０およびＧＤＦ３への実質的に低減した結合を呈示する。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体と同様に、ヘテロ二量体は、ＢＭＰ６への中等度レベルの結合を保持する。

【００３４】

【図７】図７は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体と比較した、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体のタンパク質複合体のリガンド結合データを示す。形式は、図６のものと同じである。図示されている通り、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体は、例外的に高いアフィニティーでＢＭＰ２およびＢＭＰ４に結合し、どちらのホモ二量体と比較しても、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６およびＧＤＦ７への大幅に増強された結合を表示する。ＡｃｔＲＩＩＢホモ二量体と比較して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体は、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ８およびＧＤＦ１１への低減した結合を表示し、また、より優れた程度までこれらのリガンドの間を、特に、アクチビンＡおよびアクチビンＢの間を識別する。加えて、高いアフィニティーでＢＭＰ９およびＧＤＦ３に結合するＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体の能力は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体には存在しない。

【００３５】

【図８】図８は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ７－Ｆｃホモ二量体と比較した、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体のタンパク質複合体のリガンド結合データを示す。形式は、図６のものと同じである。図示されている通り、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体への強い結合を有する５種のリガンドのうち４種（アクチビンＡ、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ８およびＧＤＦ１１）は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体への低減した結合を呈示し、例外は、ヘテロ二量体への緊密な結合を保持するアクチビンＢである。加えて、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体への中等度の結合を有する３種のリガンド（ＧＤＦ３、ＢＭＰ６および特にＢＭＰ９）は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体への低減した結合を呈示する。対照的に、ＢＭＰ５は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体へのごく弱い結合にもかかわらず、中等度の強度でＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７ヘテロ二量体に結合する。検査したリガンドのうち、ＡＬＫ７－Ｆｃホモ二量体に結合したものはない。

【００３６】

【図９】図９は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ２－Ｆｃホモ二量体と比較した、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体のタンパク質複合体のリガンド結合データを示す。形式は、図６のものと同じである。図示されている通り、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体は、アクチビンＢへの優先的かつ強い結合を呈示し、よって、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体に似ている（図８）。しかし、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体は、部分的には、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体に特徴的なＢＭＰ９への緊密な結合を保持することが、Ａ

ｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃとは異なる。検査したリガンドのうち、ＡＬＫ２－Ｆｃホモ二量体に結合したものはない。

【００３７】

【図１０】図１０は、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体と比較した、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体のタンパク質複合体のリガンド結合データを示す。形式は、図６のものと同じである。図示されている通り、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、アクチビンＡＢおよびＧＤＦ１１への強い結合を保持しつつ、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃホモ二量体と比較して、アクチビンＡへの増強された結合、特に、アクチビンＡＣへの増強された結合を呈示する。加えて、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃホモ二量体に対し最高のアフィニティーを有するリガンドであるアクチビンＢは、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体に対し低減したアフィニティー（依然として高いアフィニティー範囲内ではあるが）を表示する。ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃホモ二量体と比較して、ＢＭＰ１０への著しく低減した結合も呈示する。

【００３８】

【図１１】図１１は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ１－Ｆｃホモ二量体と比較した、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体のタンパク質複合体のリガンド結合データを示す。形式は、図６のものと同じである。図示されている通り、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体は、大部分は、ＡＬＫ１－Ｆｃホモ二量体に特徴的なＢＭＰ９およびＢＭＰ１０への強い結合を保持する；しかし、ヘテロ二量体は、このホモ二量体により提示されない、ＢＭＰ９を上回るＢＭＰ１０に対する中程度の選択性を表示する。同様にＡＬＫ１－Ｆｃホモ二量体とは異なり、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体は、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体よりもおよそ１０倍速い解離速度ではあるが、ＢＭＰ１５に結合する。

【００３９】

【図１２】図１２は、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体と比較した、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体のタンパク質複合体のリガンド結合データを示す。形式は、図６のものと同じである。図示されている通り、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体は、ＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体よりもはるかに強くＢＭＰ６に結合し、これは、ほとんど１０倍遅い解離速度を反映する。そのＢＭＰ２およびＢＭＰ４への大部分は、変化しない結合により、したがってＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３ヘテロ二量体は、ＢＭＰ２、ＢＭＰ４およびＢＭＰ６の共通阻害剤（ｊｏｉｎｔ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ）とみなすことができる。この結合プロファイルは、ＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体と対照をなし、そのＢＭＰ４およびＢＭＰ２への例外的に強い結合は、ＢＭＰ６を含む中等度レベルの結合を有する４種のリガンドと比較して、これをこのリガンドペアに高度に選択的であると同定する。

【００４０】

【図１３】図１３は、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体と比較した、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体のタンパク質複合体のリガンド結合データを示す。形式は、図６のものと同じである。ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、高いまたは中等度の強度でいくつかのアクチビンリガンドに結合することが、どちらのホモ二量体とも異なり、ＢＭＰ１５にのみ弱く結合することが、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体とは異なる。最も注目すべきことに、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、ヘテロ二量体リガンドアクチビンＡＢに強くかつ高い選択性で結合する。

【００４１】

【図１４】図１４は、ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ５－Ｆｃホモ二量体と比較した、２種の異なるＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体のタンパク質複合体のリガンド結合データを示す。形式は、図６のものと同じである。図示されている通り、ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体は、ＴＧＦβ１およびＴ

ＧＦβ３に対する相当なアフィニティーを依然として保持しながら、ＴＧＦβ２に対するその高い選択性において、ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体とは著しく異なる。ＴＧＦβＲＩＩの長いアイソフォームを取り込むヘテロ二量体は、その短いアイソフォームの対応物よりも強くかつ選択的にＴＧＦβ２に結合した。検査したリガンドのうち、ＡＬＫ５－Ｆｃホモ二量体に結合したものはない。

【００４２】

【図１５Ａ】図１５Ａ～図１５Ｄは、Ｉ型受容体ポリペプチド（「Ｉ」と指し示す）（例えば、本明細書で記載されるタンパク質、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、４６４、１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、４６６、２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、４６８、２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、４７０、３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、４７２、３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、４７４、３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５および４７６など、ヒトまたは他の種由来のＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６またはＡＬＫ７タンパク質の細胞外ドメインに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）およびＩＩ型受容体ポリペプチド（「ＩＩ」と指し示す）（例えば、本明細書で記載されるタンパク質、例えば、９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１、４５２、１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、４５４、４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、４５６、５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、４５８、４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１および４６２など、ヒトまたは他の種由来のＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＭＩＳＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩまたはＴＧＦＢＲＩＩタンパク質の細胞外ドメインに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）を含むヘテロマータンパク質複合体の模式的な例を示す。例証されている実施形態では、Ｉ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第１のメンバー（「Ｃ１」）を含む融合ポリペプチドの一部であり、ＩＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「Ｃ２」）を含む融合ポリペプチドの一部である。適した相互作用ペアは、例えば、本明細書で記載されるものなど、重鎖および／または軽鎖免疫グロブリン相互作用ペア、それらの切断型および改変体を含んだ［例えば、Ｓｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。各融合ポリペプチドにおいて、リンカーは、Ｉ型受容体ポリペプチドまたはＩＩ型受容体ポリペプチドおよび相互作用ペアの対応するメンバーの間に配置することができる。相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、ガイドされなくてよく、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよいことを意味し、両者は、同じまたは異なるアミノ酸配列を有し得る。図１５Ａを参照されたい。代替的に、相互作用ペアは、ガイドされる（非対称）ペアとなることができ、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する。図１５Ｂを参照されたい。より高次の複合体を想定することができる。図１５Ｃおよび図１５Ｄを参照されたい。

【図１５Ｂ】同上

【図１５Ｃ】同上

【図１５Ｄ】同上

【００４３】

【図１６Ａ】図１６Ａ～図１６Ｇは、２個のＩ型受容体ポリペプチド（「Ｉ」と指し示す）（例えば、本明細書で記載されるタンパク質、例えば、配列番号１４、１５、１２４、

１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、４６４、１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、４６６、２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、４６８、２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、４７０、３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、４７２、３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、４７４、３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５および４７６など、ヒトまたは他の種由来のＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６またはＡＬＫ７タンパク質の細胞外ドメインに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）および２個のＩＩ型受容体ポリペプチド（「ＩＩ」と指し示す）（例えば、本明細書で記載されるタンパク質、例えば、９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１、４５２、１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、４５４、４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、４５６、５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、４５８、４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１および４６２など、ヒトまたは他の種由来のＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＭＩＳＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩまたはＴＧＦＢＲＩＩタンパク質の細胞外ドメインに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）を含むヘテロマータンパク質複合体の模式的な例を示す。例証される実施形態１６Ａでは、第１のＩ型受容体ポリペプチド（左から右に）は、相互作用ペアの第１のメンバー（「Ｃ１」）を含み、相互作用ペアの追加的な第１のメンバー（「Ａ１」）をさらに含む融合ポリペプチドの一部であり；第２のＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「Ｃ２」）を含み、相互作用ペアの第１のメンバー（「Ａ２」）をさらに含む融合ポリペプチドの一部である。第１のＩＩ型受容体ポリペプチド（左から右に）は、相互作用ペアの第２のメンバー（「Ｂ１」）を含む融合ポリペプチドの一部であり；第２のＩＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「Ｂ２」）を含む融合ポリペプチドの一部である。Ａ１およびＡ２は、同じであっても異なっていてもよく；Ｂ１およびＢ２は、同じであっても異なっていてもよく、Ｃ１およびＣ２は、同じであっても異なっていてもよい。各融合ポリペプチドにおいて、リンカーは、Ｉ型受容体ポリペプチドまたはＩＩ型受容体ポリペプチドおよび相互作用ペアの対応するメンバーの間に、ならびに相互作用ペアの間に配置することができる。図９Ａは、ガイドされない相互作用ペアの会合の例であり、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよく、同じまたは異なるアミノ酸配列を有し得ることを意味する。例証される実施形態１６Ｂでは、第１のＩＩ型受容体ポリペプチド（左から右に）は、相互作用ペアの第１のメンバー（「Ｃ１」）を含み、相互作用ペアの追加的な第１のメンバー（「Ａ１」）をさらに含む融合ポリペプチドの一部であり；第２のＩＩ型受容体ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「Ｂ２」）を含む融合ポリペプチドの一部である。第１のＩ型受容体ポリペプチド（左から右に）は、相互作用ペアの第２のメンバー（「Ｂ１」）を含む融合ポリペプチドの一部であり；第２のＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「Ｃ２」）を含み、相互作用ペアの第１のメンバー（「Ａ２」）をさらに含む融合ポリペプチドの一部である。各融合ポリペプチドにおいて、リンカーは、Ｉ型受容体またはＩＩ型受容体ポリペプチドおよび相互作用ペアの対応するメンバーの間に、ならびに相互作用ペアの間に配置することができる。図１６Ｂは、ガイドされる（非対称）相互作用ペアの会合の例であり、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する。

適した相互作用ペアは、例えば、本明細書で記載される重鎖および／または軽鎖免疫グロブリン相互作用ペア、それらの切断型および改変体を含んだ［例えば、Ｓｐｉｅｓｓら（

２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。より高次の複合体を想定することができる。図１６Ｃ～図１６Ｆを参照されたい。同様の方法、特に、軽鎖および／または重鎖免疫グロブリン、それらの切断型または改変体を用いる方法を使用して、相互作用ペアを使用して、抗体ＦａｂおよびＦ（ａｂ’）$_2$複合体に似ているヘテロ二量体を産生することができる［例えば、Ｓｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。図１６Ｇを参照されたい。

【図１６Ｂ】同上

【図１６Ｃ】同上

【図１６Ｄ】同上

【図１６Ｅ】同上

【図１６Ｆ】同上

【図１６Ｇ】同上

【００４４】

【図１７Ａ】図１７Ａおよび図１７Ｂは、Ｉ型受容体ポリペプチド（「Ｉ」と指し示す（例えば、本明細書で記載されるタンパク質、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、４６４、１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、４６６、２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、４６８、２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、４７０、３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、４７２、３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、４７４、３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５および４７６など、ヒトまたは他の種由来のＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６またはＡＬＫ７タンパク質の細胞外ドメインに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）およびＩＩ型受容体ポリペプチド（「ＩＩ」と指し示す）（例えば、本明細書で記載されるタンパク質、例えば、９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１、４５２、１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、４５４、４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、４５６、５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、４５８、４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１および４６２など、ヒトまたは他の種由来のＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＭＩＳＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩまたはＴＧＦＢＲＩＩタンパク質の細胞外ドメインに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）、および抗体のリガンド結合性ドメイン（例えば、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する抗体に由来するリガンド結合性ドメイン）を含むヘテロマータンパク質複合体の模式的な例を示す。例証されている実施形態では、Ｉ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第１のメンバー（「Ｃ$_1$」）を含み、相互作用ペアの追加的な第１のメンバー（「Ａ$_1$」）をさらに含む融合ポリペプチドの一部である。ＩＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「Ｂ$_1$」）を含む融合ポリペプチドの一部である。可変重鎖（Ｖ$_H$）ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「Ｃ$_2$」）を含み、相互作用ペアの第１のメンバー（「Ａ$_2$」）をさらに含む融合ポリペプチドの一部である。可変重鎖（Ｖ$_L$）ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「Ｂ$_2$」）を含む融合ポリペプチドの一部である。各融合ポリペプチドにおいて、リンカーは、Ｉ型受容体またはＩＩ型受容体ポリペプチドおよび相互作用ペアの対応するメンバーの間に、相互作用ペアの間に、ならびにＶ$_H$およびＶ$_L$ポリペプチドならびに相互作用ペアのメンバーの間に配置することができる。Ａ$_1$およびＡ$_2$は、同じであっても

異なっていてもよく；B_1およびB_2は、同じであっても異なっていてもよく、C_1およびC_2は、同じであっても異なっていてもよい。適した相互作用ペアは、例えば、本明細書で記載される定常重鎖および／または軽鎖免疫グロブリン相互作用ペア、それらの切断型および改変体を含んだ［例えば、Ｓｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。図１７Ａは、ガイドされる（非対称）相互作用ペアの会合の例であり、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する。図１７Ｂは、ガイドされない相互作用ペアの会合の例であり、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよく、同じまたは異なるアミノ酸配列を有し得ることを意味する。

【図１７Ｂ】同上

【００４５】

【図１８】図１８は、Ｉ型受容体：ＩＩ型受容体単一トラップ（ｓｉｎｇｌｅ－ｔｒａｐ）ポリペプチドの模式的な例を示す。Ｉ型受容体：ＩＩ型受容体単一トラップポリペプチドは、同じまたは異なる配列を有する複数のＩ型受容体ドメイン（例えば、１、２、３、４、５、６、７、９、１０個またはそれを超えるドメイン）、および同じまたは異なる配列を有する複数のＩＩ型受容体ドメイン（例えば、１、２、３、４、５、６、７、９、１０個またはそれを超えるドメイン）を含有し得る。このようなＩ型受容体およびＩＩ型受容体ドメインは、任意の順序で配置することができ、Ｉ型受容体およびＩＩ型受容体ドメインのうち１つまたは複数の間に配置された１つまたは複数のリンカードメインを含み得る。このようなリガンドトラップは、本明細書で記載される疾患または障害を処置または予防するための治療剤として有用であり得る。

【００４６】

【図１９Ａ】図１９Ａ～図１９Ｄは、少なくとも１個のＩ型受容体：ＩＩ型受容体単鎖トラップポリペプチドを含む多量体のタンパク質複合体の模式的な例を示す。例証される実施形態１９Ａおよび１９Ｂでは、第１のＩ型受容体：ＩＩ型受容体単鎖トラップポリペプチド（左から右に）は、相互作用ペアの第１のメンバー（「C_1」）を含む融合ポリペプチドの一部であり；第２のＩ型受容体：ＩＩ型受容体単鎖トラップポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「C_2」）を含む融合ポリペプチドの一部である。C_1およびC_2は、同じであっても異なっていてもよい。第１および第２のＩ型受容体：ＩＩ型受容体単鎖トラップポリペプチドは、同じであっても異なっていてもよい。各融合ポリペプチドにおいて、リンカーは、Ｉ型受容体：ＩＩ型受容体単鎖トラップポリペプチドおよび相互作用ペアの対応するメンバーの間に配置することができる。適した相互作用ペアは、例えば、本明細書で記載される重鎖および／または軽鎖免疫グロブリン相互作用ペア、それらの切断型および改変体を含んだ［例えば、Ｓｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。図１９Ａは、ガイドされない相互作用ペアの会合の例であり、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよく、同じまたは異なるアミノ酸配列を有し得ることを意味する。図１２９は、ガイドされる（非対称）相互作用ペアの会合の例であり、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する。より高次の複合体を想定することができる。加えて、このようなＩ型受容体：ＩＩ型受容体単鎖トラップポリペプチドは、同様に、１つもしくは複数のＩ型受容体ポリペプチドおよび／または１つもしくは複数のＩＩ型受容体ポリペプチドと共有結合または非共有結合により会合することができる。図１９Ｃを参照されたい。また、このようなＩ型受容体：ＩＩ型受容体単鎖トラップポリペプチドは、同様に、抗体の１つまたは複数のリガンド結合性ドメイン（例えば、１つまたは複数のＩ型受容体：ＩＩ型受容体ヘテロ多量体結合性リガンドに結合する抗体のリガンド結合性ドメイン）と共有結合または非共有結合により会合することができる。図１９Ｄを参照されたい。

【図１９Ｂ】同上

【図１９Ｃ】同上

【図１９Ｄ】同上
【発明を実施するための形態】
【００４７】
１．概観
部分的に、本開示は、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドの細胞外ドメインおよびＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドの細胞外ドメインを含むヘテロ多量体の複合体、少なくとも２種の異なるＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドの細胞外ドメインを含むヘテロ多量体の複合体、少なくとも２種の異なるＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドの細胞外ドメインを含むヘテロ多量体の複合体、このようなヘテロ多量体の複合体を作製する方法、ならびにそれらの使用に関する。本明細書で記載される通り、一部の実施形態では、ヘテロ多量体の複合体は、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７から選択されるＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドの細胞外ドメインを含み得る。同様に、一部の実施形態では、これらのヘテロ多量体の複合体は、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩから選択されるＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドの細胞外ドメインを含み得る。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、ホモ多量体の複合体の対応する試料と比べて、変更されたＴＧＦβスーパーファミリーリガンド結合特異性／プロファイルを有する（例えば、ＡｃｔＲＩＩＢ：ＡｃｔＲＩＩＢホモ二量体の複合体またはＡＬＫ４：ＡＬＫ４ホモ二量体の複合体と比較した、ＡｃｔＲＩＩＢ：ＡＬＫ４ヘテロ二量体）。
【００４８】
ＴＧＦ－βスーパーファミリーは、ＴＧＦ－ベータ、アクチビン、ｎｏｄａｌ、骨形成タンパク質（ＢＭＰ）、増殖分化因子（ＧＤＦ）および抗ミュラー管ホルモン（ＡＭＨ）を含む、３０種を超える分泌因子で構成されている。例えば、Ｗｅｉｓｓら（２０１３年）Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ、２巻（１号）：４７～６３頁を参照されたい。脊椎動物および無脊椎動物の両方に見出されるこのスーパーファミリーのメンバーは、多様な組織で遍在性に発現され、発生段階最初期において、動物の生涯を通して機能する。実際に、ＴＧＦ－βスーパーファミリータンパク質は、幹細胞自己再生、原腸形成、分化、器官形態形成および成体組織恒常性の重要なメディエーターである。この遍在性の活性と一貫して、異常なＴＧＦ－ベータスーパーファミリーシグナル伝達は、例えば、自己免疫性疾患、心血管疾患、線維症性疾患およびがんを含む、広範囲のヒト病理に関連する。
【００４９】
ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーのリガンドは、同じ二量体構造を共有し、その構造において、一方の単量体の中心３－１／２ターン・ヘリックスは、他方の単量体のベータ－ストランドによって形成される凹面表面に接して詰まっている。ＴＧＦ－ベータファミリーメンバーの大部分は、分子間ジスルフィド結合によってさらに安定化される。このジスルフィド結合は、２個の他のジスルフィド結合によって形成される環を横切り、「システインノット」モチーフと呼ばれているものを生成する。例えば、Ｌｉｎら（２００６年）Ｒｅｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　１３２巻：１７９～１９０頁およびＨｉｎｃｋら（２０１２年）ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　５８６巻：１８６０～１８７０頁を参照されたい。
【００５０】
ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーシグナル伝達は、Ｉ型およびＩＩ型セリン／スレオニンキナーゼ受容体のヘテロマーの複合体によって媒介され、これは、リガンド刺激により下流のＳＭＡＤタンパク質（例えば、ＳＭＡＤタンパク質１、２、３、５および８）をリン酸化および活性化する。例えば、Ｍａｓｓａｇｕｅ（２０００年）Ｎａｔ．　Ｒｅｖ．Ｍｏｌ．　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ．１巻：１６９～１７８頁を参照されたい。これらのＩ型およびＩＩ型受容体は、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメインおよび予測されるセリン／スレオニンキナーゼ特異性を有する細胞質ドメイ

ンで構成された膜貫通タンパク質である。一般に、Ｉ型受容体は、細胞内シグナル伝達を媒介する一方、ＩＩ型受容体は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドの結合に必要とされる。ＩおよびＩＩ型受容体は、リガンド結合後に安定した複合体を形成し、ＩＩ型受容体によるＩ型受容体のリン酸化をもたらす。

【００５１】

ＴＧＦ－ベータファミリーは、これが結合するＩ型受容体およびこれが活性化するＳｍａｄタンパク質に基づき、２つの系統発生上の分岐に分けることができる。１つは、より最近になって進化した分岐であり、これは、例えば、Ｓｍａｄ２および３を活性化するＩ型受容体を介してシグナル伝達する、ＴＧＦ－ベータ、アクチビン、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９、ＧＤＦ１１、ＢＭＰ３およびｎｏｄａｌを含む［Ｈｉｎｃｋ（２０１２年）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ５８６巻：１８６０～１８７０頁］。他方の分岐は、スーパーファミリーのより遠縁のタンパク質を含み、例えば、Ｓｍａｄ１、５および８を介してシグナル伝達する、ＢＭＰ２、ＢＭＰ４、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ１、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６およびＧＤＦ７を含む。

【００５２】

ＴＧＦ－ベータアイソフォームは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーの創設メンバーであり、そのうち、哺乳動物には、ＴＧＦ－ベータ１、ＴＧＦ－ベータ２およびＴＧＦ－ベータ３と命名される３種の公知アイソフォームが存在する。成熟した生物活性ＴＧＦ－ベータリガンドは、ホモ二量体として機能し、主にＩ型受容体ＡＬＫ５を介してシグナル伝達するが、その上、内皮細胞ではＡＬＫ１を介してシグナル伝達することも判明した。例えば、Ｇｏｕｍａｎｓら（２００３年）Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ １２巻（４号）：８１７～８２８頁を参照されたい。ＴＧＦ－ベータ１は、最も豊富な、遍在性に発現されるアイソフォームである。ＴＧＦ－ベータ１は、創傷治癒において重要な役割を有することが公知であり、構成的に活性なＴＧＦ－ベータ１導入遺伝子を発現するマウスは、線維症を発症する。例えば、Ｃｌｏｕｔｈｉｅｒら（１９９７年）Ｊ Ｃｌｉｎ． Ｉｎｖｅｓｔ．１００巻（１１号）：２６９７～２７１３頁を参照されたい。ＴＧＦ－ベータ１は、Ｔ細胞活性化およびＴ調節性細胞の維持にも関与する。例えば、Ｌｉら（２００６年）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ２５巻（３号）：４５５～４７１頁を参照されたい。ＴＧＦ－ベータ２発現は、ヒト神経膠芽腫細胞において最初に記載されており、胚性神経系のニューロンおよび大グリア細胞において発生する。ＴＧＦ－ベータ２は、Ｔリンパ球のインターロイキン－２依存性成長を抑制することが公知である。ＴＧＦ－ベータ３は、ヒト横紋筋肉腫細胞株から最初に単離され、その後、肺腺癌および腎臓癌細胞株において見出された。ＴＧＦ－ベータ３は、口蓋および肺形態形成に重要であることが公知である。例えば、Ｋｕｂｉｃｚｋｏｖａら（２０１２年）Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ １０巻：１８３頁を参照されたい。

【００５３】

アクチビンは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーのメンバーであり、卵胞刺激ホルモンの分泌の調節因子として最初に発見されたが、その後、様々な生殖性および非生殖性の役割が特徴付けられた。２種の近縁のβサブユニットのホモ／ヘテロ二量体（それぞれβＡβＡ、βＢβＢおよびβＡβＢ）である、３種の主要アクチビン型（Ａ、ＢおよびＡＢ）が存在する。ヒトゲノムは、肝臓で主に発現されるアクチビンＣおよびアクチビンＥもコードし、βＣまたはβＥを含有するヘテロ二量体型も公知である。ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーにおいて、アクチビンは、卵巣および胎盤細胞におけるホルモン産生を刺激し、ニューロン細胞生存を支持し、細胞型に応じて細胞周期進行にプラスにまたはマイナスに影響を与え、少なくとも両生類胚における中胚葉分化を誘導することができる、特有かつ多機能性の因子である。例えば、ＤｅＰａｏｌｏら（１９９１年）Ｐｒｏｃ Ｓｏｃ Ｅｐ Ｂｉｏｌ Ｍｅｄ．１９８巻：５００～５１２頁；Ｄｙｓｏｎら（１９９７年）Ｃｕｒｒ Ｂｉｏｌ．７巻：８１～８４頁；およびＷｏｏｄｒｕｆｆ（１９９８年）Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５５巻：９５３～９６３頁を参照されたい。いくつかの組織において、アクチビンシグナル伝達は、その関連するヘテロ二量体、インヒビンによっ

て拮抗される。例えば、下垂体からの卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）分泌の調節において、アクチビンは、ＦＳＨ合成および分泌を促進するが、インヒビンは、ＦＳＨ合成および分泌を低減させる。アクチビン生物活性を調節するおよび／またはアクチビンに結合することができる他のタンパク質は、フォリスタチン（ＦＳ）、フォリスタチン関連タンパク質（ＦＳＲＰ；ＦＬＲＧまたはＦＳＴＬ３としても公知）およびα２－マクログロブリンを含む。

【００５４】

本明細書で記載される通り、「アクチビンＡ」に結合する薬剤は、単離されたβＡサブユニットの文脈であるか、二量体の複合体（例えば、βＡβＡホモ二量体またはβＡβＢヘテロ二量体）としてであるかにかかわらず、βＡサブユニットに特異的に結合する薬剤である。ヘテロ二量体複合体（例えば、βＡβＢヘテロ二量体）の場合、「アクチビンＡ」に結合する薬剤は、βＡサブユニット内に存在するエピトープに特異的であるが、複合体の非βＡサブユニット（例えば、複合体のβＢサブユニット）内に存在するエピトープには結合しない。同様に、「アクチビンＡ」に拮抗（阻害）する本明細書で開示される薬剤は、単離されたβＡサブユニットの文脈であるか、二量体の複合体（例えば、βＡβＡホモ二量体またはβＡβＢヘテロ二量体）としてであるかにかかわらず、βＡサブユニットにより媒介される１つまたは複数の活性を阻害する薬剤である。βＡβＢヘテロ二量体の場合、「アクチビンＡ」を阻害する薬剤は、βＡサブユニットの１つまたは複数の活性を特異的に阻害するが、複合体の非βＡサブユニット（例えば、複合体のβＢサブユニット）の活性は阻害しない薬剤である。この原理は、「アクチビンＢ」、「アクチビンＣ」および「アクチビンＥ」に結合するおよび／またはこれらを阻害する薬剤にも適用される。「アクチビンＡＢ」、「アクチビンＡＣ」、「アクチビンＡＥ」、「アクチビンＢＣ」または「アクチビンＢＥ」に拮抗する本明細書で開示される薬剤は、βＡサブユニットにより媒介される１つまたは複数の活性およびβＢサブユニットにより媒介される１つまたは複数の活性を阻害する薬剤である。同じ原理が、「アクチビンＡＣ」、「アクチビンＡＥ」、「アクチビンＢＣ」または「アクチビンＢＥ」に結合するおよび／またはこれを阻害する薬剤に適用される。

【００５５】

Ｎｏｄａｌタンパク質は、中胚葉および内胚葉誘導および形成、ならびにその後の、初期胚発生における心臓および胃などの軸構造の組織化における機能を有する。発生中の脊椎動物胚における背側組織が、脊索および脊索前板の軸構造に主に寄与する一方で、これが、周囲の細胞をリクルートして、非軸胚性構造を形成することが実証された。Ｎｏｄａｌは、Ｉ型およびＩＩ型受容体の両方ならびにＳＭＡＤタンパク質として公知の細胞内エフェクターを介してシグナル伝達すると思われる。研究は、ＡｃｔＲＩＩＡおよびＡｃｔＲＩＩＢが、ｎｏｄａｌに対するＩＩ型受容体として機能するとの考えを支持する。例えば、Ｓａｋｕｍａら（２００２年）Ｇｅｎｅｓ Ｃｅｌｌｓ．２００２年、７巻：４０１～１２頁を参照されたい。Ｎｏｄａｌリガンドが、その補因子（例えば、ＣｒｉｐｔｏまたはＣｒｙｐｔｉｃ）と相互作用して、ＳＭＡＤ２をリン酸化するアクチビンＩ型およびＩＩ型受容体を活性化することが示唆される。Ｎｏｄａｌタンパク質は、中胚葉形成、前側パターン形成（ａｎｔｅｒｉｏｒ ｐａｔｔｅｒｎｉｎｇ）および左右軸特異化（ｌｅｆｔ－ｒｉｇｈｔ ａｘｉｓ ｓｐｅｃｉｆｉｃａｔｉｏｎ）を含む、初期脊椎動物胚に決定的な多くの事象に関係づけられる。実験的証拠は、ｎｏｄａｌシグナル伝達が、アクチビンおよびＴＧＦ－ベータに特異的に応答することを以前に示したルシフェラーゼレポーターである、ｐＡＲ３－Ｌｕｘを活性化することを実証した。しかし、ｎｏｄａｌは、骨形成タンパク質に特異的に応答性のレポーターである、ｐＴｌｘ２－Ｌｕｘを誘導することができない。近年の結果は、ｎｏｄａｌシグナル伝達が、ＴＧＦ－ベータおよびアクチビンによるシグナル伝達も媒介するＳＭＡＤ２およびＳＭＡＤ３によって媒介されることの直接的な生化学的証拠を提供する。さらなる証拠は、細胞外タンパク質ＣｒｉｐｔｏまたはＣｒｙｐｔｉｃが、ｎｏｄａｌシグナル伝達に必要とされることを示し、これにより、ｎｏｄａｌシグナル伝達は、アクチビンまたはＴＧＦ－ベータシグナル伝達と区別される。

【００５６】
ＢＭＰおよびＧＤＦは共に、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーの特徴的なフォールドを共有するシステインノットサイトカインのファミリーを形成する。例えば、Ｒｉｄｅｒら（２０１０年）Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ．、４２９巻（１号）：１～１２頁を参照されたい。このファミリーは、例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ４、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ２ａ、ＢＭＰ３、ＢＭＰ３ｂ（ＧＤＦ１０としても公知）、ＢＭＰ４、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９（ＧＤＦ２としても公知）、ＢＭＰ１０、ＢＭＰ１１（ＧＤＦ１１としても公知）、ＢＭＰ１２（ＧＤＦ７としても公知）、ＢＭＰ１３（ＧＤＦ６としても公知）、ＢＭＰ１４（ＧＤＦ５としても公知）、ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１、ＧＤＦ３（ＶＧＲ２としても公知）、ＧＤＦ８（ミオスタチンとしても公知）、ＧＤＦ９、ＧＤＦ１５およびデカペンタプレジックを含む。ＢＭＰにその名前を与えることになった骨形成を誘導する能力に加えて、ＢＭＰ／ＧＤＦは、広範囲の組織の発生における形態形成活性を表示する。ＢＭＰ／ＧＤＦホモおよびヘテロ二量体は、Ｉ型およびＩＩ型受容体二量体の組合せと相互作用して、複数の可能なシグナル伝達複合体を産生して、２つの競合するセットのＳＭＡＤ転写因子の一方の活性化をもたらす。ＢＭＰ／ＧＤＦは、高度に特異的かつ局在化した機能を有する。これらは、ＢＭＰ／ＧＤＦ発現の発生上の制限、および高いアフィニティーでサイトカインに結合するいくつかの特異的ＢＭＰアンタゴニストタンパク質の分泌によるものを含む、いくつかの仕方で調節される。不思議なことに、いくつかのこれらのアンタゴニストは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに似ている。

【００５７】
増殖分化因子－８（ＧＤＦ８）は、ミオスタチンとしても公知である。ＧＤＦ８は、骨格筋量（ｓｋｅｌｅｔａｌ ｍｕｓｃｌｅ ｍａｓｓ）の負の調節因子であり、発生中および成体の骨格筋において高度に発現される。トランスジェニックマウスにおけるＧＤＦ８ヌル変異は、骨格筋の著しい肥大および過形成を特徴とする。例えば、ＭｃＰｈｅｒｒｏｎら、Ｎａｔｕｒｅ （１９９７年）３８７巻：８３～９０頁を参照されたい。同様の骨格筋量増大は、ウシおよび際だったことにヒトにおけるＧＤＦ８の天然に存在する変異において明らかである。例えば、Ａｓｈｍｏｒｅら（１９７４年）Ｇｒｏｗｔｈ、３８巻：５０１～５０７頁；ＳｗａｔｌａｎｄおよびＫｉｅｆｆｅｒ、Ｊ． Ａｎｉｍ． Ｓｃｉ．（１９９４年）３８巻：７５２～７５７頁；ＭｃＰｈｅｒｒｏｎおよびＬｅｅ、Ｐｒｏｃ． Ｎａｔｌ． Ａｃａｄ． Ｓｃｉ． ＵＳＡ（１９９７年）９４巻：１２４５７～１２４６１頁；Ｋａｍｂａｄｕｒら、Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．（１９９７年）７巻：９１０～９１５頁；ならびにＳｃｈｕｅｌｋｅら（２００４年）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ、３５０巻：２６８２～８頁を参照されたい。研究は、ヒトにおけるＨＩＶ感染に関連する筋消耗（ｍｕｓｃｌｅ ｗａｓｔｉｎｇ）が、ＧＤＦ８タンパク質発現の増大を伴うことも示した。例えば、Ｇｏｎｚａｌｅｚ－Ｃａｄａｖｉｄら、ＰＮＡＳ（１９９８年）９５巻：１４９３８～４３頁を参照されたい。加えて、ＧＤＦ８は、筋肉特異的酵素（例えば、クレアチンキナーゼ）の産生をモジュレートし、筋芽細胞の細胞増殖をモジュレートすることができる。例えば、国際特許出願公開番号ＷＯ００／４３７８１）を参照されたい。ＧＤＦ８プロペプチドは、成熟ＧＤＦ８ドメイン二量体に非共有結合により結合し、その生物学的活性を不活性化することができる。例えば、Ｍｉｙａｚｏｎｏら（１９８８年）Ｊ． Ｂｉｏｌ． Ｃｈｅｍ．、２６３巻：６４０７～６４１５頁；Ｗａｋｅｆｉｅｌｄら（１９８８年）Ｊ． Ｂｉｏｌ． Ｃｈｅｍ．、２６３巻；７６４６～７６５４頁；およびＢｒｏｗｎら（１９９０年）Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒｓ、３巻：３５～４３頁を参照されたい。ＧＤＦ８または構造的に関連するタンパク質に結合し、それらの生物学的活性を阻害する他のタンパク質は、フォリスタチンおよび潜在的に、フォリスタチン関連タンパク質を含む。例えば、Ｇａｍｅｒら（１９９９年）Ｄｅｖ． Ｂｉｏｌ．、２０８巻：２２２～２３２頁を参照されたい。

【００５８】
ＢＭＰ１１としても公知のＧＤＦ１１は、マウス発生の際に尾芽、肢芽、上顎および顎弓

、ならびに後根神経節において発現される分泌タンパク質である。例えば、ＭｃＰｈｅｒｒｏｎら（１９９９年）Ｎａｔ． Ｇｅｎｅｔ．、２２巻：２６０～２６４頁；およびＮａｋａｓｈｉｍａら（１９９９年）Ｍｅｃｈ． Ｄｅｖ．、８０巻：１８５～１８９頁を参照されたい。ＧＤＦ１１は、中胚葉および神経組織の両方のパターン形成において特有の役割を果たす。例えば、Ｇａｍｅｒら（１９９９年）Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ．、２０８巻：２２２～３２頁を参照されたい。ＧＤＦ１１は、発生中のニワトリ肢における軟骨形成および筋形成の負の調節因子であることが示された。例えば、Ｇａｍｅｒら（２００１年）Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ．、２２９巻：４０７～２０頁を参照されたい。筋肉におけるＧＤＦ１１の発現も、ＧＤＦ８と同様の仕方での筋肉成長の調節におけるその役割を示唆する。加えて、脳におけるＧＤＦ１１の発現は、ＧＤＦ１１が、神経系の機能に関係する活性も保有し得ることを示唆する。興味深いことに、ＧＤＦ１１は、嗅上皮における神経発生を阻害することが判明した。例えば、Ｗｕら（２００３年）Ｎｅｕｒｏｎ．、３７巻：１９７～２０７頁を参照されたい。したがって、ＧＤＦ１１は、筋肉疾患および神経変性疾患（例えば、筋委縮性側索硬化症）など、疾患の処置におけるインビトロおよびインビボ適用を有し得る。

【００５９】

骨原性タンパク質－１（ＯＰ－１）とも呼ばれるＢＭＰ７は、軟骨および骨形成を誘導することが周知である。加えて、ＢＭＰ７は、多様な生理的過程を調節する。例えば、ＢＭＰ７は、上皮骨形成の現象の原因となる骨誘導性因子の場合もある。ＢＭＰ７が、カルシウム調節および骨恒常性における役割を果たすことも判明する。アクチビンと同様に、ＢＭＰ７は、ＩＩ型受容体、ＡｃｔＲＩＩＡおよびＡｃｔＲＩＩＢに結合する。しかし、ＢＭＰ７およびアクチビンは、ヘテロマー受容体複合体へと別個のＩ型受容体をリクルートする。観察された主要なＢＭＰ７ Ｉ型受容体は、ＡＬＫ２であったが、アクチビンは、ＡＬＫ４（ＡｃｔＲＩＩＢ）に排他的に結合した。ＢＭＰ７およびアクチビンは、別個の生物学的応答を誘発し、異なるＳＭＡＤ経路を活性化した。例えば、Ｍａｃｉａｓ－Ｓｉｌｖａら（１９９８年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ． ２７３巻：２５６２８～３６頁を参照されたい。

【００６０】

ミュラー管阻害物質（ＭＩＳ）としても公知の抗ミュラー管ホルモン（ＡＭＨ）は、ＴＧＦ－ベータファミリー糖タンパク質である。１つのＡＭＨ関連ＩＩ型受容体が同定され、ＡＭＨＲＩＩまたは代替的にＭＩＳＲＩＩと命名された。ＡＭＨは、ヒト男性胚におけるミュラー管の退縮を誘導する。ＡＭＨは、生殖年齢の女性において発現され、サイクルまたは妊娠により上下しないが、卵母細胞の含量および質の両方が減少するにつれて漸減することが判明し、ＡＭＨが、卵巣生理学のバイオマーカーとして機能し得ることを示唆する。例えば、Ｚｅｃら（２０１１年）Ｂｉｏｃｈｅｍｉａ Ｍｅｄｉｃａ ２１巻（３号）：２１９～３０頁を参照されたい。

【００６１】

ＡＣＶＲＬＫ１として代替的に公知のＡＣＶＲＬ１遺伝子の産物であるアクチビン受容体様キナーゼ－１（ＡＬＫ１）は、その発現が内皮細胞に主に制限されるＩ型受容体である。例えば、ＯＭＩＭエントリ６０１２８４を参照されたい。ＡＬＫ１は、ＢＭＰ９およびＢＭＰ１０など、ＴＧＦ－ベータファミリーリガンドの結合によって活性化され、ＡＬＫ１シグナル伝達は、発生および病的な血管形成の両方の調節において決定的である。ＡＬＫ１発現は、初期マウス発生における血管発生および血管新生の部位と重複し、ＡＬＫ１ノックアウトマウスは、重篤な血管異常のために胎生期１１．５日目前後で死ぬ（例えば、ＣｕｎｈａおよびＰｉｅｔｒａｓ（２０１１年）Ｂｌｏｏｄ １１７巻（２６号）：６９９９～７００６頁を参照されたい）。ＡＬＫ１発現は、肝星細胞および軟骨細胞など、他の細胞型においても記載された。その上、ＡＬＫ１は、アクチビン受容体様キナーゼ－２（ＡＬＫ２）と共に、間葉系幹細胞におけるＢＭＰ９誘導性骨原性シグナル伝達に重要であることが判明した。例えば、ＣｕｎｈａおよびＰｉｅｔｒａｓ（２０１１年）Ｂｌｏｏｄ １１７巻（２６号）：６９９９～７００６頁を参照されたい。

【００６２】
ＡｃｔＲＩＡまたはＡＣＶＲＬＫ２として代替的に公知のＡＣＶＲ１遺伝子の産物であるＡＬＫ２は、アクチビンおよびＢＭＰに結合することが示されたＩ型受容体である。ＡＬＫ２ノックアウトマウスは、原腸形成の直後に死ぬため、ＡＬＫ２は、胚発生に決定的である。例えば、Ｍｉｓｈｉｎａら（１９９９年）Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ．２１３巻：３１４～３２６頁およびＯＭＩＭエントリ１０２５７６を参照されたい。ＡＬＫ２における構成的に活性な変異は、進行性骨化性線維形成異常（ＦＯＰ）に関連する。ＦＯＰは、筋肉、腱および靭帯を含む線維性組織を自発的にまたは損傷時に骨化させる、稀な遺伝的障害である。ＡＬＫ２のコドン２０６におけるアルギニンからヒスチジンへの変異は、ヒトにおけるＦＯＰに関連する天然に存在する変異である。この変異は、リガンドの結合なしで、ＡＬＫ２を経たＢＭＰ特異的シグナル伝達を誘導する。例えば、Ｆｕｋｕｄａら（２００９年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ．２８４巻（１１号）：７１４９～７１５６頁およびＫａｐｌａｎら（２０１１年）Ａｎｎ Ｎ．Ｙ． Ａｃａｄ Ｓｃｉ．１２３７巻：５～１０頁を参照されたい。

【００６３】
ＡＣＶＲＬＫ３として代替的に公知のＢＭＰＲ１Ａ遺伝子の産物であるアクチビン受容体様キナーゼ－３（ＡＬＫ３）は、ＢＭＰファミリーにおける複数のリガンドの効果を媒介するＩ型受容体である。遍在性組織発現を有するいくつかのＩ型受容体とは異なり、ＡＬＫ３は、より特殊化された機能性と一貫して、制限されたパターンの発現を表示する。例えば、ｔｅｎ Ｄｉｊｋｅ（１９９３年）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ、８巻：２８７９～２８８７頁およびＯＭＩＭエントリ６０１２９９を参照されたい。ＡＬＫ３は一般に、ＢＭＰ２、ＢＭＰ４、ＢＭＰ７およびＢＭＰファミリーの他のメンバーに対する高アフィニティー受容体として認識される。ＢＭＰ２およびＢＭＰ７は、造骨性分化の強力な刺激因子であり、現在、脊椎固定およびある特定の偽関節骨折において骨形成を誘導するように臨床的に使用されている。ＡＬＫ３は、骨芽細胞におけるＢＭＰ２およびＢＭＰ４シグナル伝達の媒介における重要な受容体として考慮される。例えば、Ｌａｖｅｒｙら（２００８年）Ｊ． Ｂｉｏｌ． Ｃｈｅｍ．２８３巻：２０９４８～２０９５８頁を参照されたい。ホモ接合型ＡＬＫ３ノックアウトマウスは、胚発生初期（ほぼ９．５日目）に死ぬが、骨芽細胞においてＡＬＫ３のコンディショナルな破壊を保有する成体マウスは、骨量増大を呈示することが近年報告されたが、新たに形成された骨は、組織崩壊の証拠を示した。例えば、Ｋａｍｉｙａ（２００８年）Ｊ． Ｂｏｎｅ Ｍｉｎｅｒ． Ｒｅｓ．、２３巻：２００７～２０１７頁；およびＫａｍｉｙａ（２００８年）Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ １３５巻：３８０１～３８１１頁を参照されたい。この知見は、臨床使用における骨を作る薬剤としての、ＢＭＰ２およびＢＭＰ７（ＡＬＫ３のリガンド）の有効性とは驚くべき対照をなす。

【００６４】
ＡＣＶＲＬＫ４として代替的に公知のＡＣＶＲ１Ｂ遺伝子の産物であるアクチビン受容体様キナーゼ－４（ＡＬＫ４）は、アクチビン、ｎｏｄａｌおよびＧＤＦを含むいくつかのＴＧＦ－ベータファミリーリガンドのシグナルを伝達するＩ型受容体である。ＡＬＫ４変異は、膵がんに関連し、ドミナントネガティブ切断型ＡＬＫ４アイソフォームの発現は、ヒト下垂体腫瘍において高度に発現される。例えば、Ｔｓｕｃｈｉｄａら（２００８年）Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ５５巻（１号）：１１～２１頁およびＯＭＩＭエントリ６０１３００を参照されたい。

【００６５】
ＴＧＦＢＲ１遺伝子の産物であるアクチビン受容体様キナーゼ－５（ＡＬＫ５）は、大部分の細胞型で広く発現される。ＴＧＦ－ベータ、アクチビンおよびＧＤＦ－８を含むいくつかのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドは、ＡＬＫ５を経てシグナル伝達し、下流のＳｍａｄ２およびＳｍａｄ３を活性化する。ＡＬＫ５が欠乏しているマウスは、卵黄嚢および胎盤の血管発生における重篤な欠損を呈示し、循環赤血球細胞を欠き、妊娠中期に死ぬ。このような胚は、正常な造血能を有したが、内皮細胞の増殖および不適切な遊走を増強したことが判明した。よって、ＡＬＫ５依存性シグナル伝達は、血管新生に重要

であるが、造血前駆細胞の発生および機能的造血発生には重要でない。例えば、Ｌａｒｓｓｏｎら（２００１年）Ｔｈｅ ＥＭＢＯ Ｊｏｕｒｎａｌ、２０巻（７号）：１６６３～１６７３頁およびＯＭＩＭエントリ１９０１８１を参照されたい。内皮細胞において、ＡＬＫ５は、協同的にかつＡＬＫ１シグナル伝達とは反対に作用する。ＡＬＫ５は、細胞遊走および増殖を阻害し、特に、ＡＬＫ１の反対の効果である。例えば、Ｇｏｕｍａｎｓら（２００３年）Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ １２巻（４号）：８１７～８２８頁を参照されたい。その上、ＡＬＫ５は、筋肉成長を負に調節すると考えられる。筋ジストロフィーのマウスモデルの筋肉におけるＡＬＫ５のノックダウンは、線維症を減少させ、筋肉成長に関連する遺伝子の発現を増大させることが判明した。例えば、Ｋｅｍａｌａｄｅｗｉら（２０１４年）Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ ３巻、ｅ１５６頁を参照されたい。

【００６６】

アクチビン受容体様キナーゼ－６（ＡＬＫ６）は、ＢＭＰＲ１Ｂ遺伝子の産物であり、この遺伝子の欠乏は、ヒトおよびマウスの両方における軟骨異形成（ｃｈｒｏｎｄｏｄｙｓｐｌａｓｉａ）および肢欠損に関連する。例えば、Ｄｅｍｉｒｈａｎら（２００５年）ＪＭｅｄ Ｇｅｎｅｔ．４２巻：３１４～３１７頁を参照されたい。ＡＬＫ６は、発生中の骨格の至るところで広く発現され、マウスにおける軟骨形成に必要とされる。例えば、Ｙｉら（２０００年）Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ １２７巻：６２１～６３０頁およびＯＭＩＭエントリ６０３２４８を参照されたい。

【００６７】

アクチビン受容体様キナーゼ－７（ＡＬＫ７）は、ＡＣＶＲ１Ｃ遺伝子の産物である。ＡＬＫ７ヌルマウスは、生存可能で生殖能力があり、骨格または肢の形成異常を表示しない。ＡＬＫ７を介したＧＤＦ３シグナル伝達は、インスリン感受性および肥満における役割を果たすと思われる。これは、Ａｌｋ７ヌルマウスが、脂肪蓄積低減および食事誘導性肥満に対する抵抗性を示すという結果によって支持される。例えば、Ａｎｄｅｒｓｓｏｎら（２００８年）ＰＮＡＳ １０５巻（２０号）：７２５２～７２５６頁を参照されたい。ＡＬＫ７媒介性Ｎｏｄａｌシグナル伝達は、種々の異なるがん細胞株において腫瘍促進および腫瘍抑制効果の両方を有することに関係づけられた。例えば、Ｄｅ Ｓｉｌｖａら（２０１２年）Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ ３巻：５９頁およびＯＭＩＭエントリ６０８９８１を参照されたい。

【００６８】

本明細書で使用される用語「ＡｃｔＲＩＩ」は、ＩＩ型アクチビン受容体のファミリーを指す。このファミリーは、ＡＣＶＲ２Ａ遺伝子によってコードされるアクチビン受容体ＩＩＡ型（ＡｃｔＲＩＩＡ）、およびＡＣＶＲ２Ｂ遺伝子によってコードされるアクチビン受容体ＩＩＢ型（ＡｃｔＲＩＩＢ）の両方を含む。ＡｃｔＲＩＩ受容体は、アクチビン、ＧＤＦ８（ミオスタチン）、ＧＤＦ１１、ならびにＢＭＰのサブセット、特に、ＢＭＰ６およびＢＭＰ７を含む、種々のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体である。ＡｃｔＲＩＩ受容体は、筋肉および神経筋障害（例えば、筋ジストロフィー、筋委縮性側索硬化症（ＡＬＳ）および筋委縮）、望まれない骨／軟骨成長、脂肪組織障害（例えば、肥満）、代謝性障害（例えば、２型糖尿病）ならびに神経変性障害を含む、種々の生物学的障害に関係づけられる。例えば、Ｔｓｕｃｈｉｄａら（２００８年）Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ５５巻（１号）：１１～２１頁、Ｋｎｏｐｆら、Ｕ．Ｓ．８，２５２，９００ならびにＯＭＩＭエントリ１０２５８１および６０２７３０を参照されたい。

【００６９】

ＴＧＦＢＲ２遺伝子によってコードされるトランスフォーミング増殖因子ベータ受容体ＩＩ（ＴＧＦＢＲＩＩ）は、ＴＧＦ－ベータリガンドに結合し、下流のＳｍａｄ２およびＳｍａｄ３エフェクターを活性化することが公知のＩＩ型受容体である。例えば、Ｈｉｎｃｋ（２０１２年）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ５８６巻：１８６０～１８７０頁およびＯＭＩＭエントリ１９０１８２を参照されたい。ＴＧＦＢＲＩＩを介したＴＧＦ－ベータシグナル伝達は、Ｔ細胞増殖、Ｔ調節性細胞の維持および前軟骨（ｐｒｅｃａｒｔｉｌａｇｉ

ｎｏｕｓ）幹細胞の増殖において決定的である。例えば、Ｌｉら（２００６年）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　２５巻（３号）：４５５～４７１頁およびＣｈｅｎｇら、Ｉｎｔ．　Ｊ．　Ｍｏｌ．　Ｓｃｉ．２０１４年、１５巻、１２６６５～１２６７６頁を参照されたい。

【００７０】

ＢＭＰＲ２遺伝子によってコードされる骨形成タンパク質受容体ＩＩ（ＢＭＰＲＩＩ）は、ある特定のＢＭＰリガンドに結合すると考えられるＩＩ型受容体である。場合によっては、ＢＭＰＲＩＩへの効率的なリガンド結合は、適切なＴＧＦＢＲ　Ｉ型受容体の存在に依存する。例えば、Ｒｏｓｅｎｚｗｅｉｇら（１９９５年）ＰＮＡＳ　９２巻：７６３２～７６３６頁を参照されたい。ＢＭＰＲＩＩにおける変異は、ヒトにおける肺高血圧に関連する。ＯＭＩＭエントリ６００７９９を参照されたい。

【００７１】

抗ミュラー管ホルモンＩＩ型受容体として代替的に公知のＡＭＨＲ２遺伝子の産物であるミュラー管阻害物質受容体ＩＩ（ＭＩＳＲＩＩ）は、ＩＩ型ＴＧＦ－ベータ受容体である。ＭＩＳＲＩＩは、ＭＩＳリガンドに結合するが、シグナル伝達のために、ＡＬＫ３またはＡＬＫ６などの適切なＩ型受容体の存在を必要とする。例えば、Ｈｉｎｃｋ（２０１２年）ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　５８６巻：１８６０～１８７０頁およびＯＭＩＭエントリ６００９５６を参照されたい。ＭＩＳＲＩＩは、ヒトにおける性分化に関与し、ヒトの男性におけるミュラー管退縮に必要とされる。ＡＭＨは、生殖年齢の女性において発現され、サイクルまたは妊娠により上下しないが、卵母細胞の含量および質の両方が減少するにつれて漸減することが判明し、ＡＭＨが、卵巣生理学のバイオマーカーとして機能し得ることを示唆する。例えば、Ｚｅｃら（２０１１年）Ｂｉｏｃｈｅｍｉａ　Ｍｅｄｉｃａ　２１巻（３号）：２１９～３０頁およびＯＭＩＭエントリ６００９５６を参照されたい。

【００７２】

ある特定の態様では、本開示は、１つまたは複数のＴＧＦβスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ミュラー管阻害物質（ＭＩＳ）およびレフティー）によって惹起される細胞内シグナル伝達（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達）に拮抗するための、ａ）ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７）の細胞外ドメインおよびＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩ）の細胞外ドメインを含むヘテロ多量体の複合体、ｂ）少なくとも２種のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７）の細胞外ドメインを含むヘテロ多量体の複合体、ならびに少なくとも２種のＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩ）の細胞外ドメインを含むヘテロ多量体の複合体、好ましくは、可溶性のヘテロ多量体の複合体の使用に関する。本明細書で記載される通り、このようなアンタゴニストのヘテロ多量体の複合体は、例えば、筋肉損失、不十分な筋肉成長、神経変性、骨損失、低減した骨密度および／または石灰化、不十分な骨成長、肥満などの代謝性障害、ならびに貧血などの赤血球細胞障害に関連する様々な障害／状態の処置または予防において有用となり得る。

【００７３】

特に、本開示のデータは、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドの細胞外ドメインおよびＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドの細胞外ドメイン

を含むヘテロ多量体の複合体が、その対応するホモ多量体の複合体と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有することを実証する。

【００７４】

本明細書中で使用される用語は、一般に、本開示の文脈の範囲内で、かつ、各々の用語が使用される特定の文脈において、当該分野におけるその通常の意味を有する。本開示の組成物および方法、ならびに、これらの作製方法および使用方法の記載において、専門家にさらなる案内を提供するために、特定の用語が以下または本明細書中の他の場所で論じられている。用語の任意の使用の範囲および意味は、それが使用される特定の文脈から明らかである。

【００７５】

用語「ヘテロマー」または「ヘテロ多量体」は、少なくとも第１のポリペプチドおよび第２のポリペプチドを含む複合体であり、第２のポリペプチドは、第１のポリペプチドとは、アミノ酸配列が少なくとも１個のアミノ酸残基異なる。ヘテロマーは、第１および第２のポリペプチドによって形成された「ヘテロ二量体」を含み得る、または第１および第２のポリペプチドに加えたポリペプチドが存在する、より高次の構造を形成することができる。ヘテロ多量体の例示的な構造は、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ヘテロ二量体は、本明細書において、Ｘ：Ｙまたは同等にＸ－Ｙと命名されており、この場合、Ｘは、第１のポリペプチドを表し、Ｙは、第２のポリペプチドを表す。より高次のヘテロマーおよびオリゴマー構造は、本明細書において、対応する様式で命名されている。ある特定の実施形態では、ヘテロ多量体は、組換え（例えば、１つまたは複数のポリペプチド構成要素が、組換えタンパク質の場合もある）、単離および／または精製されている。

【００７６】

「相同」は、そのあらゆる文法的な形態および語の綴りのバリエーションにおいて「共通する進化的起源」を有する２つのタンパク質間の関係を指し、同じ生物種のスーパーファミリーからのタンパク質ならびに異なる生物種からの相同タンパク質を含む。このようなタンパク質（およびこれをコードする核酸）は、％同一性の観点であれ、特定の残基もしくはモチーフおよび保存された位置の存在によるものであれ、その配列類似性によって反映されるように、配列の相同性を有する。しかし、一般的な用法およびこの出願において、用語「相同」は、「高度に」のような副詞で修飾されるとき、配列の類似性を指す場合があり、そして、共通する進化の起源に関連していてもしていなくてもよい。

【００７７】

用語「配列類似性」は、そのあらゆる文法上の形式において、共通の進化的起源を共有しても共有なくてもよい核酸またはアミノ酸配列の間の同一性または一致の程度を指す。

【００７８】

参照ポリペプチド（またはヌクレオチド）配列に関する「パーセント（％）配列同一性」は、配列を整列し、必要であればギャップを導入して、配列同一性の一部としていかなる保存的置換も考慮せずに、最大パーセント配列同一性を達成した後に、参照ポリペプチド（ヌクレオチド）配列におけるアミノ酸残基（または核酸）と同一である、候補配列におけるアミノ酸残基（または核酸）のパーセンテージとして規定される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のアラインメントは、当業者の技能範囲内の様々な仕方で、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮまたはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなど、公開されたコンピュータソフトウェアを使用して達成することができる。当業者は、比較されている配列の全長にわたる最大アラインメントの達成に必要とされるいずれかのアルゴリズムを含む、配列の整列に適切なパラメータを決定することができる。しかし、本明細書における目的のため、％アミノ酸（核酸）配列同一性の値は、配列比較コンピュータプログラムＡＬＩＧＮ－２を使用して作成される。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．によって著作され、ソースコードは、米国著作権局（Ｕ．Ｓ．　Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ　Ｏｆｆｉｃｅ）、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ　Ｄ．Ｃ．、２０５５９においてユーザー文書により提出され、そこ

では、米国著作権登録番号（Ｕ．Ｓ． Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ Ｒｅｇｉｓｔｒａｔｉｏｎ Ｎｏ．）ＴＸＵ５１００８７にて登録されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．、Ｓｏｕｔｈ Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ、Ｃａｌｉｆ．から公開されている、あるいはソースコードからコンパイルすることができる。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、デジタルＵＮＩＸ（登録商標） Ｖ４．０Ｄを含むＵＮＩＸ（登録商標）オペレーティング・システムにおける使用のためにコンパイルされるべきである。あらゆる配列比較パラメータは、ＡＬＩＧＮ－２プログラムによって設定され、変動させない。

【００７９】

「刺激する（ａｇｏｎｉｚｅ）」は、そのあらゆる文法上の形式において、タンパク質および／または遺伝子を活性化する（例えば、該タンパク質の遺伝子発現を活性化もしくは増幅することにより、または活性状態に入るように不活性タンパク質を誘導することにより）、またはタンパク質および／または遺伝子の活性を増大する過程を指す。

【００８０】

「拮抗する」は、そのあらゆる文法上の形式において、タンパク質および／または遺伝子を阻害する（例えば、該タンパク質の遺伝子発現を阻害もしくは減少させることにより、または不活性状態に入るように活性タンパク質を誘導することにより）、またはタンパク質および／または遺伝子の活性を減少させる過程を指す。

【００８１】

本明細書で使用される通り、他に断りがなければ、「Ｘに実質的に結合しない」は、薬剤が、「Ｘ」に対して約１０－７、１０－６、１０－５、１０－４またはこれ超を超えるＫＤを有し（例えば、ＫＤの決定に使用したアッセイによって検出不能な結合）、「Ｘ」が、タンパク質または核酸など、指定の薬剤であることを意味するように意図される。

【００８２】

本明細書および特許請求の範囲を通して、数値に関連して使用される用語「約」および「およそ」は、当業者にとって精通し許容される、精度の間隔を表示する。一般に、このような精度の間隔は、±１０％である。代替的に、および特に、生物系において、用語「約」および「およそ」は、所定の値の１桁以内の、好ましくは≦５倍、より好ましくは≦２倍の値を意味することができる。

【００８３】

本明細書で開示される数的範囲は、範囲を規定する数を包括する。

【００８４】

用語「ａ（単数の）」および「ａｎ（単数の）」は、この用語が使用されている文脈がそれ以外を明らかに指示しない限り、複数の指示対象を含む。用語「ａ（単数の）」（または「ａｎ（単数の）」）ならびに用語「１つまたは複数」および「少なくとも１つ」は、本明細書において互換的に使用することができる。さらに、「および／または」は、本明細書に使用される場合、他の特色または構成要素を含むまたは含まない、この２つまたはそれを超える指定の特色または構成要素のそれぞれの具体的な開示として解釈するべきである。したがって、本明細書において「Ａおよび／またはＢ」などの語句において使用される用語「および／または」は、「ＡおよびＢ」、「ＡまたはＢ」、「Ａ」（単独）および「Ｂ」（単独）を含むように意図される。同様に、「Ａ、Ｂおよび／またはＣ」などの語句において使用される用語「および／または」は、次の態様のそれぞれを包含するように意図される：Ａ、ＢおよびＣ；Ａ、ＢまたはＣ；ＡまたはＣ；ＡまたはＢ；ＢまたはＣ；ＡおよびＣ；ＡおよびＢ；ＢおよびＣ；Ａ（単独）；Ｂ（単独）；ならびにＣ（単独）。

【００８５】

本明細書を通して、単語「を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、または「を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」もしくは「を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの変化形は、言及されている整数または整数の群の包含を含意するが、他のいかなる整数または整数の群の除外も含意しないものとして理解されるであろう。

【００８６】

２．ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体およびＩＩ型受容体複合体

ある特定の態様では、本開示は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド（例えば、本明細書で記載されるタンパク質、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、４６４、１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、４６６、２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、４６８、２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、４７０、３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、４７２、３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、４７４、３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６など、ヒトまたは他の種由来のＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７タンパク質）および１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、本明細書で記載されるタンパク質、例えば、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１、４５２、１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、４５４、４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、４５６、５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、４５８、４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２）など、ヒトまたは他の種由来のＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩタンパク質）を含むヘテロ多量体の複合体；少なくとも２種の異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド（例えば、本明細書で記載されるタンパク質、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、４６４、１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、４６６、２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、４６８、２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、４７０、３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、４７２、３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、４７４、３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６など、ヒトまたは他の種由来のＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７タンパク質）を含むヘテロ多量体の複合体；ならびに少なくとも２種の異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、本明細書で記載されるタンパク質、例えば、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１、４５２、１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、４５４、４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、４５６、５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、４５８、４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２）など、ヒトまたは他の種由来のＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩタンパク質）を含むヘテロ多量体の複合体に関し、これらは一般に本明細書において、「ヘテロ多量体の複合体」または「ヘテロ多量体」と称される。好ましくは、ヘテロ多量体は、可溶性である、例えば、ヘテロ多量体は、少なくとも１つのＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドの可溶性部分および少なくとも１つのＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドの可溶性部分（ドメイン）を含む。一般に、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型およびＩＩ型受容体の細胞外ドメインは、Ｉ型およびＩＩ型受容体の可溶性部分に対応する。したがって、一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドの細胞外ドメイン（例えば、１つま

たは複数のＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６および／またはＡＬＫ７受容体細胞外ドメイン）および／またはＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドの細胞外ドメイン（例えば、１つまたは複数のＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよび／またはＭＩＳＲＩＩ受容体細胞外ドメイン）を含む。ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６、ＡＬＫ７、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩの例示的な細胞外ドメインは、本明細書に開示されており、このような配列、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態は、本開示の発明に従って使用することができる（例えば、ヘテロ多量体組成物およびその使用）。本開示のヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびより高次のオリゴマー構造を含む。例えば、図１、図２および図１５～図１７を参照されたい。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００８７】

３－フィンガートキシンフォールド（ｔｈｒｅｅ－ｆｉｎｇｅｒ　ｔｏｘｉｎ　ｆｏｌｄ）として公知の明確な構造モチーフは、Ｉ型およびＩＩ型受容体によるリガンド結合に重要であり、各単量体の受容体の細胞外ドメイン内の変動的な位置に位置する１０、１２または１４個の保存されたシステイン残基によって形成される。例えば、Ｇｒｅｅｎｗａｌｄら（１９９９年）Ｎａｔ　Ｓｔｒｕｃｔ　Ｂｉｏｌ　６巻：１８～２２頁；Ｈｉｎｃｋ（２０１２年）ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ　５８６巻：１８６０～１８７０頁を参照されたい。これらの保存されたシステインの最外部によって境界を画定される、ＴＧＦβスーパーファミリー受容体のコアリガンド結合性ドメインは、配列番号１（ＡｃｔＲＩＩＢ前駆体）の２９～１０９位；配列番号９（ＡｃｔＲＩＩＡ前駆体）の３０～１１０位；配列番号１４（ＡＬＫ１前駆体）の３４～９５位；配列番号１８（ＡＬＫ２前駆体）の３５～９９位；配列番号２２（ＡＬＫ３前駆体）の６１～１３０位；配列番号２６および８３（ＡＬＫ４前駆体）の３４～１０１位；配列番号３０および８７（ＡＬＫ５前駆体）の３６～１０６位；配列番号３４（ＡＬＫ６アイソフォームＢ前駆体）の３２～１０２位；配列番号３８、３０５および３０９（ＡＬＫ７前駆体）の２８～９２位；配列番号４２（ＴＧＦＢＲＩＩアイソフォームＢ前駆体）の５１～１４３位；配列番号４６および７１（ＢＭＰＲＩＩ前駆体）の３４～１２３位；配列番号５０、７５および７９（ＭＩＳＲＩＩ前駆体）の２４～１１６位；配列番号６７（ＴＧＦＢＲＩＩアイソフォームＡ前駆体）の４４～１６８位；ならびに配列番号９１（ＡＬＫ６アイソフォームＡ前駆体）の６２～１３２位に対応する。これらのシステインにより境界を画定されたコア配列に隣接する構造的により秩序的でないアミノ酸は、必ずしもリガンド結合を変更することなく、いずれかの末端において１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６または３７残基、切断することができる。Ｎ末端および／またはＣ末端切断型のための例示的な細胞外ドメインは、配列番号２、３、５、６、１０、１１、１５、１９、２３、２７、３１、３５、３９、４３、４７、５１、６８、７２、７６、８０、８４、８８、９２、３０２、３０６、３１０および３１３を含む。

【００８８】

好ましい実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティーが挙げられるがこれらに限定されない、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する、および／またはその活性を阻害（拮抗）する。特に、本開示のヘテロ多量体の複合体は、１つまたは

複数のＴＧＦβスーパーファミリーリガンドによって惹起されるシグナル伝達（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達）の拮抗に使用することができ、これは、例えば、本明細書で記載されるものなど、細胞ベースのアッセイを使用して決定することができる。本明細書で記載される通り、このようなアンタゴニストのヘテロ多量体の複合体は、例えば、筋肉損失、不十分な筋肉成長、神経変性、骨損失、低減した骨密度および／または石灰化、不十分な骨成長、および／または肥満に関連する様々な障害／状態の処置または予防において有用となり得る。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する（例えば、ＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ二量体ｖｓ．対応するＡｃｔＲＩＩＢまたはＡＬＫ４ホモ二量体）。

【００８９】

本明細書で使用される用語「ＡｃｔＲＩＩＢ」は、任意の種由来のアクチビン受容体ＩＩＢ型（ＡｃｔＲＩＩＢ）タンパク質と、変異誘発または他の修飾によるこのようなＡｃｔＲＩＩＢタンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡｃｔＲＩＩＢの参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡｃｔＲＩＩＢファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【００９０】

用語「ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチド」は、ＡｃｔＲＩＩＢファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。このような改変体ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドの例は、本開示を通して、ならびに参照によりそれらの全体を本明細書に組み込む国際特許出願公開番号ＷＯ２００６／０１２６２７、ＷＯ２００８／０９７５４１およびＷｏ２０１０／１５１４２６に提供されている。本明細書で記載されるあらゆるＡｃｔＲＩＩＢ関連ポリペプチドのアミノ酸の番号付けは、他に特段の指定がなければ、下記に示すヒトＡｃｔＲＩＩＢ前駆体タンパク質配列（配列番号１）の番号付けに基づく。

ヒトＡｃｔＲＩＩＢ前駆体タンパク質配列を次に示す：

【化１】

```
  1 MTAPWVALAL LWGSLCAGSG RGEAETRECI YYNANWELER TNQSGLERCE
 51 GEQDKRLHCY ASWRNSSGTI ELVKKGCWLD DFNCYDRQEC VATEENPQVY
101 FCCCEGNFCN ERFTHLPEAG GPEVTYEPPP TAPTLLTVLA YSLLPIGGLS
151 LIVLLAFWMY RHRKPPYGHV DIHEDPGPPP PSPLVGLKPL QLLEIKARGR
201 FGCVWKAQLM NDFVAVKIFP LQDKQSWQSE REIFSTPGMK HENLLQFIAA
251 EKRGSNLEVE LWLITAFHDK GSLTDYLKGN IITWNELCHV AETMSRGLSY
301 LHEDVPWCRG EGHKPSIAHR DFKSKNVLLK SDLTAVLADF GLAVRFEPGK
351 PPGDTHGQVG TRRYMAPEVL EGAINFQRDA FLRIDMYAMG LVLWELVSRC
401 KAADGPVDEY MLPFEEEIGQ HPSLEELQEV VVHKKMRPTI KDHWLKHPGL
451 AQLCVTIEEC WDHDAEARLS AGCVEERVSL IRRSVNGTTS DCLVSLVTSV
501 TNVDLPPKES SI  (  配列番号  1)
```

【００９１】

シグナルペプチドは、単一の下線により指し示す；細胞外ドメインは、太字フォントで指し示し；潜在的な内在性Ｎ結合型グリコシル化部位は、二重の下線により指し示す。

プロセシングされた（成熟）細胞外ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチド配列を次に示す：

【００９２】
【化２】

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDD
FNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPPTAPT（配列番号
2).

【００９３】
一部の実施形態では、タンパク質は、Ｎ末端に「ＳＧＲ…」配列を有する状態で産生することができる。細胞外ドメインのＣ末端「テイル」は、単一の下線によって指し示す。「テイル」を欠失した配列（Δ１５配列）を次に示す：
【００９４】
【化３】

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDD
FNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEA（配列番号 3).

【００９５】
配列番号１の６４位にアラニンを有するＡｃｔＲＩＩＢの形態（Ａ６４）も、文献に報告されている。例えば、Ｈｉｌｄｅｎら（１９９４年）Ｂｌｏｏｄ、８３巻（８号）：２１６３～２１７０頁を参照されたい。本出願人らは、Ａ６４置換を有するＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメインを含むＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質が、アクチビンおよびＧＤＦ１１に対し相対的に低いアフィニティーを有することを確かめた。対照的に、６４位にアルギニンを有する同じＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質（Ｒ６４）は、低ナノモル濃度から高ピコモル濃度範囲内のアクチビンおよびＧＤＦ１１に対するアフィニティーを有する。したがって、Ｒ６４を有する配列は、本開示におけるヒトＡｃｔＲＩＩＢの「野生型」参照配列として使用される。
６４位にアラニンを有するＡｃｔＲＩＩＢの形態を次に示す：
【化４】

```
  1 MTAPWVALAL LWGSLCAGSG RGEAETRECI YYNANWELER TNQSGLERCE
 51 GEQDKRLHCY ASWANSSGTI ELVKKGCWLD DFNCYDRQEC VATEENPQVY
101 FCCCEGNFCN ERFTHLPEAG GPEVTYEPPP TAPTLLTVLA YSLLPIGGLS
151 LIVLLAFWMY RHRKPPYGHV DIHEDPGPPP PSPLVGLKPL QLLEIKARGR
201 FGCVWKAQLM NDFVAVKIFP LQDKQSWQSE REIFSTPGMK HENLLQFIAA
251 EKRGSNLEVE LWLITAFHDK GSLTDYLKGN IITWNELCHV AETMSRGLSY
301 LHEDVPWCRG EGHKPSIAHR DFKSKNVLLK SDLTAVLADF GLAVRFEPGK
351 PPGDTHGQVG TRRYMAPEVL EGAINFQRDA FLRIDMYAMG LVLWELVSRC
401 KAADGPVDEY MLPFEEEIGQ HPSLEELQEV VVHKKMRPTI KDHWLKHPGL
451 AQLCVTIEEC WDHDAEARLS AGCVEERVSL IRRSVNGTTS DCLVSLVTSV
501 TNVDLPPKES SI （配列番号     4)
```

【００９６】
シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントによって指し示す。
代替的Ａ６４形態のプロセシングされた（成熟）細胞外ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチド配列を次に示す：

【化５】

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDD
FNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPPTAPT （配列番号
5）

【００９７】
一部の実施形態では、タンパク質は、Ｎ末端に「ＳＧＲ…」配列を有する状態で産生することができる。細胞外ドメインのＣ末端「テイル」は、単一の下線によって指し示す。「テイル」を欠失した配列（Δ１５配列）を次に示す：

【化６】

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDD
FNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEA （配列番号 6）

【００９８】
ヒトＡｃｔＲＩＩＢ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号７）、これは、ＡｃｔＲＩＩＢ前駆体のアミノ酸１～５１３をコードする、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１１０６．３のヌクレオチド２５～１５６０を表す。示されている配列は、６４位にアルギニンを提供し、そして代わりにアラニンを提供するように修飾することができる。シグナル配列に下線を引く。

【化７】

```
   1 ATGACGGCGC CCTGGGTGGC CCTCGCCCTC CTCTGGGGAT CGCTGTGCGC
  51 CGGCTCTGGG CGTGGGGAGG CTGAGACACG GGAGTGCATC TACTACAACG
 101 CCAACTGGGA GCTGGAGCGC ACCAACCAGA GCGGCCTGGA GCGCTGCGAA
 151 GGCGAGCAGG ACAAGCGGCT GCACTGCTAC GCCTCCTGGC GCAACAGCTC
 201 TGGCACCATC GAGCTCGTGA AGAAGGGCTG CTGGCTAGAT GACTTCAACT
 251 GCTACGATAG GCAGGAGTGT GTGGCCACTG AGGAGAACCC CCAGGTGTAC
 301 TTCTGCTGCT GTGAAGGCAA CTTCTGCAAC GAACGCTTCA CTCATTTGCC
 351 AGAGGCTGGG GGCCCGGAAG TCACGTACGA GCCACCCCCG ACAGCCCCCA
 401 CCCTGCTCAC GGTGCTGGCC TACTCACTGC TGCCCATCGG GGGCCTTTCC
 451 CTCATCGTCC TGCTGGCCTT TTGGATGTAC CGGCATCGCA AGCCCCCCTA
 501 CGGTCATGTG GACATCCATG AGGACCCTGG GCCTCCACCA CCATCCCCTC
 551 TGGTGGGCCT GAAGCCACTG CAGCTGCTGG AGATCAAGGC TCGGGGGCGC
 601 TTTGGCTGTG TCTGGAAGGC CCAGCTCATG AATGACTTTG TAGCTGTCAA
 651 GATCTTCCCA CTCCAGGACA AGCAGTCGTG GCAGAGTGAA CGGGAGATCT
 701 TCAGCACACC TGGCATGAAG CACGAGAACC TGCTACAGTT CATTGCTGCC
 751 GAGAAGCGAG GCTCCAACCT CGAAGTAGAG CTGTGGCTCA TCACGGCCTT
```

【化８】

```
  801 CCATGACAAG GGCTCCCTCA CGGATTACCT CAAGGGGAAC ATCATCACAT
  851 GGAACGAACT GTGTCATGTA GCAGAGACGA TGTCACGAGG CCTCTCATAC
  901 CTGCATGAGG ATGTGCCCTG GTGCCGTGGC GAGGGCCACA AGCCGTCTAT
  951 TGCCCACAGG GACTTTAAAA GTAAGAATGT ATTGCTGAAG AGCGACCTCA
 1001 CAGCCGTGCT GGCTGACTTT GGCTTGGCTG TTCGATTTGA GCCAGGGAAA
 1051 CCTCCAGGGG ACACCCACGG ACAGGTAGGC ACGAGACGGT ACATGGCTCC
 1101 TGAGGTGCTC GAGGGAGCCA TCAACTTCCA GAGAGATGCC TTCCTGCGCA
 1151 TTGACATGTA TGCCATGGGG TTGGTGCTGT GGGAGCTTGT GTCTCGCTGC
 1201 AAGGCTGCAG ACGGACCCGT GGATGAGTAC ATGCTGCCCT TTGAGGAAGA
 1251 GATTGGCCAG CACCCTTCGT TGGAGGAGCT GCAGGAGGTG GTGGTGCACA
 1301 AGAAGATGAG GCCCACCATT AAAGATCACT GGTTGAAACA CCCGGGCCTG
 1351 GCCCAGCTTT GTGTGACCAT CGAGGAGTGC TGGGACCATG ATGCAGAGGC
 1401 TCGCTTGTCC GCGGGCTGTG TGGAGGAGCG GGTGTCCCTG ATTCGGAGGT
 1451 CGGTCAACGG CACTACCTCG GACTGTCTCG TTTCCCTGGT GACCTCTGTC
 1501 ACCAATGTGG ACCTGCCCCC TAAAGAGTCA AGCATC （配列番号　7）
```

【００９９】

プロセシングされた細胞外ヒトＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す（配列番号８）。示されている配列は、６４位にアルギニンを提供し、そして代わりにアラニンを提供するように修飾することができる。

【化９】

```
    1 GGGCGTGGGG AGGCTGAGAC ACGGGAGTGC ATCTACTACA ACGCCAACTG
   51 GGAGCTGGAG CGCACCAACC AGAGCGGCCT GGAGCGCTGC GAAGGCGAGC
  101 AGGACAAGCG GCTGCACTGC TACGCCTCCT GGCGCAACAG CTCTGGCACC
  151 ATCGAGCTCG TGAAGAAGGG CTGCTGGCTA GATGACTTCA ACTGCTACGA
  201 TAGGCAGGAG TGTGTGGCCA CTGAGGAGAA CCCCCAGGTG TACTTCTGCT
  251 GCTGTGAAGG CAACTTCTGC AACGAACGCT TCACTCATTT GCCAGAGGCT
  301 GGGGGCCCGG AAGTCACGTA CGAGCCACCC CCGACAGCCC CCACC
```

（配列番号　８）

【０１００】

ヒトＡｃｔＲＩＩＢ細胞外ドメインおよびヒトＡｃｔＲＩＩＡ細胞外ドメインのアミノ酸配列のアラインメントは、図３に例証されている。このアラインメントは、ＡｃｔＲＩＩリガンドに直接的に接触すると考えられる両方の受容体内のアミノ酸残基を指し示す。例えば、複合的ＡｃｔＲＩＩ構造は、ＡｃｔＲＩＩＢリガンド結合性ポケットが、残基Ｙ３１、Ｎ３３、Ｎ３５、Ｌ３８からＴ４１、Ｅ４７、Ｅ５０、Ｑ５３からＫ５５、Ｌ５７、Ｈ５８、Ｙ６０、Ｓ６２、Ｋ７４、Ｗ７８からＮ８３、Ｙ８５、Ｒ８７、Ａ９２およびＥ９４からＦ１０１によって部分的に定義されることを指し示した。これらの位置において、保存的変異が許容されるであろうことが予想される。

【０１０１】

加えて、ＡｃｔＲＩＩＢは、脊椎動物の間で十分に保存されており、細胞外ドメインの大きな区間（ｓｔｒｅｔｃｈ）が完全に保存されている。例えば、図４は、様々なＡｃｔＲＩＩＢオルソログと比較した、ヒトＡｃｔＲＩＩＢ細胞外ドメインの多重配列アラインメントを描写する。ＡｃｔＲＩＩＢに結合するリガンドの多くも高度に保存されている。し

たがって、これらのアラインメントから、正常なＡｃｔＲＩＩＢリガンド結合活性に重要な、リガンド結合性ドメイン内の重要なアミノ酸位置を予測すると共に、正常なＡｃｔＲＩＩＢリガンド結合活性を有意に変更することのない、置換に寛容である可能性があるアミノ酸位置を予測することが可能である。したがって、現在開示されている方法に従って有用な活性ヒトＡｃｔＲＩＩＢ改変体ポリペプチドは、別の脊椎動物ＡｃｔＲＩＩＢの配列由来の対応する位置に１つまたは複数のアミノ酸を含み得る、またはヒトまたは他の脊椎動物配列における残基と同様の残基を含み得る。限定を意味するものではないが、次の例は、活性ＡｃｔＲＩＩＢ改変体を定義するこのアプローチを例証する。ヒト細胞外ドメイン（配列番号２）におけるＬ４６は、ツメガエル（ｘｅｎｏｐｕｓ）ＡｃｔＲＩＩＢ（配列番号５０５）においてバリンであるため、この位置は、変更することができ、任意選択で、Ｖ、ＩもしくはＦなどの別の疎水性残基またはＡなどの非極性残基に変更することができる。ヒト細胞外ドメインにおけるＥ５２は、ツメガエルではＫであり、この部位が、Ｅ、Ｄ、Ｋ、Ｒ、Ｈ、Ｓ、Ｔ、Ｐ、Ｇ、ＹおよびおそらくＡなど、極性残基も含む多種多様な変化に寛容となり得ることを指し示す。ヒト細胞外ドメインにおけるＴ９３は、ツメガエルではＫであり、この位置では幅広い構造変種が許容され、Ｓ、Ｋ、Ｒ、Ｅ、Ｄ、Ｈ、Ｇ、Ｐ、ＧおよびＹなど、極性残基が好まれることを指し示す。ヒト細胞外ドメインにおけるＦ１０８は、ツメガエルではＹであり、したがって、ＹまたはＩ、ＶもしくはＬなどの他の疎水性基が許容される筈である。ヒト細胞外ドメインにおけるＥ１１１は、ツメガエルではＫであり、Ｄ、Ｒ、ＫおよびＨを含む荷電残基ならびにＱおよびＮがこの位置に許容されるであろうことを指し示す。ヒト細胞外ドメインにおけるＲ１１２は、ツメガエルではＫであり、ＲおよびＨを含む塩基性残基がこの位置に許容されることを指し示す。ヒト細胞外ドメインにおける１１９位のＡは、相対的に十分には保存されておらず、齧歯類ではＰ、ツメガエルではＶとして出現することから、この位置では基本的にいかなるアミノ酸も許容される筈である。

【０１０２】

さらに、ＡｃｔＲＩＩタンパク質は、構造および機能的な特徴の観点から、特に、リガンド結合に関して当技術分野で特徴付けされている［Ａｔｔｉｓａｎｏら（１９９２年）Ｃｅｌｌ ６８巻（１号）：９７～１０８頁；Ｇｒｅｅｎｗａｌｄら（１９９９年）Ｎａｔｕｒｅ Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ６巻（１号）：１８～２２頁；Ａｌｌｅｎｄｏｒｐｈら（２００６年）ＰＮＡＳ １０３巻（２０号：７６４３～７６４８頁；Ｔｈｏｍｐｓｏｎら（２００３年）Ｔｈｅ ＥＭＢＯ Ｊｏｕｒｎａｌ ２２巻（７号）：１５５５～１５６６頁；ならびに米国特許第７，７０９，６０５号、同第７，６１２，０４１号および同第７，８４２，６６３号］。本明細書の教示に加えて、これらの参考文献は、１つまたは複数の正常な活性（例えば、リガンド結合活性）を保持するＡｃｔＲＩＩＢ改変体を生成する仕方についてのガイダンスを十分に提供する。

【０１０３】

例えば、３－フィンガートキシンフォールドとして公知の明確な構造モチーフは、Ｉ型およびＩＩ型受容体によるリガンド結合に重要であり、各単量体の受容体の細胞外ドメイン内の変動的な位置に位置する保存されたシステイン残基によって形成される［Ｇｒｅｅｎｗａｌｄら（１９９９年）Ｎａｔ Ｓｔｒｕｃｔ Ｂｉｏｌ ６巻：１８～２２頁；およびＨｉｎｃｋ（２０１２年）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ ５８６巻：１８６０～１８７０頁］。したがって、これらの保存されたシステインの最外部によって境界を画定されるヒトＡｃｔＲＩＩＢのコアリガンド結合性ドメインは、配列番号１（ＡｃｔＲＩＩＢ前駆体）の２９～１０９位に対応する。したがって、これらのシステインにより境界を画定されたコア配列に隣接する構造的により秩序的でないアミノ酸は、必ずしもリガンド結合を変更することなく、Ｎ末端において約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７もしくは２８残基、および／またはＣ末端において約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４もしくは２５残基、切断することができる。Ｎ末端および／またはＣ末

端切断型のための例示的なＡｃｔＲＩＩＢ細胞外ドメインは、配列番号２、３、５および６を含む。

【０１０４】

Ａｔｔｉｓａｎｏらは、ＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメインのＣ末端におけるプロリンノットの欠失が、アクチビンに対する受容体のアフィニティーを低減したことを示した。本配列番号１のアミノ酸２０～１１９を含有するＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質である「ＡｃｔＲＩＩＢ（２０－１１９）－Ｆｃ」は、プロリンノット領域および完全膜近傍ドメインを含むＡｃｔＲＩＩＢ（２０－１３４）－Ｆｃと比べて、ＧＤＦ１１およびアクチビンへの低減した結合を有する（例えば、米国特許第７，８４２，６６３号を参照されたい）。しかし、ＡｃｔＲＩＩＢ（２０－１２９）－Ｆｃタンパク質は、プロリンノット領域が破壊されていても、野生型と比べて同様の、ただし幾分低減した活性を保持する。

【０１０５】

したがって、アミノ酸１３４、１３３、１３２、１３１、１３０および１２９（配列番号１に関して）で停止するＡｃｔＲＩＩＢ細胞外ドメインは全て、活性であると予想されるが、１３４または１３３で停止する構築物が、最も活性となり得る。同様に、残基１２９～１３４（配列番号１に関して）のいずれかにおける変異は、リガンド結合アフィニティーを大幅に変更するとは予想されない。これを支持して、Ｐ１２９およびＰ１３０（配列番号１に関して）の変異が、リガンド結合を実質的に減少させないことが当技術分野で公知である。したがって、本開示のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、アミノ酸１０９（最終システイン）もの短さで終わることができるが、１０９および１１９でまたはその間（例えば、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８または１１９）で終わる形態は、低減したリガンド結合を有すると予想される。アミノ酸１１９（本配列番号１に関して）は、十分には保存されていないため、容易に変更または切断される。１２８（配列番号１に関して）またはそれより後で終わるＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、リガンド結合活性を保持する筈である。配列番号１に関して１１９および１２７でまたはその間（例えば、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６または１２７）で終わるＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、中等度の結合能力を有するであろう。臨床または実験設定に応じて、これらの形態のうちいずれかが、使用に望ましくなるであろう。

【０１０６】

ＡｃｔＲＩＩＢのＮ末端において、アミノ酸２９またはそれ以前（配列番号１に関して）から始まるタンパク質が、リガンド結合活性を保持するであろうことが予想される。アミノ酸２９は、最初のシステインを表す。２４位（配列番号１に関して）におけるアラニンからアスパラギンへの変異は、リガンド結合に実質的に影響することなく、Ｎ結合型グリコシル化配列を導入する［米国特許第７，８４２，６６３号］。これは、アミノ酸２０～２９に対応する、シグナル切断ペプチドおよびシステイン架橋領域の間の領域における変異が、十分に許容されることを確認する。特に、２０、２１、２２、２３および２４位（配列番号１に関して）から始まるＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、一般的なリガンド結合活性を保持する筈であり、２５、２６、２７、２８および２９位（配列番号１に関して）から始まるＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドも、リガンド結合活性を保持すると予想される。例えば、米国特許第７，８４２，６６３号において、驚くべきことに、２２、２３、２４または２５から始まるＡｃｔＲＩＩＢ構築物が、最も活性を有するであろうことが実証された。

【０１０７】

まとめると、ＡｃｔＲＩＩＢの活性部分（例えば、リガンド結合性部分）の一般式は、配列番号１のアミノ酸２９～１０９を含む。したがって、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、例えば、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つに対応する残基から始まり（例えば、アミノ酸２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８または２９のうちのいずれか１つから始まる）、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わる（例えば、アミノ酸１０９、１１０、１１１、１１２

、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４のうちのいずれか１つで終わる）ＡｃｔＲＩＩＢの部分に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。他の例として、配列番号１の２０～２９（例えば、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８または２９位のうちのいずれか１つ）または２１～２９（例えば、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８または２９位のうちのいずれか１つ）位から始まり、配列番号１の１１９～１３４（例えば、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４位のうちのいずれか１つ）、１１９～１３３（例えば、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２または１３３位のうちのいずれか１つ）、１２９～１３４（例えば、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４位のうちのいずれか１つ）または１２９～１３３（例えば、１２９、１３０、１３１、１３２または１３３位のうちのいずれか１つ）位で終わるポリペプチドが挙げられる。他の例として、配列番号１の２０～２４（例えば、２０、２１、２２、２３または２４位のうちのいずれか１つ）、２１～２４（例えば、２１、２２、２３または２４位のうちのいずれか１つ）または２２～２５（例えば、２２、２２、２３または２５位のうちのいずれか１つ）位から始まり、配列番号１の１０９～１３４（例えば、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４位のうちのいずれか１つ）、１１９～１３４（例えば、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４位のうちのいずれか１つ）または１２９～１３４（例えば、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４位のうちのいずれか１つ）位で終わる構築物が挙げられる。これらの範囲内の改変体、特に、配列番号１の対応する部分に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一性を有する改変体も考慮される。

【０１０８】

本明細書で記載される変種は、様々な仕方で組み合わせることができる。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＢ改変体は、リガンド結合性ポケットにおける１、２、５、６、７、８、９、１０または１５個以下の保存的アミノ酸変化、ならびにリガンド結合性ポケットにおける４０、５３、５５、７４、７９および／または８２位におけるゼロ、１つまたは複数の非保存的変更を含む。可変性が特に十分に許容され得る結合性ポケットの外側の部位は、細胞外ドメイン（上に記す通り）のアミノおよびカルボキシ末端、ならびに４２～４６および６５～７３位（配列番号１に関して）を含む。６５位におけるアスパラギンからアラニンへの変更（Ｎ６５Ａ）は、Ａ６４バックグラウンドにおけるリガンド結合を実際に改善するため、Ｒ６４バックグラウンドにおけるリガンド結合に有害効果がないと予想される［米国特許第７，８４２，６６３号］。この変化はおそらく、Ａ６４バックグラウンドにおけるＮ６５のグリコシル化を排除し、これにより、この領域における有意な変化が許容される可能性があることを実証する。Ｒ６４Ａ変化は、十分に許容されないが、Ｒ６４Ｋは、十分に許容されるため、Ｈなど、別の塩基性残基が６４位において許容され得る［米国特許第７，８４２，６６３号］。その上、当技術分野に記載されている変異誘発プログラムの結果は、ＡｃｔＲＩＩＢには、保存することが有益なことが多いアミノ酸位置が存在することを指し示す。配列番号１に関して、このような位置として、８０位（酸性または疎水性アミノ酸）、７８位（疎水性、特にトリプトファン）、３７位（酸性、特にアスパラギン酸またはグルタミン酸）、５６位（塩基性アミノ酸）、６０位（疎水性

アミノ酸、特にフェニルアラニンまたはチロシン）が挙げられる。したがって、本開示は、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドにおいて保存され得るアミノ酸のフレームワークを提供する。保存することが望ましくなり得る他の位置を次に示す：５２位（酸性アミノ酸）、５５位（塩基性アミノ酸）、８１位（酸性）、９８（極性または荷電、特にＥ、Ｄ、ＲまたはＫ）、これらは全て配列番号１に対してのものである。

【０１０９】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、可溶性である（例えば、ＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する。したがって、一部の実施形態では、本開示に従った使用のためのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドの活性を阻害（拮抗）する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達の阻害）。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９に対応する残基から始まり（例えば、アミノ酸２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８または２９のうちのいずれか１つから始まる）、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４に対応する位置で終わる（例えば、アミノ酸１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４のうちのいずれか１つで終わる）ＡｃｔＲＩＩＢの部分に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなる、少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。他の好ましい実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２５～１３１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。ある特定の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１のＬ７９に対応するアミノ酸位置が酸性アミノ酸ではない（すなわち、天然に存在するＤもしくはＥアミノ酸残基または人工の酸性アミノ酸ではない）、少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。

【０１１０】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＡｃｔＲＩＩＡ」は、任意の種由来のアクチビン受容体ＩＩＡ型（ＡｃｔＲＩＩＡ）タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡｃｔＲＩＩＡタンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡｃｔＲＩＩＡの参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡｃｔＲＩＩＡファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域

を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０１１１】

用語「ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチド」は、ＡｃｔＲＩＩＡファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。このような改変体ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドの例は、本開示を通して、および参照によりその全体を本明細書に組み込む国際特許出願公開番号ＷＯ２００６／０１２６２７に提供されている。本明細書で記載されるあらゆるＡｃｔＲＩＩＡ関連ポリペプチドのアミノ酸の番号付けは、他に特段の指定がなければ、下記に示すヒトＡｃｔＲＩＩＡ前駆体タンパク質配列（配列番号９）の番号付けに基づく。

【０１１２】

ヒトＡｃｔＲＩＩＡ前駆体タンパク質配列を次に示す：

【化１０】

```
  1 MGAAAKLAFA VFLISCSSGA ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC
 51 YGDKDKRRHC FATWKNISGS IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CVEKKDSPEV
101 YFCCCEGNMC NEKFSYFPEM EVTQPTSNPV TPKPPYYNIL LYSLVPLMLI
151 AGIVICAFWV YRHHKMAYPP VLVPTQDPGP PPPSPLLGLK PLQLLEVKAR
201 GRFGCVWKAQ LLNEYVAVKI FPIQDKQSWQ NEYEVYSLPG MKHENILQFI
251 GAEKRGTSVD VDLWLITAFH EKGSLSDFLK ANVVSWNELC HIAETMARGL
301 AYLHEDIPGL KDGHKPAISH RDIKSKNVLL KNNLTACIAD FGLALKFEAG
351 KSAGDTHGQV GTRRYMAPEV LEGAINFQRD AFLRIDMYAM GLVLWELASR
401 CTAADGPVDE YMLPFEEEIG QHPSLEDMQE VVVHKKKRPV LRDYWQKHAG
451 MAMLCETIEE CWDHDAEARL SAGCVGERIT QMQRLTNIIT TEDIVTVVTM
501 VTNVDFPPKE SSL （配列番号 9）
```

【０１１３】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し；細胞外ドメインは、太字フォントで指し示し；潜在的な内在性Ｎ結合型グリコシル化部位は、二重の下線によって指し示す。

【０１１４】

プロセシングされた細胞外ヒトＡｃｔＲＩＩＡポリペプチド配列を次に示す：

【化１１】

```
ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDD
INCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPP （配列番号
    10）
```

【０１１５】

細胞外ドメインのＣ末端「テイル」は、単一の下線によって指し示す。「テイル」を欠失した配列（Δ１５配列）を次に示す：

【化１２】

```
ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDD
INCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM （配列番号 11）
```

【０１１６】

ヒトＡｃｔＲＩＩＡ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号１２

）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１６１６．４のヌクレオチド１５９～１７００に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【化１３】

```
   1 ATGGGAGCTG CTGCAAAGTT GGCGTTTGCC GTCTTTCTTA TCTCCTGTTC
  51 TTCAGGTGCT ATACTTGGTA GATCAGAAAC TCAGGAGTGT CTTTTCTTTA
 101 ATGCTAATTG GGAAAAAGAC AGAACCAATC AAACTGGTGT TGAACCGTGT
 151 TATGGTGACA AAGATAAACG GCGGCATTGT TTTGCTACCT GGAAGAATAT
 201 TTCTGGTTCC ATTGAAATAG TGAAACAAGG TTGTTGGCTG GATGATATCA
 251 ACTGCTATGA CAGGACTGAT TGTGTAGAAA AAAAAGACAG CCCTGAAGTA
 301 TATTTTTGTT GCTGTGAGGG CAATATGTGT AATGAAAAGT TTTCTTATTT
 351 TCCGGAGATG GAAGTCACAC AGCCCACTTC AAATCCAGTT ACACCTAAGC
 401 CACCCTATTA CAACATCCTG CTCTATTCCT TGGTGCCACT TATGTTAATT
 451 GCGGGGATTG TCATTTGTGC ATTTTGGGTG TACAGGCATC ACAAGATGGC
 501 CTACCCTCCT GTACTTGTTC CAACTCAAGA CCCAGGACCA CCCCCACCTT
 551 CTCCATTACT AGGTTTGAAA CCACTGCAGT TATTAGAAGT GAAAGCAAGG
 601 GGAAGATTTG GTTGTGTCTG GAAAGCCCAG TTGCTTAACG AATATGTGGC
 651 TGTCAAAATA TTTCCAATAC AGGACAAACA GTCATGGCAA AATGAATACG
 701 AAGTCTACAG TTTGCCTGGA ATGAAGCATG AGAACATATT ACAGTTCATT
 751 GGTGCAGAAA AACGAGGCAC CAGTGTTGAT GTGGATCTTT GGCTGATCAC
 801 AGCATTTCAT GAAAAGGGTT CACTATCAGA CTTTCTTAAG GCTAATGTGG
 851 TCTCTTGGAA TGAACTGTGT CATATTGCAG AAACCATGGC TAGAGGATTG
 901 GCATATTTAC ATGAGGATAT ACCTGGCCTA AAAGATGGCC ACAAACCTGC
 951 CATATCTCAC AGGGACATCA AAAGTAAAAA TGTGCTGTTG AAAAACAACC
1001 TGACAGCTTG CATTGCTGAC TTTGGGTTGG CCTTAAAATT TGAGGCTGGC
1051 AAGTCTGCAG GCGATACCCA TGGACAGGTT GGTACCCGGA GGTACATGGC
1101 TCCAGAGGTA TTAGAGGGTG CTATAAACTT CCAAAGGGAT GCATTTTTGA
```

【化１４】

```
1151 GGATAGATAT GTATGCCATG GGATTAGTCC TATGGGAACT GGCTTCTCGC
1201 TGTACTGCTG CAGATGGACC TGTAGATGAA TACATGTTGC CATTTGAGGA
1251 GGAAATTGGC CAGCATCCAT CTCTTGAAGA CATGCAGGAA GTTGTTGTGC
1301 ATAAAAAAAA GAGGCCTGTT TTAAGAGATT ATTGGCAGAA ACATGCTGGA
1351 ATGGCAATGC TCTGTGAAAC CATTGAAGAA TGTTGGGATC ACGACGCAGA
1401 AGCCAGGTTA TCAGCTGGAT GTGTAGGTGA AAGAATTACC CAGATGCAGA
1451 GACTAACAAA TATTATTACC ACAGAGGACA TTGTAACAGT GGTCACAATG
1501 GTGACAAATG TTGACTTTCC TCCCAAAGAA TCTAGTCTA
```

（配列番号　12）

【０１１７】

プロセシングされた細胞外ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化１５】

```
   1 ATACTTGGTA GATCAGAAAC TCAGGAGTGT CTTTTCTTTA ATGCTAATTG
  51 GGAAAAAGAC AGAACCAATC AAACTGGTGT TGAACCGTGT TATGGTGACA
 101 AAGATAAACG GCGGCATTGT TTTGCTACCT GGAAGAATAT TTCTGGTTCC
 151 ATTGAAATAG TGAAACAAGG TTGTTGGCTG GATGATATCA ACTGCTATGA
 201 CAGGACTGAT TGTGTAGAAA AAAAAGACAG CCCTGAAGTA TATTTTTGTT
 251 GCTGTGAGGG CAATATGTGT AATGAAAAGT TTTCTTATTT TCCGGAGATG
 301 GAAGTCACAC AGCCCACTTC AAATCCAGTT ACACCTAAGC CACCC
```

（配列番号　13）

【０１１８】

活性（例えば、リガンド結合性）ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドの一般式は、配列番号９のアミノ酸３０から開始し、アミノ酸１１０で終わるポリペプチドを含む一般式である。したがって、本開示のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドは、配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含み得る。任意選択で、本開示のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドは、配列番号９のアミノ酸１２～８２、任意選択で、配列番号９に関して、それぞれ１～５（例えば、１、２、３、４または５）または３～５（例えば、３、４または５）に及ぶ位置から始まり、１１０～１１６（例えば、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５または１１６）または１１０～１１５（例えば、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４または１１５）に及ぶ位置で終わるアミノ酸に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であり、リガンド結合性ポケットにおける１、２、５、１０または１５個以下の保存的アミノ酸変化、ならびにリガンド結合性ポケットにおける４０、５３、５５、７４、７９および／または８２位におけるゼロ、１つまたは複数の非保存的変更を含むポリペプチドを含む。

【０１１９】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体に関する。好ましくは、本開示の発明に従った使用のためのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示の発明に従った使用のためのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、４０９または４１０のうちいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、４０９または４１０のうちいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる。

【０１２０】

ある特定の態様では、本開示は、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＴＧＦＢＲＩＩ」は、任意の種由来のトランスフォーミング増殖因子－ベータ受容体ＩＩ（ＴＧＦＢＲＩＩ）タンパク質、および変異誘発または他の修飾によりこのようなタンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＴＧＦＢＲＩＩの参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照す

るものと理解される。ＴＧＦＢＲＩＩファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０１２１】

用語「ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド」は、ＴＧＦＢＲＩＩファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。本明細書で記載されるあらゆるＴＧＦＢＲＩＩ関連ポリペプチドのアミノ酸の番号付けは、他に特段の指定がなければ、下のヒトＴＧＦＢＲＩＩ前駆体タンパク質配列（配列番号４２）の番号付けに基づく。

【０１２２】

正準ヒトＴＧＦＢＲＩＩ前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００３２３３．４）を次に示す：

【化１６】

1 MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI AS**TIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL**

【化１７】

51 **CKFCDVRFST CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCVAVWRK NDENITLETV**
101 **CHDPKLPYHD FILEDAASPK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS**
151 **EEYNTSNPDL LLVIFQ**VTGI SLLPPLGVAI SVIIIFYCYR VNRQQKLSST
201 WETGKTRKLM EFSEHCAIIL EDDRSDISST CANNINHNTE LLPIELDTLV
251 GKGRFAEVYK AKLKQNTSEQ FETVAVKIFP YEEYASWKTE KDIFSDINLK
301 HENILQFLTA EERKTELGKQ YWLITAFHAK GNLQEYLTRH VISWEDLRKL
351 GSSLARGIAH LHSDHTPCGR PKMPIVHRDL KSSNILVKND LTCCLCDFGL
401 SLRLDPTLSV DDLANSGQVG TARYMAPEVL ESRMNLENVE SFKQTDVYSM
451 ALVLWEMTSR CNAVGEVKDY EPPFGSKVRE HPCVESMKDN VLRDRGRPEI
501 PSFWLNHQGI QMVCETLTEC WDHDPEARLT AQCVAERFSE LEHLDRLSGR
551 SCSEEKIPED GSLNTTK　（**配列番号**　42）

【０１２３】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０１２４】

プロセシングされた細胞外ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド配列を次に示す：

【化１８】

TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVC
VAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDN
IIFSEEYNTSNPDLLLVIFQ（**配列番号**　43）

【０１２５】

ＴＧＦＢＲＩＩ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号４４）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００３２４２．５のヌクレオチド３８３～２０８３に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【化１９】

ATGGGTCGGGGGCTGCTCAGGGGCCTGTGGCCGCTGCACATCGTCCTGTGGACGCGTATCGC
CAGC**ACGATCCCACCGCACGTTCAGAAGTCGGTTAATAACGACATGATAGTCACTGACAACA**
ACGGTGCAGTCAAGTTTCCACAACTGTGTAAATTTTGTGATGTGAGATTTTCCACCTGTGAC
AACCAGAAATCCTGCATGAGCAACTGCAGCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCACAGGAAGT
CTGTGTGGCTGTATGGAGAAAGAATGACGAGAACATAACACTAGAGACAGTTTGCCATGACC
CCAAGCTCCCCTACCATGACTTTATTCTGGAAGATGCTGCTTCTCCAAAGTGCATTATGAAG
GAAAAAAAAAAGCCTGGTGAGACTTTCTTCATGTGTTCCTGTAGCTCTGATGAGTGCAATGA
CAACATCATCTTCTCAGAAGAATATAACACCAGCAATCCTGACTTGTTGCTAGTCATATTTC
AAGTGACAGGCATCAGCCTCCTGCCACCACTGGGAGTTGCCATATCTGTCATCATCATCTTC
TACTGCTACCGCGTTAACCGGCAGCAGAAGCTGAGTTCAACCTGGGAAACCGGCAAGACGCG
GAAGCTCATGGAGTTCAGCGAGCACTGTGCCATCATCCTGGAAGATGACCGCTCTGACATCA
GCTCCACGTGTGCCAACAACATCAACCACAACACAGAGCTGCTGCCCATTGAGCTGGACACC

【化２０】

CTGGTGGGGAAAGGTCGCTTTGCTGAGGTCTATAAGGCCAAGCTGAAGCAGAACACTTCAGA
GCAGTTTGAGACAGTGGCAGTCAAGATCTTTCCCTATGAGGAGTATGCCTCTTGGAAGACAG
AGAAGGACATCTTCTCAGACATCAATCTGAAGCATGAGAACATACTCCAGTTCCTGACGGCT
GAGGAGCGGAAGACGGAGTTGGGGAAACAATACTGGCTGATCACCGCCTTCCACGCCAAGGG
CAACCTACAGGAGTACCTGACGCGGCATGTCATCAGCTGGGAGGACCTGCGCAAGCTGGGCA
GCTCCCTCGCCCGGGGGATTGCTCACCTCCACAGTGATCACACTCCATGTGGGAGGCCCAAG
ATGCCCATCGTGCACAGGGACCTCAAGAGCTCCAATATCCTCGTGAAGAACGACCTAACCTG
CTGCCTGTGTGACTTTGGGCTTTCCCTGCGTCTGGACCCTACTCTGTCTGTGGATGACCTGG
CTAACAGTGGGCAGGTGGGAACTGCAAGATACATGGCTCCAGAAGTCCTAGAATCCAGGATG
AATTTGGAGAATGTTGAGTCCTTCAAGCAGACCGATGTCTACTCCATGGCTCTGGTGCTCTG
GGAAATGACATCTCGCTGTAATGCAGTGGGAGAAGTAAAAGATTATGAGCCTCCATTTGGTT
CCAAGGTGCGGGAGCACCCCTGTGTCGAAAGCATGAAGGACAACGTGTTGAGAGATCGAGGG
CGACCAGAAATTCCCAGCTTCTGGCTCAACCACCAGGGCATCCAGATGGTGTGTGAGACGTT
GACTGAGTGCTGGGACCACGACCCAGAGGCCCGTCTCACAGCCCAGTGTGTGGCAGAACGCT
TCAGTGAGCTGGAGCATCTGGACAGGCTCTCGGGGAGGAGCTGCTCGGAGGAGAAGATTCCT
GAAGACGGCTCCCTAAACACTACCAAA（**配列番号** 44）

【０１２６】

プロセシングされた細胞外ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化２１】

ACGATCCCACCGCACGTTCAGAAGTCGGTTAATAACGACATGATAGTCACTGACAACAACGG
TGCAGTCAAGTTTCCACAACTGTGTAAATTTTGTGATGTGAGATTTTCCACCTGTGACAACC
AGAAATCCTGCATGAGCAACTGCAGCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCACAGGAAGTCTGT
GTGGCTGTATGGAGAAAGAATGACGAGAACATAACACTAGAGACAGTTTGCCATGACCCCAA
GCTCCCCTACCATGACTTTATTCTGGAAGATGCTGCTTCTCCAAAGTGCATTATGAAGGAAA
AAAAAAAGCCTGGTGAGACTTTCTTCATGTGTTCCTGTAGCTCTGATGAGTGCAATGACAAC
ATCATCTTCTCAGAAGAATATAACACCAGCAATCCTGACTTGTTGCTAGTCATATTTCAA
（配列番号　45）

【０１２７】

ＴＧＦＢＲＩＩの選択的アイソフォームであるアイソフォームＡ（ＮＰ＿００１０２００１８．１）を次に示す：

【化２２】

```
  1 MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SDVEMEAQKD EIICPSCNRT
 51 AHPLRHINND MIVTDNNGAV KFPQLCKFCD VRFSTCDNQK SCMSNCSITS
101 ICEKPQEVCV AVWRKNDENI TLETVCHDPK LPYHDFILED AASPKCIMKE
151 KKKPGETFFM CSCSSDECND NIIFSEEYNT SNPDLLLVIF QVTGISLLPP
201 LGVAISVIII FYCYRVNRQQ KLSSTWETGK TRKLMEFSEH CAIILEDDRS
```

【化２３】

```
251 DISSTCANNI NHNTELLPIE LDTLVGKGRF AEVYKAKLKQ NTSEQFETVA
301 VKIFPYEEYA SWKTEKDIFS DINLKHENIL QFLTAEERKT ELGKQYWLIT
351 AFHAKGNLQE YLTRHVISWE DLRKLGSSLA RGIAHLHSDH TPCGRPKMPI
401 VHRDLKSSNI LVKNDLTCCL CDFGLSLRLD PTLSVDDLAN SGQVGTARYM
451 APEVLESRMN LENVESFKQT DVYSMALVLW EMTSRCNAVG EVKDYEPPFG
501 SKVREHPCVE SMKDNVLRDR GRPEIPSFWL NHQGIQMVCE TLTECWDHDP
551 EARLTAQCVA ERFSELEHLD RLSGRSCSEE KIPEDGSLNT TK
```

（配列番号　67）

【０１２８】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０１２９】

プロセシングされた細胞外ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド配列（アイソフォームＡ）を次に示す：

【化２４】

TIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFS
TCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKC
IMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQ（配列番号　68）

【０１３０】

ＴＧＦＢＲＩＩ前駆体タンパク質（アイソフォームＡ）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号６９）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１０２４８４７．２の

ヌクレオチド３８３～２１５８に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【化２５】

ATGGGTCGGGGGCTGCTCAGGGGCCTGTGGCCGCTGCACATCGTCCTGTGGACGCGTATCGC
CAGC**ACGATCCCACCGCACGTTCAGAAGTCGGATGTGGAAATGGAGGCCCAGAAAGATGAAA**
TCATCTGCCCCAGCTGTAATAGGACTGCCCATCCACTGAGACATATTAATAACGACATGATA
GTCACTGACAACAACGGTGCAGTCAAGTTTCCACAACTGTGTAAATTTTGTGATGTGAGATT
TTCCACCTGTGACAACCAGAAATCCTGCATGAGCAACTGCAGCATCACCTCCATCTGTGAGA
AGCCACAGGAAGTCTGTGTGGCTGTATGGAGAAAGAATGACGAGAACATAACACTAGAGACA
GTTTGCCATGACCCCAAGCTCCCCTACCATGACTTTATTCTGGAAGATGCTGCTTCTCCAAA
GTGCATTATGAAGGAAAAAAAAAAGCCTGGTGAGACTTTCTTCATGTGTTCCTGTAGCTCTG
ATGAGTGCAATGACAACATCATCTTCTCAGAAGAATATAACACCAGCAATCCTGACTTGTTG
CTAGTCATATTTCAAGTGACAGGCATCAGCCTCCTGCCACCACTGGGAGTTGCCATATCTGT
CATCATCATCTTCTACTGCTACCGCGTTAACCGGCAGCAGAAGCTGAGTTCAACCTGGGAAA
CCGGCAAGACGCGGAAGCTCATGGAGTTCAGCGAGCACTGTGCCATCATCCTGGAAGATGAC
CGCTCTGACATCAGCTCCACGTGTGCCAACAACATCAACCACAACACAGAGCTGCTGCCCAT
TGAGCTGGACACCCTGGTGGGGAAAGGTCGCTTTGCTGAGGTCTATAAGGCCAAGCTGAAGC
AGAACACTTCAGAGCAGTTTGAGACAGTGGCAGTCAAGATCTTTCCCTATGAGGAGTATGCC

【化２６】

TCTTGGAAGACAGAGAAGGACATCTTCTCAGACATCAATCTGAAGCATGAGAACATACTCCA
GTTCCTGACGGCTGAGGAGCGGAAGACGGAGTTGGGGAAACAATACTGGCTGATCACCGCCT
TCCACGCCAAGGGCAACCTACAGGAGTACCTGACGCGGCATGTCATCAGCTGGGAGGACCTG
CGCAAGCTGGGCAGCTCCCTCGCCCGGGGGATTGCTCACCTCCACAGTGATCACACTCCATG
TGGGAGGCCCAAGATGCCCATCGTGCACAGGGACCTCAAGAGCTCCAATATCCTCGTGAAGA
ACGACCTAACCTGCTGCCTGTGTGACTTTGGGCTTTCCCTGCGTCTGGACCCTACTCTGTCT
GTGGATGACCTGGCTAACAGTGGGCAGGTGGGAACTGCAAGATACATGGCTCCAGAAGTCCT
AGAATCCAGGATGAATTTGGAGAATGTTGAGTCCTTCAAGCAGACCGATGTCTACTCCATGG
CTCTGGTGCTCTGGGAAATGACATCTCGCTGTAATGCAGTGGGAGAAGTAAAAGATTATGAG
CCTCCATTTGGTTCCAAGGTGCGGGAGCACCCCTGTGTCGAAAGCATGAAGGACAACGTGTT
GAGAGATCGAGGGCGACCAGAAATTCCCAGCTTCTGGCTCAACCACCAGGGCATCCAGATGG
TGTGTGAGACGTTGACTGAGTGCTGGGACCACGACCCAGAGGCCCGTCTCACAGCCCAGTGT
GTGGCAGAACGCTTCAGTGAGCTGGAGCATCTGGACAGGCTCTCGGGGAGGAGCTGCTCGGA
GGAGAAGATTCCTGAAGACGGCTCCCTAAACACTACCAAA（**配列番号** 69）

【０１３１】

プロセシングされた細胞外ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド（アイソフォームＡ）をコードする核酸配列を次に示す：

【化２７】

ACGATCCCACCGCACGTTCAGAAGTCGGATGTGGAAATGGAGGCCCAGAAAGATGAAATCAT
CTGCCCCAGCTGTAATAGGACTGCCCATCCACTGAGACATATTAATAACGACATGATAGTCA
CTGACAACAACGGTGCAGTCAAGTTTCCACAACTGTGTAAATTTTGTGATGTGAGATTTTCC
ACCTGTGACAACCAGAAATCCTGCATGAGCAACTGCAGCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCC
ACAGGAAGTCTGTGTGGCTGTATGGAGAAAGAATGACGAGAACATAACACTAGAGACAGTTT
GCCATGACCCCAAGCTCCCCTACCATGACTTTATTCTGGAAGATGCTGCTTCTCCAAAGTGC
ATTATGAAGGAAAAAAAAAAGCCTGGTGAGACTTTCTTCATGTGTTCCTGTAGCTCTGATGA
GTGCAATGACAACATCATCTTCTCAGAAGAATATAACACCAGCAATCCTGACTTGTTGCTAG
TCATATTTCAA（配列番号　　70）.

【０１３２】

ＴＧＦβＲＩＩアイソフォームＣにおいて天然に存在する通り（Ｋｏｎｒａｄら、ＢＭＣ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　８巻：３１８頁、２００７年）、前述のＴＧＦβＲＩＩアイソフォーム（配列番号４２、４３、６７および６８）のいずれも、ＴＧＦβＲＩＩ　ＥＣＤのＣ末端付近に位置するグルタミン酸残基ペア（配列番号４２の１５１および１５２位；配列番号４３の１２９および１３０位；配列番号６７の１７６および１７７位；または配列番号６８の１５４および１５５位）の間に３６アミノ酸（配列番号９５）の挿入を取り込むことができる。

【化２８】

GRCKIRHIGS NNRLQRSTCQ NTGWESAHVM KTPGFR（配列番号　　95）

【０１３３】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体に関する。好ましくは、本開示の発明に従った使用のためのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド（例えば、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＴＧＦＢＲＩＩの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示の発明に従った使用のためのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、上述の配列番号９５の挿入ありまたはなしの配列番号４２、４３、６７または６８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号９５の挿入ありまたはなしの配列番号４２、４３、６７または６８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドからなるか、またはこれから本質的になる。

【０１３４】

ある特定の態様では、本開示は、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＢＭＰＲＩＩ」は、任意の種由来の骨形成タンパク質受容体ＩＩ型（ＢＭＰＲＩＩ）タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＢＭＰＲＩＩタンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＢＭＰＲＩＩの参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＢＭＰＲＩＩファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０１３５】
用語「ＢＭＰＲＩＩポリペプチド」は、ＢＭＰＲＩＩファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。本明細書で記載されるあらゆるＢＭＰＲＩＩ関連ポリペプチドのアミノ酸の番号付けは、他に特段の指定がなければ、下のヒトＢＭＰＲＩＩ前駆体タンパク質配列（配列番号４６）の番号付けに基づく。
【０１３６】
正準ヒトＢＭＰＲＩＩ前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１１９５．２）を次に示す：
【化２９】

```
   1 MTSSLQRPWR VPWLPWTILL VSTAAASQNQ ERLCAFKDPY QQDLGIGESR
  51 ISHENGTILC SKGSTCYGLW EKSKGDINLV KQGCWSHIGD PQECHYEECV
 101 VTTTPPSIQN GTYRFCCCST DLCNVNFTEN FPPPDTTPLS PPHSFNRDET
 151 IIIALASVSV LAVLIVALCF GYRMLTGDRK QGLHSMNMME AAASEPSLDL
 201 DNLKLLELIG RGRYGAVYKG SLDERPVAVK VFSFANRQNF INEKNIYRVP
 251 LMEHDNIARF IVGDERVTAD GRMEYLLVME YYPNGSLCKY LSLHTSDWVS
 301 SCRLAHSVTR GLAYLHTELP RGDHYKPAIS HRDLNSRNVL VKNDGTCVIS
 351 DFGLSMRLTG NRLVRPGEED NAAISEVGTI RYMAPEVLEG AVNLRDCESA
 401 LKQVDMYALG LIYWEIFMRC TDLFPGESVP EYQMAFQTEV GNHPTFEDMQ
 451 VLVSREKQRP KFPEAWKENS LAVRSLKETI EDCWDQDAEA RLTAQCAEER
 501 MAELMMIWER NKSVSPTVNP MSTAMQNERN LSHNRRVPKI GPYPDYSSSS
 551 YIEDSIHHTD SIVKNISSEH SMSSTPLTIG EKNRNSINYE RQQAQARIPS
 601 PETSVTSLST NTTTTNTTGL TPSTGMTTIS EMPYPDETNL HTTNVAQSIG
 651 PTPVCLQLTE EDLETNKLDP KEVDKNLKES SDENLMEHSL KQFSGPDPLS
 701 STSSSLLYPL IKLAVEATGQ QDFTQTANGQ ACLIPDVLPT QIYPLPKQQN
 751 LPKRPTSLPL NTKNSTKEPR LKFGSKHKSN LKQVETGVAK MNTINAAEPH
 801 VVTVTMNGVA GRNHSVNSHA ATTQYANGTV LSGQTTNIVT HRAQEMLQNQ
 851 FIGEDTRLNI NSSPDEHEPL LRREQQAGHD EGVLDRLVDR RERPLEGGRT
 901 NSNNNNSNPC SEQDVLAQGV PSTAADPGPS KPRRAQRPNS LDLSATNVLD
 951 GSSIQIGEST QDGKSGSGEK IKKRVKTPYS LKRWRPSTWV ISTESLDCEV
1001 NNNGSNRAVH SKSSTAVYLA EGGTATTMVS KDIGMNCL
```

（配列番号　46）

【０１３７】
シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。
【０１３８】
プロセシングされた細胞外ＢＭＰＲＩＩポリペプチド配列を次に示す：
【化３０】

```
SQNQERLCAFKDPYQQDLGIGESRISHENGTILCSKGSTCYGLWEKSKGDINLVKQGCWSHI
GDPQECHYEECVVTTTPPSIQNGTYRFCCCSTDLCNVNFTENFPPPDTTPLSPPHSFNRDET
```

（配列番号　47）

【０１３９】
ＢＭＰＲＩＩ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号４８）、これは次の通り、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１２０４．６のヌクレオチド１１４９～４２６２である。シグナル配列に下線を引く。
【化３１】

ATGACTTCCTCGCTGCAGCGGCCCTGGCGGGTGCCCTGGCTACCATGGACCATCCTGCTGGT
CAGCACTGCGGCTGCTTCGCAGAATCAAGAACGGCTATGTGCGTTTAAAGATCCGTATCAGC
AAGACCTTGGGATAGGTGAGAGTAGAATCTCTCATGAAAATGGGACAATATTATGCTCGAAA
GGTAGCACCTGCTATGGCCTTTGGGAGAAATCAAAAGGGGACATAAATCTTGTAAAACAAGG
ATGTTGGTCTCACATTGGAGATCCCCAAGAGTGTCACTATGAAGAATGTGTAGTAACTACCA
CTCCTCCCTCAATTCAGAATGGAACATACCGTTTCTGCTGTTGTAGCACAGATTTATGTAAT
GTCAACTTTACTGAGAATTTTCCACCTCCTGACACAACACCACTCAGTCCACCTCATTCATT
TAACCGAGATGAGACAATAATCATTGCTTTGGCATCAGTCTCTGTATTAGCTGTTTTGATAG
TTGCCTTATGCTTTGGATACAGAATGTTGACAGGAGACCGTAAACAAGGTCTTCACAGTATG
AACATGATGGAGGCAGCAGCATCCGAACCCTCTCTTGATCTAGATAATCTGAAACTGTTGGA
GCTGATTGGCCGAGGTCGATATGGAGCAGTATATAAAGGCTCCTTGGATGAGCGTCCAGTTG
CTGTAAAAGTGTTTTCCTTTGCAAACCGTCAGAATTTTATCAACGAAAAGAACATTTACAGA
GTGCCTTTGATGGAACATGACAACATTGCCCGCTTTATAGTTGGAGATGAGAGAGTCACTGC
AGATGGACGCATGGAATATTTGCTTGTGATGGAGTACTATCCCAATGGATCTTTATGCAAGT
ATTTAAGTCTCCACACAAGTGACTGGGTAAGCTCTTGCCGTCTTGCTCATTCTGTTACTAGA
GGACTGGCTTATCTTCACACAGAATTACCACGAGGAGATCATTATAAACCTGCAATTTCCCA
TCGAGATTTAAACAGCAGAAATGTCCTAGTGAAAAATGATGGAACCTGTGTTATTAGTGACT
TTGGACTGTCCATGAGGCTGACTGGAAATAGACTGGTGCGCCCAGGGGAGGAAGATAATGCA
GCCATAAGCGAGGTTGGCACTATCAGATATATGGCACCAGAAGTGCTAGAAGGAGCTGTGAA
CTTGAGGGACTGTGAATCAGCTTTGAAACAAGTAGACATGTATGCTCTTGGACTAATCTATT
GGGAGATATTTATGAGATGTACAGACCTCTTCCCAGGGGAATCCGTACCAGAGTACCAGATG
GCTTTTCAGACAGAGGTTGGAAACCATCCCACTTTTGAGGATATGCAGGTTCTCGTGTCTAG
GGAAAAACAGAGACCCAAGTTCCCAGAAGCCTGGAAAGAAAATAGCCTGGCAGTGAGGTCAC
TCAAGGAGACAATCGAAGACTGTTGGGACCAGGATGCAGAGGCTCGGCTTACTGCACAGTGT
GCTGAGGAAAGGATGGCTGAACTTATGATGATTTGGGAAAGAAACAAATCTGTGAGCCCAAC
AGTCAATCCAATGTCTACTGCTATGCAGAATGAACGCAACCTGTCACATAATAGGCGTGTGC
CAAAAATTGGTCCTTATCCAGATTATTCTTCCTCCTCATACATTGAAGACTCTATCCATCAT
ACTGACAGCATCGTGAAGAATATTTCCTCTGAGCATTCTATGTCCAGCACACCTTTGACTAT
AGGGGAAAAAAACCGAAATTCAATTAACTATGAACGACAGCAAGCACAAGCTCGAATCCCCA
GCCCTGAAACAAGTGTCACCAGCCTCTCCACCAACACAACAACCACAAACACCACAGGACTC
ACGCCAAGTACTGGCATGACTACTATATCTGAGATGCCATACCCAGATGAAACAAATCTGCA
TACCACAAATGTTGCACAGTCAATTGGGCCAACCCCTGTCTGCTTACAGCTGACAGAAGAAG
ACTTGGAAACCAACAAGCTAGACCCAAAAGAAGTTGATAAGAACCTCAAGGAAAGCTCTGAT
GAGAATCTCATGGAGCACTCTCTTAAACAGTTCAGTGGCCCAGACCCACTGAGCAGTACTAG

【化３２】

TTCTAGCTTGCTTTACCCACTCATAAAACTTGCAGTAGAAGCAACTGGACAGCAGGACTTCA
CACAGACTGCAAATGGCCAAGCATGTTTGATTCCTGATGTTCTGCCTACTCAGATCTATCCT
CTCCCCAAGCAGCAGAACCTTCCCAAGAGACCTACTAGTTTGCCTTTGAACACCAAAAATTC
AACAAAAGAGCCCCGGCTAAAATTTGGCAGCAAGCACAAATCAAACTTGAAACAAGTCGAAA
CTGGAGTTGCCAAGATGAATACAATCAATGCAGCAGAACCTCATGTGGTGACAGTCACCATG
AATGGTGTGGCAGGTAGAAACCACAGTGTTAACTCCCATGCTGCCACAACCCAATATGCCAA
TGGGACAGTACTATCTGGCCAAACAACCAACATAGTGACACATAGGGCCCAAGAAATGTTGC
AGAATCAGTTTATTGGTGAGGACACCCGGCTGAATATTAATTCCAGTCCTGATGAGCATGAG
CCTTTACTGAGACGAGAGCAACAAGCTGGCCATGATGAAGGTGTTCTGGATCGTCTTGTGGA
CAGGAGGGAACGGCCACTAGAAGGTGGCCGAACTAATTCCAATAACAACAACAGCAATCCAT
GTTCAGAACAAGATGTTCTTGCACAGGGTGTTCCAAGCACAGCAGCAGATCCTGGGCCATCA
AAGCCCAGAAGAGCACAGAGGCCTAATTCTCTGGATCTTTCAGCCACAAATGTCCTGGATGG
CAGCAGTATACAGATAGGTGAGTCAACACAAGATGGCAAATCAGGATCAGGTGAAAAGATCA
AGAAACGTGTGAAAACTCCCTATTCTCTTAAGCGGTGGCGCCCCTCCACCTGGGTCATCTCC
ACTGAATCGCTGGACTGTGAAGTCAACAATAATGGCAGTAACAGGGCAGTTCATTCCAAATC
CAGCACTGCTGTTTACCTTGCAGAAGGAGGCACTGCTACAACCATGGTGTCTAAAGATATAG
GAATGAACTGTCTG（**配列番号**　48）

【０１４０】

細胞外ＢＭＰＲＩＩポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化３３】

TCGCAGAATCAAGAACGGCTATGTGCGTTTAAAGATCCGTATCAGCAAGACCTTGGGATAGG
TGAGAGTAGAATCTCTCATGAAAATGGGACAATATTATGCTCGAAAGGTAGCACCTGCTATG
GCCTTTGGGAGAAATCAAAAGGGGACATAAATCTTGTAAAACAAGGATGTTGGTCTCACATT
GGAGATCCCCAAGAGTGTCACTATGAAGAATGTGTAGTAACTACCACTCCTCCCTCAATTCA
GAATGGAACATACCGTTTCTGCTGTTGTAGCACAGATTTATGTAATGTCAACTTTACTGAGA
ATTTTCCACCTCCTGACACAACACCACTCAGTCCACCTCATTCATTTAACCGAGATGAGACA
（**配列番号**　49）

【０１４１】

ＢＭＰＲＩＩの選択的アイソフォームであるアイソフォーム２（ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＡＡ８６５１９．１）を次に示す：

【化３４】

1 MTSSLQRPWR VPWLPWTILL VSTAAA**SQNQ ERLCAFKDPY QQDLGIGESR**
51 ISHENGTILC SKGSTCYGLW EKSKGDINLV KQGCWSHIGD PQECHYEECV
101 VTTTPPSIQN GTYRFCCCST DLCNVNFTEN FPPPDTTPLS PPHSFNRDET
151 IIIALASVSV LAVLIVALCF GYRMLTGDRK QGLHSMNMME AAASEPSLDL
201 DNLKLLELIG RGRYGAVYKG SLDERPVAVK VFSFANRQNF INEKNIYRVP

【化３５】

251 LMEHDNIARF IVGDERVTAD GRMEYLLVME YYPNGSLCKY LSLHTSDWVS
301 SCRLAHSVTR GLAYLHTELP RGDHYKPAIS HRDLNSRNVL VKNDGTCVIS
351 DFGLSMRLTG NRLVRPGEED NAAISEVGTI RYMAPEVLEG AVNLRDCESA
401 LKQVDMYALG LIYWEIFMRC TDLFPGESVP EYQMAFQTEV GNHPTFEDMQ
451 VLVSREKQRP KFPEAWKENS LAVRSLKETI EDCWDQDAEA RLTAQCAEER
501 MAELMMIWER NKSVSPTVNP MSTAMQNERR （配列番号 71）

【０１４２】
シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０１４３】
プロセシングされた細胞外ＢＭＰＲＩＩポリペプチド配列（アイソフォーム２）を次に示す：

【化３６】

SQNQERLCAFKDPYQQDLGIGESRISHENGTILCSKGSTCYGLWEKSKGDINLVKQGCWSHI
GDPQECHYEECVVTTTPPSIQNGTYRFCCCSTDLCNVNFTENFPPPDTTPLSPPHSFNRDET
（配列番号 72）

【０１４４】
ヒトＢＭＰＲＩＩ前駆体タンパク質（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号７３）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列Ｕ２５１１０．１のヌクレオチド１６３～１７５２に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【化３７】

ATGACTTCCTCGCTGCAGCGGCCCTGGCGGGTGCCCTGGCTACCATGGACCATCCTGCTGGT
CAGCACTGCGGCTGCTTCGCAGAATCAAGAACGGCTATGTGCGTTTAAAGATCCGTATCAGC
AAGACCTTGGGATAGGTGAGAGTAGAATCTCTCATGAAAATGGGACAATATTATGCTCGAAA
GGTAGCACCTGCTATGGCCTTTGGGAGAAATCAAAAGGGGACATAAATCTTGTAAAACAAGG
ATGTTGGTCTCACATTGGAGATCCCCAAGAGTGTCACTATGAAGAATGTGTAGTAACTACCA
CTCCTCCCTCAATTCAGAATGGAACATACCGTTTCTGCTGTTGTAGCACAGATTTATGTAAT
GTCAACTTTACTGAGAATTTTCCACCTCCTGACACAACACCACTCAGTCCACCTCATTCATT
TAACCGAGATGAGACAATAATCATTGCTTTGGCATCAGTCTCTGTATTAGCTGTTTTGATAG
TTGCCTTATGCTTTGGATACAGAATGTTGACAGGAGACCGTAAACAAGGTCTTCACAGTATG
AACATGATGGAGGCAGCAGCATCCGAACCCTCTCTTGATCTAGATAATCTGAAACTGTTGGA
GCTGATTGGCCGAGGTCGATATGGAGCAGTATATAAAGGCTCCTTGGATGAGCGTCCAGTTG
CTGTAAAAGTGTTTTCCTTTGCAAACCGTCAGAATTTTATCAACGAAAAGAACATTTACAGA
GTGCCTTTGATGGAACATGACAACATTGCCCGCTTTATAGTTGGAGATGAGAGAGTCACTGC
AGATGGACGCATGGAATATTTGCTTGTGATGGAGTACTATCCCAATGGATCTTTATGCAAGT
ATTTAAGTCTCCACACAAGTGACTGGGTAAGCTCTTGCCGTCTTGCTCATTCTGTTACTAGA
GGACTGGCTTATCTTCACACAGAATTACCACGAGGAGATCATTATAAACCTGCAATTTCCCA

【化３８】

TCGAGATTTAAACAGCAGAAATGTCCTAGTGAAAAATGATGGAACCTGTGTTATTAGTGACT
TTGGACTGTCCATGAGGCTGACTGGAAATAGACTGGTGCGCCCAGGGGAGGAAGATAATGCA
GCCATAAGCGAGGTTGGCACTATCAGATATATGGCACCAGAAGTGCTAGAAGGAGCTGTGAA
CTTGAGGGACTGTGAATCAGCTTTGAAACAAGTAGACATGTATGCTCTTGGACTAATCTATT
GGGAGATATTTATGAGATGTACAGACCTCTTCCCAGGGGAATCCGTACCAGAGTACCAGATG
GCTTTTCAGACAGAGGTTGGAAACCATCCCACTTTTGAGGATATGCAGGTTCTCGTGTCTAG
GGAAAAACAGAGACCCAAGTTCCCAGAAGCCTGGAAAGAAAATAGCCTGGCAGTGAGGTCAC
TCAAGGAGACAATCGAAGACTGTTGGGACCAGGATGCAGAGGCTCGGCTTACTGCACAGTGT
GCTGAGGAAAGGATGGCTGAACTTATGATGATTTGGGAAAGAAACAAATCTGTGAGCCCAAC
AGTCAATCCAATGTCTACTGCTATGCAGAATGAACGTAGG（**配列番号**　73）

【０１４５】

細胞外ＢＭＰＲＩＩポリペプチド（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を次に示す：

【化３９】

TCGCAGAATCAAGAACGGCTATGTGCGTTTAAAGATCCGTATCAGCAAGACCTTGGGATAGG
TGAGAGTAGAATCTCTCATGAAAATGGGACAATATTATGCTCGAAAGGTAGCACCTGCTATG
GCCTTTGGGAGAAATCAAAAGGGGACATAAATCTTGTAAAACAAGGATGTTGGTCTCACATT
GGAGATCCCCAAGAGTGTCACTATGAAGAATGTGTAGTAACTACCACTCCTCCCTCAATTCA
GAATGGAACATACCGTTTCTGCTGTTGTAGCACAGATTTATGTAATGTCAACTTTACTGAGA
ATTTTCCACCTCCTGACACAACACCACTCAGTCCACCTCATTCATTTAACCGAGATGAGACA
（**配列番号**　74）

【０１４６】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体に関する。好ましくは、本開示の発明に従った使用のためのＢＭＰＲＩＩポリペプチド（例えば、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＢＭＰＲＩＩの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示の発明に従った使用のためのＢＭＰＲＩＩポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、４１１または４１２のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、４１１または４１２のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドからなるか、またはこれから本質的になる。

【０１４７】

ある特定の態様では、本開示は、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＭＩＳＲＩＩ」は、任意の種由来のミュラー管阻害物質受容体ＩＩ型（ＭＩＳＲＩＩ）タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＭＩＳＲＩＩタンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＭＩＳＲＩＩの参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解

される。ＭＩＳＲＩＩファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０１４８】

用語「ＭＩＳＲＩＩポリペプチド」は、ＭＩＳＲＩＩファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。本明細書で記載されるあらゆるＭＩＳＲＩＩ関連ポリペプチドのアミノ酸の番号付けは、他に特段の指定がなければ、下のヒトＭＩＳＲＩＩ前駆体タンパク質配列（配列番号５０）の番号付けに基づく。

【０１４９】

正準ヒトＭＩＳＲＩＩ前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿０６５４３４．１）を次に示す：

【化４０】

```
  1 MLGSLGLWAL LPTAVEAPPN RRTCVFFEAP GVRGSTKTLG ELLDTGTELP
 51 RAIRCLYSRC CFGIWNLTQD RAQVEMQGCR DSDEPGCESL HCDPSPRAHP
101 SPGSTLFTCS CGTDFCNANY SHLPPPGSPG TPGSQGPQAA PGESIWMALV
151 LLGLFLLLLL LLGSIILALL QRKNYRVRGE PVPEPRPDSG RDWSVELQEL
201 PELCFSQVIR EGGHAVVWAG QLQGKLVAIK AFPPRSVAQF QAERALYELP
251 GLQHDHIVRF ITASRGGPGR LLSGPLLVLE LHPKGSLCHY LTQYTSDWGS
301 SLRMALSLAQ GLAFLHEERW QNGQYKPGIA HRDLSSQNVL IREDGSCAIG
351 DLGLALVLPG LTQPPAWTPT QPQGPAAIME AGTQRYMAPE LLDKTLDLQD
401 WGMALRRADI YSLALLLWEI LSRCPDLRPD SSPPPFQLAY EAELGNTPTS
451 DELWALAVQE RRRPYIPSTW RCFATDPDGL RELLEDCWDA DPEARLTAEC
501 VQQRLAALAH PQESHPFPES CPRGCPPLCP EDCTSIPAPT ILPCRPQRSA
551 CHFSVQQGPC SRNPQPACTL SPV（配列番号　50）
```

【０１５０】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０１５１】

プロセシングされた細胞外ＭＩＳＲＩＩポリペプチド配列を次に示す：

【化４１】

```
PPNRRTCVFFEAPGVRGSTKTLGELLDTGTELPRAIRCLYSRCCFGIWNLTQDRAQVEMQGC
RDSDEPGCESLHCDPSPRAHPSPGSTLFTCSCGTDFCNANYSHLPPPGSPGTPGSQGPQAAP
GESIWMAL（配列番号　51）
```

【０１５２】

ＭＩＳＲＩＩ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５２）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿０２０５４７．２のヌクレオチド８１～１７９９に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【化４２】

ATGCTAGGGTCTTTGGGGCTTTGGGCATTACTTCCCACAGCTGTGGAAGCA**CCCCCAAACAG**
GCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCCTGGAGTGCGGGGAAGCACAAAGACACTGGGAGAGC
TGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGAGCTATCCGCTGCCTCTACAGCCGCTGCTGCTTT
GGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGCCGAGACAGTGA
TGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCCACCCCAGCCCTGGCT
CCACTCTCTTCACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACAGCCATCTGCCT
CCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCCAGGCTGCCCCAGGTGAGTCCAT
CTGGATGGCACTGGTGCTGCTGGGGCTGTTCCTCCTCCTCCTGCTGCTGCTGGGCAGCATCA
TCTTGGCCCTGCTACAGCGAAAGAACTACAGAGTGCGAGGTGAGCCAGTGCCAGAGCCAAGG
CCAGACTCAGGCAGGGACTGGAGTGTGGAGCTGCAGGAGCTGCCTGAGCTGTGTTTCTCCCA
GGTAATCCGGGAAGGAGGTCATGCAGTGGTTTGGGCCGGGCAGCTGCAAGGAAAACTGGTTG
CCATCAAGGCCTTCCCACCGAGGTCTGTGGCTCAGTTCCAAGCTGAGAGAGCATTGTACGAA
CTTCCAGGCCTACAGCACGACCACATTGTCCGATTTATCACTGCCAGCCGGGGGGGTCCTGG
CCGCCTGCTCTCTGGGCCCCTGCTGGTACTGGAACTGCATCCCAAGGGCTCCCTGTGCCACT
ACTTGACCCAGTACACCAGTGACTGGGGAAGTTCCCTGCGGATGGCACTGTCCCTGGCCCAG
GGCCTGGCATTTCTCCATGAGGAGCGCTGGCAGAATGGCCAATATAAACCAGGTATTGCCCA
CCGAGATCTGAGCAGCCAGAATGTGCTCATTCGGGAAGATGGATCGTGTGCCATTGGAGACC
TGGGCCTTGCCTTGGTGCTCCCTGGCCTCACTCAGCCCCCTGCCTGGACCCCTACTCAACCA
CAAGGCCCAGCTGCCATCATGGAAGCTGGCACCCAGAGGTACATGGCACCAGAGCTCTTGGA
CAAGACTCTGGACCTACAGGATTGGGGCATGGCCCTCCGACGAGCTGATATTTACTCTTTGG
CTCTGCTCCTGTGGGAGATACTGAGCCGCTGCCCAGATTTGAGGCCTGACAGCAGTCCACCA
CCCTTCCAACTGGCCTATGAGGCAGAACTGGGCAATACCCCTACCTCTGATGAGCTATGGGC
CTTGGCAGTGCAGGAGAGGAGGCGTCCCTACATCCCATCCACCTGGCGCTGCTTTGCCACAG
ACCCTGATGGGCTGAGGGAGCTCCTAGAAGACTGTTGGGATGCAGACCCAGAAGCACGGCTG
ACAGCTGAGTGTGTACAGCAGCGCCTGGCTGCCTTGGCCCATCCTCAAGAGAGCCACCCCTT
TCCAGAGAGCTGTCCACGTGGCTGCCCACCTCTCTGCCCAGAAGACTGTACTTCAATTCCTG

【化４３】

CCCCTACCATCCTCCCCTGTAGGCCTCAGCGGAGTGCCTGCCACTTCAGCGTTCAGCAAGGC
CCTTGTTCCAGGAATCCTCAGCCTGCCTGTACCCTTTCTCCTGTG（**配列番号**　52）

【０１５３】

細胞外ヒトＭＩＳＲＩＩポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化４４】

CCCCCAAACAGGCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCCTGGAGTGCGGGGAAGCACAAAGAC
ACTGGGAGAGCTGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGAGCTATCCGCTGCCTCTACAGCC
GCTGCTGCTTTGGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGC
CGAGACAGTGATGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCCACCC
CAGCCCTGGCTCCACTCTCTTCACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACA
GCCATCTGCCTCCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCCAGGCTGCCCCA
GGTGAGTCCATCTGGATGGCACTG（**配列番号**　53）

【０１５４】
ヒトＭＩＳＲＩＩ前駆体タンパク質配列の選択的アイソフォームであるアイソフォーム２（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１１５８１６２．１）を次に示す：
【化４５】

```
  1 MLGSLGLWAL LPTAVEAPPN RRTCVFFEAP GVRGSTKTLG ELLDTGTELP
051 RAIRCLYSRC CFGIWNLTQD RAQVEMQGCR DSDEPGCESL HCDPSPRAHP
101 SPGSTLFTCS CGTDFCNANY SHLPPPGSPG TPGSQGPQAA PGESIWMALV
151 LLGLFLLLLL LLGSIILALL QRKNYRVRGE PVPEPRPDSG RDWSVELQEL
201 PELCFSQVIR EGGHAVVWAG QLQGKLVAIK AFPPRSVAQF QAERALYELP
251 GLQHDHIVRF ITASRGGPGR LLSGPLLVLE LHPKGSLCHY LTQYTSDWGS
301 SLRMALSLAQ GLAFLHEERW QNGQYKPGIA HRDLSSQNVL IREDGSCAIG
351 DLGLALVLPG LTQPPAWTPT QPQGPAAIME AGTQRYMAPE LLDKTLDLQD
401 WGMALRRADI YSLALLLWEI LSRCPDLRPA VHHPSNWPMR QNWAIPLPLM
451 SYGPWQCRRG GVPTSHPPGA ALPQTLMG （配列番号　75）
```

【０１５５】
シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。
【０１５６】
プロセシングされた細胞外ＭＩＳＲＩＩポリペプチド配列（アイソフォーム２）を次に示す：
【化４６】

```
PPNRRTCVFFEAPGVRGSTKTLGELLDTGTELPRAIRCLYSRCCFGIWNLTQDRAQVEMQGC
RDSDEPGCESLHCDPSPRAHPSPGSTLFTCSCGTDFCNANYSHLPPPGSPGTPGSQGPQAAP
GESIWMAL （配列番号　76）
```

【０１５７】
ＭＩＳＲＩＩ前駆体タンパク質（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号７７）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１１６４６９０．１のヌクレオチド８１～１５１４に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【化４７】

ATGCTAGGGTCTTTGGGGCTTTGGGCATTACTTCCCACAGCTGTGGAAGCACCCCCAAACAG
GCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCCTGGAGTGCGGGGAAGCACAAAGACACTGGGAGAGC
TGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGAGCTATCCGCTGCCTCTACAGCCGCTGCTGCTTT
GGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGCCGAGACAGTGA
TGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCCACCCCAGCCCTGGCT
CCACTCTCTTCACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACAGCCATCTGCCT
CCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCCAGGCTGCCCCAGGTGAGTCCAT
CTGGATGGCACTGGTGCTGCTGGGGCTGTTCCTCCTCCTCCTGCTGCTGCTGGGCAGCATCA
TCTTGGCCCTGCTACAGCGAAAGAACTACAGAGTGCGAGGTGAGCCAGTGCCAGAGCCAAGG
CCAGACTCAGGCAGGGACTGGAGTGTGGAGCTGCAGGAGCTGCCTGAGCTGTGTTTCTCCCA
GGTAATCCGGGAAGGAGGTCATGCAGTGGTTTGGGCCGGGCAGCTGCAAGGAAAACTGGTTG
CCATCAAGGCCTTCCCACCGAGGTCTGTGGCTCAGTTCCAAGCTGAGAGAGCATTGTACGAA
CTTCCAGGCCTACAGCACGACCACATTGTCCGATTTATCACTGCCAGCCGGGGGGGTCCTGG
CCGCCTGCTCTCTGGGCCCCTGCTGGTACTGGAACTGCATCCCAAGGGCTCCCTGTGCCACT
ACTTGACCCAGTACACCAGTGACTGGGGAAGTTCCCTGCGGATGGCACTGTCCCTGGCCCAG
GGCCTGGCATTTCTCCATGAGGAGCGCTGGCAGAATGGCCAATATAAACCAGGTATTGCCCA
CCGAGATCTGAGCAGCCAGAATGTGCTCATTCGGGAAGATGGATCGTGTGCCATTGGAGACC
TGGGCCTTGCCTTGGTGCTCCCTGGCCTCACTCAGCCCCCTGCCTGGACCCCTACTCAACCA
CAAGGCCCAGCTGCCATCATGGAAGCTGGCACCCAGAGGTACATGGCACCAGAGCTCTTGGA
CAAGACTCTGGACCTACAGGATTGGGGCATGGCCCTCCGACGAGCTGATATTTACTCTTTGG
CTCTGCTCCTGTGGGAGATACTGAGCCGCTGCCCAGATTTGAGGCCTGCAGTCCACCACCCT
TCCAACTGGCCTATGAGGCAGAACTGGGCAATACCCCTACCTCTGATGAGCTATGGGCCTTG
GCAGTGCAGGAGAGGAGGCGTCCCTACATCCCATCCACCTGGCGCTGCTTTGCCACAGACCC
TGATGGGC（配列番号　77）

【０１５８】

プロセシングされた可溶性（細胞外）ヒトＭＩＳＲＩＩポリペプチド（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を次に示す：

【化４８】

CCCCCAAACAGGCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCCTGGAGTGCGGGGAAGCACAAAGAC
ACTGGGAGAGCTGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGAGCTATCCGCTGCCTCTACAGCC
GCTGCTGCTTTGGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGC
CGAGACAGTGATGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCCACCC
CAGCCCTGGCTCCACTCTCTTCACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACA
GCCATCTGCCTCCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCCAGGCTGCCCCA
GGTGAGTCCATCTGGATGGCACTC（配列番号　78）

【０１５９】

ヒトＭＩＳＲＩＩ前駆体タンパク質配列の選択的アイソフォームであるアイソフォーム３（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１１５８１６３．１）を次に示す：

【化４９】

MLGSLGLWAL LPTAVEA**PPN RRTCVFFEAP GVRGSTKTLG ELLDTGTELP**
RAIRCLYSRC CFGIWNLTQD RAQVEMQGCR DSDEPGCESL HCDPSPRAHP
SPGSTLFTCS CGTDFCNANY SHLPPPGSPG TPGSQGPQAA PGESIWMALV
LLGLFLLLLL LLGSIILALL QRKNYRVRGE PVPEPRPDSG RDWSVELQEL
PELCFSQVIR EGGHAVVWAG QLQGKLVAIK AFPPRSVAQF QAERALYELP
GLQHDHIVRF ITASRGGPGR LLSGPLLVLE LHPKGSLCHY LTQYTSDWGS
SLRMALSLAQ GLAFLHEERW QNGQYKPGIA HRDLSSQNVL IREDGSCAIG
DLGLALVLPG LTQPPAWTPT QPQGPAAIME DPDGLRELLE DCWDADPEAR
LTAECVQQRL AALAHPQESH PFPESCPRGC PPLCPEDCTS IPAPTILPCR
PQRSACHFSV QQGPCSRNPQ PACTLSPV(**配列番号** 79)

【０１６０】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０１６１】

プロセシングされた細胞外ＭＩＳＲＩＩポリペプチド配列（アイソフォーム３）を次に示す：

【化５０】

PPNRRTCVFFEAPGVRGSTKTLGELLDTGTELPRAIRCLYSRCCFGIWNLTQDRAQVEMQGC
RDSDEPGCESLHCDPSPRAHPSPGSTLFTCSCGTDFCNANYSHLPPPGSPGTPGSQGPQAAP
GESIWMAL (**配列番号** 80)

【０１６２】

ヒトＭＩＳＲＩＩ前駆体タンパク質（アイソフォーム３）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号８１）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１１６４６９１．１のヌクレオチド８１～１５１４に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【化５１】

ATGCTAGGGTCTTTGGGGCTTTGGGCATTACTTCCCACAGCTGTGGAAGCACCCCCAAACAG
GCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCCTGGAGTGCGGGGAAGCACAAAGACACTGGGAGAGC
TGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGAGCTATCCGCTGCCTCTACAGCCGCTGCTGCTTT
GGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGCCGAGACAGTGA
TGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCCACCCCAGCCCTGGCT
CCACTCTCTTCACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACAGCCATCTGCCT
CCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCCAGGCTGCCCCAGGTGAGTCCAT
CTGGATGGCACTGGTGCTGCTGGGGCTGTTCCTCCTCCTCCTGCTGCTGCTGGGCAGCATCA
TCTTGGCCCTGCTACAGCGAAAGAACTACAGAGTGCGAGGTGAGCCAGTGCCAGAGCCAAGG
CCAGACTCAGGCAGGGACTGGAGTGTGGAGCTGCAGGAGCTGCCTGAGCTGTGTTTCTCCCA
GGTAATCCGGGAAGGAGGTCATGCAGTGGTTTGGGCCGGGCAGCTGCAAGGAAAACTGGTTG
CCATCAAGGCCTTCCCACCGAGGTCTGTGGCTCAGTTCCAAGCTGAGAGAGCATTGTACGAA

【化５２】

CTTCCAGGCCTACAGCACGACCACATTGTCCGATTTATCACTGCCAGCCGGGGGGGTCCTGG
CCGCCTGCTCTCTGGGCCCCTGCTGGTACTGGAACTGCATCCCAAGGGCTCCCTGTGCCACT
ACTTGACCCAGTACACCAGTGACTGGGGAAGTTCCCTGCGGATGGCACTGTCCCTGGCCCAG
GGCCTGGCATTTCTCCATGAGGAGCGCTGGCAGAATGGCCAATATAAACCAGGTATTGCCCA
CCGAGATCTGAGCAGCCAGAATGTGCTCATTCGGGAAGATGGATCGTGTGCCATTGGAGACC
TGGGCCTTGCCTTGGTGCTCCCTGGCCTCACTCAGCCCCCTGCCTGGACCCCTACTCAACCA
CAAGGCCCAGCTGCCATCATGGAAGACCCTGATGGGCTGAGGGAGCTCCTAGAAGACTGTTG
GGATGCAGACCCAGAAGCACGGCTGACAGCTGAGTGTGTACAGCAGCGCCTGGCTGCCTTGG
CCCATCCTCAAGAGAGCCACCCCTTTCCAGAGAGCTGTCCACGTGGCTGCCCACCTCTCTGC
CCAGAAGACTGTACTTCAATTCCTGCCCCTACCATCCTCCCCTGTAGGCCTCAGCGGAGTGC
CTGCCACTTCAGCGTTCAGCAAGGCCCTTGTTCCAGGAATCCTCAGCCTGCCTGTACCCTTT
CTCCTGTG（配列番号　　81）

【０１６３】

プロセシングされた可溶性（細胞外）ヒトＭＩＳＲＩＩポリペプチド（アイソフォーム３）をコードする核酸配列を次に示す：

【化５３】

CCCCCAAACAGGCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCCTGGAGTGCGGGGAAGCACAAAGAC
ACTGGGAGAGCTGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGAGCTATCCGCTGCCTCTACAGCC
GCTGCTGCTTTGGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGC
CGAGACAGTGATGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCCACCC
CAGCCCTGGCTCCACTCTCTTCACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACA
GCCATCTGCCTCCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCCAGGCTGCCCCA
GGTGAGTCCATCTGGATGGCACTG（配列番号　　82）

【０１６４】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体に関する。好ましくは、本開示の発明に従った使用のためのＭＩＳＲＩＩポリペプチド（例えば、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示の発明に従った使用のためのＭＩＳＲＩＩポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドからなるか、またはこれから本質的になる。

【０１６５】

ある特定の態様では、本開示は、ＡＬＫ１ポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ１」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナー

ゼ－１タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡＬＫ１タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ１の参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ１ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０１６６】

用語「ＡＬＫ１ポリペプチド」は、ＡＬＫ１ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。本明細書で記載されるあらゆるＡＬＫ１関連ポリペプチドのアミノ酸の番号付けは、他に特段の指定がなければ、下のヒトＡＬＫ１前駆体タンパク質配列（配列番号１４）の番号付けに基づく。

【０１６７】

ヒトＡＬＫ１前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿０００００１．２）を次に示す：

【化５４】

```
  1 MTLGSPRKGL LMLLMALVTQ GDPVKPSRGP LVTCTCESPH CKGPTCRGAW
 51 CTVVLVREEG RHPQEHRGCG NLHRELCRGR PTEFVNHYCC DSHLCNHNVS
101 LVLEATQPPS EQPGTDGQLA LILGPVLALL ALVALGVLGL WHVRRRQEKQ
151 RGLHSELGES SLILKASEQG DSMLGDLLDS DCTTGSGSGL PFLVQRTVAR
201 QVALVECVGK GRYGEVWRGL WHGESVAVKI FSSRDEQSWF RETEIYNTVL
251 LRHDNILGFI ASDMTSRNSS TQLWLITHYH EHGSLYDFLQ RQTLEPHLAL
301 RLAVSAACGL AHLHVEIFGT QGKPAIAHRD FKSRNVLVKS NLQCCIADLG
351 LAVMHSQGSD YLDIGNNPRV GTKRYMAPEV LDEQIRTDCF ESYKWTDIWA
401 FGLVLWEIAR RTIVNGIVED YRPPFYDVVP NDPSFEDMKK VVCVDQQTPT
451 IPNRLAADPV LSGLAQMMRE CWYPNPSARL TALRIKKTLQ KISNSPEKPK
501 VIQ (配列番号　14)
```

【０１６８】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０１６９】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ１ポリペプチド配列を次に示す：

【化５５】

```
DPVKPSRGPLVTCTCESPHCKGPTCRGAWCTVVLVREEGRHPQEHRGCGNLHRELCRGRPTE
FVNHYCCDSHLCNHNVSLVLEATQPPSEQPGTDGQ (配列番号　15)
```

【０１７０】

ヒトＡＬＫ１前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号１６）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿０００００２０．２のヌクレオチド２８４～１７９２に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【化５６】

ATGACCTTGGGCTCCCCCAGGAAAGGCCTTCTGATGCTGCTGATGGCCTTGGTGACCCAGGG
AGACCCTGTGAAGCCGTCTCGGGGCCCGCTGGTGACCTGCACGTGTGAGAGCCCACATTGCA
AGGGGCCTACCTGCCGGGGGGCCTGGTGCACAGTAGTGCTGGTGCGGGAGGAGGGGAGGCAC
CCCCAGGAACATCGGGGCTGCGGGAACTTGCACAGGGAGCTCTGCAGGGGGCGCCCCACCGA
GTTCGTCAACCACTACTGCTGCGACAGCCACCTCTGCAACCACAACGTGTCCCTGGTGCTGG
AGGCCACCCAACCTCCTTCGGAGCAGCCGGGAACAGATGGCCAGCTGGCCCTGATCCTGGGC
CCCGTGCTGGCCTTGCTGGCCCTGGTGGCCCTGGGTGTCCTGGGCCTGTGGCATGTCCGACG
GAGGCAGGAGAAGCAGCGTGGCCTGCACAGCGAGCTGGGAGAGTCCAGTCTCATCCTGAAAG
CATCTGAGCAGGGCGACAGCATGTTGGGGGACCTCCTGGACAGTGACTGCACCACAGGGAGT
GGCTCAGGGCTCCCCTTCCTGGTGCAGAGGACAGTGGCACGGCAGGTTGCCTTGGTGGAGTG
TGTGGGAAAAGGCCGCTATGGCGAAGTGTGGCGGGGCTTGTGGCACGGTGAGAGTGTGGCCG
TCAAGATCTTCTCCTCGAGGGATGAACAGTCCTGGTTCCGGGAGACTGAGATCTATAACACA
GTGTTGCTCAGACACGACAACATCCTAGGCTTCATCGCCTCAGACATGACCTCCCGCAACTC
GAGCACGCAGCTGTGGCTCATCACGCACTACCACGAGCACGGCTCCCTCTACGACTTTCTGC
AGAGACAGACGCTGGAGCCCCATCTGGCTCTGAGGCTAGCTGTGTCCGCGGCATGCGGCCTG
GCGCACCTGCACGTGGAGATCTTCGGTACACAGGGCAAACCAGCCATTGCCCACCGCGACTT
CAAGAGCCGCAATGTGCTGGTCAAGAGCAACCTGCAGTGTTGCATCGCCGACCTGGGCCTGG
CTGTGATGCACTCACAGGGCAGCGATTACCTGGACATCGGCAACAACCCGAGAGTGGGCACC
AAGCGGTACATGGCACCCGAGGTGCTGGACGAGCAGATCCGCACGGACTGCTTTGAGTCCTA
CAAGTGGACTGACATCTGGGCCTTTGGCCTGGTGCTGTGGGAGATTGCCCGCCGGACCATCG
TGAATGGCATCGTGGAGGACTATAGACCACCCTTCTATGATGTGGTGCCCAATGACCCCAGC
TTTGAGGACATGAAGAAGGTGGTGTGTGTGGATCAGCAGACCCCCACCATCCCTAACCGGCT
GGCTGCAGACCCGGTCCTCTCAGGCCTAGCTCAGATGATGCGGGAGTGCTGGTACCCAAACC
CCTCTGCCCGACTCACCGCGCTGCGGATCAAGAAGACACTACAAAAAATTAGCAACAGTCCA
GAGAAGCCTAAAGTGATTCAA（配列番号　16）

【０１７１】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ１ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化５７】

GACCCTGTGAAGCCGTCTCGGGGCCCGCTGGTGACCTGCACGTGTGAGAGCCCACATTGCAA
GGGGCCTACCTGCCGGGGGGCCTGGTGCACAGTAGTGCTGGTGCGGGAGGAGGGGAGGCACC
CCCAGGAACATCGGGGCTGCGGGAACTTGCACAGGGAGCTCTGCAGGGGGCGCCCCACCGAG
TTCGTCAACCACTACTGCTGCGACAGCCACCTCTGCAACCACAACGTGTCCCTGGTGCTGGA
GGCCACCCAACCTCCTTCGGAGCAGCCGGGAACAGATGGCCAG（配列番号　17）

【０１７２】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体に関する。好ましくは、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ１ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ１ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリ

ガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、４１３または４１４のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、４１３または４１４のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドからなるか、またはこれから本質的になる。

【０１７３】

ある特定の態様では、本開示は、ＡＬＫ２ポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ２」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナーゼ－２タンパク質、および変異誘発または他の修飾によりこのようなＡＬＫ２タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ２の参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ２ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０１７４】

用語「ＡＬＫ２ポリペプチド」は、ＡＬＫ２ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。本明細書で記載されるあらゆるＡＬＫ２関連ポリペプチドのアミノ酸の番号付けは、他に特段の指定がなければ、下のヒトＡＬＫ２前駆体タンパク質配列（配列番号１８）の番号付けに基づく。

【０１７５】

ヒトＡＬＫ２前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１０９６．１）を次に示す：

【化５８】

```
  1 MVDGVMILPV LIMIALPSPS MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG
 51 QQCFSSLSIN DGFHVYQKGC FQVYEQGKMT CKTPPSPGQA VECCQGDWCN
101 RNITAQLPTK GKSFPGTQNF HLEVGLIILS VVFAVCLLAC LLGVALRKFK
151 RRNQERLNPR DVEYGTIEGL ITTNVGDSTL ADLLDHSCTS GSGSGLPFLV
201 QRTVARQITL LECVGKGRYG EVWRGSWQGE NVAVKIFSSR DEKSWFRETE
251 LYNTVMLRHE NILGFIASDM TSRHSSTQLW LITHYHEMGS LYDYLQLTTL
301 DTVSCLRIVL SIASGLAHLH IEIFGTQGKP AIAHRDLKSK NILVKKNGQC
351 CIADLGLAVM HSQSTNQLDV GNNPRVGTKR YMAPEVLDET IQVDCFDSYK
401 RVDIWAFGLV LWEVARRMVS NGIVEDYKPP FYDVVPNDPS FEDMRKVVCV
451 DQQRPNIPNR WFSDPTLTSL AKLMKECWYQ NPSARLTALR IKKTLTKIDN
501 SLDKLKTDC (配列番号　18)
```

【０１７６】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０１７７】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ２ポリペプチド配列を次に示す：

【化５９】

MEDEKPKVNPKLYMCVCEGLSCGNEDHCEGQQCFSSLSINDGFHVYQKGCFQVYEQGKMTCK
TPPSPGQAVECCQGDWCNRNITAQLPTKGKSFPGTQNFHLE （**配列番号**　19）

【０１７８】

ヒトＡＬＫ２前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号２０）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１１０５．４のヌクレオチド４３１～１９５７に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【化６０】

ATGGTAGATGGAGTGATGATTCTTCCTGTGCTTATCATGATTGCTCTCCCCTCCCCTAGT**AT**
GGAAGATGAGAAGCCCAAGGTCAACCCCAAACTCTACATGTGTGTGTGTGAAGGTCTCTCCT
GCGGTAATGAGGACCACTGTGAAGGCCAGCAGTGCTTTTCCTCACTGAGCATCAACGATGGC
TTCCACGTCTACCAGAAAGGCTGCTTCCAGGTTTATGAGCAGGGAAAGATGACCTGTAAGAC
CCCGCCGTCCCCTGGCCAAGCCGTGGAGTGCTGCCAAGGGGACTGGTGTAACAGGAACATCA
CGGCCCAGCTGCCCACTAAAGGAAAATCCTTCCCTGGAACACAGAATTTCCACTTGGAGGTT
GGCCTCATTATTCTCTCTGTAGTGTTCGCAGTATGTCTTTTAGCCTGCCTGCTGGGAGTTGC
TCTCCGAAAATTTAAAAGGCGCAACCAAGAACGCCTCAATCCCCGAGACGTGGAGTATGGCA
CTATCGAAGGGCTCATCACCACCAATGTTGGAGACAGCACTTTAGCAGATTTATTGGATCAT
TCGTGTACATCAGGAAGTGGCTCTGGTCTTCCTTTTCTGGTACAAAGAACAGTGGCTCGCCA
GATTACACTGTTGGAGTGTGTCGGGAAAGGCAGGTATGGTGAGGTGTGGAGGGGCAGCTGGC

【化６１】

AAGGGGAGAATGTTGCCGTGAAGATCTTCTCCTCCCGTGATGAGAAGTCATGGTTCAGGGAA
ACGGAATTGTACAACACTGTGATGCTGAGGCATGAAAATATCTTAGGTTTCATTGCTTCAGA
CATGACATCAAGACACTCCAGTACCCAGCTGTGGTTAATTACACATTATCATGAAATGGGAT
CGTTGTACGACTATCTTCAGCTTACTACTCTGGATACAGTTAGCTGCCTTCGAATAGTGCTG
TCCATAGCTAGTGGTCTTGCACATTTGCACATAGAGATATTTGGGACCCAAGGGAAACCAGC
CATTGCCCATCGAGATTTAAAGAGCAAAAATATTCTGGTTAAGAAGAATGGACAGTGTTGCA
TAGCAGATTTGGGCCTGGCAGTCATGCATTCCCAGAGCACCAATCAGCTTGATGTGGGGAAC
AATCCCCGTGTGGGCACCAAGCGCTACATGGCCCCCGAAGTTCTAGATGAAACCATCCAGGT
GGATTGTTTCGATTCTTATAAAAGGGTCGATATTTGGGCCTTTGGACTTGTTTTGTGGGAAG
TGGCCAGGCGGATGGTGAGCAATGGTATAGTGGAGGATTACAAGCCACCGTTCTACGATGTG
GTTCCCAATGACCCAAGTTTTGAAGATATGAGGAAGGTAGTCTGTGTGGATCAACAAAGGCC
AAACATACCCAACAGATGGTTCTCAGACCCGACATTAACCTCTCTGGCCAAGCTAATGAAAG
AATGCTGGTATCAAAATCCATCCGCAAGACTCACAGCACTGCGTATCAAAAAGACTTTGACC
AAAATTGATAATTCCCTCGACAAATTGAAAACTGACTGT （**配列番号**　20）

【０１７９】

細胞外ＡＬＫ２ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化６２】

ATGGAAGATGAGAAGCCCAAGGTCAACCCCAAACTCTACATGTGTGTGTGTGAAGGTCTCTC
CTGCGGTAATGAGGACCACTGTGAAGGCCAGCAGTGCTTTTCCTCACTGAGCATCAACGATG
GCTTCCACGTCTACCAGAAAGGCTGCTTCCAGGTTTATGAGCAGGGAAAGATGACCTGTAAG
ACCCCGCCGTCCCCTGGCCAAGCCGTGGAGTGCTGCCAAGGGGACTGGTGTAACAGGAACAT
CACGGCCCAGCTGCCCACTAAAGGAAAATCCTTCCCTGGAACACAGAATTTCCACTTGGAG

（配列番号　　21）

【０１８０】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体に関する。好ましくは、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ２ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ２の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ２ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号１８または１９のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号１８または１９のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドからなるか、またはこれから本質的になる。

【０１８１】

ある特定の態様では、本開示は、ＡＬＫ３ポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ３」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナーゼ－３タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡＬＫ３タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ３の参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ３ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０１８２】

用語「ＡＬＫ３ポリペプチド」は、ＡＬＫ３ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。本明細書で記載されるあらゆるＡＬＫ３関連ポリペプチドのアミノ酸の番号付けは、他に特段の指定がなければ、下のヒトＡＬＫ３前駆体タンパク質配列（配列番号２２）の番号付けに基づく。

【０１８３】

ヒトＡＬＫ３前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００４３２０．２）を次に示す：

【化６３】

1 MPQLYIYIRL LGAYLFIISR VQGQNLDSML HGTGMKSDSD QKKSENGVTL APEDTLPFLK
61 CYCSGHCPDD AINNTCITNG HCFAIIEEDD QGETTLASGC MKYEGSDFQC KDSPKAQLRR
121 TIECCRTNLC NQYLQPTLPP VVIGPFFDGS IRWLVLLISM AVCIIAMIIF SSCFCYKHYC
181 KSISSRRRYN RDLEQDEAFI PVGESLKDLI DQSQSSGSGS GLPLLVQRTI AKQIQMVRQV
241 GKGRYGEVWM GKWRGEKVAV KVFFTTEEAS WFRETEIYQT VLMRHENILG FIAADIKGTG
301 SWTQLYLITD YHENGSLYDF LKCATLDTRA LLKLAYSAAC GLCHLHTEIY GTQGKPAIAH
361 RDLKSKNILI KKNGSCCIAD LGLAVKFNSD TNEVDVPLNT RVGTKRYMAP EVLDESLNKN
421 HFQPYIMADI YSFGLIIWEM ARRCITGGIV EEYQLPYYNM VPSDPSYEDM REVVCVKRLR
481 PIVSNRWNSD ECLRAVLKLM SECWAHNPAS RLTALRIKKT LAKMVESQDV KI
（配列番号 22）

【０１８４】
シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。
【０１８５】
プロセシングされた細胞外ＡＬＫ３ポリペプチド配列を次に示す：
【化６４】

1 QNLDSMLHGT GMKSDSDQKK SENGVTLAPE DTLPFLKCYC SGHCPDDAIN NTCITNGHCF

【化６５】

61 AIIEEDDQGE TTLASGCMKY EGSDFQCKDS PKAQLRRTIE CCRTNLCNQY LQPTLPPVVI
121 GPFFDGSIR （配列番号 23）

【０１８６】
ヒトＡＬＫ３前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号２４）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００４３２９．２のヌクレオチド５４９～２１４４に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【化６６】

1 ATGCCTCAGC TATACATTTA CATCAGATTA TTGGGAGCCT ATTTGTTCAT
CATTTCTCGT

61 GTTCAAGGAC **AGAATCTGGA TAGTATGCTT CATGGCACTG GGATGAAATC**
AGACTCCGAC

121 CAGAAAAAGT CAGAAAATGG AGTAACCTTA GCACCAGAGG ATACCTTGCC
TTTTTTAAAG

181 TGCTATTGCT CAGGGCACTG TCCAGATGAT GCTATTAATA ACACATGCAT
AACTAATGGA

241 CATTGCTTTG CCATCATAGA AGAAGATGAC CAGGGAGAAA CCACATTAGC
TTCAGGGTGT

301 ATGAAATATG AAGGATCTGA TTTTCAGTGC AAAGATTCTC CAAAAGCCCA
GCTACGCCGG

361 ACAATAGAAT GTTGTCGGAC CAATTTATGT AACCAGTATT TGCAACCCAC
ACTGCCCCCT

421 GTTGTCATAG GTCCGTTTTT TGATGGCAGC ATTCGATGGC TGGTTTTGCT
CATTTCTATG

481 GCTGTCTGCA TAATTGCTAT GATCATCTTC TCCAGCTGCT TTTGTTACAA
ACATTATTGC

541 AAGAGCATCT CAAGCAGACG TCGTTACAAT CGTGATTTGG AACAGGATGA
AGCATTTATT

601 CCAGTTGGAG AATCACTAAA AGACCTTATT GACCAGTCAC AAAGTTCTGG
TAGTGGGTCT

661 GGACTACCTT TATTGGTTCA GCGAACTATT GCCAAACAGA TTCAGATGGT
CCGGCAAGTT

721 GGTAAAGGCC GATATGGAGA AGTATGGATG GGCAAATGGC GTGGCGAAAA
AGTGGCGCTC

781 AAAGTATTCT TTACCACTGA AGAAGCCAGC TGGTTTCGAG AAACAGAAAT
CTACCAAACT

841 GTGCTAATGC GCCATGAAAA CATACTTGGT TTCATAGCGG CAGACATTAA
AGGTACAGGT

【化６７】

901 TCCTGGACTC AGCTCTATTT GATTACTGAT TACCATGAAA ATGGATCTCT
CTATGACTTC
961 CTGAAATGTG CTACACTGGA CACCAGAGCC CTGCTTAAAT TGGCTTATTC
AGCTGCCTGT
1021 GGTCTGTGCC ACCTGCACAC AGAAATTTAT GGCACCCAAG GAAAGCCCGC
AATTGCTCAT
1081 CGAGACCTAA AGAGCAAAAA CATCCTCATC AAGAAAAATG GGAGTTGCTG
CATTGCTGAC
1141 CTGGGCCTTG CTGTTAAATT CAACAGTGAC ACAAATGAAG TTGATGTGCC
CTTGAATACC
1201 AGGGTGGGCA CCAAACGCTA CATGGCTCCC GAAGTGCTGG ACGAAAGCCT
GAACAAAAAC
1261 CACTTCCAGC CCTACATCAT GGCTGACATC TACAGCTTCG GCCTAATCAT
TTGGGAGATG
1321 GCTCGTCGTT GTATCACAGG AGGGATCGTG GAAGAATACC AATTGCCATA
TTACAACATG
1381 GTACCGAGTG ATCCGTCATA CGAAGATATG CGTGAGGTTG TGTGTGTCAA
ACGTTTGCGG
1441 CCAATTGTGT CTAATCGGTG GAACAGTGAT GAATGTCTAC GAGCAGTTTT
GAAGCTAATG
1501 TCAGAATGCT GGGCCCACAA TCCAGCCTCC AGACTCACAG CATTGAGAAT
TAAGAAGACG
1561 CTTGCCAAGA TGGTTGAATC CCAAGATGTA AAAATC （配列番号 24）

【０１８７】

細胞外ヒトＡＬＫ３ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化６８】

1 CAGAATCTGG ATAGTATGCT TCATGGCACT GGGATGAAAT CAGACTCCGA
CCAGAAAAAG
61 TCAGAAAATG GAGTAACCTT AGCACCAGAG GATACCTTGC CTTTTTTAAA
GTGCTATTGC
121 TCAGGGCACT GTCCAGATGA TGCTATTAAT AACACATGCA TAACTAATGG
ACATTGCTTT
181 GCCATCATAG AAGAAGATGA CCAGGGAGAA ACCACATTAG CTTCAGGGTG
TATGAAATAT
241 GAAGGATCTG ATTTTCAGTG CAAAGATTCT CCAAAAGCCC AGCTACGCCG
GACAATAGAA

【化６９】

301 TGTTGTCGGA CCAATTTATG TAACCAGTAT TTGCAACCCA CACTGCCCCC
TGTTGTCATA
361 GGTCCGTTTT TTGATGGCAG CATTCGA （配列番号 25）

【０１８８】

活性（例えば、リガンド結合性）ＡＬＫ３ポリペプチドの一般式は、配列番号２２のアミノ酸位置２５～３１のうちいずれか（すなわち、２５、２６、２７、２８、２９、３０または３１位）から始まり、配列番号２２のアミノ酸位置１４０～１５２のうちいずれか（すなわち、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１または１５２）で終わるポリペプチドを含む一般式である。その教示全体を参照により本明細書に組み込む、米国特許第８，３３８，３７７号を参照されたい。

【０１８９】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体に関する。好ましくは、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ３ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ３の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ３ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号２２のアミノ酸位置２５～３１のうちいずれか（すなわち、２５、２６、２７、２８、２９、３０または３１位）から始まり、配列番号２２のアミノ酸位置１４０～１５３のうちいずれか（すなわち、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１または１５２）で終わるアミノ酸を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号２２、２３、１１５、１１７、４０７または４０８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号２２、２３、１１５、１１７、４０７または４０８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドからなるか、またはこれから本質的になる。

【０１９０】

ある特定の態様では、本開示は、ＡＬＫ４ポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ４」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナーゼ－４タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡＬＫ４タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ４の参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ４ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０１９１】

用語「ＡＬＫ４ポリペプチド」は、ＡＬＫ４ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。本明細書で記載されるあらゆるＡＬＫ４関連ポリペプチドのアミノ酸の番号付けは、他に特段の指定がなければ、下のヒトＡＬＫ４前駆体タンパク質配列（配列番号２６）の番号付けに基づく。

【０１９２】

正準ヒトＡＬＫ４前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００４２９３）を次に示す：

【化７０】

1 MAESAGASSF FPLVVLLLAG SGG**SGPRGVQ ALLCACTSCL QANYTCETDG**
ACMVSIFNLD
61 **GMEHHVRTCI PKVELVPAGK PFYCLSSEDL RNTHCCYTDY CNRIDLRVPS**
GHLKEPEHPS
121 **MWGPVE**LVGI IAGPVFLLFL IIIIVFLVIN YHQRVYHNRQ RLDMEDPSCE
MCLSKDKTLQ
181 DLVYDLSTSG SGSGLPLFVQ RTVARTIVLQ EIIGKGRFGE VWRGRWRGGD
VAVKIFSSRE
241 ERSWFREAEI YQTVMLRHEN ILGFIAADNK DNGTWTQLWL VSDYHEHGSL
FDYLNRYTVT
301 IEGMIKLALS AASGLAHLHM EIVGTQGKPG IAHRDLKSKN ILVKKNGMCA
IADLGLAVRH
361 DAVTDTIDIA PNQRVGTKRY MAPEVLDETI NMKHFDSFKC ADIYALGLVY
WEIARRCNSG
421 GVHEEYQLPY YDLVPSDPSI EEMRKVVCDQ KLRPNIPNWW QSYEALRVMG
KMMRECWYAN
481 GAARLTALRI KKTLSQLSVQ EDVKI（**配列番号** 26）

【０１９３】
シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。
【０１９４】
プロセシングされた細胞外ヒトＡＬＫ４ポリペプチド配列を次に示す：
【化７１】
SGPRGVQALLCACTSCLQANYTCETDGACMVSIFNLDGMEHHVRTCIPKVELVPAGKPFYCL
SSEDLRNTHCCYTDYCNRIDLRVPSGHLKEPEHPSMWGPVE（**配列番号** 27）

【０１９５】
ＡＬＫ４前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号２８）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００４３０２．４のヌクレオチド７８～１５９２に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。
【０１９６】

【化７２】

ATGGCGGAGTCGGCCGGAGCCTCCTCCTTCTTCCCCCTTGTTGTCCTCCTGCTCGCCGGCAG
CGGCGGG**TCCGGGCCCCGGGGGGGTCCAGGCTCTGCTGTGTGCGTGCACCAGCTGCCTCCAGG**
CCAACTACACGTGTGAGACAGATGGGGCCTGCATGGTTTCCATTTTCAATCTGGATGGGATG
GAGCACCATGTGCGCACCTGCATCCCCAAAGTGGAGCTGGTCCCTGCCGGGAAGCCCTTCTA
CTGCCTGAGCTCGGAGGACCTGCGCAACACCCACTGCTGCTACACTGACTACTGCAACAGGA
TCGACTTGAGGGTGCCCAGTGGTCACCTCAAGGAGCCTGAGCACCCGTCCATGTGGGGCCCG
GTGGAGCTGGTAGGCATCATCGCCGGCCCGGTGTTCCTCCTGTTCCTCATCATCATTGT
TTTCCTTGTCATTAACTATCATCAGCGTGTCTATCACAACCGCCAGAGACTGGACATGGAAG
ATCCCTCATGTGAGATGTGTCTCTCCAAAGACAAGACGCTCCAGGATCTTGTCTACGATCTC
TCCACCTCAGGGTCTGGCTCAGGGTTACCCCTCTTTGTCCAGCGCACAGTGGCCCGAACCAT
CGTTTTACAAGAGATTATTGGCAAGGGTCGGTTTGGGGAAGTATGGCGGGGCCGCTGGAGGG
GTGGTGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCTTCTCGTGAAGAACGGTCTTGGTTCAGGGAAGCA
GAGATATACCAGACGGTCATGCTGCGCCATGAAAACATCCTTGGATTTATTGCTGCTGACAA
TAAAGATAATGGCACCTGGACACAGCTGTGGCTTGTTTCTGACTATCATGAGCACGGGTCCC
TGTTTGATTATCTGAACCGGTACACAGTGACAATTGAGGGGATGATTAAGCTGGCCTTGTCT
GCTGCTAGTGGGCTGGCACACCTGCACATGGAGATCGTGGGCACCCAAGGGAAGCCTGGAAT
TGCTCATCGAGACTTAAAGTCAAAGAACATTCTGGTGAAGAAAAATGGCATGTGTGCCATAG
CAGACCTGGGCCTGGCTGTCCGTCATGATGCAGTCACTGACACCATTGACATTGCCCCGAAT
CAGAGGGTGGGGACCAAACGATACATGGCCCCTGAAGTACTTGATGAAACCATTAATATGAA
ACACTTTGACTCCTTTAAATGTGCTGATATTTATGCCCTCGGGCTTGTATATTGGGAGATTG
CTCGAAGATGCAATTCTGGAGGAGTCCATGAAGAATATCAGCTGCCATATTACGACTTAGTG
CCCTCTGACCCTTCCATTGAGGAAATGCGAAAGGTTGTATGTGATCAGAAGCTGCGTCCCAA
CATCCCCAACTGGTGGCAGAGTTATGAGGCACTGCGGGTGATGGGGAAGATGATGCGAGAGT
GTTGGTATGCCAACGGCGCAGCCCGCCTGACGGCCCTGCGCATCAAGAAGACCCTCTCCCAG
CTCAGCGTGCAGGAAGACGTGAAGATC（**配列番号**　28）

【０１９７】

細胞外ＡＬＫ４ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化７３】

TCCGGGCCCCGGGGGGTCCAGGCTCTGCTGTGTGCGTGCACCAGCTGCCTCCAGGCCAACTA
CACGTGTGAGACAGATGGGGCCTGCATGGTTTCCATTTTCAATCTGGATGGGATGGAGCACC
ATGTGCGCACCTGCATCCCCAAAGTGGAGCTGGTCCCTGCCGGGAAGCCCTTCTACTGCCTG

【化７４】

AGCTCGGAGGACCTGCGCAACACCCACTGCTGCTACACTGACTACTGCAACAGGATCGACTT
GAGGGTGCCCAGTGGTCACCTCAAGGAGCCTGAGCACCCGTCCATGTGGGGCCCGGTGGAG
（**配列番号**　29）

【０１９８】

ヒトＡＬＫ４前駆体タンパク質配列の選択的アイソフォームであるアイソフォームＣ（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿０６４７３３．３）を次に示す：

【化７５】

1 MAESAGASSF FPLVVLLLAG SGG**SGPRGVQ ALLCACTSCL QANYTCETDG**
ACMVSIFNLD
61 **GMEHHVRTCI PKVELVPAGK PFYCLSSEDL RNTHCCYTDY CNRIDLRVPS**
GHLKEPEHPS
121 **MWGPVE**LVGI IAGPVFLLFL IIIIVFLVIN YHQRVYHNRQ RLDMEDPSCE
MCLSKDKTLQ
181 DLVYDLSTSG SGSGLPLFVQ RTVARTIVLQ EIIGKGRFGE VWRGRWRGGD
VAVKIFSSRE
241 ERSWFREAEI YQTVMLRHEN ILGFIAADNK ADCSFLTLPW EVVMVSAAPK
LRSLRLQYKG
301 GRGRARFLFP LNNGTWTQLW LVSDYHEHGS LFDYLNRYTV TIEGMIKLAL
SAASGLAHLH
361 MEIVGTQGKP GIAHRDLKSK NILVKKNGMC AIADLGLAVR HDAVTDTIDI
APNQRVGTKR
421 YMAPEVLDET INMKHFDSFK CADIYALGLV YWEIARRCNS GGVHEEYQLP
YYDLVPSDPS
481 IEEMRKVVCD QKLRPNIPNW WQSYEALRVM GKMMRECWYA NGAARLTALR
IKKTLSQLSV
541 QEDVKI（**配列番号** 83）

【０１９９】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０２００】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ４ポリペプチド配列（アイソフォームＣ）を次に示す：

【化７６】

SGPRGVQALLCACTSCLQANYTCETDGACMVSIFNLDGMEHHVRTCIPKVELVPAGKPFYCL
SSEDLRNTHCCYTDYCNRIDLRVPSGHLKEPEHPSMWGPVE（**配列番号** 84）

【０２０１】

ＡＬＫ４前駆体タンパク質（アイソフォームＣ）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号８５）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿０２０３２８．３のヌクレオチド７８～１７１５に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【化７７】

ATGGCGGAGTCGGCCGGAGCCTCCTCCTTCTTCCCCCTTGTTGTCCTCCTGCTCGCCGGCAG
CGGCGGG**TCCGGGCCCCGGGGGGTCCAGGCTCTGCTGTGTGCGTGCACCAGCTGCCTCCAGG**
CCAACTACACGTGTGAGACAGATGGGGCCTGCATGGTTTCCATTTTCAATCTGGATGGGATG
GAGCACCATGTGCGCACCTGCATCCCCAAAGTGGAGCTGGTCCCTGCCGGGAAGCCCTTCTA
CTGCCTGAGCTCGGAGGACCTGCGCAACACCCACTGCTGCTACACTGACTACTGCAACAGGA
TCGACTTGAGGGTGCCCAGTGGTCACCTCAAGGAGCCTGAGCACCCGTCCATGTGGGGCCCG
GTGGAGCTGGTAGGCATCATCGCCGGCCCGGTGTTCCTCCTGTTCCTCATCATCATCATTGT
TTTCCTTGTCATTAACTATCATCAGCGTGTCTATCACAACCGCCAGAGACTGGACATGGAAG
ATCCCTCATGTGAGATGTGTCTCTCCAAAGACAAGACGCTCCAGGATCTTGTCTACGATCTC
TCCACCTCAGGGTCTGGCTCAGGGTTACCCCTCTTTGTCCAGCGCACAGTGGCCCGAACCAT
CGTTTTACAAGAGATTATTGGCAAGGGTCGGTTTGGGGAAGTATGGCGGGGCCGCTGGAGGG
GTGGTGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCTTCTCGTGAAGAACGGTCTTGGTTCAGGGAAGCA
GAGATATACCAGACGGTCATGCTGCGCCATGAAAACATCCTTGGATTTATTGCTGCTGACAA
TAAAGCAGACTGCTCATTCCTCACATTGCCATGGGAAGTTGTAATGGTCTCTGCTGCCCCCA
AGCTGAGGAGCCTTAGACTCCAATACAAGGGAGGAAGGGGAAGAGCAAGATTTTTATTCCCA
CTGAATAATGGCACCTGGACACAGCTGTGGCTTGTTTCTGACTATCATGAGCACGGGTCCCT
GTTTGATTATCTGAACCGGTACACAGTGACAATTGAGGGGATGATTAAGCTGGCCTTGTCTG
CTGCTAGTGGGCTGGCACACCTGCACATGGAGATCGTGGGCACCCAAGGGAAGCCTGGAATT
GCTCATCGAGACTTAAAGTCAAAGAACATTCTGGTGAAGAAAAATGGCATGTGTGCCATAGC
AGACCTGGGCCTGGCTGTCCGTCATGATGCAGTCACTGACACCATTGACATTGCCCCGAATC
AGAGGGTGGGGACCAAACGATACATGGCCCCTGAAGTACTTGATGAAACCATTAATATGAAA
CACTTTGACTCCTTTAAATGTGCTGATATTTATGCCCTCGGGCTTGTATATTGGGAGATTGC
TCGAAGATGCAATTCTGGAGGAGTCCATGAAGAATATCAGCTGCCATATTACGACTTAGTGC
CCTCTGACCCTTCCATTGAGGAAATGCGAAAGGTTGTATGTGATCAGAAGCTGCGTCCCAAC
ATCCCCAACTGGTGGCAGAGTTATGAGGCACTGCGGGTGATGGGGAAGATGATGCGAGAGTG
TTGGTATGCCAACGGCGCAGCCCGCCTGACGGCCCTGCGCATCAAGAAGACCCTCTCCCAGC
TCAGCGTGCAGGAAGACGTGAAGATC（**配列番号** 85）

【０２０２】

細胞外ＡＬＫ４ポリペプチド（アイソフォームＣ）をコードする核酸配列を次に示す：

【化７８】

TCCGGGCCCCGGGGGGTCCAGGCTCTGCTGTGTGCGTGCACCAGCTGCCTCCAGGCCAACTA
CACGTGTGAGACAGATGGGGCCTGCATGGTTTCCATTTTCAATCTGGATGGGATGGAGCACC
ATGTGCGCACCTGCATCCCCAAAGTGGAGCTGGTCCCTGCCGGGAAGCCCTTCTACTGCCTG

【化７９】

AGCTCGGAGGACCTGCGCAACACCCACTGCTGCTACACTGACTACTGCAACAGGATCGACTT
GAGGGTGCCCAGTGGTCACCTCAAGGAGCCTGAGCACCCGTCCATGTGGGGCCCGGTGGAG
（配列番号 86）

【０２０３】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体に関する。好ましくは、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ４ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ４の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ４ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、４０３または４０４のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、４０３または４０４のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドからなるか、またはこれから本質的になる。

【０２０４】

ある特定の態様では、本開示は、ＡＬＫ５ポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ５」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナーゼ－５タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡＬＫ４タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ５の参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ５ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０２０５】

用語「ＡＬＫ５ポリペプチド」は、ＡＬＫ５ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。本明細書で記載されるあらゆるＡＬＫ５関連ポリペプチドのアミノ酸の番号付けは、他に特段の指定がなければ、下記のヒトＡＬＫ５前駆体タンパク質配列（配列番号３０）の番号付けに基づく。

【０２０６】

正準ヒトＡＬＫ５前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００４６０３．１）を次に示す：

【化８０】

1 MEAAVAAPRP RLLLLVLAAA AAAA**AALLPG ATALQCFCHL CTKDNFTCVT**
DGLCFVSVTE
61 **TTDKVIHNSM CIAEIDLIPR DRPFVCAPSS KTGSVTTTYC CNQDHCNKIE**
LPTTVKSSPG
121 **LGPVEL**AAVI AGPVCFVCIS LMLMVYICHN RTVIHHRVPN EEDPSLDRPF
ISEGTTLKDL
181 IYDMTTSGSG SGLPLLVQRT IARTIVLQES IGKGRFGEVW RGKWRGEEVA
VKIFSSREER
241 SWFREAEIYQ TVMLRHENIL GFIAADNKDN GTWTQLWLVS DYHEHGSLFD
YLNRYTVTVE
301 GMIKLALSTA SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDLKSKNIL VKKNGTCCIA
DLGLAVRHDS
361 ATDTIDIAPN HRVGTKRYMA PEVLDDSINM KHFESFKRAD IYAMGLVFWE
IARRCSIGGI
421 HEDYQLPYYD LVPSDPSVEE MRKVVCEQKL RPNIPNRWQS CEALRVMAKI
MRECWYANGA
481 ARLTALRIKK TLSQLSQQEG IKM（**配列番号** 30）

【０２０７】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０２０８】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ５ポリペプチド配列を次に示す：

【化８１】

AALLPGATALQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPRDRPFVC
APSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTTVKSSPGLGPVEL（**配列番号** 31）

【０２０９】

ＡＬＫ５前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号３２）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００４６１２．２のヌクレオチド７７～１５８５に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【化８２】

ATGGAGGCGGCGGTCGCTGCTCCGCGTCCCCGGCTGCTCCTCCTCGTGCTGGCGGCGGCGGC
GGCGGCGGCG**GCGGCGCTGCTCCCGGGGGCGACGGCGTTACAGTGTTTCTGCCACCTCTGTA**
CAAAAGACAATTTTACTTGTGTGACAGATGGGCTCTGCTTTGTCTCTGTCACAGAGACCACA
GACAAAGTTATACACAACAGCATGTGTATAGCTGAAATTGACTTAATTCCTCGAGATAGGCC
GTTTGTATGTGCACCCTCTTCAAAAACTGGGTCTGTGACTACAACATATTGCTGCAATCAGG
ACCATTGCAATAAAATAGAACTTCCAACTACTGTAAAGTCATCACCTGGCCTTGGTCCTGTG
GAACTGGCAGCTGTCATTGCTGGACCAGTGTGCTTCGTCTGCATCTCACTCATGTTGATGGT
CTATATCTGCCACAACCGCACTGTCATTCACCATCGAGTGCCAAATGAAGAGGACCCTTCAT

【化８３】

TAGATCGCCCTTTTATTTCAGAGGGTACTACGTTGAAAGACTTAATTTATGATATGACAACG
TCAGGTTCTGGCTCAGGTTTACCATTGCTTGTTCAGAGAACAATTGCGAGAACTATTGTGTT
ACAAGAAAGCATTGGCAAAGGTCGATTTGGAGAAGTTTGGAGAGGAAAGTGGCGGGGAGAAG
AAGTTGCTGTTAAGATATTCTCCTCTAGAGAAGAACGTTCGTGGTTCCGTGAGGCAGAGATT
TATCAAACTGTAATGTTACGTCATGAAAACATCCTGGGATTTATAGCAGCAGACAATAAAGA
CAATGGTACTTGGACTCAGCTCTGGTTGGTGTCAGATTATCATGAGCATGGATCCCTTTTTG
ATTACTTAAACAGATACACAGTTACTGTGGAAGGAATGATAAAACTTGCTCTGTCCACGGCG
AGCGGTCTTGCCCATCTTCACATGGAGATTGTTGGTACCCAAGGAAAGCCAGCCATTGCTCA
TAGAGATTTGAAATCAAAGAATATCTTGGTAAAGAAGAATGGAACTTGCTGTATTGCAGACT
TAGGACTGGCAGTAAGACATGATTCAGCCACAGATACCATTGATATTGCTCCAAACCACAGA
GTGGGAACAAAAAGGTACATGGCCCCTGAAGTTCTCGATGATTCCATAAATATGAAACATTT
TGAATCCTTCAAACGTGCTGACATCTATGCAATGGGCTTAGTATTCTGGGAAATTGCTCGAC
GATGTTCCATTGGTGGAATTCATGAAGATTACCAACTGCCTTATTATGATCTTGTACCTTCT
GACCCATCAGTTGAAGAAATGAGAAAAGTTGTTTGTGAACAGAAGTTAAGGCCAAATATCCC
AAACAGATGGCAGAGCTGTGAAGCCTTGAGAGTAATGGCTAAAATTATGAGAGAATGTTGGT
ATGCCAATGGAGCAGCTAGGCTTACAGCATTGCGGATTAAGAAAACATTATCGCAACTCAGT
CAACAGGAAGGCATCAAAATG（**配列番号**　32）

【０２１０】

細胞外ヒトＡＬＫ５ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化８４】

GCGGCGCTGCTCCCGGGGGCGACGGCGTTACAGTGTTTCTGCCACCTCTGTACAAAAGACAA
TTTTACTTGTGTGACAGATGGGCTCTGCTTTGTCTCTGTCACAGAGACCACAGACAAAGTTA
TACACAACAGCATGTGTATAGCTGAAATTGACTTAATTCCTCGAGATAGGCCGTTTGTATGT
GCACCCTCTTCAAAAACTGGGTCTGTGACTACAACATATTGCTGCAATCAGGACCATTGCAA
TAAAATAGAACTTCCAACTACTGTAAAGTCATCACCTGGCCTTGGTCCTGTGGAACTG
（**配列番号**　33）

【０２１１】

ヒトＡＬＫ５前駆体タンパク質配列の選択的アイソフォームであるアイソフォーム２（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＸＰ＿００５２５２２０７．１）を次に示す：

【化８５】

1 MEAAVAAPRP RLLLLVLAAA AAAA**AALLPG ATALQCFCHL CTKDNFTCVT**
DGLCFVSVTE
61 **TTDKVIHNSM CIAEIDLIPR DRPFVCAPSS KTGSVTTTYC CNQDHCNKIE**
LPTTGPFSVK
121 **SSPGLGPVEL** AAVIAGPVCF VCISLMLMVY ICHNRTVIHH RVPNEEDPSL
DRPFISEGTT

【化８６】

181 LKDLIYDMTT SGSGSGLPLL VQRTIARTIV LQESIGKGRF GEVWRGKWRG
EEVAVKIFSS
241 REERSWFREA EIYQTVMLRH ENILGFIAAD NKDNGTWTQL WLVSDYHEHG
SLFDYLNRYT
301 VTVEGMIKLA LSTASGLAHL HMEIVGTQGK PAIAHRDLKS KNILVKKNGT
CCIADLGLAV
361 RHDSATDTID IAPNHRVGTK RYMAPEVLDD SINMKHFESF KRADIYAMGL
VFWEIARRCS
421 IGGIHEDYQL PYYDLVPSDP SVEEMRKVVC EQKLRPNIPN RWQSCEALRV
MAKIMRECWY
481 ANGAARLTAL RIKKTLSQLS QQEGIKM（**配列番号　87**）

【０２１２】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０２１３】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ５ポリペプチド配列（アイソフォーム２）を次に示す：

【化８７】

AALLPGATALQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPRDRPFVC
APSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTTGPFSVKSSPGLGPVEL（**配列番号　88**）

【０２１４】

ヒトＡＬＫ５前駆体タンパク質（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号８９）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＸＭ＿００５２５２１５０．１のヌクレオチド７７～１５９７に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【化８８】

ATGGAGGCGGCGGTCGCTGCTCCGCGTCCCCGGCTGCTCCTCCTCGTGCTGGCGGCGGCGGC
GGCGGCGGCG**GCGGCGCTGCTCCCGGGGGCGACGGCGTTACAGTGTTTCTGCCACCTCTGTA**
CAAAAGACAATTTTACTTGTGTGACAGATGGGCTCTGCTTTGTCTCTGTCACAGAGACCACA
GACAAAGTTATACACAACAGCATGTGTATAGCTGAAATTGACTTAATTCCTCGAGATAGGCC
GTTTGTATGTGCACCCTCTTCAAAAACTGGGTCTGTGACTACAACATATTGCTGCAATCAGG
ACCATTGCAATAAAATAGAACTTCCAACTACTGGCCCTTTTTCAGTAAAGTCATCACCTGGC
CTTGGTCCTGTGGAACTGGCAGCTGTCATTGCTGGACCAGTGTGCTTCGTCTGCATCTCACT
CATGTTGATGGTCTATATCTGCCACAACCGCACTGTCATTCACCATCGAGTGCCAAATGAAG
AGGACCCTTCATTAGATCGCCCTTTTATTTCAGAGGGTACTACGTTGAAAGACTTAATTTAT
GATATGACAACGTCAGGTTCTGGCTCAGGTTTACCATTGCTTGTTCAGAGAACAATTGCGAG
AACTATTGTGTTACAAGAAAGCATTGGCAAAGGTCGATTTGGAGAAGTTTGGAGAGGAAAGT
GGCGGGGAGAAGAAGTTGCTGTTAAGATATTCTCCTCTAGAGAAGAACGTTCGTGGTTCCGT
GAGGCAGAGATTTATCAAACTGTAATGTTACGTCATGAAAACATCCTGGGATTTATAGCAGC

【化８９】

AGACAATAAAGACAATGGTACTTGGACTCAGCTCTGGTTGGTGTCAGATTATCATGAGCATG
GATCCCTTTTTGATTACTTAAACAGATACACAGTTACTGTGGAAGGAATGATAAAACTTGCT
CTGTCCACGGCGAGCGGTCTTGCCCATCTTCACATGGAGATTGTTGGTACCCAAGGAAAGCC
AGCCATTGCTCATAGAGATTTGAAATCAAAGAATATCTTGGTAAAGAAGAATGGAACTTGCT
GTATTGCAGACTTAGGACTGGCAGTAAGACATGATTCAGCCACAGATACCATTGATATTGCT
CCAAACCACAGAGTGGGAACAAAAAGGTACATGGCCCCTGAAGTTCTCGATGATTCCATAAA
TATGAAACATTTTGAATCCTTCAAACGTGCTGACATCTATGCAATGGGCTTAGTATTCTGGG
AAATTGCTCGACGATGTTCCATTGGTGGAATTCATGAAGATTACCAACTGCCTTATTATGAT
CTTGTACCTTCTGACCCATCAGTTGAAGAAATGAGAAAAGTTGTTTGTGAACAGAAGTTAAG
GCCAAATATCCCAAACAGATGGCAGAGCTGTGAAGCCTTGAGAGTAATGGCTAAAATTATGA
GAGAATGTTGGTATGCCAATGGAGCAGCTAGGCTTACAGCATTGCGGATTAAGAAAACATTA
TCGCAACTCAGTCAACAGGAAGGCATCAAAATG（**配列番号**　　89）

【０２１５】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ５ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化９０】

GCGGCGCTGCTCCCGGGGGCGACGGCGTTACAGTGTTTCTGCCACCTCTGTACAAAAGACAA
TTTTACTTGTGTGACAGATGGGCTCTGCTTTGTCTCTGTCACAGAGACCACAGACAAAGTTA
TACACAACAGCATGTGTATAGCTGAAATTGACTTAATTCCTCGAGATAGGCCGTTTGTATGT
GCACCCTCTTCAAAAACTGGGTCTGTGACTACAACATATTGCTGCAATCAGGACCATTGCAA
TAAAATAGAACTTCCAACTACTGGCCCTTTTTCAGTAAAGTCATCACCTGGCCTTGGTCCTG
TGGAACTG（**配列番号**　　90）

【０２１６】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体に関する。好ましくは、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ５ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ５の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ５ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号３０、３１、８７または８８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号３０、３１、８７または８８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドからなるか、またはこれから本質的になる。

【０２１７】

ある特定の態様では、本開示は、ＡＬＫ６ポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ６」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナーゼ－６タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡＬＫ６タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ６の参照は、現在同定さ

れた形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ６ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０２１８】

用語「ＡＬＫ６ポリペプチド」は、ＡＬＫ６ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。本明細書で記載されるあらゆるＡＬＫ６関連ポリペプチドのアミノ酸の番号付けは、他に特段の指定がなければ、下記のヒトＡＬＫ６前駆体タンパク質配列（配列番号３４）の番号付けに基づく。

【０２１９】

正準ヒトＡＬＫ６前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１１９４．１）を次に示す：

【化９１】

1 MLLRSAGKLN VGTKKEDGES TAPTPRPKVL RCKCHHHCPE DSVNNICSTD
GYCFTMIEED
61 DSGLPVVTSG CLGLEGSDFQ CRDTPIPHQR RSIECCTERN ECNKDLHPTL
PPLKNRDFVD
121 GPIHHRALLI SVTVCSLLLV LIILFCYFRY KRQETRPRYS IGLEQDETYI
PPGESLRDLI
181 EQSQSSGSGS GLPLLVQRTI AKQIQMVKQI GKGRYGEVWM GKWRGEKVAV
KVFFTTEEAS
241 WFRETEIYQT VLMRHENILG FIAADIKGTG SWTQLYLITD YHENGSLYDY
LKSTTLDAKS
301 MLKLAYSSVS GLCHLHTEIF STQGKPAIAH RDLKSKNILV KKNGTCCIAD
LGLAVKFISD
361 TNEVDIPPNT RVGTKRYMPP EVLDESLNRN HFQSYIMADM YSFGLILWEV
ARRCVSGGIV
421 EEYQLPYHDL VPSDPSYEDM REIVCIKKLR PSFPNRWSSD ECLRQMGKLM
TECWAHNPAS

【化９２】

481 RLTALRVKKT LAKMSESQDI KL（配列番号　34）

【０２２０】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０２２１】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ６ポリペプチド配列を次に示す：

【化９３】

KKEDGESTAPTPRPKVLRCKCHHHCPEDSVNNICSTDGYCFTMIEEDDSGLPVVTSGCLGLE
GSDFQCRDTPIPHQRRSIECCTERNECNKDLHPTLPPLKNRDFVDGPIHHR（配列番号
35）

【０２２２】

ＡＬＫ６前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号３６）、これは

、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１２０３．２のヌクレオチド２７５～１７８０に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【化９４】

ATGCTTTTGCGAAGTGCAGGAAAATTAAATGTGGGCACC**AAGAAAGAGGATGGTGAGAGTAC**
AGCCCCCACCCCCCGTCCAAAGGTCTTGCGTTGTAAATGCCACCACCATTGTCCAGAAGACT
CAGTCAACAATATTTGCAGCACAGACGGATATTGTTTCACGATGATAGAAGAGGATGACTCT
GGGTTGCCTGTGGTCACTTCTGGTTGCCTAGGACTAGAAGGCTCAGATTTTCAGTGTCGGGA
CACTCCCATTCCTCATCAAAGAAGATCAATTGAATGCTGCACAGAAAGGAACGAATGTAATA
AAGACCTACACCCTACACTGCCTCCATTGAAAAACAGAGATTTTGTTGATGGACCTATACAC
CACAGGGCTTTACTTATATCTGTGACTGTCTGTAGTTTGCTCTTGGTCCTTATCATATTATT
TTGTTACTTCCGGTATAAAAGACAAGAAACCAGACCTCGATACAGCATTGGGTTAGAACAGG
ATGAAACTTACATTCCTCCTGGAGAATCCCTGAGAGACTTAATTGAGCAGTCTCAGAGCTCA
GGAAGTGGATCAGGCCTCCCTCTGCTGGTCCAAAGGACTATAGCTAAGCAGATTCAGATGGT
GAAACAGATTGGAAAAGGTCGCTATGGGGAAGTTTGGATGGGAAAGTGGCGTGGCGAAAAGG
TAGCTGTGAAAGTGTTCTTCACCACAGAGGAAGCCAGCTGGTTCAGAGAGACAGAAATATAT
CAGACAGTGTTGATGAGGCATGAAAACATTTTGGGTTTCATTGCTGCAGATATCAAAGGGAC
AGGGTCCTGGACCCAGTTGTACCTAATCACAGACTATCATGAAAATGGTTCCCTTTATGATT
ATCTGAAGTCCACCACCCTAGACGCTAAATCAATGCTGAAGTTAGCCTACTCTTCTGTCAGT
GGCTTATGTCATTTACACACAGAAATCTTTAGTACTCAAGGCAAACCAGCAATTGCCCATCG
AGATCTGAAAAGTAAAAACATTCTGGTGAAGAAAAATGGAACTTGCTGTATTGCTGACCTGG
GCCTGGCTGTTAAATTTATTAGTGATACAAATGAAGTTGACATACCACCTAACACTCGAGTT
GGCACCAAACGCTATATGCCTCCAGAAGTGTTGGACGAGAGCTTGAACAGAAATCACTTCCA
GTCTTACATCATGGCTGACATGTATAGTTTTGGCCTCATCCTTTGGGAGGTTGCTAGGAGAT
GTGTATCAGGAGGTATAGTGGAAGAATACCAGCTTCCTTATCATGACCTAGTGCCCAGTGAC
CCCTCTTATGAGGACATGAGGGAGATTGTGTGCATCAAGAAGTTACGCCCCTCATTCCCAAA

【化９５】

CCGGTGGAGCAGTGATGAGTGTCTAAGGCAGATGGGAAAACTCATGACAGAATGCTGGGCTC
ACAATCCTGCATCAAGGCTGACAGCCCTGCGGGTTAAGAAAACACTTGCCAAAATGTCAGAG
TCCCAGGACATTAAACTC（**配列番号**　36）

【０２２３】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ６ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化９６】

AAGAAAGAGGATGGTGAGAGTACAGCCCCCACCCCCCGTCCAAAGGTCTTGCGTTGTAAATG
CCACCACCATTGTCCAGAAGACTCAGTCAACAATATTTGCAGCACAGACGGATATTGTTTCA
CGATGATAGAAGAGGATGACTCTGGGTTGCCTGTGGTCACTTCTGGTTGCCTAGGACTAGAA
GGCTCAGATTTTCAGTGTCGGGACACTCCCATTCCTCATCAAAGAAGATCAATTGAATGCTG
CACAGAAAGGAACGAATGTAATAAAGACCTACACCCTACACTGCCTCCATTGAAAAACAGAG
ATTTTGTTGATGGACCTATACACCACAGG（**配列番号**　37）

【０２２４】

ヒトＡＬＫ６前駆体タンパク質配列の選択的アイソフォームであるアイソフォーム２（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１２４３７２２．１）を次に示す：

【化９７】

1 MGWLEELNWQ LHIFLLILLS MHTRA**NFLDN MLLRSAGKLN VGTKKEDGES TAPTPRPKVL**

61 **RCKCHHHCPE DSVNNICSTD GYCFTMIEED DSGLPVVTSG CLGLEGSDFQ CRDTPIPHQR**

121 **RSIECCTERN ECNKDLHPTL PPLKNRDFVD GPIHHR**ALLI SVTVCSLLLV LIILFCYFRY

181 KRQETRPRYS IGLEQDETYI PPGESLRDLI EQSQSSGSGS GLPLLVQRTI AKQIQMVKQI

241 GKGRYGEVWM GKWRGEKVAV KVFFTTEEAS WFRETEIYQT VLMRHENILG FIAADIKGTG

301 SWTQLYLITD YHENGSLYDY LKSTTLDAKS MLKLAYSSVS GLCHLHTEIF STQGKPAIAH

361 RDLKSKNILV KKNGTCCIAD LGLAVKFISD TNEVDIPPNT RVGTKRYMPP EVLDESLNRN

421 HFQSYIMADM YSFGLILWEV ARRCVSGGIV EEYQLPYHDL VPSDPSYEDM REIVCIKKLR

481 PSFPNRWSSD ECLRQMGKLM TECWAHNPAS RLTALRVKKT LAKMSESQDI KL（**配列番号** 91）

【０２２５】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０２２６】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ６ポリペプチド配列（アイソフォーム２）を次に示す：

【化９８】

NFLDNMLLRSAGKLNVGTKKEDGESTAPTPRPKVLRCKCHHHCPEDSVNNICSTDGYCFTMI EEDDSGLPVVTSGCLGLEGSDFQCRDTPIPHQRRSIECCTERNECNKDLHPTLPPLKNRDFV DGPIHHR（**配列番号** 92）

【０２２７】

ヒトＡＬＫ６前駆体タンパク質（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を下記に示し、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１２５６７９３．１のヌクレオチド２２～１６１７に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【化９９】

ATGGGTTGGCTGGAAGAACTAAACTGGCAGCTTCACATTTTCTTGCTCATTCTTCTCTCTAT
GCACACAAGGGCA**AACTTCCTTGATAACATGCTTTTGCGAAGTGCAGGAAAATTAAATGTGG**
GCACCAAGAAAGAGGATGGTGAGAGTACAGCCCCCACCCCCCGTCCAAAGGTCTTGCGTTGT
AAATGCCACCACCATTGTCCAGAAGACTCAGTCAACAATATTTGCAGCACAGACGGATATTG
TTTCACGATGATAGAAGAGGATGACTCTGGGTTGCCTGTGGTCACTTCTGGTTGCCTAGGAC
TAGAAGGCTCAGATTTTCAGTGTCGGGACACTCCCATTCCTCATCAAAGAAGATCAATTGAA
TGCTGCACAGAAAGGAACGAATGTAATAAAGACCTACACCCTACACTGCCTCCATTGAAAAA
CAGAGATTTTGTTGATGGACCTATACACCACAGGGCTTTACTTATATCTGTGACTGTCTGTA
GTTTGCTCTTGGTCCTTATCATATTATTTTGTTACTTCCGGTATAAAAGACAAGAAACCAGA
CCTCGATACAGCATTGGGTTAGAACAGGATGAAACTTACATTCCTCCTGGAGAATCCCTGAG
AGACTTAATTGAGCAGTCTCAGAGCTCAGGAAGTGGATCAGGCCTCCCTCTGCTGGTCCAAA
GGACTATAGCTAAGCAGATTCAGATGGTGAAACAGATTGGAAAAGGTCGCTATGGGGAAGTT
TGGATGGGAAAGTGGCGTGGCGAAAAGGTAGCTGTGAAAGTGTTCTTCACCACAGAGGAAGC
CAGCTGGTTCAGAGAGACAGAAATATATCAGACAGTGTTGATGAGGCATGAAAACATTTTGG
GTTTCATTGCTGCAGATATCAAAGGGACAGGGTCCTGGACCCAGTTGTACCTAATCACAGAC
TATCATGAAAATGGTTCCCTTTATGATTATCTGAAGTCCACCACCCTAGACGCTAAATCAAT
GCTGAAGTTAGCCTACTCTTCTGTCAGTGGCTTATGTCATTTACACACAGAAATCTTTAGTA
CTCAAGGCAAACCAGCAATTGCCCATCGAGATCTGAAAAGTAAAAACATTCTGGTGAAGAAA
AATGGAACTTGCTGTATTGCTGACCTGGGCCTGGCTGTTAAATTTATTAGTGATACAAATGA
AGTTGACATACCACCTAACACTCGAGTTGGCACCAAACGCTATATGCCTCCAGAAGTGTTGG
ACGAGAGCTTGAACAGAAATCACTTCCAGTCTTACATCATGGCTGACATGTATAGTTTTGGC
CTCATCCTTTGGGAGGTTGCTAGGAGATGTGTATCAGGAGGTATAGTGGAAGAATACCAGCT
TCCTTATCATGACCTAGTGCCCAGTGACCCCTCTTATGAGGACATGAGGGAGATTGTGTGCA
TCAAGAAGTTACGCCCCTCATTCCCAAACCGGTGGAGCAGTGATGAGTGTCTAAGGCAGATG

【化１００】

GGAAAACTCATGACAGAATGCTGGGCTCACAATCCTGCATCAAGGCTGACAGCCCTGCGGGT
TAAGAAAACACTTGCCAAAATGTCAGAGTCCCAGGACATTAAACTC （**配列番号** 93）

【０２２８】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ６ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化１０１】

AACTTCCTTGATAACATGCTTTTGCGAAGTGCAGGAAAATTAAATGTGGGCACCAAGAAAGA
GGATGGTGAGAGTACAGCCCCCACCCCCCGTCCAAAGGTCTTGCGTTGTAAATGCCACCACC
ATTGTCCAGAAGACTCAGTCAACAATATTTGCAGCACAGACGGATATTGTTTCACGATGATA
GAAGAGGATGACTCTGGGTTGCCTGTGGTCACTTCTGGTTGCCTAGGACTAGAAGGCTCAGA
TTTTCAGTGTCGGGACACTCCCATTCCTCATCAAAGAAGATCAATTGAATGCTGCACAGAAA
GGAACGAATGTAATAAAGACCTACACCCTACACTGCCTCCATTGAAAAACAGAGATTTTGTT
GATGGACCTATACACCACAGG （**配列番号** 94）

【０２２９】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体に関する。好ましくは、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ６ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ６の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ６ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号３４、３５、９１または９２のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号３４、３５、９１または９２のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドからなるか、またはこれから本質的になる。

【０２３０】

ある特定の態様では、本開示は、ＡＬＫ７ポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ７」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナーゼ－７タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡＬＫ７タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ７の参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ７ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０２３１】

用語「ＡＬＫ７ポリペプチド」は、ＡＬＫ７ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。本明細書で記載されるあらゆるＡＬＫ７関連ポリペプチドのアミノ酸の番号付けは、他に特段の指定がなければ、下記のヒトＡＬＫ７前駆体タンパク質配列（配列番号３８）の番号付けに基づく。

【０２３２】

ヒトＡＬＫ７の４種の天然に存在するアイソフォームについて記載されている。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　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿６６０３０２．２）を次に示す：

【化１０２】

1 MTRALCSALR QALLLLAAAA **ELSPGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV**
MLTNGKEQVI
61 **KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP TASPNAPKLG**
PMELAIIITV
121 PVCLLSIAAM LTVWACQGRQ CSYRKKKRPN VEEPLSECNL VNAGKTLKDL
IYDVTASGSG
181 SGLPLLVQRT IARTIVLQEI VGKGRFGEVW HGRWCGEDVA VKIFSSRDER
SWFREAEIYQ
241 TVMLRHENIL GFIAADNKDN GTWTQLWLVS EYHEQGSLYD YLNRNIVTVA
GMIKLALSIA
301 SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDIKSKNIL VKKCETCAIA DLGLAVKHDS
ILNTIDIPQN
361 PKVGTKRYMA PEMLDDTMNV NIFESFKRAD IYSVGLVYWE IARRCSVGGI
VEEYQLPYYD
421 MVPSDPSIEE MRKVVCDQKF RPSIPNQWQS CEALRVMGRI MRECWYANGA
ARLTALRIKK
481 TISQLCVKED CKA（**配列番号** 38）

【０２３３】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０２３４】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ７アイソフォーム１ポリペプチド配列を次に示す：

【化１０３】

ELSPGLKCVCLLCDSSNFTCQTEGACWASVMLTNGKEQVIKSCVSLPELNAQVFCHSSNNVT
KTECCFTDFCNNITLHLPTASPNAPKLGPME（**配列番号** 39）

【０２３５】

ヒトＡＬＫ７アイソフォーム１前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号４０）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿１４５２５９．２のヌクレオチド２４４～１７２２に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【化１０４】

ATGACCCGGGCGCTCTGCTCAGCGCTCCGCCAGGCTCTCCTGCTGCTCGCAGCGGCCGCC**GA**
GCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTTACCTGCCAAA
CAGAAGGAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCC
TGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAA
AACCGAATGCTGCTTCACAGATTTTTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGCATCAC
CAAATGCCCCAAAACTTGGACCCATGGAGCTGGCCATCATTATTACTGTGCCTGTTTGCCTC
CTGTCCATAGCTGCGATGCTGACAGTATGGGCATGCCAGGGTCGACAGTGCTCCTACAGGAA
GAAAAAGAGACCAAATGTGGAGGAACCACTCTCTGAGTGCAATCTGGTAAATGCTGGAAAAA
CTCTGAAAGATCTGATTTATGATGTGACCGCCTCTGGATCTGGCTCTGGTCTACCTCTGTTG
GTTCAAAGGACAATTGCAAGGACGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAAGGTAGATTTGG
TGAGGTGTGGCATGGAAGATGGTGTGGGGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGAG
ATGAAAGATCTTGGTTTCGTGAGGCAGAAATTTACCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAAC
ATCCTTGGTTTCATTGCTGCTGACAACAAAGATAATGGAACTTGGACTCAACTTTGGCTGGT
ATCTGAATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGG
CTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATT
GTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCTTAGT
GAAAAAGTGTGAAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATAC
TGAACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAA
ATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTC
TGTTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCAGTCGGAGGAATTGTTGAGGAGT
ACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTT
GTTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCG
AGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTGCTC
TTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCC（**配列番号**
40）

【０２３６】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム１）をコードする核酸配列を次に示す：

【化１０５】

GAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTTACCTGCCA
AACAGAAGGAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAAT
CCTGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACC

【化１０６】

AAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTTTTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGCATC
ACCAAATGCCCCAAAACTTGGACCCATGGAG（**配列番号** 41）

【０２３７】

ヒトＡＬＫ７、アイソフォーム２の選択的アイソフォームのアミノ酸配列（ＮＣＢＩ Ｒｅｆ Ｓｅｑ ＮＰ＿００１１０４５０１．１）は、次の通りそのプロセシングされた形態

で示し（配列番号３０１）、配列中、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【化１０７】

1 **MLTNGKEQVI KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP**
TASPNAPKLG
61 **PME**LAIIITV PVCLLSIAAM LTVWACQGRQ CSYRKKKRPN VEEPLSECNL
VNAGKTLKDL
121 IYDVTASGSG SGLPLLVQRT IARTIVLQEI VGKGRFGEVW HGRWCGEDVA
VKIFSSRDER
181 SWFREAEIYQ TVMLRHENIL GFIAADNKDN GTWTQLWLVS EYHEQGSLYD
YLNRNIVTVA
241 GMIKLALSIA SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDIKSKNIL VKKCETCAIA
DLGLAVKHDS
301 ILNTIDIPQN PKVGTKRYMA PEMLDDTMNV NIFESFKRAD IYSVGLVYWE
IARRCSVGGI
361 VEEYQLPYYD MVPSDPSIEE MRKVVCDQKF RPSIPNQWQS CEALRVMGRI
MRECWYANGA
421 ARLTALRIKK TISQLCVKED CKA （**配列番号** 301）

【０２３８】

細胞外ＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム２）のアミノ酸配列を次に示す：

【化１０８】

MLTNGKEQVIKSCVSLPELNAQVFCHSSNNVTKTECCFTDFCNNITLHLPTASPNAPKLGPME
（**配列番号** 302）.

【０２３９】

プロセシングされたＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号３０３）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１１１０３１．１のヌクレオチド２７９～１６０７に対応する。細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【化１０９】

ATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATGCTCAAGT
CTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTTTTGCAACAACATAA
CACTGCACCTTCCAACAGCATCACCAAATGCCCCAAAACTTGGACCCATGGAGCTGGCCATCATTATT
ACTGTGCCTGTTTGCCTCCTGTCCATAGCTGCGATGCTGACAGTATGGGCATGCCAGGGTCGACAGTG
CTCCTACAGGAAGAAAAAGAGACCAAATGTGGAGGAACCACTCTCTGAGTGCAATCTGGTAAATGCTG
GAAAAACTCTGAAAGATCTGATTTATGATGTGACCGCCTCTGGATCTGGCTCTGGTCTACCTCTGTTG
GTTCAAAGGACAATTGCAAGGACGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAAGGTAGATTTGGTGAGGT

【化１１０】

GTGGCATGGAAGATGGTGTGGGGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGAGATGAAAGATCTT
GGTTTCGTGAGGCAGAAATTTACCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCTTGGTTTCATTGCT
GCTGACAACAAAGATAATGGAACTTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATGAACAGGGCTC
CTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTG
CTAGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGA
GACATAAAATCAAAGAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGC
TGTGAAGCATGATTCAATACTGAACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGT
ATATGGCTCCTGAAATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGAC
ATCTATTCTGTTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCAGTCGGAGGAATTGTTGAGGA
GTACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTT
GTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGG
AGAATAATGCGTGAGTGTTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGAC
TATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCC（**配列番号**　303）

【０２４０】

細胞外ＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を次に示す（配列番号３０４）：

【化１１１】

ATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATGCTCAAGT
CTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTTTTGCAACAACATAA
CACTGCACCTTCCAACAGCATCACCAAATGCCCCAAAACTTGGACCCATGGAG　（**配列番号**
304）

【０２４１】

選択的ヒトＡＬＫ７前駆体タンパク質、アイソフォーム３のアミノ酸配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１１０４５０２．１）を次の通りに示し（配列番号３０５）、配列中、シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示す。

【化１１２】

1 MTRALCSALR QALLLLAAAA ELSPGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV
MLTNGKEQVI
61 KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP TGLPLLVQRT
IARTIVLQEI
121 VGKGRFGEVW HGRWCGEDVA VKIFSSRDER SWFREAEIYQ TVMLRHENIL
GFIAADNKDN
181 GTWTQLWLVS EYHEQGSLYD YLNRNIVTVA GMIKLALSIA SGLAHLHMEI
VGTQGKPAIA
241 HRDIKSKNIL VKKCETCAIA DLGLAVKHDS ILNTIDIPQN PKVGTKRYMA
PEMLDDTMNV
301 NIFESFKRAD IYSVGLVYWE IARRCSVGGI VEEYQLPYYD MVPSDPSIEE
MRKVVCDQKF
361 RPSIPNQWQS CEALRVMGRI MRECWYANGA ARLTALRIKK TISQLCVKED CKA

【化１１３】

（**配列番号**　305）

【０２４２】
プロセシングされたＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム３）のアミノ酸配列を次に示す（配列番号３０６）。このアイソフォームは、膜貫通ドメインを欠き、したがって、その全体が可溶性であると提唱されている（Ｒｏｂｅｒｔｓら、２００３年、Ｂｉｏｌ Ｒｅｐｒｏｄ ６８巻：１７１９～１７２６頁）。後述する通り、配列番号３０６のＮ末端改変体が予測される。
【化１１４】

```
    1 ELSPGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV MLTNGKEQVI KSCVSLPELN
AQVFCHSSNN
   61 VTKTECCFTD FCNNITLHLP TGLPLLVQRT IARTIVLQEI VGKGRFGEVW
HGRWCGEDVA
  121 VKIFSSRDER SWFREAEIYQ TVMLRHENIL GFIAADNKDN GTWTQLWLVS
EYHEQGSLYD
  181 YLNRNIVTVA GMIKLALSIA SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDIKSKNIL
VKKCETCAIA
  241 DLGLAVKHDS ILNTIDIPQN PKVGTKRYMA PEMLDDTMNV NIFESFKRAD
IYSVGLVYWE
  301 IARRCSVGGI VEEYQLPYYD MVPSDPSIEE MRKVVCDQKF RPSIPNQWQS
CEALRVMGRI
  361 MRECWYANGA ARLTALRIKK TISQLCVKED CKA  (配列番号   306)
```

【０２４３】
プロセシングされていないＡＬＫ７ポリペプチド前駆体タンパク質（アイソフォーム３）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号３０７）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１１１０３２．１のヌクレオチド２４４～１４８２に対応する。シグナル配列は、実線の下線によって指し示す。
【化１１５】

```
ATGACCCGGGCGCTCTGCTCAGCGCTCCGCCAGGCTCTCCTGCTGCTCGCAGCGGCCGCCGAGCTCTC
GCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTTACCTGCCAAACAGAAGGAGCAT
GTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAA
CTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTT
TTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGGTCTACCTCTGTTGGTTCAAAGGACAATTGCAAGGA
CGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAAGGTAGATTTGGTGAGGTGTGGCATGGAAGATGGTGTGGG
GAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGAGATGAAAGATCTTGGTTTCGTGAGGCAGAAATTTA
CCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCTTGGTTTCATTGCTGCTGACAACAAAGATAATGGAA
CTTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGA
AATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTCA
TATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCT
TAGTGAAAAAGTGTGAAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATACTG
AACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCTTGA
```

【化１１６】

TGATACAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTTGGTCTGGTTT
ACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCAGTCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGAC
ATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAG
TATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTTGGT
ATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAA
GAAGACTGCAAAGCC （配列番号 307）

【０２４４】

プロセシングされたＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム３）をコードする核酸配列を次に示す（配列番号３０８）：

【化１１７】

GAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTTACCTGCCAAACAGA
AGGAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCC
TTCCAGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTC
ACAGATTTTTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGGTCTACCTCTGTTGGTTCAAAGGACAAT
TGCAAGGACGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAAGGTAGATTTGGTGAGGTGTGGCATGGAAGAT
GGTGTGGGGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGAGATGAAAGATCTTGGTTTCGTGAGGCA
GAAATTTACCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCTTGGTTTCATTGCTGCTGACAACAAAGA
TAATGGAACTTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATT
TGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCA
CACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAA
GAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATT
CAATACTGAACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAA
ATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTTGG
TCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCAGTCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTT
ATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTTGTGACCAGAAGTTT
CGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGA
GTGTTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTT
GTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCC （配列番号 308）

【０２４５】

選択的ヒトＡＬＫ７前駆体タンパク質、アイソフォーム４のアミノ酸配列（ＮＣＢＩ Ｒｅｆ Ｓｅｑ ＮＰ＿００１１０４５０３．１）を次の通りに示し（配列番号３０９）、配列中、シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示す。

【化１１８】

1 MTRALCSALR QALLLLAAAA ELSPGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV
MLTNGKEQVI
61 KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP TDNGTWTQLW
LVSEYHEQGS
121 LYDYLNRNIV TVAGMIKLAL SIASGLAHLH MEIVGTQGKP AIAHRDIKSK
NILVKKCETC

【化１１９】

181 AIADLGLAVK HDSILNTIDI PQNPKVGTKR YMAPEMLDDT MNVNIFESFK
RADIYSVGLV
241 YWEIARRCSV GGIVEEYQLP YYDMVPSDPS IEEMRKVVCD QKFRPSIPNQ
WQSCEALRVM
301 GRIMRECWYA NGAARLTALR IKKTISQLCV KEDCKA （配列番号 309）

【０２４６】

プロセシングされたＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム４）のアミノ酸配列を次に示す（配列番号３１０）。ＡＬＫ７アイソフォーム３と同様に、アイソフォーム４は、膜貫通ドメインを欠き、したがって、その全体が可溶性であると提唱されている（Ｒｏｂｅｒｔｓら、２００３年、Ｂｉｏｌ Ｒｅｐｒｏｄ ６８巻：１７１９～１７２６頁）。後述する通り、配列番号３１０のＮ末端改変体が予測される。

【化１２０】

1 ELSPGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV MLTNGKEQVI KSCVSLPELN
AQVFCHSSNN
61 VTKTECCFTD FCNNITLHLP TDNGTWTQLW LVSEYHEQGS LYDYLNRNIV
TVAGMIKLAL
121 SIASGLAHLH MEIVGTQGKP AIAHRDIKSK NILVKKCETC AIADLGLAVK
HDSILNTIDI
181 PQNPKVGTKR YMAPEMLDDT MNVNIFESFK RADIYSVGLV YWEIARRCSV
GGIVEEYQLP
240 YYDMVPSDPS IEEMRKVVCD QKFRPSIPNQ WQSCEALRVM GRIMRECWYA
NGAARLTALR
301 IKKTISQLCV KEDCKA （配列番号 310）

【０２４７】

プロセシングされていないＡＬＫ７ポリペプチド前駆体タンパク質（アイソフォーム４）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号３１１）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１１１０３３．１のヌクレオチド２４４～１２４４に対応する。シグナル配列は、実線の下線によって指し示す。

【化１２１】

ATGACCCGGGCGCTCTGCTCAGCGCTCCGCCAGGCTCTCCTGCTGCTCGCAGCGGCCGCCGAGCTCTC
GCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTTACCTGCCAAACAGAAGGAGCAT
GTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAA
CTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTT
TTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGATAATGGAACTTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCTG
AATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATC
AAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAA
ACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAACTTGTGCCA
TAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATACTGAACACTATCGACATACCTCAGAATCCT
AAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGA
GTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCAG

【化１２２】

TCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAG
GAAATGAGAAAGGTTGTTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGA
AGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTG
CTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCCTAA （配列番号311）

【０２４８】

プロセシングされたＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム４）をコードする核酸配列を次に示す（配列番号３１２）：

【化１２３】

GAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTTACCTGCCAAACAGA
AGGAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCC
TTCCAGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTC
ACAGATTTTTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGATAATGGAACTTGGACTCAACTTTGGCT
GGTATCTGAATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTG
GAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACA
CAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAAC
TTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATACTGAACACTATCGACATACCTC
AGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCTTGATGATACAATGAATGTGAAT
ATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAG
GTGTTCAGTCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCT
CGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAA
AGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCG
CCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCCTAA
（配列番号　312）

【０２４９】

ラットにおける全長ＡＬＫ７（アイソフォーム１）（ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿６２０７９０．１を参照）のシグナル配列、ならびにヒトおよびラットＡＬＫ７の間の高度な配列同一性に基づき、ヒトＡＬＫ７アイソフォーム１のプロセシングされた形態は、次に示す通りのものであることが予測される（配列番号３１３）。

【化１２４】

1 LKCVCLLCDS SNFTCQTEGA CWASVMLTNG KEQVIKSCVS LPELNAQVFC
HSSNNVTKTE

61 CCFTDFCNNI TLHLPTASPN APKLGPME （配列番号　313）

【０２５０】

配列番号３９が、Ｎ末端において１、２、３、４、５、６または７アミノ酸だけ切断され、配列番号３１３が、Ｎ末端において１または２アミノ酸だけ切断された、プロセシングされたＡＬＫ７アイソフォーム１の活性改変体が予測される。配列番号３１３と一貫して、ヒトＡＬＫ７アイソフォーム３（配列番号３０６）およびヒトＡＬＫ７アイソフォーム４（配列番号３１０）のプロセシングされた形態において、ロイシンがＮ末端アミノ酸であることがさらに予想される。

【０２５１】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を

含む、少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体に関する。好ましくは、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ７ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ７の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ７ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号３８、３９、１１２、１１４、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、４０５または４０６のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号３８、３９、１１２、１１４、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、４０５または４０６のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドからなるか、またはこれから本質的になる。

【０２５２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４のうちいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、酸性アミノ酸（例えば、天然に存在するＤもしくはＥアミノ酸または人工の酸性アミノ酸）を含まない。好ましくは、本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１および／またはＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメインを含む）。他の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：Ａｃ

ｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ１およびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２５３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。Ｉ一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４のうちいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、酸性アミノ酸（例えば、天然に存在するＤもしくはＥアミノ酸または人工の酸性アミノ酸）を含まない。好ましくは、本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ２および／またはＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメインを含む）。他の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ２およびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２５４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体およ

び修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４のうちいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、酸性アミノ酸（例えば、天然に存在するＤもしくはＥアミノ酸または人工の酸性アミノ酸）を含まない。好ましくは、本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ３および／またはＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメインを含む）。他の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ３およびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２５５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２６または８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％

、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４のうちいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、酸性アミノ酸（例えば、天然に存在するＤもしくはＥアミノ酸または人工の酸性アミノ酸）を含まない。好ましくは、本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ４および／またはＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメインを含む）。他の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ４およびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２５６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３０または８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４のうちいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、本

開示のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、酸性アミノ酸（例えば、天然に存在するＤもしくはＥアミノ酸または人工の酸性アミノ酸）を含まない。好ましくは、本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ５および／またはＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメインを含む）。他の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ５およびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２５７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３４のアミノ酸３２～１０２もしくは配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４のうちいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、酸性アミノ酸（例えば、天然に存在するＤもしくはＥアミノ酸または人工の酸性アミノ酸）を含まない。好ましくは、本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ６および／またはＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメインを含む）。他の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－

β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ６およびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２５８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３８、３０５および３０９のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４のうちいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、酸性アミノ酸（例えば、天然に存在するＤもしくはＥアミノ酸または人工の酸性アミノ酸）を含まない。好ましくは、本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ７および／またはＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメインを含む）。他の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ７およびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘ

テロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２５９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１および／またはＡｃｔＲＩＩＡの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ１およびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２６０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくと

も７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ２および／またはＡｃｔＲＩＩＡの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ２およびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２６１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ３および／またはＡｃｔＲＩＩＡの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＡヘ

テロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ３およびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２６２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２６または８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ４および／またはＡｃｔＲＩＩＡの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ４およびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２６３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３０または８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一で

ある配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ５および／またはＡｃｔＲＩＩＡの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ５およびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２６４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３４のアミノ酸３２～１０２もしくは配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。６一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。　好ましくは、本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ６および／またはＡｃｔＲＩＩＡの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ

－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ６およびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２６５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２８～９３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ７および／またはＡｃｔＲＩＩＡの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ７およびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２６６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関

する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１および４６２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号６７のアミノ酸４４～１６８または配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１および／またはＴＧＦＢＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ１およびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２６７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１および４６２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号６７のアミノ酸４４～１６８または配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ２：ＴＧＦ

ＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ２および／またはＴＧＦＢＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ２およびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。［

【０２６８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１および４６２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号６７のアミノ酸４４～１６８または配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ３：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ３および／またはＴＧＦＢＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ３およびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較

して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ３：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２６９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２６もしくは８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１および４６２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号６７のアミノ酸４４～１６８または配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ４：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ４および／またはＴＧＦＢＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ４およびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ４：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２７０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３０もしくは８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一

である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１および４６２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号６７のアミノ酸４４～１６８または配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ５：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ５および／またはＴＧＦＢＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ５およびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ５：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２７１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３４のアミノ酸３２～１０２もしくは配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１および４６２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号６７のアミノ酸４４～１６８または配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ６：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ６および／またはＴＧＦＢＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、

ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ６およびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ６：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２７２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３８、３０５もしくは３０９のアミノ酸２８～９３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１および４６２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号６７のアミノ酸４４～１６８または配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ７：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ７および／またはＴＧＦＢＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ７およびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ７：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体および

さらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２７３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７および４５８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号５０、７５もしくは７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１および／またはＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ１およびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２７４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７および４５８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号５０、７５もし

くは７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ２および／またはＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ２およびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２７５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７および４５８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号５０、７５もしくは７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ３：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ３および／またはＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３およ

び／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ３およびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ３：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２７６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２６もしくは８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７および４５８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号５０、７５もしくは７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ４：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ４および／またはＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ４およびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ４：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２７７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３０もしくは８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２

％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７および４５８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号５０、７５もしくは７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ５：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ５および／またはＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ５およびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ５：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２７８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３４のアミノ酸３２～１０２もしくは配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７および４５８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号５０、７５もしくは７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ６：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ６および／またはＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭ

Ｐ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ６およびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ６：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２７９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３８、３０５もしくは３０９のアミノ酸２８～９３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７および４５８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号５０、７５もしくは７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ７：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ７および／またはＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ７およびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ７：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２８０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５および４５６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号４６もしくは７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１および／またはＢＭＰＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ１およびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、ヘテロ二量体である。

【０２８１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５および４５６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号４６もしくは７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＢＭＰＲ

ＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ２および／またはＢＭＰＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ２およびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２８２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５および４５６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号４６もしくは７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ３：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ３および／またはＢＭＰＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ３およびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性

／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ３：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２８３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２６もしくは８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５および４５６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号４６もしくは７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ４：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ４および／またはＢＭＰＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ４およびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ４：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２８４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３０もしくは８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多

量体の複合体は、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５および４５６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号４６もしくは７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ５：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ５および／またはＢＭＰＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ５およびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ５：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２８５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３４のアミノ酸３２～１０２もしくは配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５および４５６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号４６もしくは７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ６：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ６および／またはＢＭＰＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ

、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ６およびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ６：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２８６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３８、３０５もしくは３０９のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５および４５６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号４６もしくは７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ７：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ７および／またはＢＭＰＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体の複合体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ７およびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ７：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ７：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２８７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１４、１５

、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１および／またはＡＬＫ２の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ１およびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２８８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１および／またはＡＬＫ２の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１

１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ１およびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２８９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１および／またはＡＬＫ３の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ１およびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２９０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４のうちいずれ

か１つのアミノ酸配列または配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２６もしくは８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１および／またはＡＬＫ４の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ１およびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２９１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３、８４、１０、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９および４７０のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２６もしくは８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１および／またはＡＬＫ４の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５

、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ１およびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２９２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３０もしくは８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１および／またはＡＬＫ５の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ１およびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２９３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。

一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３４のアミノ酸３２～１０２もしくは配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１および／またはＡＬＫ６の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ１およびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２９４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３および４６４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３８、３０５もしくは３０９のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１および／またはＡＬＫ７の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、Ｂ

ＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ１およびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２９５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ２および／またはＡＬＫ３の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ２およびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２９６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体およ

び修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２６もしくは８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ２および／またはＡＬＫ４の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ２およびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２９７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３０もしくは８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ２および／またはＡＬＫ５の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパー

ファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ２およびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２９８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３４のアミノ酸３２～１０２もしくは配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ２および／またはＡＬＫ６の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ２およびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２９９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５および４６６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５および４７６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３８、３０５もしくは３０９のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ２および／またはＡＬＫ７の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ２およびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３００】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２６もしくは８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、

ＡＬＫ３および／またはＡＬＫ４の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ３およびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３０１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３０もしくは８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ３および／またはＡＬＫ５の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ３およびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘ

テロ二量体である。
【０３０２】
ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３４のアミノ酸３２～１０２もしくは配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ３および／またはＡＬＫ６の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニューツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ３およびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。
【０３０３】
ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３８、３０５もしくは３０９のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９

８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ３および／またはＡＬＫ７の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ３およびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ３：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３０４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２６もしくは８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３０もしくは８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ４および／またはＡＬＫ５の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ４およびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ４：

ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３０５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９および４７０のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２６もしくは８３のアミノ酸３４～１０１もしくは配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３および４７４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３４のアミノ酸３２～１０２もしくは９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ４および／またはＡＬＫ６の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ４およびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３０６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号２６もしくは８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、

１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３８、３０５もしくは３０９のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ４および／またはＡＬＫ７の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ４およびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ４：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３０７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３０もしくは８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３４のアミノ酸３２～１０２もしくは配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ５および／またはＡＬＫ６の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフテ

ィー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ５およびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３０８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３０もしくは８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３８、３０５もしくは３０９のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ５および／またはＡＬＫ７の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ５およびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ５：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３０９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３４のアミノ酸３２～１０２もしくは配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％

、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号３８、３０５もしくは３０９のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡＬＫ６：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ６および／またはＡＬＫ７の細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニューツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡＬＫ６：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡＬＫ６：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３１０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１のアミノ酸２９～１０９または配列番号１の２５～１３１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡおよび／またはＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ

８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡｃｔＲＩＩＡおよびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３１１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、および４５６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号４６および７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡおよび／またはＢＭＰＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡｃｔＲＩＩＡおよびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３１２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む

少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号６７のアミノ酸４４～１６８または配列番号４２の５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡおよび／またはＴＧＦＢＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡｃｔＲＩＩＡおよびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３１３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、および４５８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号５０、７５および７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから

本質的になる少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡおよび／またはＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡｃｔＲＩＩＡおよびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＡ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３１４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１のアミノ酸２９～１０９または配列番号１の２５～１３１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５および４５６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号４６および７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡｃｔＲＩＩＢおよび／またはＢＭＰＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡｃｔＲＩＩＢおよびＢ

ＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３１５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１のアミノ酸２９～１０９または配列番号１の２５～１３１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号６７のアミノ酸４４～１６８もしくは配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡｃｔＲＩＩＢおよび／またはＴＧＦＢＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡｃｔＲＩＩＢおよびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３１６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３および４５４のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号１のアミノ酸２９～１０９または配列番号１の２５～１３１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９

９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、および４５８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号５０、７５および７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＡｃｔＲＩＩＢおよび／またはＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＡｃｔＲＩＩＢおよびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＡｃｔＲＩＩＢ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３１７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、および４５６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号４６もしくは７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号６７のアミノ酸４４～１６８もしくは配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＢＭＰＲＩＩおよび／またはＴＧＦＢＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、Ｂ

ＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＢＭＰＲＩＩおよびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３１８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、および４５６のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号４６もしくは７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、および４５８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号５０、７５および７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＢＭＰＲＩＩおよび／またはＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＢＭＰＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３１９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示のＴＧＦＢＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号６７のアミノ酸４４～１６８もしくは配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のＴＧＦＢＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７および４５８のうちいずれか１つのアミノ酸配列または配列番号５０、７５もしくは７９のアミノ酸２４～１１６もしくは配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。好ましくは、本開示のＴＧＦＢＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である（例えば、ＴＧＦＢＲＩＩおよび／またはＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメインを含む）。他の好ましい実施形態では、本開示のＴＧＦＢＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄ２／３および／またはＳｍａｄ１／５／８シグナル伝達の誘導）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のＴＧＦＢＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、その対応するホモ多量体の複合体（すなわち、ＴＧＦＢＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるリガンド結合特異性／プロファイルを有する。本開示のＴＧＦＢＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、例えば、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のＴＧＦＢＲＩＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０３２０】

一部の実施形態では、本開示は、治療有効性または安定性（例えば、貯蔵寿命およびインビボにおけるタンパク質分解に対する抵抗性）の増強などの目的のために、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７）および／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩ）の構造を修飾することによる機能的改変体の作製を考慮する。改変体は、アミノ酸置換、欠失、付加またはこれらの組み合わせによって産生することができる。例えば、イソロイシンもしくはバリンによるロイシンの、グルタミン酸によるアスパラギン酸の、セリンによるスレオニンの単離された置き換え、または構造的に関連するアミノ酸によるアミノ酸の同様の置き換え（例えば、保存的変異）が、その結果得られる分子の生物学的活性に重大な影響を有さないと予想することは妥当である。保存的置き換えは、その側鎖が関係するアミノ酸ファミリー内で行われる置き換えである。本開示のポリペプチドのアミノ酸配列の変化が、機能的ホモログをもたら

すか否かは、改変体ポリペプチドが、野生型ポリペプチドと同様の様式で細胞における応答を生じる能力、または例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティーを含む１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する能力を評価することにより容易に決定することができる。

【０３２１】

一部の実施形態では、本開示は、治療有効性または安定性の増強（例えば、貯蔵寿命の増大および／またはタンパク質分解に対する抵抗性の増大）などの目的のために、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドの構造を修飾することによる機能的改変体の作製を考慮する。

【０３２２】

ある特定の実施形態では、本開示は、ポリペプチドのグリコシル化を変更することができるような、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７）および／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩ）受容体の特異的な変異を考慮する。このような変異は、Ｏ結合型またはＮ結合型グリコシル化部位など、１つまたは複数のグリコシル化部位を導入または排除することができるように選択され得る。アスパラギン結合型グリコシル化認識部位は一般に、適切な細胞グリコシル化酵素によって特異的に認識されるトリペプチド配列、アスパラギン－Ｘ－スレオニンまたはアスパラギン－Ｘ－セリン（配列中、「Ｘ」は、任意のアミノ酸である）を含む。変更は、ポリペプチドの配列への１つまたは複数のセリンまたはスレオニン残基の付加またはこれによる置換によって作製することもできる（Ｏ結合型グリコシル化部位のため）。グリコシル化認識部位の第１または第３のアミノ酸位置の一方または両方における種々のアミノ酸置換または欠失（および／または第２の位置におけるアミノ酸欠失）は、修飾されたトリペプチド配列における非グリコシル化をもたらす。ポリペプチドにおける炭水化物部分の数を増大する別の手段は、ポリペプチドへのグリコシドの化学的または酵素によるカップリングによる。使用したカップリング様式に応じて、糖（複数可）は、（ａ）アルギニンおよびヒスチジン；（ｂ）遊離カルボキシル基；（ｃ）システイン中など、遊離スルフヒドリル基；（ｄ）セリン、スレオニンもしくはヒドロキシプロリン中など、遊離ヒドロキシル基；（ｅ）フェニルアラニン、チロシンもしくはトリプトファン中など、芳香族残基；または（ｆ）グルタミンのアミド基に取り付けることができる。ポリペプチドに存在する１つまたは複数の炭水化物部分の除去は、化学的におよび／または酵素により達成することができる。化学的脱グリコシル化は、例えば、化合物トリフルオロメタンスルホン酸または等価な化合物へのポリペプチドの曝露が関与し得る。この処理は、アミノ酸配列をインタクトにしたままで、連結糖（Ｎ－アセチルグルコサミンまたはＮ－アセチルガラクトサミン）を除く大部分のまたは全ての糖の切断をもたらす。ポリペプチドにおける炭水化物部分の酵素による切断は、Ｔｈｏｔａｋｕｒａら［Ｍｅｔｈ．　Ｅｎｚｙｍｏｌ．（１９８７年）１３８巻：３５０頁］によって記載されている種々のエンドおよびエキソグリコシダーゼの使用によって達成することができる。哺乳動物、酵母、昆虫および植物細胞は全て、ペプチドのアミノ酸配列によって影響され得る異なるグリコシル化パターンを導入することができるため、ポリペプチドの配列は、必要に応じて、使用した発現系の種類に応じて調整することができる。一般に、ヒトにおける使用のための本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩおよびＩＩ型受容体複合体は、ＨＥＫ２９３また

はＣＨＯ細胞株など、適切なグリコシル化をもたらす哺乳動物細胞株において発現させることができるが、他の哺乳動物発現細胞株も同様に、有用であると予想される。

【０３２３】

本開示は、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７）および／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩ）の変異体、特に、コンビナトリアル変異体のセット、ならびに切断型変異体を生成する方法をさらに考慮する。コンビナトリアル変異体のプールは、機能的に活性な（例えば、リガンド結合性）ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体配列の同定に特に有用である。このようなコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングする目的は、例えば、変更された薬物動態または変更されたリガンド結合など、変更された特性を有するポリペプチド改変体を生成することとなり得る。種々のスクリーニングアッセイを下に示し、このようなアッセイを使用して、改変体を評価することができる。例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩおよびＩＩ型受容体複合体改変体は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合する能力、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体へのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドの結合を防止する能力、および／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに起因するシグナル伝達に干渉する能力に関してスクリーニングすることができる。

【０３２４】

本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の活性は、例えば、細胞ベースのまたはｉｎ　ｖｉｖｏアッセイにおいて検査することもできる。例えば、筋肉細胞における筋肉産生に関与する遺伝子の発現またはタンパク質の活性におけるヘテロ多量体の複合体の効果を評価することができる。これは、必要に応じて、１つまたは複数の組換えＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドタンパク質（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）の存在下で行うことができ、細胞は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩおよびＩＩ型受容体複合体ならびに任意選択で、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを産生することができるようにトランスフェクトすることができる。同様に、本開示のヘテロ多量体の複合体は、マウスまたは他の動物に投与することができ、当技術分野で認識されている方法を使用して、筋肉形成および強度など、１つまたは複数の測定値を評価することができる。同様に、ヘテロ多量体またはその改変体の活性は、例えば、本明細書で記載されるアッセイおよび当技術分野で周知のアッセイによって、骨芽細胞、脂肪細胞および／またはニューロン細胞において、これらの細胞の成長におけるいずれかの効果に関して検査することができる。このような細胞株においてＳＭＡＤ応答性レポーター遺伝子を使用して、下流のシグナル伝達における効果をモニターすることができる。

【０３２５】

参照ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体と比べて増大した選択性または全般的に増大した効力を有する、コンビナトリアル由来の改変体を生成することができる。このような改変体は、組換えＤＮＡ構築物から発現されると、遺伝子療法プロトコールにおいて使用することができる。同様に、変異誘発は、対応する無修飾ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体とは劇的に異なる細胞内半減期を有する改変体を生じることができる。例えば、変更されたタンパク質は、無修飾ポリペプチドのタンパク質分解または破壊さもなければ不活性化をもたらす他の細胞過程に対してより安定またはより不安定のいずれかにすることができる。このような改変体およびこれをコードする遺伝子を利用して、ポリペプチドの半減期をモジュレートすることにより、ポリペプチド複合体レベルを変更することができる。例えば、短い半減期は、より一過性の生物学的効果を生じることができ、誘導性発現系の一部の場合、細胞内の組換えポリペプチド複合体レベルのより緊密な制御を可能にすることができる。Ｆｃ融合タンパク質において、変異をリンカー（あるとすれば）および／またはＦｃ部分において生じさせて、例えば、免疫原性、半減期および溶解性を含む、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の１つまたは複数の活性を変更することができる。

【０３２６】

コンビナトリアルライブラリーは、それぞれ潜在的ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩおよび／またはＩＩ型受容体配列の少なくとも部分を含むポリペプチドのライブラリーをコードする遺伝子の縮重ライブラリーとして産生することができる。例えば、潜在的ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩおよび／またはＩＩ型受容体をコードするヌクレオチド配列の縮重セットが、個々のポリペプチドとしてまたは代替的により大型の融合タンパク質のセットとして（例えば、ファージディスプレイ用）発現可能となるように、合成オリゴヌクレオチドの混合物は、遺伝子配列へと酵素によりライゲーションすることができる。

【０３２７】

縮重オリゴヌクレオチド配列から潜在的ホモログのライブラリーを生成することができる、多くの仕方が存在する。縮重遺伝子配列の化学合成は、自動ＤＮＡ合成機で行うことができ、続いて合成遺伝子は、発現のための適切なベクターへとライゲーションすることができる。縮重オリゴヌクレオチドの合成は、当技術分野で周知である。例えば、Ｎａｒａｎｇ、ＳＡ（１９８３年）Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３９巻：３頁；Ｉｔａｋｕｒａら（１９８１年）Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ＤＮＡ、Ｐｒｏｃ． ３ｒｄ ＣｌｅｖｅｌおよびＳｙｍｐｏｓ．Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ、ＡＧ Ｗａｌｔｏｎ編、Ａｍｓｔｅｒｄａｍ：Ｅｌｓｅｖｉｅｒ、２７３～２８９頁；Ｉｔａｋｕｒａら（１９８４年）Ａｎｎｕ． Ｒｅｖ． Ｂｉｏｃｈｅｍ．５３巻：３２３頁；Ｉｔａｋｕｒａら（１９８４年）Ｓｃｉｅｎｃｅ １９８巻：１０５６頁；Ｉｋｅら（１９８３年）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．１１巻：４７７頁を参照されたい。このような技法は、他のタンパク質の定向進化（ｄｉｒｅｃｔｅｄ ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ）において用いられてきた。例えば、Ｓｃｏｔｔら（１９９０年）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９巻：３８６～３９０頁；Ｒｏｂｅｒｔｓら（１９９２年）ＰＮＡＳ ＵＳＡ ８９巻：２４２９～２４３３頁；Ｄｅｖｌｉｎら（１９９０年）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９巻：４０４～４０６頁；Ｃｗｉｒｌａら（１９９０年）ＰＮＡＳ ＵＳＡ ８７巻：６３７８～６３８２頁；ならびに米国特許第５，２２３，４０９号、同第５，１９８，３４６号および同第５，０９６，８１５号を参照されたい。

【０３２８】

代替的に、他の形態の変異誘発を利用して、コンビナトリアルライブラリーを生成することができる。例えば、アラニンスキャニング変異誘発［例えば、Ｒｕｆら（１９９４年）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３３巻：１５６５～１５７２頁；Ｗａｎｇら（１９９４年）Ｊ． Ｂｉｏｌ． Ｃｈｅｍ．２６９巻：３０９５～３０９９頁；Ｂａｌｉｎｔら（１９９３年）Ｇｅｎｅ １３７巻：１０９～１１８頁；Ｇｒｏｄｂｅｒｇら（１９９３年）Ｅｕｒ． Ｊ． Ｂｉｏｃｈｅｍ．２１８巻：５９７～６０１頁；Ｎａｇａｓｈｉｍａら（１９９３年）Ｊ． Ｂｉｏｌ． Ｃｈｅｍ．２６８巻：２８８８～２８９２頁；Ｌｏｗｍａｎら（１９９１年）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３０巻：１０８３２～１０８３８頁；および

Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍら（１９８９年）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４４巻：１０８１～１０８５頁を参照されたい］、リンカースキャニング変異誘発［例えば、Ｇｕｓｔｉｎら（１９９３年）Ｖｉｒｏｌｏｇｙ １９３巻：６５３～６６０頁；およびＢｒｏｗｎら（１９９２年）Ｍｏｌ． Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．１２巻：２６４４～２６５２頁；ＭｃＫｎｉｇｈｔら（１９８２年）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３２巻：３１６頁を参照されたい］、飽和変異誘発［例えば、Ｍｅｙｅｒｓら（１９８６年）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３２巻：６１３頁を参照されたい］；ＰＣＲ変異誘発［例えば、Ｌｅｕｎｇら（１９８９年）Ｍｅｔｈｏｄ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ １巻：１１～１９頁を参照されたい］；または化学的変異誘発を含むランダム変異誘発［例えば、Ｍｉｌｌｅｒら（１９９２年）Ａ Ｓｈｏｒｔ Ｃｏｕｒｓｅ ｉｎ Ｂａｃｔｅｒｉａｌ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ、ＣＳＨＬ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、ＮＹ；およびＧｒｅｅｎｅｒら（１９９４年）Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ ｉｎ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ７巻：３２～３４頁を参照されたい］を使用してスクリーニングすることにより、例えば、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を生成し、ライブラリーから単離され得る。特にコンビナトリアル設定におけるリンカースキャニング変異誘発が、切断（生物活性）型のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩおよび／またはＩＩ型受容体ポリペプチドを同定するための魅力的な方法である。

【０３２９】

点変異および切断によって作製されたコンビナトリアルライブラリーの遺伝子産物をスクリーニングするため、また、付け加えて言えば、ある特定の特性を有する遺伝子産物のｃＤＮＡライブラリーをスクリーニングするための広範囲の技法が当技術分野で公知である。このような技法は一般に、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体のコンビナトリアル変異誘発によって生成された遺伝子ライブラリーの迅速なスクリーニングに適応可能であろう。大型の遺伝子ライブラリーをスクリーニングするために最も広く使用されている技法は典型的に、複製可能な（ｒｅｐｌｉｃａｂｌｅ）発現ベクターへと遺伝子ライブラリーをクローニングするステップと、その結果得られるベクターライブラリーにより適切な細胞を形質転換するステップと、所望の活性の検出が、その産物が検出された遺伝子をコードするベクターの相対的に容易な単離を容易にする条件下で、コンビナトリアル遺伝子を発現させるステップとを含む。好ましいアッセイは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）結合アッセイおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド媒介性細胞シグナル伝達アッセイを含む。

【０３３０】

ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩおよびＩＩ型ヘテロ多量体の複合体は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩおよび／またはＩＩ型受容体ポリペプチド内に天然に存在する任意の翻訳後修飾に加えて、翻訳後修飾をさらに含み得る。このような修飾としては、アセチル化、カルボキシル化、グリコシル化、リン酸化、脂質化（ｌｉｐｉｄａｔｉｏｎ）およびアシル化が挙げられるがこれらに限定されない。結果として、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩおよびＩＩ型ヘテロ多量体の複合体は、ポリエチレングリコール、脂質、多糖類または単糖類、およびホスフェートなど、非アミノ酸要素を含み得る。このような非アミノ酸要素の、ヘテロ多量体の複合体の機能性に対する影響は、他のヘテロ多量体の複合体改変体について本明細書に記載されるようにして試験され得る。本開示のポリペプチドが、ポリペプチドの新生形態を切断することによって細胞内で生成される場合、翻訳後プロセシングも、タンパク質の正確な折り畳みおよび／または機能にとって重要となり得る。様々な細胞（例えば、ＣＨＯ、ＨｅＬａ、Ｍ

ＤＣＫ、２９３、ＷＩ３８、ＮＩＨ－３Ｔ３またはＨＥＫ２９３）が、このような翻訳後の活性のための特定の細胞機構（ｃｅｌｌｕｌａｒ ｍａｃｈｉｎｅｒｙ）および特徴的な機構（ｍｅｃｈａｎｉｓｍ）を有し、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチド、ならびにこれらを含むヘテロ多量体の正確な修飾およびプロセシングを保証するように選択され得る。

【０３３１】

ある特定の態様では、本明細書で開示されるポリペプチドは、少なくとも１つのＩＩ型受容体ポリペプチドと共有結合または非共有結合により会合した、少なくとも１つのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型ポリペプチドを含むタンパク質複合体を形成することができる。好ましくは、本明細書で開示されるポリペプチドは、ヘテロ二量体の複合体を形成するが、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造（例えば、図１、図２および図１５～図１７を参照されたい）などが挙げられるがこれらに限定されない、より高次のヘテロ多量体の複合体（ヘテロ多量体）も含まれる。一部の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、少なくとも１つの多量体化ドメインを含む。本明細書で開示される通り、用語「多量体化ドメイン」は、少なくとも第１のポリペプチドおよび少なくとも第２のポリペプチドの間の共有結合または非共有結合相互作用を促進するアミノ酸またはアミノ酸の配列を指す。本明細書で開示されるポリペプチドは、多量体化ドメインへと共有結合または非共有結合により接続することができる。好ましくは、多量体化ドメインは、第１のポリペプチド（例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型ポリペプチド）および第２のポリペプチド（例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型ポリペプチド）の間の相互作用を促進して、ヘテロ多量体形成（例えば、ヘテロ二量体形成）を促進し、任意選択で、ホモ多量体形成（例えば、ホモ二量体形成）を妨げるまたは他の仕方で不利にし、これにより、所望のヘテロ多量体（例えば、図２を参照されたい）の収量を増大する。

【０３３２】

当技術分野で公知の多くの方法を使用して、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー複合体を生成することができる。例えば、第１のポリペプチド（例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型ポリペプチド）および第２のポリペプチド（例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型ポリペプチド）の間にジスルフィド結合が形成されるように、第１のポリペプチドにおいて、遊離チオールが、第２のポリペプチドにおける別の遊離チオール含有残基と相互作用するように、システインなどの遊離チオール含有残基により天然に存在するアミノ酸を置き換えることにより、天然に存在しないジスルフィド結合を構築することができる。ヘテロ多量体形成を促進するための相互作用の追加的な例としては、Ｋｊａｅｒｇａａｒｄら、ＷＯ２００７１４７９０１に記載されているようなイオン性相互作用；Ｋａｎｎａｎら、Ｕ．Ｓ．８，５９２，５６２に記載されているような静電ステアリング（ｅｌｅｃｔｒｏｓｔａｔｉｃ ｓｔｅｅｒｉｎｇ）効果；Ｃｈｒｉｓｔｅｎｓｅｎら、Ｕ．Ｓ．２０１２０３０２７３７に記載されているようなコイルドコイル相互作用；ＰａｃｋおよびＰｌｕｅｃｋｔｈｕｎ（１９９２年）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３１巻：１５７９～１５８４頁に記載されているようなロイシンジッパー；およびＰａｃｋら（１９９３年）Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １１巻：１２７１～１２７７頁に記載されているようなヘリックス・ターン・ヘリックスモチーフが挙げられるがこれらに限定されない。例えば、化学的架橋、ペプチドリンカー、ジスルフィド架橋などによる共有結合により、またはアビジン－ビオチンもしくはロイシンジッパー技術などによるアフィニティー相互作用により、様々なセグメントの連結を得ることができる。

【０３３３】

ある特定の態様では、多量体化ドメインは、相互作用ペアの一方の構成要素を含み得る。一部の実施形態では、本明細書で開示されるポリペプチドは、第２のポリペプチドと共有結合または非共有結合により会合した第１のポリペプチドを含むタンパク質複合体を形成することができ、第１のポリペプチドは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第１のメンバーのアミノ酸配列を含み；第２

のポリペプチドは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第２のメンバーのアミノ酸配列を含む。相互作用ペアは、相互作用して複合体、特に、ヘテロ二量体の複合体を形成する任意の２つのポリペプチド配列の場合もあるが、実効性のある実施形態は、ホモ二量体の複合体を形成することができる相互作用ペアを用いることもできる。相互作用ペアの一方のメンバーは、例えば、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、４６４、１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、４６６、２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、４６８、２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、４７０、３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、４７２、３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、４７４、３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、４７６、９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１、４５２、１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、４５４、４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、４５６、５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、４５８、４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２．のうちいずれか一配列に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなるポリペプチド配列を含む、本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチドに融合されていてよい。相互作用ペアは、増大された血清半減期など、改善された特性／活性を付与するように、または改善された特性／活性をもたらす別の部分が取り付けられるアダプターとして作用するように選択され得る。例えば、ポリエチレングリコール部分を、相互作用ペアの一方または両方の構成要素に取り付けて、改善された血清半減期など、改善された特性／活性をもたらすことができる。

【０３３４】

相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、非対称ペアとなることができ、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する。したがって、非対称相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、会合して、ヘテロ二量体の複合体（例えば、図２を参照されたい）を形成することができる。代替的に、相互作用ペアは、ガイドされなくてよく、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよく、よって、同じまたは異なるアミノ酸配列を有することができることを意味する。したがって、ガイドされない相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、会合して、ホモ二量体の複合体またはヘテロ二量体の複合体を形成することができる。任意選択で、相互作用ペア（例えば、非対称ペアまたはガイドされない相互作用ペア）の第１のメンバーは、相互作用ペアの第２のメンバーと共有結合により会合する。任意選択で、相互作用ペア（例えば、非対称ペアまたはガイドされない相互作用ペア）の第１のメンバーは、相互作用ペアの第２のメンバーと非共有結合により会合する。

【０３３５】

具体例としては、本開示は、免疫グロブリンのＣＨ１、ＣＨ２もしくはＣＨ３ドメインまたはＦｃドメインなど、免疫グロブリンの定常ドメインを含むポリペプチドに融合された、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチドを含む融合タンパク質を提供する。ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４に由来するＦｃドメインが、本明細書に提供される。ＣＤＣまたはＡＤＣＣ活性のいずれかを減少させる他の変異が公知であり、まとめると、これらの改変体のいずれかが、本開示に含まれ、本開示のヘテロ多量体の複合体の有利な構成要素として使用することができる。任意選択で、配列番号２０８のＩｇＧ１　Ｆｃドメインは、Ａｓｐ－２６５、Ｌｙｓ－３２２およびＡｓｎ

－４３４（対応する全長ＩｇＧ１に従って番号付け）など、残基に１つまたは複数の変異を有する。ある特定の場合において、これらの変異のうち１つまたは複数（例えば、Ａｓｐ－２６５変異）を有する変異体Ｆｃドメインは、野生型Ｆｃドメインと比べて、Ｆｃγ受容体への低減した結合能力を有する。他の場合において、これらの変異のうち１つまたは複数（例えば、Ａｓｎ－４３４変異）を有する変異体Ｆｃドメインは、野生型Ｆｃドメインと比べて、ＭＨＣクラスＩ関連Ｆｃ受容体（ＦｃＲＮ）への増大した結合能力を有する。

【０３３６】

ヒトＩｇＧ１のＦｃ部分（Ｇ１Ｆｃ）に使用することができる天然のアミノ酸配列の例を下記に示す（配列番号２０８）。点線の下線は、ヒンジ領域を指し示し、実線の下線は、天然に存在する改変体を有する位置を指し示す。部分的に、本開示は、配列番号２０８に対し、７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一性を有するアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になるポリペプチドを提供する。Ｇ１Ｆｃにおける天然に存在する改変体は、配列番号２０８において使用される番号付け方式に従ったＥ１３４ＤおよびＭ１３６Ｌを含むであろう（Ｕｎｉｐｒｏｔ　Ｐ０１８５７を参照）。

【化１２５】

```
  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK        (配列番号  208)
```

【０３３７】

ヒトＩｇＧ２のＦｃ部分（Ｇ２Ｆｃ）に使用することができる天然のアミノ酸配列の例を下記に示す（配列番号２０９）。点線の下線は、ヒンジ領域を指し示し、二重の下線は、配列におけるデータベースの矛盾が存在する位置を指し示す（ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｐ０１８５９に従う）。部分的に、本開示は、配列番号２０９に対し、７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一性を有するアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になるポリペプチドを提供する。

【化１２６】

```
  1  VECPPCPAPP VAGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVQ
 51  FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTFRVVS VLTVVHQDWL NGKEYKCKVS
101  NKGLPAPIEK TISKTKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP
151  SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPMLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS
201  CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK        (配列番号  209)
```

【０３３８】

ヒトＩｇＧ３のＦｃ部分（Ｇ３Ｆｃ）に使用することができるアミノ酸配列の２つの例を下記に示す。Ｇ３Ｆｃにおけるヒンジ領域は、他のＦｃ鎖におけるヒンジ領域の最大４倍の長さとなることができ、同様の１７残基セグメントに先行される３つの同一１５残基セグメントを含有する。下記に示される第１のＧ３Ｆｃ配列（配列番号２１０）は、単一１５残基セグメントからなる短いヒンジ領域を含有する一方、第２のＧ３Ｆｃ配列（配列番号２１１）は、全長ヒンジ領域を含有する。いずれの場合でも、点線の下線は、ヒンジ領域を指し示し、実線の下線は、ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｐ０１８５９に従った天然に存在する改

変体を有する位置を指し示す。部分的に、本開示は、配列番号２１０および２１１に対し、７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一性を有するアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になるポリペプチドを提供する。

【化１２７】

```
  1  EPKSCDTPPP CPRCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
 51  VSHEDPEVQF KWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTFRVVSV LTVLHQDWLN
101  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
151  TCLVKGFYPS DIAVEWESSG QPENNYNTTP PMLDSDGSFF LYSKLTVDKS
201  RWQQGNIFSC SVMHEALHNR FTQKSLSLSP GK     (配列番号    210)

  1  ELKTPLGDTT HTCPRCPEPK SCDTPPPCPR CPEPKSCDTP PPCPRCPEPK
 51  SCDTPPPCPR CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH
101  EDPEVQFKWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TFRVVSVLTV LHQDWLNGKE
151  YKCKVSNKAL PAPIEKTISK TKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL
201  VKGFYPSDIA VEWESSGQPE NNYNTTPPML DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ
251  QGNIFSCSVM HEALHNRFTQ KSLSLSPGK        (配列番号    211)
```

【０３３９】

配列番号２１０において使用される番号付け方式に変換された場合、Ｇ３Ｆｃ（例えば、Ｕｎｉｐｒｏｔ　Ｐ０１８６０を参照）における天然に存在する改変体は、Ｅ６８Ｑ、Ｐ７６Ｌ、Ｅ７９Ｑ、Ｙ８１Ｆ、Ｄ９７Ｎ、Ｎ１００Ｄ、Ｔ１２４Ａ、Ｓ１６９Ｎ、Ｓ１６９ｄｅｌ、Ｆ２２１Ｙを含み、本開示は、これらの変種のうち１つまたは複数を含有するＧ３Ｆｃドメインを含む融合タンパク質を提供する。加えて、ヒト免疫グロブリンＩｇＧ３遺伝子（ＩＧＨＧ３）は、異なるヒンジ長を特徴とする構造的多型を示す［Ｕｎｉｐｒｏｔ　Ｐ０１８５９を参照］。特に、改変体ＷＩＳは、Ｖ領域の大部分およびＣＨ１領域の全てを欠いている。これは、ヒンジ領域に通常存在する１１個に加えて、７位に余分な鎖間ジスルフィド結合を有する。改変体ＺＵＣは、Ｖ領域の大部分、ＣＨ１領域の全ておよびヒンジの一部を欠く。改変体ＯＭＭは、対立遺伝子型または別のガンマ鎖サブクラスを表すことができる。本開示は、これらの改変体のうち１つまたは複数を含有するＧ３Ｆｃドメインを含む追加的な融合タンパク質を提供する。

【０３４０】

ヒトＩｇＧ４のＦｃ部分（Ｇ４Ｆｃ）に使用することができる天然のアミノ酸配列の例を下記に示す（配列番号２１２）。点線の下線は、ヒンジ領域を指し示す。部分的に、本開示は、配列番号２１２に対し、７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一性を有するアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になるポリペプチドを提供する。

【化１２８】

```
  1  ESKYGPPCPS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ
 51  EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE
101  YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL
151  VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ
201  EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK      (配列番号    212)
```

【０３４１】

ＦｃドメインにおけるＧ１Ｆｃ配列（配列番号２０８）に関して本明細書に提示されており、Ｇ２Ｆｃ、Ｇ３ＦｃおよびＧ４Ｆｃにおける類似の変異は、図５におけるＧ１Ｆｃとそれらとのアラインメントに由来することができる。不等なヒンジ長のため、アイソタイプアラインメント（図５）に基づく類似のＦｃ位置は、配列番号２０８、２０９、２１０および２１２において異なるアミノ酸数を保持する。番号付けが、Ｕｎｉｐｒｏｔデータベースと同様にＩｇＧ１重鎖定常ドメイン全体（C_H１、ヒンジ、C_H２およびC_H３領域からなる）を包含する場合、ヒンジ、C_H２およびC_H３領域からなる免疫グロブリン配列（例えば、配列番号２０８、２０９、２１０、２１１または２１２）における所定のアミノ酸位置が、同じ位置とは異なる番号によって同定されるであろうと認めることもできる。例えば、ヒトＧ１Ｆｃ配列（配列番号２０８）、ヒトＩｇＧ１重鎖定常ドメイン（Ｕｎｉｐｒｏｔ　Ｐ０１８５７）およびヒトＩｇＧ１重鎖における選択されたC_H３位置の間の対応を次に示す。

【表１】

異なる番号付け方式におけるC_H３位置の対応

Ｇ１Ｆｃ（番号付けは、ヒンジ領域における第１のスレオニンから始まる）	ＩｇＧ１重鎖定常ドメイン（番号付けはC_H１から始まる）	ＩｇＧ１重鎖（Ｋａｂａｔら、１９９１年*のＥＵ番号付けスキーム）
Ｙ１２７	Ｙ２３２	Ｙ３４９
Ｓ１３２	Ｓ２３７	Ｓ３５４
Ｅ１３４	Ｅ２３９	Ｅ３５６
Ｔ１４４	Ｔ２４９	Ｔ３６６
Ｌ１４６	Ｌ２５１	Ｌ３６８
Ｋ１７０	Ｋ２７５	Ｋ３９２
Ｄ１７７	Ｄ２８２	Ｄ３９９
Ｙ１８５	Ｙ２９０	Ｙ４０７
Ｋ１８７	Ｋ２９２	Ｋ４０９

＊ Ｋａｂａｔら（編）１９９１年；*Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ*、第５版、１巻、ＮＩＨ，　Ｂｅｔｈｅｓｄａ，　ＭＤ．の６８８～６９６頁

【０３４２】

単一細胞株からの非対称の免疫グロブリンに基づくタンパク質の大規模産生において生じる問題は、「鎖会合課題」として公知である。二重特異性抗体の産生において顕著に直面するように、鎖会合課題は、単一細胞株において異なる重鎖および／または軽鎖が産生される場合に、固有に生じる複数の組み合わせの中から所望の多重鎖タンパク質を効率的に産生するという難題に関係する［例えば、Ｋｌｅｉｎら（２０１２年）ｍＡｂｓ　４巻：６５３～６６３頁を参照］。この問題は、同じ細胞内で２種の異なる重鎖および２種の異なる軽鎖が産生される場合に最も喫緊となり、この場合、１種のみが典型的に望まれるときに、総計１６通りの可能な鎖組み合わせ（これらのいくつかは同一であるが）が存在する。にもかかわらず、同じ原理が、２種の異なる（非対称）重鎖のみを取り込む所望の多重鎖融合タンパク質の収量縮小の原因である。

【０３４３】

単一細胞株においてＦｃ含有融合ポリペプチド鎖の所望のペア形成を増加させて、許容される収量で好ましい非対称融合タンパク質を産生する様々な方法が、当該分野で公知である［例えば、Ｋｌｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ　（２０１２）　ｍＡｂｓ　４：６５３－６６３；　お

よびＳｐｉｅｓｓ ｅｔ ａｌ（２０１５）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ６７（２Ａ）： ９５－１０６参照］。Ｆｃ含有鎖の所望のペア形成を得るための方法として、電荷に基づくペア形成（静電ステアリング）、「ノブ・ホール型（ｋｎｏｂｓ－ｉｎｔｏ－ｈｏｌｅｓ）」立体ペア形成、ＳＥＥＤｂｏｄｙペア形成、およびロイシンジッパーベースのペア形成が挙げられるがこれらに限定されない。例えば、Ｒｉｄｇｗａｙら（１９９６年）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ ９巻：６１７～６２１頁；Ｍｅｒｃｈａｎｔら（１９９８年）Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈ １６巻：６７７～６８１頁；Ｄａｖｉｓら（２０１０年）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ Ｄｅｓ Ｓｅｌ ２３巻：１９５～２０２頁；Ｇｕｎａｓｅｋａｒａｎら（２０１０年）；２８５巻：１９６３７～１９６４６頁；Ｗｒａｎｉｋら（２０１２年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８７巻：４３３３１～４３３３９頁；ＵＳ５９３２４４８；ＷＯ１９９３／０１１１６２；ＷＯ２００９／０８９００４およびＷＯ２０１１／０３４６０５を参照されたい。本明細書で記載される通り、これらの方法を使用して、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型およびＩＩ型受容体ポリペプチド、少なくとも２種の異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、および少なくとも２種の異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドを含むヘテロ二量体を生成することができる。図１５～図１７を参照されたい。

【０３４４】

例えば、特異的なポリペプチドの間の相互作用を促進することのできる一手段は、Ａｒａｔｈｏｏｎら、Ｕ．Ｓ．７，１８３，０７６およびＣａｒｔｅｒら、Ｕ．Ｓ．５，７３１，１６８に記載されているような突起・空洞型（ｐｒｏｔｕｂｅｒａｎｃｅ－ｉｎｔｏ－ｃａｖｉｔｙ）（ノブ・ホール型）相補的領域を作出することによる。「突起」は、より大型の側鎖（例えば、チロシンまたはトリプトファン）により、第１のポリペプチド（例えば、第１の相互作用ペア）の界面から小型のアミノ酸側鎖を置き換えることによって構築される。突起と同一または同様のサイズの相補的な「空洞」は、より小型の側鎖（例えば、アラニンまたはスレオニン）により大型アミノ酸側鎖を置き換えることにより、第２のポリペプチド（例えば、第２の相互作用ペア）の界面に任意選択で作製される。適切に配置され適切な寸法を有する突起または空洞が、第１または第２のポリペプチドのいずれかの界面に存在する場合、隣接する界面にそれぞれ対応する空洞または突起を作出することのみが必要とされる。

【０３４５】

中性ｐＨ（７．０）において、アスパラギン酸およびグルタミン酸は、負に荷電しており、リシン、アルギニンおよびヒスチジンは、正に荷電している。これらの荷電した残基を使用して、ヘテロ二量体形成を促進し、それと同時に、ホモ二量体形成を妨げることができる。誘引性相互作用は、反対の電荷の間で生じ、反発性相互作用は、同様の電荷の間で起こる。部分的に、本明細書で開示されるタンパク質複合体は、荷電した界面残基の部位特異的変異誘発を行うことにより、ヘテロ多量体形成（例えば、ヘテロ二量体形成）を促進するために誘引性相互作用を、また、任意選択で、ホモ二量体形成（例えば、ホモ二量体形成）を妨げるために反発性相互作用を利用する。

【０３４６】

例えば、ＩｇＧ１ ＣＨ３ドメイン界面は、ドメイン－ドメイン相互作用に関与する４つの特有の荷電残基ペアを含む：Ａｓｐ３５６－Ｌｙｓ４３９’、Ｇｌｕ３５７－Ｌｙｓ３７０’、Ｌｙｓ３９２－Ａｓｐ３９９’およびＡｓｐ３９９－Ｌｙｓ４０９’［第２の鎖における残基番号付けは、（’）によって指し示す］。ＩｇＧ１ ＣＨ３ドメインにおける残基を指定するためにここで使用されている番号付けスキームが、ＫａｂａｔのＥＵ番号付けスキームに一致することに留意されたい。ＣＨ３－ＣＨ３ドメイン相互作用に存在する２回対称のため、各特有の相互作用は、構造において２回表されるであろう（例えば、Ａｓｐ－３９９－Ｌｙｓ４０９’およびＬｙｓ４０９－Ａｓｐ３９９’）。野生型配列において、Ｋ４０９－Ｄ３９９’は、ヘテロ二量体およびホモ二量体形成の両方を好む。第１の鎖における電荷極性をスイッチする単一変異（例えば、Ｋ４０９Ｅ；正電荷から負電荷）は、第１の鎖のホモ二量体の形成に好ましくない相互作用をもたらす。好ましくない相互作用は

、同じ電荷（負－負；Ｋ４０９Ｅ－Ｄ３９９’およびＤ３９９－Ｋ４０９Ｅ’）の間に起こる反発性相互作用のために生じる。第２の鎖における電荷極性をスイッチする同様の変異（Ｄ３９９Ｋ’；負から正）は、第２の鎖のホモ二量体形成に好ましくない相互作用（Ｋ４０９’－Ｄ３９９Ｋ’およびＤ３９９Ｋ－Ｋ４０９’）をもたらす。しかし、それと同時に、これら２個の変異（Ｋ４０９ＥおよびＤ３９９Ｋ’）は、ヘテロ二量体形成に好ましい相互作用（Ｋ４０９Ｅ－Ｄ３９９Ｋ’およびＤ３９９－Ｋ４０９’）をもたらす。

【０３４７】

ヘテロ二量体形成およびホモ二量体抑止（ｄｉｓｃｏｕｒａｇｅｍｅｎｔ）における静電ステアリング効果は、例えば、Ａｒｇ３５５およびＬｙｓ３６０を含む第２の鎖における反対に荷電した残基とペア形成してもしなくてもよい、追加的な荷電残基の変異によってさらに増強され得る。下表は、単独でまたは組み合わせて使用して、本明細書で開示されるポリペプチド複合体のヘテロ多量体形成を増強することができる可能な電荷変化変異を収載する。

【表２】

ヘテロ二量体形成を増強するためのペアワイズ荷電残基変異の例

第１の鎖における位置	第１の鎖における変異	第２の鎖における相互作用する位置	第２の鎖における対応する変異
Ｌｙｓ４０９	ＡｓｐまたはＧｌｕ	Ａｓｐ３９９’	Ｌｙｓ，Ａｒｇ，またはＨｉｓ
Ｌｙｓ３９２	ＡｓｐまたはＧｌｕ	Ａｓｐ３９９’	Ｌｙｓ，Ａｒｇ，またはＨｉｓ
Ｌｙｓ４３９	ＡｓｐまたはＧｌｕ	Ａｓｐ３５６’	Ｌｙｓ，Ａｒｇ，またはＨｉｓ
Ｌｙｓ３７０	ＡｓｐまたはＧｌｕ	Ｇｌｕ３５７’	Ｌｙｓ，Ａｒｇ，またはＨｉｓ
Ａｓｐ３９９	Ｌｙｓ，Ａｒｇ，またはＨｉｓ	Ｌｙｓ４０９’	ＡｓｐまたはＧｌｕ
Ａｓｐ３９９	Ｌｙｓ，Ａｒｇ，またはＨｉｓ	Ｌｙｓ３９２’	ＡｓｐまたはＧｌｕ
Ａｓｐ３５６	Ｌｙｓ，Ａｒｇ，またはＨｉｓ	Ｌｙｓ４３９’	ＡｓｐまたはＧｌｕ
Ｇｌｕ３５７	Ｌｙｓ，Ａｒｇ，またはＨｉｓ	Ｌｙｓ３７０’	ＡｓｐまたはＧｌｕ

【０３４８】

一部の実施形態では、相互作用が静電的に好ましくなくなるように、本願の融合タンパク質におけるＣＨ３－ＣＨ３界面を構成する１つまたは複数の残基は、荷電したアミノ酸により置き換えられる。例えば、界面における正荷電したアミノ酸（例えば、リシン、アルギニンまたはヒスチジン）は、負に荷電したアミノ酸（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸）により置き換えられる。代替的に、または前述の置換と組み合わせて、界面における負荷電したアミノ酸は、正荷電したアミノ酸により置き換えられる。ある特定の実施形態では、アミノ酸は、所望の電荷特徴を有する天然に存在しないアミノ酸により置き換えられる。負に荷電した残基（ＡｓｐまたはＧｌｕ）をＨｉｓに変異させることが、側鎖体積の増大をもたらし、これが、立体問題を引き起こし得ることに留意されたい。さらに、Ｈｉｓプロトンドナーおよびアクセプター型は、局在化した環境に依存する。これらの問題は、設計戦略による考慮に入れるべきである。界面残基は、ヒトおよびマウスＩｇＧサブクラスにおいて高度に保存されているため、本明細書で開示される静電ステアリング効果は、ヒトおよびマウスＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４に適用する

ことができる。この戦略は、ＣＨ３ドメイン界面における無荷電残基から荷電残基への修飾へと拡張することもできる。

【０３４９】

部分的に、本開示は、電荷ペア形成（静電ステアリング）に基づいて相補的となるように操作されたＦｃ配列を使用して、非対称Ｆｃ含有ポリペプチド鎖の所望のペア形成を提供する。静電相補性を有するＦｃ配列のペアの一方は、任意選択のリンカーありまたはなしで、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチドに任意に融合して、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型融合ポリペプチドを生成することができる。この単鎖は、第１のＦｃと相補的なＦｃ配列と共に最適な細胞において共発現（ｃｏｅｘｐｒｅｓｓ）させて、所望の多重鎖構築物（例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ヘテロマー複合体）の生成に有利に働くことができる。静電ステアリングに基づくこの例において、配列番号２００［ヒトＧ１Ｆｃ（Ｅ１３４Ｋ／Ｄ１７７Ｋ）］および配列番号２０１［ヒトＧ１Ｆｃ（Ｋ１７０Ｄ／Ｋ１８７Ｄ）］は、操作されたアミノ酸置換に二重の下線が引かれた相補的Ｆｃ配列の例であり、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、配列番号２００または配列番号２０１のいずれかに融合することができるが、これらの両方には融合できない。天然のｈＧ１Ｆｃ、天然のｈＧ２Ｆｃ、天然のｈＧ３Ｆｃおよび天然のｈＧ４Ｆｃの間の高度なアミノ酸配列同一性を考慮すると、ｈＧ２Ｆｃ、ｈＧ３ＦｃまたはｈＧ４Ｆｃにおける対応する位置のアミノ酸置換（図５を参照）が、下記の相補的ｈＧ１Ｆｃペア（配列番号２００および２０１）の代わりに使用することができる相補的Ｆｃペアを生成するであろうと認めることができる。

【化１２９】

```
  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRKEMTKNQ VSLTCLVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLKSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK        (配列番号  200)

  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYD TTPPVLDSDG SFFLYSDLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK        (配列番号  201)
```

【０３５０】

部分的に、本開示は、立体相補性のために操作されたＦｃ配列を使用した、非対称Ｆｃ含有ポリペプチド鎖の所望のペア形成を提供する。部分的に、本開示は、立体相補性の例としてノブ・ホール型ペア形成を提供する。立体相補性を有するＦｃ配列のペアの一方は、任意選択のリンカーありまたはなしで、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチドに任意に融合して、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型融合ポリペプチドを生成することができる。この単鎖は、第１のＦｃと相補的なＦｃ配列と共に最適な細胞において共発現されて、所望の多重鎖構築物の生成に有利に働くことができる。ノブ・ホール型ペア形成に基づくこの例において、配列番号２０２［ヒトＧ１Ｆｃ（Ｔ１４４Ｙ）］および配列番号２０３［ヒトＧ１Ｆｃ（Ｙ１８５Ｔ）］は、操作されたアミノ酸置換に二重の下線が引かれた相補的Ｆｃ配列の例であり、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチドは、配列番号２０２または配列番号２０３のいずれかに融合することができるが、これらの両方には融合できない。天然のｈＧ１Ｆｃ、天然のｈＧ２Ｆｃ、天然のｈＧ３Ｆｃおよび天然のｈＧ４Ｆｃの間の高度なアミノ酸配列同一性を考慮すると、ｈＧ２Ｆｃ、ｈＧ３ＦｃまたはｈＧ４Ｆｃ

における対応する位置のアミノ酸置換（図５を参照）が、下の相補的ｈＧ１Ｆｃペア（配列番号２０２および２０３）の代わりに使用することができる相補的Ｆｃペアを生成するであろうと認めることができる。

【化１３０】

```
  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLYCLVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK            (配列番号   202)

  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLTSKLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK            (配列番号   203)
```

【０３５１】

操作されたジスルフィド結合と組み合わせたノブ・ホール型ペア形成に基づくＦｃ相補性の例は、配列番号２０４［ｈＧ１Ｆｃ（Ｓ１３２Ｃ／Ｔ１４４Ｗ）］および配列番号２０５［ｈＧ１Ｆｃ（Ｙ１２７Ｃ／Ｔ１４４Ｓ／Ｌ１４６Ａ／Ｙ１８５Ｖ）］に開示されている。これらの配列における操作されたアミノ酸置換には二重の下線が引かれ、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチドは、配列番号２０４または配列番号２０５のいずれかに融合することができるが、これらの両方には融合できない。天然のｈＧ１Ｆｃ、天然のｈＧ２Ｆｃ、天然のｈＧ３Ｆｃおよび天然のｈＧ４Ｆｃの間の高度なアミノ酸配列同一性を考慮すると、ｈＧ２Ｆｃ、ｈＧ３ＦｃまたはｈＧ４Ｆｃにおける対応する位置のアミノ酸置換（図５を参照）が、下記の相補的ｈＧ１Ｆｃペア（配列番号２０４および２０５）の代わりに使用することができる相補的Ｆｃペアを生成するであろうと認めることができる。

【化１３１】

```
  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PCREEMTKNQ VSLWCLVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK            (配列番号   204)

  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
```

【化１３２】

```
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVCTLP PSREEMTKNQ VSLSCAVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLVSKLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK            (配列番号   205)
```

【０３５２】

部分的に、本開示は、ヒトＩｇＧおよびＩｇＡ　ＣＨ３ドメインの指状嵌合型（ｉｎｔｅｒｄｉｇｉｔａｔｉｎｇ）β－ストランドセグメントを生成するように操作されたＦｃ配列を使用した、非対称Ｆｃ含有ポリペプチド鎖の所望のペア形成を提供する。このような方法は、ＳＥＥＤｂｏｄｙ融合タンパク質の形成を可能にするストランド交換操作ドメイ

ン（ｓｔｒａｎｄ－ｅｘｃｈａｎｇｅ ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ｄｏｍａｉｎ）（ＳＥＥＤ）ＣＨ３ヘテロ二量体の使用を含む［例えば、Ｄａｖｉｓら（２０１０年）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ Ｄｅｓｉｇｎ Ｓｅｌ ２３巻：１９５～２０２頁を参照］。ＳＥＥＤｂｏｄｙ相補性を有するＦｃ配列のペアの一方は、任意選択のリンカーありまたはなしで、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチドに任意に融合して、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型融合ポリペプチドを生成することができる。この単鎖は、第１のＦｃと相補的なＦｃ配列と共に最適な細胞において共発現されて、所望の多重鎖構築物の生成に有利に働くことができる。ＳＥＥＤｂｏｄｙ（Ｓｂ）ペア形成に基づくこの例において、配列番号２０６［ｈＧ１Ｆｃ（ＳｂＡＧ）］および配列番号２０７［ｈＧ１Ｆｃ（ＳｂＧＡ）］は、ＩｇＡ Ｆｃに由来する操作されたアミノ酸置換に二重の下線が引かれた相補的ＩｇＧ Ｆｃ配列の例であり、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチドは、配列番号２０６または配列番号２０７のいずれかに融合することができるが、これらの両方には融合できない。天然のｈＧ１Ｆｃ、天然のｈＧ２Ｆｃ、天然のｈＧ３Ｆｃおよび天然のｈＧ４Ｆｃの間の高度なアミノ酸配列同一性を考慮すると、ｈＧ１Ｆｃ、ｈＧ２Ｆｃ、ｈＧ３ＦｃまたはｈＧ４Ｆｃの対応する位置におけるアミノ酸置換（図５を参照）が、下記の相補的ＩｇＧ－ＩｇＡペア（配列番号２０６および２０７）において使用することができるＦｃ単量体を生成するであろうと認めることができる。

【化１３３】

```
  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PFRPEVHLLP PSREEMTKNQ VSLTCLARGF
151  YPKDIAVEWE SNGQPENNYK TTPSRQEPSQ GTTTFAVTSK LTVDKSRWQQ
201  GNVFSCSVMH EALHNHYTQK TISLSPGK      (配列番号  206)

  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PPSEELALNE LVTLTCLVKG
151  FYPSDIAVEW ESNGQELPRE KYLTWAPVLD SDGSFFLYSI LRVAAEDWKK
201  GDTFSCSVMH EALHNHYTQK SLDRSPGK      (配列番号  207)
```

【０３５３】

部分的に、本開示は、Ｆｃ ＣＨ３ドメインのＣ末端に取り付けられた切断可能なロイシンジッパードメインによる、非対称Ｆｃ含有ポリペプチド鎖の所望のペア形成を提供する。ロイシンジッパーの取り付けは、ヘテロ二量体抗体重鎖の優先的アセンブリを引き起こすのに十分である。例えば、Ｗｒａｎｉｋら（２０１２年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８７巻：４３３３１～４３３３９頁を参照されたい。本明細書で開示される通り、ロイシンジッパー形成ストランドに取り付けられたＦｃ配列のペアの一方は、任意選択のリンカーありまたはなしで、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチドに任意に融合して、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型融合ポリペプチドを生成することができる。この単鎖は、相補的ロイシンジッパー形成ストランドに取り付けられたＦｃ配列と共に、最適な細胞において共発現させて、所望の多重鎖構築物の生成を支持することができる。精製後の細菌エンドプロテイナーゼＬｙｓ－Ｃによる構築物のタンパク分解性消化は、ロイシンジッパードメインを放出させ、その構造が天然のＦｃと同一であるＦｃ構築物をもたらすことができる。ロイシンジッパーペア形成に基づくこの例において、配列番号２１３［ｈＧ１Ｆｃ－Ａｐ１（酸性）］および配列番号２１４［ｈＧ１Ｆｃ－Ｂｐ１（塩基性）］が、相補的ＩｇＧ Ｆｃ配列の例であり、この配列中、操作された相補的ロイシンジッパー配列に下線を引いており、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチドは、配列番号２１３または配列番

号２１４のいずれかに融合され得るが、両方には融合できない。天然のｈＧ１Ｆｃ、天然のｈＧ２Ｆｃ、天然のｈＧ３Ｆｃおよび天然のｈＧ４Ｆｃの間の高度なアミノ酸配列同一性を考慮すると、任意選択のリンカーありまたはなしで、ｈＧ１Ｆｃ、ｈＧ２Ｆｃ、ｈＧ３ＦｃまたはｈＧ４Ｆｃに取り付けられたロイシンジッパー形成配列（図５を参照）が、下記の相補的ロイシンジッパー形成ペア（配列番号２１３および２１４）において使用することができるＦｃ単量体を生成するであろうと認めることができる。

【化１３４】

```
  1 THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51 VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGKGGSAQ LEKELQALEK ENAQLEWELQ
251 ALEKELAQGA T            (配列番号    213)

  1 THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51 VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGKGGSAQ LKKKLQALKK KNAQLKWKLQ
251 ALKKKLAQGA T            (配列番号    214)
```

【０３５４】

上述の通り、単一細胞株においてＦｃ含有融合ポリペプチド鎖の所望のペア形成を増大させて、許容される収量で好ましい非対称融合タンパク質を産生する、様々な方法が当技術分野で公知である［Ｋｌｅｉｎら（２０１２年）ｍＡｂｓ　４巻：６５３～６６３頁；およびＳｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。加えて、本明細書で記載されるヘテロ多量体は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型ポリペプチドのいずれかを含む重鎖および軽鎖融合タンパク質の組み合わせを使用して生成することができる。例えば、一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドのポリペプチドは、リンカードメインありまたはなしで、C_H1ドメインの少なくとも部分を含む免疫グロブリン重鎖（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１またはＩｇＡ２）に融合されていてよい。同様に、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドは、リンカードメインありまたはなしで、軽鎖定常ドメイン（C_L）の少なくとも部分を含む免疫グロブリン軽鎖（カッパーまたはラムダ）に融合されていてよい。代替的な実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドは、リンカードメインありまたはなしで、C_H1ドメインの少なくとも部分を含む免疫グロブリン重鎖（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１またはＩｇＡ２）に融合されていてよく、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドは、リンカードメインありまたはなしで、軽鎖定常ドメイン（C_L）の少なくとも部分を含む免疫グロブリン軽鎖（カッパーまたはラムダ）に融合されていてよい。この設計は、軽鎖とヘテロ二量体化する重鎖の天然の能力を活用する。特に、重鎖および軽鎖のヘテロ二量体化は、C_H1とC_Lの間で起こり、これは一般に、ジスルフィド架橋を介したこの２ドメインの共有結合連結によって安定化される。全長重鎖またはヒンジ領域を含む重鎖の少なくとも部分を用いる構築物は、２本の「軽鎖」および２本の「重鎖」を含む抗体様分子を生じることができる。図１６を参照されたい。この設計の潜在的な利点は、天然に存在するＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド－リガンド－ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド複合体にさらに似せて模倣することができ、匹敵する単一ヘテロ二量体よりも高い、リガン

ドに対するアフィニティーを表示し得ることである。一部の実施形態では、この設計は、例えば、C_H1ドメイン、およびヒンジドメインの一部または全体を含む切断型（F（ab’）$_2$様分子を生じる）、ならびにC_H1ドメインまたはそのフラグメントのみを含む切断型（Fab様分子を生じる）を含む、様々な重鎖切断型を取り込むことにより修飾することができる。図16Gを参照されたい。このようなヘテロ多量体構築物を設計するための様々な方法は、その内容全体を参照により本明細書に組み込む、US2009／0010879、Kleinら［（2012年）mAbs 4巻：653～663頁］およびSpiessら［（2015年）Molecular Immunology 67巻（2A号）：95～106頁］に記載されている。

【0355】

一部の実施形態では、TGFベータスーパーファミリーI型受容体ポリペプチド－C_L：TGFベータスーパーファミリーII型受容体ポリペプチド－C_H1ヘテロ二量体ペアを含む複合体の少なくとも1つの分枝、およびTGFベータスーパーファミリーII型受容体ポリペプチド－C_L：TGFベータスーパーファミリーI型受容体ポリペプチドr－C_H1ヘテロ二量体ペアを含む少なくとも第2の分枝を含む抗体様ヘテロ二量体を生成することが望ましい。例えば、図16Bを参照されたい。このようなヘテロ二量体の複合体は、例えば、重鎖および軽鎖非対称ペア形成技術の組み合わせを使用して生成することができる［Spiessら（2015年）Molecular Immunology 67巻（2A号）：95～106頁］。例えば、CrossMab技術において［Schaeferら（2011年）Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.108巻：11187～11192頁］、軽鎖の誤ったペア形成は、ドメインクロスオーバーを使用して克服され、重鎖は、ノブ・ホール型を使用してヘテロ二量体化される［Merchantら（1998年）Nat. Biotechnol.16巻：677～681頁］。ドメインクロスオーバーのため、可変ドメインまたは定常ドメインのいずれかが、軽鎖および重鎖の間で取り替えられて、可変ドメインの構造的および機能的な完全性を保存しつつ、同族軽鎖ペア形成を駆動する2本の非対称Fab腕を作製する［Fennら（2013年）PLoS ONE 8巻：e61953頁］。軽鎖の誤ったペア形成を克服するための代替的アプローチは、直交性のFab界面を有する重鎖および軽鎖を設計することである［Lewis（2014年）Nat. Biotechnol.32巻：191～198頁］。これは、V_H／V_LおよびC_H1／C_L界面における変異を同定するための、X線結晶学と組み合わせた、計算的モデリング［Dasら（2008年）Annu. Rev. Biochem.77巻：363～382頁］によって達成された。この方法論を使用して生成されるヘテロ二量体のため、V_H／V_LおよびC_H1／C_L界面の両方において変異を作出して、重鎖／軽鎖の誤ったペア形成を最小化することが必要となり得る。設計された直交性Fab界面を、重鎖ヘテロ二量体化戦略と併せて使用して、単一宿主細胞における効率的なIgG産生を容易にすることができる。静電ステアリングを使用して直交性Fab界面を生成して、このようなヘテロ二量体の構築を容易にすることもできる。ペプチドリンカーを使用して、「LUZ－Y」［Wranikら（2012年）J. Biol. Chem.287巻：43331～43339頁］として公知の形式で、軽鎖および重鎖の同族ペア形成を確実にすることができ、その形式によると、重鎖ヘテロ二量体化は、ロイシンジッパーを使用して達成され、ロイシンジッパーはその後、インビトロでタンパク質分解によって除去することができる。

【0356】

代替的に、ヘテロ多量体は、本明細書で記載される1つまたは複数の単鎖リガンドトラップを含み得、これは任意選択で、1つまたは複数のTGFベータスーパーファミリーI型受容体ポリペプチドまたはTGFベータスーパーファミリーI型受容体ポリペプチドのほか、追加的なTGFベータスーパーファミリーI型受容体ポリペプチド：TGFベータスーパーファミリーII型受容体ポリペプチド単鎖リガンドトラップと共有結合または非共有結合により会合されていてよい［US2011／0236309およびUS2009／0010879］。図12を参照されたい。本明細書で記載される通り、単鎖リ

ガンドトラップは、多価となるために、コイルドコイルＦｃドメインなど、任意の多量体化ドメインへの融合を必要としない。一般に、本開示の単鎖リガンドトラップは、少なくとも１つのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドドメインおよび１つのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドドメインを含む。ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドドメインは、一般に、本明細書において、結合ドメイン（ＢＤ）と称され、任意選択で、リンカー領域によって接続することができる。

【０３５７】

例えば、一態様では、本開示は、次の構造を有するポリペプチドを含むヘテロ多量体を提供する：

（＜ＢＤ１＞－リンカー１）$_k$－［＜ＢＤ２＞－リンカー２－｛＜ＢＤ３＞－リンカー３｝$_f$］$_n$－（＜ＢＤ４＞）$_m$－（リンカー４－ＢＤ５＞$_d$）$_h$

【０３５８】

（式中、ｎおよびｈは独立して、１を超えるまたはこれに等しく；ｄ、ｆ、ｍおよびｋは独立して、ゼロに等しいまたはこれを超え；ＢＤ１、ＢＤ２、ＢＤ３、ＢＤ４およびＢＤ５は独立して、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドまたはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドドメインであり、ＢＤ１、ＢＤ２、ＢＤ３およびＢＤ４のうち少なくとも１つは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドドメインであり、ＢＤ１、ＢＤ２、ＢＤ３およびＢＤ４のうち少なくとも１つは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドドメインであり、リンカー１、リンカー２、リンカー３およびリンカー４は独立して、ゼロを超えるまたはこれに等しい）。一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド単鎖トラップは、少なくとも２種の異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド単鎖トラップは、少なくとも２種の異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド単鎖トラップは、少なくとも２種の異なるリンカーを含む。ｄ、ｆ、ｈ、ｋ、ｍおよびｎに選択された値に応じて、ヘテロ多量体構造は、様々な組み合わせで多数の反復単位を含み得る、または相対的に単純な構造の場合もある。

【０３５９】

別の態様では、本開示は、次の構造を有するポリペプチドを含むヘテロ多量体を提供する：

＜ＢＤ１＞－リンカー１－＜ＢＤ２＞

【０３６０】

さらに別の態様では、本開示は、次の構造を有するポリペプチドを含むヘテロ多量体を提供する：

＜ＢＤ１＞－（リンカー２－＜ＢＤ２＞）$_n$

（式中、ｎは、１を超えるまたはこれに等しい）。

【０３６１】

本発明の別の態様は、次の構造を有するポリペプチドを含むヘテロ多量体を提供する：

（＜ＢＤ１＞－リンカー１－＜ＢＤ１＞）$_f$－リンカー２－（＜ＢＤ２＞－リンカー３－＜ＢＤ３＞）$_g$

（式中、ｆおよびｇは、１を超えるまたはこれに等しい）。

【０３６２】

ＢＤ２およびＢＤ３が同じであり、ｆおよびｇが同数である実施形態では、これは、リンカーの差により、リンカー２の周りの実質的に鏡面の対称構造をもたらし得る。ＢＤ２がＢＤ３とは異なる、および／またはｆおよびｇが異なる数である実例では、異なる構造が産生されるであろう。本明細書における開示および当技術分野の知識を踏まえて、適した

結合ドメイン、リンカーおよび反復頻度を選択することは、当業者の技能範囲内である。本開示に従ったこのような単鎖リガンドトラップの特異的な非限定例は、図１８に模式的に表す。

【０３６３】

リンカー（１、２、３および４）は、同じであっても異なっていてもよい。リンカー領域は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドの構造化されたリガンド結合性ドメインとは別個のセグメントを提供することから、結合ドメインを化学修飾する必要なく、アクセサリー分子（例えば、ペグ化部分など、安定性の増大に有用な分子）へのコンジュゲーションに使用することができる。リンカーは、目的のリガンドの受容体またはＴＧＦ－βスーパーファミリーにおける別の受容体の細胞外部分における天然の構造不定の領域の配列への保存的修飾と同じであり得るかまたはこれに由来し得る構造不定のアミノ酸配列を含み得る。他の実例では、このようなリンカーは、組成および起源が完全に人工の場合もあるが、目的のリガンドの極めて近傍に置かれたときに静電的または立体的な妨害の合併症（ｃｏｍｐｌｉｃａｔｉｏｎ）に遭遇する見込みが低い構造不定の可撓性リンカーを提供するために選択されるアミノ酸を含有するであろう。そのように結合した両方の結合ドメインにより、リガンドが、結合ドメインの一方のみの結合によって結合されるよりも高いアフィニティーで結合されるように、リンカーのＮおよびＣ末端のそれぞれに位置する結合ドメインが、その天然リガンドにおけるその天然の結合部位に結合することを可能にする場合、リンカーの長さは、許容されると考慮されるであろう。場合によっては、天然または人工起源のいずれかのリンカーにおけるアミノ酸残基の数は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドリガンドにおける２つの結合部位への同時（架橋）結合に要求される最小の距離に等しいまたはこれを超えるように選択される。例えば、かついかなる様式であっても限定することを望まないが、リンカーの長さは、約１～１０アミノ酸、１０～２０アミノ酸、１８～８０アミノ酸、２５～６０アミノ酸、３５～４５アミノ酸の間、またはいずれか他の適した長さの場合もある。

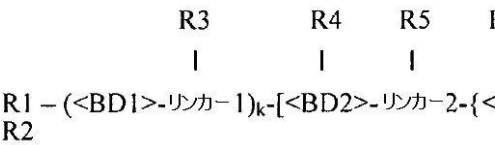
【０３６４】

リンカーは、ポリペプチドの精製を容易にするように設計することができる。選択される正確な精製スキームは、いかなる修飾が必要とされているか決定し、例えば、かつ限定することを望まないが、Ｈｉｓタグなど、精製「タグ」の付加が考慮されるであろう；他の例では、リンカーは、カーゴまたはアクセサリー分子の付加を容易にするための領域を含み得る。このような付加が、リンカーの構造不定の性質に影響を与える、または潜在的な静電もしくは立体に関する懸念を導入する場合、リンカーの長さへの適切な増大が為されて、２個の結合ドメインが、リガンドにおけるそれぞれの部位に結合することができることを確実にするであろう。本明細書における方法および教示を踏まえて、当業者であればこのような決定を慣例的に下すことができる。

【０３６５】

加えて、本設計は、他のカーゴ分子（例えば、蛍光分子のような造影剤（ｉｍａｇｉｎｇａｇｅｎｔ））、トキシンなどの連結を可能にする。例えば、かついかなる様式であっても限定することを望まないが、単鎖ポリペプチドは、１つまたは複数のカーゴおよび／またはアクセサリー分子（本明細書において、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４などとまとめて呼ばれる）を付加するように修飾することができる：

【化１３５】



【０３６６】

利用できるＲ置換基の一般論を限定することなく、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９は、存在してもしなくてもよい；存在する場合、これらは、同じであっても異なっていてもよく、独立して、次のうち１つまたは複数の場合もある：標的化のための融合タンパク質、例えば、抗体フラグメント（例えば、単鎖Ｆｖ）および／または単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）など、ただし、これらに限定されるものではない；放射線療法剤および／または造影剤、例えば、放射性核種（ｒａｄｉｏｎｕｃｅｏｔｉｄｅ）（例えば、１２３Ｉ、１１１Ｉｎ、１８Ｆ、６４Ｃ、６８Ｙ、１２４Ｉ、１３１Ｉ、９０Ｙ、１７７Ｌｕ、５７Ｃｕ、２１３Ｂｉ、２１１Ａｔ）、蛍光色素（例えば、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ、Ｃｙ色素）および／または蛍光タンパク質タグ（例えば、ＧＦＰ、ＤｓＲｅｄ）、ただし、これらに限定されるものではない；化学療法のための細胞傷害性薬剤、例えば、ドキソルビシン、カリチアマイシン、マイタンシノイド誘導体（例えば、ＤＭ１、ＤＭ４）、トキシン（例えば、切断型Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓエンドトキシン Ａ、ジフテリア（ｄｉｐｈｔｅｒｉａ）トキシン）、ただし、これらに限定されるものではない；ナノ粒子に基づくキャリア、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、薬物にコンジュゲートされたポリマー、ナノキャリアもしくは造影剤（例えば、ポリマー、Ｎ－（２－ヒドロキシル（ｈｙｄｏｒｘｙｌ）プロピル）メタクリルアミド（ＨＰＭＡ）、グルタミン酸、ＰＥＧ、デキストラン）、ただし、これらに限定されるものではない；薬物（例えば、ドキソルビシン、カンプトテシン、パクリタキセル、プラチネート（ｐａｌａｔｉｎａｔｅ）、ただし、これらに限定されるものではない）；ナノキャリア、例えば、ナノシェルもしくはリポソーム、ただし、これらに限定されるものではない；造影剤、例えば、超常磁性酸化鉄（Ｓｕｐｅｒｍａｇｎｅｔｉｃ Ｉｒｏｎ Ｏｘｉｄｅ）（ＳＰＩＯ）、ただし、これに限定されるものではない；デンドリマー；および／またはリガンド精製、濃縮もしくは隔離における使用のための固体支持体（例えば、ナノ粒子、不活性樹脂、適したシリカ支持体）。

【０３６７】

一般に、立体的または静電的な合併症を引き起こし得るため、全ての可能な位置にカーゴまたはアクセサリー分子を有することは好ましくないであろう。しかし、結合ドメイン間のリンカーをモデリングし、分子動的シミュレーションを行って、本明細書に教示されている通り、リンカーならびにＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドの間の分子力学エネルギーを実質的に最小化し、立体的および静電的な不適合性を低減することにより、構造におけるいずれか所定の位置（単数または複数）にカーゴまたはアクセサリー分子を付加することの効果は、本明細書における開示を踏まえて慣例的に決定することができる。

【０３６８】

結合ドメインよりも薬剤のリンカー部分にカーゴまたはアクセサリー分子を付加して、結合機能における干渉の見込みを低減させることが好ましくなる場合がある。しかし、結合ドメインへの付加は可能であり、場合によっては望ましくなることがあり、このような付加の効果は、本明細書で記載される通り、提唱されている付加により結合剤およびリンカーをモデリングすることにより、慣例的に予め決定することができる。

【０３６９】

コンジュゲーション方法論は、一級アミン、スクシニミジル（ＮＨＳ）エステルおよびスルフヒドリル（ｓｕｌｆｈｙｄｒａｌ）反応基など、共通の反応基を介したコンジュゲーションを可能にする市販のキットを使用して実行することができる。いくつかの非限定例を次に示す：Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ４８８タンパク質標識キット（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ検出技術）およびペグ化キット（Ｐｉｅｒｃｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｃ．）。

【０３７０】

ある特定の態様では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド単鎖トラップは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドまたはＴＧＦ－ベータス

ーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド、および追加的なＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド単鎖リガンドトラップと共有結合または非共有結合により会合して、本明細書で記載される方法に従って使用することができるより高次のヘテロ多量体を形成することができる。例えば、図１９を参照されたい。例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド単鎖リガンドトラップは、本明細書で記載される多量体化ドメインをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド単鎖リガンドトラップは、Ｉｇ免疫グロブリンの定常ドメインを含む。このような免疫グロブリン定常ドメインは、少なくとも１つの単鎖ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドトラップを含む対称または非対称の複合体を促進するように選択され得る。

【０３７１】

ある特定の態様では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド単鎖トラップまたはこのようなトラップの組み合わせは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーアンタゴニストとして使用して、本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー障害または疾患（例えば、腎臓疾患および／または代謝性障害もしくは状態）を処置または予防することができる。

【０３７２】

所望の機能性と一貫したいずれかの様式で、融合タンパク質（例えば、免疫グロブリンＦｃ融合タンパク質）の異なるエレメントを配置することができることが理解される。例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドドメインは、異種ドメインに対してＣ末端に置くことができる、あるいは代替的に、異種ドメインは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドドメインに対してＣ末端に置くことができる。ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドドメインならびに異種ドメインは、融合タンパク質において隣接している必要はなく、追加的なドメインまたはアミノ酸配列が、いずれかのドメインに対してＣもしくはＮ末端に、またはドメイン間に含まれていてよい。

【０３７３】

例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体融合タンパク質は、式Ａ－Ｂ－Ｃに示されているアミノ酸配列を含み得る。Ｂ部分は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドドメインに対応する。ＡおよびＣ部分は独立して、ゼロ、１つ、または２つ以上のアミノ酸となることができ、ＡおよびＣ部分の両方は、存在する場合、Ｂに対して異種である。Ａおよび／またはＣ部分は、リンカー配列を介してＢ部分に取り付けることができる。リンカーは、グリシン（例えば、２～１０、２～５、２～４、２～３個のグリシン残基）またはグリシンおよびプロリン残基に富むことができ、例えば、スレオニン／セリンおよびグリシンの単一配列、またはスレオニン／セリンおよび／またはグリシンの反復配列、例えば、ＧＧＧ（配列番号５８）、ＧＧＧＧ（配列番号５９）、ＴＧＧＧＧ（配列番号６０）、ＳＧＧＧＧ（配列番号６１）、ＴＧＧＧ（配列番号６２）またはＳＧＧＧ（配列番号６３）単体（ｓｉｎｇｌｅｔ）または反復を含有することができる。ある特定の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体融合タンパク質は、式Ａ－Ｂ－Ｃに示されているアミノ酸配列を含み、式中、Ａは、リーダー（シグナル）配列であり、Ｂは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドドメインからなり、Ｃは、ｉｎ ｖｉｖｏ安定性、ｉｎ ｖｉｖｏ半減期、取込み／投与、組織局在化もしくは分布、タンパク質複合体の形成、および／または精製のうち１つまたは複数を増強するポリペプチド部分である。ある特定の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体融合タンパク質は、式Ａ－Ｂ－Ｃに示されているアミノ酸配列を含み、式中、Ａは、ＴＰＡリーダー配列であり、Ｂは、ＴＧＦ－

ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドドメインからなり、Ｃは、免疫グロブリンＦｃドメインである。好ましい融合タンパク質は、配列番号１００、１０２、１０４、１０６、１１２、１１４、１１５、１１７、１１８、１２０、１２１、１２３、１２４、１２６、１２７、１２９、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５および４１６のうちいずれか一配列に示されているアミノ酸配列を含む。

【０３７４】

一部の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ヘテロ多量体の複合体は、所望の特性を付与することができるような、１つまたは複数の異種部分（ドメイン）をさらに含む。例えば、一部の融合ドメインは、アフィニティークロマトグラフィーによる融合タンパク質の単離に特に有用である。このような融合ドメインの周知の例としては、ポリヒスチジン、Ｇｌｕ－Ｇｌｕ、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、チオレドキシン、プロテインＡ、プロテインＧ、免疫グロブリン重鎖定常領域（Ｆｃ）、マルトース結合タンパク質（ＭＢＰ）またはヒト血清アルブミンが挙げられるがこれらに限定されない。アフィニティー精製の目的では、グルタチオン、アミラーゼおよびニッケルまたはコバルトがコンジュゲートされた樹脂のような、アフィニティークロマトグラフィーのための関連するマトリクスが使用される。このようなマトリクスの多くは、Ｐｈａｒｍａｃｉａ　ＧＳＴ精製システムおよび（ＨＩＳ６）融合パートナーと共に有用なＱＩＡｅｘｐｒｅｓｓ（商標）システム（Ｑｉａｇｅｎ）のような、「キット」の形態で利用可能である。別の例としては、融合ドメインは、リガンドトラップポリペプチドの検出を容易にするように選択され得る。このような検出ドメインの例としては、種々の蛍光タンパク質（例えば、ＧＦＰ）、ならびに、「エピトープタグ」（これは、特定の抗体に利用可能な、通常は短いペプチド配列である）が挙げられる。特定のモノクローナル抗体に容易に利用可能な周知のエピトープタグとしては、ＦＬＡＧ、インフルエンザウイルスヘマグルチニン（ＨＡ）およびｃ－ｍｙｃタグが挙げられる。いくつかの場合、融合ドメインは、関連のプロテアーゼが融合タンパク質を部分的に消化し、それによって、そこから組換えタンパク質を解放させることを可能にする、第Ｘａ因子またはトロンビンのためのもののようなプロテアーゼ切断部位を有する。解放されたタンパク質は、次いで、その後のクロマトグラフィーによる分離によって融合ドメインから単離され得る。

【０３７５】

ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、ポリペプチドを安定化することができる１つまたは複数の修飾を含有する。例えば、このような修飾は、ポリペプチドのｉｎ　ｖｉｔｒｏ半減期を増強する、ポリペプチドの循環半減期を増強する、および／またはポリペプチドのタンパク質分解を低減する。このような安定化修飾として、融合タンパク質（例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドドメインならびにスタビライザードメインを含む融合タンパク質を含む）、グリコシル化部位の修飾（例えば、本開示のポリペプチドへのグリコシル化部位の付加を含む）、および炭水化物部分の修飾（例えば、本開示のポリペプチドからの炭水化物部分の除去を含む）が挙げられるがこれらに限定されない。本明細書で使用される用語「スタビライザードメイン」は、融合タンパク質の場合と同様の融合ドメイン（例えば、免疫グロブリンＦｃドメイン）を指すだけではなく、炭水化物部分などの非タンパク質性修飾またはポリエチレングリコールなどの非タンパク質性部分も含む。

【０３７６】

好ましい実施形態では、本明細書で記載される方法に従って使用されるべきＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、単離されたポリペプチド複合体である。本明細書で使用される、単離されたタンパク質（またはタンパク質複合体）またはポリペプチド（またはポリペプチド複合体）は、その天然の環境の構成要素から分離されたものである。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、例えば、電気泳動（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、等電点電気泳動（ＩＥＦ）、キャピラリー電気泳動）またはク

ロマトグラフィー（例えば、イオン交換または逆相ＨＰＬＣ）によって決定される、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％を超える純度まで精製される。抗体純度の評価方法は、当技術分野で周知である［例えば、Ｆｌａｔｍａｎら（２００７年）Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ｂ ８４８巻：７９～８７頁を参照されたい］。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体調製物は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体および／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体を実質的に含まない。例えば、一部の実施形態では、ヘテロ多量体調製物は、約１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満または１％未満のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。一部の実施形態では、ヘテロ多量体調製物は、約１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満または１％未満のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。一部の実施形態では、ヘテロ多量体調製物は、約１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満または１％未満のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体、および約１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満または１％未満のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。

【０３７７】

ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチド、ならびにそのヘテロ多量体の複合体は、種々の当技術分野で公知の技法によって産生することができる。例えば、本開示のポリペプチドは、Ｂｏｄａｎｓｋｙ，Ｍ.、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇ、Ｂｅｒｌｉｎ（１９９３年）およびＧｒａｎｔ Ｇ．Ａ．（編）、Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ：Ａ Ｕｓｅｒ’ｓ Ｇｕｉｄｅ、Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９２年）に記載されている技法など、標準タンパク質化学技法を使用して合成することができる。加えて、自動ペプチド合成機が市販されている（例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ ＣｈｅｍＴｅｃｈ Ｍｏｄｅｌ ３９６；Ｍｉｌｌｉｇｅｎ／Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ ９６００を参照されたい）。代替的に、それらのフラグメントまたは改変体を含む、本開示のポリペプチドおよび複合体は、当技術分野で周知の通り、様々な発現系［例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ＣＯＳ細胞、バキュロウイルス］を使用した組換えにより産生することができる。さらなる実施形態では、本開示の修飾または無修飾ポリペプチドは、例えば、プロテアーゼ、例えば、トリプシン、サーモリシン、キモトリプシン、ペプシンまたはペア形成した塩基性アミノ酸変換酵素（ＰＡＣＥ）を使用することによる、組換えによって産生された全長ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドの消化によって産生することができる。コンピュータ解析（市販のソフトウェア、例えば、ＭａｃＶｅｃｔｏｒ、Ｏｍｅｇａ、ＰＣＧｅｎｅ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｓｉｍｕｌａｔｉｏｎ，Ｉｎｃ．を使用）を使用して、タンパク分解性切断部位を同定することができる。

【０３７８】

本開示のＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドヘテロ多量体に結合するリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合および拮抗する抗体に関して、抗体の第１の部分が、結合に関してＩ型受容体と競合するような、このようなリガンドのエピトープに結合する第１の部分を含み、抗体の第２の部分が、結合に関してＩＩ型受容

体と競合するような、このようなリガンドのエピトープに結合する第２の部分を含む二特異性抗体として抗体を設計することができることが考慮される。この様式において、単一のリガンドを標的化する二特異性抗体を設計して、ＡＬＫ７：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体によって付与され得る二重のＩ型－ＩＩ型受容体結合遮断を模倣することができる。同様に、２種またはそれを超える抗体の組み合わせを使用して、同じ効果を達成することができることが考慮され、この組み合わせでは、第１の抗体が、結合に関してＩ型受容体と競合するように、少なくとも第１の抗体が、このようなリガンドのエピトープに結合し、第２の抗体が、結合に関してＩＩ型受容体と競合するように、少なくとも第２の抗体が、このようなリガンドのエピトープに結合する。

【０３７９】

Ｂ．ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドをコードする核酸

ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書で開示される、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体（そのフラグメント、機能的改変体および融合タンパク質を含む）をコードする単離核酸および／または組換え核酸を提供する。例えば、配列番号１２は、天然に存在するヒトＡｃｔＲＩＩＡ前駆体ポリペプチドをコードする一方、配列番号１３は、ＡｃｔＲＩＩＡの成熟した細胞外ドメインをコードする。対象核酸は、一本鎖でもよく、二本鎖でもよい。このような核酸は、ＤＮＡ分子でもよく、ＲＮＡ分子でもよい。これらの核酸は、例えば、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体複合体を作製するための方法において使用することができる。

【０３８０】

本明細書で使用される、単離された核酸（複数可）は、その天然の環境の構成要素から分離された核酸分子を指す。単離された核酸は、核酸分子を通常含有する細胞に含有された核酸分子を含むが、核酸分子は、染色体外にまたはその天然の染色体位置とは異なる染色体位置に存在する。

【０３８１】

ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドをコードする核酸は、配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、１０１、１０５、１１３、１１６、１１９、１２２、１２５、１２８、１３１、１３４、１３７、１４０および１４３のうちのいずれか一配列の改変体である核酸を含むと理解されている。改変体ヌクレオチド配列は、対立遺伝子改変体を含む、１つまたは複数のヌクレオチド置換、付加または欠失によって異なる配列を含み、したがって、配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、１０１、１０５、１１３、１１６、１１９、１２２、１２５、１２８、１３１、１３４、１３７、１４０および１４３のうちのいずれか一配列において指定されたヌクレオチド配列とは異なるコード配列を含むであろう。

【０３８２】

ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、１０１、１０５、１１３、１１６、１１９、１２２、１２５、１２８、１３１、１３４、１３７、１４０および１４３に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である単離配列または組換え核酸配列によってコードされる。

当業者は、配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、１０１、１０５、１１３、１１６、１１９、１２２、１２５、１２８、１３１、１３４、１３７、１４０および１４３に相補的な配列に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一である核酸配列も、本開示の範囲内にあることを察知するであろう。さらなる実施形態では、本開示の核酸配列は、単離され得る、組換えとなり得る、および／または異種ヌクレオチド配列と融合され得る、あるいはＤＮＡライブラリー中に存在し得る。

【０３８３】

他の実施形態では、本開示の核酸は、配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、１０１、１０５、１１３、１１６、１１９、１２２、１２５、１２８、１３１、１３４、１３７、１４０および１４３において指定されたヌクレオチド配列、配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、１０１、１０５、１１３、１１６、１１９、１２２、１２５、１２８、１３１、１３４、１３７、１４０および１４３の相補体配列、またはこれらのフラグメントに、高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列も含む。当業者は、ＤＮＡのハイブリダイゼーションを促進する適切なストリンジェンシー条件が変更され得ることを容易に理解する。例えば、約４５℃における６．０×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）でのハイブリダイゼーションの後に、５０℃における２．０×ＳＳＣの洗浄を行い得る。例えば、洗浄工程における塩濃度は、５０℃における約２．０×ＳＳＣの低ストリンジェンシーから、５０℃における約０．２×ＳＳＣの高ストリンジェンシーまで選択され得る。さらに、洗浄工程における温度は、室温（約２２℃）の低ストリンジェンシー条件から、約６５℃の高ストリンジェンシー条件まで上昇され得る。温度と塩の両方が変更されても、温度または塩濃度が一定に保たれ、他の変数が変更されてもよい。一実施形態では、本開示は、室温における６×ＳＳＣとその後の室温で２×ＳＳＣでの洗浄の低ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズする核酸を提供する。

【０３８４】

遺伝子コードにおける縮重に起因して配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、１０１、１０５、１１３、１１６、１１９、１２２、１２５、１２８、１３１、１３４、１３７、１４０および１４３に示される核酸と異なる単離された核酸もまた、本開示の範囲内である。例えば、多数のアミノ酸が１より多いトリプレットによって示される。同じアミノ酸を特定するコドンまたは同義語（例えば、ＣＡＵおよびＣＡＣはヒスチジンに対する同義語である）は、タンパク質のアミノ酸配列に影響を及ぼさない「サイレント」変異を生じ得る。しかしながら、哺乳動物細胞の中には、本主題のタンパク質のアミノ酸配列に変化をもたらすＤＮＡ配列の多型が存在することが予想される。当業者は、天然の対立遺伝子改変に起因して、所与の種の個体間に、特定のタンパク質をコードする核酸の１または複数のヌクレオチド（約３～５％までのヌクレオチド）におけるこれらのバリエーションが存在し得ることを理解する。任意およびあらゆるこのようなヌクレオチドのバリエーションと、結果として生じるアミノ酸の多型とは、本開示の範囲内である。

【０３８５】

特定の実施形態では、本開示の組換え核酸は、発現構築物において１または複数の調節性

ヌクレオチド配列に作動可能に連結され得る。調節性のヌクレオチド配列は、一般に、発現のために使用される宿主細胞に対して適切なものである。種々の宿主細胞について、多数のタイプの適切な発現ベクターおよび適切な調節性配列が当該分野で公知である。代表的には、上記１または複数の調節性ヌクレオチド配列としては、プロモーター配列、リーダー配列もしくはシグナル配列、リボソーム結合部位、転写開始配列および転写終結配列、翻訳開始配列および翻訳終結配列、ならびに、エンハンサー配列もしくはアクチベーター配列が挙げられ得るがこれらに限定されない。当該分野で公知の構成的もしくは誘導性のプロモーターが、本開示によって企図される。プロモーターは、天然に存在するプロモーター、または、１つより多くのプロモーターの要素を組み合わせたハイブリッドプロモーターのいずれかであり得る。発現構築物は、プラスミドのようにエピソーム上で細胞中に存在し得るか、または、発現構築物は、染色体中に挿入され得る。一部の実施形態では、発現ベクターは、形質転換された宿主細胞の選択を可能にするために、選択可能なマーカー遺伝子を含む。選択可能なマーカー遺伝子は、当該分野で周知であり、そして、使用される宿主細胞により変化する。

【０３８６】

本開示のある特定の態様では、本主題の核酸は、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドをコードし、そして、少なくとも１つの調節性配列に作動可能に連結されたヌクレオチド配列を含む発現ベクターにおいて提供される。調節性配列は当該分野で認識され、そして、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドの発現を誘導するように選択される。したがって、用語、調節性配列は、プロモーター、エンハンサーおよび他の発現制御エレメントを含む。例示的な調節性配列は、Ｇｏｅｄｄｅｌ；Ｇｅｎｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ、Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ（１９９０年）に記載される。例えば、作動可能に連結されたときにＤＮＡ配列の発現を制御する広範な種々の発現制御配列のいずれかが、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドをコードするＤＮＡ配列を発現させるためにこれらのベクターにおいて使用され得る。このような有用な発現制御配列としては、例えば、ＳＶ４０の初期および後期プロモーター、ｔｅｔプロモーター、アデノウイルスもしくはサイトメガロウイルスの前初期プロモーター、ＲＳＶプロモーター、ｌａｃシステム、ｔｒｐシステム、ＴＡＣもしくはＴＲＣシステム、Ｔ７　ＲＮＡポリメラーゼによってその発現が誘導されるＴ７プロモーター、ファージλの主要なオペレーターおよびプロモーター領域、ｆｄコートタンパク質の制御領域、３－ホスホグリセリン酸キナーゼもしくは他の糖分解酵素のプロモーター、酸性ホスファターゼのプロモーター（例えば、Ｐｈｏ５）、酵母α－接合因子（ｍａｔｉｎｇ　ｆａｃｔｏｒ）のプロモーター、バキュロウイルス系の多角体プロモーター、ならびに、原核生物もしくは真核生物の細胞、または、そのウイルスの遺伝子の発現を制御することが公知である他の配列、ならびにこれらの種々の組み合わせが挙げられる。発現ベクターの設計は、形質転換される宿主細胞の選択および／または発現されることが所望されるタンパク質のタイプのような要因に依存し得ることが理解されるべきである。さらに、ベクターのコピー数、コピー数を制御する能力およびベクターによってコードされる任意の他のタンパク質（例えば、抗生物質マーカー）の発現もまた考慮されるべきである。

【０３８７】

本開示の組換え核酸は、クローニングされた遺伝子またはその一部を、原核生物細胞、真核生物細胞（酵母、鳥類、昆虫または哺乳動物）のいずれか、または両方において発現させるために適切なベクター中に連結することによって生成され得る。組換えＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドの生成のための発現ビヒクルとしては、プラスミドおよび他のベクターが挙げられる。例えば、適切なベクターとしては、以下のタイプのプラスミドが挙げられる：原核生物細胞（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ）における発現のための、ｐＢＲ３２２由来のプラスミド、ｐＥＭＢＬ由来のプラスミド、ｐＥＸ由来のプラスミド、ｐＢＴａｃ由来のプラスミドおよびｐＵＣ由来のプラスミド。

【０３８８】
いくつかの哺乳動物発現ベクターは、細菌中でのベクターの増殖を促進するための原核生物の配列と、真核生物細胞において発現される１または複数の真核生物の転写単位との両方を含む。ｐｃＤＮＡＩ／ａｍｐ、ｐｃＤＮＡＩ／ｎｅｏ、ｐＲｃ／ＣＭＶ、ｐＳＶ２ｇｐｔ、ｐＳＶ２ｎｅｏ、ｐＳＶ２－ｄｈｆｒ、ｐＴｋ２、ｐＲＳＶｎｅｏ、ｐＭＳＧ、ｐＳＶＴ７、ｐｋｏ－ｎｅｏおよびｐＨｙｇ由来のベクターは、真核生物細胞のトランスフェクションに適切な哺乳動物発現ベクターの例である。これらのベクターのいくつかは、原核生物細胞および真核生物細胞の両方における複製および薬物耐性選択を容易にするために、細菌プラスミド（例えば、ｐＢＲ３２２）からの配列を用いて改変される。あるいは、ウシパピローマウイルス（ＢＰＶ－１）またはエプスタイン－バーウイルス（ｐＨＥＢｏ、ｐＲＥＰ由来およびｐ２０５）のようなウイルスの誘導体が、真核生物細胞におけるタンパク質の一過的な発現のために使用され得る。他のウイルス（レトロウイルスを含む）発現系の例は、遺伝子治療送達系の説明において以下に見出され得る。プラスミドの調製および宿主生物の形質転換において用いられる種々の方法は、当該分野で周知である。原核生物細胞および真核生物細胞の両方についての他の適切な発現系、ならびに、一般的な組換え手順、例えば、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、３ｒｄ Ｅｄ．、Ｓａｍｂｒｏｏｋ、ＦｒｉｔｓｃｈおよびＭａｎｉａｔｉｓ編（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、２００１年）を参照のこと。いくつかの場合において、バキュロウイルス発現系を用いて組換えポリペプチドを発現させることが望ましくあり得る。このようなバキュロウイルス発現系の例としては、ｐＶＬ由来のベクター（例えば、ｐＶＬ１３９２、ｐＶＬ１３９３およびｐＶＬ９４１）、ｐＡｃＵＷ由来のベクター（例えば、ｐＡｃＵＷｌ）およびｐＢｌｕｅＢａｃ由来のベクター（例えば、β－ｇａｌを含むｐＢｌｕｅＢａｃ ＩＩＩ）が挙げられる。

【０３８９】
好ましい実施形態では、ベクターは、ＣＨＯ細胞における本主題のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドの生成のために設計される（例えば、Ｐｃｍｖ－Ｓｃｒｉｐｔベクター（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ，Ｌａ Ｊｏｌｌａ，Ｃａｌｉｆ．）、ｐｃＤＮＡ４ベクター（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，Ｃａｌｉｆ．）およびｐＣＩ－ｎｅｏベクター（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓｃ））。明らかであるように、本主題の遺伝子構築物は、例えば、タンパク質（融合タンパク質または改変体タンパク質を含む）を生成するため、精製のために、培養物において増殖させた細胞において本主題のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドの発現を引き起こすために使用され得る。

【０３９０】
本開示はまた、１または複数の本主題のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドのコード配列を含む組換え遺伝子をトランスフェクトされた宿主細胞に関する。宿主細胞は、任意の原核生物細胞または真核生物細胞であり得る。例えば、本開示のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、Ｅ．ｃｏｌｉのような細菌細胞、昆虫細胞（例えば、バキュロウイルス発現系を用いる）、酵母細胞または哺乳動物細胞［例えば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞株］において発現され得る。他の適切な宿主細胞は、当業者に公知である。

【０３９１】
したがって、本開示はさらに、対象のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドを産生する方法に関する。例えば、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドをコードする発現ベクターでトランスフェクトされた宿主細胞は、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドの発現を起こすことが可能な適切な条件下で培養され得る。ポリペプチドは、ポリペプチドを含む細胞および培地の混合物から分泌および単離され得る。代替的に、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、収集し溶解

した細胞から得られる細胞質または膜画分から単離され得る。細胞培養物は、宿主細胞、培地および他の副産物を含む。細胞培養に適切な培地は、当技術分野で周知である。対象のポリペプチドは、タンパク質を精製するための当技術分野で公知の技法であって、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、限外濾過、電気泳動、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドの特定のエピトープに特異的な抗体による免疫アフィニティー精製、ならびにＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドに融合されたドメインに結合する薬剤によるアフィニティー精製（例えば、プロテインＡカラムを使用して、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体－Ｆｃおよび／またはＩＩ型受容体－Ｆｃ融合タンパク質を精製することができる）を含む技法を使用して、細胞培養培地、宿主細胞またはこれらの両方から単離することができる。一部の実施形態では、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、その精製を容易とするドメインを含有する融合タンパク質である。

【０３９２】

一部の実施形態では、精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成される：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体－Ｆｃおよび／またはＩＩ型受容体－Ｆｃ融合タンパク質は、サイズ排除クロマトグラフィーによって決定される＞９０％、＞９５％、＞９６％、＞９８％または＞９９％、およびＳＤＳ　ＰＡＧＥによって決定される＞９０％、＞９５％、＞９６％、＞９８％または＞９９％の純度まで精製することができる。純度の標的レベルは、哺乳動物の系、特に、非ヒト霊長類、齧歯類（マウス）およびヒトにおける望ましい結果の達成に十分なレベルとなるべきである。

【０３９３】

別の実施形態では、精製用リーダー配列（例えば、組換えＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドの所望の部分のＮ末端に位置するポリ－（Ｈｉｓ）／エンテロキナーゼ切断部位の配列）をコードする融合遺伝子は、Ｎｉ２＋金属樹脂を用いる親和性クロマトグラフィーによる、発現された融合タンパク質の精製を可能にし得る。その後、精製用リーダー配列は、引き続いて、エンテロキナーゼでの処理によって除去され、精製ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドを提供し得る。例えば、Ｈｏｃｈｕｌｉら、（１９８７年）Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ　４１１巻：１７７頁；およびＪａｎｋｎｅｃｈｔら、（１９９１）ＰＮＡＳ　ＵＳＡ　８８巻：８９７２頁を参照のこと。

【０３９４】

融合遺伝子を作製するための技術は周知である。本質的には、異なるポリペプチド配列をコードする種々のＤＮＡフラグメントの接合は、ライゲーションのための平滑末端もしくは突出（ｓｔａｇｇｅｒｅｄ）末端、適切な末端を提供するための制限酵素消化、必要に応じた粘着末端のフィルイン（ｆｉｌｌｉｎｇ－ｉｎ）、所望されない接合を回避するためのアルカリ性ホスファターゼ処理、および酵素によるライゲーション、を用いる従来の技術に従って行われる。別の実施形態では、融合遺伝子は、自動ＤＮＡ合成装置を含む従来の技術によって合成され得る。あるいは、遺伝子フラグメントのＰＣＲ増幅は、２つの連続した遺伝子フラグメント間の相補的なオーバーハング（ｏｖｅｒｈａｎｇ）を生じるアンカープライマーを用いて行われ得、これらのフラグメントは、その後、キメラ遺伝子配列を生じるようにアニーリングされ得る。例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ａｕｓｕｂｅｌら編、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ：１９９２年を参照のこと。

【０３９５】

４．スクリーニングアッセイ

ある特定の態様では、本開示は、ＴＧＦβスーパーファミリー受容体のアゴニストまたはアンタゴニストである化合物（薬剤）を同定するための、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型およびＩＩ型受容体ヘテロ多量体の複合体の使用に関する。このスクリーニングにより同定された化合物を検査して、骨、軟骨、筋肉、脂肪および／またはニューロンなどの組織をモジュレートするその能力を評価し、インビボまたはインビトロにおける組織成長をモジュレートする能力を評価することができる。これらの化合物は、例えば、動物モデルにおいて検査することができる。

【０３９６】

ＴＧＦβスーパーファミリーリガンドシグナル伝達（例えば、ＳＭＡＤ２／３および／またはＳＭＡＤ１／５／８シグナル伝達）を標的化することにより、組織成長をモジュレートするための治療剤をスクリーニングするための多数のアプローチが存在する。ある特定の実施形態では、化合物のハイスループットスクリーニングを行って、選択された細胞株におけるＴＧＦβスーパーファミリー受容体媒介性効果を撹乱する薬剤を同定することができる。ある特定の実施形態では、アッセイが行われて、ＴＧＦβスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）など、その結合パートナーへのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の結合を特異的に阻害または低減する化合物をスクリーニングおよび同定する。代替的に、アッセイを使用して、ＴＧＦβスーパーファミリーリガンドなど、その結合パートナーへのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の結合を増強する化合物を同定することができる。さらなる実施形態では、化合物は、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体と相互作用するその能力によって同定することができる。

【０３９７】

種々のアッセイ形式が十分であり、本開示を踏まえると、本明細書に明確に記載されていないアッセイであっても、当業者によって理解されるであろう。本明細書で記載される通り、本発明の被験化合物（薬剤）は、任意のコンビナトリアル化学方法によって作製することができる。代替的に、対象化合物は、ｉｎ ｖｉｖｏまたはｉｎ ｖｉｔｒｏで合成された天然に存在する生体分子の場合もある。組織成長のモジュレーターとして作用するその能力に関して検査しようとする化合物（薬剤）は、例えば、細菌、酵母、植物もしくは他の生物によって産生することができる（例えば、天然の産物）、化学的に産生することができる（例えば、ペプチド模倣物を含む小分子）、または組換えにより産生することができる。本発明によって考慮される被験化合物は、非ペプチジル有機分子、ペプチド、ポリペプチド、ペプチド模倣物、糖、ホルモンおよび核酸分子を含む。ある特定の実施形態では、被験薬剤は、約２，０００ダルトン未満の分子量を有する有機小分子である。

【０３９８】

本開示の被験化合物は、単一の別々の実体として提供することができる、またはコンビナトリアル化学によって作製されるなど、より複雑性の大きいライブラリーにおいて提供することができる。このようなライブラリーは、例えば、アルコール、アルキルハライド、アミン、アミド、エステル、アルデヒド、エーテルおよび他のクラスの有機化合物を含み得る。試験系への被験化合物の提示は、特に、初期スクリーニング工程において、単離された形態または化合物の混合物のいずれかの場合もある。任意選択で、化合物は、他の化合物により任意選択で誘導体化し、化合物の単離を容易にする誘導体化基を有し得る。誘導体化基の非限定例として、ビオチン、フルオレセイン、ジゴキシゲニン（ｄｉｇｏｘｙｇｅｎｉｎ）、緑色蛍光タンパク質、同位体、ポリヒスチジン、磁気ビーズ、グルタチオ

ンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、光活性化可能なクロスリンカーまたはこれらのいずれかの組み合わせが挙げられる。

【０３９９】

化合物および天然抽出物のライブラリーを検査する多くの薬物スクリーニングプログラムにおいて、所定の期間で調査される化合物の数を最大化するためには、ハイスループットアッセイが望ましい。精製または半精製タンパク質により得ることができるものなど、無細胞系において行われるアッセイは、被験化合物によって媒介される分子標的における変更の迅速な発生および相対的に容易な検出を可能にするために生成され得るという点において、「一次」スクリーニングとして好ましいことが多い。さらに、被験化合物の細胞毒性またはバイオアベイラビリティの効果は一般に、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ系において無視することができ、その代わりにこのアッセイは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体およびその結合パートナー（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）の間の結合アフィニティーの変更において顕在化され得る、分子標的における薬物の効果に主に焦点が置かれている。

【０４００】

単に例証するために、本開示の例示的なスクリーニングアッセイにおいて、アッセイの意図に適切であるように、目的の化合物は、通常、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合することができる、単離および精製されたＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体と接触させられる。次いで、化合物およびＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の混合物へと、適切なＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）を含有する組成物が添加される。ヘテロ多量体－スーパーファミリーリガンド複合体の検出および定量化は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体およびその結合タンパク質の間の複合体形成の阻害（または増強）における化合物の有効性を決定するための手段を提供する。化合物の有効性は、種々の濃度の被験化合物を使用して得られるデータから用量応答曲線を作成することにより評価することができる。さらに、対照アッセイを行って、比較のためのベースラインを提供することもできる。例えば、対照アッセイにおいて、単離および精製されたＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドが、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を含有する組成物に添加され、ヘテロ多量体－リガンド複合体の形成が、被験化合物の非存在下で定量化される。一般に、反応物を混合することができる順序を変動させてよく、同時に混合してよいことが理解されるであろう。さらに、精製されたタンパク質の代わりに、細胞抽出物およびライセートを使用して、適した無細胞アッセイ系を提供することができる。

【０４０１】

別のタンパク質へのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の結合は、種々の技法によって検出することができる。例えば、複合体の形成のモジュレーションは、例えば、放射標識された（例えば、３２Ｐ、３５Ｓ、１４Ｃまたは３Ｈ）、蛍光標識された（例えば、ＦＩＴＣ）または酵素により標識されたＴＧＦ－ベータスーパーファミリ

ーヘテロ多量体の複合体および／またはその結合タンパク質など、検出可能に標識されたタンパク質を使用して、イムノアッセイによって、あるいはクロマトグラフィー検出によって定量化することができる。

【０４０２】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体およびその結合タンパク質の間の相互作用の程度の直接的または間接的な測定における、蛍光偏光アッセイおよび蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）アッセイの使用を考慮する。さらに、光導波路（例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ９６／２６４３２および米国特許第５，６７７，１９６号を参照されたい）、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、表面電荷センサおよび表面力センサ（ｓｕｒｆａｃｅ　ｆｏｒｃｅ　ｓｅｎｓｏｒ）に基づく検出方式など、他の検出方式が、本開示の多くの実施形態と適合性である。

【０４０３】

さらに、本開示は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体およびその結合パートナーの間の相互作用を破壊または増強する薬剤を同定するための、「ツーハイブリッドアッセイ」としても公知の、相互作用トラップアッセイの使用を考慮する。例えば、米国特許第５，２８３，３１７号；Ｚｅｒｖｏｓら（１９９３年）Ｃｅｌｌ　７２巻：２２３～２３２頁；Ｍａｄｕｒａら（１９９３年）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２６８巻：１２０４６～１２０５４頁；Ｂａｒｔｅｌら（１９９３年）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　１４巻：９２０～９２４頁；およびＩｗａｂｕｃｈｉら（１９９３年）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　８巻：１６９３～１６９６頁）を参照されたい。特異的な実施形態では、本開示は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体およびその結合タンパク質の間の相互作用を解離させる化合物（例えば、小分子またはペプチド）を同定するための、リバーストゥーハイブリッド系（ｒｅｖｅｒｓｅ　ｔｗｏ－ｈｙｂｒｉｄ　ｓｙｓｔｅｍ）の使用を考慮する［例えば、ＶｉｄａｌおよびＬｅｇｒａｉｎ（１９９９年）Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ　２７巻：９１９～２９頁；ＶｉｄａｌおよびＬｅｇｒａｉｎ（１９９９年）Ｔｒｅｎｄｓ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ　１７巻：３７４～８１頁；ならびに米国特許第５，５２５，４９０号；同第５，９５５，２８０号；および同第５，９６５，３６８号を参照されたい］。

【０４０４】

ある特定の実施形態では、対象化合物は、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体と相互作用するその能力によって同定される。化合物およびＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の間の相互作用は、共有結合または非共有結合の場合もある。例えば、このような相互作用は、光架橋、放射標識リガンド結合およびアフィニティークロマトグラフィーを含む、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの生化学的方法を使用して、タンパク質レベルで同定することができる。例えば、Ｊａｋｏｂｙ　ＷＢら（１９７４年）Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　４６巻：１頁を参照されたい。ある特定の場合において、化合物は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体に結合する化合物を検出するためのアッセイなど、機構に基づくアッセイにおいてスクリーニングすることができる。これは、固相または液相結合事象を含み得る。代替的に、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体をコードする遺伝子は、レポーター系（例えば、β－ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼまたは緑色蛍光タンパク質）と共に細胞にトランスフェクトし、好ましくは、ハイスループットスクリーニングによって、またはライブラリーの個々のメンバーにより、ライブラリーに対してスクリーニングすることができる。他の機構に基づく結合アッセイ；例えば、自由エネルギーの変化を検出する結合アッセイを使用することができる。結合アッセイは、ウェル、ビーズもしくはチップへと固定された、または固定化された抗体によって捕捉された標的により行うことができる、あるいはキャピラリー電気泳動によって分離することができる。結合された化合物は、比色定量エンドポイントまたは蛍光もしくは表面プラズモン共鳴を通常使用して検出することができる。

【０４０５】

５．例示的な治療的使用
ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせを使用して、ＴＧＦβスーパーファミリー受容体（例えば、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６、ＡＬＫ７、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＢＭＰＲＩＩ、ＴＧＦＢＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩ）および／またはＴＧＦβスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）の異常活性に関連する疾患または状態を処置または予防することができる。これらの疾患、障害または状態は一般に、本明細書において、「ＴＧＦβスーパーファミリー関連状態」または「ＴＧＦβスーパーファミリー関連障害」と称される。ある特定の実施形態では、本発明は、本明細書で記載される治療有効量のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせを個体に投与することにより、それを必要とする個体を処置または予防する方法を提供する。本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体のいずれかは潜在的に、本明細書で開示される治療的使用のために個々にまたは組み合わせて用いることができる。これらの方法は特に、例えば、齧歯類、霊長類およびヒトを含む、哺乳動物の治療的処置および予防的処置を目的とする。
【０４０６】
本明細書で使用される通り、障害または状態を「予防する」治療薬は、統計学的試料において、無処置対照試料と比べて処置された試料における障害もしくは状態の発生を低減する、または無処置対照試料と比べて障害もしくは状態の１つもしくは複数の症状の発病を遅延させるもしくはその重症度を低減する化合物を指す。本明細書で使用される用語「処置する」は、確立された後の状態の好転（ａｍｅｌｉｏｒａｔｉｏｎ）または排除を含む。いずれの場合でも、予防または処置は、医師または他の医療提供者によって提供される診断および治療剤の投与の意図した結果において識別することができる。
【０４０７】
ＴＧＦβスーパーファミリー受容体－リガンド複合体は、組織成長のほか、種々の構造の適正な形成などの早期発生プロセスにおいて、または性的発育、下垂体ホルモンの生成、ならびに骨および軟骨の創出を含む、１つもしくは複数の発生後能において不可欠の役割を果たす。したがって、ＴＧＦβスーパーファミリー関連状態／障害は、異常な組織成長および発生の欠損を含む。加えて、ＴＧＦβスーパーファミリー関連状態として、炎症、アレルギー、自己免疫性疾患、感染性疾患および腫瘍など、細胞成長および分化の障害が挙げられるがこれらに限定されない。
【０４０８】
例示的なＴＧＦβスーパーファミリー関連状態は、神経筋障害（例えば、筋ジストロフィーおよび筋委縮）、うっ血性閉塞性肺疾患（およびＣＯＰＤに関連する筋消耗）、筋消耗症候群、筋肉減少症、悪液質、脂肪組織障害（例えば、肥満）、２型糖尿病（ＮＩＤＤＭ、成人発症型糖尿病）および骨変性疾患（例えば、骨粗鬆症）を含む。他の例示的なＴＧＦβスーパーファミリー関連状態は、筋肉変性（ｍｕｓｃｕｌｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｖｅ）および神経筋障害、組織修復（例えば、創傷治癒）、神経変性疾患（例えば、筋委縮性側索硬化症）ならびに免疫性障害（例えば、リンパ球の異常な増殖または機能に関係する障害）を含む。
【０４０９】
ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複

合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせは、筋ジストロフィーの処置の一部として使用される。用語「筋ジストロフィー」とは、骨格筋、ならびに、ある場合には、心臓および呼吸筋の段階的な筋力低下および劣化を特徴とする、変性性筋疾患の群を指す。筋ジストロフィーは、筋肉の微視的変化と共に始まる、進行性の筋消耗および筋力低下を特徴とする遺伝性障害である。筋肉が経時的に変性するにつれて、個人の筋強度は減衰する。本主題のＴＧＦβスーパーファミリーヘテロダイマー複合体を含むレジメンで処置され得る、例示的な筋ジストロフィーとして、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）、ベッカー型筋ジストロフィー（ＢＭＤ）、エメリー－ドレイフス型筋ジストロフィー（ＥＤＭＤ）、肢帯型筋ジストロフィー（ＬＧＭＤ）、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（ＦＳＨまたはＦＳＨＤ）（ランドゥジー－デジェリン型としてもまた公知である）、筋強直性ジストロフィー（ＭＭＤ）（スタイナート病としてもまた公知である）、眼咽頭型筋ジストロフィー（ＯＰＭＤ）、遠位型筋ジストロフィー（ＤＤ）、先天性筋ジストロフィー（ＣＭＤ）が挙げられる。

【０４１０】

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）は、フランスの神経学者である、Ｇｕｉｌｌａｕｍｅ　Ｂｅｎｊａｍｉｎ　Ａｍａｎｄ　Ｄｕｃｈｅｎｎｅにより、１８６０年代において、最初に記載された。ベッカー型筋ジストロフィー（ＢＭＤ）は、ＤＭＤのこの変化形について１９５０年代に最初に記載したドイツの医師であるＰｅｔｅｒ　Ｅｍｉｌ　Ｂｅｃｋｅｒに因んで名付けられた。ＤＭＤは、男性において最も高頻度の遺伝性疾患の１つであり、３，５００人中１人の少年に影響を及ぼす。ＤＭＤは、Ｘ染色体の短腕部に位置するジストロフィン遺伝子が欠損すると生じる。男性が保有するＸ染色体のコピーは、１つだけであるので、男性が有するジストロフィン遺伝子のコピーも１つだけである。ジストロフィンタンパク質を伴わないと、筋肉は、収縮および弛緩の周期において容易に損傷する。疾患の早期では、筋肉は、再生により代償されるが、後に、筋前駆細胞は、進行する損傷に追いつけなくなり、健常筋肉は、非機能的な線維脂肪性組織で置きかえられる。

【０４１１】

ＢＭＤは、ジストロフィン遺伝子における異なる変異から生じる。ＢＭＤ患者は、いくらかのジストロフィンを有するが、量が不十分であるか、または質が不良である。いくらかのジストロフィンの存在することで、ＢＭＤ患者の筋肉は、ＤＭＤ患者の筋肉と同等の重度または迅速な変性からは保護される。

【０４１２】

動物における研究は、ＧＤＦ８シグナル伝達経路の阻害が、ＤＭＤおよびＢＭＤ患者における疾患の種々の側面を有効に処置し得ることを指し示す（Ｂｏｇｄａｎｏｖｉｃｈら、２００２年、Ｎａｔｕｒｅ　４２０巻：４１８～４２１頁；Ｐｉｓｔｉｌｌｉら、２０１１年、Ａｍ　Ｊ　Ｐａｔｈｏｌ　１７８巻：１２８７～１２９７頁）。したがって、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、ＧＤＦ８阻害剤（アンタゴニスト）として作用することができ、ＤＭＤおよびＢＭＤ患者におけるｉｎ　ｖｉｖｏでＧＤＦ８および／または関連するＴＧＦβスーパーファミリーリガンドによるシグナル伝達を遮断する代替手段を構成する。

【０４１３】

同様に、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、筋肉成長を必要とする他の疾患状態において筋量を増加させる有効な手段を提供することができる。例えば、ルーゲーリック病または運動ニューロン疾患とも呼ばれる筋委縮性側索硬化症（ＡＬＳ）は、骨格筋収縮の開始に必要とされる中枢神経系の構成要素である運動ニューロンを攻撃する慢性、進行性および治癒不能のＣＮＳ障害である。ＡＬＳでは、運動ニューロンは劣化し、最終的に死滅し、個人の脳は、完全な機能および覚醒（ａｌｅｒｔ）を正常に保つが、筋肉収縮の開始は、脊髄レベルで遮断されている。ＡＬＳを発症する個体は典型的に、４０～７０歳の間であり、変性する最初の運動ニューロンは、腕部または脚部を神経支配する運動ニューロンである。ＡＬＳ患者は、歩行が困難な場合があり、物を落とし、倒れ、呂律が回らなくなり、制御不能に笑ったり泣いたりする場合がある。疾患

が進行するにつれて、四肢における筋肉は、不使用のため委縮し始める。この筋力低下は消耗性となり、患者は最終的に、車椅子を必要とし、寝たきりになる。大半のＡＬＳ患者は、疾患発病から３～５年で、呼吸不全、または肺炎のような人工呼吸器支援による合併症で死ぬ。

【０４１４】

ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体による筋量増加の促進は、筋消耗疾患患者に利益をもたらすこともできる。Ｇｏｎｚａｌｅｚ－Ｃａｄａｖｉｄら（上記参照）は、ＧＤＦ８発現が、ヒトにおける除脂肪体重と逆相関すること、また、ＧＤＦ８遺伝子の発現増加が、ＡＩＤＳ消耗症候群の男性における体重減少に関連することを報告した。ＡＩＤＳ患者におけるＧＤＦ８の機能を阻害することにより、ＡＩＤＳの少なくともある特定の症状を、完全消失させないにせよ、緩和することができ、こうして、ＡＩＤＳ患者における生活の質を著明に改善することができる。

【０４１５】

ＧＤＦ８機能の損失は、栄養摂取の縮小によらない脂肪損失にも関連するため（Ｚｉｍｍｅｒｓら、上記参照；ＭｃＰｈｅｒｒｏｎおよびＬｅｅ、上記参照）、対象ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、肥満および２型糖尿病の発症を遅くするまたは予防するための治療剤としてさらに使用することができる。

【０４１６】

がん食欲不振－悪液質症候群は、がんの最も衰弱性かつ生命にかかわる側面にある。この症候群は、死亡時にがん患者のおよそ８０％に存在する、多くの種類のがんに共通の特色であり、不十分な生活の質および化学療法に対する不十分な応答のみならず、匹敵する腫瘍を有するが体重減少していない患者よりも短い生存時間の原因にもなる。発病前体重の５パーセントを超える不随意性の体重減少が、６ヶ月間の期間内に起こる場合、悪液質が典型的にがん患者において疑われる。食欲不振、脂肪および筋肉組織の消耗ならびに心理的窮迫に伴い、悪液質が、がんおよび宿主の間の複雑な相互作用から生じる。がん悪液質は、サイトカイン産生、脂質動員およびタンパク質分解誘導因子の放出、ならびに中間代謝の変更に影響を与える。食欲不振が一般的であるが、食物摂取減少単独では、がん患者に観察される体組成の変化を説明することができず、栄養摂取の増加は、消耗性症候群を反転することができない。現在、悪液質過程（ｃａｃｈｅｘｉｃ　ｐｒｏｃｅｓｓ）を制御または反転するための処置は存在しない。成体マウスにおけるＧＤＦ８の全身性過剰発現は、ヒト悪液質症候群に観察されるものと類似の著明な筋肉および脂肪損失を誘導することが判明したため（Ｚｉｍｍｅｒｓら、上記参照）、対象のＴＧＦβスーパーファミリーヘテロダイマー複合体医薬組成物は、筋肉成長が望まれる悪液質症候群の症状の予防、処置または軽減に有益に使用することができる。上述の通り筋肉損失の予防、処置または軽減に有用なヘテロマーの複合体の例は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃである。

【０４１７】

ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせは、骨および／または軟骨形成を誘導する、骨損失を予防する、骨石灰化を増加させる、骨の脱灰を予防する、および／または骨密度を増加させる方法において使用することができる。ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、骨粗鬆症の発症に対する保護対策として、無症状性低骨密度と診断された患者において有用となり得る。

【０４１８】

一部の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせは、ヒトおよび他の動物における骨折および軟骨欠損の治癒における医学的有用性を見出すことができる。対象方法および組成物は、閉鎖骨折および開放骨折の低減と共に、人工関節の固定改善における予防的用途を有することもできる。骨原性薬剤によって誘導されるｄｅ　ｎｏｖｏ骨形成は、先天性である、外傷誘導性であるまたは腫瘍学的切除に起因する頭蓋顔面欠損の修復に有用であり、美容形成外科においても有用である。さらに、本発明の方法

および組成物は、歯周病の処置および他の歯修復プロセスにおいて使用することができる。ある特定の場合において、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせは、骨形成細胞を誘引するため、骨形成細胞の成長を刺激するため、または骨形成細胞前駆体の分化を誘導するための環境を提供することができる。本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、骨粗鬆症の処置において有用となり得る。さらに、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、軟骨欠損の修復および変形性関節症の予防／反転において使用することができる。上述の通り、骨形成の誘導、骨損失の予防、骨石灰化の増加、骨の脱灰の予防、および／または骨密度の増加に有用なヘテロマーの複合体の例は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－ＦｃおよびＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃである。

【０４１９】

Ｒｏｓｅｎら（編）Ｐｒｉｍｅｒ ｏｎ ｔｈｅ Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ Ｂｏｎｅ Ｄｉｓｅａｓｅｓ ａｎｄ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ｏｆ Ｍｉｎｅｒａｌ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ、第７版、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｆｏｒ Ｂｏｎｅ ａｎｄ Ｍｉｎｅｒａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ Ｄ．Ｃ．（参照により本明細書に組み込む）は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせによる処置に供することができる骨障害に関する広範な記述を提供する。部分的なリストは、本明細書に提供されている。本発明の方法および組成物は、骨粗鬆症（続発性骨粗鬆症を含む）、副甲状腺機能亢進、慢性腎臓疾患ミネラル骨障害（ｃｈｒｏｎｉｃ ｋｉｄｎｅｙ ｄｉｓｅａｓｅ ｍｉｎｅｒａｌ ｂｏｎｅ ｄｉｓｏｒｄｅｒ）、性ホルモン欠乏もしくは消失（例えば、アンドロゲンおよび／またはエストロゲン）、グルココルチコイド処置、関節リウマチ、重篤な熱傷、副甲状腺機能亢進、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、骨軟化症（腫瘍誘導性骨軟化症を含む）、高リン酸血症、ビタミンＤ欠乏、副甲状腺機能亢進（家族性副甲状腺機能亢進を含む）および偽性上皮小体機能低下症、骨への腫瘍転移、腫瘍もしくは化学療法の結果としての骨損失、骨および骨髄の腫瘍（例えば、多発性骨髄腫）、虚血性骨障害、歯周病および口腔骨損失、クッシング病、パジェット病、甲状腺中毒症、慢性下痢状態もしくは吸収不良、尿細管性アシドーシス、または神経性食欲不振症など、骨損失を特徴とするか、またはこれを引き起こす状態に適用することができる。本発明の方法および組成物は、偽関節骨折、他の点で治癒を遅くする骨折、胎児および新生児骨異形成（例えば、低カルシウム血症、高カルシウム血症、カルシウム受容体欠損およびビタミンＤ欠乏）、骨壊死（顎骨壊死を含む）ならびに骨形成不全症を含む、骨形成または治癒の不全を特徴とする状態に適用することもできる。その上、同化効果は、このようなアンタゴニストに、骨損傷または侵食に関連する骨痛を縮小させるであろう。吸収抑制効果の結果として、このようなアンタゴニストは、造骨性腫瘍転移（例えば、原発性前立腺または乳がんに関連）、骨原性骨肉腫、大理石骨病、進行性骨幹異形成、骨内膜性骨増殖症（ｅｎｄｏｓｔｅａｌ ｈｙｐｅｒｏｓｔｏｓｉｓ）、骨斑紋症およびメロレオストーシスなど、異常骨形成の障害の処置に有用となり得る。処置することができる他の障害は、線維性異形成および軟骨異形成を含む。

【０４２０】

別の特異的な実施形態では、本開示は、骨折、ならびに軟骨および／または骨欠損、または歯周病に関係する他の状態を修復するための治療方法および組成物を提供する。本発明は、創傷治癒および組織修復のための治療方法および組成物をさらに提供する。創傷の種類として、熱傷、切開および潰瘍が挙げられるがこれらに限定されない。例えば、ＰＣＴ公開番号ＷＯ８４／０１１０６を参照されたい。このような組成物は、薬学的に許容されるビヒクル、キャリアまたはマトリクスとの混合物における、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体のうち少なくとも１つの治療有効量を含む。

【０４２１】

一部の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体

またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせは、骨粗鬆症、副甲状腺機能亢進、クッシング病、甲状腺中毒症、慢性下痢状態もしくは吸収不良、尿細管性アシドーシス、または神経性食欲不振症など、骨損失を引き起こす状態に適用することができる。低体重であり、セデンタリー・ライフスタイルを送る女性であることは、骨粗鬆症のリスク因子である（骨折リスクを生じる、骨塩密度（ｂｏｎｅ　ｍｉｎｅｒａｌ　ｄｅｎｓｉｔｙ）の損失）ことが一般的に認められる。しかし、骨粗鬆症は、ある特定の薬物療法の長期使用に起因する場合もある。薬物または別の医学的状態に起因する骨粗鬆症は、続発性骨粗鬆症として公知である。クッシング病において、身体によって産生される過剰量のコルチゾールは、骨粗鬆症および骨折をもたらす。続発性骨粗鬆症に関連する最も一般的な薬物療法は、副腎によって天然に産生されるホルモンである、コルチゾールのように作用する薬物の１クラスである、副腎皮質ステロイドである。適切なレベルの甲状腺ホルモンが、骨格の発達に必要とされるが、過剰な甲状腺ホルモンは、時間をわたり骨量を減少し得る。アルミニウムを含有する制酸薬は、腎臓に問題を有するヒト、特に、透析を受けているヒトが高用量で服用する場合、骨損失をもたらし得る。続発性骨粗鬆症を引き起こし得る他の薬物療法は、発作予防に使用されるフェニトイン（Ｄｉｌａｎｔｉｎ）およびバルビツレート；関節炎、がんおよび免疫障害のいくつかの形態のための薬物であるメトトレキセート（Ｒｈｅｕｍａｔｒｅｘ、Ｉｍｍｕｎｅｘ、ＦｏｌｅｘＰＦＳ）；いくつかの自己免疫性疾患の処置および器官移植患者における免疫系の抑制に使用される薬物であるシクロスポリン（Ｓａｎｄｉｍｍｕｎｅ、Ｎｅｏｒａｌ）；前立腺がんおよび子宮内膜症の処置に使用される黄体化ホルモン放出ホルモンアゴニスト（Ｌｕｐｒｏｎ、Ｚｏｌａｄｅｘ）；抗凝固薬物療法であるヘパリン（Ｃａｌｃｉｐａｒｉｎｅ、Ｌｉｑｕａｅｍｉｎ）；ならびに高コレステロールの処置に使用されるコレスチラミン（Ｑｕｅｓｔｒａｎ）およびコレスチポール（Ｃｏｌｅｓｔｉｄ）を含む。がん療法に起因する骨損失は、広く認識されており、がん療法誘導性骨損失（ＣＴＩＢＬ）と名付けられる。骨転移は、骨の中に空洞を作製し得るが、これは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体による処置によって補正され得る。骨損失は、歯肉陥凹に位置する細菌がトキシンおよび有害酵素を産生する慢性感染症である、歯肉疾患に起因する場合もある。

【０４２２】

さらなる実施形態では、本開示は、異常なまたは望まれない骨成長に関連する疾患または障害を処置するための方法および治療剤を提供する。例えば、先天性障害の進行性骨化性線維形成異常（ＦＯＰ）の患者は、自発的なまたは組織外傷に応答した、軟部組織における進行性異所性の骨成長を患い、生活の質に大きな影響がある。その上、異常骨成長は、人工股関節置換手術後に起こる場合があり、これにより、外科的転帰が台無しになる。これは、病的骨成長のより一般的な例であり、対象方法および組成物が治療上有用になり得る状況である。同じ方法および組成物が、他の形態の異常骨成長（例えば、外傷、熱傷または脊髄傷害後の骨の病的成長）の処置、および転移性前立腺がんまたは骨肉腫に関連して見られる異常骨成長に関連する望ましくない状態の処置または予防に有用となり得る。

【０４２３】

ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせを使用して、がん患者における骨形成を促進することができる。ある特定の腫瘍（例えば、前立腺、乳房、多発性骨髄腫または副甲状腺機能亢進を引き起こすいずれかの腫瘍）を有する患者は、腫瘍誘導性骨損失、骨転移および治療剤による骨損失の高いリスクがある。このような患者は、骨損失または骨転移の証拠がなくても、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体または複合体の組み合わせにより処置することができる。患者は、骨損失または骨転移の証拠に関してモニターすることもでき、指標がリスク増加を示唆する場合、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体で処置することができる。一般に、ＤＥＸＡスキャンが用いられて、骨密度の変化を評価するが、骨リモデリングの指標を使用して、骨転移の見込みを評価することができる。血清マーカーをモニタ

ーすることができる。骨特異的アルカリホスファターゼ（ＢＳＡＰ）は、骨芽細胞に存在する酵素である。ＢＳＡＰの血中レベルは、骨転移および骨リモデリング増加をもたらす他の状態を有する患者において増加される。オステオカルシンおよびプロコラーゲンペプチドも、骨形成および骨転移に関連する。ＢＳＡＰの増加は、前立腺がんに起因する骨転移を有する患者と、より低い程度であるが、乳がんからの骨転移において検出された。ＢＭＰ７レベルは、骨に転移した前立腺がんにおいて高いが、膀胱、皮膚、肝臓または肺がんによる骨転移では高くない。Ｉ型カルボキシ末端テロペプチド（ＩＣＴＰ）は、骨の吸収の際に形成されるコラーゲンにおいて見出される架橋である。骨は、絶えず破壊され再形成されているため、ＩＣＴＰは、身体中の至るところで見出されるであろう。しかし、骨転移の部位では、このレベルは、正常骨の区域よりも有意に高くなるであろう。ＩＣＴＰは、前立腺、肺および乳がんによる骨転移において高レベルで見出された。別のコラーゲン架橋であるＩ型Ｎ末端テロペプチド（ＮＴｘ）は、骨ターンオーバーの際にＩＣＴＰと共に産生される。ＮＴｘの量は、肺、前立腺および乳がんを含む、多くの異なる種類のがんに起因する骨転移において増加される。また、ＮＴｘのレベルは、骨転移の進行と共に増加する。したがって、このマーカーを使用して、転移の検出および疾患程度の測定の両方を行うことができる。吸収の他のマーカーは、ピリジノリンおよびデオキシピリジノリンを含む。吸収マーカーまたは骨転移マーカーのいかなる増加も、患者におけるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせによる治療法の必要を指し示す。

【０４２４】

本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせは、他の骨活性医薬剤と共同に投与することができる。共同投与（ｃｏｎｊｏｉｎｔ　ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）は、単一の共製剤（ｃｏ－ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）の投与によって、同時投与によって、または別々の時点における投与によって達成することができる。ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、他の骨活性剤と共に投与される場合に、特に有利になり得る。患者は、共同で、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を与え、カルシウムサプリメント、ビタミンＤ、適切な運動および／または場合により他の薬物療法を服用することの恩恵を被ることができる。他の薬物療法の例として、ビスホスホネート（アレンドロネート、イバンドロネートおよびリセドロネート）、カルシトニン、エストロゲン、副甲状腺ホルモンおよびラロキシフェンが挙げられる。ビスホスホネート（アレンドロネート、イバンドロネートおよびリセドロネート）、カルシトニン、エストロゲンおよびラロキシフェンは、骨リモデリングサイクルに影響を与え、吸収抑制薬物療法として分類される。骨リモデリングは、２つの別個のステージからなる：骨吸収および骨形成。吸収抑制薬物療法は、骨リモデリングサイクルの骨吸収部分を遅くするまたは停止するが、サイクルの骨形成部分を遅くしない。結果として、骨吸収よりも速い速度で新たな形成が続き、骨密度が時間をわたり増加することができる。副甲状腺ホルモンの一形態であるテリパラチドは、骨リモデリングサイクルにおける骨形成の速度を増加させる。アレンドロネートは、閉経後骨粗鬆症の予防（１日当たり５ｍｇまたは３５ｍｇを１週間に１回）および処置（１日当たり１０ｍｇまたは７０ｍｇを１週間に１回）の両方のために承認されている。アレンドロネートは、骨損失を低減させ、骨密度を増加させ、脊椎、手首および股関節骨折のリスクを低減する。アレンドロネートは、また、これらの薬物療法（すなわち、プレドニゾンおよびコルチゾン）の長期使用の結果としての男性および女性におけるグルココルチコイド誘導性骨粗鬆症の処置、ならびに男性における骨粗鬆症の処置に承認されている。アレンドロネートおよびビタミンＤは、閉経後の女性における骨粗鬆症の処置（７０ｍｇを１週間に１回およびビタミンＤ）、および骨粗鬆症男性における骨量を改善するための処置に承認されている。イバンドロネートは、閉経後骨粗鬆症の予防および処置に承認されている。月に１回の丸剤（１５０ｍｇ）として服用する場合、イバンドロネートは、毎月同日に服用するべきである。イバンドロネートは、骨損失を低減し、骨密度を増加させ、脊椎骨折のリスクを低減する。リセドロネートは、閉経後骨

粗鬆症の予防および処置に承認されている。毎日（５ｍｇ用量）または毎週（３５ｍｇ用量または３５ｍｇ用量とカルシウム）服用する場合、リセドロネートは、骨損失を遅くし、骨密度を増加させ、脊椎および非脊椎骨折のリスクを低減する。リセドロネートは、また、これらの薬物療法（すなわち、プレドニゾンまたはコルチゾン）の長期使用に起因するグルココルチコイド誘導性骨粗鬆症を予防および／または処置するための、男性および女性による使用に承認されている。カルシトニンは、カルシウム調節および骨代謝に関与する天然に存在するホルモンである。閉経を過ぎて５年間を超えた女性において、カルシトニンは、骨損失を遅くし、脊椎骨密度を増加させ、また、骨折に関連する疼痛を軽減し得る。カルシトニンは、脊椎骨折のリスクを低減する。カルシトニンは、注射（５０～１００ＩＵを毎日）または鼻スプレー（２００ＩＵを毎日）として利用できる。

【０４２５】

患者は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせ、および追加的な骨活性薬物療法を共同に与えることの恩恵を被ることもできる。エストロゲン療法（ＥＴ）／ホルモン療法（ＨＴ）は、骨粗鬆症の予防に承認されている。ＥＴは、骨損失を低減し、脊椎および股関節の両方において骨密度を増加させ、閉経後の女性における股関節および脊椎骨折のリスクを低減することが示された。ＥＴは、最も一般的には、低用量のおよそ０．３ｍｇを毎日または標準用量のおよそ０．６２５ｍｇを毎日送達する丸剤または皮膚パッチの形態で投与され、７０歳より後に開始した場合であっても有効である。エストロゲンを単独で服用する場合、子宮内層のがん（子宮内膜がん）を発症する女性のリスクを増加し得る。このリスクを排除するために、医療提供者は、インタクトな子宮を有する女性のために、ホルモンのプロゲスチンをエストロゲンと組み合わせて処方する（ホルモン補充療法またはＨＴ）。ＥＴ／ＨＴは、閉経症状を軽減し、骨の健康に有益な効果を有することが示された。副作用は、膣出血、乳房圧痛、気分障害および胆嚢疾患を含む場合がある。ラロキシフェン１日６０ｍｇは、閉経後骨粗鬆症の予防および処置に承認されている。これは、その潜在的な不利益を伴わずにエストロゲンの有益な効果をもたらすように開発された、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）と呼ばれる薬物クラスに由来する。ラロキシフェンは、骨量を増加させ、脊椎骨折のリスクを低減する。ラロキシフェンが、股関節および他の非脊椎骨折のリスクを低減し得ることを実証するためのデータは、未だ利用することができない。副甲状腺ホルモンの一形態であるテリパラチドは、閉経後の女性および骨折リスクが高い男性における骨粗鬆症の処置に承認されている。この薬物療法は、新たな骨形成を刺激し、骨塩密度を有意に増加させる。閉経後の女性において、脊椎、股関節、足、肋骨および手首における骨折低減が注目された。男性において、脊椎における骨折低減が注目されたが、他の部位における骨折低減を評価するには不十分なデータしかなかった。テリパラチドは、最大２４ヶ月間における毎日の注射として自己投与される。

【０４２６】

他の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせは、動物における体脂肪含量の調節、およびそれに関係する状態、特に、それに関係する健康を損なう状態の処置または予防に使用することができる。本発明に従うと、体重を調節（制御）するということは、体重の低減もしくは増加、体重増加速度の低減もしくは増加、または体重減少速度の増加もしくは低減を指すことができ、体重を積極的に維持すること、または体重を有意に変化させないこと（例えば、そうしなければ体重を増加または減少し得る外部または内部の影響に対し）も含む。本開示の一実施形態は、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせを、それを必要とする動物（例えば、ヒト）に投与することによる体重の調節に関する。

【０４２７】

一部の実施形態では、本開示のＴＧＦβスーパーファミリーヘテロダイマー複合体または

ＴＧＦβスーパーファミリーヘテロダイマー複合体の組み合わせは、動物における体重の低減および／または体重増加の低減に、より具体的には、肥満のリスクがあるまたはこれを患う患者における肥満の処置または好転に使用することができる。別の特異的な実施形態では、本発明は、体重を増加または保持することができない動物（例えば、消耗性症候群の動物）を処置するための方法および化合物を対象にする。このような方法は、体重および／または質量の増加に、または体重および／または質量減少の低減に、または望ましくなく低い（例えば、不健康な）体重および／または質量に関連するもしくはこれに起因する状態の改善に有効である。加えて、高コレステロールの障害（例えば、高コレステロール血症または脂質異常症（ｄｉｓｌｉｐｉｄｅｍｉａ））は、本開示のＴＧＦβスーパーファミリーヘテロダイマー複合体またはＴＧＦβスーパーファミリーヘテロダイマー複合体の組み合わせにより処置することができる。

【０４２８】

ある特定の態様では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせを使用して、それを必要とする被験体における赤血球レベルを増加させ、貧血を処置もしくは予防し、および／または無効な赤血球生成を処置もしくは予防することができる。ある特定の態様では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせは、赤血球レベルを増加させるための従来の治療アプローチ、特に、多因子起源の貧血の処置に使用されるアプローチと組み合わせて使用することができる。赤血球レベルを増加させるための従来の治療アプローチは、例えば、赤血球輸血、１つまたは複数のＥＰＯ受容体アクチベーターの投与、造血幹細胞移植、免疫抑制性生物製剤および薬物（例えば、副腎皮質ステロイド）を含む。ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせを使用して、それを必要とする被験体における無効な赤血球生成および／または無効な赤血球生成に関連する障害を処置または予防することができる。ある特定の態様では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせは、貧血または無効な赤血球生成障害を処置または予防するための従来の治療アプローチ、特に、多因子起源の貧血の処置に使用されるアプローチと組み合わせて使用することができる。

【０４２９】

一般に、本開示に記載されている疾患または状態の処置または予防は、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせを「有効量」で投与することにより達成される。薬剤の有効量は、必要な投薬量および期間で、所望の治療または予防的結果の達成に有効な量を指す。本開示の薬剤の「治療有効量」は、個体の疾患状態、年齢、性別および体重、ならびに個体において所望の応答を誘発する薬剤の能力などの因子に応じて変動し得る。「予防有効量」は、必要な投薬量および期間で、所望の予防的結果の達成に有効な量を指す。

【０４３０】

ある特定の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせを使用して、健康な個体および選択された患者集団における赤血球、ヘモグロビンまたは網状赤血球レベルを増加させることができる。適切な患者集団の例として、貧血患者など、望ましくなく低い赤血球またはヘモグロビンレベルを有する患者集団、および大手術または相当な失血をもたらし得る他の手技を受けようとしている患者など、望ましくなく低い赤血球またはヘモグロビンレベルを発症するリスクがある患者集団が挙げられる。一実施形態では、適切な赤血球レベルを有する患者は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の組み合わせにより処置されて、赤血球レベルを増

加させ、次いで血液が採取され、輸血で後に使用するために貯蔵される。

【０４３１】

ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、本開示の１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を使用して、貧血患者における赤血球レベル、ヘモグロビンレベルおよび／またはヘマトクリットレベルを増加させることができる。ヒトにおけるヘモグロビンおよび／またはヘマトクリットレベルを観察する場合、適切な年齢および性別カテゴリーにとって正常に満たないレベルは、貧血を指し示すことができるが、個体の変動が考慮に入れられる。例えば、１０～１２．５ｇ／ｄｌ、典型的には約１１．０ｇ／ｄｌのヘモグロビンレベルは、健康な成人における正常範囲内であると考慮されるが、治療法の観点から、より低い標的レベルが、より少ない心血管副作用を引き起こし得る［例えば、Ｊａｃｏｂｓら（２０００年）Ｎｅｐｈｒｏｌ Ｄｉａｌ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ １５巻、１５～１９頁を参照されたい］。代替的に、ヘマトクリットレベル（細胞によって占有される血液試料の容量のパーセンテージ）は、貧血の尺度として使用することができる。健康な個体のヘマトクリットレベルは、成人男性で約４１～５１％、成人女性で３５～４５％に及ぶ。ある特定の実施形態では、患者は、赤血球、ヘモグロビンおよび／またはヘマトクリットの標的レベルへと患者を回復することを意図する投薬レジメンにより処置することができる。ヘモグロビンおよびヘマトクリットレベルは、個人間で変動するため、最適には、標的ヘモグロビンおよび／またはヘマトクリットレベルは、患者毎に個別化することができる。

【０４３２】

貧血は、組織傷害、感染および／または慢性疾患、特にがんを有する患者において頻繁に観察される。一部の被験体において、貧血は、低いエリスロポエチンレベルおよび／または骨髄におけるエリスロポエチンに対する不適切な応答によって識別される［例えば、Ａｄａｍｓｏｎ（２００８年）Ｈａｒｒｉｓｏｎ’ｓ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、第１７版；ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、６２８～６３４頁を参照されたい］。貧血の潜在的な原因は、例えば、失血、栄養学的欠乏（例えば、タンパク質の食事性摂取低減）、薬物療法反応、骨髄に関連する種々の問題、および多くの疾患を含む。より具体的には、貧血は、例えば、骨髄移植；固形腫瘍（例えば、乳がん、肺がんおよび結腸がん）；リンパ系の腫瘍（例えば、慢性リンパ球白血病、非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫）；造血系の腫瘍（例えば、白血病、骨髄異形成症候群および多発性骨髄腫）；放射線療法；化学療法（例えば、白金含有レジメン）；関節リウマチ、他の炎症性関節炎（ａｒｔｈｒｉｔｉｄｅｓ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、急性または慢性皮膚疾患（例えば、乾癬）、炎症性腸疾患（例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎）が挙げられるがこれらに限定されない、炎症性および自己免疫性疾患；特発性または先天性状態を含む、急性または慢性腎疾患または不全；急性または慢性肝臓疾患；急性または慢性出血；患者の同種抗体もしくは自己抗体のためにおよび／または宗教的な理由（例えば、一部のエホバの証人）から赤血球の輸血が不可能な状況；感染（例えば、マラリアおよび骨髄炎）；例えば、鎌状赤血球症（貧血）、サラセミアを含む異常ヘモグロビン症；薬物使用または乱用（例えば、アルコール濫用）；輸血を回避する何らかの原因による貧血を有する小児患者；ならびに循環過負荷に関する懸念により輸血を受けることができない高齢患者または貧血による根底にある心肺疾患を有する患者を含む、種々の障害および状態に関連付けられた［例えば、Ａｄａｍｓｏｎ（２００８年）Ｈａｒｒｉｓｏｎ’ｓ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、第１７版；ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、６２８～６３４頁を参照されたい］。一部の実施形態では、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を使用して、本明細書で開示される障害または状態のうち１つまたは複数に関連する貧血を処置または予防することができる。

【０４３３】

多くの因子が、がん関連の貧血に寄与し得る。そのいくつかは、疾患プロセスそれ自体、ならびにインターロイキン－１、インターフェロン－ガンマおよび腫瘍壊死因子などの炎

症性サイトカインの生成に関連する［Ｂｒｏｎら（２００１年）Ｓｅｍｉｎ Ｏｎｃｏｌ ２８巻（追補８号）：１～６頁］。その効果のうち、炎症は、重要な鉄調節ペプチドのヘプシジンを誘導し、これにより、マクロファージからの鉄排出を阻害し、一般に、赤血球生成のための鉄利用能を限定する［例えば、Ｇａｎｚ（２００７年）Ｊ Ａｍ Ｓｏｃ Ｎｅｐｈｒｏｌ １８巻：３９４～４００頁を参照されたい］。種々の経路による失血も、がん関連の貧血に寄与し得る。がん進行による貧血の有病率は、がん型により変動し、前立腺がんにおける５％から多発性骨髄腫における最大９０％に及ぶ。がん関連の貧血は、疲労および生活の質低減、処置有効性低減、ならびに死亡率増加を含む、患者にとって深刻な結果を有する。一部の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を使用して、がん関連の貧血を処置することができる。

【０４３４】

低増殖性貧血は、骨髄の原発性機能障害または不全に起因し得る。低増殖性貧血は、慢性疾患の貧血、腎臓疾患の貧血、代謝低下状態に関連する貧血、およびがんに関連する貧血を含む。これらの種類のそれぞれにおいて、内在性エリスロポエチンレベルは、観察される貧血の程度に対して不適切に低い。他の低増殖性貧血は、初期鉄欠乏性貧血、および骨髄への損傷に起因する貧血を含む。これらの種類において、内在性エリスロポエチンレベルは、観察される貧血の程度に対して適切に上昇される。顕著な例は、がんおよび／または化学療法薬またはがん放射線療法に起因する骨髄抑制となるであろう。臨床治験の幅広い審査は、化学療法後の患者の１００％において軽度貧血が起こり得るが、このような患者の最大８０％においてより重篤な貧血が起こり得ることを見出した［例えば、Ｇｒｏｏｐｍａｎら（１９９９年）Ｊ Ｎａｔｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ ９１巻：１６１６～１６３４頁を参照されたい］。骨髄抑制薬は、例えば：１）ナイトロジェンマスタード（例えば、メルファラン）およびニトロソウレア（例えば、ストレプトゾシン）など、アルキル化剤；２）葉酸アンタゴニスト（例えば、メトトレキセート）、プリンアナログ（例えば、チオグアニン）およびピリミジンアナログ（例えば、ゲムシタビン）など、代謝拮抗薬；３）アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン）など、細胞傷害性抗生物質；４）キナーゼ阻害剤（例えば、ゲフィチニブ）；５）タキサン（例えば、パクリタキセル）およびビンカアルカロイド（例えば、ビノレルビン）など、有糸分裂阻害剤；６）モノクローナル抗体（例えば、リツキシマブ）；ならびに７）トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポテカンおよびエトポシド）を含む。加えて、低代謝速度をもたらす状態は、軽度から中等度の低増殖性貧血を産生し得る。このような状態の中でもとりわけ、内分泌欠乏状態が挙げられる。例えば、貧血は、アジソン病、甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進、または去勢したもしくはエストロゲンで処置した男性において起こり得る。一部の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を使用して、過剰増殖貧血を処置することができる。

【０４３５】

慢性腎臓疾患は、低増殖性貧血に関連することがあり、貧血の程度は、重症度において腎機能障害のレベルと共に変動する。このような貧血は主に、エリスロポエチンの不適切な産生および赤血球生存の低減によるものである。慢性腎臓疾患は通常、末期（ステージ５）疾患へと数年間または数十年間の期間にわたって徐々に進行し、この末期時点において、透析または腎臓移植が患者生存に必要とされる。貧血は多くの場合、このプロセスにおける初期に発症し、疾患が進行するにつれて悪化する。腎臓疾患の貧血の臨床的結果は、十分に記録されており、左心室肥大、認知機能不良、生活の質低減、および免疫機能変更の発症を含む［例えば、Ｌｅｖｉｎら（１９９９年）Ａｍ Ｊ Ｋｉｄｎｅｙ Ｄｉｓ ２７巻：３４７～３５４頁；Ｎｉｓｓｅｎｓｏｎ（１９９２年）Ａｍ Ｊ Ｋｉｄｎｅｙ Ｄｉｓ ２０巻（追補１号）：２１～２４頁；Ｒｅｖｉｃｋｉら（１９９５年）Ａｍ Ｊ Ｋｉｄｎｅｙ Ｄｉｓ ２５巻：５４８～５５４頁；Ｇａｆｔｅｒら（１９９４年）Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ ４５巻：２２４～２３１頁を参照されたい］。一部の実施形態では、ＥＰＯ

受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を使用して、急性または慢性腎疾患または不全に関連する貧血を処置することができる。

【０４３６】

外傷または分娩後出血など、十分な容量の急性失血に起因する貧血は、急性出血後貧血として公知である。他の血液成分と共にＲＢＣの比例した枯渇が存在するため、急性失血は最初に、貧血を伴わない血液量減少を引き起こす。しかし、血液量減少は、血管外から血管区画へと流体をシフトする生理学的機構を迅速に誘発し、これは、血液希釈および貧血をもたらすであろう。慢性の場合、失血は、身体の鉄貯蔵を徐々に枯渇させ、最終的に鉄欠乏をもたらす。一部の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を使用して、急性失血に起因する貧血を処置することができる。

【０４３７】

鉄欠乏性貧血は、中間ステージとして負の鉄バランスおよび鉄欠乏性赤血球生成を含む増加する鉄欠乏の段階的進行における最終ステージである。鉄欠乏は、妊娠、不適切な食事、腸管吸収不良、急性または慢性炎症、および急性または慢性失血などの状態において例証される通り、鉄需要の増加、鉄摂取の減少または鉄損失の増加に起因し得る。この種類の軽度から中等度の貧血により、骨髄は低増殖性のままとなり、ＲＢＣ形態は大部分が正常である；しかし、軽度貧血であっても、一部の小球性低色素性ＲＢＣをもたらすことができ、重篤な鉄欠乏性貧血への移行は、骨髄の過剰増殖ならびにますます蔓延した小球性および低色素性ＲＢＣを伴う［例えば、Ａｄａｍｓｏｎ（２００８年）Ｈａｒｒｉｓｏｎ’ｓ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、第１７版；ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、６２８～６３４頁を参照されたい］。鉄欠乏性貧血に適切な治療法は、その原因および重症度に依存し、主要な従来の選択肢として、経口鉄調製物、非経口的鉄製剤およびＲＢＣ輸血がある。一部の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を使用して、慢性鉄欠乏を処置することができる。

【０４３８】

骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）は、骨髄系血液細胞の無効な産生および急性骨髄性白血病への変換のリスクを特徴とする、血液学的状態の多様なまとまりである。ＭＤＳ患者において、血液幹細胞は、健康な赤血球、白血球または血小板へと成熟しない。ＭＤＳ障害は、例えば、不応性貧血、環状鉄芽球を伴う不応性貧血、過剰芽細胞を伴う不応性貧血、変換における過剰芽細胞を伴う不応性貧血、多系列異形成を伴う不応性血球減少、および単離された５ｑ染色体異常に関連する骨髄異形成症候群を含む。これらの障害は、造血細胞の含量および質の両方における不可逆的欠損として顕在化するため、大部分のＭＤＳ患者は、慢性貧血を患う。したがって、ＭＤＳ患者は最終的に、赤血球レベルを増加させるための輸血および／または増殖因子（例えば、エリスロポエチンまたはＧ－ＣＳＦ）による処置を必要とする。しかし、多くのＭＤＳ患者は、このような治療法の頻度による副作用を発症する。例えば、高頻度赤血球輸血を受ける患者は、余分な鉄の集積による組織および器官損傷を呈示し得る。したがって、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を使用して、ＭＤＳを有する患者を処置することができる。ある特定の実施形態では、ＭＤＳを患う患者は、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を使用して処置することができる。他の実施形態では、ＭＤＳを患う患者は、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体、ならびに例えば、サリドマイド、レナリドマイド、アザシチジン（ａｚａｃｉｔａｄｉｎｅ）、デシタビン、エリスロポエチン、デフェロキサミン、抗胸腺細胞グロブリンおよびフィルグラスチム（ｆｉｌｇｒａｓｔｒｉｍ）（Ｇ－ＣＳＦ）を含むＭＤＳを処置するための１つまたは複数の追加的な治療剤の組み合わせを使用して処置することができる。

【０４３９】

鉄動態研究［例えば、Ｒｉｃｋｅｔｔｓら（１９７８年）Ｃｌｉｎ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ ３巻：１５９～１６４頁を参照されたい］に基づいて再生不良性貧血、出血または末梢溶血から本来識別されて、無効な赤血球生成は、成熟ＲＢＣの産生が、骨髄に存在する赤血球（ｅｒｙｔｈｒｏｉｄ）前駆体（赤芽球）の数を考慮して予想されるものに満たない貧血の多様な群を説明する［Ｔａｎｎｏら（２０１０年）Ａｄｖ Ｈｅｍａｔｏｌ ２０１０巻：３５８２８３頁］。このような貧血において、組織低酸素は、成熟ＲＢＣの無効な産生のため、エリスロポエチンレベル上昇にもかかわらず持続する。エリスロポエチンレベル上昇が、赤芽球の大規模拡大を駆動し、髄外赤血球生成による脾腫（脾臓腫脹）［例えば、Ａｉｚａｗａら（２００３年）Ａｍ Ｊ Ｈｅｍａｔｏｌ ７４巻：６８～７２頁を参照されたい］、赤芽球誘導性骨病理［例えば、Ｄｉ Ｍａｔｔｅｏら（２００８年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｒｅｇｕｌ Ｈｏｍｅｏｓｔ Ａｇｅｎｔｓ ２２巻：２１１～２１６頁を参照されたい］、および治療的ＲＢＣ輸血の非存在であっても組織鉄過負荷［例えば、Ｐｉｐｐａｒｄら（１９７９年）Ｌａｎｃｅｔ ２巻：８１９～８２１頁を参照されたい］を潜在的にもたらすという、悪循環が最終的に生じる。よって、赤血球新生有効性（ｅｒｙｔｈｒｏｐｏｉｅｔｉｃ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅｎｅｓｓ）をブーストすることにより、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、上述の悪循環を打破し、これにより、根底にある貧血のみならず、エリスロポエチンレベル上昇、脾腫、骨病理および組織鉄過負荷の関連する合併症も軽減することができる。一部の実施形態では、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を使用して、貧血およびＥＰＯレベル上昇、ならびに脾腫、赤芽球誘導性骨病理、鉄過負荷およびそれらの付随する病理などの合併症を含む、無効な赤血球生成を処置または予防することができる。脾腫により、このような病理は、胸部または腹部疼痛および網内系過形成を含む。髄外造血発生は、脾臓のみならず、潜在的に他の組織においても髄外造血偽腫瘍の形態で起こり得る［例えば、Ｍｕｓａｌｌａｍら（２０１２年）Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂ Ｐｅｒｓｐｅｃｔ Ｍｅｄ ２巻：ａ０１３４８２頁を参照されたい］。赤芽球誘導性骨病理により、付随する病理は、低骨塩密度、骨粗鬆症および骨痛を含む［例えば、Ｈａｉｄａｒら（２０１１年）Ｂｏｎｅ ４８巻：４２５～４３２頁を参照されたい］。鉄過負荷により、付随する病理は、ヘプシジン抑制および食事性鉄の過吸収［例えば、Ｍｕｓａｌｌａｍら（２０１２年）Ｂｌｏｏｄ Ｒｅｖ ２６巻（追補１号）：Ｓ１６～Ｓ１９頁を参照されたい］、複数の内分泌障害および肝臓線維症／硬変［例えば、Ｇａｌａｎｅｌｌｏら（２０１０年）Ｏｒｐｈａｎｅｔ Ｊ Ｒａｒｅ Ｄｉｓ ５巻：１１頁を参照されたい］、ならびに鉄過負荷心筋症［Ｌｅｋａｗａｎｖｉｊｉｔら、２００９年、Ｃａｎ Ｊ Ｃａｒｄｉｏｌ ２５巻：２１３～２１８頁］を含む。

【０４４０】

無効な赤血球生成の最も一般的な原因は、インタクトなアルファ－およびベータ－ヘモグロビン鎖の産生の不均衡が、赤芽球成熟におけるアポトーシス増加をもたらす、遺伝性異常ヘモグロビン症であるサラセミア症候群である［例えば、Ｓｃｈｒｉｅｒ（２００２年）Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｈｅｍａｔｏｌ ９巻：１２３～１２６頁を参照されたい］。サラセミアはまとめると、世界中でとりわけ最も高頻度の遺伝的障害であり、変化する疫学的パターンは、米国および世界中の両方で高まりつつある公衆衛生問題に寄与すると予測される［Ｖｉｃｈｉｎｓｋｙ（２００５年）Ａｎｎ ＮＹ Ａｃａｄ Ｓｃｉ １０５４巻：１８～２４頁］。サラセミア症候群は、その重症度に従って命名される。よって、α－サラセミアは、α－軽症型サラセミア（α－サラセミア形質としても公知；２つの影響されるα－グロビン遺伝子）、ヘモグロビンＨ症（３つの影響されるα－グロビン遺伝子）およびα－重症型サラセミア（胎児水腫としても公知；４つの影響されるα－グロビン遺伝子）を含む。β－サラセミアは、β－軽症型サラセミア（β－サラセミア形質としても公知；１つの影響されるβ－グロビン遺伝子）、β－中間型サラセミア（２つの影響されるβ－グロビン遺伝子）、ヘモグロビンＥサラセミア（２つの影響されるβ－グロビン遺伝子）およびβ－重症型サラセミア（クーリー貧血としても公知；β－グロビンタンパク質の完全な非存在をもたらす２つの影響されるβ－グロビン遺伝子）を含む。β－サラセミ

アは、複数の器官に影響を与え、相当な罹患率および死亡率に関連し、現在、生涯にわたるケアを必要とする。鉄キレート化と組み合わせた定期的な輸血の使用により、β－サラセミア患者における平均余命は、近年増加したが、輸血および鉄の過剰な胃腸吸収の両方に起因する鉄過負荷は、心臓疾患、血栓症、性腺機能低下症、甲状腺機能低下症、糖尿病、骨粗鬆症および骨減少症など、重大な合併症を引き起こす場合がある［例えば、Ｒｕｎｄら（２００５年）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３５３巻：１１３５～１１４６頁を参照されたい］。ある特定の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を使用して、サラセミア症候群を処置または予防することができる。

【０４４１】

一部の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、サラセミア症候群に加えて無効な赤血球生成の障害の処置に使用することができる。このような障害は、鉄芽球性貧血（ｓｉｄｅｒｂｌａｓｔｉｃ ａｎｅｍｉａ）（遺伝性または後天性）；赤血球異形成貧血（ＩおよびＩＩ型）；鎌状赤血球貧血；遺伝性球状赤血球症；ピルビン酸キナーゼ欠乏；葉酸欠乏（先天性疾患、摂取減少または必要量増加による）、コバラミン欠乏（先天性疾患、悪性貧血、吸収不良、膵不全症または摂取減少による）、ある特定の薬物または未解明の原因（先天性赤血球異形成貧血、不応性巨赤芽球性貧血または赤白血病）などの状態に潜在的に起因する、巨赤芽球性貧血；例えば、骨髄線維症（骨髄化生）および骨髄癆を含む骨髄癆性貧血；先天性造血性ポルフィリン症；ならびに鉛中毒を含む。

【０４４２】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、無効な赤血球生成のための支持療法と組み合わせて使用することができる。このような治療法は、貧血を処置するための赤血球または全血のいずれかによる輸血を含む。慢性または遺伝性貧血において、鉄恒常性のための正常な機構は、反復的な輸血によって圧倒され、最終的に、心臓、肝臓および内分泌腺など、重要組織における毒性および潜在的に致死的な鉄蓄積をもたらす。よって、無効な赤血球生成を慢性的に患う患者のための支持療法は、尿および／または糞便における鉄排泄を促進し、これにより、組織鉄過負荷を予防または反転するための、１つまたは複数の鉄キレート化分子による処置も含む［例えば、Ｈｅｒｓｈｋｏ（２００６年）Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａ ９１巻：１３０７～１３１２頁；Ｃａｏら（２０１１年）Ｐｅｄｉａｔｒ Ｒｅｐ ３巻（２号）：ｅ１７頁を参照されたい］。有効な鉄キレート化剤は、ヒドロキシルラジカルおよび酸化産物の触媒性の産生により大部分の鉄毒性を説明する可能性がある、非トランスフェリン結合鉄の酸化型である第二鉄を選択的に結合および中和することができる筈である［例えば、Ｅｓｐｏｓｉｔｏら（２００３年）Ｂｌｏｏｄ １０２巻：２６７０～２６７７頁を参照されたい］。これらの薬剤は、構造的に多様であるが、全て、１：１（六座薬剤（ｈｅｘａｄｅｎｔａｔｅ ａｇｅｎｔ））、２：１（三座（ｔｒｉｄｅｎｔａｔｅ））または３：１（二座（ｂｉｄｅｎｔａｔｅ））の化学量論で個々の鉄原子を有する中和性八面体配位錯体を形成することができる酸素または窒素ドナー原子を保有する［Ｋａｌｉｎｏｗｓｋｉら（２００５年）Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｒｅｖ ５７巻：５４７～５８３頁］。一般に、有効な鉄キレート化剤は、また、相対的に低分子量（例えば、７００ダルトン未満）であり、罹患組織にアクセスできるよう、水および脂質の両方に溶解性を有する。鉄キレート化分子の具体例として、毎日の非経口的投与を必要とする細菌起源の六座薬剤であるデフェロキサミン、ならびに経口活性の合成薬剤デフェリプロン（二座）およびデフェラシロクス（三座）が挙げられる。２種の鉄キレート化剤の同日投与からなる併用療法は、キレート化単独療法に無応答性の患者と共に、デフェロキサミン（ｄｅｒｅｒｏｘａｍｉｎｅ）単独による不十分な患者服薬遵守の問題の克服における見込みを示す［Ｃａｏら（２０１１年）Ｐｅｄｉａｔｒ Ｒｅｐ ３巻（２号）：ｅ１７頁；Ｇａｌａｎｅｌｌｏら（２０１０年）Ａｎｎ ＮＹ Ａｃａｄ Ｓｃｉ １２０２巻：７９～８６頁］。

【０４４３】
本明細書で使用される「と組み合わせて」または「共同投与」は、身体において第２の治療法が依然として有効となるような、任意の形態の投与を指す（例えば、２種の化合物は、患者において同時に有効であり、これは、この２種の化合物の相乗効果を含み得る）。有効性は、血液、血清または血漿における薬剤の測定可能な濃度に相関しなくてもよい。例えば、異なる治療化合物は、同じ製剤または別々の製剤中のいずれかで、随伴的または逐次的のいずれかで、異なるスケジュールで投与することができる。よって、このような処置を受ける個体は、異なる治療法の組み合わせた効果の恩恵を被ることができる。１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、１つまたは複数の他の追加的な薬剤または支持療法と同時発生的に、その前に、またはその後に投与することができる。一般に、各治療剤は、この特定の薬剤のために決定された用量および／または時間スケジュールで投与されるであろう。レジメンにおいて用いるための特定の組み合わせは、治療法および／または達成されるべき所望の治療効果と本開示のアンタゴニストとの適合性を考慮に入れるであろう。
【０４４４】
ある特定の実施形態では、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、無効な赤血球生成のためのヘプシジンまたはヘプシジンアゴニストと組み合わせて使用することができる。主に肝臓において産生される循環ポリペプチドであるヘプシジンは、吸収性腸細胞、肝細胞およびマクロファージに局在化する鉄排出タンパク質であるフェロポーチンの分解を誘導するその能力を理由として、鉄代謝のマスター調節因子と考慮される。大まかに言って、ヘプシジンは、細胞外鉄の利用能を低減するため、ヘプシジンアゴニストは、無効な赤血球生成の処置において有益となり得る［例えば、Ｎｅｍｅｔｈ（２０１０年）Ａｄｖ Ｈｅｍａｔｏｌ ２０１０巻：７５０６４３頁を参照されたい］。この見解は、β－サラセミアのマウスモデルにおけるヘプシジン発現増加の有益な効果によって支持される［Ｇａｒｄｅｎｇｈｉら（２０１０年）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １２０巻：４４６６～４４７７頁］。
【０４４５】
ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、普通より小さい（小球性）、特大の（大球性）、いびつな形のまたは異常な色の（低色素性）ＲＢＣによって部分的に特徴付けられる、障害性ＲＢＣ成熟の貧血の処置にも適切となるであろう。
【０４４６】
ある特定の実施形態では、本開示は、治療有効量の１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体およびＥＰＯ受容体アクチベーターを個体に投与することによって、それを必要とする個体における貧血を処置または予防する方法を提供する。ある特定の実施形態では、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、ＥＰＯ受容体アクチベーターと組み合わせて使用して、ＥＰＯの有害効果に対し感受性である患者におけるこれらのアクチベーターの要求される用量を低減することができる。これらの方法は、患者の治療的および予防的処置に使用することができる。
【０４４７】
１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、ＥＰＯ受容体アクチベーターと組み合わせて使用して、特に、ＥＰＯ受容体アクチベーターのより低い用量範囲で、赤血球の増加を達成することができる。これは、公知オフターゲット効果および高用量のＥＰＯ受容体アクチベーターに関連するリスクの低減において有益となり得る。ＥＰＯの主要有害効果は、例えば、ヘマトクリットまたはヘモグロビンレベルの過剰な増加および赤血球増加症を含む。ヘマトクリットレベル上昇は、高血圧（より具体的には、高血圧の増悪）および血管血栓症をもたらし得る。そのうちいくつかは高血圧に関係する、報告されたＥＰＯの他の有害効果は、頭痛、インフルエンザ様症候群、シャントの閉塞、血栓症による心筋梗塞および大脳痙攣、高血圧性脳症、ならびに赤血

球血液細胞無形成（ｒｅｄ ｃｅｌｌ ｂｌｏｏｄ ｃｅｌｌ ａｐｌａｓｉａ）である。例えば、Ｓｉｎｇｉｂａｒｔｉ（１９９４年）Ｊ．Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ ７２巻（追補６号）、Ｓ３６～Ｓ４３頁；Ｈｏｒｌら（２０００年）Ｎｅｐｈｒｏｌ Ｄｉａｌ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ １５巻（追補４号）５１～５６頁；Ｄｅｌａｎｔｙら（１９９７年）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ４９巻、６８６～６８９頁；およびＢｕｎｎ（２００２年）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３４６巻（７号）５２２～５２３頁）を参照されたい。

【０４４８】

もし本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体が、ＥＰＯとは異なる機構によって作用するであるのであれば、これらのアンタゴニストは、ＥＰＯに十分に応答しない患者における赤血球およびヘモグロビンレベルの増加に有用となり得る。例えば、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、正常から増加用量のＥＰＯ（＞３００ＩＵ／ｋｇ／週）の投与が、標的レベルまでヘモグロビンレベルの増加をもたらさない患者に有益となり得る。不適切なＥＰＯ応答を有する患者は、あらゆる種類の貧血において見出されるが、より多数の非応答者は、がん患者および末期腎疾患患者において特に頻繁に観察された。ＥＰＯに対する不適切な応答は、構成的（ＥＰＯによる初回処置において観察）または後天的（ＥＰＯによる反復処置において観察）のいずれかとなり得る。

【０４４９】

ある特定の実施形態では、本開示は、患者における１つまたは複数の血液学的パラメーターを測定することによって、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体により処置された患者、またはこれにより処置される候補である患者を管理するための方法を提供する。血液学的パラメーターを使用して、本開示のアンタゴニストにより処置される候補である患者に適切な投薬を評価する、処置の際の血液学的パラメーターをモニターする、１つもしくは複数の本開示のアンタゴニストによる処置の際に投薬量を調整するべきかどうかを評価する、および／または１つもしくは複数の本開示のアンタゴニストの適切な維持用量を評価することができる。血液学的パラメーターのうち１つまたは複数が、正常レベルの外側にある場合、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体による投薬は、低減、遅延または終結することができる。

【０４５０】

本明細書に提供されている方法に従って測定することができる血液学的パラメーターは、例えば、赤血球レベル、血圧、鉄貯蔵、および当技術分野で認識される方法を使用して、赤血球レベル増加と相関する体液中に見出される他の作用物質を含む。このようなパラメーターは、患者由来の血液試料を使用して決定することができる。赤血球レベル、ヘモグロビンレベルおよび／またはヘマトクリットレベルの増加は、血圧増加を引き起こすことができる。

【０４５１】

一実施形態では、１つまたは複数の血液学的パラメーターが、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体により処置される候補である患者の正常範囲の外側または正常の高い側にある場合、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の投与の開始は、血液学的パラメーターが、天然にまたは治療介入により正常または許容されるレベルに戻るまで、遅延することができる。例えば、候補患者が、高血圧性または前高血圧性である場合、患者の血圧を低減するために、患者を降圧剤により処置することができる。例えば、利尿薬、アドレナリン作動性阻害剤（アルファ遮断薬およびベータ遮断薬を含む）、血管拡張薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤またはアンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬を含む、個々の患者の状態に適切な任意の降圧剤を使用することができる。血圧は、食事および運動レジメンを使用して代替的に処置することができる。同様に、候補患者が、正常よりも低いまたは正常の低い側にある鉄貯蔵を有する場合、患者の鉄貯蔵が正常または許容されるレベルに戻るまで、患者は、食事および／または鉄サプリメン

トの適切なレジメンにより処置することができる。正常よりも高い赤血球レベルおよび／またはヘモグロビンレベルを有する患者のため、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の投与は、レベルが正常または許容されるレベルに戻るまで、遅延することができる。

【０４５２】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数の血液学的パラメーターが、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体により処置される候補である患者における正常範囲の外側または正常の高い側にある場合、投与の開始は、遅延されなくてよい。しかし、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の投薬の投薬量または頻度は、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の投与により生じる血液学的パラメーターの許容できない増加のリスクを低減するであろう量に設定することができる。代替的に、望ましくないレベルの血液学的パラメーターに取り組む治療剤と、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体とを組み合わせる治療レジメンを、患者のために開発することができる。例えば、患者が、上昇した血圧を有する場合、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体および降圧剤の投与が関与する治療レジメンを設計することができる。所望の鉄貯蔵に満たないものを有する患者のため、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体および鉄補給の治療レジメンを開発することができる。

【０４５３】

一実施形態では、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体により処置される候補である患者のために、１つまたは複数の血液学的パラメーターのベースラインパラメーター（複数可）を確立することができ、該患者のために確立される適切な投薬レジメンは、このベースライン値（複数可）に基づく。代替的に、患者の病歴に基づく確立されたベースラインパラメーターを使用して、患者に適切な投薬レジメンを通知することができる。例えば、健康な患者が、定義された正常範囲を上回る確立されたベースライン血圧読み取り値を有する場合、患者の血圧を、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体による処置に先立つ母集団にとって正常と考慮される範囲に収める必要がない場合がある。１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体による処置に先立つ１つまたは複数の血液学的パラメーターの患者ベースライン値は、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体による処置における血液学的パラメーターに対するいずれかの変化をモニターするための関連する比較値として使用することもできる。

【０４５４】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数の血液学的パラメーターは、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体により処置されている患者において測定される。血液学的パラメーターを使用して、処置中の患者をモニターし、１つもしくは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体による投薬または別の治療剤による追加的な投薬の調整または終結を可能にすることができる。例えば、本開示の１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の投与が、血圧、赤血球レベルもしくはヘモグロビンレベルの増加または鉄貯蔵の低減をもたらす場合、１つまたは複数の血液学的パラメーターにおける１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の効果を減少させるために、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の用量は、量または頻度を低減することができる。１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の投与が、患者にとって有害である１つまたは複数の血液学的パラメーターの変化をもたらす場合、血液学的パラメーター（複数可）が許容されるレベルに戻るまで一時的に、あるいは永続的に、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の投薬を終結

することができる。同様に、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の用量または投与頻度を低減した後に、１つまたは複数の血液学的パラメーターが、許容される範囲内に収まらない場合、投薬を終結することができる。１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体による投薬の低減または終結の代替として、またはそれに加えて、患者に、例えば、降圧剤または鉄サプリメントなど、血液学的パラメーター（複数可）における望ましくないレベルに取り組む追加的な治療剤を投薬することができる。例えば、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体により処置されている患者が、上昇した血圧を有する場合、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体による投薬を同じレベルで続けることができ処置レジメンに降圧剤が加えられる、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体による投薬を低減する（例えば、量および／または頻度において）ことができ処置レジメンに降圧剤が加えられる、あるいは１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体による投薬を終結することができ患者を降圧剤により処置することができる。

【０４５５】

６．医薬組成物

ある特定の態様では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体は、単独で、または医薬製剤（治療用組成物または医薬組成物とも称される）の構成要素として投与することができる。医薬製剤は、その中に含有される活性成分（例えば、本開示の薬剤）の生物学的活性が有効となることを可能にし、製剤が投与されることになる被験体にとって許容できないほどに毒性がある追加的な構成要素を含有しないような形態の調製物を指す。対象化合物は、ヒト医療または獣医科医療における使用のための、任意の好都合な方式による投与のために製剤化することができる。例えば、本開示の１つまたは複数の薬剤は、薬学的に許容されるキャリアと共に製剤化することができる。薬学的に許容されるキャリアは、被験体にとって一般に無毒性である活性成分以外の、医薬製剤中の成分を指す。薬学的に許容されるキャリアとして、緩衝液、賦形剤、安定化剤および／または保存料が挙げられるがこれらに限定されない。一般に、本開示における使用のための医薬製剤は、被験体に投与されるときに、発熱物質不含の生理的に許容される形態である。上述の通りの製剤に任意選択で含まれていてよい、本明細書で記載される薬剤以外の治療上有用な薬剤は、本開示の方法において、対象薬剤と組み合わせて投与することができる。

【０４５６】

ある特定の実施形態では、組成物は、非経口的に［例えば、静脈内（Ｉ．Ｖ．）注射、動脈内注射、骨内注射、筋肉内注射、髄腔内注射、皮下注射または皮内注射により］投与されるであろう。非経口的投与に適する医薬組成物は、１つもしくは複数の薬学的に許容される無菌等張性水性もしくは非水性溶液、分散物、懸濁物もしくはエマルジョン、または使用直前に無菌注射用溶液もしくは注射用分散物に再構成され得る無菌粉末と組み合わせて、１つまたは複数の本開示の薬剤を含み得る。注射用溶液または注射用分散物は、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、懸濁剤、増粘剤、または製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る。本開示の医薬製剤中で利用され得る、適切な水性および非水性のキャリアの例として、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、植物油（例えば、オリーブ油）、注射用有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）およびこれらの適切な混合物が挙げられる。適正な流動性は、例えば、コーティング材料（例えば、レシチン）の使用により、分散物の場合には必要とされる粒子径の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。

【０４５７】

一部の実施形態では、本開示の治療方法は、医薬組成物を、インプラントまたはデバイスから、全身投与する工程、または局所投与する工程を含む。さらに、医薬組成物は、標的

組織部位（例えば、骨髄または筋肉）への送達のための形態で、封入されているか、または注射される場合がある。ある特定の実施形態では、本開示の組成物は、本開示の薬剤のうち１つまたは複数を標的組織部位（例えば、骨髄または筋肉）に送達し得、成長中の組織のための構造を提供し得、そして最適には身体内へと吸収され得るマトリクスを含み得る。例えば、マトリクスは、１つまたは複数の本開示の薬剤のゆっくりとした放出を提供し得る。このようなマトリクスは、他の移植医療用途に現在使用される材料から形成され得る。

【０４５８】

マトリクス材料の選択は、次のうち１つまたは複数に基づくことができる：生体適合性、生分解性、機械的特性、美容上の外観および界面の特性。対象組成物の特定の用途が、適切な製剤を定義するであろう。組成物のための可能性のあるマトリクスは、生分解性でかつ既知組成の硫酸カルシウム、リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、ポリ乳酸およびポリ酸無水物であり得る。他の可能性のある材料は、生分解性でかつ生物学的に十分に規定されており、例えば、骨または皮膚コラーゲンを含む。さらに別のマトリクスは、純粋なタンパク質または細胞外マトリクスの成分から構成される。他の可能性のあるマトリクスは、非生分解性でかつ化学的に規定されたものであり、例えば、焼結ヒドロキシアパタイト、バイオガラス、アルミン酸塩または他のセラミクスを含む。マトリクスは、上述の種類の材料の任意の組み合わせで構成されていてよく、例えば、ポリ乳酸およびヒドロキシアパタイトまたはコラーゲンおよびリン酸三カルシウムを含む。バイオセラミクスは、組成（例えば、カルシウム－アルミン酸－リン酸（ｃａｌｃｉｕｍ－ａｌｕｍｉｎａｔｅ－ｐｈｏｓｐｈａｔｅ））中で変化され得、孔径、粒子径、粒子の形状および生分解性のうち１つまたは複数を変更するように加工され得る。

【０４５９】

ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、外用に投与することができる。「外用適用」または「外用に」は、例えば、皮膚、創傷部位および粘膜を含む体表面と医薬組成物との接触を意味する。外用医薬組成物は、種々の適用形態を有することができ、典型的には、組成物の外用投与により組織の付近にまたはそれと直接的接触して置かれるように適応された薬物含有層を含む。外用投与に適した医薬組成物は、液体、ゲル、クリーム、ローション、軟膏、泡、ペースト、パテ、半固体または固体として組み合わせて製剤化された、１つまたは複数の本開示のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体ポリペプチド複合体を含み得る。液体、ゲル、クリーム、ローション、軟膏、泡、ペーストまたはパテ形態の組成物は、標的組織に組成物を展着、噴霧、塗抹、軽く叩くまたは圧延する（ｒｏｌｌｉｎｇ）ことにより適用することができる。組成物は、無菌包帯剤、経皮パッチ、硬膏および絆創膏に含浸させてもよい。パテ、半固体または固体形態の組成物は、変形可能となり得る。これは、弾性であっても非弾性（例えば、可撓性または剛性）であってもよい。ある特定の態様では、組成物は、複合材の一部を形成し、繊維、微粒子または同じまたは異なる組成を有する複数の層を含み得る。

【０４６０】

液体形態の外用組成物は、薬学的に許容される溶液、エマルジョン、マイクロエマルジョンおよび懸濁物を含み得る。活性成分（複数可）に加えて、液体剤形は、例えば、水もしくは他の溶媒、可溶化剤および／または乳化剤［例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコールまたは１，３－ブチレングリコール、油（例えば、綿実油、アメリカホドイモ（ｇｒｏｕｎｄｎｕｔ）油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、およびこれらの混合物］を含む、当技術分野で一般的に使用されている不活性希釈剤を含有し得る。

【０４６１】

外用ゲル、クリーム、ローション、軟膏、半固体または固体組成物は、多糖、合成ポリマーまたはタンパク質に基づくポリマーなど、１つまたは複数の増粘剤を含み得る。本発明

の一実施形態では、本明細書におけるゲル化剤は、適切に無毒性であり、所望の粘性を付与するゲル化剤である。増粘剤は、次のもののポリマー、コポリマーおよび単量体を含み得る：ビニルピロリドン、メタクリルアミド、アクリルアミドＮ－ビニルイミダゾール、カルボキシビニル、ビニルエステル、ビニルエーテル、シリコーン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ビニルアルコール、アクリル酸ナトリウム、アクリレート、マレイン酸、ＮＮ－ジメチルアクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、アクリルアミド、アクリロイルモルホリン、プルロニック、コラーゲン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリビニレン、ポリビニルシリケート、糖（例えば、スクロース、グルコース、グルコサミン、ガラクトース、トレハロース、マンノースまたはラクトース）により置換されたポリアクリレート、アクリルアミドプロパン（ａｃｙｌａｍｉｄｏｐｒｏｐａｎｅ）スルホン酸、テトラメトキシオルトシリケート、メチルトリメトキシオルトシリケート、テトラアルコキシオルトシリケート、トリアルコキシオルトシリケート、グリコール、プロピレングリコール、グリセリン、多糖類、アルギネート、デキストラン、シクロデキストリン、セルロース、修飾セルロース、酸化セルロース、キトサン、キチン、グアー、カラゲナン、ヒアルロン酸、イヌリン、デンプン、修飾デンプン、アガロース、メチルセルロース、植物ガム、ヒアルロナン（ｈｙｌａｒｏｎａｎ）、ヒドロゲル、ゼラチン、グリコサミノグリカン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、低メトキシルペクチン（ｌｏｗ－ｍｅｔｈｏｘｙ　ｐｅｃｔｉｎ）、架橋デキストラン、デンプン－アクリロニトリルグラフトコポリマー、デンプンナトリウムポリアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシルエチルアクリレート、ポリビニレン、ポリエチルビニルエーテル、ポリメチルメタクリレート、ポリスチレン、ポリウレタン、ポリアルカノエート（ｐｏｌｙａｌｋａｎｏａｔｅ）、ポリ乳酸、ポリラクテート、ポリ（３－ヒドロキシブチレート）、スルホン化ヒドロゲル、ＡＭＰＳ（２－アクリルアミド－２－メチル－１－プロパンスルホン酸）、ＳＥＭ（スルホエチルメタクリレート）、ＳＰＭ（スルホプロピルメタクリレート）、ＳＰＡ（スルホプロピルアクリレート）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－メタクリロキシエチル－Ｎ－（３－スルホプロピル）アンモニウムベタイン、メタクリル酸（ｍｅｔｈａｃｒｙｌｌｉｃ　ａｃｉｄ）アミドプロピル－ジメチルアンモニウムスルホベタイン、ＳＰＩ（イタコン酸－ビス（１－プロピルスルホン酸（ｓｕｌｆｏｎｉｚａｃｉｄ）－３）エステル二カリウム塩）、イタコン酸、ＡＭＢＣ（３－アクリルアミド－３－メチルブタン酸）、ベータ－カルボキシエチルアクリレート（アクリル酸二量体）および無水マレイン酸－メチルビニルエーテルポリマー、これらの誘導体、これらの塩、これらの酸、ならびにこれらの組み合わせ。ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、既定量の本開示の化合物および任意選択で１つまたは複数の他の活性成分をそれぞれ含有する、例えば、カプセル、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ（スクロースおよびアカシアまたはトラガントなどの矯味矯臭基剤（ｆｌａｖｏｒｅｄ　ｂａｓｉｓ）を使用する）、散剤、顆粒剤、水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁物、水中油型もしくは油中水の液体エマルジョン、あるいはエリキシル剤もしくはシロップまたは香錠（ｐａｓｔｉｌｌｅ）（ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなどの不活性基剤を使用する）として、および／またはうがい薬の形態で経口投与することができる。本開示の化合物および任意選択で１つまたは複数の他の活性成分は、ボーラス、舐剤またはペーストとして投与することもできる。

【０４６２】

経口投与のための固体剤形（例えば、カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤および顆粒剤）において、１つまたは複数の本開示の化合物は、例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸二カルシウム、充填剤または増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸）、結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシア）、保湿剤（ｈｕｍｅｃｔａｎｔ）（例えば、グリセロール）、崩壊剤（例えば、アガー－アガー、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、シリケートおよび炭

酸ナトリウム）、溶解遅延剤（ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｒｅｔａｒｄｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）（例えば、パラフィン）、吸収加速剤（例えば、四級アンモニウム化合物）、湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール）、吸着剤（例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ）、滑沢剤（例えば、滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム）、着色剤、およびこれらの混合物を含む、１つまたは複数の薬学的に許容されるキャリアと混合され得る。カプセル、錠剤および丸剤の場合、医薬製剤（組成物）は、緩衝剤も含み得る。同様の種類の固体組成物も、例えば、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールを含む、１つまたは複数の賦形剤を使用して、軟質充填ゼラチンカプセル中および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として利用することができる。

【０４６３】

医薬組成物の経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁物、シロップおよびエリキシル剤を含み得る。活性成分（複数可）に加えて、液体剤形は、例えば、水もしくは他の溶媒、可溶化剤および／または乳化剤［例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコールまたは１，３－ブチレングリコール、油（例えば、綿実油、アメリカホドイモ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、およびこれらの混合物］を含む、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有し得る。不活性希釈剤に加えて、経口製剤は、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、芳香剤、保存剤、ならびにこれらの組み合わせを含む、アジュバントも含み得る。

【０４６４】

懸濁物は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、ソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド（ａｌｕｍｉｎｕｍ　ｍｅｔａｈｙｄｒｏｘｉｄｅ）、ベントナイト、アガー－アガー、トラガント、およびこれらの組み合わせを含む懸濁剤を含有し得る。

【０４６５】

微生物の活動および／または成長の予防は、例えば、パラベン、クロロブタノールおよびフェノールソルビン酸を含む、種々の抗細菌剤および抗真菌剤の包含によって確実にすることができる。

【０４６６】

ある特定の実施形態では、例えば、糖または塩化ナトリウムを含む等張化剤を組成物中に組み入れることも望ましいと考えられる。加えて、注射可能な医薬形態の吸収の延長も、例えば、吸収を遅延させる薬剤、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを組み入れることにより、もたらすことができる。

【０４６７】

投与レジメンは、本開示の薬剤のうち１つまたは複数の作用を修飾する種々の因子について考慮する主治医によって決定されることが理解される。赤血球形成を促進するＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の場合、種々の因子として、患者の赤血球数、ヘモグロビンレベル、所望の標的赤血球数、患者の年齢、患者の性別、患者の食事、低下した赤血球レベルに寄与し得る任意の疾患の重症度、投与の時間、および他の臨床因子を挙げることができるがこれらに限定されない。最終組成物への他の公知活性薬剤の追加も、投薬量に影響を与え得る。進行は、赤血球レベル、ヘモグロビンレベル、網状赤血球レベル、および造血プロセスの他の指標のうち１つまたは複数の定期的評価によってモニターすることができる。

【０４６８】

ある特定の実施形態では、本開示は、本開示の薬剤のうち１つまたは複数のｉｎ　ｖｉｖｏ産生のための遺伝子療法も提供する。このような治療法は、上に収載されている障害のうち１つまたは複数を有する細胞または組織への薬剤配列の導入により、その治療効果を

達成するであろう。薬剤配列の送達は、例えば、キメラウイルスなどの組換え発現ベクターまたはコロイド分散系を使用することにより達成することができる。本開示の薬剤配列のうち１つまたは複数の好ましい治療送達は、標的化リポソームの使用である。

【０４６９】

本明細書中で教示されるような遺伝子治療に利用され得る種々のウイルスベクターとしては、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、ワクシニア、または、ＲＮＡウイルス（例えば、レトロウイルス）が挙げられる。レトロウイルスベクターは、マウスもしくはトリのレトロウイルスの誘導体であり得る。単一の外来遺伝子が挿入され得るレトロウイルスベクターの例としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：モロニーマウス白血病ウイルス（ＭｏＭｕＬＶ）、ハーベーマウス肉腫ウイルス（ＨａＭｕＳＶ）、マウス乳腺癌ウイルス（ＭｕＭＴＶ）およびラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）。多数のさらなるレトロウイルスベクターが多数の遺伝子を組み込み得る。これらのベクターは全て、形質導入された細胞が同定および生成され得るように、選択マーカーについての遺伝子を移送または組み込み得る。レトロウイルスベクターは、例えば、糖、糖脂質またはタンパク質を付着させることによって、標的特異的とされ得る。好ましい標的化は、抗体を用いて達成される。当業者は、本開示の１つまたは複数の薬剤を含むレトロウイルスベクターの標的特異的な送達を可能にするために、特定のポリヌクレオチド配列がレトロウイルスゲノム中に挿入され得るか、または、ウイルスエンベロープに付着され得ることを認識する。

【０４７０】

あるいは、組織培養細胞は、従来のリン酸カルシウムトランスフェクション法によって、レトロウイルスの構造遺伝子（ｇａｇ、ｐｏｌおよびｅｎｖ）をコードするプラスミドを用いて直接トランスフェクトされ得る。これらの細胞は、次いで、関心のある遺伝子を含むベクタープラスミドでトランスフェクトされる。得られた細胞は、培養培地中にレトロウイルスベクターを放出する。

【０４７１】

本開示の薬剤のうち１つまたは複数のための別の標的化送達系は、コロイド分散系である。コロイド分散系としては、例えば、高分子複合体、ナノカプセル、ミクロスフェア、ビーズ、および脂質ベースの系（水中油エマルジョン、ミセル、混合型ミセルおよびリポソームを含む）が挙げられる。ある特定の実施形態では、本開示の好ましいコロイド系は、リポソームである。リポソームは、ｉｎ ｖｉｔｒｏおよびｉｎ ｖｉｖｏで送達ビヒクルとして有用な人工の膜小胞である。ＲＮＡ、ＤＮＡおよびインタクトなビリオンが、水性の内部に封入され得、そして生物学的に活性な形態で細胞へと送達され得る。例えば、Ｆｒａｌｅｙら（１９８１年）Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｃｈｅｍ． Ｓｃｉ．、６巻：７７頁を参照されたい。リポソームビヒクルを用いた効率的な遺伝子移入のための方法は、当技術分野で公知である。例えば、Ｍａｎｎｉｎｏら（１９８８年）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ、６巻：６８２頁、１９８８年を参照されたい。

【０４７２】

リポソームの組成は、通常、ステロイド（例えば、コレステロール）を含み得るリン脂質の組み合わせである。リポソームの物理的特徴は、ｐＨ、イオン強度および二価カチオンの存在に依存する。例えば、ホスファチジル化合物（例えば、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、スフィンゴ脂質、セレブロシドおよびガングリオシド）、卵ホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリンおよびジステアロイルホスファチジルコリンを含む、他のリン脂質または他の脂質も使用され得る。例えば、器官特異性、細胞特異性および細胞小器官特異性に基づく、リポソームの標的化もまた可能であり、当技術分野で公知である。

【実施例】

【０４７３】

本発明について全般的に記載してきたが、次の実施例を参照することにより、より容易に理解できるであろう。この実施例は、単に本発明のある特定の実施形態を例証する目的で含まれており、本発明の限定を意図するものではない。

【０４７４】
（実施例１）
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の生成
本出願人らは、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインに対して各々別々に融合される、ヒトＡｃｔＲＩＩＢおよびヒトＡＬＫ４の細胞外ドメインを含む、可溶性ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロマーの複合体を構築した。この個々の構築物は、それぞれ、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチドと呼ばれ、各々の配列を下に示す。
【０４７５】
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体の複合体とは対照的に、ＡｃｔＲＩＩｂ－ＦｃまたはＡＬＫ４－Ｆｃヘテロマーの複合体の形成を促進するための方法論は、非対称ヘテロマーの複合体の形成をガイドするために、Ｆｃドメインのアミノ酸配列に変更を導入することである。Ｆｃドメインを使用して非対称相互作用ペアを作製するための多くの異なるアプローチが、本開示に記載されている。
【０４７６】
１つのアプローチにおいて、それぞれ、配列番号１００～１０２および１０４～１０６のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃポリペプチド配列において例証されている通り、一方のＦｃドメインが、相互作用面にカチオン性アミノ酸を導入するように変更されているが、他方のＦｃドメインは、相互作用面にアニオン性アミノ酸を導入するように変更されている。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチドは、各々、組織プラスミノゲン活性化因子（ＴＰＡ）リーダー：
ＭＤＡＭＫＲＧＬＣＣＶＬＬＬＣＧＡＶＦＶＳＰ　（配列番号９８）
を用いる。
【０４７７】
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号１００）を下に示す。
【化１３６】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGASGRGEA ETRECIYYNA NWELERTNQS
 51  GLERCEGEQD KRLHCYASWR NSSGTIELVK KGCWLDDFNC YDRQECVATE
101  ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV TYEPPPTAPT GGGTHTCPPC
151  PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
201  DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
251  APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRKEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
301  EWESNGQPEN NYKTTPPVLK SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
351  EALHNHYTQK SLSLSPGK          (配列番号     100)
```

【０４７８】
このリーダー（シグナル）配列およびリンカーには下線を引く。可能性のあるホモ二量体の複合体のいずれでもなく、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するため、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンにより置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、ＡｃｔＲＩＩＢ融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１００のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシン（Ｋ）が取り除かれてもよい。
【０４７９】
このＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸配列（配列番号１０１）によってコードされる。

【化１３７】

```
  1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
 51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCTCTGGGCG TGGGGAGGCT GAGACACGGG
101  AGTGCATCTA CTACAACGCC AACTGGGAGC TGGAGCGCAC CAACCAGAGC
151  GGCCTGGAGC GCTGCGAAGG CGAGCAGGAC AAGCGGCTGC ACTGCTACGC
201  CTCCTGGCGC AACAGCTCTG GCACCATCGA GCTCGTGAAG AAGGGCTGCT
251  GGCTAGATGA CTTCAACTGC TACGATAGGC AGGAGTGTGT GGCCACTGAG
301  GAGAACCCCC AGGTGTACTT CTGCTGCTGT GAAGGCAACT TCTGCAACGA
351  GCGCTTCACT CATTTGCCAG AGGCTGGGGG CCCGGAAGTC ACGTACGAGC
401  CACCCCCGAC AGCCCCCACC GGTGGTGGAA CTCACACATG CCCACCGTGC
```

【化１３８】

```
451  CCAGCACCTG AACTCCTGGG GGGACCGTCA GTCTTCCTCT TCCCCCCAAA
501  ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACATGCGTGG
551  TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCTGAGG TCAAGTTCAA CTGGTACGTG
601  GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCGCGGG AGGAGCAGTA
651  CAACAGCACG TACCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTCCTG CACCAGGACT
701  GGCTGAATGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGCCCTCCCA
751  GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAGCC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
801  ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGAA GGAGATGACC AAGAACCAGG
851  TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ATCCCAGCGA CATCGCCGTG
901  GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACGCCTCC
951  CGTGCTGAAG TCCGACGGCT CCTTCTTCCT CTATAGCAAG CTCACCGTGG
1001 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
1051 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCGGG
1101 TAAA    （配列番号　　101）
```

【０４８０】

成熟ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号１０２）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化１３９】

```
  1  GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSGLERC EGEQDKRLHC YASWRNSSGT
 51  IELVKKGCWL DDFNCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA
101  GGPEVTYEPP PTAPTGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
151  RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
201  VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
251  RKEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLKSDGSF
301  FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK
     （配列番号　　102）
```

【０４８１】

相補的な形態のＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号１０４）は、以下の通りである。

【化１４０】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGASGPRGV QALLCACTSC LQANYTCETD
 51  GACMVSIFNL DGMEHHVRTC IPKVELVPAG KPFYCLSSED LRNTHCCYTD
101  YCNRIDLRVP SGHLKEPEHP SMWGPVETGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF
151  LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
201  REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG
251  QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
301  DTTPPVLDSD GSFFLYSDLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
```

【化１４１】

```
351  SLSPG      (配列番号      104)
```

【０４８２】

リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。上記の配列番号１００および１０２のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、２アミノ酸置換（リシンをアスパラギン酸により置き換える）を上記の二重下線で指し示す通りＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１０４のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端でリシンが付加されてもよい。

【０４８３】

このＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸（配列番号１０５）によってコードされる：

【化１４２】

```
      1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC
TGTGTGGAGC
     51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCTCCGGGCC CCGGGGGGTC
CAGGCTCTGC
    101  TGTGTGCGTG CACCAGCTGC CTCCAGGCCA ACTACACGTG
TGAGACAGAT
    151  GGGGCCTGCA TGGTTTCCAT TTTCAATCTG GATGGGATGG
AGCACCATGT
    201  GCGCACCTGC ATCCCCAAAG TGGAGCTGGT CCCTGCCGGG
AAGCCCTTCT
    251  ACTGCCTGAG CTCGGAGGAC CTGCGCAACA CCCACTGCTG
CTACACTGAC
    301  TACTGCAACA GGATCGACTT GAGGGTGCCC AGTGGTCACC
TCAAGGAGCC
    351  TGAGCACCCG TCCATGTGGG GCCCGGTGGA GACCGGTGGT
GGAACTCACA
    401  CATGCCCACC GTGCCCAGCA CCTGAACTCC TGGGGGGACC
GTCAGTCTTC
    451  CTCTTCCCCC CAAAACCCAA GGACACCCTC ATGATCTCCC
GGACCCCTGA
    501  GGTCACATGC GTGGTGGTGG ACGTGAGCCA CGAAGACCCT
GAGGTCAAGT
    551  TCAACTGGTA CGTGGACGGC GTGGAGGTGC ATAATGCCAA
GACAAAGCCG
```

【化１４３】

601 CGGGAGGAGC AGTACAACAG CACGTACCGT GTGGTCAGCG
TCCTCACCGT
651 CCTGCACCAG GACTGGCTGA ATGGCAAGGA GTACAAGTGC
AAGGTCTCCA
701 ACAAAGCCCT CCCAGCCCCC ATCGAGAAAA CCATCTCCAA
AGCCAAAGGG
751 CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCCTG CCCCCATCCC
GGGAGGAGAT
801 GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT GGTCAAAGGC
TTCTATCCCA
851 GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG GGCAGCCGGA
GAACAACTAC
901 GACACCACGC CTCCCGTGCT GGACTCCGAC GGCTCCTTCT
TCCTCTATAG
951 CGACCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC
GTCTTCTCAT
1001 GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC ACTACACGCA
GAAGAGCCTC
1051 TCCCTGTCTC CGGGT （配列番号 105）

【０４８４】

成熟ＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１０６）は以下の通りであり、任意選択でＣ末端でリシンが付加されてもよい。

【化１４４】

1 SGPRGVQALL CACTSCLQAN YTCETDGACM VSIFNLDGME
HHVRTCIPKV
51 ELVPAGKPFY CLSSEDLRNT HCCYTDYCNR IDLRVPSGHL
KEPEHPSMWG
101 PVETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD
151 VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
LTVLHQDWLN
201 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR
EEMTKNQVSL
251 TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTTP PVLDSDGSFF
LYSDLTVDKS

【化１４５】

301 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G （配列番号
106）

【０４８５】
それぞれ配列番号１０２および配列番号１０６のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
【０４８６】
非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進するための別のアプローチでは、Ｆｃドメインを、それぞれ配列番号４０１～４０２および４０３～４０４のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃポリペプチド配列に図示されるように、相補的な疎水性相互作用および追加の分子間ジスルフィド結合を導入するように変更する。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチドは各々、組織プラスミノゲン活性化因子（ＴＰＡ）リーダーを用いる：ＭＤＡＭＫＲＧＬＣＣＶＬＬＬＣＧＡＶＦＶＳＰ　（配列番号９８）
【０４８７】
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号４０１）を以下に示す：
【化１４６】

```
        1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGASGRGEA ETRECIYYNA
NWELERTNQS
       51  GLERCEGEQD KRLHCYASWR NSSGTIELVK KGCWLDDFNC
YDRQECVATE
      101  ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV TYEPPPTAPT
GGGTHTCPPC
      151  PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
DPEVKFNWYV
      201  DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
KCKVSNKALP
      251  APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCREEMT KNQVSLWCLV
KGFYPSDIAV
      301  EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMH
      351  EALHNHYTQK SLSLSPGK          (配列番号      401)
```

【０４８８】
リーダー（シグナル）配列およびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれかではなくＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、上の二重の下線で指し示す通り、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインにより、また、スレオニンをトリプトファン（ｔｒｙｔｏｐｈａｎ）により置き換える）を融合タンパク質のＦｃドメインに導入することができる。配列番号４０１のアミノ酸配列は任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。
【０４８９】
成熟ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドは、以下の通りである：

【化１４７】

1 GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSGLERC EGEQDKRLHC
YASWRNSSGT
51 IELVKKGCWL DDFNCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC
NERFTHLPEA
101 GGPEVTYEPP PTAPTGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
PKPKDTLMIS
151 RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS
201 VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPC
251 REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF
301 FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK
（配列番号 402）

【０４９０】

相補的な形態のＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４０３）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化１４８】

1 MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGASGPRGV QALLCACTSC
LQANYTCETD
51 GACMVSIFNL DGMEHHVRTC IPKVELVPAG KPFYCLSSED
LRNTHCCYTD
101 YCNRIDLRVP SGHLKEPEHP SMWGPVETGG GTHTCPPCPA
PELLGGPSVF
151 LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
VEVHNAKTKP
201 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP
IEKTISKAKG
251 QPREPQVCTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW
ESNGQPENNY
301 KTTPPVLDSD GSFFLVSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
LHNHYTQKSL

【化１４９】

351 SLSPGK （配列番号 403）

【０４９１】

リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。上記の配列番号４０１および４０２のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＡＬＫ４融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４０３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０４９２】
成熟ＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質配列は以下の通りであり、任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。
【化１５０】

```
       1  SGPRGVQALL CACTSCLQAN YTCETDGACM VSIFNLDGME
HHVRTCIPKV
      51  ELVPAGKPFY CLSSEDLRNT HCCYTDYCNR IDLRVPSGHL
KEPEHPSMWG
     101  PVETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD
     151  VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
LTVLHQDWLN
     201  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVCTLPPSR
EEMTKNQVSL
     251  SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF
LVSKLTVDKS
     301  RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK    (配列番号
404)
```

【０４９３】
それぞれ配列番号４０２および配列番号４０４のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
【０４９４】
様々なＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。
【０４９５】
（実施例２）
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体と比較したＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル
Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ベースの結合アッセイを使用して、上記のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の複合体のリガンド結合選択性を、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体の複合体のリガンド結合選択性と比較した。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体、およびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体は、独立して、抗Ｆｃ抗体を使用してシステムに捕捉した。リガンドを注入して、捕捉された受容体タンパク質の上を流させた。結果を下の表にまとめており、ここでは有効リガンドトラップを最も良く示すリガンド解離速度（ｋｄ）を灰色の陰影で示す。
【０４９６】
リガンド解離速度は特に、リガンドトラップを評価するための重要なパラメータである。ｉｎ　ｖｉｖｏで投与された可溶性受容体－Ｆｃタンパク質は、リガンドの天然の受容体と常に競合する。ＴＧＦベータスーパーファミリーの内因性のリガンドが典型的には、細胞表面で同族受容体に結合するとき、多段階のシグナル伝達プロセスが、誘発され、これは、分子時間スケールで比較的遅い。天然の受容体は、リガンドから部分的には緩徐に解

離する。なぜならリガンド結合事象から細胞内シグナルを生じさせるにはかなりの時間が必要であるからである。可溶性受容体－Ｆｃタンパク質がリガンドに対して有効に競合するためには、リガンドとのその複合体についての解離速度は、天然の受容体とのリガンド複合体についての解離速度と同等であるか、またはそれより遅い必要がある。リガンド結合は、動的プロセスであり、ある程度の割合のリガンドは常に未結合形態にあるので、受容体－Ｆｃタンパク質の用量が標的リガンドをできる限り長く捕捉することが治療上重要である。より多くの捕捉されたリガンドのために結合平衡をシフトさせる１つの方法は、阻害剤の濃度（用量レベル）を増大させることであるが、これは耐容性および安全性を低減させるオフターゲット効果を生じさせ得る。好ましいアプローチは、リガンド結合選択性と組み合わせた、より遅いリガンド解離速度（より長い捕捉時間）を有する阻害剤を使用して、より低濃度の阻害剤でリガンド拮抗作用の有効レベルを達成することである。

【表３】

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体と比較した
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

リガンド	ActRIIB−Fc ホモ二量体			ALK4−Fc ホモ二量体			ActRIIB−Fc:ALK4−Fc ヘテロ二量体		
	k_a (1／Ms)	k_d (1／s)	K_D (pM)	k_a (1／Ms)	k_d (1／s)	K_D (pM)	k_a (1／Ms)	k_d (1／s)	K_D (pM)
アクチビンＡ	1．2 x10^7	2．3 x10^{-4}	19	5．8 x10^5	1．2 x10^{-2}	20000	1．3 x10^7	1．5 x10^{-4}	12
アクチビンＢ	5．1 x10^6	1．0 x10^{-4}	20	結合なし			7．1 x10^6	4．0 x10^{-5}	6
BMP6	3．2 x10^7	6．8 x10^{-3}	190	———			2．0 x10^6	5．5 x10^{-3}	2700
BMP9	1．4 x10^7	1．1 x10^{-3}	77	———			一過性＊		3400
BMP10	2．3 x10^7	2．6 x10^{-4}	11	———			5．6 x10^7	4．1 x10^{-3}	74
GDF3	1．4 x10^6	2．2 x10^{-3}	1500	———			3．4 x10^6	1．7 x10^{-2}	4900
GDF8	8．3 x10^5	2．3 x10^{-4}	280	1．3 x10^5	1．9 x10^{-3}	15000†	3．9 x10^5	2．1 x10^{-4}	550
GDF11	5．0 x10^7	1．1 x10^{-4}	2	5．0 x10^6	4．8 x10^{-3}	270†	3．8 x10^7	1．1 x10^{-4}	3

＊　相互作用が一過性であるため不確定
†　極めて低いシグナル
———　未試験

【０４９７】

これらの比較結合データは、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体が、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体またはＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体のいずれかに対して変更された結合プロファイル／選択性を有することを実証する。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、いずれかのホモ二量体と比較してアクチビンＢに対する結合の増強を示し、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体で観察されるアクチビンＡ、ＧＤＦ８、およびＧＤＦ１１への強力な結合を保持し、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０およびＧＤＦ３に対する結合の実質的な低減を呈示する。特に、ＢＭＰ９は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体に対して観察可能なアフィニティーが低いかまたは全く見られないが、このリガンドはＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体に強く結合する。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体と同様に、ヘテロ二量体は、ＢＭＰ６への中間レベルの結合を保持する。図６を参照のこと。

【０４９８】

したがって、これらの結果は、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Ａ、アクチビンＢ、ＧＤＦ８およびＧＤＦ１１のより選択的なアンタゴニストであることを実証する。したがって、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、そのような選択的拮抗作用が有利である特定の適用において、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体よりも有用であろう。例としては、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＡＣ、ＧＤＦ８およびＧＤＦ１１のうちの１つまたは複数の拮抗作用を保持するが、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０およびＢＭＰ６のうち１つまたは複数の拮抗作用を最小にすることが望ましい治療的な適用が挙げられる。

【０４９９】

（実施例３）

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体と比較したマウスにおけるＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の活性プロファイル

ホモ二量体およびヘテロ二量体の複合体をマウスで試験して、ｉｎ　ｖｉｖｏでのそれらの活性プロファイルの差異を調査した。野生型Ｃ５７ＢＬ／６マウスに、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体（１０ｍｇ／ｋｇ）、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体（３または１０ｍｇ／ｋｇ）、またはビヒクル（リン酸緩衝食塩水、ＰＢＳ）を週２回、約１０週齢から開始して４週間、皮下に投与した（１群あたりｎ＝９匹のマウス）。ＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体は、表面プラズモン共鳴によって決定される無細胞条件下で、高アフィニティーでリガンドに結合することができないために、ｉｎ　ｖｉｖｏでは試験しなかった。研究のエンドポイントには以下を含んだ：体重；ベースラインおよび研究完了時（４週間）で核磁気共鳴（ＮＭＲ）によって決定される総除脂肪質量および全脂肪質量（ｔｏｔａｌ　ａｄｉｐｏｓｅ　ｍａｓｓ）；ベースラインおよび４週間での二重エネルギーＸ線吸収測定法（ｄｕａｌ　ｅｎｅｒｇｙ　ｘ－ｒａｙ　ａｂｓｏｒｐｔｉｏｍｅｔｒｙ）（ＤＥＸＡ）によって決定される総骨塩密度；ならびに４週間で決定された腓腹筋、大腿直筋および胸筋の重量。

【表４】

野生型マウスにおけるＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃ複合体の活性

エンドポイント（4週）	ビヒクル	ActRIIB-Fc ホモ二量体 10 mg／kg	ActRIIB-Fc:ALK4-Fc ヘテロ二量体	
			10 mg／kg	3 mg／kg
ベースラインからの体重変化	↑ 15%	↑ 38% **	↑ 41% **	↑ 33% **
ベースラインからの総除脂肪質量の変化	↓ 1%	↑ 5% **	↑ 5% **	↑ 5% **
ベースラインからの全脂肪質量の変化	↑ 5%	↓ 36% **	↓ 35% **	↓ 35% **
ベースラインからの総骨塩密度の変化	↑ 8%	↑ 14% *	↑ 12% *	↑ 11%
腓腹筋重量†	23	36 **	35 **	30 **
大腿部重量†	11.5	17 **	16 **	14 **
胸筋重量†	15	23 **	28 **	23 **

*$P < 0.05$対ビヒクル
**$P < 0.01$対ビヒクル
† 体のサイズを照査するために大腿骨長に対して正規化した左右合わせた筋重量（mg／mm）

【０５００】

研究結果は上の表にまとめる。予期されるように、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体は、ＧＤＦ８およびアクチビン阻害の公知の効果と多く一致する体組成の著しい変化を引き起

こした。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体による野生型マウスの処置は、ビヒクル処置した対照と比較して、研究の経過にわたって体重増加を２倍を超えて増大させた。この正味の体重増加に伴って、ビヒクルと比較して総除脂肪質量および総骨塩密度の有意な増大、ならびに全脂肪質量の有意な低減があった。除脂肪質量（典型的にはマウスの体重の約７０％）は脂肪質量（典型的には体重の約１０％）よりかなり大きいので、除脂肪組織および脂肪組織における正規化された（パーセンテージベース）変化は、絶対変化に対する対応が異なるということが認識されるべきである。腓腹筋、大腿部および胸筋を含めて検査された個々の骨格筋は全てが、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体を用いた処置の経過にわたってビヒクル対照と比較して重量が有意に増大した。

【０５０１】

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、２つの複合体の異なるリガンド選択性にもかかわらず、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体のものと著しく類似したある特定の効果を生じた。上記の表に示されるように、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体を１０ｍｇ／ｋｇの用量レベルで用いるマウスの処置は、列挙した全てのエンドポイントに関して同じ用量レベルでのＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体の効果と一致、ほぼ一致、またはその効果を超えた。３ｍｇ／ｋｇのＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の効果は、１０ｍｇ／ｋｇと比較していくつかのエンドポイントについて軽度に減弱され、したがって、用量－効果関係の証拠が得られた。

【０５０２】

したがって、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体のものに非常に類似した、骨格筋および骨に対する有益な同化作用、ならびに脂肪組織に対する異化作用を発揮する。しかしながら、ＡｃｔＲＩＩＢホモ二量体とは異なり、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、ＢＭＰ９およびＢＭＰ１０に対して低アフィニティーまたは一過性の結合のみを呈示し、したがって血管新生のようなそれらのリガンドによって媒介されるプロセスを同時に阻害しない。この新規な選択性は、例えば、筋肉および骨に対する刺激効果、ならびに脂肪に対する阻害効果を必要とするが、血管新生の変更を必要としない患者を処置するのにおいて有用である。

【０５０３】

（実施例４）

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体の生成

出願人らは、それぞれ、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインに融合される、ヒトＡｃｔＲＩＩＢおよびヒトＡＬＫ３の細胞外ドメインを含む、可溶性ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロマーの複合体を構築した。個々の構築物は、それぞれ、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃと呼ばれる。

【０５０４】

ヘテロマーのＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

【０５０５】

第１のアプローチでは、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１００～１０２として実施例１に上記で提供される。

【０５０６】

相補的ＡＬＫ３－Ｆｃ融合タンパク質は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ、以下の通りである：

【化１５１】

```
     1      MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAQNLDSM LHGTGMKSDS
DQKKSENGVT
    51      LAPEDTLPFL KCYCSGHCPD DAINNTCITN GHCFAIIEED
DQGETTLASG
   101      CMKYEGSDFQ CKDSPKAQLR RTIECCRTNL CNQYLQPTLP
PVVIGPFFDG
   151      SIRTGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD
   201      VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
LTVLHQDWLN
   251      GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR
EEMTKNQVSL
   301      TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTTP PVLDSDGSFF
LYSDLTVDKS
   351      RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G   (配列番号      115)
```

【０５０７】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（アスパラギン酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１１５のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。

【０５０８】

このＡＬＫ３－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸（配列番号１１６）によってコードされる。

【化１５２】

```
     1      ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC
TGTGTGGAGC
    51      AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCCAGAATCT GGATAGTATG
CTTCATGGCA
   101      CTGGGATGAA ATCAGACTCC GACCAGAAAA AGTCAGAAAA
TGGAGTAACC
   151      TTAGCACCAG AGGATACCTT GCCTTTTTTA AAGTGCTATT
GCTCAGGGCA
   201      CTGTCCAGAT GATGCTATTA ATAACACATG CATAACTAAT
GGACATTGCT
```

【化１５３】

```
   251    TTGCCATCAT AGAAGAAGAT GACCAGGGAG AAACCACATT
AGCTTCAGGG
   301    TGTATGAAAT ATGAAGGATC TGATTTTCAG TGCAAAGATT
CTCCAAAAGC
   351    CCAGCTACGC CGGACAATAG AATGTTGTCG GACCAATTTA
TGTAACCAGT
   401    ATTTGCAACC CACACTGCCC CCTGTTGTCA TAGGTCCGTT
TTTTGATGGC
   451    AGCATTCGAA CCGGTGGTGG AACTCACACA TGCCCACCGT
GCCCAGCACC
   501    TGAACTCCTG GGGGGACCGT CAGTCTTCCT CTTCCCCCCA
AAACCCAAGG
   551    ACACCCTCAT GATCTCCCGG ACCCCTGAGG TCACATGCGT
GGTGGTGGAC
   601    GTGAGCCACG AAGACCCTGA GGTCAAGTTC AACTGGTACG
TGGACGGCGT
   651    GGAGGTGCAT AATGCCAAGA CAAAGCCGCG GGAGGAGCAG
TACAACAGCA
   701    CGTACCGTGT GGTCAGCGTC CTCACCGTCC TGCACCAGGA
CTGGCTGAAT
   751    GGCAAGGAGT ACAAGTGCAA GGTCTCCAAC AAAGCCCTCC
CAGCCCCCAT
   801    CGAGAAAACC ATCTCCAAAG CCAAAGGGCA GCCCCGAGAA
CCACAGGTGT
   851    ACACCCTGCC CCCATCCCGG GAGGAGATGA CCAAGAACCA
GGTCAGCCTG
   901    ACCTGCCTGG TCAAAGGCTT CTATCCCAGC GACATCGCCG
TGGAGTGGGA
   951    GAGCAATGGG CAGCCGGAGA ACAACTACGA CACCACGCCT
CCCGTGCTGG
  1001    ACTCCGACGG CTCCTTCTTC CTCTATAGCG ACCTCACCGT
GGACAAGAGC
  1051    AGGTGGCAGC AGGGGAACGT CTTCTCATGC TCCGTGATGC
ATGAGGCTCT
```

【化１５４】

```
1101    GCACAACCAC TACACGCAGA AGAGCCTCTC CCTGTCTCCG GGT
```

(配列番号 116)

【０５０９】

成熟ＡＬＫ３－Ｆｃ融合タンパク質配列は以下の通りであり（配列番号１１７）、任意選択でＣ末端にリシンが付加されてもよい。

【化１５５】

```
   1   GAQNLDSMLH GTGMKSDSDQ KKSENGVTLA PEDTLPFLKC
YCSGHCPDDA
  51   INNTCITNGH CFAIIEEDDQ GETTLASGCM KYEGSDFQCK
DSPKAQLRRT
 101   IECCRTNLCN QYLQPTLPPV VIGPFFDGSI RTGGGTHTCP
PCPAPELLGG
 151   PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW
YVDGVEVHNA
 201   KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA
LPAPIEKTIS
 251   KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI
AVEWESNGQP
 301   ENNYDTTPPV LDSDGSFFLY SDLTVDKSRW QQGNVFSCSV
MHEALHNHYT
 351   QKSLSLSPG            (配列番号     117)
```

【０５１０】

それぞれ、配列番号１０２および配列番号１１７のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０５１１】

それぞれ、配列番号４０１～４０２および４０７～４０８のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃポリペプチド配列に図示される、非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進するための別のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するために変更する。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチド配列は、実施例１に考察されている。

【０５１２】

相補的な形態のＡＬＫ３－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４０７）は、以下の通りである：

【化１５６】

```
   1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAQNLDSM LHGTGMKSDS DQKKSENGVT
  51  LAPEDTLPFL KCYCSGHCPD DAINNTCITN GHCFAIIEED DQGETTLASG
 101  CMKYEGSDFQ CKDSPKAQLR RTIECCRTNL CNQYLQPTLP PVVIGPFFDG
```

【化１５７】

```
 151  SIRTGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
 201  VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
 251  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVCTLPPSR EEMTKNQVSL
 301  SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LVSKLTVDKS
 351  RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK  (配列番号     407)
```

【０５１３】

リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。上記の配列番号４０１および４０２のＡ

ｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＡＬＫ３融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４０７のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０５１４】

成熟ＡＬＫ３－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号４０８）は以下の通りであり、かつ任意選択でＣ末端からリシン（Ｋ）が取り除かれてもよい。

【化１５８】

```
  1  GAQNLDSMLH GTGMKSDSDQ KKSENGVTLA PEDTLPFLKC YCSGHCPDDA
 51  INNTCITNGH CFAIIEEDDQ GETTLASGCM KYEGSDFQCK DSPKAQLRRT
101  IECCRTNLCN QYLQPTLPPV VIGPFFDGSI RTGGGTHTCP PCPAPELLGG
151  PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
201  KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS
251  KAKGQPREPQ VCTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP
301  ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT
351  QKSLSLSPGK          (配列番号      408)
```

【０５１５】

それぞれ配列番号４０２および配列番号４０８のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０５１６】

様々なＡ　ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。　（実施例５）

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体と比較したＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

【０５１７】

Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ベースの結合アッセイを使用して、上記のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体の複合体のリガンド結合選択性を、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体の複合体のリガンド結合選択性と比較した。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体、およびＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体は、独立して、抗Ｆｃ抗体を使用してシステムに捕捉した。リガンドを注入して、捕捉された受容体タンパク質の上を流させた。結果を下の表にまとめており、ここでは有効リガンドトラップを最も良く示すリガンド解離速度（ｋｄ）を灰色の陰影で示す。

【表５】

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体と比較した
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

リガンド	ActRIIB-Fc ホモ二量体			ALK3-Fc ホモ二量体			ActRIIB-Fc:ALK3-Fc ヘテロ二量体		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
アクチビンA	1.3 x10^7	1.4 x10^{-4}	11	結合なし			3.4 x10^7	5.0 x10^{-3}	150
アクチビンB	5.1 x10^6	1.0 x10^{-4}	20	結合なし			2.8 x10^6	5.7 x10^{-4}	200
BMP2	一過性＊		＞66000	6.8 x10^5	8.9 x10^{-5}	130	8.0 x10^6	1.1 x10^{-5}	1
BMP4	――			3.0 x10^5	5.3 x10^{-5}	180	2.6 x10^6	6.5 x10^{-6}	3
BMP5	2.6 x10^7	7.5 x10^{-2}	2900	2.9 x10^4	2.0 x10^{-3}	70000	9.0 x10^5	5.8 x10^{-4}	640
BMP6	3.5 x10^7	6.8 x10^{-3}	190	1.4 x10^5	4.9 x10^{-3}	35000	2.0 x10^7	2.9 x10^{-4}	15
BMP7	8.8 x10^6	1.4 x10^{-2}	1600	1.2 x10^6	1.8 x10^{-2}	15000	8.2 x10^5	1.5 x10^{-3}	1900
BMP9	3.9 x10^7	1.3 x10^{-3}	34	結合なし			一過性＊		＞33000
BMP10	5.9 x10^7	2.0 x10^{-4}	4	結合なし			3.0 x10^7	9.4 x10^{-4}	31
GDF3	1.6 x10^6	2.3 x10^{-3}	1400	結合なし			1.4 x10^7	8.2 x10^{-2}	5900
GDF5	一過性＊		＞9600	4.8 x10^5	1.1 x10^{-2}	22000	1.2 x10^7	8.3 x10^{-4}	70
GDF6	――			3.4 x10^4	1.3 x10^{-3}	40000	2.8 x10^5	4.5 x10^{-4}	1600
GDF7	一過性＊		＞12000	2.2 x10^5	2.7 x10^{-2}	12000	7.5 x10^6	4.0 x10^{-4}	52
GDF8	8.3 x10^5	2.3 x10^{-4}	280	結合なし			3.0 x10^6	9.2 x10^{-4}	310
GDF11	5.0 x10^7	1.1 x10^{-4}	2	結合なし			1.6 x10^7	1.1 x10^{-3}	66

＊　相互作用が一過性であるため不確定
――　未試験

【０５１８】
これらの比較結合データは、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体が、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体またはＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体のいずれかに対して変更された結合プロファイル／選択性を有することを実証する。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体は、例外的に高いアフィニティーでＢＭＰ２およびＢＭＰ４に結合し、どちらのホモ二量体と比較しても、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６およびＧＤＦ７への大幅に増強された結合を表示する。ＡｃｔＲＩＩＢホモ二量体と比較して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体は、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ８およびＧＤＦ１１への低減した結合を表示し、また、より優れた程度までこれらのリガンドの間を、特に、アクチビンＡおよびアクチビンＢの間を識別する。加えて、高いアフィニティーでＢＭＰ９およびＧＤＦ３に結合するＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体の能力は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体には存在しない。図７を参照のこと。

【０５１９】

したがって、これらの結果は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体が、アクチビンＢ、ＧＤＦ５／ＧＤＦ６／ＧＤＦ７リガンドのサブファミリー、および最も顕著にはＢＭＰ９を除くいくつかの重要なＢＭＰリガンドの選択的阻害剤であることを実証する。したがって、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体は、そのような選択的拮抗作用が有利である特定の適用において、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体またはＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体のいずれよりも有用であろう。例としては、ＢＭＰ２、ＢＭＰ４、ＢＭＰ５、およびＢＭＰ６またはアクチビンＢの拮抗作用を保持するが、異化筋効果を伴う１つまたは複数のリガンド（例えば、アクチビンＡおよびＧＤＦ８）、または血管新生効果を有するリガンド（例えば、ＢＭＰ９およびＢＭＰ１０）の拮抗作用を最小化することが望ましい治療的な適用が挙げられる。

【０５２０】

（実施例６）

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体と比較したマウスにおけるＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体の活性プロファイル

ホモ二量体およびヘテロ二量体の複合体を、マウスで試験して、ｉｎ　ｖｉｖｏでのそれらの活性プロファイルの差異を調査した。野生型Ｃ５７ＢＬ／６マウスに、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体（１０ｍｇ／ｋｇ）、ＡＬＫ３－ＦｃホモＦ二量体（１０ｍｇ／ｋｇ）、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体（３または１０ｍｇ／ｋｇ）、またはビヒクル（リン酸緩衝食塩水、ＰＢＳ）を用いて、１０週齢で開始して６．５週（４６日）の間、週に２回、腹腔内に投与した（１群あたりｎ＝５匹のマウス）。研究エンドポイントには、体重、ベースラインおよび研究完了時（６．５週間）の核磁気共鳴（ＮＭＲ）で決定された全脂肪質量、ならびにベースラインおよび６．５週に二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）で決定した総骨塩密度を含んだ。

【表６】

ビヒクルと比較した野生型マウスでのＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃ複合体の活性

エンドポイント 6．5週	ActRIIB−Fc ホモ二量体 10 mg／kg	ALK3−Fc ホモ二量体 10 mg／kg	ActRIIB−Fc：ALK3−Fc ヘテロ二量体	
			10 mg／kg	3 mg／kg
体重	↑ 23% ＊	↓ 3%	↓ 0．5%	↓ 1%
全脂肪質量	↓ 41% ＊	↓ 12%	↓ 14% ＊	↓ 18% ＊
総骨塩密度	↑ 8% ＊	↑ 6% ＊	↑ 9% ＊	↑ 10% ＊
＊P ＜ 0．05対ビヒクル				

【０５２１】

研究結果は上の表にまとめる。予想されたように、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃホモＦ二量体は、全てビヒクルと比較して、体重および総骨塩密度を有意に増大させ、かつ全脂肪質量を有意に低減させた。また、予想どおり、ＡＬＫ３－ＦｃホモＦ二量体は、ビヒクルと比較して総骨塩密度を有意に増大させたが、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃホモＦ二量体とは異なり、体重も、または全脂肪質量のいずれも有意に変更しなかった。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体は、とりわけ、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃホモＦ二量体またはＡＬＫ３－ＦｃホモＦ二量体のいずれかと異なる活性プロファイルを示した。いずれの用量レベルでもＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体を用いたマウスの処置は、ホモ二量体の少なくともいずれかと同様に骨塩密度を有意に増大させた。しかし、ＡＬＫ３－ＦｃホモＦ二量体とは異なり、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体は、脂肪質量を有意に低減させ、そしてＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃホモＦ二量体とは異なり、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体は、体重を変更することなく脂肪質量を有意に低減

させた。したがって、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体は、脂肪組織への潜在的に有益な効果を伴って、骨に有益な効果を発揮する。この新規な選択性は、例えば、骨に対する刺激効果および脂肪に対する阻害効果を必要とするが、体重の変化は必要としない患者の処置において有用であろう。

【０５２２】

（実施例７）

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体の生成

出願人らは、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれ融合される、ヒトＡｃｔＲＩＩＢおよびヒトＡＬＫ７の細胞外ドメインを含む、可溶性ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロマーの複合体を構築した。個々の構築物は、それぞれ、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ７－Ｆｃと呼ばれる。

【０５２３】

ヘテロマーのＡＬＫ７－Ｆｃ：ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

【０５２４】

第１のアプローチでは、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１００～１０２として実施例１に上記で提供される。

【０５２５】

この相補的なＡＬＫ７－Ｆｃ融合タンパク質は、ＴＰＡリーダーを用い、これは以下の通りである（配列番号１１２）：

【化１５９】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV
 51  MLTNGKEQVI KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP
101  TASPNAPKLG PMETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
151  TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
201  LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR
251  EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTTP PVLDSDGSFF
301  LYSDLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G
     (配列番号      112)
```

【０５２６】

シグナルおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（アスパラギン酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１１２のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。

【０５２７】

このＡＬＫ７－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸（配列番号１１３）によってコードされる：

【化１６０】

```
   1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
  51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCGGACTGAA GTGTGTATGT CTTTTGTGTG
 101  ATTCTTCAAA CTTTACCTGC CAAACAGAAG GAGCATGTTG GGCATCAGTC
 151  ATGCTAACCA ATGGAAAAGA GCAGGTGATC AAATCCTGTG TCTCCCTTCC
 201  AGAACTGAAT GCTCAAGTCT TCTGTCATAG TTCCAACAAT GTTACCAAAA
 251  CCGAATGCTG CTTCACAGAT TTTTGCAACA ACATAACACT GCACCTTCCA
 301  ACAGCATCAC CAAATGCCCC AAAACTTGGA CCCATGGAGA CCGGTGGTGG
 351  AACTCACACA TGCCCACCGT GCCCAGCACC TGAACTCCTG GGGGGACCGT
 401  CAGTCTTCCT CTTCCCCCCA AAACCCAAGG ACACCCTCAT GATCTCCCGG
 451  ACCCCTGAGG TCACATGCGT GGTGGTGGAC GTGAGCCACG AAGACCCTGA
 501  GGTCAAGTTC AACTGGTACG TGGACGGCGT GGAGGTGCAT AATGCCAAGA
 551  CAAAGCCGCG GGAGGAGCAG TACAACAGCA CGTACCGTGT GGTCAGCGTC
 601  CTCACCGTCC TGCACCAGGA CTGGCTGAAT GGCAAGGAGT ACAAGTGCAA
 651  GGTCTCCAAC AAAGCCCTCC CAGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAG
 701  CCAAAGGGCA GCCCCGAGAA CCACAGGTGT ACACCCTGCC CCCATCCCGG
```

【化１６１】

```
 751  GAGGAGATGA CCAAGAACCA GGTCAGCCTG ACCTGCCTGG TCAAAGGCTT
 801  CTATCCCAGC GACATCGCCG TGGAGTGGGA GAGCAATGGG CAGCCGGAGA
 851  ACAACTACGA CACCACGCCT CCCGTGCTGG ACTCCGACGG CTCCTTCTTC
 901  CTCTATAGCG ACCTCACCGT GGACAAGAGC AGGTGGCAGC AGGGGAACGT
 951  CTTCTCATGC TCCGTGATGC ATGAGGCTCT GCACAACCAC TACACGCAGA
1001  AGAGCCTCTC CCTGTCTCCG GGT        (配列番号      113)
```

【０５２８】

成熟ＡＬＫ７－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１１４）は、以下の通りであると予想され、任意選択でＣ末端にリシンが付加されてもよい。

【化１６２】

```
   1  GLKCVCLLCD SSNFTCQTEG ACWASVMLTN GKEQVIKSCV SLPELNAQVF
  51  CHSSNNVTKT ECCFTDFCNN ITLHLPTASP NAPKLGPMET GGGTHTCPPC
 101  PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
 151  DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
 201  APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
 251  EWESNGQPEN NYDTTPPVLD SDGSFFLYSD LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
 301  EALHNHYTQK SLSLSPG          (配列番号      114)
```

【０５２９】

それぞれ、配列番号１０２および配列番号１１４のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ７－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０５３０】

それぞれ、配列番号４０１～４０２および４０５～４０６のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃおよび

ＡＬＫ７－Ｆｃポリペプチド配列に図示される、非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進するための別のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するために変更する。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチド配列は、実施例１に考察されている。

【０５３１】

相補的な形態のＡＬＫ７－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４０５）は、以下の通りである：

【化１６３】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV
 51  MLTNGKEQVI KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP
101  TASPNAPKLG PMETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
151  TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
201  LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVCTLPPSR
251  EEMTKNQVSL SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF
301  LVSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
```

（配列番号　405）

【０５３２】

リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。上記の配列番号４０１および４０２のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＡＬＫ７融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。さらに、ＦｃドメインのＣ末端リシン残基は欠失させることができる。配列番号４０５のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０５３３】

成熟ＡＬＫ７－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号４０６）は、以下の通りであると予想され、任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化１６４】

```
  1  GLKCVCLLCD SSNFTCQTEG ACWASVMLTN GKEQVIKSCV SLPELNAQVF
 51  CHSSNNVTKT ECCFTDFCNN ITLHLPTASP NAPKLGPMET GGGTHTCPPC
101  PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
151  DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
201  APIEKTISKA KGQPREPQVC TLPPSREEMT KNQVSLSCAV KGFYPSDIAV
251  EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLVSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
301  EALHNHYTQK SLSLSPGK        (配列番号　406)
```

【０５３４】

それぞれ配列番号４０２および配列番号４０６のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ７－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０５３５】

様々なＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセ

ファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例８）

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ７－Ｆｃホモ二量体と比較したＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

【０５３６】

Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ベースの結合アッセイを使用して、上記のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体の複合体のリガンド結合選択性を、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ７－Ｆｃホモ二量体の複合体のリガンド結合選択性と比較した。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体、およびＡＬＫ７－Ｆｃホモ二量体は、独立して、抗Ｆｃ抗体を使用してシステムに捕捉した。リガンドを注入して、捕捉された受容体タンパク質の上を流させた。結果を下の表にまとめており、ここでは有効リガンドトラップを最も良く示すリガンド解離速度（ｋｄ）を灰色の陰影で示す。

【表７】

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ７－Ｆｃホモ二量体と比較したＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

リガンド	ActRIIB-Fc ホモ二量体			ALK7-Fc ホモ二量体			ActRIIB-Fc:ALK7-Fc ヘテロ二量体		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
アクチビンA	1.3 x10^7	1.4 x10^{-4}	11	結合なし			4.4 x10^7	1.9 x10^{-3}	43
アクチビンB	1.5 x10^7	1.6 x10^{-4}	8	結合なし			1.2 x10^7	2.0 x10^{-4}	17
BMP5	2.6 x10^7	7.5 x10^{-2}	2900	結合なし			1.5 x10^5	8.5 x10^{-3}	57000
BMP6	2.4 x10^7	3.9 x10^{-3}	160	結合なし			1.2 x10^6	6.3 x10^{-3}	5300
BMP9	1.2 x10^8	1.2 x10^{-3}	10	結合なし			一過性＊		>1400
BMP10	5.9 x10^6	1.5 x10^{-4}	25	結合なし			1.5 x10^7	2.8 x10^{-3}	190
GDF3	1.4 x10^6	2.2 x10^{-3}	1500	結合なし			2.3 x10^6	1.0 x10^{-2}	4500
GDF8	3.5 x10^6	2.4 x10^{-4}	69	結合なし			3.7 x10^6	1.0 x10^{-3}	270
GDF11	9.6 x10^7	1.5 x10^{-4}	2	結合なし			9.5 x10^7	7.5 x10^{-4}	8

＊　相互作用が一過性であるため不確定

【０５３７】

これらの比較結合データは、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体が、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体またはＡＬＫ７－Ｆｃホモ二量体のいずれと比較しても異なる結合プロファイルを有することを実証する。興味深いことに、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体（アクチビンＡ、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ８およびＧＤＦ１１）に対して強い結合を有する５つのリガンドのうちの４つは、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体への結合の低減を呈し、例外は、このヘテロ二量体に緊密な結合を保持しているアクチビンＢである。図８を参照のこと。

【０５３８】

したがって、これらの結果は、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Ｂのより選択的なアンタゴニストであることを実証する。したがって、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量

体は、そのような選択的拮抗作用が有利である特定の適用において、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体よりも有用であろう。例としては、アクチビンＢの拮抗作用を保持するが、アクチビンＡ、ＧＤＦ３、ＧＤＦ８、ＧＤＦ１１、ＢＭＰ９、またはＢＭＰ１０のうちの１つまたは複数の拮抗作用を最小にすることが望ましい治療的な適用が挙げられる。

【０５３９】

（実施例９）

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体の生成

出願人は、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合される、ヒトＡｃｔＲＩＩＢおよびヒトＡＬＫ２の細胞外ドメインを含む、可溶性ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロマーの複合体を構築した。個々の構築物は、それぞれ、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃと呼ばれる。

【０５４０】

ヘテロマーのＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

【０５４１】

第１のアプローチにおいて、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１００～１０２として実施例１に提供される。

【０５４２】

相補的ＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである（配列番号１３６）：

【化１６５】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAMEDEKP KVNPKLYMCV CEGLSCGNED
 51  HCEGQQCFSS LSINDGFHVY QKGCFQVYEQ GKMTCKTPPS PGQAVECCQG
101  DWCNRNITAQ LPTKGKSFPG TQNFHLETGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF
151  LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
201  REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG
251  QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
301  DTTPPVLDSD GSFFLYSDLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
351  SLSPG      (配列番号      136)
```

【０５４３】

シグナルおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（アスパラギン酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１３６のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。

【０５４４】

このＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸（配列番号１３７）によってコードされる：

【化１６６】

```
    1   ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC
TGTGTGGAGC
   51   AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCATGGAAGA TGAGAAGCCC
AAGCTCAACC
  101   CCAAACTCTA CATGTGTGTG TGTGAAGGTC TCTCCTGCGG
TAATGAGGAC
  151   CACTGTGAAG GCCAGCAGTG CTTTTCCTCA CTGAGCATCA
ACGATGGCTT
  201   CCACGTCTAC CAGAAAGGCT GCTTCCAGGT TTATGAGCAG
GGAAAGATGA
  251   CCTGTAAGAC CCCGCCGTCC CCTGGCCAAG CTGTGGAGTG
CTGCCAAGGG
  301   GACTGGTGTA ACAGGAACAT CACGGCCCAG CTGCCCACTA
AAGGAAAATC
  351   CTTCCCTGGA ACACAGAATT TCCACTTGGA GACCGGTGGT
GGAACTCACA
  401   CATGCCCACC GTGCCCAGCA CCTGAACTCC TGGGGGGACC
GTCAGTCTTC
  451   CTCTTCCCCC CAAAACCCAA GGACACCCTC ATGATCTCCC
GGACCCCTGA
  501   GGTCACATGC GTGGTGGTGG ACGTGAGCCA CGAAGACCCT
GAGGTCAAGT
  551   TCAACTGGTA CGTGGACGGC GTGGAGGTGC ATAATGCCAA
GACAAAGCCG
  601   CGGGAGGAGC AGTACAACAG CACGTACCGT GTGGTCAGCG
TCCTCACCGT
```

【化１６７】

```
   651    CCTGCACCAG GACTGGCTGA ATGGCAAGGA GTACAAGTGC
AAGGTCTCCA
   701    ACAAAGCCCT CCCAGCCCCC ATCGAGAAAA CCATCTCCAA
AGCCAAAGGG
   751    CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCCTG CCCCCATCCC
GGGAGGAGAT
   801    GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT GGTCAAAGGC
TTCTATCCCA
   851    GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG GGCAGCCGGA
GAACAACTAC
   901    GACACCACGC CTCCCGTGCT GGACTCCGAC GGCTCCTTCT
TCCTCTATAG
   951    CGACCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC
GTCTTCTCAT
  1001    GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC ACTACACGCA
GAAGAGCCTC
  1051    TCCCTGTCTC CGGGT          (配列番号     137)
```

【０５４５】

成熟ＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１３８）は以下の通りであり、かつ任意選択でＣ末端にリシンが付加されてもよい。

【化１６８】

```
   1  MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG QQCFSSLSIN DGFHVYQKGC
  51  FQVYEQGKMT CKTPPSPGQA VECCQGDWCN RNITAQLPTK GKSFPGTQNF
 101  HLETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
 151  VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
 201  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
 251  TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTTP PVLDSDGSFF LYSDLTVDKS
 301  RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G   (配列番号     138)
```

【０５４６】

それぞれ、配列番号１０２および配列番号１３８のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０５４７】

それぞれ、配列番号４０１～４０２および４２１～４２２のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃポリペプチド配列に図示される、非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進するための別のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するために変更する。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチド配列は、実施例１に考察されている。

相補的な形態のＡＬＫ２－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４２１）は、以下の通りである：

【化１６９】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAMEDEKP KVNPKLYMCV CEGLSCGNED
 51  HCEGQQCFSS LSINDGFHVY QKGCFQVYEQ GKMTCKTPPS PGQAVECCQG
101  DWCNRNITAQ LPTKGKSFPG TQNFHLETGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF
151  LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
201  REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG
251  QPREPQVCTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
301  KTTPPVLDSD GSFFLVSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
351  SLSPGK        (配列番号     421)
```

【０５４８】

リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。上記の配列番号４０１および４０２のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＡＬＫ２融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。さらに、ＦｃドメインのＣ末端リシン残基は欠失させることができる。配列番号４２１のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０５４９】

成熟ＡＬＫ２－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４２２）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化１７０】

```
  1  MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG QQCFSSLSIN DGFHVYQKGC
 51  FQVYEQGKMT CKTPPSPGQA VECCQGDWCN RNITAQLPTK GKSFPGTQNF
101  HLETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
151  VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
201  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVCTLPPSR EEMTKNQVSL
251  SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LVSKLTVDKS
301  RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK    (配列番号     422)
```

【０５５０】

それぞれ配列番号４０２および配列番号４２２のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０５５１】

様々なＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例１０）

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ２－Ｆｃホモ二量体と比較したＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

【０５５２】

Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ベースの結合アッセイを使用して、上記のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体の複合体のリガンド結合選択性を、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃホモ二量体の複合体のリガンド結合選択性と比較した。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体、およびＡ

ＬＫ２－Ｆｃホモ二量体は、独立して、抗Ｆｃ抗体を使用してシステムに捕捉した。リガンドを注入して、捕捉された受容体タンパク質の上を流させた。結果を下の表にまとめており、ここでは有効リガンドトラップを最も良く示すリガンド解離速度（ｋｄ）を灰色の陰影で示す。

【表８】

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ２－Ｆｃホモ二量体と比較した
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

リガンド	ActRIIB−Fc ホモ二量体			ALK2−Fc ホモ二量体			ActRIIB−Fc:ALK2−Fc ヘテロ二量体		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
アクチビンＡ	1.2 x10^7	1.7 x10^{-4}	15	結合なし			3.4 x10^7	2.6 x10^{-3}	76
アクチビンＢ	3.8 x10^6	1.1 x10^{-4}	28	結合なし			3.2 x10^6	1.5 x10^{-4}	47
BMP5	3.8 x10^6	3.7 x10^{-2}	9700	結合なし			1.2 x10^6	1.4 x10^{-3}	1200
BMP7	8.8 x10^6	1.4 x10^{-2}	1600	結合なし			1.5 x10^7	2.6 x10^{-3}	170
BMP9	3.9 x10^7	1.3 x10^{-3}	34	結合なし			3.2 x10^6	8.9 x10^{-4}	280
BMP10	5.4 x10^7	2.8 x10^{-4}	5	結合なし			5.5 x10^7	2.9 x10^{-3}	53
GDF3	1.2 x10^6	2.0 x10^{-3}	1700	結合なし			1.8 x10^6	1.2 x10^{-2}	6500
GDF5	1.2 x10^6	1.4 x10^{-3}	1100	結合なし			8.8 x10^5	4.4 x10^{-3}	5000
GDF6	1.5 x10^5	5.7 x10^{-3}	39000	結合なし			一過性＊		＞240000
GDF8	2.5 x10^6	3.2 x10^{-4}	130	結合なし			2.1 x10^6	7.3 x10^{-4}	360
GDF11	2.0 x10^6	2.2 x10^{-4}	110	結合なし			1.6 x10^6	9.3 x10^{-4}	600

＊ 相互作用が一過性であるため不確定

【０５５３】

これらの比較結合データは、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体が、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体またはＡＬＫ２－Ｆｃホモ二量体のいずれとも異なるリガンド結合プロファイルを呈示することを実証する。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体は、アクチビンＢに対する優先的かつ強力な結合を呈示し、したがって、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体に似ている（実施例８を参照のこと）。しかし、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃとは、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃホモＢＭＰ９に対する緊密な結合を保持することによって部分的に異なり、一方、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃは、ＢＭＰ９に、たとえあったとしても極めて弱く結合する。試験したリガンドで、ＡＬＫ２－Ｆｃホモ二量体に結合するものはなかった。図９を参照のこと。

【０５５４】

これらの結果は、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－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のより選択的なアンタゴニストであることを実証する。したがって、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体は、そのような選択的拮抗作用が有利である特定の適用において有用であろう。例としては、主にアクチビンＢの拮抗作用を保持し、ＢＭＰ９、ＧＤＦ８、およびＧＤＦ１１の二次的な拮抗作用を補うことが望ましい治療的な適用が挙げられる。

【０５５５】
（実施例１１）
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体の生成
出願人は、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれ融合される、ヒトＡｃｔＲＩＩＢおよびヒトＡＬＫ５の細胞外ドメインを含む、可溶性ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロマーの複合体を構築した。個々の構築物は、それぞれ、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃと呼ばれる。
【０５５６】
ヘテロマーのＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ： ＡＬＫ５－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。
【０５５７】
第１のアプローチにおいて、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１００～１０２として実施例１に提供される。
【０５５８】
相補的ＡＬＫ５－Ｆｃ融合タンパク質は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである（配列番号１３９）：
【化１７１】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAALLPGA TALQCFCHLC TKDNFTCVTD
 51  GLCFVSVTET TDKVIHNSMC IAEIDLIPRD RPFVCAPSSK TGSVTTTYCC
101  NQDHCNKIEL PTTVKSSPGL GPVETGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
151  PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
201  QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
```

【化１７２】

```
251  EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYDTT
301  PPVLDSDGSF FLYSDLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS
351  PG   （配列番号     139）
```

【０５５９】
シグナルおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（アスパラギン酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１３９のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。
【０５６０】
このＡＬＫ５－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸（配列番号１４０）によってコードされる：

【化１７３】

```
   1 ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
  51 AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCGCGCTGCT CCCGGGGGCG ACGGCGTTAC
 101 AGTGTTTCTG CCACCTCTGT ACAAAAGACA ATTTTACTTG TGTGACAGAT
 151 GGGCTCTGCT TTGTCTCTGT CACAGAGACC ACAGACAAAG TTATACACAA
 201 CAGCATGTGT ATAGCTGAAA TTGACTTAAT TCCTCGAGAT AGGCCGTTTG
 251 TATGTGCACC CTCTTCAAAA ACTGGGTCTG TGACTACAAC ATATTGCTGC
 301 AATCAGGACC ATTGCAATAA AATAGAACTT CCAACTACTG TAAAGTCATC
 351 ACCTGGCCTT GGTCCTGTGG AAACCGGTGG TGGAACTCAC ACATGCCCAC
 401 CGTGCCCAGC ACCTGAACTC CTGGGGGGAC CGTCAGTCTT CCTCTTCCCC
 451 CCAAAACCCA AGGACACCCT CATGATCTCC CGGACCCCTG AGGTCACATG
 501 CGTGGTGGTG GACGTGAGCC ACGAAGACCC TGAGGTCAAG TTCAACTGGT
 551 ACGTGGACGG CGTGGAGGTG CATAATGCCA AGACAAAGCC GCGGGAGGAG
 601 CAGTACAACA GCACGTACCG TGTGGTCAGC GTCCTCACCG TCCTGCACCA
 651 GGACTGGCTG AATGGCAAGG AGTACAAGTG CAAGGTCTCC AACAAAGCCC
 701 TCCCAGCCCC CATCGAGAAA ACCATCTCCA AAGCCAAAGG GCAGCCCCGA
 751 GAACCACAGG TGTACACCCT GCCCCCATCC CGGGAGGAGA TGACCAAGAA
 801 CCAGGTCAGC CTGACCTGCC TGGTCAAAGG CTTCTATCCC AGCGACATCG
 851 CCGTGGAGTG GGAGAGCAAT GGGCAGCCGG AGAACAACTA CGACACCACG
 901 CCTCCCGTGC TGGACTCCGA CGGCTCCTTC TTCCTCTATA GCGACCTCAC
 951 CGTGGACAAG AGCAGGTGGC AGCAGGGGAA CGTCTTCTCA TGCTCCGTGA
1001 TGCATGAGGC TCTGCACAAC CACTACACGC AGAAGAGCCT CTCCCTGTCT
1051 CCGGGT    (配列番号     140)
```

【０５６１】

成熟ＡＬＫ５－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１４１）は以下の通りであり、かつ任意選択でＣ末端にリシンが付加されてもよい。

【化１７４】

```
   1 ALLPGATALQ CFCHLCTKDN FTCVTDGLCF VSVTETTDKV IHNSMCIAEI
  51 DLIPRDRPFV CAPSSKTGSV TTTYCCNQDH CNKIELPTTV KSSPGLGPVE
 101 TGGGTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH
 151 EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE
 201 YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL
 251 VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYDTTPPVL DSDGSFFLYS DLTVDKSRWQ
 301 QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG    (配列番号     141)
```

【０５６２】

それぞれ、配列番号１０２および配列番号１４１のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０５６３】

それぞれ、配列番号４０１～４０２および４２３～４２４のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃポリペプチド配列に図示される、非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘ

テロ多量体の複合体の形成を促進するための別のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するために変更する。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチド配列は、実施例１に考察されている。

【０５６４】

相補的な形態のＡＬＫ５－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４２３）は、以下の通りである：

【化１７５】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAALLPGA TALQCFCHLC TKDNFTCVTD
 51  GLCFVSVTET TDKVIHNSMC IAEIDLIPRD RPFVCAPSSK TGSVTTTYCC
101  NQDHCNKIEL PTTVKSSPGL GPVETGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
151  PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
201  QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
251  EPQVCTLPPS REEMTKNQVS LSCAVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
301  PPVLDSDGSF FLVSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS
351  PGK       (配列番号      423)
```

【０５６５】

リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。上記の配列番号４０１および４０２のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＡＬＫ５融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。さらに、ＦｃドメインのＣ末端リシン残基は欠失させることができる。配列番号４２３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０５６６】

成熟ＡＬＫ５－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４２４）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化１７６】

```
  1  ALLPGATALQ CFCHLCTKDN FTCVTDGLCF VSVTETTDKV IHNSMCIAEI
 51  DLIPRDRPFV CAPSSKTGSV TTTYCCNQDH CNKIELPTTV KSSPGLGPVE
101  TGGGTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH
151  EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE
201  YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV CTLPPSREEM TKNQVSLSCA
251  VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLVS KLTVDKSRWQ
301  QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK       (配列番号      424)
```

【０５６７】

それぞれ配列番号４０２および配列番号４２４のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０５６８】

様々なＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例１２）

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ５－Ｆｃホモ二量体と比較したＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

【０５６９】

Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ベースの結合アッセイを使用して、上記のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体の複合体のリガンド結合選択性を、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃホモ二量体の複合体のリガンド結合選択性と比較した。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体、およびＡＬＫ５－Ｆｃホモ二量体は、独立して、抗Ｆｃ抗体を使用してシステムに捕捉した。リガンドを注入して、捕捉された受容体タンパク質の上を流させた。結果を下の表にまとめており、ここでは有効リガンドトラップを最も良く示すリガンド解離速度（ｋｄ）を灰色の陰影で示す。

【表９】

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ５－Ｆｃホモ二量体と比較したＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

リガンド	ActRIIB-Fc ホモ二量体			ALK5-Fc ホモ二量体			ActRIIB-Fc:ALK5-Fc ヘテロ二量体		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
アクチビンA	1.2 x10^7	2.3 x10^{-4}	19	結合なし			3.6 x10^7	1.6 x10^{-3}	46
アクチビンB	5.1 x10^6	1.0 x10^{-4}	20	結合なし			3.9 x10^6	3.1 x10^{-4}	79
BMP6	6.4 x10^6	7.0 x10^{-3}	1100	結合なし			9.3 x10^6	1.5 x10^{-2}	1700
BMP9	3.9 x10^7	1.3 x10^{-3}	34	結合なし			一過性＊		＞6600
BMP10	2.1 x10^7	3.8 x10^{-4}	18	結合なし			2.3 x10^7	2.2 x10^{-3}	150
GDF3	4.7 x10^5	1.8 x10^{-3}	3900	結合なし			1.1 x10^5	9.7 x10^{-3}	8500
GDF8	1.2 x10^6	1.9 x10^{-4}	160	結合なし			1.1 x10^6	5.2 x10^{-4}	490
GDF11	1.9 x10^6	1.4 x10^{-4}	74	結合なし			2.3 x10^6	4.6 x10^{-4}	600

＊ 相互作用が一過性であるため不確定

【０５７０】

（実施例１３）

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０５７１】

細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合され得る、ヒトＡｃｔＲＩＩＢおよびヒトＡＬＫ６の細胞外ドメインを含む、可溶性ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。個々の構築物は、それぞれ、ＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ６－Ｆｃと呼ばれる。

【０５７２】

ヘテロマーのＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ： ＡＬＫ６－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

【０５７３】

第１のアプローチでは、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１００～１０２として実施例１に上記で提供される。

【０５７４】

相補的なＡＬＫ６－Ｆｃ融合タンパク質は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りであ

る（配列番号１４２）：

【化１７７】

```
   1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAKKEDGE STAPTPRPKV LRCKCHHHCP
  51  EDSVNNICST DGYCFTMIEE DDSGLPVVTS GCLGLEGSDF QCRDTPIPHQ
 101  RRSIECCTER NECNKDLHPT LPPLKNRDFV DGPIHHRTGG GTHTCPPCPA
 151  PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
 201  VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP
```

【化１７８】

```
 251  IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
 301  ESNGQPENNY DTTPPVLDSD GSFFLYSDLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
 351  LHNHYTQKSL SLSPG      (配列番号      142)
```

【０５７５】

シグナルおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（アスパラギン酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１４２のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。

【０５７６】

このＡＬＫ６－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸（配列番号１４３）によってコードされる：

【化１７９】

```
   1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
  51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCAAGAAAGA GGATGGTGAG AGTACAGCCC
 101  CCACCCCCCG TCCAAAGGTC TTGCGTTGTA AATGCCACCA CCATTGTCCA
 151  GAAGACTCAG TCAACAATAT TTGCAGCACA GACGGATATT GTTTCACGAT
 201  GATAGAAGAG GATGACTCTG GGTTGCCTGT GGTCACTTCT GGTTGCCTAG
 251  GACTAGAAGG CTCAGATTTT CAGTGTCGGG ACACTCCCAT TCCTCATCAA
 301  AGAAGATCAA TTGAATGCTG CACAGAAAGG AACGAATGTA ATAAAGACCT
 351  ACACCCTACA CTGCCTCCAT TGAAAAACAG AGATTTTGTT GATGGACCTA
 401  TACACCACAG GACCGGTGGT GGAACTCACA CATGCCCACC GTGCCCAGCA
 451  CCTGAACTCC TGGGGGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA
 501  GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACATGC GTGGTGGTGG
 551  ACGTGAGCCA CGAAGACCCT GAGGTCAAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC
 601  GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCG CGGGAGGAGC AGTACAACAG
 651  CACGTACCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT CCTGCACCAG GACTGGCTGA
 701  ATGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGCCCT CCCAGCCCCC
 751  ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AGCCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT
 801  GTACACCCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC
 851  TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTATCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
 901  GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACTAC GACACCACGC CTCCCGTGCT
 951  GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTATAG CGACCTCACC GTGGACAAGA
1001  GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT
1051  CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGT
```

【化１８０】

(配列番号　143)

【０５７７】

成熟ＡＬＫ６－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１４４）は以下の通りであり、かつ任意選択でＣ末端にリシンが付加されてもよい。

【化１８１】

```
   1  KKEDGESTAP TPRPKVLRCK CHHHCPEDSV NNICSTDGYC FTMIEEDDSG
  51  LPVVTSGCLG LEGSDFQCRD TPIPHQRRSI ECCTERNECN KDLHPTLPPL
 101  KNRDFVDGPI HHRTGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
 151  TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
 201  LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR
 251  EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTTP PVLDSDGSFF
 301  LYSDLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G
```

(配列番号　144)

【０５７８】

それぞれ、配列番号１０２および配列番号１４４のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ６－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ

：ＡＬＫ６－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０５７９】

それぞれ、配列番号４０１～４０２および４２５～４２６のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ６－Ｆｃポリペプチド配列に図示される、非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進するための別のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するために変更する。ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチド配列は、実施例１に考察されている。

【０５８０】

相補的な形態のＡＬＫ６－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４２５）は、以下の通りである：

【化１８２】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAKKEDGE STAPTPRPKV LRCKCHHHCP
 51  EDSVNNICST DGYCFTMIEE DDSGLPVVTS GCLGLEGSDF QCRDTPIPHQ
101  RRSIECCTER NECNKDLHPT LPPLKNRDFV DGPIHHRTGG GTHTCPPCPA
151  PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
201  VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP
251  IEKTISKAKG QPREPQVCTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW
301  ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLVSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
351  LHNHYTQKSL SLSPGK        (配列番号      425)
```

【０５８１】

リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。上記の配列番号４０１および４０２のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＡＬＫ６融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。さらに、ＦｃドメインのＣ末端リシン残基は欠失させることができる。配列番号４２５のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０５８２】

成熟ＡＬＫ６－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号４２６）は以下の通りであり得、かつ任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化１８３】

```
  1  KKEDGESTAP TPRPKVLRCK CHHHCPEDSV NNICSTDGYC FTMIEEDDSG
 51  LPVVTSGCLG LEGSDFQCRD TPIPHQRRSI ECCTERNECN KDLHPTLPPL
101  KNRDFVDGPI HHRTGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
151  TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
201  LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVCTLPPSR
251  EEMTKNQVSL SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF
301  LVSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
     (配列番号      426)
```

【０５８３】

それぞれ配列番号４０２および配列番号４２６のＡｃｔＲＩＩＢ－ＦｃおよびＡＬＫ６－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０５８４】

様々なＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種ま

たはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例１４）

ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０５８５】

本出願人らは、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインに対して各々別々に融合される、ヒトＡｃｔＲＩＩＡおよびヒトＡＬＫ４の細胞外ドメインを含む、可溶性ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロマーの複合体を構築した。この個々の構築物は、それぞれ、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチドと呼ばれる

【０５８６】

ヘテロマーのＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。第１のアプローチでは、一方のＦｃドメインを、相互作用面にカチオン性アミノ酸を導入するように変更し、一方で他方のＦｃドメインを、相互作用面にアニオン性アミノ酸を導入するように変更する。

【０５８７】

ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号１１８）を以下に示す：

【化１８４】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAAILGRS ETQECLFFNA NWEKDRTNQT
 51  GVEPCYGDKD KRRHCFATWK NISGSIEIVK QGCWLDDINC YDRTDCVEKK
101  DSPEVYFCCC EGNMCNEKFS YFPEMEVTQP TSNPVTPKPP TGGGTHTCPP
151  CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY
201  VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL
251  PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRKEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA
301  VEWESNGQPE NNYKTTPPVL KSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM
351  HEALHNHYTQ KSLSLSPGK                (配列番号  118)
```

【０５８８】

リーダー配列およびリンカー配列には下線を付している。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなく、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、ＡｃｔＲＩＩＡ融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１１８のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０５８９】

このＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸配列（配列番号１１９）によってコードされる：

【化１８５】

```
   1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
  51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCGCTATACT TGGTAGATCA GAAACTCAGG
 101  AGTGTCTTTT CTTTAATGCT AATTGGGAAA AAGACAGAAC CAATCAAACT
 151  GGTGTTGAAC CGTGTTATGG TGACAAAGAT AAACGGCGGC ATTGTTTTGC
 201  TACCTGGAAG AATATTTCTG GTTCCATTGA AATAGTGAAA CAAGGTTGTT
 251  GGCTGGATGA TATCAACTGC TATGACAGGA CTGATTGTGT AGAAAAAAAA
 301  GACAGCCCTG AAGTATATTT CTGTTGCTGT GAGGGCAATA TGTGTAATGA
 351  AAAGTTTTCT TATTTTCCGG AGATGGAAGT CACACAGCCC ACTTCAAATC
 401  CAGTTACACC TAAGCCACCC ACCGGTGGTG GAACTCACAC ATGCCCACCG
 451  TGCCCAGCAC CTGAACTCCT GGGGGGACCG TCAGTCTTCC TCTTCCCCCC
 501  AAAACCCAAG GACACCCTCA TGATCTCCCG GACCCCTGAG GTCACATGCG
 551  TGGTGGTGGA CGTGAGCCAC GAAGACCCTG AGGTCAAGTT CAACTGGTAC
 601  GTGGACGGCG TGGAGGTGCA TAATGCCAAG ACAAAGCCGC GGGAGGAGCA
```

【化１８６】

```
 651  GTACAACAGC ACGTACCGTG TGGTCAGCGT CCTCACCGTC CTGCACCAGG
 701  ACTGGCTGAA TGGCAAGGAG TACAAGTGCA AGGTCTCCAA CAAAGCCCTC
 751  CCAGCCCCCA TCGAGAAAAC CATCTCCAAA GCCAAAGGGC AGCCCCGAGA
 801  ACCACAGGTG TACACCCTGC CCCCATCCCG GAAGGAGATG ACCAAGAACC
 851  AGGTCAGCCT GACCTGCCTG GTCAAAGGCT TCTATCCCAG CGACATCGCC
 901  GTGGAGTGGG AGAGCAATGG GCAGCCGGAG AACAACTACA AGACCACGCC
 951  TCCCGTGCTG AAGTCCGACG GCTCCTTCTT CCTCTATAGC AAGCTCACCG
1001  TGGACAAGAG CAGGTGGCAG CAGGGGAACG TCTTCTCATG CTCCGTGATG
1051  CATGAGGCTC TGCACAACCA CTACACGCAG AAGAGCCTCT CCCTGTCTCC
1101  GGGTAAA                    (配列番号      119)
```

【０５９０】

成熟ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号１２０）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化１８７】

```
   1  ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
  51  IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CVEKKDSPEV YFCCCEGNMC NEKFSYFPEM
 101  EVTQPTSNPV TPKPPTGGGT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI
 151  SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV
 201  SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP
 251  SRKEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLKSDGS
 301  FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
      (配列番号      120)
```

【０５９１】

第１のアプローチでは、相補的ＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１０４～１０６として実施例１に上記で提供され

る。

【０５９２】

それぞれ配列番号１２０および配列番号１０６のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０５９３】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進する第２のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するように変更する。

【０５９４】

ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号４０９）を下に示す：

【化１８８】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAAILGRS ETQECLFFNA NWEKDRTNQT
 51  GVEPCYGDKD KRRHCFATWK NISGSIEIVK QGCWLDDINC YDRTDCVEKK
```

【化１８９】

```
101  DSPEVYFCCC EGNMCNEKFS YFPEMEVTQP TSNPVTPKPP TGGGTHTCPP
151  CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY
201  VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL
251  PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPCREEM TKNQVSLWCL VKGFYPSDIA
301  VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM
351  HEALHNHYTQ KSLSLSPGK          (配列番号     409)
```

【０５９５】

リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれかではなくＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、上の二重の下線で指し示す通り、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインにより、また、スレオニンをトリプトファン（ｔｒｙｔｏｐｈａｎ）により置き換える）を融合タンパク質のＦｃドメインに導入することができる。配列番号４０９のアミノ酸配列は任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。

【０５９６】

成熟ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４１０）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化１９０】

```
  1  ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
 51  IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CVEKKDSPEV YFCCCEGNMC NEKFSYFPEM
101  EVTQPTSNPV TPKPPTGGGT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI
151  SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV
201  SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP
251  CREEMTKNQV SLWCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS
301  FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
     (配列番号     410)
```

【０５９７】

この第２のアプローチでは、相補的ＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列お

よびそれをコードする核酸配列は、配列番号４０３～４０４として実施例１に上記で提供される。

【０５９８】

それぞれ配列番号４１０および配列番号４０４のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０５９９】

様々なＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例１５）

ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体と比較したＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

【０６００】

Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ベースの結合アッセイを使用して、上記のＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の複合体のリガンド結合選択性を、ＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体の複合体のリガンド結合選択性と比較した。ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃホモ二量体、およびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体は、独立して、抗Ｆｃ抗体を使用してシステムに捕捉した。リガンドを注入して、捕捉された受容体タンパク質の上を流させた。結果を下の表にまとめており、ここでは有効リガンドトラップを最も良く示すリガンド解離速度（ｋｄ）を灰色の陰影で示す。

【表１０】

ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体と比較した
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

リガンド	ActRIIA−Fc ホモ二量体			ALK4−Fc ホモ二量体			ActRIIA−Fc:ALK4−Fc ヘテロ二量体		
	k_a (1／Ms)	k_d (1／s)	K_D (pM)	k_a (1／Ms)	k_d (1／s)	K_D (pM)	k_a (1／Ms)	k_d (1／s)	K_D (pM)
アクチビンＡ	1.4 x10^7	6.2 x10^{-4}	45	5.8 x10^5	1.2 x10^{-2}	20000	7.4 x10^6	2.4 x10^{-4}	32
アクチビンＢ	1.1 x10^7	1.1 x10^{-4}	10	結合なし			9.5 x10^6	4.8 x10^{-4}	50
アクチビンＡＢ	2.8 x10^7	2.6 x10^{-4}	9	1.8 x10^6	3.6 x10^{-3}	2000	1.8 x10^7	2.3 x10^{-4}	13
アクチビンＡＣ	2.2 x10^7	7.9 x10^{-3}	360	結合なし			3.2 x10^6	5.4 x10^{-4}	170
BMP6	2.7 x10^8	2.2 x10^{-2}	800	結合なし			5.4 x10^6	1.2 x10^{-2}	2200
BMP7	8.9 x10^6	3.3 x10^{-2}	3700	結合なし			2.0 x10^7	7.2 x10^{-2}	3500
BMP9	一過性＊		>10000	――			結合なし		
BMP10	2.9 x10^7	2.5 x10^{-3}	85	結合なし			一過性＊		>6000
GDF3	1.5 x10^6	3.6 x10^{-3}	2400	――			4.9 x10^7	4.8 x10^{-3}	9800
GDF8	1.4 x10^6	1.4 x10^{-3}	99	1.3 x10^5	1.9 x10^{-3}	15000†	1.8 x10^7	2.8 x10^{-3}	150
GDF11	7.3 x10^7	9.2 x10^{-4}	13	5.0 x10^6	4.8 x10^{-3}	970†	3.0 x10^7	6.5 x10^{-4}	22

＊　相互作用が一過性であるため不確定
†　極めて低いシグナル
――　未試験

【０６０１】
これらの比較結合データは、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体が、ＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃまたはＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体のいずれかに対する変更された結合プロファイル／選択性を有することを実証する。例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、アクチビンＡＢおよびＧＤＦ１１への強い結合を保持しつつ、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃホモ二量体と比較して、アクチビンＡへの増強された結合、特に、アクチビンＡＣへの増強された結合を呈示する。加えて、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃホモ二量体に対し最高のアフィニティーを有するリガンドであるアクチビンＢは、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体に対し低減したアフィニティー（依然として高いアフィニティー範囲内ではあるが）を表示する。ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃホモ二量体と比較して、ＢＭＰ１０への著しく低減した結合も呈示する。図１０を参照のこと。

【０６０２】
これらの結果は、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体がＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃホモ二量体よりもアクチビンＢに対するアクチビンＡおよびアクチビンＡＢのより選択的なアンタゴニストであることが示されている。さらに、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃホモ二量体と比較して、アクチビンＡＣに対するアフィニティーが実質的に増加し、ＢＭＰ１０に対するアフィニティーが大幅に低減している。したがって、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、そのような選択的拮抗作用が有利である特定の適用において、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃホモ二量体より有用であろう。例としては、アクチビンＢよりもアクチビンＡおよび／また

はアクチビンＡＢに優先的に拮抗し、アクチビンＡＣの強力な阻害を得る一方、ＢＭＰ１０の阻害を避けることが望ましい治療的な適用が挙げられる。

（実施例１６）

ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０６０３】

本出願人らは、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインに対して各々別々に融合される、ヒトＢＭＰＲＩＩおよびヒトＡＬＫ１の細胞外ドメインを含む、可溶性ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロマーの複合体を構築した。この個々の構築物は、それぞれ、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドと呼ばれ、各々の配列を下に示す。

【０６０４】

ヘテロマーのＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。第１のアプローチでは、一方のＦｃドメインを、相互作用面にカチオン性アミノ酸を導入するように変更し、一方で他方のＦｃドメインを、相互作用面にアニオン性アミノ酸を導入するように変更する。

ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号１２１）を以下に示す：

【化１９１】

```
   1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGASQNQER LCAFKDPYQQ DLGIGESRIS
  51  HENGTILCSK GSTCYGLWEK SKGDINLVKQ GCWSHIGDPQ ECHYEECVVT
 101  TTPPSIQNGT YRFCCCSTDL CNVNFTENFP PPDTTPLSPP HSFNRDETGG
 151  GTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP
 201  EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
 251  KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRKEMTKN QVSLTCLVKG
 301  FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLKSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN
 351  VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK      (配列番号     121)
```

【０６０５】

このリーダー配列およびリンカーには下線を引く。可能性のあるホモ二量体の複合体のいずれでもなく、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するため、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンにより置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１２１のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０６０６】

このＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸配列（配列番号１２２）によってコードされる：

【化１９２】

```
   1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
  51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCTCGCAGAA TCAAGAACGC CTATGTGCGT
 101  TTAAAGATCC GTATCAGCAA GACCTTGGGA TAGGTGAGAG TAGAATCTCT
 151  CATGAAAATG GGACAATATT ATGCTCGAAA GGTAGCACCT GCTATGGCCT
 201  TTGGGAGAAA TCAAAAGGGG ACATAAATCT TGTAAAACAA GGATGTTGGT
 251  CTCACATTGG AGATCCCCAA GAGTGTCACT ATGAAGAATG TGTAGTAACT
 301  ACCACTCCTC CCTCAATTCA GAATGGAACA TACCGTTTCT GCTGTTGTAG
 351  CACAGATTTA TGTAATGTCA ACTTTACTGA GAATTTTCCA CCTCCTGACA
 401  CAACACCACT CAGTCCACCT CATTCATTTA ACCGAGATGA GACCGGTGGT
 451  GGAACTCACA CATGCCCACC GTGCCCAGCA CCTGAACTCC TGGGGGGACC
 501  GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA GGACACCCTC ATGATCTCCC
 551  GGACCCCTGA GGTCACATGC GTGGTGGTGG ACGTGAGCCA CGAAGACCCT
 601  GAGGTCAAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC GTGGAGGTGC ATAATGCCAA
 651  GACAAAGCCG CGGGAGGAGC AGTACAACAG CACGTACCGT GTGGTCAGCG
 701  TCCTCACCGT CCTGCACCAG GACTGGCTGA ATGGCAAGGA GTACAAGTGC
 751  AAGGTCTCCA ACAAAGCCCT CCCAGCCCCC ATCGAGAAAA CCATCTCCAA
 801  AGCCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCCTG CCCCCATCCC
```

【化１９３】

```
 851  GGAAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT GGTCAAAGGC
 901  TTCTATCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG GGCAGCCGGA
 951  GAACAACTAC AAGACCACGC CTCCCGTGCT GAAGTCCGAC GGCTCCTTCT
1001  TCCTCTATAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC
1051  GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC ACTACACGCA
1101  GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA    (配列番号    122)
```

【０６０７】

成熟ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号１２３）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化１９４】

```
   1  SQNQERLCAF KDPYQQDLGI GESRISHENG TILCSKGSTC YGLWEKSKGD
  51  INLVKQGCWS HIGDPQECHY EECVVTTTPP SIQNGTYRFC CCSTDLCNVN
 101  FTENFPPPDT TPLSPPHSFN RDETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
 151  KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
 201  YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
 251  PQVYTLPPSR KEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
 301  PVLKSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
 351  GK        (配列番号      123)
```

【０６０８】

相補的な形態のＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号１２４）は、以下の通りであ

る：

【化１９５】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGADPVKPS RGPLVTCTCE SPHCKGPTCR
 51  GAWCTVVLVR EEGRHPQEHR GCGNLHRELC RGRPTEFVNH YCCDSHLCNH
101  NVSLVLEATQ PPSEQPGTDG QLATGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
151  KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
201  YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
251  PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTTP
301  PVLDSDGSFF LYSDLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
351  G          (配列番号     124)
```

【０６０９】

Ｔ　リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。上記の配列番号１２１および１２３のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、２アミノ酸置換（リシンをアスパラギン酸により置き換える）を上記の二重下線で指し示す通りＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１２４のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端でリシンが付加されてもよい。

【０６１０】

このＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質は以下の核酸（配列番号１２５）によってコードされる：

【化１９６】

```
   1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
  51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCGACCCTGT GAAGCCGTCT CGGGGCCCGC
 101  TGGTGACCTG CACGTGTGAG AGCCCACATT GCAAGGGGCC TACCTGCCGG
 151  GGGGCCTGGT GCACAGTAGT GCTGGTGCGG GAGGAGGGGA GGCACCCCCA
 201  GGAACATCGG GGCTGCGGGA ACTTGCACAG GGAGCTCTGC AGGGGCCGCC
 251  CCACCGAGTT CGTCAACCAC TACTGCTGCG ACAGCCACCT CTGCAACCAC
 301  AACGTGTCCC TGGTGCTGGA GGCCACCCAA CCTCCTTCGG AGCAGCCGGG
 351  AACAGATGGC CAGCTGGCCA CCGGTGGTGG AACTCACACA TGCCCACCGT
 401  GCCCAGCACC TGAACTCCTG GGGGGACCGT CAGTCTTCCT CTTCCCCCCA
 451  AAACCCAAGG ACACCCTCAT GATCTCCCGG ACCCCTGAGG TCACATGCGT
 501  GGTGGTGGAC GTGAGCCACG AAGACCCTGA GGTCAAGTTC AACTGGTACG
 551  TGGACGGCGT GGAGGTGCAT AATGCCAAGA CAAAGCCGCG GGAGGAGCAG
 601  TACAACAGCA CGTACCGTGT GGTCAGCGTC CTCACCGTCC TGCACCAGGA
 651  CTGGCTGAAT GGCAAGGAGT ACAAGTGCAA GGTCTCCAAC AAAGCCCTCC
 701  CAGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAG CCAAAGGGCA GCCCCGAGAA
 751  CCACAGGTGT ACACCCTGCC CCCATCCCGG GAGGAGATGA CCAAGAACCA
 801  GGTCAGCCTG ACCTGCCTGG TCAAAGGCTT CTATCCCAGC GACATCGCCG
 851  TGGAGTGGGA GAGCAATGGG CAGCCGGAGA ACAACTACGA CACCACGCCT
 901  CCCGTGCTGG ACTCCGACGG CTCCTTCTTC CTCTATAGCG ACCTCACCGT
 951  GGACAAGAGC AGGTGGCAGC AGGGGAACGT CTTCTCATGC TCCGTGATGC
1001  ATGAGGCTCT GCACAACCAC TACACGCAGA AGAGCCTCTC CCTGTCTCCG
1051  GGT          (配列番号     125)
```

【０６１１】

成熟ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１２６）は以下の通りであり、かつ任意選択でＣ末端にリシンが付加されてもよい。

【化１９７】

```
   1  DPVKPSRGPL VTCTCESPHC KGPTCRGAWC TVVLVREEGR HPQEHRGCGN
  51  LHRELCRGRP TEFVNHYCCD SHLCNHNVSL VLEATQPPSE QPGTDGQLAT
 101  GGGTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
 151  DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
 201  KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV
 251  KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYDTTPPVLD SDGSFFLYSD LTVDKSRWQQ
 301  GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG          (配列番号     126)
```

【０６１２】

それぞれ配列番号１２３および配列番号１２６のＢＭＰＲＩＩ－ＦｃおよびＡＬＫ１－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０６１３】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進する第２のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィ

ド結合を導入するように変更する。

【０６１４】

ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号４１１）を以下に示す：

【化１９８】

```
  1  MDAMKRCLCC VLLLCGAVFV SPGASQNQER LCAFKDPYQQ DLGIGESRIS
 51  HENGTILCSK GSTCYGLWEK SKGDINLVKQ GCWSHIGDPQ ECHYEECVVT
101  TTPPSIQNGT YRFCCCSTDL CNVNFTENFP PPDTTPLSPP HSFNRDETGG
151  GTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP
201  EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
251  KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPCREEMTKN QVSLWCLVKG
301  FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN
351  VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK        (配列番号  411)
```

【０６１５】

リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれかではなくＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、上の二重の下線で指し示す通り、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインにより、また、スレオニンをトリプトファン（ｔｒｙｔｏｐｈａｎ）により置き換える）を融合タンパク質のＦｃドメインに導入することができる。配列番号４１１のアミノ酸配列は任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。

【０６１６】

成熟ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４１２）は以下の通りであり、かつ任意選択でＣ末端からリシン（Ｋ）が取り除かれてもよい。

【化１９９】

```
  1  SQNQERLCAF KDPYQQDLGI GESRISHENG TILCSKGSTC YGLWEKSKGD
 51  INLVKQGCWS HIGDPQECHY EECVVTTTPP SIQNGTYRFC CCSTDLCNVN
101  FTENFPPPDT TPLSPPHSFN RDETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
151  KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
201  YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
251  PQVYTLPPCR EEMTKNQVSL WCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
301  PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
351  GK        (配列番号  412)
```

【０６１７】

相補的な形態のＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４１３）は、以下の通りである：

【化２００】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGADPVKPS RGPLVTCTCE SPHCKGPTCR
 51  GAWCTVVLVR EEGRHPQEHR GCGNLHRELC RGRPTEFVNH YCCDSHLCNH
101  NVSLVLEATQ PPSEQPGTDG QLATGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
151  KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
201  YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
251  PQVCTLPPSR EEMTKNQVSL SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
301  PVLDSDGSFF LVSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
351  GK       (配列番号     413)
```

【０６１８】

リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。上記の配列番号４１１および４１２のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＡＬＫ１融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４１３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０６１９】

成熟ＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４１４）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２０１】

```
  1  DPVKPSRGPL VTCTCESPHC KGPTCRGAWC TVVLVREEGR HPQEHRGCGN
 51  LHRELCRGRP TEFVNHYCCD SHLCNHNVSL VLEATQPPSE QPGTDGQLAT
101  GGGTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
151  DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
201  KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVC TLPPSREEMT KNQVSLSCAV
251  KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLVSK LTVDKSRWQQ
301  GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK       (配列番号     414)
```

【０６２０】

それぞれ配列番号４１２および配列番号４１４のＢＭＰＲＩＩ－ＦｃおよびＡＬＫ１－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０６２１】

様々なＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例１７）

ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ１－Ｆｃホモ二量体と比較したＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

【０６２２】

Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ベースの結合アッセイを使用して、上記のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の複合体のリガンド結合選択性を、ＢＭＰＲＩＩ－ＦｃおよびＡＬＫ１－Ｆｃホモ二量体の複合体のリガンド結合選択性と比較した。ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体、およびＡＬＫ１－

ＦｃホモⅡ量体は、独立して、抗Ｆｃ抗体を使用してシステムに捕捉した。リガンドを注入して、捕捉された受容体タンパク質の上を流させた。結果を下の表にまとめており、ここでは有効リガンドトラップを最も良く示すリガンド解離速度（ｋｄ）を灰色の陰影で示す。

【表１１】

BMPRＩＩ−Ｆｃホモ二量体およびALK1−Ｆｃホモ二量体と比較した
BMPRＩＩ−Ｆｃ：ALK1−Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

リガンド	BMPRＩＩ−Ｆｃ ホモ二量体			ALK1−Ｆｃ ホモ二量体			BMPRＩＩ−Ｆｃ：ALK1−Ｆｃ ヘテロ二量体		
	k_a (1／Ms)	k_d (1／s)	K_D (pM)	k_a (1／Ms)	k_d (1／s)	K_D (pM)	k_a (1／Ms)	k_d (1／s)	K_D (pM)
BMP9	1．2 x10^7	2．6 x10^{-2}	2100	7．8 x10^6	1．3 x10^{-4}	16	1．2 x10^6	4．1 x10^{-4}	360
BMP10	2．6 x10^7	2．5 x10^{-3}	100	4．1 x10^6	1．6 x10^{-4}	38	1．5 x10^7	3．5 x10^{-4}	23
BMP15	9．9 x10^6	2．8 x10^{-3}	290	結合なし			1．2 x10^7	4．2 x10^{-2}	3500

【０６２３】

これらの比較結合データは、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－ＦｃヘテロⅡ量体が、ＢＭＰＲＩＩ－ＦｃホモⅡ量体のものとは異なるが、ＡＬＫ１－ＦｃホモⅡ量体のものと類似の結合プロファイル／選択性を有することを実証する。例えば、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－ＦｃヘテロⅡ量体は、大部分は、ＡＬＫ１－ＦｃホモⅡ量体に特徴的なＢＭＰ９およびＢＭＰ１０への強い結合を保持する；しかし、ヘテロⅡ量体は、このホモⅡ量体により提示されない、ＢＭＰ９を上回るＢＭＰ１０に対する中程度の選択性を表示する。同様にＡＬＫ１－ＦｃホモⅡ量体とは異なり、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－ＦｃヘテロⅡ量体は、ＢＭＰＲＩＩ－ＦｃホモⅡ量体よりもおよそ１０倍速い解離速度ではあるが、ＢＭＰ１５に結合する。また、ＡＬＫ１－ＦｃホモⅡ量体とは異なり、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－ＦｃヘテロⅡ量体は、ＢＭＰＲＩＩ－ＦｃホモⅡ量体よりも約１桁小さいアフィニティーではあるが、ＢＭＰ１５に結合する。図１１を参照のこと。したがって、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－ＦｃヘテロⅡ量体は、ＢＭＰ９および特にＢＭＰ１０の選択的拮抗作用が例えば血管新生の阻害のために有利である特定の治療的適用において、またはＢＭＰ１５の拮抗作用が有利である適用においても、予期せぬことに有用である。

（実施例１８）

ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－ＦｃヘテロⅡ量体の生成

【０６２４】

本出願人らは、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインに対して各々別々に融合される、ヒトＢＭＰＲＩＩおよびヒトＡＬＫ２の細胞外ドメインを含む、可溶性ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロマーの複合体を構築した。この個々の構築物は、それぞれ、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ２－Ｆｃ融合ポリペプチドと呼ばれ、各々の配列を下に示す。

【０６２５】

ヘテロマーのＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。第１のアプローチでは、一方のＦｃドメインを、相互作用面にカチオン性アミノ酸を導入するように変更し、一方で他方のＦｃドメインを、相互作用面にアニオン性アミノ酸を導入するように変更する。ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１２１～１２３として実施例１６に上記で提供される。可能なホモⅡ量体の複合体のいずれでもなく、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－ＦｃヘテロⅡ量体の形成を促進するために、実施例１６に示されるように、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質のＦｃドメインに２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置き換える）を導入してもよい。配列番号１２

１および１２３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンを取り除いてもよい。
【０６２６】
相補的ＡＬＫ２－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１３６～１３８として実施例９に提供される。配列番号１２１および１２３のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドによるヘテロ二量体形成をガイドするために、実施例９に示されるように、ＡＬＫ２－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに２個のアミノ酸置換（アスパラギン酸でリシンを置き換える）を導入してもよい。配列番号１３６および１３８のアミノ酸配列には、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されていてもよい。
【０６２７】
それぞれ配列番号１２３および配列番号１３８のＢＭＰＲＩＩ－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
【０６２８】
非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進する第２のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するように変更する。ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチド配列（配列番号４１１～４１２）を実施例１６に考察する。可能なホモ二量体の複合体のいずれかではなくＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、上の二重の下線で指し示す通り、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインにより、また、スレオニンをトリプトファン（ｔｒｙｔｏｐｈａｎ）により置き換える）を実施例１６で示すＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃポリペプチドの Ｆｃドメインに導入することができる。配列番号４１１および４１２のアミノ酸配列は任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。
【０６２９】
相補的なＡＬＫ２－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列（配列番号４２１～４２２）は、実施例９に考察する。配列番号４１１から４１２のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、実施例９で指し示す通りＡＬＫ２融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４２１～４２２のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。
【０６３０】
それぞれ配列番号４１２および配列番号４２２のＢＭＰＲＩＩ－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
【０６３１】
様々なＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。
（実施例１９）
ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ２－Ｆｃホモ二量体と比較したＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル
【０６３２】
Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ベースの結合アッセイを使用して、上記のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体の複合体のリガンド結合選択性を、ＢＭＰＲＩＩ－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃホモ二量体の複合体のリガンド結合選択性と比較した。ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体、およびＡＬＫ２－Ｆｃホモ二量体は、独立して、抗Ｆｃ抗体を使用してシステムに捕捉した。リガンドを注入して、捕捉された受容体タンパク質の上を流させた。結果を下の表にまとめており、こ

こでは有効リガンドトラップを最も良く示すリガンド解離速度（ｋｄ）を灰色の陰影で示す。

【表１２】

ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ２－Ｆｃホモ二量体と比較した
ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

リガンド	BMPRII−Fc ホモ二量体			ALK2−Fc ホモ二量体			BMPRII−Fc：ALK2−Fc ヘテロ二量体		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
アクチビンＢ	1.9 x10^6	4.9 x10^{-3}	2600	結合なし			5.9 x10^5	3.1 x10^{-3}	5200
BMP5	1.9 x10^6	1.9 x10^{-2}	9900	結合なし			1.8 x10^6	5.0 x10^{-3}	2800
BMP7	一過性＊		＞93000	結合なし			1.5 x10^7	1.2 x10^{-2}	760
BMP9	4.5 x10^7	7.3 x10^{-2}	1600	結合なし			1.0 x10^7	5.1 x10^{-3}	500
BMP10	3.8 x10^7	5.0 x10^{-3}	130	結合なし			1.1 x10^8	3.4 x10^{-2}	300
BMP15	5.8 x10^6	4.2 x10^{-3}	720	結合なし			9.6 x10^6	1.1 x10^{-2}	1100
＊　相互作用が一過性であるため不確定									

【０６３３】

（実施例２０）

ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０６３４】

本出願人らは、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインに対して各々別々に融合される、ヒトＢＭＰＲＩＩおよびヒトＡＬＫ３の細胞外ドメインを含む、可溶性ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロマーの複合体を構築した。この個々の構築物は、それぞれ、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ３－Ｆｃ融合ポリペプチドと呼ばれ、各々についての配列を本明細書に提供する。

【０６３５】

ヘテロマーのＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。第１のアプローチでは、一方のＦｃドメインを、相互作用面にカチオン性アミノ酸を導入するように変更し、一方で他方のＦｃドメインを、相互作用面にアニオン性アミノ酸を導入するように変更する。ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１２１～１２３として実施例１６に上記で提供される。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなく、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置き換える）を、実施例１６に示されるように、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１２１および１２３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンを取り除いてもよい。

【０６３６】

相補的ＡＬＫ３－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１１５～１１７として実施例４に提供される。上記の配列番号１２１および１２３のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、２アミノ酸置換（リシンをアスパラギン酸により置き換える）を実施例４で指し示す通りＡＬＫ３－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１１５および１１７のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端でリシンが付加されてもよい。

【０６３７】

それぞれ配列番号１２３および配列番号１１７のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃおよびａｌｋ３－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０６３８】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進する第２のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するように変更する。ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチド配列（配列番号４１１～４１２）は、実施例１６に考察する。可能なホモ二量体の複合体のいずれかではなくＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、上の二重の下線で指し示す通り、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインにより、また、スレオニンをトリプトファン（ｔｒｙｔｏｐｈａｎ）により置き換える）を実施例１６で示すＢＭＰＲＩＩ－ＦｃポリペプチドのＦｃドメインに導入することができる。配列番号４１１および４１２のアミノ酸配列は任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。

【０６３９】

相補的なＡＬＫ３－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列（配列番号４０７～４０８）は、実施例４に考察する。配列番号４１１から４１２のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、実施例４で指し示す通りＡＬＫ３融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４０３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。配列番号４０７および４０８のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０６４０】

それぞれ配列番号４１２および配列番号４０８のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃおよびａｌｋ３－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０６４１】

様々なＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例２１）

ＢＭＰＲＩＩ－ＦｃホモＦｃ二量体およびＡＬＫ３－ＦｃホモＦｃ二量体と比較したＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

【０６４２】

Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ベースの結合アッセイを使用して、上記のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体の複合体のリガンド結合選択性を、ＢＭＰＲＩＩ－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体の複合体のリガンド結合選択性と比較した。ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体、ＢＭＰＲＩＩ－ＦｃホモＦｃ二量体、およびＡＬＫ３－ＦｃホモＦｃ二量体は、独立して、抗Ｆｃ抗体を使用してシステムに捕捉した。リガンドを注入して、捕捉された受容体タンパク質の上を流させた。結果を下の表にまとめており、ここでは有効リガンドトラップを最も良く示すリガンド解離速度（ｋｄ）を灰色の陰影で示す。

【表１３】

ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体と比較した
ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

リガンド	BMPRII−Fc ホモ二量体			ALK3−Fc ホモ二量体			BMPRII−Fc:ALK3−Fc ヘテロ二量体		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
アクチビンB	2.0 x10^7	7.5 x10^{-2}	3800	結合なし			最小の結合		
BMP2	一過性＊		>2 x10^6	6.2 x10^5	1.4 x10^{-4}	230	2.9 x10^6	1.5 x10^{-4}	51
BMP4	―――			2.6 x10^5	5.5 x10^{-5}	210	9.1 x10^5	9.1 x10^{-5}	100
BMP5	―――			2.9 x10^4	2.3 x10^{-3}	70000	4.3 x10^5	1.4 x10^{-3}	3200
BMP6	一過性＊		>8900	1.4 x10^5	4.9 x10^{-3}	35000	3.6 x10^5	5.9 x10^{-4}	1600
BMP7	一過性＊		>38000	1.2 x10^6	1.8 x10^{-2}	15000	1.2 x10^7	1.2 x10^{-2}	1000
BMP9	1.2 x10^7	2.6 x10^{-2}	2100	結合なし			結合なし		
BMP10	2.6 x10^7	2.5 x10^{-3}	100	―――			6.8 x10^5	1.6 x10^{-3}	2400
BMP15	9.9 x10^6	2.8 x10^{-3}	290	―――			9.1 x10^5	5.5 x10^{-3}	6000
GDF5	結合なし			4.3 x10^5	1.1 x10^{-2}	22000	最小の結合		
GDF6	一過性＊		>88000	3.4 x10^4	1.3 x10^{-3}	40000	1.4 x10^6	1.9 x10^{-3}	1400

＊　相互作用が一過性であるため不確定
―――　未試験

【０６４３】
これらの比較結合データは、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体が、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体のものとは明らかに異なり、ＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体のものとも異なるリガンド結合選択性を有することを実証する。ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体は、ＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体よりもはるかに強くＢＭＰ６に結合し、これはほぼ１０倍遅い解離速度を反映している。したがって、ＢＭＰ２およびＢＭＰ４への結合でその変化はほとんどないので、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３ヘテロ二量体は、ＢＭＰ２、ＢＭＰ４、およびＢＭＰ６の共同阻害剤（ｊｏｉｎｔ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ）とみなすことができる。この結合プロファイルは、ＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体のものと対照的であり、ＡＬＫ３－Ｆｃホモ二量体がＢＭＰ４およびＢＭＰ２に例外的に強く結合することにより、ＢＭＰ６を含む中間レベルの結合を有する４つのリガンドと比較して、このリガンドペアに対して高度に選択的であると同定される。図１２を参照のこと。したがって、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体は、ＢＭＰ２、ＢＭＰ４、およびＢＭＰ６の共同拮抗作用（ｊｏｉｎｔ　ａｎｔａｇｏｎｉｓｍ）が有利である特定の治療的な適用において予想外に有用であろう。

（実施例２２）

ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０６４４】
本出願人らは、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインに対して各々別々に融合される、ヒトＢＭＰＲＩＩおよびヒトＡＬＫ４の細胞外ドメインを含む、可溶性ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロマーの複合体を構築した。この個々の構築物は、それぞれ、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチドと呼ばれ、各々についての配列を本明細書に提供する。

【０６４５】
ヘテロマーのＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。第１のアプローチでは、一方のＦｃドメインを、相互作用面にカチオン性アミノ酸を導入するように変更し、一方で他方のＦｃドメインを、相互作用面にアニオン性アミノ酸を導入するように変更する。ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１２１～１２３として実施例１６に上記で提供される。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなく、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置き換える）を、実施例１６に示すように、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１２１および１２３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。
【０６４６】
相補的ＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１０４～１０６として実施例１に提供される。上記の配列番号１２１および１２３のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、２アミノ酸置換（リシンをアスパラギン酸により置き換える）を実施例１で指し示す通りＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１０４および１０６のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端でリシンが付加されてもよい。
【０６４７】
それぞれ配列番号１２３および配列番号１０６のＢＭＰＲＩＩ－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
【０６４８】
非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進する第２のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するように変更する。ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチド配列（配列番号４１１および４１２）を実施例１６に考察する。可能なホモ二量体の複合体のいずれかではなくＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、上の二重の下線で指し示す通り、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインにより、また、スレオニンをトリプトファン（ｔｒｙｔｏｐｈａｎ）により置き換える）を実施例１６で示すＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃポリペプチドのドメインに導入することができる。配列番号４１１および４１２のアミノ酸配列は任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。
【０６４９】
相補的なＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列（配列番号４０３および４０４）は、実施例１に考察する。配列番号４１１および４１２のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、実施例１で指し示す通りＡＬＫ４融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４０３および４０４のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。
【０６５０】
それぞれ配列番号４１２および配列番号４０４のＢＭＰＲＩＩ－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
【０６５１】
様々なＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例２３）
ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体と比較したＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル
【０６５２】
Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ベースの結合アッセイを使用して、上記のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の複合体のリガンド結合選択性を、ＢＭＰＲＩＩ－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体の複合体のリガンド結合選択性と比較した。ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体、およびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体は、独立して、抗Ｆｃ抗体を使用してシステムに捕捉した。リガンドを注入して、捕捉された受容体タンパク質の上を流させた。結果を下の表にまとめており、ここでは有効リガンドトラップを最も良く示すリガンド解離速度（ｋｄ）を灰色の陰影で示す。
【表１４】

ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体と比較したＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

リガンド	BMPRII−Fc ホモ二量体			ALK4−Fc ホモ二量体			BMPRII−Fc:ALK4−Fc ヘテロ二量体		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
アクチビンA	一過性＊		>43000	5.8 x10^5	1.2 x10^{-2}	20000	2.0 x10^6	2.2 x10^{-3}	1100
アクチビンB	2.0 x10^7	7.5 x10^{-2}	3800	結合なし			1.6 x10^6	2.6 x10^{-3}	1700
アクチビンAB	———	———	———	4.4 x10^6	6.4 x10^{-3}	1500	3.6 x10^6	5.0 x10^{-4}	140
BMP9	1.2 x10^7	2.6 x10^{-2}	2100	結合なし			一過性＊		>140000
BMP10	2.6 x10^7	2.5 x10^{-3}	100	結合なし			8.0 x10^5	1.8 x10^{-3}	2200
BMP15	9.9 x10^6	2.8 x10^{-3}	290	結合なし			2.8 x10^7	4.8 x10^{-2}	1700

＊　相互作用が一過性であるため不確定
———　未試験

【０６５３】
これらの比較結合データは、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体が、ＢＭＰＲＩＩ－ＦｃホモＦｃ二量体またはＡＬＫ４－Ｆｃホモ二量体のいずれかのリガンド結合選択性とは異なるリガンド結合選択性を有することを実証した。ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、いくつかのアクチビンリガンドを高強度または中強度で結合することによって両方のホモ二量体と異なり、弱くしかＢＭＰ１５と結合しないので、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体とは異なる。最も顕著なことに、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、ヘテロ二量体リガンドアクチビンＡＢに強くかつ優先的に結合する。図１３を参照のこと。したがって、ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体は、アクチビンＡ、アクチビンＢ、特にアクチビンＡＢの拮抗作用が有利であり、ＢＭＰ１５（排卵に深く関与する）の拮抗作用を避けなければならないある特定の治療的な適用において、予想外に有用であろう。
【０６５４】
（実施例２４）
ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の生成
出願人らは、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーでＦｃドメインに各々が別々に融合されている、ヒトＴＧＦβＲＩＩおよびヒトＡＬＫ１の短い（正準）アイソフォームの細胞外ドメインを含む、可溶性ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘ

テロマーの複合体を構築した。個々の構築物は、それぞれＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドと呼ばれ、それぞれの配列は本明細書に提供される。

【０６５５】

ヘテロマーのＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。第１のアプローチでは、一方のＦｃドメインを、相互作用面にカチオン性アミノ酸を導入するように変更し、一方で他方のＦｃドメインを、相互作用面にアニオン性アミノ酸を導入するように変更する。

【０６５６】

ＴＧＦβＲＩＩＳＨＯＲＴ－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号１２７）は以下に示す：

【化２０２】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGATIPPHV QKSVNNDMIV TDNNGAVKFP
 51  QLCKFCDVRF STCDNQKSCM SNCSITSICE KPQEVCVAVW RKNDENITLE
101  TVCHDPKLPY HDFILEDAAS PKCIMKEKKK PGETFFMCSC SSDECNDNII
151  FSEEYNTSNP DTGGGTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP
201  EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT
251  VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRKE
301  MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LKSDGSFFLY
351  SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
     (配列番号      127)
```

【０６５７】

このリーダー配列およびリンカーには下線を引く。可能性のあるホモ二量体の複合体のいずれでもなく、ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するため、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンにより置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１２７のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０６５８】

このＴＧＦβＲＩＩＳＨＯＲＴ－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸配列（配列番号１２８）によってコードされる：

【化２０３】

```
   1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
  51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCACGATCCC ACCGCACGTT CAGAAGTCGG
 101  TTAATAACGA CATGATAGTC ACTGACAACA ACGGTGCAGT CAAGTTTCCA
 151  CAACTGTGTA AATTTTGTGA TGTGAGATTT TCCACCTGTG ACAACCAGAA
 201  ATCCTGCATG AGCAACTGCA GCATCACCTC CATCTGTGAG AAGCCACAGG
 251  AAGTCTGTGT GGCTGTATGG AGAAAGAATG ACGAGAACAT AACACTAGAG
 301  ACAGTTTGCC ATGACCCCAA GCTCCCCTAC CATGACTTTA TTCTGGAAGA
 351  TGCTGCTTCT CCAAAGTGCA TTATGAAGGA AAAAAAAAAG CCTGGTGAGA
 401  CTTTCTTCAT GTGTTCCTGT AGCTCTGATG AGTGCAATGA CAACATCATC
 451  TTCTCAGAAG AATATAACAC CAGCAATCCT GACACCGGTG GTGGAACTCA
 501  CACATGCCCA CCGTGCCCAG CACCTGAACT CCTGGGGGGA CCGTCAGTCT
 551  TCCTCTTCCC CCCAAAACCC AAGGACACCC TCATGATCTC CCGGACCCCT
 601  GAGGTCACAT GCGTGGTGGT GGACGTGAGC CACGAAGACC CTGAGGTCAA
 651  GTTCAACTGG TACGTGGACG GCGTGGAGGT GCATAATGCC AAGACAAAGC
 701  CGCGGGAGGA GCAGTACAAC AGCACGTACC GTGTGGTCAG CGTCCTCACC
 751  GTCCTGCACC AGGACTGGCT GAATGGCAAG GAGTACAAGT GCAAGGTCTC
 801  CAACAAAGCC CTCCCAGCCC CCATCGAGAA AACCATCTCC AAAGCCAAAG
 851  GGCAGCCCCG AGAACCACAG GTGTACACCC TGCCCCCATC CCGGAAGGAG
 901  ATGACCAAGA ACCAGGTCAG CCTGACCTGC CTGGTCAAAG GCTTCTATCC
 951  CAGCGACATC GCCGTGGAGT GGGAGAGCAA TGGGCAGCCG GAGAACAACT
1001  ACAAGACCAC GCCTCCCGTG CTGAAGTCCG ACGGCTCCTT CTTCCTCTAT
1051  AGCAAGCTCA CCGTGGACAA GAGCAGGTGG CAGCAGGGGA ACGTCTTCTC
1101  ATGCTCCGTG ATGCATGAGG CTCTGCACAA CCACTACACG CAGAAGAGCC
1151  TCTCCCTGTC TCCGGGTAAA          (配列番号  128)
```

【０６５９】

成熟ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号１２９）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２０４】

```
  1  TIPPHVQKSV NNDMIVTDNN GAVKFPQLCK FCDVRFSTCD NQKSCMSNCS
 51  ITSICEKPQE VCVAVWRKND ENITLETVCH DPKLPYHDFI LEDAASPKCI
```

【化２０５】

```
101  MKEKKKPGET FFMCSCSSDE CNDNIIFSEE YNTSNPDTGG GTHTCPPCPA
151  PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
201  VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP
251  IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRKEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
301  ESNGQPENNY KTTPPVLKSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
351  LHNHYTQKSL SLSPGK      (配列番号  129)
```

【０６６０】

相補的ＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列およびそれをコードする核酸

配列は、配列番号１２４～１２６として実施例１６に提供される。上記の配列番号１２７および１２９のＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、２アミノ酸置換（リシンをアスパラギン酸により置き換える）を実施例１６で指し示す通りＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１２４および１２６のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端でリシンが付加されてもよい。

【０６６１】

それぞれ配列番号１２９および配列番号１２６のＴＧＦβＲＩＩＳＨＯＲＴ－ＦｃおよびＡＬＫ１－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０６６２】

上記のＡＬＫ１－Ｆｃポリペプチド（配列番号１２６）が、短いアイソフォームの細胞外ドメインの代わりに、ＴＧＦβＲＩＩの長い（Ａ）アイソフォーム（ＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ）の細胞外ドメインを含む、Ｆｃ融合タンパク質とペア形成している、改変体ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。

ＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号１３０）を以下に示す：

【化２０６】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGATIPPHV QKSDVEMEAQ KDEIICPSCN
 51  RTAHPLRHIN NDMIVTDNNG AVKFPQLCKF CDVRFSTCDN QKSCMSNCSI
101  TSICEKPQEV CVAVWRKNDE NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM
151  KEKKKPGETF FMCSCSSDEC NDNIIFSEEY NTSNPDTGGG THTCPPCPAP
201  ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV
251  EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI
301  EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRKEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE
351  SNGQPENNYK TTPPVLKSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL
401  HNHYTQKSLS LSPGK   (配列番号      130)
```

【０６６３】

リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。可能性のあるホモ二量体の複合体のいずれでもなく、ＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、ＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃ融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１３０のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０６６４】

このＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸配列（配列番号１３１）によってコードされる：

【化２０７】

```
   1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
  51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCACGATCCC ACCGCACGTT CAGAAGTCGG
 101  ATGTGGAAAT GGAGGCCCAG AAAGATGAAA TCATCTGCCC CAGCTGTAAT
 151  AGGACTGCCC ATCCACTGAG ACATATTAAT AACGACATGA TAGTCACTGA
 201  CAACAACGGT GCAGTCAAGT TTCCACAACT GTGTAAATTT TGTGATGTGA
 251  GATTTTCCAC CTGTGACAAC CAGAAATCCT GCATGAGCAA CTGCAGCATC
 301  ACCTCCATCT GTGAGAAGCC ACAGGAAGTC TGTGTGGCTG TATGGAGAAA
 351  GAATGACGAG AACATAACAC TAGAGACAGT TTGCCATGAC CCCAAGCTCC
 401  CCTACCATGA CTTTATTCTG GAAGATGCTG CTTCTCCAAA GTGCATTATG
 451  AAGGAAAAAA AAAAGCCTGG TGAGACTTTC TTCATGTGTT CCTGTAGCTC
 501  TGATGAGTGC AATGACAACA TCATCTTCTC AGAAGAATAT AACACCAGCA
 551  ATCCTGACAC CCCTCGTCCA ACTCACACAT GCCCACCGTG CCCAGCACCT
 601  GAACTCCTGG GGGGACCGTC AGTCTTCCTC TTCCCCCCAA AACCCAAGGA
 651  CACCCTCATG ATCTCCCGGA CCCCTGAGGT CACATGCGTG GTGGTGGACG
 701  TGAGCCACGA AGACCCTGAG GTCAAGTTCA ACTGGTACGT GGACGGCGTG
 751  GAGGTGCATA ATGCCAAGAC AAAGCCGCGG GAGGAGCAGT ACAACAGCAC
 801  GTACCGTGTG GTCAGCGTCC TCACCGTCCT GCACCAGGAC TGGCTGAATG
 851  GCAAGGAGTA CAAGTGCAAG GTCTCCAACA AAGCCCTCCC AGCCCCCATC
 901  GAGAAAACCA TCTCCAAAGC CAAAGGGCAG CCCCGAGAAC CACAGGTGTA
 951  CACCCTGCCC CCATCCCGGA AGGAGATGAC CAAGAACCAG GTCAGCCTGA
1001  CCTGCCTGGT CAAAGGCTTC TATCCCAGCG ACATCGCCGT GGAGTGGGAG
1051  AGCAATGGGC AGCCGGAGAA CAACTACAAG ACCACGCCTC CCGTGCTGAA
1101  GTCCGACGGC TCCTTCTTCC TCTATAGCAA GCTCACCGTG GACAAGAGCA
1151  GGTGGCAGCA GGGGAACGTC TTCTCATGCT CCGTGATGCA TGAGGCTCTG
1201  CACAACCACT ACACGCAGAA GAGCCTCTCC CTGTCTCCGG GTAAA
```

（配列番号　131）

【０６６５】

成熟ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号１３２）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２０８】

```
   1  TIPPHVQKSD VEMEAQKDEI ICPSCNRTAH PLRHINNDMI VTDNNGAVKF
  51  PQLCKFCDVR FSTCDNQKSC MSNCSITSIC EKPQEVCVAV WRKNDENITL
 101  ETVCHDPKLP YHDFILEDAA SPKCIMKEKK KPGETFFMCS CSSDECNDNI
 151  IFSEEYNTSN PDTGGGTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT
 201  PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL
 251  TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRK
 301  EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLKSDGSFFL
 351  YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K
```

（配列番号　132）

【０６６６】
非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進する第２のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するように変更する。
【０６６７】
ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号４１５）は下に示す：
【化２０９】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGATIPPHV QKSVNNDMIV TDNNGAVKFP
 51  QLCKFCDVRF STCDNQKSCM SNCSITSICE KPQEVCVAVW RKNDENITLE
101  TVCHDPKLPY HDFILEDAAS PKCIMKEKKK PGETFFMCSC SSDECNDNII
151  FSEEYNTSNP DTGGGTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP
201  EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT
251  VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPCREE
301  MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY
351  SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
     (配列番号      415)
```

【０６６８】
リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれかではなくＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、上の二重の下線で指し示す通り、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインにより、また、スレオニンをトリプトファン（ｔｒｙｔｏｐｈａｎ）により置き換える）を融合タンパク質のＦｃドメインに導入することができる。配列番号４１５のアミノ酸配列は任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。
【０６６９】
成熟ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４１６）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。
【０６７０】
【化２１０】

```
  1  TIPPHVQKSV NNDMIVTDNN GAVKFPQLCK FCDVRFSTCD NQKSCMSNCS
 51  ITSICEKPQE VCVAVWRKND ENITLETVCH DPKLPYHDFI LEDAASPKCI
101  MKEKKKPGET FFMCSCSSDE CNDNIIFSEE YNTSNPDTGG GTHTCPPCPA
151  PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
201  VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP
251  IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPCREEMTKN QVSLWCLVKG FYPSDIAVEW
301  ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
351  LHNHYTQKSL SLSPGK          (配列番号      416)
```

【０６７１】
相補的なＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列（配列番号４１３および４１４）は、実施例１６に考察する。配列番号４１５および４１６のＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、実施例１６で指し示す通りＡＬＫ１融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４１３および４１４のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。
【０６７２】

それぞれ配列番号４１６および配列番号４１４のＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃおよび
ＡＬＫ１－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＴＧＦβＲＩＩ－
Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０６７３】

上記のＡＬＫ１－Ｆｃポリペプチド（配列番号４１４）が、短いアイソフォームの細胞外
ドメインの代わりに、ＴＧＦβＲＩＩの長い（Ａ）アイソフォーム（ＴＧＦβＲＩＩＬＯ
ＮＧ）の細胞外ドメインを含む、Ｆｃ融合タンパク質とペア形成している、改変体ＴＧＦ
βＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。

【０６７４】

ＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号４１７）は下に示す：

【化２１１】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGATIPPHV QKSDVEMEAQ KDEIICPSCN
 51  RTAHPLRHIN NDMIVTDNNG AVKFPQLCKF CDVRFSTCDN QKSCMSNCSI
101  TSICEKPQEV CVAVWRKNDE NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM
151  KEKKKPGETF FMCSCSSDEC NDNIIFSEEY NTSNPDTGGG THTCPPCPAP
201  ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV
251  EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI
301  EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PCREEMTKNQ VSLWCLVKGF YPSDIAVEWE
351  SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL
401  HNHYTQKSLS LSPGK    (配列番号      417)
```

リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれ
かではなくＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進す
るために、上の二重の下線で指し示す通り、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインに
より、また、スレオニンをトリプトファン（ｔｒｙｔｏｐｈａｎ）により置き換える）を
融合タンパク質のＦｃドメインに導入することができる。配列番号４１７のアミノ酸配列
は任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。

【０６７５】

成熟ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４１８）は以下の通りで
あり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２１２】

```
  1  TIPPHVQKSD VEMEAQKDEI ICPSCNRTAH PLRHINNDMI VTDNNGAVKF
 51  PQLCKFCDVR FSTCDNQKSC MSNCSITSIC EKPQEVCVAV WRKNDENITL
101  ETVCHDPKLP YHDFILEDAA SPKCIMKEKK KPGETFFMCS CSSDECNDNI
151  IFSEEYNTSN PDTGGGTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT
201  PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL
251  TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPCRE
301  EMTKNQVSLW CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL
351  YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K
     (配列番号      418)
```

【０６７６】

それぞれ配列番号４１８および配列番号４１４のＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－ＦｃおよびＡ
ＬＫ１－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＴＧＦβＲＩＩｌｏ
ｎｇ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０６７７】

様々なＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例２５）

ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ１－Ｆｃホモ二量体と比較した、ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

【０６７８】

Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ベースの結合アッセイを使用して、上記のＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の複合体のリガンド結合選択性を、ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－ＦｃおよびＡＬＫ１－Ｆｃホモ二量体の複合体のリガンド結合選択性と比較した。ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体、ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃホモ二量体、およびＡＬＫ１－Ｆｃホモ二量体は、独立して、抗Ｆｃ抗体を使用してシステムに捕捉した。リガンドを注入して、捕捉された受容体タンパク質の上を流させた。結果を下の表にまとめており、ここでは有効リガンドトラップを最も良く示すリガンド解離速度（ｋｄ）を灰色の陰影で示す。

【表１５】

ＴＧＦＢＲＩＩ$_{SHORT}$－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ１－Ｆｃホモ二量体と比較したＴＧＦＢＲＩＩ$_{SHORT}$－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

リガンド	TGFBRII$_{SHORT}$−Fc ホモ二量体			ALK1−Fc ホモ二量体			TGFBRII$_{SHORT}$−Fc：ALK1−Fc ヘテロ二量体		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
BMP9	結合なし			7.9×10^6	1.3×10^{-4}	16	2.1×10^7	2.2×10^{-3}	110
BMP10	結合なし			1.7×10^7	1.1×10^{-4}	6	1.2×10^7	9.6×10^{-4}	78
TGFβ1	4.2×10^7	1.1×10^{-3}	25	結合なし			一過性＊		>5300
TGFβ2	一過性＊		>44000	結合なし			結合なし		
TGFβ3	5.9×10^7	5.9×10^{-3}	99	結合なし			一過性＊		>4700

＊　相互作用が一過性であるため不確定

（実施例２６）

ＴＧＦβＲＩＩＳＨＯＲＴ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０６７９】

本出願人らは、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインに対して各々別々に融合される、ヒトＴＧＦβＲＩＩの短い（正準）アイソフォームおよびヒトＡＬＫ５の細胞外ドメインを含む、可溶性ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロマーの複合体を構築した。この個々の構築物は、それぞれ、ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ５－Ｆｃ融合ポリペプチドと呼ばれ、各々の配列を本明細書に提供する。

【０６８０】

ヘテロマーのＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。第１のアプローチでは、一方のＦｃドメインを、相互作用面にカチオン性アミノ酸を導入するように変更し、一方で他方のＦｃドメインを、相互作用面にアニオン性アミノ酸を導入するように変更する。ＴＧＦβＲＩＩＳＨＯＲＴ－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１２７～１２９として実施例２４に上記で提供される。可能性の

あるホモ二量体の複合体のいずれでもなく、ＴＧＦβＲＩＩＳＨＯＲＴ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置換する）を、実施例２４に示されるように、ＴＧＦβＲＩＩＳＨＯＲＴ－Ｆｃ融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１２７および１２９のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０６８１】

相補的ＡＬＫ５－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１３９～１４１として実施例１１に提供される。上記の配列番号１２７および１２９のＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、２アミノ酸置換（リシンをアスパラギン酸により置き換える）を実施例１１で指し示す通りＡＬＫ５－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１３９および１４１のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端でリシンが付加されてもよい。

【０６８２】

それぞれ配列番号１２９および配列番号１４１のＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０６８３】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進する第２のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するように変更する。ＴＧＦβＲＩＩＳＨＯＲＴ－Ｆｃ融合ポリペプチド配列（配列番号４１５～４１６）は実施例２４に考察される。可能なホモ二量体の複合体のいずれかではなくＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、上の二重の下線で指し示す通り、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインにより、また、スレオニンをトリプトファン（ｔｒｙｔｏｐｈａｎ）により置き換える）を実施例２４で示すＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃポリペプチド融合タンパク質のＦｃドメインに導入することができる。配列番号４１５～４１６のアミノ酸配列は任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。

【０６８４】

相補的なＡＬＫ５－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列（配列番号４２３～４２４）は、実施例１１に考察する。配列番号４１５～４１６のＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、実施例１１で指し示す通りＡＬＫ５融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４２３～４２４のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０６８５】

それぞれ配列番号４１６および配列番号４２４のＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０６８６】

様々なＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

【０６８７】

（実施例２７）

ＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体の生成

出願人は、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーでＦｃドメインに対

して各々が別々に融合されている、ヒトＴＧＦβＲＩＩの長い（Ａ）アイソフォームの細胞外ドメインおよびヒトＡＬＫ５の細胞外ドメインを含む、可溶性ＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロマーの複合体を構築した。個々の構築物は、それぞれＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ５－Ｆｃ融合ポリペプチドと呼ばれ、それぞれについての配列は本明細書に提供される。

【０６８８】

ヘテロマーのＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。第１のアプローチでは、一方のＦｃドメインを、相互作用面にカチオン性アミノ酸を導入するように変更し、一方で他方のＦｃドメインを、相互作用面にアニオン性アミノ酸を導入するように変更する。ＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１３０～１３２として実施例２４に上記で提供される。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなく、ＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置き換える）を、実施例２４に示されるように、ＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃ融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１３０および１３２のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０６８９】

相補的ＡＬＫ５－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１３９～１４１として実施例１１に提供される。リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。上記の配列番号１３０および１３２のＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、２アミノ酸置換（リシンをアスパラギン酸により置き換える）を実施例１１で指し示す通りＡＬＫ５－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１３９および１４２のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端でリシンが付加されてもよい。

【０６９０】

それぞれ配列番号１３２および配列番号１４１のＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０６９１】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進する第２のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するように変更する。ＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃ融合ポリペプチド配列（配列番号４１７～４１８）は、実施例２４に考察する。可能なホモ二量体の複合体のいずれかではなくＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、上の二重の下線で指し示す通り、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインにより、また、スレオニンをトリプトファン（ｔｒｙｔｏｐｈａｎ）により置き換える）を実施例２４で示すＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃポリペプチドのドメインに導入することができる。配列番号４１７～４１８のアミノ酸配列は任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。

【０６９２】

相補的なＡＬＫ５－Ｆｃ融合ポリペプチドのポリペプチド配列（配列番号４２３～４２４）は、実施例１１に考察する。配列番号４１７～４１８のＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、実施例１１で指し示す通りＡＬＫ５融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４２３～４２４のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０６９３】

それぞれ配列番号４１８および配列番号４２４のＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＴＧＦβＲＩＩｌｏ

ｎｇ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０６９４】

様々なＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

【０６９５】

（実施例２８）

ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ５－Ｆｃホモ二量体と比較したＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体の活性プロファイル

実施例２６～２７に記載のＴＧＦβＲＩＩ$_{SHORT}$－Ｆｃ：ＡＬＫ５－ＦｃおよびＴＧＦβＲＩＩ$_{LONG}$－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体の複合体のリガンド結合選択性をＴＧＦβＲＩＩ$_{SHORT}$－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃホモ二量体の複合体のリガンド結合選択性と比較するために、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ベースの結合アッセイを使用した。ヘテロマーのタンパク質複合体またはホモマーのタンパク質複合体は、抗Ｆｃ抗体を使用してこのシステムで独立して捕捉された。リガンドを注入して、捕捉された受容体タンパク質の上を流させた。結果を下の表にまとめており、ここでは有効リガンドトラップを最も良く示すリガンド解離速度（ｋｄ）を灰色の陰影で示す。

【表１６】

ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体およびＡＬＫ５－Ｆｃホモ二量体と比較したＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

リガンド	ALK5−Fc ホモ二量体			TGFβRII$_{SHORT}$−Fc ホモ二量体			TGFβRII$_{SHORT}$−Fc：ALK5−Fc ヘテロ二量体＊			TGFβRII$_{LONG}$−Fc：ALK5−Fc ヘテロ二量体＊		
	k_a	k_d	K_D	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
TGFβ1	結合なし			5.6 x10^7	1.1 x10^{-3}	20	1.4 x10^8	1.7 x10^{-3}	12	6.6 x10^7	9.2 x10^{-4}	14
TGFβ2	結合なし			2.1 x10^5	2.2 x10^{-3}	11000	6.6 x10^6	2.9 x10^{-6}	0.4	4.2 x10^6	2.8 x10^{-7}	0.07
TGFβ3	結合なし			1.9 x10^7	1.4 x10^{-3}	71	2.7 x10^7	1.0 x10^{-3}	38	2.7 x10^7	1.0 x10^{-3}	38

＊ かなりの割合のタンパク質が不活性であることを示唆する低いシグナル

【０６９６】

これらの比較結合データは、ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイルが、ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体のものと、およびいずれのリガンドにも結合しなかったＡＬＫ５－Ｆｃホモ二量体からのものと顕著に異なることを実証する。平衡解離定数（Ｋ$_D$）に基づいて、ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体は、ＴＧＦβ１よりもはるかに高いアフィニティーでＴＧＦβ１およびＴＧＦβ３に結合したが、３つのＴＧＦβリガンドの解離速度は類似していた。対照的に、ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体は、ＴＧＦβ１／ＴＧＦβ３よりもＴＧＦβ２に対して高い選択性を示した。特に、ＴＧＦβＲＩＩ$_{LONG}$－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体は、ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体より約５桁高いアフィニティーおよび約４桁遅い解離速度でＴＧＦβ２に結合した。ＴＧＦβＲＩＩ$_{LONG}$－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体はまた、短いアイソフォームを含むヘテロ二量体よりも強くＴＧＦβ２に結合した。図１４を参照のこと。ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体のいずれもが、これらのＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体を、ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ

：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体と区別する、ＢＭＰ９またはＢＭＰ１０に結合することはできなかった（データ示さず）（実施例２５を参照のこと）。２つのＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体のセンソグラム（ｓｅｎｓｏｇｒａｍ）は、かなりの割合の各タンパク質が不活性であることを示唆する低シグナル振幅を呈示した。

【０６９７】

表面プラズモン共鳴によって得られたこれらのデータをよりよく解釈するために、Ａ５４９細胞におけるレポーター遺伝子アッセイを使用して、ＴＧＦβＲＩＩ融合タンパク質がＴＧＦβ１、ＴＧＦβ２、およびＴＧＦβ３の活性を阻害する能力を決定した。このアッセイは、レポータープラスミドｐＧＬ３（ＣＡＧＡ）１２－ホタルルシフェラーゼ（Ｄｅｎｎｌｅｒら、１９９８年、ＥＭＢＯ　１７巻：３０９１～３１００頁）およびｐＲＬＣＭＶ－ウミシイタケルシフェラーゼ（後者はトランスフェクション効率を照査するため）でトランスフェクトしたヒト肺癌細胞株に基づいている。ＴＧＦβ応答遺伝子（例えば、ＰＡＩ－１）のプロモーターにＣＡＧＡモチーフが存在するので、このベクターは、ＳＭＡＤ２およびＳＭＡＤ３を介してシグナル伝達する因子に一般的に使用されるものである。

【０６９８】

アッセイの最初の日に、Ａ５４９細胞（ＡＴＣＣ（登録商標）：ＣＣＬ－１８５（商標））を４８ウェルプレートに、６．５×１０^{4}細胞／ウェルで分配し、一晩インキュベートした。全てのインキュベーションは、別段明記しない限り、組織培養インキュベーター中３７℃および５％CO_2で行った。２日目に、１０μｇのｐＧＬ３（ＣＡＧＡ）１２－ホタルルシフェラーゼ、１００ｎｇのｐＲＬＣＭＶ－ウミシイタケルシフェラーゼ、３０μＬのＸ－ｔｒｅｍｅＧＥＮＥ９（Ｒｏｃｈｅ　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅ）および９７０μＬのＯｐｔｉＭＥＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を含有する溶液を、３０分間、室温でプレインキュベートし、次いで、０．１％ＢＳＡを補充した２４ｍＬのイーグル最小必須培地（ＥＭＥＭ、ＡＴＣＣ（登録商標））に添加した。培地を平板培養した細胞から除去し、このトランスフェクション混合物を一晩のインキュベーションの間、細胞に適用した（５００μｌ／ウェル）。３日目に、培地を除去し、細胞を、以下に記載するように調製したリガンドおよび阻害剤の混合物と共に一晩インキュベートした。

【０６９９】

試験物質の連続希釈物を、４８ウェルプレートで２００μＬ容量のアッセイ緩衝液（ＥＭＥＭ＋０．１％ＢＳＡ）中で作成した。試験リガンドを含む等容量のアッセイ緩衝液を添加して、以前に決定されたＥＣ$_{50}$に等しい最終リガンド濃度を得た。ヒトＴＧＦβ１、ＴＧＦβ２およびＴＧＦβ３は、ＰｅｐｒｏＴｅｃｈから得た。試験溶液を３０分間インキュベートした後、２５０μＬの混合物をトランスフェクトした細胞に添加した。各濃度の試験物質を二連で決定した。試験溶液で一晩インキュベートした後、細胞をリン酸緩衝食塩水ですすぎ、次に受動溶解緩衝液（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｅ１９４１）で溶解して、－７０℃で一晩保存した。４日目および最終日に、プレートを穏やかに振盪しながら室温に温めた。細胞ライセートを、化学発光プレート（９６ウェル）に移し、二重ルシフェラーゼレポーターアッセイ系（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｅ１９８０）由来の試薬を用いてルミノメーターで分析して、正規化したルシフェラーゼ活性を決定した。

【０７００】

このアッセイを使用して、ＴＧＦβＲＩＩリガンドによる細胞シグナル伝達を阻害するＴＧＦβＲＩＩ融合タンパク質改変体の能力を比較した。結果を以下の表に示す。

【表１７】

Ａ５４９細胞におけるＴＧＦβＲＩＩ融合タンパク質の阻害性活性			
構築物	IC_{50} (pM)		
	TGFβ1 (640 pg/mL)	TGFβ2 (480 pg/mL)	TGFβ3 (270 pg/mL)
$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃホモ二量体	９０	―――	９
$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ：ALK5－Ｆｃヘテロ二量体＊	＜ ３５０＊	約２００＊	＜ ９０＊
$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ：ALK5－Ｆｃヘテロ二量体	２０４	１５４	３５
――― 阻害なし（１０nMまでの濃度で試験） ＊ 試験した濃度の範囲に起因して不正確な値			

【０７０１】
ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体を用いた結果は、野生型ＴＧＦβＲＩＩ$_{SHORT}$－ＦｃおよびＴＧＦβＲＩＩ$_{LONG}$－Ｆｃホモ二量体に関する以前の報告と一致した（ｄｅｌ Ｒｅら、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７９巻：２２７６５頁、２００４年）。この実験では、ＴＧＦβＲＩＩ$_{SHORT}$－Ｆｃホモ二量体は、ＴＧＦβ１およびＴＧＦβ３を強力に阻害したが、１０ｎＭまでのホモ二量体濃度ではＴＧＦβ２を阻害することはできなかった。この知見は、ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃホモ二量体へのＴＧＦβ２結合の低アフィニティーと一致するが、その遅い解離速度と奇妙にも矛盾する（上記結合結果を参照のこと）。対照的に、ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体は、細胞環境において、３つのＴＧＦβリガンド全てを強力に阻害した。したがって、ＴＧＦβＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体は、ＴＧＦβ２の優先的な拮抗作用（またはＴＧＦβ１、ＴＧＦβ２、およびＴＧＦβ３の組み合わせた拮抗作用）が有利である特定の治療的適用において予想外に有用であろう。
【０７０２】
（実施例２９）
ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体の生成
細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーでＦｃドメインにそれぞれ別々に融合され得る、ヒトＭＩＳＲＩＩおよびヒトＡＬＫ３の細胞外ドメインを含む、可溶性ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。個々の構築物は、それぞれ、ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ３－Ｆｃ融合ポリペプチドと呼ばれる。
【０７０３】
ヘテロマーのＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。第１のアプローチでは、一方のＦｃドメインを、相互作用面にカチオン性アミノ酸を導入するように変更し、一方で他方のＦｃドメインを、相互作用面にアニオン性アミノ酸を導入するように変更する。
ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号１３３）は下に示す：

【化２１３】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAPPNRRT CVFFEAPGVR GSTKTLGELL
 51  DTGTELPRAI RCLYSRCCFG IWNLTQDRAQ VEMQGCRDSD EPGCESLHCD
101  PSPRAHPSPG STLFTCSCGT DFCNANYSHL PPPGSPGTPG SQGPQAAPGE
151  SIWMALTGGG THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV
201  VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD
251  WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRKEMTKNQ
301  VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLKSDG SFFLYSKLTV
351  DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK （配列番号　133）
```

【０７０４】

このリーダー配列およびリンカーには下線を引く。可能性のあるホモ二量体の複合体のいずれでもなく、ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するため、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンにより置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、ＭＩＳＲＩＩ融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１３３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０７０５】

成熟ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号１３５）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２１４】

```
  1  PPNRRTCVFF EAPGVRGSTK TLGELLDTGT ELPRAIRCLY SRCCFGIWNL
 51  TQDRAQVEMQ GCRDSDEPGC ESLHCDPSPR AHPSPGSTLF TCSCGTDFCN
101  ANYSHLPPPG SPGTPGSQGP QAAPGESIWM ALTGGGTHTC PPCPAPELLG
151  GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN
201  AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI
251  SKAKGQPREP QVYTLPPSRK EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ
301  PENNYKTTPP VLKSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY
351  TQKSLSLSPG K　　（配列番号　135）
```

【０７０６】

第１のアプローチでは、相補的ＡＬＫ３－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１１５～１１７として実施例４に上記で提供される。

【０７０７】

それぞれ配列番号１３５および配列番号１１７のＭＩＳＲＩＩ－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。同様のヘテロマーの複合体は、上記のＡＬＫ３－Ｆｃタンパク質（配列番号１１７）を、ＭＩＳＲＩＩアイソフォーム２の細胞外ドメインまたはＭＩＳＲＩＩアイソフォーム３の細胞外ドメインを、ＭＩＳＲＩＩアイソフォーム１の細胞外ドメインの代わりに含む、Ｆｃ融合タンパク質と、ペア形成させることによって生成してもよい。

【０７０８】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用したヘテロ多量体の複合体の形成を促進する第２のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するように変更してもよい。

【０７０９】
ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号４１９）は下に示す：
【化２１５】

```
   1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAPPNRRT CVFFEAPGVR GSTKTLGELL
  51  DTGTELPRAI RCLYSRCCFG IWNLTQDRAQ VEMQGCRDSD EPGCESLHCD
 101  PSPRAHPSPG STLFTCSCGT DFCNANYSHL PPPGSPGTPG SQGPQAAPGE
 151  SIWMALTGGG THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV
 201  VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD
 251  WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PCREEMTKNQ
 301  VSLWCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV
 351  DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
```

（配列番号　419）

【０７１０】
リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれかではなくＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、上の二重の下線で指し示す通り、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインにより、また、スレオニンをトリプトファン（ｔｒｙｔｏｐｈａｎ）により置き換える）を融合タンパク質のＦｃドメインに導入することができる。配列番号４１９のアミノ酸配列は任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。
【０７１１】
成熟ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４２０）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。
【化２１６】

```
   1  PPNRRTCVFF EAPGVRGSTK TLGELLDTGT ELPRAIRCLY SRCCFGIWNL
  51  TQDRAQVEMQ GCRDSDEPGC ESLHCDPSPR AHPSPGSTLF TCSCGTDFCN
 101  ANYSHLPPPG SPGTPGSQGP QAAPGESIWM ALTGGGTHTC PPCPAPELLG
 151  GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN
 201  AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI
 251  SKAKGQPREP QVYTLPPCRE EMTKNQVSLW CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ
 301  PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY
 351  TQKSLSLSPG K
```

（配列番号　420）

【０７１２】
この第２のアプローチでは、相補的ＡＬＫ３－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号４０７～４０８として実施例４に上記で提供される。
【０７１３】
それぞれ配列番号４２０および配列番号４０８のＭＩＳＲＩＩ－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。同様のヘテロマーの複合体は、上記のＡＬＫ３－Ｆｃタンパク質（配列番号４０８）を、ＭＩＳＲＩＩアイソフォーム２の細胞外ドメインまたはＭＩＳＲＩＩアイソフォーム３の細胞外ドメインを、上記のＭＩＳＲＩＩアイソフォーム１の細胞外ドメインの代わりに含む、Ｆｃ融合タンパク質とペア形成させることによって生成してもよい。
【０７１４】

様々なＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例３０）

ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０７１５】

細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合され得る、ヒトＡｃｔＲＩＩＡおよびヒトＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメインを含む、可溶性ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。個々の構築物は、それぞれ、ＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃと呼ばれる。

【０７１６】

ヘテロマーのＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

静電気的アプローチ

【０７１７】

第１のアプローチでは、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１１８～１２０として実施例１４に上記で提供される。

【０７１８】

相補的なＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質（配列番号１５３）のポリペプチド配列は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである：

【化２１７】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGASGRGEA ETRECIYYNA NWELERTNQS
```

【化２１８】

```
 51  GLERCEGEQD KRLHCYASWR NSSGTIELVK KGCWLDDFNC YDRQECVATE
101  ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV TYEPPPTAPT GGGTHTCPPC
151  PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
201  DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
251  APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
301  EWESNGQPEN NYDTTPPVLD SDGSFFLYSD LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
351  EALHNHYTQK SLSLSPGK          (配列番号     153)
```

【０７１９】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（アスパラギン酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１５３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０７２０】

成熟ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１５４）は、以下の通りであると予想され、任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２１９】

```
  1  GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSGLERC EGEQDKRLHC YASWRNSSGT
 51  IELVKKGCWL DDFNCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA
101  GGPEVTYEPP PTAPTGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
151  RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
201  VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS
251  REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYDTT PPVLDSDGSF
301  FLYSDLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK
```

（配列番号　154）

【０７２１】

それぞれ、配列番号１２０および配列番号１５４のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆静電気的アプローチ（ｒｅｖｅｒｓｅ　ｅｌｅｃｔｒｏｓｔａｔｉｃ　ａｐｐｒｏａｃｈ）

【０７２２】

逆のアプローチでは、受容体細胞外ドメインは、上記の第１のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに両方とも連結される。この実施例では、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質（配列番号１５１）の代替ポリペプチド配列は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである。

【化２２０】

```
1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAAILGRS ETQECLFFNA NWEKDRTNQT
```

【化２２１】

```
 51  GVEPCYGDKD KRRHCFATWK NISGSIEIVK QGCWLDDINC YDRTDCVEKK
101  DSPEVYFCCC EGNMCNEKFS YFPEMEVTQP TSNPVTPKPP TGGGTHTCPP
151  CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY
201  VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL
251  PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA
301  VEWESNGQPE NNYDTTPPVL DSDGSFFLYS DLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM
351  HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
```

（配列番号　151）

【０７２３】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（アスパラギン酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１５１のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０７２４】

成熟ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１５２）は、以下の通りであると予想され、任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２２２】

```
  1  ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
 51  IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CVEKKDSPEV YFCCCEGNMC NEKFSYFPEM
101  EVTQPTSNPV TPKPPTGGGT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI
151  SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV
201  SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP
251  SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYDT TPPVLDSDGS
301  FFLYSDLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
```

（配列番号　152）

【０７２５】

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１００～１０２として実施例１に提供する。

【０７２６】

それぞれ、配列番号１５２および配列番号１０２のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃを含む、改変体ヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０７２７】

疎水性アプローチ

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用したヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４０９～４１０として実施例１４に提供する。

【０７２８】

相補的な形態のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４５３）は以下の通りである：

【化２２３】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGASGRGEA ETRECIYYNA NWELERTNQS
 51  GLERCEGEQD KRLHCYASWR NSSGTIELVK KGCWLDDFNC YDRQECVATE
101  ENPQVYFCCC EGNFCNERFT HLPEAGGPEV TYEPPPTAPT GGGTHTCPPC
151  PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
201  DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
251  APIEKTISKA KGQPREPQVC TLPPSREEMT KNQVSLSCAV KGFYPSDIAV
301  EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLVSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
351  EALHNHYTQK SLSLSPGK          （配列番号　453）
```

【０７２９】

リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。配列番号４０９～４１０のＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４５３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０７３０】

成熟ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号４５４）は、以下の通りであり、かつ任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２２４】

```
  1  GRGEAETREC IYYNANWELE RTNQSGLERC EGEQDKRLHC YASWRNSSGT
 51  IELVKKGCWL DDFNCYDRQE CVATEENPQV YFCCCEGNFC NERFTHLPEA
101  GGPEVTYEPP PTAPTGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS
151  RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS
201  VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVCTLPPS
251  REEMTKNQVS LSCAVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF
301  FLVSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK
```

（配列番号　454）

【０７３１】

それぞれ配列番号４１０および配列番号４５４のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０７３２】

逆疎水性アプローチ

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用してヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、直前に記載したように、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。しかし、このアプローチにおける受容体細胞外ドメインは、上記のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列（配列番号４５１）は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである。

【化２２５】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAAILGRS ETQECLFFNA NWEKDRTNQT
 51  GVEPCYGDKD KRRHCFATWK NISGSIEIVK QGCWLDDINC YDRTDCVEKK
101  DSPEVYFCCC EGNMCNEKFS YFPEMEVTQP TSNPVTPKPP TGGGTHTCPP
151  CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY
201  VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL
251  PAPIEKTISK AKGQPREPQV CTLPPSREEM TKNQVSLSCA VKGFYPSDIA
301  VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLVS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM
351  HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
```

（配列番号　451）

【０７３３】

リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。配列番号４０１～４０２のＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４５１のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０７３４】

成熟ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号４５２）は、以下の通りであると予想され、任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２２６】

```
  1  ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC YGDKDKRRHC FATWKNISGS
 51  IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CVEKKDSPEV YFCCCEGNMC NEKFSYFPEM
101  EVTQPTSNPV TPKPPTGGGT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI
151  SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV
201  SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVCTLPP
251  SREEMTKNQV SLSCAVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS
301  FFLVSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
```

（配列番号　452）

【０７３５】

ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４０１～４０２として実施例１に提供する。

【０７３６】

それぞれ配列番号４５２および配列番号４０２のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０７３７】

様々なＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例３１）

ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０７３８】

細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合され得る、ヒトＡｃｔＲＩＩＡおよびヒトＢＭＰＲＩＩ細胞外ドメインを含む、可溶性ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。個々の構築物は、それぞれ、ＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃと呼ばれる。

【０７３９】

ヘテロマーのＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃの形成を実施例３０に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

静電気的アプローチ

【０７４０】

第１のアプローチにおいて、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１１８～１２０として実施例１４に提供される。

【０７４１】

相補的なＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質（配列番号１５５）のポリペプチド配列は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである。

【化２２７】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGASQNQER LCAFKDPYQQ DLGIGESRIS
 51  HENGTILCSK GSTCYGLWEK SKGDINLVKQ GCWSHIGDPQ ECHYEECVVT
101  TTPPSIQNGT YRFCCCSTDL CNVNFTENFP PPDTTPLSPP HSFNRDETGG
151  GTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP
201  EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
251  KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG
301  FYPSDIAVEW ESNGQPENNY DTTPPVLDSD GSFFLYSDLT VDKSRWQQGN
351  VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK      (配列番号  155)
```

【０７４２】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（アスパラギン酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１５５のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０７４３】

成熟ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１５６）は、以下の通りであると予想され、任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２２８】

```
  1  SQNQERLCAF KDPYQQDLGI GESRISHENG TILCSKGSTC YGLWEKSKGD
 51  INLVKQGCWS HIGDPQECHY EECVVTTTPP SIQNGTYRFC CCSTDLCNVN
101  FTENFPPPDT TPLSPPHSFN RDETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
151  KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
201  YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
251  PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTTP
301  PVLDSDGSFF LYSDLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
351  GK       (配列番号  156)
```

【０７４４】

それぞれ、配列番号１２０および配列番号１５６のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆静電気的アプローチ

逆のアプローチでは、受容体細胞外ドメインは、上記の第１のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列は、配列番号１５１～１５２として実施例３０に提供される。

【０７４５】

ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１２１～１２３として実施例１６に提供される。

【０７４６】

それぞれ、配列番号１５２および配列番号１２３のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃを含む、改変体ヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

疎水性アプローチ

【０７４７】
非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用したヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４０９～４１０として実施例１４に提供する。
【０７４８】
相補的な形態のＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４５５）は、以下の通りである：
【化２２９】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGASQNQER LCAFKDPYQQ DLGIGESRIS
 51  HENGTILCSK GSTCYGLWEK SKGDINLVKQ GCWSHIGDPQ ECHYEECVVT
101  TTPPSIQNGT YRFCCCSTDL CNVNFTENFP PPDTTPLSPP HSFNRDETGG
151  GTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP
201  EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
251  KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVCTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG
301  FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLVSKLT VDKSRWQQGN
351  VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK        (配列番号     455)
```

【０７４９】
リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。配列番号４０９～４１０のＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４５５のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。
【０７５０】
成熟ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号４５６）は以下の通りであり、かつ任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。
【化２３０】

```
  1  SQNQERLCAF KDPYQQDLGI GESRISHENG TILCSKGSTC YGLWEKSKGD
 51  INLVKQGCWS HIGDPQECHY EECVVTTTPP SIQNGTYRFC CCSTDLCNVN
101  FTENFPPPDT TPLSPPHSFN RDETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
151  KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
201  YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
251  PQVCTLPPSR EEMTKNQVSL SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
301  PVLDSDGSFF LVSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
351  GK        (配列番号     456)
```

【０７５１】
それぞれ配列番号４１０および配列番号４５６のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
逆疎水性アプローチ
【０７５２】
非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用してヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、直前に記載したように、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。しかし、このアプローチにおける受容

体細胞外ドメインは、上記のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列を、配列番号４５１～４５２として実施例３０に提供する。

【０７５３】

ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４１１～４１２として実施例１６に提供される。

【０７５４】

それぞれ配列番号４５２および配列番号４１２のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０７５５】

様々なＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例３２）

ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０７５６】

細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合され得る、ヒトＡｃｔＲＩＩＡおよびＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメインを含む、可溶性ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。個々の構築物は、それぞれ、ＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃと呼ばれる。

【０７５７】

ヘテロマーのＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃの形成を実施例３０に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

静電気的アプローチ

【０７５８】

第１のアプローチにおいて、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１１８～１２０として実施例１４に提供される。

【０７５９】

相補的なＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質（配列番号１６１）のポリペプチド配列は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである：

【化２３１】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAPPNRRT CVFFEAPGVR GSTKTLGELL
 51  DTGTELPRAI RCLYSRCCFG IWNLTQDRAQ VEMQGCRDSD EPGCESLHCD
101  PSPRAHPSPG STLFTCSCGT DFCNANYSHL PPPGSPGTPG SQGPQAAPGE
151  SIWMALTGGG THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV
201  VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD
251  WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ
301  VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYD TTPPVLDSDG SFFLYSDLTV
351  DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK （配列番号　161）
```

【０７６０】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、

２個のアミノ酸置換（アスパラギン酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１６１のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０７６１】

成熟ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１６２）は、以下の通りであると予想され、任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２３２】

```
  1  PPNRRTCVFF EAPGVRGSTK TLGELLDTGT ELPRAIRCLY SRCCFGIWNL
 51  TQDRAQVEMQ GCRDSDEPGC ESLHCDPSPR AHPSPGSTLF TCSCGTDFCN
101  ANYSHLPPPG SPGTPGSQGP QAAPGESIWM ALTGGGTHTC PPCPAPELLG
151  GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN
201  AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI
251  SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ
301  PENNYDTTPP VLDSDGSFFL YSDLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY
351  TQKSLSLSPG K        (配列番号      162)
```

【０７６２】

それぞれ、配列番号１２０および配列番号１６２のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆静電気的アプローチ

【０７６３】

逆のアプローチでは、受容体細胞外ドメインは、上記の第１のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列は、配列番号１５１～１５２として実施例３０に提供される。

【０７６４】

ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号１３３および１３５として実施例２９に提供される。

【０７６５】

それぞれ、配列番号１５２および配列番号１３５のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃを含む、改変体ヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

疎水性アプローチ

【０７６６】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用したヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４０９～４１０として実施例１４に提供する。

【０７６７】

相補的な形態のＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４５７）は、以下の通りである：

【化２３３】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAPPNRRT CVFFEAPGVR GSTKTLGELL
 51  DTGTELPRAI RCLYSRCCFG IWNLTQDRAQ VEMQGCRDSD EPGCESLHCD
101  PSPRAHPSPG STLFTCSCGT DFCNANYSHL PPPGSPGTPG SQGPQAAPGE
151  SIWMALTGGG THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV
201  VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD
251  WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVCTLP PSREEMTKNQ
301  VSLSCAVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLVSKLTV
351  DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
     (配列番号      457)
```

【０７６８】

リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。配列番号４０９～４１０のＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４５７のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０７６９】

成熟ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号４５８）は以下の通りであり、かつ任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２３４】

```
  1  PPNRRTCVFF EAPGVRGSTK TLGELLDTGT ELPRAIRCLY SRCCFGIWNL
 51  TQDRAQVEMQ GCRDSDEPGC ESLHCDPSPR AHPSPGSTLF TCSCGTDFCN
101  ANYSHLPPPG SPGTPGSQGP QAAPGESIWM ALTGGGTHTC PPCPAPELLG
151  GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN
201  AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI
251  SKAKGQPREP QVCTLPPSRE EMTKNQVSLS CAVKGFYPSD IAVEWESNGQ
301  PENNYKTTPP VLDSDGSFFL VSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY
351  TQKSLSLSPG K        (配列番号      458)
```

【０７７０】

それぞれ配列番号４１０および配列番号４５８のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆疎水性アプローチ

【０７７１】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用してヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、直前に記載したように、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。しかし、このアプローチにおける受容体細胞外ドメインは、上記のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列を、配列番号４５１～４５２として実施例３０に提供する。

【０７７２】

ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４１９～４２０として実施例２９に提供される。

【０７７３】

それぞれ配列番号４５２および配列番号４２０のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０７７４】

様々なＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例３３）

ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩ$_{ＳＨＯＲＴ}$－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０７７５】

細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合され得る、ヒトＡｃｔＲＩＩＡおよびヒトＴＧＦβＲＩＩ$_{ｓｈｏｒｔ}$の細胞外ドメインを含む、可溶性ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩ$_{ｓｈｏｒｔ}$－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。個々の構築物は、それぞれ、ＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＴＧＦβＲＩＩ$_{ｓｈｏｒｔ}$－Ｆｃと呼ばれる。

【０７７６】

ヘテロマーのＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩ$_{ｓｈｏｒｔ}$－Ｆｃの形成を実施例３０に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

静電気的アプローチ

【０７７７】

第１のアプローチにおいて、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１１８～１２０として実施例１４に提供される。

【０７７８】

相補的なＴＧＦβＲＩＩ$_{ＳＨＯＲＴ}$－Ｆｃ融合タンパク質（配列番号１５７）のポリペプチド配列は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである：

【化２３５】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGATIPPHV QKSVNNDMIV TDNNGAVKFP
 51  QLCKFCDVRF STCDNQKSCM SNCSITSICE KPQEVCVAVW RKNDENITLE
101  TVCHDPKLPY HDFILEDAAS PKCIMKEKKK PGETFFMCSC SSDECNDNII
151  FSEEYNTSNP DTGGGTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP
201  EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT
251  VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE
301  MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYDTTPPV LDSDGSFFLY
351  SDLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
     (配列番号      157)
```

【０７７９】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：　ＴＧＦβＲＩＩ$_{ｓｈｏｒｔ}$－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（アスパラギン酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１５７のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０７８０】

成熟ＴＧＦβＲＩＩ$_{ｓｈｏｒｔ}$－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１５８）は、以下の

通りであると予想され、任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。
【化２３６】

```
  1  TIPPHVQKSV NNDMIVTDNN GAVKFPQLCK FCDVRFSTCD NQKSCMSNCS
 51  ITSICEKPQE VCVAVWRKND ENITLETVCH DPKLPYHDFI LEDAASPKCI
101  MKEKKKPGET FFMCSCSSDE CNDNIIFSEE YNTSNPDTGG GTHTCPPCPA
151  PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
201  VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP
251  IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
301  ESNGQPENNY DTTPPVLDSD GSFFLYSDLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
351  LHNHYTQKSL SLSPGK      (配列番号     158)
```

【０７８１】
それぞれ、配列番号１２０および配列番号１５８のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
逆静電気的アプローチ
【０７８２】
逆のアプローチでは、受容体細胞外ドメインは、上記の第１のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列は、配列番号１５１～１５２として実施例３０に提供される。
【０７８３】
ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１２７～１２９として実施例２４に提供される。
【０７８４】
それぞれ、配列番号１５２および配列番号１２９のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃを含む、改変体ヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
疎水性アプローチ
【０７８５】
非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用したヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４０９～４１０として実施例１４に提供する。
【０７８６】
相補的な形態のＴＧＦβＲＩＩＳＨＯＲＴ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４５９）は、以下の通りである：

【化２３７】

```
  1 MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGATIPPHV QKSVNNDMIV TDNNGAVKFP
 51 QLCKFCDVRF STCDNQKSCM SNCSITSICE KPQEVCVAVW RKNDENITLE
101 TVCHDPKLPY HDFILEDAAS PKCIMKEKKK PGETFFMCSC SSDECNDNII
151 FSEEYNTSNP DTGGGTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP
201 EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT
251 VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VCTLPPSREE
301 MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLV
351 SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
```

（配列番号　459）

【０７８７】

リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。配列番号４０９～４１０のＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４５９アミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０７８８】

成熟ＴＧＦβＲＩＩＳＨＯＲＴ－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号４６０）は以下の通りであり、かつ任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２３８】

```
  1 TIPPHVQKSV NNDMIVTDNN GAVKFPQLCK FCDVRFSTCD NQKSCMSNCS
 51 ITSICEKPQE VCVAVWRKND ENITLETVCH DPKLPYHDFI LEDAASPKCI
101 MKEKKKPGET FFMCSCSSDE CNDNIIFSEE YNTSNPDTGG GTHTCPPCPA
151 PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
201 VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP
251 IEKTISKAKG QPREPQVCTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW
301 ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLVSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
351 LHNHYTQKSL SLSPGK
```

（配列番号　460）

【０７８９】

それぞれ配列番号４１０および配列番号４６０のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆疎水性アプローチ

【０７９０】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用してヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、直前に記載したように、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。しかし、このアプローチにおける受容体細胞外ドメインは、上記のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。

この実施例では、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列（配列番号４５１）を、配列番号４５１～４５２として実施例３０に提供する。

【０７９１】

ＴＧＦβＲＩＩＳＨＯＲＴ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４１５

～４１６として実施例２４に提供される。
【０７９２】
それぞれ配列番号４５２および配列番号４１６のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
【０７９３】
様々なＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩｓｈｏｒｔ－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。
（実施例３４）
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃヘテロ二量体の生成
【０７９４】
細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合され得る、ヒトＡｃｔＲＩＩＡおよびヒトＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇの細胞外ドメインを含む、可溶性ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。個々の構築物は、それぞれ、ＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃと呼ばれる。
【０７９５】
ヘテロマーのＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃの形成を実施例３０に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。
静電気的アプローチ
【０７９６】
第１のアプローチにおいて、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１１８～１２０として実施例１４に提供される。
【０７９７】
相補的なＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃ融合タンパク質（配列番号１５９）のポリペプチド配列は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである：
【化２３９】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGATIPPHV QKSDVEMEAQ KDEIICPSCN
 51  RTAHPLRHIN NDMIVTDNNG AVKFPQLCKF CDVRFSTCDN QKSCMSNCSI
101  TSICEKPQEV CVAVWRKNDE NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM
151  KEKKKPGETF FMCSCSSDEC NDNIIFSEEY NTSNPDTGGG THTCPPCPAP
201  ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV
251  EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI
301  EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE
351  SNGQPENNYD TTPPVLDSDG SFFLYSDLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL
401  HNHYTQKSLS LSPGK      (配列番号      159)
```

【０７９８】
リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（アスパラギン酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１５９

のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０７９９】

成熟ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１６０）は、以下の通りであると予想され、任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２４０】

```
  1  TIPPHVQKSD VEMEAQKDEI ICPSCNRTAH PLRHINNDMI VTDNNGAVKF
 51  PQLCKFCDVR FSTCDNQKSC MSNCSITSIC EKPQEVCVAV WRKNDENITL
101  ETVCHDPKLP YHDFILEDAA SPKCIMKEKK KPGETFFMCS CSSDECNDNI
151  IFSEEYNTSN PDTGGGTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT
201  PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL
251  TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE
301  EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYDTTPP VLDSDGSFFL
351  YSDLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K
```

（配列番号　160）

【０８００】

それぞれ、配列番号１２０および配列番号１６０のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆静電気的アプローチ

【０８０１】

逆のアプローチでは、受容体細胞外ドメインは、上記の第１のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列は、配列番号１５１～１５２として実施例３０に提供される。

【０８０２】

ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１３０～１３２として実施例２４に提供される。

【０８０３】

それぞれ、配列番号１５２および配列番号１３２のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃを含む、改変体ヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

疎水性アプローチ

【０８０４】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用したヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４０９～４１０として実施例１４に提供する。

【０８０５】

相補的な形態のＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４６１）は、以下の通りである：

【化２４１】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGATIPPHV QKSDVEMEAQ KDEIICPSCN
 51  RTAHPLRHIN NDMIVTDNNG AVKFPQLCKF CDVRFSTCDN QKSCMSNCSI
101  TSICEKPQEV CVAVWRKNDE NITLETVCHD PKLPYHDFIL EDAASPKCIM
151  KEKKKPGETF FMCSCSSDEC NDNIIFSEEY NTSNPDTGGG THTCPPCPAP
201  ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV
251  EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI
301  EKTISKAKGQ PREPQVCTLP PSREEMTKNQ VSLSCAVKGF YPSDIAVEWE
351  SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLVSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL
401  HNHYTQKSLS LSPGK    (配列番号      461)
```

【０８０６】

リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。配列番号４０９～４１０のＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号４６１のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０８０７】

成熟ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４６２）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２４２】

```
  1  TIPPHVQKSD VEMEAQKDEI ICPSCNRTAH PLRHINNDMI VTDNNGAVKF
 51  PQLCKFCDVR FSTCDNQKSC MSNCSITSIC EKPQEVCVAV WRKNDENITL
101  ETVCHDPKLP YHDFILEDAA SPKCIMKEKK KPGETFFMCS CSSDECNDNI
151  IFSEEYNTSN PDTGGGTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT
201  PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL
251  TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVCTLPPSRE
301  EMTKNQVSLS CAVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL
351  VSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K
     (配列番号      462)
```

【０８０８】

それぞれ配列番号４１０および配列番号４６２のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：　ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆疎水性アプローチ

【０８０９】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用してヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、直前に記載したように、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。しかし、このアプローチにおける受容体細胞外ドメインは、上記のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列を、配列番号４５１～４５２として実施例３０に提供する。

【０８１０】

ＴＧＦβＲＩＩＬＯＮＧ－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４１７～

４１８として実施例２４に提供される。
【０８１１】
それぞれ配列番号４５２および配列番号４１８のＡｃｔＲＩＩＡ－ＦｃおよびＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
【０８１２】
様々なＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＴＧＦβＲＩＩｌｏｎｇ－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。
【０８１３】
（実施例３５）
２つのＩＩ型受容体を含む追加のヘテロ二量体の生成
２つのＩＩ型受容体の細胞外ドメインを含む、さらなるヘテロ二量体タンパク質複合体の形成は、実施例３０に記載されたものと同様のアプローチによってガイドされ得る。これらの改変体ヘテロ二量体のアミノ酸配列番号は、以下の表に開示されており、これは、完全性のためにまた、２つのＩＩ型受容体を含むことが既に考察されたヘテロ二量体も含む（実施例３０～３４）。実施例３０～３４に開示されているように、各受容体－Ｆｃ融合タンパク質のＣ末端リシンは、任意選択で含まれていてもよく、または省略されてもよい。
【０８１４】
それぞれの場合において、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれ融合されている、２つの異なるＩＩ型受容体の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）を含む、可溶性ヘテロマーの複合体を生成してもよい。それぞれの場合において、融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、改変体ヘテロマーのタンパク質複合体を生じさせてもよい。それぞれの場合において、種々のヘテロマーの複合体の精製は、例えば、任意の順序で、以下のうちの３つまたはそれ超を含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成し得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、および陽イオン交換クロマトグラフィー。ウイルス濾過および緩衝液交換により精製を完了することができた。

【表１８－１】

表：「ＩＩ型：ＩＩ型受容体ヘテロ二量体」

ＩＩ型：ＩＩ型受容体ヘテロ二量体のアミノ酸配列番号					
ヘテロマーの融合タンパク質複合体	Ｆｃペア型	Ｆｃペアに対するECD対応	受容体－Ｆｃ融合タンパク質	アミノ酸配列番号	
				リーダーあり	成熟
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１１８	１２０
			ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１５３	１５４
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１５１	１５２
			ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１００	１０２
	疎水性	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４０９	４１０
			ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４５３	４５４
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４５１	４５２
			ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４０１	４０２
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１１８	１２０
			ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１５５	１５６
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１５１	１５２
			ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１２１	１２３
	疎水性	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４０９	４１０
			ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４５５	４５６
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４５１	４５２
			ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４１１	４１２
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１１８	１２０
			ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１６１	１６２
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１５１	１５２
			ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１３３	１３５
	疎水性	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４０９	４１０
			ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４５７	４５８
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４５１	４５２
			ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４１９	４２０
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１１８	１２０
			$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	１５７	１５８
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１５１	１５２
			$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	１２７	１２９
	疎水性	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４０９	４１０
			$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	４５９	４６０
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４５１	４５２
			$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	４１５	４１６
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：	静電気的	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１１８	１２０

【表１８－２】

TGFβRII$_{LONG}$－Fc			TGFβRII$_{LONG}$－Fc	159	160
		B	ActRIIA－Fc	151	152
			TGFβRII$_{LONG}$－Fc	130	132
	疎水性	A	ActRIIA－Fc	409	410
			TGFβRII$_{LONG}$－Fc	461	462
		B	ActRIIA－Fc	451	452
			TGFβRII$_{LONG}$－Fc	417	418
ActRIIB－Fc：BMPRII－Fc	静電気的	A	ActRIIB－Fc	100	102
			BMPRII－Fc	155	156
		B	ActRIIB－Fc	153	154
			BMPRII－Fc	121	123
	疎水性	A	ActRIIB－Fc	401	402
			BMPRII－Fc	455	456
		B	ActRIIB－Fc	453	454
			BMPRII－Fc	411	412
ActRIIB－Fc：MISRII－Fc	静電気的	A	ActRIIB－Fc	100	102
			MISRII－Fc	161	162
		B	ActRIIB－Fc	153	154
			MISRII－Fc	133	135
	疎水性	A	ActRIIB－Fc	401	402
			MISRII－Fc	457	458
		B	ActRIIB－Fc	453	454
			MISRII－Fc	419	420
ActRIIB－Fc：TGFβRII$_{SHORT}$－Fc	静電気的	A	ActRIIB－Fc	100	102
			TGFβRII$_{SHORT}$－Fc	157	158
		B	ActRIIB－Fc	153	154
			TGFβRII$_{SHORT}$－Fc	127	129
	疎水性	A	ActRIIB－Fc	401	402
			TGFβRII$_{SHORT}$－Fc	459	460
		B	ActRIIB－Fc	453	454
			TGFβRII$_{SHORT}$－Fc	415	416
ActRIIB－Fc：TGFβRII$_{LONG}$－Fc	静電気的	A	ActRIIB－Fc	100	102
			TGFβRII$_{LONG}$－Fc	159	160
		B	ActRIIB－Fc	153	154
			TGFβRII$_{LONG}$－Fc	130	132
	疎水性	A	ActRIIB－Fc	401	402
			TGFβRII$_{LONG}$－Fc	461	462

【表１８－３】

		B	ActRIIB−Fc	453	454
			TGFβRII$_{LONG}$−Fc	417	418
BMPRII−Fc：MISRII−Fc	静電気的	A	BMPRII−Fc	121	123
			MISRII−Fc	161	162
		B	BMPRII−Fc	155	156
			MISRII−Fc	133	135
	疎水性	A	BMPRII−Fc	411	412
			MISRII−Fc	457	458
		B	BMPRII−Fc	455	456
			MISRII−Fc	419	420
BMPRII−Fc：TGFβRII$_{SHORT}$−Fc	静電気的	A	BMPRII−Fc	121	123
			TGFβRII$_{SHORT}$−Fc	157	158
		B	BMPRII−Fc	155	156
			TGFβRII$_{SHORT}$−Fc	127	129
	疎水性	A	BMPRII−Fc	411	412
			TGFβRII$_{SHORT}$−Fc	459	460
		B	BMPRII−Fc	455	456
			TGFβRII$_{SHORT}$−Fc	415	416
BMPRII−Fc：TGFβRII$_{LONG}$−Fc	静電気的	A	BMPRII−Fc	121	123
			TGFβRII$_{LONG}$−Fc	159	160
		B	BMPRII−Fc	155	156
			TGFβRII$_{LONG}$−Fc	130	132
	疎水性	A	BMPRII−Fc	411	412
			TGFβRII$_{LONG}$−Fc	461	462
		B	BMPRII−Fc	455	456
			TGFβRII$_{LONG}$−Fc	417	418
MISRII−Fc：TGFβRII$_{SHORT}$−Fc	静電気的	A	MISRII−Fc	133	135
			TGFβRII$_{SHORT}$−Fc	157	158
		B	MISRII−Fc	161	162
			TGFβRII$_{SHORT}$−Fc	127	129
	疎水性	A	MISRII−Fc	419	420
			TGFβRII$_{SHORT}$−Fc	459	460
		B	MISRII−Fc	457	458
			TGFβRII$_{SHORT}$−Fc	415	416
MISRII−Fc：TGFβRII$_{LONG}$−Fc	静電気的	A	MISRII−Fc	133	135
			TGFβRII$_{LONG}$−Fc	159	160
		B	MISRII−Fc	161	162

【表１８－４】

			$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	１３０	１３２
	疎水性	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４１９	４２０
			$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	４６１	４６２
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４５７	４５８
			$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	４１７	４１８
$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ：$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	静電気的	Ａ	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	１２７	１２９
			$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	１５９	１６０
		Ｂ	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	１５７	１５８
			$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	１３０	１３２
	疎水性	Ａ	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	４１５	４１６
			$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	４６１	４６２
		Ｂ	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	４５９	４６０
			$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	４１７	４１８

（実施例３６）

ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０８１５】

細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合され得る、ヒトＡＬＫ１およびヒトＡＬＫ２の細胞外ドメインを含む、可溶性ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。個々の構築物は、それぞれ、ＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃと呼ばれる。

【０８１６】

ヘテロマーのＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

静電気的アプローチ

【０８１７】

第１のアプローチでは、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１２４～１２６として実施例１６に上記で提供される。

【０８１８】

相補的なＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質（配列番号１７３）のポリペプチド配列は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである：

【化２４３】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAMEDEKP KVNPKLYMCV CEGLSCGNED
 51  HCEGQQCFSS LSINDGFHVY QKGCFQVYEQ GKMTCKTPPS PGQAVECCQG
101  DWCNRNITAQ LPTKGKSFPG TQNFHLETGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF
151  LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
201  REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG
251  QPREPQVYTL PPSRKEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
301  KTTPPVLKSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
351  SLSPG      (配列番号     173)
```

【０８１９】
リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１７３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。
【０８２０】
成熟ＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質配列は以下の通りであり（配列番号１７４）、任意選択でＣ末端にリシンが付加されてもよい。
【化２４４】

```
  1  MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG QQCFSSLSIN DGFHVYQKGC
 51  FQVYEQGKMT CKTPPSPGQA VECCQGDWCN RNITAQLPTK GKSFPGTQNF
```

【化２４５】

```
101  HLETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
151  VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
201  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR KEMTKNQVSL
251  TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLKSDGSFF LYSKLTVDKS
301  RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G    (配列番号     174)
```

【０８２１】
それぞれ、配列番号１２６および配列番号１７４のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
逆静電気的アプローチ
【０８２２】
逆のアプローチでは、受容体細胞外ドメインは、上記の第１のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに両方とも連結される。この実施例では、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の代替のポリペプチド配列（配列番号１７１）は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである。
【化２４６】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGADPVKPS RGPLVTCTCE SPHCKGPTCR
 51  GAWCTVVLVR EEGRHPQEHR GCGNLHRELC RGRPTEFVNH YCCDSHLCNH
101  NVSLVLEATQ PPSEQPGTDG QLATGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
151  KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
201  YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
251  PQVYTLPPSR KEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
301  PVLKSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
351  G          (配列番号     171)
```

【０８２３】
リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１７１のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。

【０８２４】
成熟ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質配列は以下の通りであり（配列番号１７２）、かつ任意選択でＣ末端にリシンが付加されてもよい。
【化２４７】

```
  1  DPVKPSRGPL VTCTCESPHC KGPTCRGAWC TVVLVREEGR HPQEHRGCGN
 51  LHRELCRGRP TEFVNHYCCD SHLCNHNVSL VLEATQPPSE QPGTDGQLAT
101  GGGTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
```

【化２４８】

```
151  DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
201  KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRKEMT KNQVSLTCLV
251  KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLK SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
301  GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG          (配列番号  172)
```

【０８２５】
ＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１３６～１３８として実施例９に提供される。
【０８２６】
それぞれ、配列番号１７２および配列番号１３８のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃを含む、改変体ヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
疎水性アプローチ
【０８２７】
非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用したヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４１３～４１４として実施例１６に提供する。
【０８２８】
相補的な形態のＡＬＫ２－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４６５）は、以下の通りである：
【化２４９】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAMEDEKP KVNPKLYMCV CEGLSCGNED
 51  HCEGQQCFSS LSINDGFHVY QKGCFQVYEQ GKMTCKTPPS PGQAVECCQG
101  DWCNRNITAQ LPTKGKSFPG TQNFHLETGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF
151  LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
201  REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG
251  QPREPQVYTL PPCREEMTKN QVSLWCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
301  KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
351  SLSPGK          (配列番号  465)
```

【０８２９】
リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。配列番号４１３～４１４のＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドによるヘテロ二量体形成をガイドするために、上記の二重下線で指し示す通り、ＡＬＫ２－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインで、およびスレオニンをトリプトファンで置き換える）を導入してもよい。配列番号４６５のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれても

よい。

【０８３０】

成熟ＡＬＫ２－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４６６）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２５０】

```
  1  MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG QQCFSSLSIN DGFHVYQKGC
 51  FQVYEQGKMT CKTPPSPGQA VECCQGDWCN RNITAQLPTK GKSFPGTQNF
101  HLETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
151  VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
201  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPCR EEMTKNQVSL
251  WCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS
301  RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK   (配列番号     466)
```

【０８３１】

それぞれ配列番号４１４および配列番号４６６のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆疎水性アプローチ

【０８３２】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用してヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、直前に記載したように、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。しかし、このアプローチにおける受容体細胞外ドメインは、上記のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列（配列番号４６３）は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである。

【化２５１】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGADPVKPS RGPLVTCTCE SPHCKGPTCR
 51  GAWCTVVLVR EEGRHPQEHR GCGNLHRELC RGRPTEFVNH YCCDSHLCNH
101  NVSLVLEATQ PPSEQPGTDG QLATGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
151  KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
201  YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
251  PQVYTLPPCR EEMTKNQVSL WCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
301  PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
351  GK       (配列番号     463)
```

【０８３３】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。配列番号４２１～４２２のＡＬＫ２－Ｆｃ融合ポリペプチドによるヘテロ二量体形成をガイドするために、上記の二重下線で指し示す通り、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインで、およびスレオニンをトリプトファンで置き換える）を導入してもよい。配列番号４６３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０８３４】

成熟ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号４６４）は、以下の通りであると予想され、任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２５２】

```
  1  DPVKPSRGPL VTCTCESPHC KGPTCRGAWC TVVLVREEGR HPQEHRGCGN
 51  LHRELCRGRP TEFVNHYCCD SHLCNHNVSL VLEATQPPSE QPGTDGQLAT
101  GGGTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
151  DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
201  KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCREEMT KNQVSLWCLV
251  KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
301  GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK      (配列番号     464)
```

【０８３５】

ＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４２１～４２２として実施例９に提供される。

【０８３６】

それぞれ配列番号４６４および配列番号４２２のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０８３７】

様々なＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例３７）

ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０８３８】

細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合され得る、ヒトＡＬＫ１およびヒトＡＬＫ３の細胞外ドメインを含む、可溶性ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。個々の構築物は、それぞれ、ＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃと呼ばれる。

【０８３９】

ヘテロマーのＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃの形成を実施例３６に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

静電気的アプローチ

【０８４０】

第１のアプローチにおいて、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１２４～１２６として実施例１６に提供される。

【０８４１】

相補的なＡＬＫ３－Ｆｃ融合タンパク質（配列番号１７５）のポリペプチド配列は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである：

【化２５３】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAQNLDSM LHGTGMKSDS DQKKSENGVT
 51  LAPEDTLPFL KCYCSGHCPD DAINNTCITN GHCFAIIEED DQGETTLASG
101  CMKYEGSDFQ CKDSPKAQLR RTIECCRTNL CNQYLQPTLP PVVIGPFFDG
151  SIRTGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
201  VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
251  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR KEMTKNQVSL
301  TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLKSDGSFF LYSKLTVDKS
351  RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G   (配列番号     175)
```

【０８４２】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１７５のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。

【０８４３】

成熟ＡＬＫ３－Ｆｃ融合タンパク質配列は以下の通りであり（配列番号１７６）、かつ任意選択でＣ末端にリシンが付加されてもよい。

【化２５４】

```
  1  GAQNLDSMLH GTGMKSDSDQ KKSENGVTLA PEDTLPFLKC YCSGHCPDDA
 51  INNTCITNGH CFAIIEEDDQ GETTLASGCM KYEGSDFQCK DSPKAQLRRT
101  IECCRTNLCN QYLQPTLPPV VIGPFFDGSI RTGGGTHTCP PCPAPELLGG
151  PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
201  KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS
251  KAKGQPREPQ VYTLPPSRKE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP
301  ENNYKTTPPV LKSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT
351  QKSLSLSPG            (配列番号     176)
```

【０８４４】

それぞれ、配列番号１２６および配列番号１７６のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆静電気的アプローチ

【０８４５】

逆のアプローチでは、受容体細胞外ドメインは、上記の第１のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列は、配列番号１７１～１７２として実施例３６に提供される。

【０８４６】

ＡＬＫ３－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１１５～１１７として実施例４に提供される。

【０８４７】

それぞれ、配列番号１７２および配列番号１１７のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃを含む、改変体ヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

疎水性アプローチ

【０８４８】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用したヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４１３～４１４として実施例１６に提供する。

【０８４９】

相補的な形態のＡＬＫ３－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４６７）は、以下の通りである：

【化２５５】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAQNLDSM LHGTGMKSDS DQKKSENGVT
 51  LAPEDTLPFL KCYCSGHCPD DAINNTCITN GHCFAIIEED DQGETTLASG
101  CMKYEGSDFQ CKDSPKAQLR RTIECCRTNL CNQYLQPTLP PVVIGPFFDG
151  SIRTGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
201  VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
251  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPCR EEMTKNQVSL
301  WCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS
351  RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK  (配列番号  467)
```

【０８５０】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。配列番号４１３～４１４のＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドによるヘテロ二量体形成をガイドするために、上記の二重下線で指し示す通り、ＡＬＫ３－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインで、およびスレオニンをトリプトファンで置き換える）を導入してもよい。配列番号４６７のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０８５１】

成熟ＡＬＫ３－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４６８）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２５６】

```
  1  GAQNLDSMLH GTGMKSDSDQ KKSENGVTLA PEDTLPFLKC YCSGHCPDDA
 51  INNTCITNGH CFAIIEEDDQ GETTLASGCM KYEGSDFQCK DSPKAQLRRT
101  IECCRTNLCN QYLQPTLPPV VIGPFFDGSI RTGGGTHTCP PCPAPELLGG
151  PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA
201  KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS
251  KAKGQPREPQ VYTLPPCREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP
301  ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT
351  QKSLSLSPGK            (配列番号  468)
```

【０８５２】

それぞれ配列番号４１４および配列番号４６８のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆疎水性アプローチ

【０８５３】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用してヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプロ

ーチでは、Ｆｃドメインを変更して、直前に記載したように、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。しかし、このアプローチにおける受容体細胞外ドメインは、上記のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列を、配列番号４６３～４６４として実施例３６に提供する。

【０８５４】

ＡＬＫ３－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４０７～４０８として実施例４に提供される。

【０８５５】

それぞれ配列番号４６４および配列番号４０８のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ３－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０８５６】

様々なＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例３８）

ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０８５７】

細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合され得る、ヒトＡＬＫ１およびヒトＡＬＫ４の細胞外ドメインを含む、可溶性ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。個々の構築物は、それぞれ、ＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃと呼ばれる。

【０８５８】

ヘテロマーのＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃの形成を実施例３６に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

静電気的アプローチ

【０８５９】

第１のアプローチにおいて、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１２４～１２６として実施例１６に提供される。

【０８６０】

相補的なＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列（配列番号１７７）は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである：

【化２５７】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGASGPRGV QALLCACTSC LQANYTCETD
 51  GACMVSIFNL DGMEHHVRTC IPKVELVPAG KPFYCLSSED LRNTHCCYTD
101  YCNRIDLRVP SGHLKEPEHP SMWGPVETGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF
151  LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
201  REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG
251  QPREPQVYTL PPSRKEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
301  KTTPPVLKSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
351  SLSPG      (配列番号      177)
```

【０８６１】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミ

ノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１７７のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。

【０８６２】

成熟ＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質配列は以下の通りであり（配列番号１７８）、かつ任意選択でＣ末端にリシンが付加されてもよい。

【化２５８】

```
  1  SGPRGVQALL CACTSCLQAN YTCETDGACM VSIFNLDGME HHVRTCIPKV
 51  ELVPAGKPFY CLSSEDLRNT HCCYTDYCNR IDLRVPSGHL KEPEHPSMWG
```

【化２５９】

```
101  PVETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
151  VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
201  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR KEMTKNQVSL
251  TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLKSDGSFF LYSKLTVDKS
301  RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G    (配列番号     178)
```

【０８６３】

それぞれ、配列番号１２６および配列番号１７８のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆静電気的アプローチ

【０８６４】

逆のアプローチでは、受容体細胞外ドメインは、上記の第１のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列は、配列番号１７１～１７２として実施例３６に提供される。

【０８６５】

ＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１０４～１０６として実施例１に提供される。

【０８６６】

それぞれ、配列番号１７２および配列番号１０６のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃを含む、改変体ヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

疎水性アプローチ

【０８６７】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用したヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４１３～４１４として実施例１６に提供する。

【０８６８】

相補的な形態のＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４６９）は、以下の通りである：

【化２６０】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGASGPRGV QALLCACTSC LQANYTCETD
 51  GACMVSIFNL DGMEHHVRTC IPKVELVPAG KPFYCLSSED LRNTHCCYTD
101  YCNRIDLRVP SGHLKEPEHP SMWGPVETGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF
151  LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
201  REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG
251  QPREPQVYTL PPCREEMTKN QVSLWCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
```

【化２６１】

```
301  KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
351  SLSPGK    (配列番号    469)
```

【０８６９】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。配列番号４１３～４１４のＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドによるヘテロ二量体形成をガイドするために、上記の二重下線で指し示す通り、ＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインで、およびスレオニンをトリプトファンで置き換える）を導入してもよい。配列番号４６９のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０８７０】

成熟ＡＬＫ４－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４７０）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２６２】

```
  1  SGPRGVQALL CACTSCLQAN YTCETDGACM VSIFNLDGME HHVRTCIPKV
 51  ELVPAGKPFY CLSSEDLRNT HCCYTDYCNR IDLRVPSGHL KEPEHPSMWG
101  PVETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
151  VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
201  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPCR EEMTKNQVSL
251  WCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS
301  RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK    (配列番号    470)
```

【０８７１】

それぞれ配列番号４１４および配列番号４７０のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆疎水性アプローチ

【０８７２】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用してヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、直前に記載したように、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。しかし、このアプローチにおける受容体細胞外ドメインは、上記のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列を、配列番号４６３～４６４として実施例３６に提供する。

【０８７３】

ＡＬＫ４－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４０３～４０４として実

施例１に提供される。
【０８７４】
それぞれ配列番号４６４および配列番号４０４のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ４－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。
【０８７５】
様々なＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。
（実施例３９）
ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体の生成
【０８７６】
細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合され得る、ヒトＡＬＫ１およびヒトＡＬＫ５の細胞外ドメインを含む、可溶性ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。個々の構築物は、それぞれ、ＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃと呼ばれる。
【０８７７】
ヘテロマーのＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃの形成を実施例３６に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。
静電気的アプローチ
【０８７８】
第１のアプローチにおいて、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１２４～１２６として実施例１６に提供される。相補的なＡＬＫ５－Ｆｃ融合タンパク質（配列番号１７９）のポリペプチド配列は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである：
【化２６３】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAALLPGA TALQCFCHLC TKDNFTCVTD
 51  GLCFVSVTET TDKVIHNSMC IAEIDLIPRD RPFVCAPSSK TGSVTTTYCC
101  NQDHCNKIEL PTTVKSSPGL GPVETGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
151  PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
201  QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
251  EPQVYTLPPS RKEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
301  PPVLKSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS
351  PG    (配列番号     179)
```

【０８７９】
リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１７９のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。
【０８８０】
成熟ＡＬＫ５－Ｆｃ融合タンパク質配列は以下の通りであり（配列番号１８０）、かつ任意選択でＣ末端にリシンが付加されてもよい。

【化２６４】

```
  1  ALLPGATALQ CFCHLCTKDN FTCVTDGLCF VSVTETTDKV IHNSMCIAEI
 51  DLIPRDRPFV CAPSSKTGSV TTTYCCNQDH CNKIELPTTV KSSPGLGPVE
101  TGGGTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH
151  EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE
201  YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRKEM TKNQVSLTCL
251  VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL KSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ
301  QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG   (配列番号     180)
```

【０８８１】

それぞれ、配列番号１２６および配列番号１８０のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆静電気的アプローチ

【０８８２】

逆のアプローチでは、受容体細胞外ドメインは、上記の第１のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列は、配列番号１７１～１７２として実施例３６に提供される。

【０８８３】

ＡＬＫ５－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１３９～１４１として実施例１１に提供される。

【０８８４】

それぞれ、配列番号１７２および配列番号１４１のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃを含む、改変体ヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

疎水性アプローチ

【０８８５】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用したヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４１３～４１４として実施例１６に提供する。

【０８８６】

相補的な形態のＡＬＫ５－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４７１）は、以下の通りである：

【化２６５】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAALLPGA TALQCFCHLC TKDNFTCVTD
 51  GLCFVSVTET TDKVIHNSMC IAEIDLIPRD RPFVCAPSSK TGSVTTTYCC
101  NQDHCNKIEL PTTVKSSPGL GPVETGGGTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
151  PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
201  QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
251  EPQVYTLPPC REEMTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
301  PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS
351  PGK      (配列番号     471)
```

【０８８７】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。配列番号４１３～４１４のＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドによるヘテロ二量体形成をガイドするために、上記の二重下線で指し示す通り、ＡＬＫ５－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインで、およびスレオニンをトリプトファンで置き換える）を導入してもよい。配列番号４７１のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０８８８】

成熟ＡＬＫ５－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４７２）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２６６】

```
  1  ALLPGATALQ CFCHLCTKDN FTCVTDGLCF VSVTETTDKV IHNSMCIAEI
 51  DLIPRDRPFV CAPSSKTGSV TTTYCCNQDH CNKIELPTTV KSSPGLGPVE
101  TGGGTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH
151  EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE
201  YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPCREEM TKNQVSLWCL
251  VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ
301  QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK      (配列番号  472)
```

【０８８９】

それぞれ配列番号４１４および配列番号４７２のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆疎水性アプローチ

【０８９０】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用してヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、直前に記載したように、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。しかし、このアプローチにおける受容体細胞外ドメインは、上記のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列を、配列番号４６３～４６４として実施例３６に提供する。

【０８９１】

ＡＬＫ５－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４２３～４２４として実施例１６に提供される。

【０８９２】

それぞれ配列番号４６４および配列番号４２４のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ５－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０８９３】

様々なＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例４０）

ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０８９４】

細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合され得る、ヒトＡＬＫ１およびヒトＡＬＫ６の細胞外ドメインを含む、可溶性Ａ

ＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。個々の構築物は、それぞれ、ＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ６－Ｆｃと呼ばれる。

【０８９５】

ヘテロマーのＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃの形成を実施例３６に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

静電気的アプローチ

【０８９６】

第１のアプローチにおいて、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１２４～１２６として実施例１６に提供される。

【０８９７】

相補的なＡＬＫ６－Ｆｃ融合タンパク質（配列番号１８１）のポリペプチド配列は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである：

【化２６７】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAKKEDGE STAPTPRPKV LRCKCHHHCP
 51  EDSVNNICST DGYCFTMIEE DDSGLPVVTS GCLGLEGSDF QCRDTPIPHQ
101  RRSIECCTER NECNKDLHPT LPPLKNRDFV DGPIHHRTGG GTHTCPPCPA
```

【化２６８】

```
151  PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
201  VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP
251  IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSRKEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
301  ESNGQPENNY KTTPPVLKSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
351  LHNHYTQKSL SLSPG      (配列番号      181)
```

【０８９８】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１８１のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。

【０８９９】

成熟ＡＬＫ６－Ｆｃ融合タンパク質配列は以下の通りであり（配列番号１８２）、かつ任意選択でＣ末端にリシンが付加されてもよい。

【化２６９】

```
  1  KKEDGESTAP TPRPKVLRCK CHHHCPEDSV NNICSTDGYC FTMIEEDDSG
 51  LPVVTSGCLG LEGSDFQCRD TPIPHQRRSI ECCTERNECN KDLHPTLPPL
101  KNRDFVDGPI HHRTGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
151  TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
201  LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR
251  KEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLKSDGSFF
301  LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G
     (配列番号      182)
```

【０９００】

それぞれ、配列番号１２６および配列番号１８２のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ６－Ｆｃ

融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆静電気的アプローチ

【０９０１】

逆のアプローチでは、受容体細胞外ドメインは、上記の第１のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列は、配列番号１７１～１７２として実施例３６に提供される。

【０９０２】

ＡＬＫ６－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１４２～１４４として実施例１３に提供される。

【０９０３】

それぞれ、配列番号１７２および配列番号１４４のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ６－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃを含む、改変体ヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

疎水性アプローチ

【０９０４】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用したヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４１３～４１４として実施例１６に提供する。

【０９０５】

相補的な形態のＡＬＫ６－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４７３）は、以下の通りである：

【化２７０】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAKKEDGE STAPTPRPKV LRCKCHHHCP
 51  EDSVNNICST DGYCFTMIEE DDSGLPVVTS GCLGLEGSDF QCRDTPIPHQ
101  RRSIECCTER NECNKDLHPT LPPLKNRDFV DGPIHHRTGG GTHTCPPCPA
151  PELLGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
201  VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP
251  IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPCREEMTKN QVSLWCLVKG FYPSDIAVEW
301  ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
351  LHNHYTQKSL SLSPGK        (配列番号     473)
```

【０９０６】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。配列番号４１３～４１４のＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドによるヘテロ二量体形成をガイドするために、上記の二重下線で指し示す通り、ＡＬＫ６－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインで、およびスレオニンをトリプトファンで置き換える）を導入してもよい。配列番号４７３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０９０７】

成熟ＡＬＫ６－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４７４）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２７１】

```
    1     KKEDGESTAP TPRPKVLRCK CHHHCPEDSV NNICSTDGYC
FTMIEEDDSG
   51     LPVVTSGCLG LEGSDFQCRD TPIPHQRRSI ECCTERNECN
KDLHPTLPPL
  101     KNRDFVDGPI HHRTGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
KPKDTLMISR
```

【化２７２】

```
  151     TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
YNSTYRVVSV
  201     LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
PQVYTLPPCR
  251     EEMTKNQVSL WCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
PVLDSDGSFF
  301     LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
```

（配列番号　474）

【０９０８】

それぞれ配列番号４１４および配列番号４７４のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ６－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆疎水性アプローチ

【０９０９】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用してヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、直前に記載したように、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。しかし、このアプローチにおける受容体細胞外ドメインは、上記のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列を、配列番号４６３～４６４として実施例３６に提供する。

【０９１０】

ＡＬＫ６－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４２５～４２６として実施例１３に提供される。

【０９１１】

それぞれ配列番号４６４および配列番号４２６のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ６－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０９１２】

様々なＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

（実施例４１）

ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体の生成

【０９１３】

細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合され得る、ヒトＡＬＫ１およびヒトＡＬＫ７の細胞外ドメインを含む、可溶性ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロマーの複合体を生成してもよい。個々の構築物は、それぞれ、ＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ７－Ｆｃと呼ばれる。

【０９１４】

ヘテロマーのＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃの形成を実施例３６に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

静電気的アプローチ

【０９１５】

第１のアプローチにおいて、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１２４～１２６として実施例１６に提供される。

【０９１６】

相補的なＡＬＫ７－Ｆｃ融合タンパク質（配列番号１８３）のポリペプチド配列は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである：

【化２７３】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV
 51  MLTNGKEQVI KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP
101  TASPNAPKLG PMETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
151  TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
201  LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR
251  KEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLKSDGSFF
301  LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G
     (配列番号      183)
```

【０９１７】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンで置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１８３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。

【０９１８】

成熟ＡＬＫ７－Ｆｃ融合タンパク質配列は、以下の通りであると予想され（配列番号１８４）、かつ任意選択でＣ末端にリシンが付加されてもよい。

【化２７４】

```
  1  GLKCVCLLCD SSNFTCQTEG ACWASVMLTN GKEQVIKSCV SLPELNAQVF
 51  CHSSNNVTKT ECCFTDFCNN ITLHLPTASP NAPKLGPMET GGGTHTCPPC
101  PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
151  DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
```

【化２７５】

```
201  APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRKEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
251  EWESNGQPEN NYKTTPPVLK SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
301  EALHNHYTQK SLSLSPG          (配列番号      184)
```

【０９１９】

それぞれ、配列番号１２６および配列番号１８４のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ７－Ｆｃ

融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆静電気的アプローチ

【０９２０】

逆のアプローチでは、受容体細胞外ドメインは、上記の第１のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列は、配列番号１７１～１７２として実施例３６に提供される。

【０９２１】

ＡＬＫ７－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、配列番号１１２～１１４として実施例７に提供される。

【０９２２】

それぞれ、配列番号１７２および配列番号１１４のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ７－Ｆｃ融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃを含む、改変体ヘテロマーの複合体を生じてもよい。

疎水性アプローチ

【０９２３】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用したヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４１３～４１４として実施例１６に提供する。

【０９２４】

相補的な形態のＡＬＫ７－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号４７５）は、以下の通りである：

【化２７６】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV
 51  MLTNGKEQVI KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP
101  TASPNAPKLG PMETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR
151  TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV
201  LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPCR
251  EEMTKNQVSL WCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF
301  LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK
     (配列番号      475)
```

【０９２５】

リーダーおよびリンカー配列には、下線を引く。配列番号４１３～４１４のＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドによるヘテロ二量体形成をガイドするために、上記の二重下線で指し示す通り、ＡＬＫ７－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインで、およびスレオニンをトリプトファンで置き換える）を導入してもよい。配列番号４７５のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０９２６】

成熟ＡＬＫ７－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号４７６）は、以下の通りであると予想され、任意選択でＣ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２７７】

```
  1  GLKCVCLLCD SSNFTCQTEG ACWASVMLTN GKEQVIKSCV SLPELNAQVF
 51  CHSSNNVTKT ECCFTDFCNN ITLHLPTASP NAPKLGPMET GGGTHTCPPC
101  PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
151  DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
201  APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCREEMT KNQVSLWCLV KGFYPSDIAV
251  EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
301  EALHNHYTQK SLSLSPGK        (配列番号     476)
```

【０９２７】

それぞれ配列番号４１４および配列番号４７６のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ７－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

逆疎水性アプローチ

【０９２８】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用してヘテロ多量体の複合体の形成を促進する別のアプローチでは、Ｆｃドメインを変更して、直前に記載したように、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入する。しかし、このアプローチにおける受容体細胞外ドメインは、上記のアプローチと比較して、Ｆｃ相互作用ペアの反対のメンバーに連結される。この実施例では、ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の代替的なポリペプチド配列を、配列番号４６３～４６４として実施例３６に提供する。

【０９２９】

ＡＬＫ７－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列は、配列番号４０５～４０６として実施例７に提供される。

【０９３０】

それぞれ配列番号４６４および配列番号４０６のＡＬＫ１－ＦｃおよびＡＬＫ７－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃを含むヘテロマーの複合体を生じさせてもよい。

【０９３１】

様々なＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

【０９３２】

（実施例４２）

２つのＩ型受容体を含むさらなるヘテロ二量体の生成

２つのＩ型受容体の細胞外ドメインを含む、さらなるヘテロ二量体タンパク質複合体の形成は、実施例３６に記載されたアプローチと同様のアプローチによってガイドしてもよい。これらの改変体ヘテロ二量体のアミノ酸配列番号は、以下の表に開示されており、これは、完全性のためにまた、２つのＩ型受容体を含むことが既に考察されたヘテロ二量体も含む（実施例３６～４１）。実施例３６～４１に開示されているように、各受容体－Ｆｃ融合タンパク質のＣ末端リシンは、任意選択で含まれていてもよく、または省略されてもよい。

【０９３３】

それぞれの場合、細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれ融合されている、２つの異なるＩ型受容体の細胞外ドメインを含む、可溶性ヘテロマーの複合体を生成してもよい。それぞれの場合において、融合タンパク質

を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、改変体のヘテロマーのタンパク質複合体を生じさせてもよい。それぞれの場合において、種々のヘテロマーのタンパク質複合体の精製は、例えば、任意の順序で、以下のうちの３つまたはそれ超を含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成し得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、および陽イオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができた。

【表１９－１】

表：「Ｉ型：Ｉ型受容体ヘテロ二量体」

Ｉ型：Ｉ型受容体ヘテロ二量体のアミノ酸配列番号					
ヘテロマーの融合タンパク質複合体	Ｆｃペア型	Ｆｃペアに対する ECD対応	受容体−Ｆｃ融合タンパク質	アミノ酸配列番号	
				リーダーあり	成熟
ALK1−Ｆｃ：ALK2−Ｆｃ	静電気的	A	ALK1−Ｆｃ	124	126
			ALK2−Ｆｃ	173	174
		B	ALK1−Ｆｃ	171	172
			ALK2−Ｆｃ	136	138
	疎水性	A	ALK1−Ｆｃ	413	414
			ALK2−Ｆｃ	465	466
		B	ALK1−Ｆｃ	463	464
			ALK2−Ｆｃ	421	422
ALK1−Ｆｃ：ALK3−Ｆｃ	静電気的	A	ALK1−Ｆｃ	124	126
			ALK3−Ｆｃ	175	176
		B	ALK1−Ｆｃ	171	172
			ALK3−Ｆｃ	115	117
	疎水性	A	ALK1−Ｆｃ	413	414
			ALK3−Ｆｃ	467	468
		B	ALK1−Ｆｃ	463	464
			ALK3−Ｆｃ	407	408
ALK1−Ｆｃ：ALK4−Ｆｃ	静電気的	A	ALK1−Ｆｃ	124	126
			ALK4−Ｆｃ	177	178
		B	ALK1−Ｆｃ	171	172
			ALK4−Ｆｃ	104	106
	疎水性	A	ALK1−Ｆｃ	413	414
			ALK4−Ｆｃ	469	470
		B	ALK1−Ｆｃ	463	464
			ALK4−Ｆｃ	403	404
ALK1−Ｆｃ：ALK5−Ｆｃ	静電気的	A	ALK1−Ｆｃ	124	126
			ALK5−Ｆｃ	179	180
		B	ALK1−Ｆｃ	171	172
			ALK5−Ｆｃ	139	141
	疎水性	A	ALK1−Ｆｃ	413	414
			ALK5−Ｆｃ	471	472
		B	ALK1−Ｆｃ	463	464
			ALK5−Ｆｃ	423	424
ALK1−Ｆｃ：ALK6−Ｆｃ	静電気的	A	ALK1−Ｆｃ	124	126
			ALK6−Ｆｃ	181	182

【表１９－２】

		B	ALK1−Fc	171	172
			ALK6−Fc	142	144
	疎水性	A	ALK1−Fc	413	414
			ALK6−Fc	473	474
		B	ALK1−Fc	463	464
			ALK6−Fc	425	426
ALK1−Fc：ALK7−Fc	静電気的	A	ALK1−Fc	124	126
			ALK7−Fc	183	184
		B	ALK1−Fc	171	172
			ALK7−Fc	112	114
	疎水性	A	ALK1−Fc	413	414
			ALK7−Fc	475	476
		B	ALK1−Fc	463	464
			ALK7−Fc	405	406
ALK2−Fc：ALK3−Fc	静電気的	A	ALK2−Fc	136	138
			ALK3−Fc	175	176
		B	ALK2−Fc	173	174
			ALK3−Fc	115	117
	疎水性	A	ALK2−Fc	421	422
			ALK3−Fc	467	468
		B	ALK2−Fc	465	466
			ALK3−Fc	407	408
ALK2−Fc：ALK4−Fc	静電気的	A	ALK2−Fc	136	138
			ALK4−Fc	177	178
		B	ALK2−Fc	173	174
			ALK4−Fc	104	106
	疎水性	A	ALK2−Fc	421	422
			ALK4−Fc	469	470
		B	ALK2−Fc	465	466
			ALK4−Fc	403	404
ALK2−Fc：ALK5−Fc	静電気的	A	ALK2−Fc	136	138
			ALK5−Fc	179	180
		B	ALK2−Fc	173	174
			ALK5−Fc	139	141
	疎水性	A	ALK2−Fc	421	422
			ALK5−Fc	471	472
		B	ALK2−Fc	465	466
			ALK5−Fc	423	424
ALK2−Fc：ALK6−Fc	静電気的	A	ALK2−Fc	136	138
			ALK6−Fc	181	182

【表１９－３】

		B	ALK2−Fc	173	174
			ALK6−Fc	142	144
	疎水性	A	ALK2−Fc	421	422
			ALK6−Fc	473	474
		B	ALK2−Fc	465	466
			ALK6−Fc	425	426
ALK2−Fc：ALK7−Fc	静電気的	A	ALK2−Fc	136	138
			ALK7−Fc	183	184
		B	ALK2−Fc	173	174
			ALK7−Fc	112	114
	疎水性	A	ALK2−Fc	421	422
			ALK7−Fc	475	476
		B	ALK2−Fc	465	466
			ALK7−Fc	405	406
ALK3−Fc：ALK4−Fc	静電気的	A	ALK3−Fc	115	117
			ALK4−Fc	177	178
		B	ALK3−Fc	175	176
			ALK4−Fc	104	106
	疎水性	A	ALK3−Fc	407	408
			ALK4−Fc	469	470
		B	ALK3−Fc	467	468
			ALK4−Fc	403	404
ALK3−Fc：ALK5−Fc	静電気的	A	ALK3−Fc	115	117
			ALK5−Fc	179	180
		B	ALK3−Fc	175	176
			ALK5−Fc	139	141
	疎水性	A	ALK3−Fc	407	408
			ALK5−Fc	471	472
		B	ALK3−Fc	467	468
			ALK5−Fc	423	424
ALK3−Fc：ALK6−Fc	静電気的	A	ALK3−Fc	115	117
			ALK6−Fc	181	182
		B	ALK3−Fc	175	176
			ALK6−Fc	142	144
	疎水性	A	ALK3−Fc	407	408
			ALK6−Fc	473	474
		B	ALK3−Fc	467	468
			ALK6−Fc	425	426
ALK3−Fc：ALK7−Fc	静電気的	A	ALK3−Fc	115	117
			ALK7−Fc	183	184

【表１９－４】

		B	ALK3−Fc	175	176
			ALK7−Fc	112	114
	疎水性	A	ALK3−Fc	407	408
			ALK7−Fc	475	476
		B	ALK3−Fc	467	468
			ALK7−Fc	405	406
ALK4−Fc：ALK5−Fc	静電気的	A	ALK4−Fc	104	106
			ALK5−Fc	179	180
		B	ALK4−Fc	177	178
			ALK5−Fc	139	141
	疎水性	A	ALK4−Fc	403	404
			ALK5−Fc	471	472
		B	ALK4−Fc	469	470
			ALK5−Fc	423	424
ALK4−Fc：ALK6−Fc	静電気的	A	ALK4−Fc	104	106
			ALK6−Fc	181	182
		B	ALK4−Fc	177	178
			ALK6−Fc	142	144
	疎水性	A	ALK4−Fc	403	404
			ALK6−Fc	473	474
		B	ALK4−Fc	469	470
			ALK6−Fc	425	426
ALK4−Fc：ALK7−Fc	静電気的	A	ALK4−Fc	104	106
			ALK7−Fc	183	184
		B	ALK4−Fc	177	178
			ALK7−Fc	112	114
	疎水性	A	ALK4−Fc	403	404
			ALK7−Fc	475	476
		B	ALK4−Fc	469	470
			ALK7−Fc	405	406
ALK5−Fc：ALK6−Fc	静電気的	A	ALK5−Fc	139	141
			ALK6−Fc	181	182
		B	ALK5−Fc	179	180
			ALK6−Fc	142	144
	疎水性	A	ALK5−Fc	423	424
			ALK6−Fc	473	474
		B	ALK5−Fc	471	472
			ALK6−Fc	425	426
ALK5−Fc：ALK7−Fc	静電気的	A	ALK5−Fc	139	141
			ALK7−Fc	183	184

【表１９－５】

		B	ALK5−Fc	179	180
			ALK7−Fc	112	114
	疎水性	A	ALK5−Fc	423	424
			ALK7−Fc	475	476
		B	ALK5−Fc	471	472
			ALK7−Fc	405	406
ALK6−Fc：ALK7−Fc	静電気的	A	ALK6−Fc	142	144
			ALK7−Fc	183	184
		B	ALK6−Fc	181	182
			ALK7−Fc	112	114
	疎水性	A	ALK6−Fc	425	426
			ALK7−Fc	475	476
		B	ALK6−Fc	473	474
			ALK7−Fc	405	406

（実施例４３）

Ｉ型受容体およびＩＩ型受容体を含む追加のヘテロ二量体の生成

【０９３４】

Ｉ型受容体およびＩＩ型受容体の細胞外ドメインを含む、追加のヘテロ二量体のタンパク質複合体の形成は、実施例１に記載されたアプローチと同様のアプローチによってガイドされ得る。これらの改変体ヘテロ二量体のアミノ酸配列番号は、以下の表に開示されており、これは、完全性のためにまた、Ｉ型受容体およびＩＩ型受容体を含むことが既に考察されたヘテロ二量体も含む（実施例１～２９）。実施例１～２９に開示されているように、各受容体－Ｆｃ融合タンパク質のＣ末端リシンは、任意選択で含まれていてもよく、または省略されてもよい。

【０９３５】

いずれの場合も、細胞外ドメインおよびＦｃドメインの間に位置するリンカーを用いて各々、Ｆｃドメインに融合される、Ｉ型受容体およびＩＩ型受容体の細胞外ドメインを含む、可溶性ヘテロマーの複合体を生成してもよい。いずれの場合も、融合タンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、改変体ヘテロマーのタンパク質複合体を生じてもよい。各々の場合において、様々なヘテロマータンパク質の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

【表２０－１】

表：「Ｉ型：ＩＩ型受容体ヘテロ二量体」

Ｉ型：ＩＩ型受容体ヘテロ二量体のアミノ酸配列番号					
ヘテロマーの融合タンパク質複合体	Ｆｃペア型	Ｆｃペアに対するＥＣＤ対応	受容体－Ｆｃ融合タンパク質	アミノ酸配列番号	
				リーダーあり	成熟
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１１８	１２０
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	１２４	１２６
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１５１	１５２
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	１７１	１７２
	疎水性	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４０９	４１０
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	４１３	４１４
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４５１	４５２
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	４６３	４６４
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１１８	１２０
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	１３６	１３８
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１５１	１５２
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	１７３	１７４
	疎水性	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４０９	４１０
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	４２１	４２２
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４５１	４５２
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	４６５	４６６
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１１８	１２０
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	１１５	１１７
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１５１	１５２
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	１７５	１７６
	疎水性	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４０９	４１０
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	４０７	４０８
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４５１	４５２
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	４６７	４６８
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１１８	１２０
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	１０４	１０６
		Ｂ	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１５１	１５２
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	１７７	１７８

【表２０－２】

	疎水性	A	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４０９	４１０
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	４０３	４０４
		B	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４５１	４５２
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	４６９	４７０
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃ	静電気的	A	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１１８	１２０
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	１３９	１４１
		B	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１５１	１５２
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	１７９	１８０
	疎水性	A	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４０９	４１０
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	４２３	４２４
		B	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４５１	４５２
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	４７１	４７２
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃ	静電気的	A	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１１８	１２０
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	１４２	１４４
		B	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１５１	１５２
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	１８１	１８２
	疎水性	A	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４０９	４１０
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	４２５	４２６
		B	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４５１	４５２
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	４７３	４７４
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃ	静電気的	A	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１１８	１２０
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	１１２	１１４
		B	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	１５１	１５２
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	１８３	１８４
	疎水性	A	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４０９	４１０
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	４０５	４０６
		B	ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ	４５１	４５２
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	４７５	４７６
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃ	静電気的	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１００	１０２
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	１２４	１２６
		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１５３	１５４
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	１７１	１７２
	疎水性	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４０１	４０２

【表２０－３】

			ＡＬＫ１－Ｆｃ	４１３	４１４
		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４５３	４５４
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	４６３	４６４
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃ	静電気的	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１００	１０２
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	１３６	１３８
		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１５３	１５４
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	１７３	１７４
	疎水性	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４０１	４０２
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	４２１	４２２
		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４５３	４５４
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	４６５	４６６
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃ	静電気的	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１００	１０２
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	１１５	１１７
		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１５３	１５４
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	１７５	１７６
	疎水性	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４０１	４０２
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	４０７	４０８
		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４５３	４５４
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	４６７	４６８
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃ	静電気的	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１００	１０２
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	１０４	１０６
		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１５３	１５４
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	１７７	１７８
	疎水性	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４０１	４０２
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	４０３	４０４
		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４５３	４５４
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	４６９	４７０
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃ	静電気的	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１００	１０２
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	１３９	１４１
		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１５３	１５４
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	１７９	１８０
	疎水性	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４０１	４０２
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	４２３	４２４

【表２０－４】

		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４５３	４５４
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	４７１	４７２
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃ	静電気的	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１００	１０２
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	１４２	１４４
		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１５３	１５４
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	１８１	１８２
	疎水性	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４０１	４０２
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	４２５	４２６
		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４５３	４５４
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	４７３	４７４
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃ	静電気的	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１００	１０２
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	１１２	１１４
		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	１５３	１５４
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	１８３	１８４
	疎水性	A	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４０１	４０２
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	４０５	４０６
		B	ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ	４５３	４５４
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	４７５	４７６
ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃ	静電気的	A	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１２１	１２３
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	１２４	１２６
		B	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１５５	１５６
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	１７１	１７２
	疎水性	A	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４１１	４１２
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	４１３	４１４
		B	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４５５	４５６
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	４６３	４６４
ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃ	静電気的	A	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１２１	１２３
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	１３６	１３８
		B	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１５５	１５６
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	１７３	１７４
	疎水性	A	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４１１	４１２
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	４２１	４２２
		B	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４５５	４５６

【表２０－５】

			ＡＬＫ２－Ｆｃ	４６５	４６６
ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃ	静電気的	A	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１２１	１２３
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	１１５	１１７
		B	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１５５	１５６
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	１７５	１７６
	疎水性	A	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４１１	４１２
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	４０７	４０８
		B	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４５５	４５６
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	４６７	４６８
ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃ	静電気的	A	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１２１	１２３
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	１０４	１０６
		B	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１５５	１５６
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	１７７	１７８
	疎水性	A	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４１１	４１２
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	４０３	４０４
		B	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４５５	４５６
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	４６９	４７０
ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃ	静電気的	A	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１２１	１２３
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	１３９	１４１
		B	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１５５	１５６
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	１７９	１８０
	疎水性	A	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４１１	４１２
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	４２３	４２４
		B	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４５５	４５６
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	４７１	４７２
ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃ	静電気的	A	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１２１	１２３
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	１４２	１４４
		B	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１５５	１５６
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	１８１	１８２
	疎水性	A	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４１１	４１２
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	４２５	４２６
		B	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４５５	４５６
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	４７３	４７４

【表２０－６】

ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１２１	１２３
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	１１２	１１４
		Ｂ	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	１５５	１５６
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	１８３	１８４
	疎水性	Ａ	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４１１	４１２
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	４０５	４０６
		Ｂ	ＢＭＰＲＩＩ－Ｆｃ	４５５	４５６
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	４７５	４７６
ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１３３	１３５
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	１２４	１２６
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１６１	１６２
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	１７１	１７２
	疎水性	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４１９	４２０
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	４１３	４１４
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４５７	４５８
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	４６３	４６４
ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１３３	１３５
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	１３６	１３８
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１６１	１６２
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	１７３	１７４
	疎水性	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４１９	４２０
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	４２１	４２２
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４５７	４５８
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	４６５	４６６
ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１３３	１３５
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	１１５	１１７
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１６１	１６２
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	１７５	１７６
	疎水性	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４１９	４２０
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	４０７	４０８
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４５７	４５８
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	４６７	４６８
ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：	静電気的	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１３３	１３５

【表２０－７】

ＡＬＫ４－Ｆｃ			ＡＬＫ４－Ｆｃ	１０４	１０６
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１６１	１６２
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	１７７	１７８
	疎水性	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４１９	４２０
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	４０３	４０４
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４５７	４５８
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	４６９	４７０
ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１３３	１３５
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	１３９	１４１
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１６１	１６２
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	１７９	１８０
	疎水性	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４１９	４２０
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	４２３	４２４
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４５７	４５８
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	４７１	４７２
ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１３３	１３５
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	１４２	１４４
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１６１	１６２
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	１８１	１８２
	疎水性	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４１９	４２０
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	４２５	４２６
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４５７	４５８
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	４７３	４７４
ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１３３	１３５
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	１１２	１１４
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	１６１	１６２
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	１８３	１８４
	疎水性	Ａ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４１９	４２０
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	４０５	４０６
		Ｂ	ＭＩＳＲＩＩ－Ｆｃ	４５７	４５８
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	４７５	４７６
ＴＧＦβＲＩＩ$_{SHORT}$－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃ	静電気的	Ａ	ＴＧＦβＲＩＩ$_{SHORT}$－Ｆｃ	１２７	１２９
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	１２４	１２６

【表２０－８】

		B	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	１５７	１５８
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	１７１	１７２
	疎水性	A	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	４１５	４１６
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	４１３	４１４
		B	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	４５９	４６０
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	４６３	４６４
$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃ	静電気的	A	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	１２７	１２９
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	１３６	１３８
		B	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	１５７	１５８
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	１７３	１７４
	疎水性	A	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	４１５	４１６
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	４２１	４２２
		B	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	４５９	４６０
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	４６５	４６６
$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ：ＡＬＫ３－Ｆｃ	静電気的	A	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	１２７	１２９
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	１１５	１１７
		B	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	１５７	１５８
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	１７５	１７６
	疎水性	A	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	４１５	４１６
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	４０７	４０８
		B	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	４５９	４６０
			ＡＬＫ３－Ｆｃ	４６７	４６８
$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ：ＡＬＫ４－Ｆｃ	静電気的	A	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	１２７	１２９
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	１０４	１０６
		B	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	１５７	１５８
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	１７７	１７８
	疎水性	A	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	４１５	４１６
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	４０３	４０４
		B	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	４５９	４６０
			ＡＬＫ４－Ｆｃ	４６９	４７０
$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ：ＡＬＫ５－Ｆｃ	静電気的	A	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	１２７	１２９
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	１３９	１４１
		B	$TGF\beta RII_{sHORT}$－Ｆｃ	１５７	１５８

【表２０－９】

			ＡＬＫ５－Ｆｃ	１７９	１８０
	疎水性	A	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	４１５	４１６
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	４２３	４２４
		B	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	４５９	４６０
			ＡＬＫ５－Ｆｃ	４７１	４７２
$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ：ＡＬＫ６－Ｆｃ	静電気的	A	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	１２７	１２９
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	１４２	１４４
		B	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	１５７	１５８
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	１８１	１８２
	疎水性	A	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	４１５	４１６
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	４２５	４２６
		B	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	４５９	４６０
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	４７３	４７４
$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃ	静電気的	A	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	１２７	１２９
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	１１２	１１４
		B	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	１５７	１５８
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	１８３	１８４
	疎水性	A	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	４１５	４１６
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	４０５	４０６
		B	$TGF\beta RII_{SHORT}$－Ｆｃ	４５９	４６０
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	４７５	４７６
$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃ	静電気的	A	$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	１３０	１３２
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	１２４	１２６
		B	$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	１５９	１６０
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	１７１	１７２
	疎水性	A	$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	４１７	４１８
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	４１３	４１４
		B	$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	４６１	４６２
			ＡＬＫ１－Ｆｃ	４６３	４６４
$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃ	静電気的	A	$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	１３０	１３２
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	１３６	１３８
		B	$TGF\beta RII_{LONG}$－Ｆｃ	１５９	１６０
			ＡＬＫ２－Ｆｃ	１７３	１７４

【表２０－１０】

	疎水性	A	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	417	418
			ALK2－Fc	421	422
		B	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	461	462
			ALK2－Fc	465	466
TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc：ALK3－Fc	静電気的	A	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	130	132
			ALK3－Fc	115	117
		B	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	159	160
			ALK3－Fc	175	176
	疎水性	A	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	417	418
			ALK3－Fc	407	408
		B	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	461	462
			ALK3－Fc	467	468
TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc：ALK4－Fc	静電気的	A	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	130	132
			ALK4－Fc	104	106
		B	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	159	160
			ALK4－Fc	177	178
	疎水性	A	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	417	418
			ALK4－Fc	403	404
		B	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	461	462
			ALK4－Fc	469	470
TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc：ALK5－Fc	静電気的	A	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	130	132
			ALK5－Fc	139	141
		B	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	159	160
			ALK5－Fc	179	180
	疎水性	A	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	417	418
			ALK5－Fc	423	424
		B	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	461	462
			ALK5－Fc	471	472
TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc：ALK6－Fc	静電気的	A	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	130	132
			ALK6－Fc	142	144
		B	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	159	160
			ALK6－Fc	181	182
	疎水性	A	TGFβRII$_{LON}$$_{G}$－Fc	417	418

【表２０－１１】

			ＡＬＫ６－Ｆｃ	４２５	４２６
		B	ＴＧＦβＲＩＩ$_{LON_G}$－Ｆｃ	４６１	４６２
			ＡＬＫ６－Ｆｃ	４７３	４７４
ＴＧＦβＲＩＩ$_{LON_G}$－Ｆｃ：ＡＬＫ７－Ｆｃ	静電気的	A	ＴＧＦβＲＩＩ$_{LON_G}$－Ｆｃ	１３０	１３２
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	１１２	１１４
		B	ＴＧＦβＲＩＩ$_{LON_G}$－Ｆｃ	１５９	１６０
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	１８３	１８４
	疎水性	A	ＴＧＦβＲＩＩ$_{LON_G}$－Ｆｃ	４１７	４１８
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	４０５	４０６
		B	ＴＧＦβＲＩＩ$_{LON_G}$－Ｆｃ	４６１	４６２
			ＡＬＫ７－Ｆｃ	４７５	４７６

【０９３６】

その全体として、これらの実施例は、Ｉ型およびＩＩ型受容体ポリペプチドが、ヘテロマーの複合体の文脈に置かれた場合、いずれかの型のホモマーの複合体に比べて変更された選択性を示す新規な結合ポケットを形成し、これによって治療剤としての可能性のある用途のための新規なタンパク質薬剤の形成が可能になることを実証する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目１）

ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、任意選択で、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体の細胞外ドメイン、およびＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド、任意選択で、ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体の細胞外ドメインを含む組換えヘテロ多量体の複合体であって、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７から選択され、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩから選択される、組換えヘテロ多量体の複合体。

（項目２）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ１ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目３）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ２ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目４）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ３ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目５）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ４ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目６）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ５ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目７）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ６ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目８）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ７ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目９）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ１ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目１０）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ２ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目１１）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ３ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目１２）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ４ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目１３）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ５ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目１４）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ６ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目１５）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ７ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目１６）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ１ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目１７）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ２ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目１８）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ３ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＴＧＦＢＲＩＩポ

リペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目１９）
前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ４ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目２０）
前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ５ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目２１）
前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ６ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目２２）
前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ７ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目２３）
前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ１ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目２４）
前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ２ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目２５）
前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ３ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目２６）
前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ４ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目２７）
前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ５ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目２８）
前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ６ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目２９）
前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ７ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目３０）
前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ１ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目３１）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ２ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目３２）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ３ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目３３）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ４ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目３４）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ５ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目３５）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ６ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目３６）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ７ポリペプチドであり、前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドである、項目１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目３７）

前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１５の配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２、９、１６、２３または３０のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目３８）

前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１５のアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目２、９、１６、２３または３０のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目３９）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１９の配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３、１０、１７、２４または３１のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目４０）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１９のアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目３、１０、１７、２４または３１のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目４１）

前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２の配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４、１１、１８、２５または３２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目４２）

前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２のアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目４、１１、１８、２５または３２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目４３）

前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２３の配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項

目４、１１、１８、２５または３２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目４４）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２３のアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目４、１１、１８、２５または３２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目４５）
前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２７、８４、１０４、１０６、４０３および４０４から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目５、１２、１９、２６または３３のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目４６）
前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２７、８４、１０４、１０６、４０３および４０４から選択されるアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目５、１２、１９、２６または３３のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目４７）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３１または８８の配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目６、１３、２０、２７または３４のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目４８）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３１または８８のアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目６、１３、２０、２７または３４のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目４９）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３５または９２の配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目７、１４、２１、２８または３５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目５０）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３５または９２のアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目７、１４、２１、２８または３５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目５１）
前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３９、１１２、１１４、３０２、３０６、３１０、３１３、４０５および４０６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目８、１５、２２、２９または３６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目５２）
前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３９、１１２、１１４、３０２、３０６、３１０、３１３、４０５および４０６から選択されるアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目８、１５、２２、２９または３６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目５３）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号１０または１１から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２から８のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目５４）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号１０または１１から選択されるアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目２から８のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目５５）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号２、３、５、６、１００、１０２、４０１および４０２から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目９から１５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目５６）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号２、３、５または６から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置が、酸性アミノ酸（すなわち、ＤまたはＥアミノ酸残基）である、項目９から１５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目５７）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが配列番号２、３、５、６、１００、１０２、４０１および４０２から選択されるアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目９から１５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目５８）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号２、３、５または６から選択されるアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になり、配列番号１のＬ７９に対応する位置が、酸性アミノ酸（すなわち、ＤまたはＥアミノ酸残基）である、項目９から１５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目５９）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目９から１５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目６０）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置が、酸性アミノ酸（すなわち、ＤまたはＥアミノ酸残基）である、項目９から１５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目６１）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２５～１３１に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目９から１５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目６２）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２５～１３１に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置が、酸性アミノ酸（すなわち、ＤまたはＥアミノ酸残基）である、項目９から１５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目６３）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４３、６８、１２９または４１６の配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６から２２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目６４）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが配列番号４３、６８、１２９または４１６のアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目１６から２２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。
（項目６５）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４７、７２、１２３または４１２の配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２３から２９のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目６６）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが配列番号４７、７２、１２３または４１２のアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目２３から２９のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目６７）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５１、７６または８０の配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３０から３６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目６８）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが配列番号５１、７６または８０のアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目３０から３６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目６９）

ヘテロ二量体である、項目１から６８のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目７０）

ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドの前記細胞外ドメインが、少なくとも１個の異種部分、任意選択で、相互作用ペアの第１のメンバーまたは第２のメンバーをさらに含む融合タンパク質である、項目１から６９のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目７１）

ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドの前記細胞外ドメインが、少なくとも１個の異種部分、任意選択で、相互作用ペアの第１のメンバーまたは第２のメンバーをさらに含む融合タンパク質である、項目１から７０のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目７２）

前記異種部分が、ＩｇＧ重鎖由来の定常領域を含む、項目７０または７１に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目７３）

ＩｇＧ重鎖由来の前記定常領域が、免疫グロブリンＦｃドメインである、項目７２に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目７４）

前記異種部分が、配列番号２００から２１２のうちのいずれか一配列から選択される配列に、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、項目７２または７３に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目７５）

前記免疫グロブリンＦｃドメインが、配列番号２００から２１２のうちのいずれか一配列から選択されるアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になる、項目７３に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目７６）

前記免疫グロブリンＦｃドメインが、ヘテロ二量体形成を促進する１つまたは複数のアミノ酸変異を含む、項目７３から７５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目７７）

前記免疫グロブリンＦｃドメインが、ホモ二量体形成を阻害する１つまたは複数のアミノ酸変異を含む、項目７３から７６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目７８）

ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドの前記細胞外ドメインが、グリコ

シル化アミノ酸、ペグ化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチン化アミノ酸、脂質部分にコンジュゲートされたアミノ酸、および有機誘導体化剤にコンジュゲートされたアミノ酸から選択される１つまたは複数の修飾されたアミノ酸残基を含む、項目１から７７のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目７９）

ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドの前記細胞外ドメインが、グリコシル化アミノ酸、ペグ化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチン化アミノ酸、脂質部分にコンジュゲートされたアミノ酸、および有機誘導体化剤にコンジュゲートされたアミノ酸から選択される１つまたは複数の修飾されたアミノ酸残基を含む、項目１から７８のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目８０）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、グリコシル化されており、ＣＨＯ細胞における前記Ｉ型受容体ポリペプチドの発現から得ることができるグリコシル化パターンを有する、項目７８に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目８１）

前記ＴＧＦβスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、グリコシル化されており、ＣＨＯ細胞における前記Ｉ型受容体ポリペプチドの発現から得ることができるグリコシル化パターンを有する、項目７９に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目８２）

次の特徴：

ｉ）少なくとも10^{-7}ＭのＫ$_D$でＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合すること；ならびに

ｉｉ）細胞におけるＴＧＦβスーパーファミリーＩ型および／またはＩＩ型受容体媒介性シグナル伝達を阻害すること

のうち１つまたは複数を有している、項目１から８１のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目８３）

ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティーのうち１つまたは複数に結合する、項目１から８２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目８４）

細胞ベースのアッセイにおいて１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドの活性を阻害する、項目１から８３のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目８５）

前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドが、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティーから選択される、項目８４に記載のヘテロ多量体の複合体。

（項目８６）

項目１から８５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体、および薬学的に許容されるキャリアを含む医薬調製物。
（項目８７）
筋肉損失または不十分な筋肉成長に関連する障害を有する患者を処置するための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の項目１から８５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体を投与する工程を含む、方法。
（項目８８）
前記患者が、筋委縮を有する、項目８７に記載の方法。
（項目８９）
前記患者が、筋ジストロフィーを有する、項目８７に記載の方法。
（項目９０）
前記筋ジストロフィーが、デュシェンヌ型筋ジストロフィーである、項目８９に記載の方法。
（項目９１）
前記患者が、若年期であり、処置が、デュシェンヌ型筋ジストロフィーと診断された日付の１～５年間以内に始まる、項目９０に記載の方法。
（項目９２）
前記筋ジストロフィーが、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーである、項目８９に記載の方法。
（項目９３）
前記患者が、筋委縮性側索硬化症を有する、項目８７に記載の方法。
（項目９４）
前記患者が、筋委縮性側索硬化症と診断された後に処置を受ける、項目９３に記載の方法。
（項目９５）
前記障害が、がんまたはがん療法に関連する悪液質である、項目８７に記載の方法。
（項目９６）
神経変性に関連する障害を有する患者を処置するための方法であって、それを必要とする前記患者に、有効量の項目１から８５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体を投与する工程を含む、方法。
（項目９７）
前記障害が、筋委縮性側索硬化症である、項目９６に記載の方法。
（項目９８）
被験体における体脂肪含量を減少させるため、または体脂肪含量の増大速度を低減させるための方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の項目１から８５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体を投与する工程を含む、方法。
（項目９９）
被験体における望ましくない体重増加に関連する障害を処置するための方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の項目１から８５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体を投与する工程を含む、方法。
（項目１００）
前記障害が、肥満、インスリン非依存性真性糖尿病（ＮＩＤＤＭ）、心血管疾患、高血圧、変形性関節症、脳卒中、呼吸器問題および胆嚢疾患から選択される、項目９９に記載の方法。
（項目１０１）
患者におけるコレステロールおよび／またはトリグリセリドを低減させるための方法であって、それを必要とする対象患者に、有効量の項目１から８５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体を投与する工程を含む、方法。
（項目１０２）
筋肉減少症を処置するための方法であって、それを必要とする患者に、有効量の項目１

から８５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体の複合体を投与する工程を含む、方法。
（項目１０３）
ＡＬＫ１ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目１０４）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１０３に記載のヘテロ多量体。
（項目１０５）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸２１～１３５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１０３に記載のヘテロ多量体。
（項目１０６）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、
ａ）配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、
ｂ）配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つ（例えば、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４または１３５）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１０３に記載のヘテロ多量体。
（項目１０７）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１０３から１０６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目１０８）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１０３から１０６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目１０９）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４のアミノ酸２２～１１８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１０３から１０６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目１１０）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、
ａ）配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、および３４）から始まり、
ｂ）配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つ（例えば、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、および１１８）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１０３から１０６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目１１１）

前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、および４６４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１０３から１０６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目１１２）

ＡＬＫ２ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目１１３）

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１１２に記載のヘテロ多量体。

（項目１１４）

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸２１～１３５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１１２に記載のヘテロ多量体。

（項目１１５）

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、

ａ）配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、

ｂ）配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つ（例えば、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４または１３５）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１１２に記載のヘテロ多量体。

（項目１１６）

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１１２から１１５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目１１７）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１１２から１１５に記載のヘテロ多量体。

（項目１１８）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８のアミノ酸２１～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１１２から１１５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目１１９）
前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、
ａ）配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、および３５）から始まり、
ｂ）配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つ（例えば、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、および１２３）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１１２から１１５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目１２０）
前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１１２から１１５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目１２１）
ＡＬＫ３ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目１２２）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１２１に記載のヘテロ多量体。
（項目１２３）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸２１～１３５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１２１に記載のヘテロ多量体。
（項目１２４）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、
ａ）配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、
ｂ）配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つ（例えば、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４または１３５）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１２１に記載のヘテロ多量体。
（項目１２５）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１２１から１２４のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目１２６）

前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１２１から１２４に記載のヘテロ多量体。

（項目１２７）

前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２のアミノ酸２４～１５２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１２１から１２４に記載のヘテロ多量体。

（項目１２８）

前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、

ａ）配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、および６１）から始まり、

ｂ）配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、および１５２）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１２１から１２４に記載のヘテロ多量体。

（項目１２９）

前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１２１から１２４に記載のヘテロ多量体。

（項目１３０）

ＡＬＫ４ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目１３１）

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３０に記載のヘテロ多量体。

（項目１３２）

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸２１～１３５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３０に記載のヘテロ多量体。

（項目１３３）

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、

ａ）配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、

ｂ）配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つ（例えば、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４または１３５）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３０に記載のヘテロ多量体。

（項目１３４）

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３０から１３３のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目１３５）

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６または８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３０から１３３に記載のヘテロ多量体。

（項目１３６）

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６または８３のアミノ酸２３～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３０から１３３に記載のヘテロ多量体。

（項目１３７）

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、

ａ）配列番号２６または８３のアミノ酸２３～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４）から始まり、

ｂ）配列番号２６または８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３０から１３３に記載のヘテロ多量体。

（項目１３８）

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３０から１３３のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目１３９）

ＡＬＫ５ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目１４０）

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３９に記載のヘテロ多量体。

（項目１４１）

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸２１～１３５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同

ーであるアミノ酸配列を含む、項目１３９に記載のヘテロ多量体。
（項目１４２）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、
ａ）配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、
ｂ）配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つ（例えば、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４または１３５）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３９に記載のヘテロ多量体。
（項目１４３）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３９から１４２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目１４４）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０または８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３９から１４２に記載のヘテロ多量体。
（項目１４５）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０または８７のアミノ酸２５～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３９から１４２に記載のヘテロ多量体。
（項目１４６）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、
ａ）配列番号３０または８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、および３６）から始まり、
ｂ）配列番号３０または８７のアミノ酸１０６～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３９から１４２に記載のヘテロ多量体。
（項目１４７）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３９から１４２に記載のヘテロ多量体。
（項目１４８）
ＡＬＫ６ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目１４９）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１４８に記載のヘテロ多量体。
（項目１５０）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸２１～１３５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１４８に記載のヘテロ多量体。
（項目１５１）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、
ａ）配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、
ｂ）配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つ（例えば、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４または１３５）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１４８に記載のヘテロ多量体。
（項目１５２）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１４８から１５１のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目１５３）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４のアミノ酸３２～１０２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１４８から１５１に記載のヘテロ多量体。
（項目１５４）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４のアミノ酸１４～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１４８から１５１に記載のヘテロ多量体。
（項目１５５）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、
ａ）配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、および３２）から始まり、
ｂ）配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１４８から１５１に記載の

ヘテロ多量体。
（項目１５６）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１４８から１５１に記載のヘテロ多量体。
（項目１５７）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１４８から１５１に記載のヘテロ多量体。
（項目１５８）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号９１のアミノ酸２６～１５６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１４８から１５１に記載のヘテロ多量体。
（項目１５９）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、
ａ）配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、および３２）から始まり、
ｂ）配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１４８から１５１に記載のヘテロ多量体。
（項目１６０）
ＡＬＫ７ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目１６１）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６０に記載のヘテロ多量体。
（項目１６２）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９のアミノ酸２１～１３５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６０に記載のヘテロ多量体。
（項目１６３）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、
ａ）配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、
ｂ）配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つ（例えば、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４または１３５）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６０に記載のヘテロ多量体。

（項目１６４）

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、配列番号９、１０、１１、１１８、１２０、１５１、１５２、４０９、４１０、４５１および４５２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６０から１６３のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目１６５）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６０から１６３に記載のヘテロ多量体。

（項目１６６）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２１～１３３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６０から１６３に記載のヘテロ多量体。

（項目１６７）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、

ａ）配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、および２８）から始まり、

ｂ）配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸９２～１３３のうちのいずれか１つ（例えば、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、および１３３）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６０から１６３に記載のヘテロ多量体。

（項目１６８）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６０から１６３に記載のヘテロ多量体。

（項目１６９）

ＡＬＫ１ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目１７０）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同

ーであるアミノ酸配列を含む、項目１６９に記載のヘテロ多量体。
（項目１７１）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２５～１３１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６９に記載のヘテロ多量体。
（項目１７２）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、
ａ）配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、または２９）から始まり、
ｂ）配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、または　１３４）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６９に記載のヘテロ多量体。
（項目１７３）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、および４５４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１７２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目１７４）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６９から１７２に記載のヘテロ多量体。
（項目１７５）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４のアミノ酸２２～１１８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６９から１７２に記載のヘテロ多量体。
（項目１７６）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、
ａ）配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、および３４）から始まり、
ｂ）配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つ（例えば、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、および１１８）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６９から１７２に記載のヘテロ多量体。
（項目１７７）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、および４６４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％

、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１６９から１７２に記載のヘテロ多量体。

（項目１７８）

ＡＬＫ２ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目１７９）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１７８に記載のヘテロ多量体。

（項目１８０）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２５～１３１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１７８に記載のヘテロ多量体。

（項目１８１）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、

ａ）配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、または２９）から始まり、

ｂ）配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、または　１３４）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１７８に記載のヘテロ多量体。

（項目１８２）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、および４５４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１７８のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目１８３）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１７８から１８２に記載のヘテロ多量体。

（項目１８４）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８のアミノ酸２１～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１７８から１８２に記載のヘテロ多量体。

（項目１８５）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、

ａ）配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、および３５）から始まり、

ｂ）配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つ（例えば、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０

、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、および１２３）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１７８から１８２に記載のヘテロ多量体。
（項目１８６）
前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１７８から１８２に記載のヘテロ多量体。
（項目１８７）
ＡＬＫ３ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目１８８）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１８７に記載のヘテロ多量体。
（項目１８９）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２５～１３１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１８７に記載のヘテロ多量体。
（項目１９０）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、
ａ）配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、または　２９）から始まり、
ｂ）配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、または　１３４）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１８７に記載のヘテロ多量体。
（項目１９１）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、および４５４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１８７のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目１９２）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１８７から１９０に記載のヘテロ多量体。
（項目１９３）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２のアミノ酸２４～１５２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９

２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１８７から１９０に記載のヘテロ多量体。
（項目１９４）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、
ａ）配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、および６１）から始まり、
ｂ）配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、および１５２）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１８７から１９０に記載のヘテロ多量体。
（項目１９５）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１８７～１９０に記載のヘテロ多量体。
（項目１９６）
ＡＬＫ４ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目１９７）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１９６に記載のヘテロ多量体。
（項目１９８）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２５～１３１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１９６に記載のヘテロ多量体。
（項目１９９）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、
ａ）配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、または　２９）から始まり、
ｂ）配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、または　１３４）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１９６に記載のヘテロ多量体。
（項目２００）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、および４５４のいずれか１つに、少なく

とも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１９６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目２０１）

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６または８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１９６から２００に記載のヘテロ多量体。

（項目２０２）

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６または８３のアミノ酸２３～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１３０から１３３に記載のヘテロ多量体。

（項目２０３）

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、

ａ）配列番号２６または８３のアミノ酸２３～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４）から始まり、

ｂ）配列番号２６または８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１９６から２００に記載のヘテロ多量体。

（項目２０４）

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目１９６から２００に記載のヘテロ多量体。

（項目２０５）

ＡＬＫ５ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目２０６）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２０５に記載のヘテロ多量体。

（項目２０７）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２５～１３１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２０５に記載のヘテロ多量体。

（項目２０８）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、

ａ）配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、または　２９）から始まり、

ｂ）配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、

１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、または　１３４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２０５に記載のヘテロ多量体。

（項目２０９）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、および４５４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２０５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目２１０）

前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０または８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２０５から２０９に記載のヘテロ多量体。

（項目２１１）

前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０または８７のアミノ酸２５～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２０５から２０９に記載のヘテロ多量体。

（項目２１２）

前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、

ａ）配列番号３０または８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、および３６）から始まり、

ｂ）配列番号３０または８７のアミノ酸１０６～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２０５から２０９に記載のヘテロ多量体。

（項目２１３）

前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２０５から２０９に記載のヘテロ多量体。

（項目２１４）

ＡＬＫ６ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目２１５）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２１４に記載のヘテロ多量体。

（項目２１６）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２５～１３１に、少なくと

も７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２１４に記載のヘテロ多量体。

（項目２１７）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、

ａ）配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、または　２９）から始まり、

ｂ）配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、または　１３４）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２１４に記載のヘテロ多量体。

（項目２１８）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、および４５４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２１４のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目２１９）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４のアミノ酸３２～１０２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２１４から２１８に記載のヘテロ多量体。

（項目２２０）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４のアミノ酸１４～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２１４から２１８に記載のヘテロ多量体。

（項目２２１）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、

ａ）配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、および３２）から始まり、

ｂ）配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２１４から２１８に記載のヘテロ多量体。

（項目２２２）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２１４から２１８に記載のヘテロ多量体。

（項目２２３）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２１４から２１８に記載のヘテロ多量体。
（項目２２４）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号９１のアミノ酸２６～１５６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２１４から２１８に記載のヘテロ多量体。
（項目２２５）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、
ａ）配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、および３２）から始まり、
ｂ）配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２１４から２１８に記載のヘテロ多量体。
（項目２２６）
ＡＬＫ７ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目２２７）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２２６に記載のヘテロ多量体。
（項目２２８）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１のアミノ酸２５～１３１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２２６に記載のヘテロ多量体。
（項目２２９）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、
ａ）配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、または　２９）から始まり、
ｂ）配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、または　１３４）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２２６に記載のヘテロ多量体。
（項目２３０）
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、配列番号１、２、３、４、５、６、１００、１０２、１５３、１５４、４０１、４０２、４５３、および４５４のいずれか１つに、少なく

とも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２２６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目２３１）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２２６から２３０に記載のヘテロ多量体。

（項目２３２）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２１～１３３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２２６から２３０に記載のヘテロ多量体。

（項目２３３）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、

ａ）配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、および２８）から始まり、

ｂ）配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸９２～１３３のうちのいずれか１つ（例えば、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、および１３３）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２２６から２３０に記載のヘテロ多量体。

（項目２３４）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２２６から２３０に記載のヘテロ多量体。

（項目２３５）

ＡＬＫ１ポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目２３６）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２３５に記載のヘテロ多量体。

（項目２３７）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸２７～１５０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２３５に記載のヘテロ多量体。

（項目２３８）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号４６または７１のアミノ酸２７～３４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、および３４）から始まり、
ｂ）配列番号４６または７１のアミノ酸１２３～１５０のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、および１５０）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２３５に記載のヘテロ多量体。
（項目２３９）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、および４５６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２３５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目２４０）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２３５から２３９に記載のヘテロ多量体。
（項目２４１）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４のアミノ酸２２～１１８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２３５から２３９に記載のヘテロ多量体。
（項目２４２）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、
ａ）配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、および３４）から始まり、
ｂ）配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つ（例えば、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、および１１８）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２３５から２３９に記載のヘテロ多量体。
（項目２４３）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、および４６４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２３５から２３９に記載のヘテロ多量体。
（項目２４４）
ＡＬＫ２ポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目２４５）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２４４に記載のヘテロ多量体。

（項目２４６）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸２７～１５０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２４４に記載のヘテロ多量体。

（項目２４７）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号４６または７１のアミノ酸２７～３４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、および３４）から始まり、

ｂ）配列番号４６または７１のアミノ酸１２３～１５０のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、および１５０）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２４４に記載のヘテロ多量体。

（項目２４８）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、および４５６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２４４のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目２４９）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２４４から２４８に記載のヘテロ多量体。

（項目２５０）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８のアミノ酸２１～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２４４から２４８に記載のヘテロ多量体。

（項目２５１）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、

ａ）配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、および３５）から始まり、

ｂ）配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つ（例えば、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、および１２３）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２４４から２４８に記載の

ヘテロ多量体。
（項目２５２）
前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２４４から２４８に記載のヘテロ多量体。
（項目２５３）
ＡＬＫ３ポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目２５４）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２５３に記載のヘテロ多量体。
（項目２５５）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸２７～１５０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２５３に記載のヘテロ多量体。
（項目２５６）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号４６または７１のアミノ酸２７～３４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、および３４）から始まり、
ｂ）配列番号４６または７１のアミノ酸１２３～１５０のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、および１５０）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２５３に記載のヘテロ多量体。
（項目２５７）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、および４５６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２５３のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目２５８）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２５３から２５７に記載のヘテロ多量体。
（項目２５９）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２のアミノ酸２４～１５２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２５３から２５７に記載のヘテロ多量体。
（項目２６０）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、

ａ）配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、および６１）から始まり、
ｂ）配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、および１５２）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２５３から２５７に記載のヘテロ多量体。
（項目２６１）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２５３から２５７に記載のヘテロ多量体。
（項目２６２）
ＡＬＫ４ポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目２６３）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２６２に記載のヘテロ多量体。
（項目２６４）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸２７～１５０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２６２に記載のヘテロ多量体。
（項目２６５）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号４６または７１のアミノ酸２７～３４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、および３４）から始まり、
ｂ）配列番号４６または７１のアミノ酸１２３～１５０のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、および１５０）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２６２に記載のヘテロ多量体。
（項目２６６）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、および４５６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２６２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目２６７）
前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６または８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２６２から２６６に記載のヘテロ多量体。
（項目２６８）
前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６または８３のアミノ酸２３～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２６２から２６６に記載のヘテロ多量体。
（項目２６９）
前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、
ａ）配列番号２６または８３のアミノ酸２３～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４）から始まり、
ｂ）配列番号２６または８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２６２から２６６に記載のヘテロ多量体。
（項目２７０）
前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２６２から２６６に記載のヘテロ多量体。
（項目２７１）
ＡＬＫ５ポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目２７２）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２７１に記載のヘテロ多量体。
（項目２７３）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸２７～１５０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２７１に記載のヘテロ多量体。
（項目２７４）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号４６または７１のアミノ酸２７～３４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、および３４）から始まり、
ｂ）配列番号４６または７１のアミノ酸１２３～１５０のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、および１５０）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２７１に記載のヘテロ多量体。

（項目２７５）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、および４５６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２７１のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目２７６）

前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０または８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２７１から２７５に記載のヘテロ多量体。

（項目２７７）

前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０または８７のアミノ酸２５～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２７１から２７５に記載のヘテロ多量体。

（項目２７８）

前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、

ａ）配列番号３０または８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、および３６）から始まり、

ｂ）配列番号３０または８７のアミノ酸１０６～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２７１から２７５に記載のヘテロ多量体。

（項目２７９）

前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２７１から２７５に記載のヘテロ多量体。

（項目２８０）

ＡＬＫ６ポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目２８１）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２８０に記載のヘテロ多量体。

（項目２８２）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸２７～１５０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または

１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２８０に記載のヘテロ多量体。
（項目２８３）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号４６または７１のアミノ酸２７～３４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、および３４）から始まり、
ｂ）配列番号４６または７１のアミノ酸１２３～１５０のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、および１５０）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２８０に記載のヘテロ多量体。
（項目２８４）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、および４５６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２８０のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目２８５）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４のアミノ酸３２～１０２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２８０から２８４に記載のヘテロ多量体。
（項目２８６）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４のアミノ酸１４～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２８０から２８４に記載のヘテロ多量体。
（項目２８７）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、
ａ）配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、および３２）から始まり、
ｂ）配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２８０から２８４に記載のヘテロ多量体。
（項目２８８）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２８０から２８４に記載のヘテロ多量体。
（項目２８９）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２８０から２８４に記載のヘテロ多量体。

（項目２９０）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号９１のアミノ酸２６～１５６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２８０から２８４に記載のヘテロ多量体。

（項目２９１）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、

ａ）配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、および３２）から始まり、

ｂ）配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２８０から２８４に記載のヘテロ多量体。

（項目２９２）

ＡＬＫ７ポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目２９３）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２８０に記載のヘテロ多量体。

（項目２９４）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６または７１のアミノ酸２７～１５０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２９２に記載のヘテロ多量体。

（項目２９５）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号４６または７１のアミノ酸２７～３４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、および３４）から始まり、

ｂ）配列番号４６または７１のアミノ酸１２３～１５０のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、および１５０）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２９２に記載のヘテロ多量体。

（項目２９６）

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、配列番号４６、４７、７１、７２、１２１、１２３、１５５、１５６、４１１、４１２、４５５、および４５６のいずれか１つに、少なくと

も７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２９２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目２９７）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２９２から２９６に記載のヘテロ多量体。

（項目２９８）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２１～１３３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２９２から２９６に記載のヘテロ多量体。

（項目２９９）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、

ａ）配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、および２８）から始まり、

ｂ）配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸９２～１３３のうちのいずれか１つ（例えば、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、および１３３）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２９２から２９６に記載のヘテロ多量体。

（項目３００）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２９２から２９６に記載のヘテロ多量体。

（項目３０１）

ＡＬＫ１ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目３０２）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸４４～１６３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３０１に記載のヘテロ多量体。

（項目３０３）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸２３～１９１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３０１に記載のヘテロ多量体。

（項目３０４）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３　または　４４）から始まり、
ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０　または　１９１）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３０１に記載のヘテロ多量体。
（項目３０５）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３０１に記載のヘテロ多量体。
（項目３０６）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸２３～１６６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３０１に記載のヘテロ多量体。
（項目３０７）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３　または　４４）から始まり、
ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０　または　１９１）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３０１に記載のヘテロ多量体。
（項目３０８）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３０１のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目３０９）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３０１から３０８に記載のヘテロ多量体。
（項目３１０）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４のアミノ酸２２～１１８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９

２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３０１から３０８に記載のヘテロ多量体。
（項目３１１）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、
ａ）配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、および３４）から始まり、
ｂ）配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つ（例えば、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、および１１８）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３０１から３０８に記載のヘテロ多量体。
（項目３１２）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、および４６４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３０１から３０８に記載のヘテロ多量体。
（項目３１３）
ＡＬＫ２ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目３１４）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸４４～１６３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３１３に記載のヘテロ多量体。
（項目３１５）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸２３～１９１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３１３に記載のヘテロ多量体。
（項目３１６）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３ または ４４）から始まり、
ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０ または １９１）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３１３に記載のヘテロ多量体。
（項目３１７）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％

同一であるアミノ酸配列を含む、項目３１３に記載のヘテロ多量体。
（項目３１８）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸２３～１６６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３１３に記載のヘテロ多量体。
（項目３１９）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３ または ４４）から始まり、
ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０ または １９１）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３１３に記載のヘテロ多量体。
（項目３２０）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３１３のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目３２１）
前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３１３から３２０に記載のヘテロ多量体。
（項目３２２）
前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８のアミノ酸２１～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３１３から３２０に記載のヘテロ多量体。
（項目３２３）
前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、
ａ）配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、および３５）から始まり、
ｂ）配列番号１８のアミノ酸３１３～３２０のうちのいずれか１つ（例えば、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、および１２３）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３１３から３２０に記載のヘテロ多量体。
（項目３２４）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２４４から２４８に記載のヘテロ多量体。

（項目３２５）

ＡＬＫ３ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目３２６）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸４４～１６３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３２５に記載のヘテロ多量体。

（項目３２７）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸２３～１９１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３２５に記載のヘテロ多量体。

（項目３２８）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３　または　４４）から始まり、

ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０　または　１９１）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３２５に記載のヘテロ多量体。

（項目３２９）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３２５に記載のヘテロ多量体。

（項目３３０）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸２３～１６６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３２５に記載のヘテロ多量体。

（項目３３１）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３　または　４４）から始まり、

ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０　または　１９１）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％

、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３２５に記載のヘテロ多量体。

（項目３３２）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３２５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目３３３）

前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３２５から３３２に記載のヘテロ多量体。

（項目３３４）

前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２のアミノ酸２４～１５２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３２５から３３２に記載のヘテロ多量体。

（項目３３５）

前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、

ａ）配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、および６１）から始まり、

ｂ）配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、および１５２）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３２５から３３２に記載のヘテロ多量体。

（項目３３６）

前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３２５から３３２に記載のヘテロ多量体。

（項目３３７）

ＡＬＫ４ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目３３８）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸４４～１６３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３３７に記載のヘテロ多量体。

（項目３３９）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸２３～１９１に、少なく

とも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３３７に記載のヘテロ多量体。

（項目３４０）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３　または　４４）から始まり、

ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０　または　１９１）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３３７に記載のヘテロ多量体。

（項目３４１）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３３７に記載のヘテロ多量体。

（項目３４２）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸２３～１６６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３３７に記載のヘテロ多量体。

（項目３４３）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３　または　４４）から始まり、

ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０　または　１９１）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３３７に記載のヘテロ多量体。

（項目３４５）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３３７のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目３４６）

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６または８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１０

０％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３３７から３４５に記載のヘテロ多量体。
（項目３４７）
前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６または８３のアミノ酸２３～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３３７から３４５に記載のヘテロ多量体。
（項目３４８）
前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、
ａ）配列番号２６または８３のアミノ酸２３～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４）から始まり、
ｂ）配列番号２６または８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３３７から３４５に記載のヘテロ多量体。
（項目３４９）
前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３３７から３４５に記載のヘテロ多量体。
（項目３５０）
ＡＬＫ５ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目３５１）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸４４～１６３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３５０に記載のヘテロ多量体。
（項目３５２）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸２３～１９１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３５０に記載のヘテロ多量体。
（項目３５３）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３　または　４４）から始まり、
ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０　または　１９１）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３５０に記載のヘテロ多量体。

（項目３５４）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３５０に記載のヘテロ多量体。
（項目３５５）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸２３～１６６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３５０に記載のヘテロ多量体。
（項目３５６）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３　または　４４）から始まり、
ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０　または　１９１）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３５０に記載のヘテロ多量体。
（項目３５７）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３５０のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目３５８）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０または８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３５０から３５７に記載のヘテロ多量体。
（項目３５９）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０または８７のアミノ酸２５～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３５０から３５７に記載のヘテロ多量体。
（項目３６０）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、
ａ）配列番号３０または８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、および３６）から始まり、
ｂ）配列番号３０または８７のアミノ酸１０６～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％

、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３５０から３５７に記載のヘテロ多量体。

（項目３６１）

前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３５０から３５７に記載のヘテロ多量体。

（項目３６２）

ＡＬＫ６ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目３６３）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸４４～１６３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２に記載のヘテロ多量体。

（項目３６４）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸２３～１９１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２に記載のヘテロ多量体。

（項目３６５）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３ または ４４）から始まり、

ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０ または １９１）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２に記載のヘテロ多量体。

（項目３６６）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２に記載のヘテロ多量体。

（項目３６７）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸２３～１６６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２に記載のヘテロ多量体。

（項目３６８）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３ または ４４）から始まり、

ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、

１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０ または １９１）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２に記載のヘテロ多量体。

（項目３６９）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目３７０）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４のアミノ酸３２～１０２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２から３６９に記載のヘテロ多量体。

（項目３７１）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４のアミノ酸１４～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２から３６９に記載のヘテロ多量体。

（項目３７２）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、

ａ）配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、および３２）から始まり、

ｂ）配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２から３６９に記載のヘテロ多量体。

（項目３７３）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２から３６９に記載のヘテロ多量体。

（項目３７４）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２から３６９に記載のヘテロ多量体。

（項目３７５）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号９１のアミノ酸２６～１５６に、少なくとも７

０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２から３６９に記載のヘテロ多量体。

（項目３７６）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、

ａ）配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、および３２）から始まり、

ｂ）配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３６２から３６９に記載のヘテロ多量体。

（項目３７７）

ＡＬＫ７ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目３７８）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸４４～１６３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３７７に記載のヘテロ多量体。

（項目３７９）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号６７のアミノ酸２３～１９１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３７７に記載のヘテロ多量体。

（項目３８０）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３　または　４４）から始まり、

ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０　または　１９１）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３７７に記載のヘテロ多量体。

（項目３８１）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３７７に記載のヘテロ多量体。

（項目３８２）

前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２のアミノ酸２３～１６６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％

同一であるアミノ酸配列を含む、項目３７７に記載のヘテロ多量体。
（項目３８３）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のいずれか１つ（例えば、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３ または ４４）から始まり、
ｂ）配列番号６７のアミノ酸１６３～１９１のいずれか１つ（例えば、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０ または １９１）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３７７に記載のヘテロ多量体。
（項目３８４）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、配列番号４２、４３、６７、６８、１２７、１２９、１３０、１３２、１５７、１５８、１５９、１６０、４１５、４１６、４１７、４１８、４５９、４６０、４６１、および４６２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３７７のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目３８５）
前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３７７から３８４に記載のヘテロ多量体。
（項目３８６）
前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２１～１３３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３７７から３８４に記載のヘテロ多量体。
（項目３８７）
前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、
ａ）配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、および２８）から始まり、
ｂ）配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸９２～１３３のうちのいずれか１つ（例えば、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、および１３３）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３７７から３８４に記載のヘテロ多量体。
（項目３８８）
前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６

、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３７７から３８４に記載のヘテロ多量体。

（項目３８９）

ＡＬＫ１ポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目３９０）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３８９に記載のヘテロ多量体。

（項目３９１）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～１４９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３８９に記載のヘテロ多量体。

（項目３９２）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～２４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、および２４）から始まり、

ｂ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１１６～１４９のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２　１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、および１４９）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３８９に記載のヘテロ多量体。

（項目３９３）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、および４５８のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３８９のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目３９４）

前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３８９から３９４のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目３９５）

前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４のアミノ酸２２～１１８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３８９から３９４に記載のヘテロ多量体。

（項目３９６）

前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、

ａ）配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２

２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、および３４）から始まり、
ｂ）配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つ（例えば、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、および１１８）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３８９から３９４に記載のヘテロ多量体。

（項目３９７）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、配列番号１４、１５、１２４、１２６、１７１、１７２、４１３、４１４、４６３、および４６４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３８９から３９４に記載のヘテロ多量体。

（項目３９８）
ＡＬＫ２ポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目３９９）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３９８に記載のヘテロ多量体。

（項目４００）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～１４９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３９８に記載のヘテロ多量体。

（項目４０１）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～２４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、および２４）から始まり、
ｂ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１１６～１４９のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２ １２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、および１４９）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３９８に記載のヘテロ多量体。

（項目４０２）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、および４５８のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３９８のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目４０３）
前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０

％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３９８から４０２に記載のヘテロ多量体。

（項目４０４）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８のアミノ酸２１～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３９８から４０２に記載のヘテロ多量体。

（項目４０５）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、

ａ）配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、および３５）から始まり、

ｂ）配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つ（例えば、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、および１２３）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３９８から４０２に記載のヘテロ多量体。

（項目４０６）

前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、配列番号１８、１９、１３６、１３８、１７３、１７４、４２１、４２２、４６５、および４６６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目３９８から４０２に記載のヘテロ多量体。

（項目４０７）

ＡＬＫ３ポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目４０８）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４０７に記載のヘテロ多量体。

（項目４０９）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～１４９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４０７に記載のヘテロ多量体。

（項目４１０）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～２４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、および２４）から始まり、

ｂ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１１６～１４９のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２　１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、および１４９）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％

、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４０７に記載のヘテロ多量体。
（項目４１１）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、および４５８のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４０７のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目４１２）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４０７から４１１に記載のヘテロ多量体。
（項目４１３）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２のアミノ酸２４～１５２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４０７から４１１に記載のヘテロ多量体。
（項目４１４）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、
ａ）配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、および６１）から始まり、
ｂ）配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、および１５２）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４０７から４１１に記載のヘテロ多量体。
（項目４１５）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、配列番号２２、２３、１１５、１１７、１７５、１７６、４０７、４０８、４６７、および４６８のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４０７から４１１に記載のヘテロ多量体。
（項目４１６）
ＡＬＫ４ポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目４１７）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４１６に記載のヘテロ多量体。
（項目４１８）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～１４９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％

、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４１６に記載のヘテロ多量体。

（項目４１９）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～２４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、および２４）から始まり、

ｂ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１１６～１４９のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２　１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、および１４９）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４１６に記載のヘテロ多量体。

（項目４２０）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、および４５８のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４１６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目４２１）

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６または８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４１６から４２０に記載のヘテロ多量体。

（項目４２２）

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６または８３のアミノ酸２３～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４１６から４２０に記載のヘテロ多量体。

（項目４２３）

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、

ａ）配列番号２６または８３のアミノ酸２３～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４）から始まり、

ｂ）配列番号２６または８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４１６から４２０に記載のヘテロ多量体。

（項目４２４）

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、配列番号２６、２７、８３、８４、１０４、１０６、１７７、１７８、４０３、４０４、４６９、および４７０のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一で

あるアミノ酸配列を含む、項目４１６から４２０に記載のヘテロ多量体。
（項目４２５）
ＡＬＫ５ポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目４２６）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４２５に記載のヘテロ多量体。
（項目４２７）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～１４９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４２５に記載のヘテロ多量体。
（項目４２８）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～２４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、および２４）から始まり、
ｂ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１１６～１４９のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２　１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、および１４９）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４２５に記載のヘテロ多量体。
（項目４２９）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、および４５８のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４２５のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目４３０）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０または８７のアミノ酸３６～１０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４２５から４２９に記載のヘテロ多量体。
（項目４３１）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０または８７のアミノ酸２５～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４２５から４２９に記載のヘテロ多量体。
（項目４３２）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、
ａ）配列番号３０または８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、および３６）から始まり、
ｂ）配列番号３０または８７のアミノ酸１０６～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、

１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４２５から４２９に記載のヘテロ多量体。
（項目４３３）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、配列番号３０、３１、８７、８８、１３９、１４１、１７９、１８０、４２３、４２４、４７１、および４７２のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４２５から４２９に記載のヘテロ多量体。
（項目４３４）
ＡＬＫ６ポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。
（項目４３５）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４３４に記載のヘテロ多量体。
（項目４３６）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～１４９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４３４に記載のヘテロ多量体。
（項目４３７）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～２４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、および２４）から始まり、
ｂ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１１６～１４９のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２　１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、および１４９）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４３４に記載のヘテロ多量体。
（項目４３８）
前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、および４５８のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４３４のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。
（項目４３９）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４のアミノ酸３２～１０２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２８０から２８４に記載のヘテロ多量体。
（項目４４０）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４のアミノ酸１４～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４３４から４３９に記載のヘテロ多量体。

（項目４４１）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、

ａ）配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、および３２）から始まり、

ｂ）配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４３４から４３９に記載のヘテロ多量体。

（項目４４２）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号３４、３５、９１、９２、１４２、１４４、１８１、１８２、４２５、４２６、４７３、および４７４のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４３４から４３９に記載のヘテロ多量体。

（項目４４３）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４３４から４３９に記載のヘテロ多量体。

（項目４４４）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、配列番号９１のアミノ酸２６～１５６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４３４から４３９に記載のヘテロ多量体。

（項目４４５）

前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、

ａ）配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、および３２）から始まり、

ｂ）配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、および１２６）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４３４から４３９に記載のヘテロ多量体。

（項目４４６）

ＡＬＫ７ポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、組換えヘテロ多量体。

（項目４４７）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸２４～１

１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４４６に記載のヘテロ多量体。

（項目４４８）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～１４９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４４６に記載のヘテロ多量体。

（項目４４９）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１７～２４のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、および２４）から始まり、

ｂ）配列番号５０、７５または７９のアミノ酸１１６～１４９のいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２　１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、および１４９）で終わる

ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４４６に記載のヘテロ多量体。

（項目４５０）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、配列番号５０、５１、７５、７６、７９、８０、１３３、１３５、１６１、１６２、４１９、４２０、４５７、および４５８のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４４６のいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

（項目４５１）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４４６から４５０に記載のヘテロ多量体。

（項目４５２）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２１～１３３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４４６から４５０に記載のヘテロ多量体。

（項目４５３）

前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、

ａ）配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、および２８）から始まり、

ｂ）配列番号３８、３０５または３０９のアミノ酸９２～１３３のうちのいずれか１つ（例えば、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、

および１３３）で終わる
ポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４４６から４５０に記載のヘテロ多量体。
（項目４５４）
前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、１１２、１１４、１８３、１８４、４０５、４０６、４７５、および４７６のいずれか１つに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４４６から４５０に記載のヘテロ多量体。
（項目４５５）
ＡＬＫ１ポリペプチドおよび少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体であって、前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ１ポリペプチドではない、組換えヘテロ多量体。
（項目４５６）
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、本明細書に開示されているＡＬＫ１配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４５５に記載のヘテロ多量体。
（項目４５７）
ＡＬＫ１ポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ２ポリペプチド、ＡＬＫ３ポリペプチド、ＡＬＫ４ポリペプチド、ＡＬＫ５ポリペプチド、ＡＬＫ６ポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドからなる群より選択される、項目４５５または４５６に記載のヘテロ多量体。
（項目４５８）
ＡＬＫ１ポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、
ａ）本明細書に開示されているＡＬＫ２配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ２ポリペプチド、
ｂ）本明細書に開示されているＡＬＫ３配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ３ポリペプチド、
ｃ）本明細書に開示されているＡＬＫ４配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ４ポリペプチド、
ｄ）本明細書に開示されているＡＬＫ５配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ５ポリペプチド、
ｅ）本明細書に開示されているＡＬＫ６配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ６ポリペプチド、
ｆ）本明細書に開示されているＡＬＫ７配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％

、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ７ポリペプチド、
からなる群より選択される、項目４５７に記載のヘテロ多量体。
（項目４５９）
ＡＬＫ２ポリペプチドおよび少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体であって、前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ２ポリペプチドではない、組換えヘテロ多量体。
（項目４６０）
前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、本明細書に開示されているＡＬＫ２配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４５９に記載のヘテロ多量体。
（項目４６１）
ＡＬＫ２ポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ３ポリペプチド、ＡＬＫ４ポリペプチド、ＡＬＫ５ポリペプチド、ＡＬＫ６ポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドからなる群より選択される、項目４５９または４６０に記載のヘテロ多量体。
（項目４６２）
ＡＬＫ２ポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、
ａ）本明細書に開示されているＡＬＫ３配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ３ポリペプチド、
ｂ）本明細書に開示されているＡＬＫ４配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ４ポリペプチド、
ｃ）本明細書に開示されているＡＬＫ５配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ５ポリペプチド、
ｄ）本明細書に開示されているＡＬＫ６配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ６ポリペプチド、
ｅ）本明細書に開示されているＡＬＫ７配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ７ポリペプチド、
からなる群より選択される、項目４６１に記載のヘテロ多量体。
（項目４６３）
ＡＬＫ３ポリペプチドおよび少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体であって、前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ３ポリペプチドではない、組換えヘテロ多量体。
（項目４６４）
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、本明細書に開示されているＡＬＫ３配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９

％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４６３に記載のヘテロ多量体。
（項目４６５）
ＡＬＫ３ポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ４ポリペプチド、ＡＬＫ５ポリペプチド、ＡＬＫ６ポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドからなる群より選択される、項目４６３または４６４に記載のヘテロ多量体。
（項目４６６）
ＡＬＫ３ポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、
ａ）本明細書に開示されているＡＬＫ４配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ４ポリペプチド、
ｂ）本明細書に開示されているＡＬＫ５配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ５ポリペプチド、
ｃ）本明細書に開示されているＡＬＫ６配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ６ポリペプチド、
ｄ）本明細書に開示されているＡＬＫ７配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ７ポリペプチド、
からなる群より選択される、項目４６５に記載のヘテロ多量体。
（項目４６７）
ＡＬＫ４ポリペプチドおよび少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体であって、前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ４ポリペプチドではない、組換えヘテロ多量体。
（項目４６８）
前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、本明細書に開示されているＡＬＫ４配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４６７に記載のヘテロ多量体。
（項目４６９）
ＡＬＫ４ポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ５ポリペプチド、ＡＬＫ６ポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドからなる群より選択される、項目４６７または４６８に記載のヘテロ多量体。
（項目４７０）
ＡＬＫ４ポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、
ａ）本明細書に開示されているＡＬＫ５配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ５ポリペプチド、
ｂ）本明細書に開示されているＡＬＫ６配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ６ポリペプチド、

ｃ）本明細書に開示されているＡＬＫ７配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ７ポリペプチド、
からなる群より選択される、項目４６９に記載のヘテロ多量体。
（項目４７１）
ＡＬＫ５ポリペプチドおよび少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体であって、前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ５ポリペプチドではない、組換えヘテロ多量体。
（項目４７２）
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、本明細書に開示されているＡＬＫ５配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４７１に記載のヘテロ多量体。
（項目４７３）
ＡＬＫ５ポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ６ポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドからなる群より選択される、項目４７１または４７２に記載のヘテロ多量体。
（項目４７４）
ＡＬＫ５ポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、
ａ）本明細書に開示されているＡＬＫ６配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ６ポリペプチド、
ｂ）本明細書に開示されているＡＬＫ７配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡＬＫ７ポリペプチド、
からなる群より選択される、項目４７３に記載のヘテロ多量体。
（項目４７５）
ＡＬＫ６ポリペプチドおよび少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体であって、前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ６ポリペプチドではない、組換えヘテロ多量体。
（項目４７６）
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、本明細書に開示されているＡＬＫ６配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４７５に記載のヘテロ多量体。
（項目４７７）
ＡＬＫ６ポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドが、ＡＬＫ７ポリペプチドである、項目４７５または４７６に記載のヘテロ多量体。
（項目４７８）
ＡＬＫ７ポリペプチドが、本明細書に開示されているＡＬＫ７配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列である、項目４７７に記載のヘテロ多量体。
（項目４７９）
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドおよび少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ

型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体であって、前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドではない、組換えヘテロ多量体。

（項目４８０）

前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、本明細書に開示されているＡｃｔＲＩＩＡ配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４７９に記載のヘテロ多量体。

（項目４８１）

ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチド、ＢＭＰＲＩＩポリペプチド、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドからなる群から選択される、項目４７９または４８０に記載のヘテロ多量体。

（項目４８２）

ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドが、

ａ）本明細書に開示されているＡｃｔＲＩＩＢ配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＡｃｔＲＩＩＢポリペプチド、

ｂ）本明細書に開示されているＢＭＰＲＩＩ配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＢＭＰＲＩＩポリペプチド、

ｃ）本明細書に開示されているＴＧＦＢＲＩＩ配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド、

ｄ）本明細書に開示されているＭＩＳＲＩＩ配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＭＩＳＲＩＩポリペプチド、

からなる群より選択される、項目４８１に記載のヘテロ多量体。

（項目４８３）

ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドおよび少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体であって、前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドではない、組換えヘテロ多量体。

（項目４８４）

前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、本明細書に開示されているＡｃｔＲＩＩＢ配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４８３に記載のヘテロ多量体。

（項目４８５）

ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＢＭＰＲＩＩポリペプチド、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドからなる群から選択される、項目４８３または４８４に記載のヘテロ多量体。

（項目４８６）
ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドが、
ｂ）本明細書に開示されているＢＭＰＲＩＩ配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＢＭＰＲＩＩポリペプチド、
ｃ）本明細書に開示されているＴＧＦＢＲＩＩ配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド、
ｄ）本明細書に開示されているＭＩＳＲＩＩ配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＭＩＳＲＩＩポリペプチド、
からなる群より選択される、項目４８５に記載のヘテロ多量体。
（項目４８７）
ＢＭＰＲＩＩポリペプチドおよび少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体であって、前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドではない、組換えヘテロ多量体。
（項目４８８）
前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、本明細書に開示されているＢＭＰＲＩＩ配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４８７に記載のヘテロ多量体。
（項目４８９）
ＢＭＰＲＩＩポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドからなる群から選択される、項目４８７または４８８に記載のヘテロ多量体。
（項目４９０）
ＢＭＰＲＩＩポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドが、
ａ）本明細書に開示されているＴＧＦＢＲＩＩ配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド、
ｂ）本明細書に開示されているＭＩＳＲＩＩ配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むＭＩＳＲＩＩポリペプチド、
からなる群より選択される、項目４８９に記載のヘテロ多量体。
（項目４９１）
ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドおよび少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体であって、前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドではない、組換えヘテロ多量体。
（項目４９２）
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、本明細書に開示されていＴＧＦＢＲＩＩ配列（例

えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目４９１に記載のヘテロ多量体。

（項目４９３）

ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドではない前記少なくとも１個の追加的なＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドが、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドである、項目４９１または４９２に記載のヘテロ多量体。

（項目４９４）

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、本明細書に開示されているＭＩＳＲＩＩ配列（例えば、配列番号）に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列である、項目４９３に記載のヘテロ多量体。

（項目４９５）

表：「ＩＩ型：ＩＩ型受容体ヘテロ二量体」に記載されている組換えヘテロ多量体。

（項目４６０）

表：「Ｉ型：Ｉ型受容体ヘテロ二量体」に記載されている組換えヘテロ多量体。

（項目４６１）

表：「Ｉ型：ＩＩ型受容体ヘテロ二量体」に記載されている組換えヘテロ多量体。

【図面】

【図１】

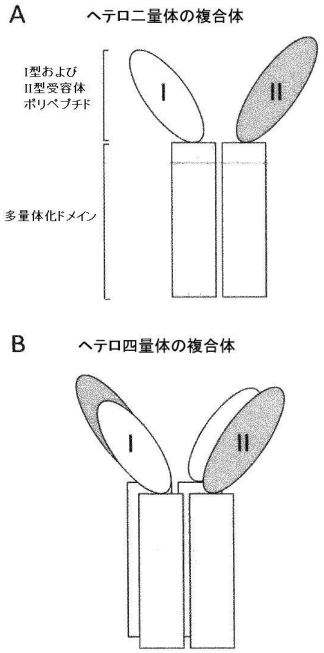


FIGURE 1

【図２】

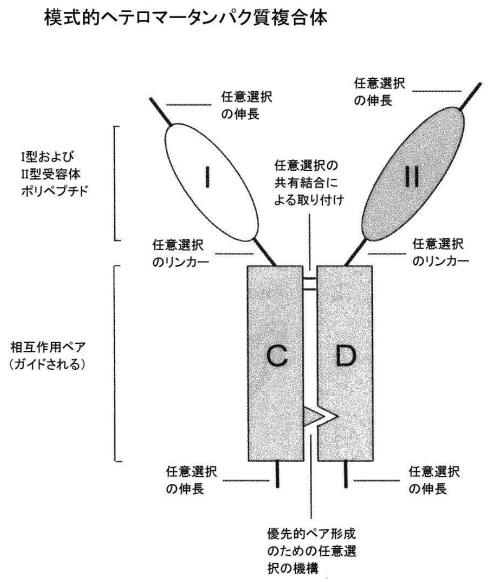


FIGURE 2

【図３】

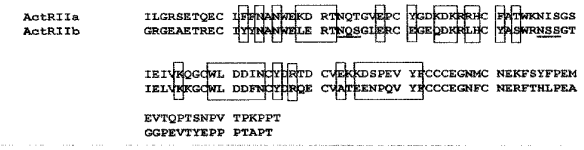


FIGURE 3

【図４】

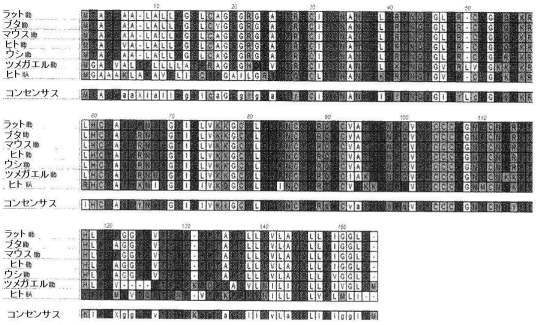


FIGURE 4

【図５】

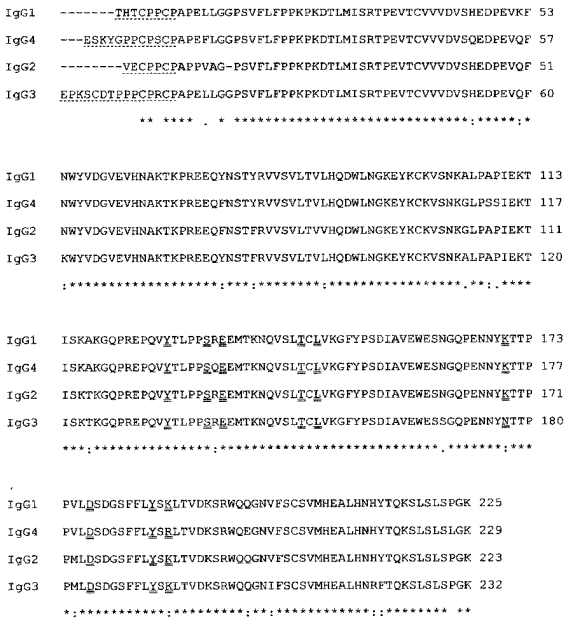


FIGURE 5

【図６】

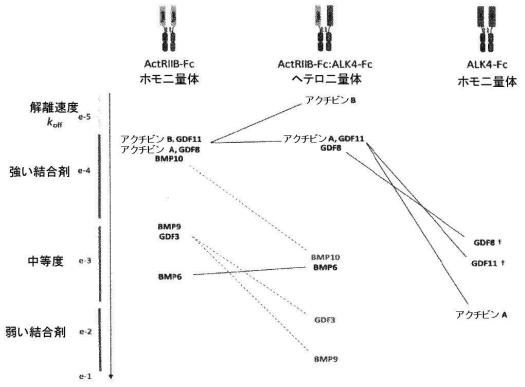


FIGURE 6

【図７】

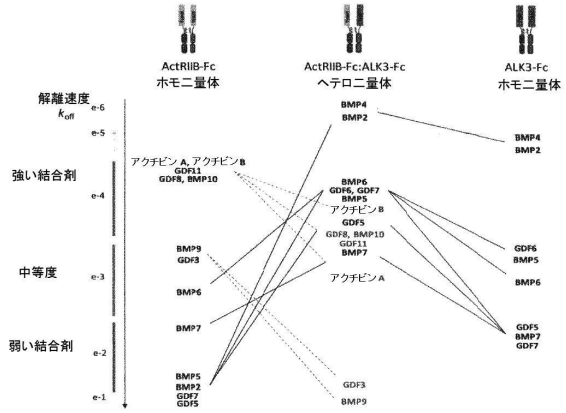


FIGURE 7

【図８】

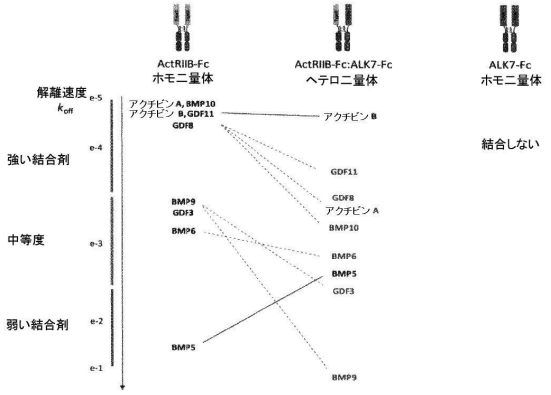


FIGURE 8

【図９】

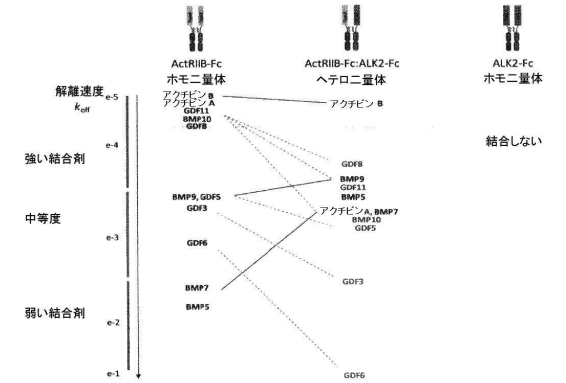


FIGURE 9

【図１０】

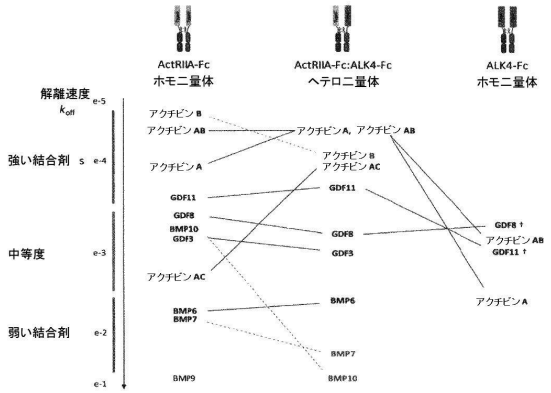


FIGURE 10

【図１１】

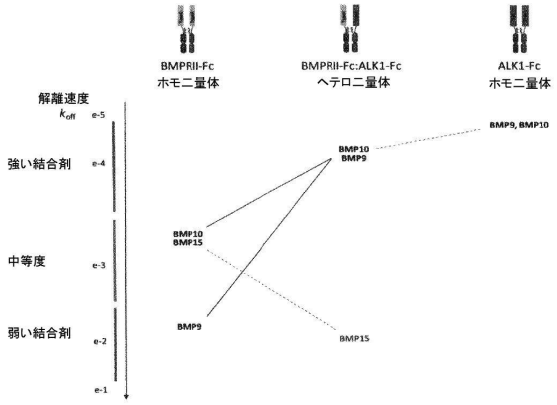


FIGURE 11

【図１２】

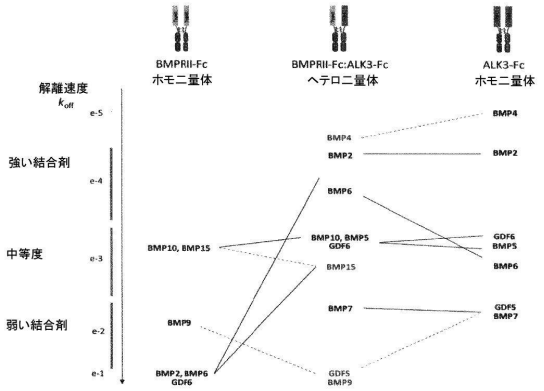


FIGURE 12

【図１３】

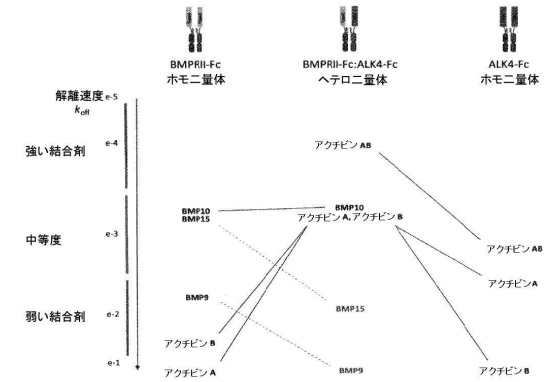


FIGURE 13

【図１４】

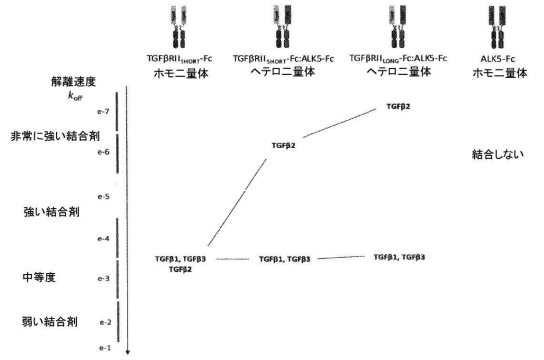


FIGURE 14

【図１５Ａ】

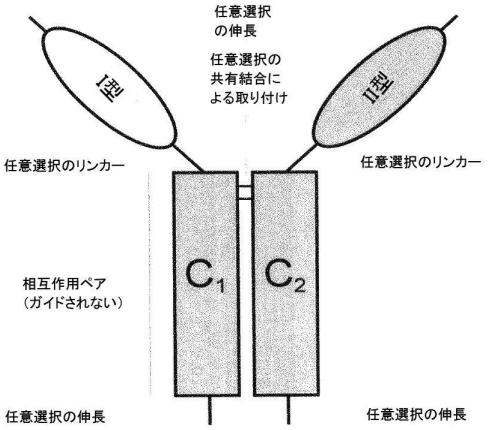


FIGURE 15A

【図１５Ｂ】

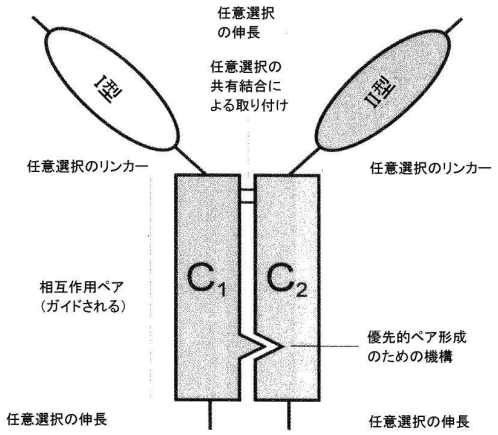


FIGURE 15B

【図１５Ｃ】

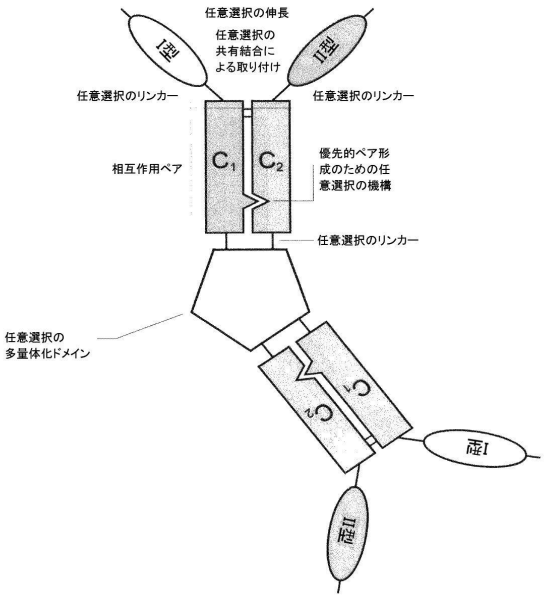


FIGURE 15C

【図１５Ｄ】

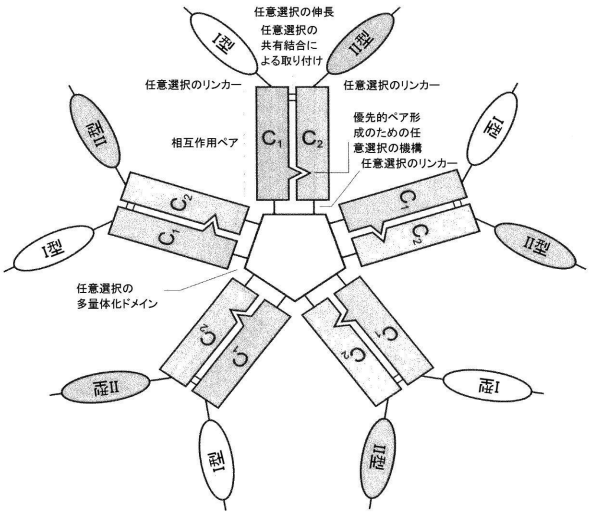


FIGURE 15D

【図１６Ａ】

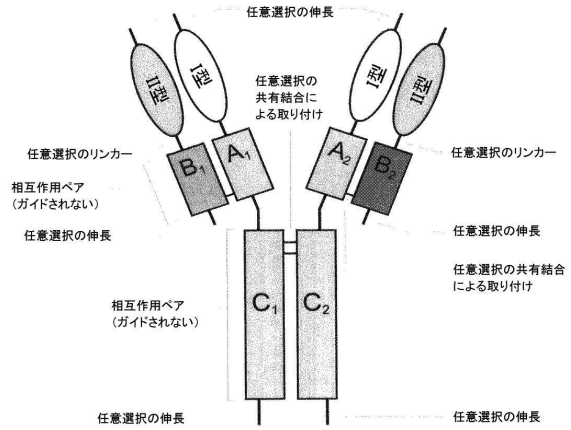


FIGURE 16A

【図１６Ｂ】

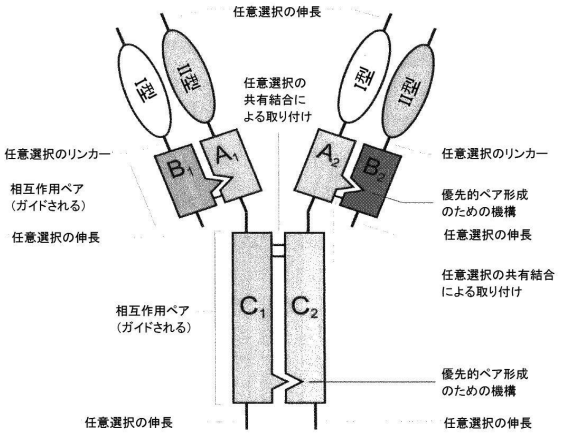


FIGURE 16B

【図１６Ｃ】

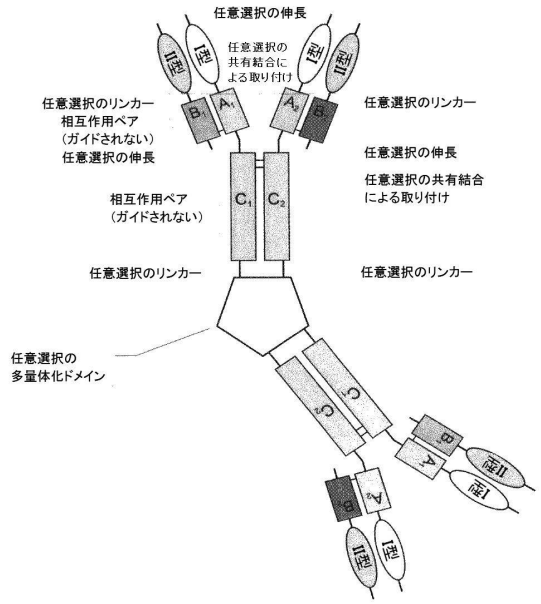


FIGURE 16C

【図１６Ｄ】

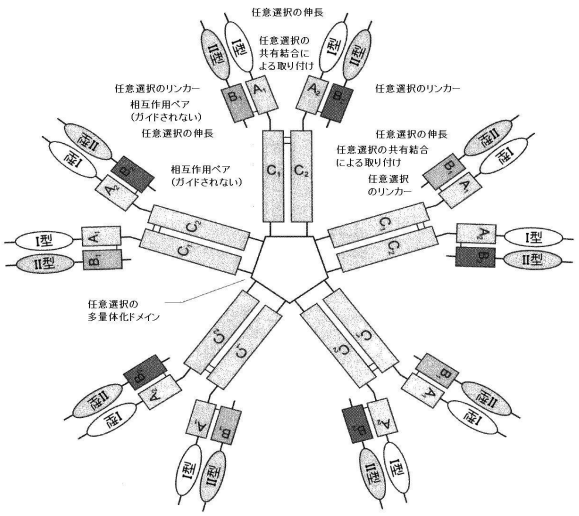


FIGURE 16D

【図１６Ｅ】

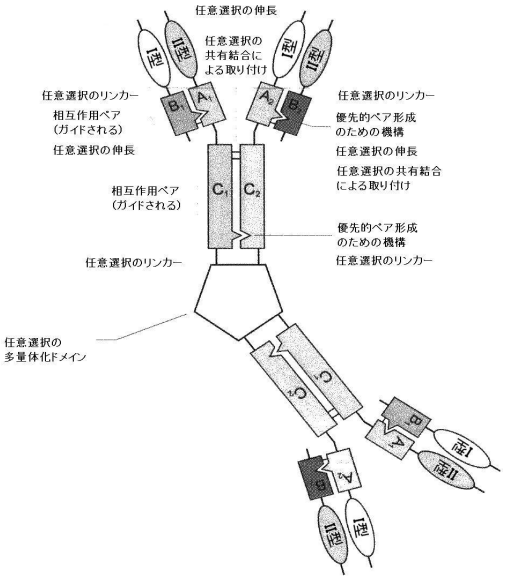


FIGURE 16E

【図１６Ｆ】

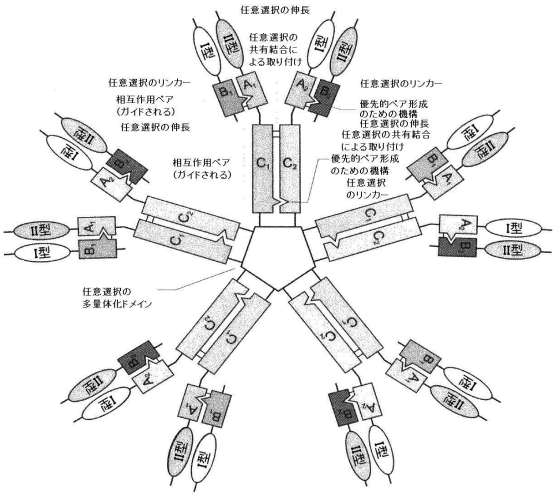


FIGURE 16F

【図１６Ｇ】

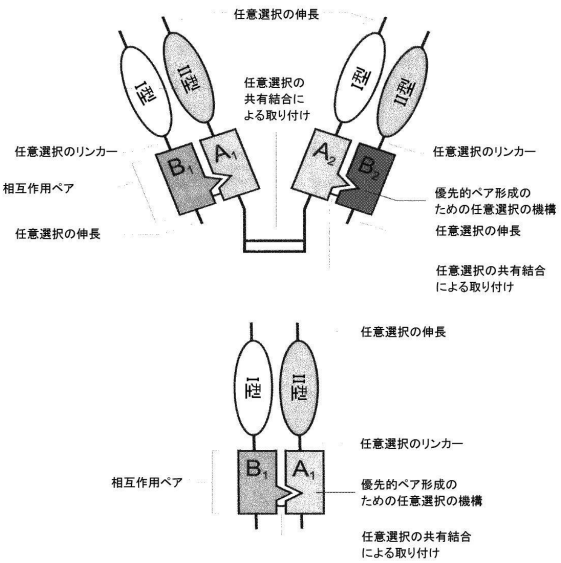


FIGURE 16G

【図１７Ａ】

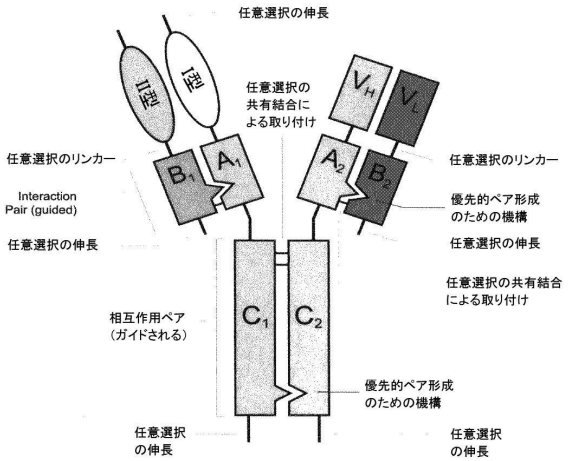


FIGURE 17A

【図１７Ｂ】

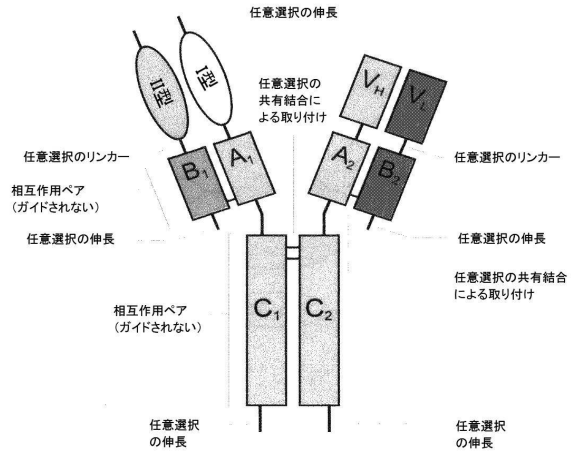


FIGURE 17B

【図１８】

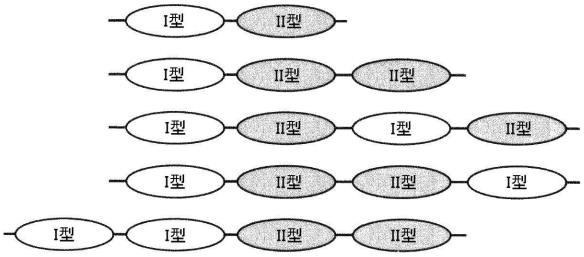


FIGURE 18

【図１９Ａ】

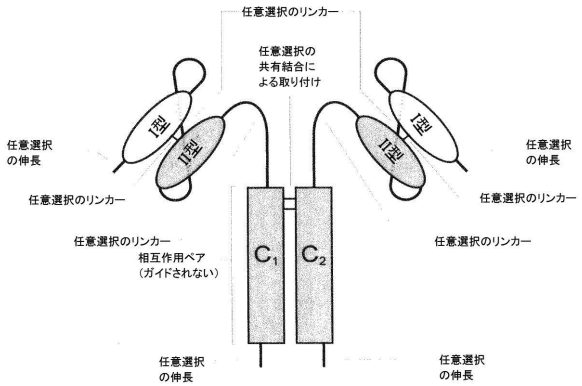


FIGURE 19A

【図１９Ｂ】

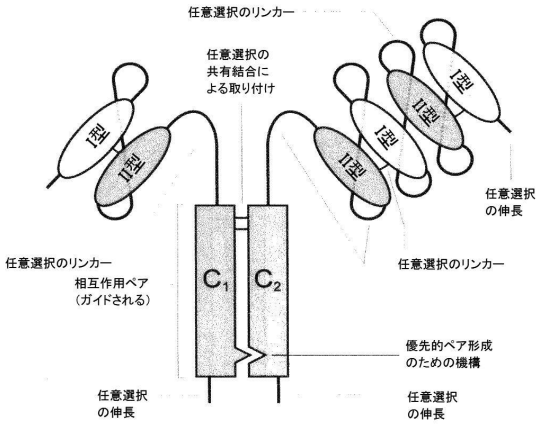


FIGURE 19B

【図１９Ｃ】

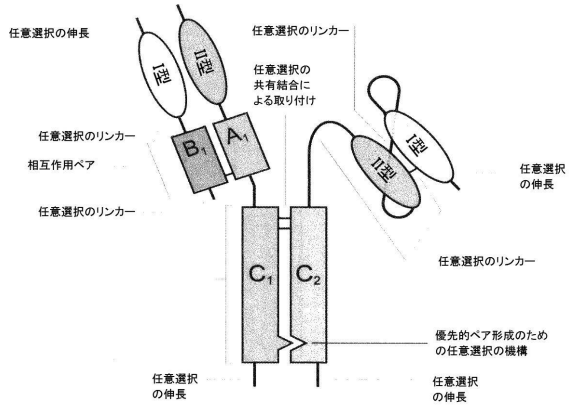


FIGURE 19C

【図１９Ｄ】

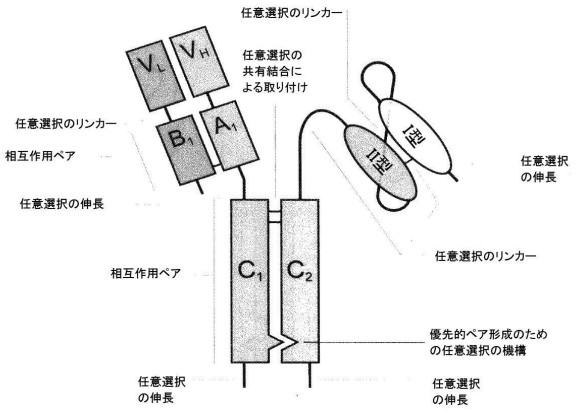


FIGURE 19D

【配列表】

0007037363000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類
Ａ６１Ｋ　38/16　(2006.01)

ＦＩ
Ａ６１Ｋ　38/16

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４２１， レキシントン， フォレン ロード ３７
(72)発明者　サコ， ダイアン エス．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１５５， メドフォード， ミスティック ストリート １４
(72)発明者　ピアーソル， ロバート スコット
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１８６４， ノース リーディング， ウィンターベリー レーン ８
(72)発明者　カストンギー， ロズリーヌ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４８， モールデン， グレース ストリート ３２

審査官　伊達 利奈

(56)参考文献
THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 2010, VOL. 285, NO. 27, pp. 21037-21048
Endocrinology, 2010, Vol.151, pp.4289-4300
Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2012, Vol.32, pp.613-622

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ　１５／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＰｕｂＭｅｄ