

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和2年11月12日(2020.11.12)

【公表番号】特表2019-536439(P2019-536439A)

【公表日】令和1年12月19日(2019.12.19)

【年通号数】公開・登録公報2019-051

【出願番号】特願2019-518301(P2019-518301)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 14/71 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/85 (2006.01)

C 1 2 N 9/12 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 14/71

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 C

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/85

C 1 2 N 9/12

A 6 1 K 38/16

A 6 1 P 7/06

A 6 1 P 7/00

A 6 1 K 48/00

【手続補正書】

【提出日】令和2年10月2日(2020.10.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

A L K 3 - F c 融合タンパク質およびA c t R I I B - F c 融合タンパク質を含む組換えヘテロ多量体であって、前記A L K 3 - F c 融合タンパク質が、前記A L K 3 - F c 融合タンパク質の等電点(p I)を変化させる1つまたは複数のアミノ酸修飾を含み、前記A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、前記A c t R I I B - F c 融合タンパク質のp

I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、組換えヘテロ多量体。

【請求項 2】

a) 前記 A L K 3 - F c 融合タンパク質が、前記 A L K 3 - F c 融合タンパク質の p I を増大させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質の p I を低下させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、

請求項 1 に記載のヘテロ多量体。

【請求項 3】

a) 前記 A L K 3 - F c 融合タンパク質が、1 つまたは複数の中性または負荷電アミノ酸の 1 つまたは複数の正荷電アミノ酸 [例えば、アルギニン (R)、リシン (K)、またはヒスチジン (H)] による置換を含み、

b) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、1 つまたは複数の中性または正荷電アミノ酸の 1 つまたは複数の負荷電アミノ酸 [例えば、アスパラギン酸 (E) またはグルタミン酸 (D)] による置換を含む、

請求項 2 に記載のヘテロ多量体。

【請求項 4】

前記 A L K 3 - F c 融合タンパク質 F c ドメインが I g G 1 F c ドメインであり、前記 I g G 1 F c ドメインが前記 A L K 3 - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含み、前記 A L K 3 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のヘテロ多量体。

【請求項 5】

前記 A L K 3 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 の Y 1 2 7 に対応する位置におけるシステインによる置換 (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置におけるセリンによる置換 (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 0 0 の L 1 4 6 に対応する位置におけるアラニンによる置換 (L 1 4 6 A)、および配列番号 3 1 0 0 の Y 1 8 5 に対応する位置におけるバリンによる置換 (Y 1 8 5 V) を含む、請求項 4 に記載のヘテロ多量体。

【請求項 6】

前記 A L K 3 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 の S 1 3 2 に対応する位置におけるシステインによる置換 (S 1 3 2 C) および配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 4 W) を含む、請求項 4 に記載のヘテロ多量体。

【請求項 7】

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 F c ドメインが I g G 1 F c ドメインであり、前記 I g G 1 F c ドメインが前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含み、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 の S 1 3 2 に対応する位置におけるシステインによる置換 (S 1 3 2 C) および配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 4 W) を含む、請求項 1 に記載のヘテロ多量体。

【請求項 8】

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 の Y 1 2 7 に対応する位置におけるシステインによる置換 (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置におけるセリンによる置換 (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 0 0 の L 1 4 6 に対応する位置におけるアラニンによる置換 (L 1 4 6 A)、および配列番号 3 1 0 0 の Y 1 8 5 に対応する位置におけるバリンによる置換 (Y 1 8 5 V) を含む、請求項 1 に記載のヘテロ多量体。

【請求項 9】

a) 前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、前記 A c t R I I B - F c 融合タン

パク質の p I を増大させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含み、

b) 前記 A L K 3 - F c 融合タンパク質が、前記 A L K 3 - F c 融合タンパク質の p I を低下させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、
請求項 1 に記載のヘテロ多量体。

【請求項 1 0】

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 1 F c ドメインであり、前記 I g G 1 F c ドメインが、前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、請求項 9 に記載のヘテロ多量体。

【請求項 1 1】

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 1 0 に記載のヘテロ多量体。

【請求項 1 2】

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 の Y 1 2 7 に対応する位置におけるシステインによる置換 (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置におけるセリンによる置換 (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 0 0 の L 1 4 6 に対応する位置におけるアラニンによる置換 (L 1 4 6 A)、および配列番号 3 1 0 0 の Y 1 8 5 に対応する位置におけるバリンによる置換 (Y 1 8 5 V) を含む、請求項 1 0 に記載のヘテロ多量体。

【請求項 1 3】

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 の S 1 3 2 に対応する位置におけるシステインによる置換 (S 1 3 2 C) および配列番号 3 1 の T 1 4 4 に対応する位置におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 4 W) を含む、請求項 1 0 に記載のヘテロ多量体。

【請求項 1 4】

前記 A L K 3 - F c 融合タンパク質、第 1 の A L K 3 - F c 融合タンパク質、または第 2 の A L K 3 - F c 融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号 2 2 のアミノ酸 2 4 ~ 6 1 (例えば、アミノ酸残基 2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1、5 2、5 3、5 4、5 5、5 6、5 7、5 8、5 9、6 0、および 6 1) のいずれか 1 つで始まり、かつ

i i) 配列番号 2 2 のアミノ酸 1 3 0 ~ 1 5 2 (例えば、アミノ酸残基 1 3 0、1 3 1、1 3 2、1 3 3、1 3 4、1 3 5、1 3 6、1 3 7、1 3 8、1 3 9、1 4 0、1 4 1、1 4 2、1 4 3、1 4 4、1 4 5、1 4 6、1 4 7、1 4 8、1 4 9、1 5 0、1 5 1、および 1 5 2) のいずれか 1 つで終わる

ポリペプチド；

b) 配列番号 2 2 のアミノ酸 6 1 ~ 1 3 0；

c) 配列番号 2 2 のアミノ酸 2 4 ~ 1 5 2；ならびに

d) 配列番号 2 2、2 3、1 1 5、1 1 7、4 0 7、および 4 0 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む A L K 3 ドメインを含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載のヘテロ多量体。

【請求項 1 5】

前記 A c t R I I B - F c 融合タンパク質、第 1 の A c t R I I B - F c 融合タンパク質、または第 2 の A c t R I I B - F c 融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号1のアミノ酸20～29（例えば、アミノ酸残基20、21、22、23、24、25、26、27、28、または29）のいずれか1つで始まり、かつ

ii) 配列番号1のアミノ酸109～134（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）のいずれか1つで終わる

ポリペプチド；

b) 配列番号1の29～109；

c) 配列番号1の20～134；

d) 配列番号1の25～131；ならびに

e) 配列番号1、2、3、4、5、6、100、102、401、および402のいずれか1つのアミノ酸配列

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%同一であるアミノ酸配列を含むA c t R I I Bドメインを含む、請求項1～14のいずれかに記載のヘテロ多量体。

【請求項16】

前記A L K 3－F c融合タンパク質が、前記A L K 3ドメインと前記F cドメインの間に位置するリンカードメインをさらに含み、前記A c t R I I B－F c融合タンパク質が、前記A c t R I I Bドメインと前記F cドメインの間に位置するリンカードメインをさらに含む、請求項1～15のいずれかに記載のヘテロ多量体。

【請求項17】

前記リンカードメインが、T G G G（配列番号62）、T G G G G（配列番号60）、S G G G G（配列番号61）、G G G G S、G G G（配列番号58）、G G G G（配列番号59）、およびS G G G（配列番号18）から選択される、請求項16に記載のヘテロ多量体。

【請求項18】

ヘテロ二量体である、請求項1～17のいずれかに記載のヘテロ多量体。

【請求項19】

前記A L K 3－F c融合タンパク質とA c t R I I B－F c融合タンパク質のp Iの差異が少なくとも0.7である（例えば、p Iの差異が少なくとも0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、または少なくとも4.0である）、請求項1～18のいずれかに記載のヘテロ多量体。

【請求項20】

請求項1～19のいずれか一項に記載のヘテロ多量体と薬学的に許容される担体とを含む医薬調製物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0131

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0131】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるヘテロマー複合体を、貧血を処置するために使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に開示されるヘテロマー複合体を、サラセミアを処置するために使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に開示されるヘテロマー複合体を、骨髓異形成症候群（myelodysplastic syndrome）を処置するために使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に開示されるヘテ

ロマー複合体を、骨髓線維症を処置するために使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に開示されるヘテロマー複合体を、異常ヘモグロビン症を処置するために使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に開示されるヘテロマー複合体を、鎌状赤血球症を処置するために使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に開示されるヘテロマー複合体を、それを必要とする患者において輸血負荷を低減するために使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に開示されるヘテロマー複合体を、エリスロポエチンレベルが、年齢および性別が同様である1または複数の健康な患者のエリスロポエチンレベルと比べて内因的に高い患者を処置するために使用することができる。一部の実施形態では、本明細書に開示されるヘテロマー複合体を、貧血を有し、EPO（またはその誘導体またはEPO受容体アゴニスト）を用いた処置に対して不応答性または不耐容性である患者を処置するために使用することができる。

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-Fc融合タンパク質（I型-Fc融合タンパク質）およびALK7スーパーファミリーII型受容体ポリペプチド-Fc融合タンパク質（II型-Fc融合タンパク質）を含む組換えヘテロ多量体であって、前記I型-Fc融合タンパク質が、前記I型-Fc融合タンパク質の等電点（pI）を変化させる1つまたは複数のアミノ酸修飾を含み、前記II型-Fc融合タンパク質が、前記II型-Fc融合タンパク質のpIを変化させる1つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、組換えヘテロ多量体。

(項目2)

a) 前記I型-Fc融合タンパク質が、前記I型-Fc融合タンパク質のpIを増大させる1つまたは複数のアミノ酸修飾を含み、

b) 前記II型-Fc融合タンパク質が、前記II型-Fc融合タンパク質のpIを低下させる1つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、

項目1に記載のヘテロ多量体。

(項目3)

a) 前記I型-Fc融合タンパク質が、1つまたは複数の中性または負荷電アミノ酸の1つまたは複数の正荷電アミノ酸〔例えば、アルギニン（R）、リシン（K）、またはヒスチジン（H）〕による置換を含み、

b) 前記II型-Fc融合タンパク質が、1つまたは複数の中性または正荷電アミノ酸の1つまたは複数の負荷電アミノ酸〔例えば、アスパラギン酸（E）またはグルタミン酸（D）〕による置換を含む、

項目2に記載のヘテロ多量体。

(項目4)

I型-Fc融合タンパク質Fcドメインが、IgG1Fcドメインであり、前記IgG1Fcドメインが、前記I型-Fc融合タンパク質のpIを変化させる1つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目1から3までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目5)

前記I型-Fc融合タンパク質IgG1Fcドメインが、配列番号3100のアミノ酸配列と少なくとも75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目4に記載のヘテロ多量体。

(項目6)

前記I型-Fc融合タンパク質IgG1Fcドメインが、

a) 配列番号3100のN162に対応する位置におけるアミノ酸置換；

b) 配列番号3100のD179に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに

c) 配列番号3100のN162に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号3100のD179に対応する位置におけるアミノ酸置換から選択される1つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目5に記載のヘテロ多量体。

(項目 7)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、

a) 配列番号 3 1 0 0 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (N 1 6 2 R、N 1 6 2 K、または N 1 6 2 H) ；

b) 配列番号 3 1 0 0 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 7 9 R、D 1 7 9 K、または D 1 7 9 H) ；ならびに

c) 配列番号 3 1 0 0 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (N 1 6 2 R、N 1 6 2 K または N 1 6 2 H) および配列番号 3 1 0 0 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 7 9 R、D 1 7 9 K または D 1 7 9 H)

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 6 に記載のヘテロ多量体。

(項目 8)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、

a) 配列番号 3 1 0 0 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (N 1 6 2 R) ；

b) 配列番号 3 1 0 0 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (D 1 7 9 R) ；ならびに

c) 配列番号 3 1 0 0 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (N 1 6 2 R) および配列番号 3 1 0 0 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (D 1 7 9 R)

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 7 に記載のヘテロ多量体。

(項目 9)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 の Y 1 2 7 に対応する位置におけるシステインによる置換 (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置におけるセリンによる置換 (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 0 0 の L 1 4 6 に対応する位置におけるアラニンによる置換 (L 1 4 6 A)、および配列番号 3 1 0 0 の Y 1 8 5 に対応する位置におけるバリンによる置換 (Y 1 8 5 V) を含む、項目 4 から 8 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 10)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 の S 1 3 2 に対応する位置におけるシステインによる置換 (S 1 3 2 C) および配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 4 W) を含む、項目 4 から 8 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 11)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 6 7 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 4 または 5 に記載のヘテロ多量体。

(項目 12)

I 型－F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 2 F c ドメインであり、前記 I g G 2 F c ドメインが、前記 I 型－F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 1 から 3 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 13)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 12 に記載のヘテロ多量体。

(項目 14)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、項目 6 から 10 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む

、項目 12 または 13 に記載のヘテロ多量体。

(項目 15)

I 型－Fc 融合タンパク質 Fc ドメインが、IgG3 Fc ドメインであり、前記 IgG3 Fc ドメインが、前記 I 型－Fc 融合タンパク質の pI を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 1 から 3 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 16)

前記 I 型－Fc 融合タンパク質 IgG3 Fc ドメインが、配列番号 3300 のアミノ酸配列と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 15 に記載のヘテロ多量体。

(項目 17)

前記 I 型－Fc 融合タンパク質 IgG3 Fc ドメインが、項目 6 から 10 までのいずれか一項に記載の IgG1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 15 または 16 に記載のヘテロ多量体。

(項目 18)

I 型－Fc 融合タンパク質 Fc ドメインが、IgG4 Fc ドメインであり、前記 IgG4 Fc ドメインが、前記 I 型－Fc 融合タンパク質の pI を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 1 から 3 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 19)

前記 I 型－Fc 融合タンパク質 IgG4 Fc ドメインが、配列番号 3500 のアミノ酸配列と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 18 に記載のヘテロ多量体。

(項目 20)

前記 I 型－Fc 融合タンパク質 IgG4 Fc ドメインが、項目 6 から 10 までのいずれか一項に記載の IgG1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 17 または 18 に記載のヘテロ多量体。

(項目 21)

II 型－Fc 融合タンパク質 Fc ドメインが、IgG1 Fc ドメインであり、前記 IgG1 Fc ドメインが、前記 II 型－Fc 融合タンパク質の pI を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 1 から 11 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

。

(項目 22)

前記 II 型－Fc 融合タンパク質 IgG1 Fc ドメインが、配列番号 3100 のアミノ酸配列と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 21 に記載のヘテロ多量体。

(項目 23)

前記 II 型－Fc 融合タンパク質 IgG1 Fc ドメインが、
 a) 配列番号 3100 の K138 に対応する位置におけるアミノ酸置換；
 b) 配列番号 3100 の K217 に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに
 c) 配列番号 3100 の K138 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3100 の K217 に対応する位置におけるアミノ酸置換
 から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 22 に記載のヘテロ多量体。

(項目 24)

前記 II 型－Fc 融合タンパク質 IgG1 Fc ドメインが、
 a) 配列番号 3100 の K138 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K138E または K138D)；
 b) 配列番号 3100 の K217 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K217E または K217D)；ならびに

c) 配列番号 3 1 0 0 の K 1 3 8 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 1 3 8 E または K 1 3 8 D) および配列番号 3 1 0 0 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換 (K 2 1 7 E または K 2 1 7 D) ;

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 2 3 に記載のヘテロ多量体。
(項目 2 5)

前記 I I 型 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、

a) 配列番号 3 1 0 0 の K 1 3 8 に対応する位置におけるグルタミン酸による置換 (K 1 3 8 E) ;

b) 配列番号 3 1 0 0 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸による置換 (K 2 1 7 D) ; ならびに

c) 配列番号 3 1 0 0 の K 1 3 8 に対応する位置におけるグルタミン酸による置換 (K 1 3 8 E) および配列番号 3 1 0 0 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸による置換 (K 2 1 7 D) ;

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 2 4 に記載のヘテロ多量体。
(項目 2 6)

前記 I I 型 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 の S 1 3 2 に対応する位置におけるシステインによる置換 (S 1 3 2 C) および配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 4 W) を含む、項目 2 1 から 2 5 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 2 7)

前記 I I 型 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 の Y 1 2 7 に対応する位置におけるシステインによる置換 (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置におけるセリンによる置換 (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 0 0 の L 1 4 6 に対応する位置におけるアラニンによる置換 (L 1 4 6 A)、および配列番号 3 1 0 0 の Y 1 8 5 に対応する位置におけるバリンによる置換 (Y 1 8 5 V) を含む、項目 2 1 から 2 5 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 2 8)

前記 I I 型 - F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 6 6 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 2 1 または 2 2 に記載のヘテロ多量体。

(項目 2 9)

I I 型 - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 2 F c ドメインであり、前記 I g G 2 F c ドメインが、前記 I I 型 - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 1 から 3 までおよび 1 2 から 1 4 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 3 0)

前記 I I 型 - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 2 9 に記載のヘテロ多量体。

(項目 3 1)

前記 I I 型 - F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、項目 2 3 から 2 7 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 2 9 または 3 0 に記載のヘテロ多量体。

(項目 3 2)

I I 型 - F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 3 F c ドメインであり、前記 I g G 3 F c ドメインが、前記 I I 型 - F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 1 から 3 までおよび 1 5 から 1 7 までのいずれか一項

に記載のヘテロ多量体。

(項目 3 3)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、配列番号 3 3 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 3 2 に記載のヘテロ多量体。

(項目 3 4)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、項目 2 3 から 2 7 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 3 2 または 3 3 に記載のヘテロ多量体。

(項目 3 5)

I I 型－F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 4 F c ドメインであり、前記 I g G 4 F c ドメインが、前記 I I 型－F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 1 から 3 までおよび 1 8 から 2 0 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 3 6)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 3 5 に記載のヘテロ多量体。

(項目 3 7)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、項目 2 3 から 2 7 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 3 5 または 3 6 に記載のヘテロ多量体。

(項目 3 8)

a) 前記 I I 型－F c 融合タンパク質が、前記 I I 型－F c 融合タンパク質の p I を増大させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含み、

b) 前記 I 型－F c 融合タンパク質が、前記 I 型－F c 融合タンパク質の p I を低下させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、
項目 1 に記載のヘテロ多量体。

(項目 3 9)

a) 前記 I I 型－F c 融合タンパク質が、1 つまたは複数の中性または負荷電アミノ酸の 1 つまたは複数の正荷電アミノ酸 [例えば、アルギニン (R)、リシン (K)、またはヒスチジン (H)] による置換を含み、

b) 前記 I 型－F c 融合タンパク質が、1 つまたは複数の中性または正荷電アミノ酸の 1 つまたは複数の負荷電アミノ酸 [例えば、アスパラギン酸 (E) またはグルタミン酸 (D)] による置換を含む、
項目 3 8 に記載のヘテロ多量体。

(項目 4 0)

I I 型－F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 1 F c ドメインであり、前記 I g G 1 F c ドメインが、前記 I I 型－F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 3 8 または 3 9 に記載のヘテロ多量体。

(項目 4 1)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 4 0 に記載のヘテロ多量体。

(項目 4 2)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、

a) 配列番号 3 1 0 0 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアミノ酸置換；

b) 配列番号 3 1 0 0 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに

c) 配列番号 3 1 0 0 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3 1 0 0 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアミノ酸置換

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 4 1 に記載のヘテロ多量体。
(項目 4 3)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、

a) 配列番号 3 1 0 0 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (N 1 6 2 R、N 1 6 2 K、または N 1 6 2 H)；

b) 配列番号 3 1 0 0 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 7 9 R、D 1 7 9 K、または D 1 7 9 H)；ならびに

c) 配列番号 3 1 0 0 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (N 1 6 2 R、N 1 6 2 K または N 1 6 2 H) および配列番号 3 1 0 0 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニン、リシン、またはヒスチジンによる置換 (D 1 7 9 R、D 1 7 9 K または D 1 7 9 H)

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 4 2 に記載のヘテロ多量体。
(項目 4 4)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、

a) 配列番号 3 1 0 0 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (N 1 6 2 R)；

b) 配列番号 3 1 0 0 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (D 1 7 9 R)；ならびに

c) 配列番号 3 1 0 0 の N 1 6 2 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (N 1 6 2 R) および配列番号 3 1 0 0 の D 1 7 9 に対応する位置におけるアルギニンによる置換 (D 1 7 9 R)

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 4 3 に記載のヘテロ多量体。
(項目 4 5)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 の Y 1 2 7 に対応する位置におけるシステインによる置換 (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置におけるセリンによる置換 (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 0 0 の L 1 4 6 に対応する位置におけるアラニンによる置換 (L 1 4 6 A)、および配列番号 3 1 0 0 の Y 1 8 5 に対応する位置におけるバリンによる置換 (Y 1 8 5 V) を含む、項目 4 0 から 4 4 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 4 6)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 の S 1 3 2 に対応する位置におけるシステインによる置換 (S 1 3 2 C) および配列番号 3 1 の T 1 4 4 に対応する位置におけるトリプトファンによる置換 (T 1 4 4 W) を含む、項目 4 0 から 4 4 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 4 7)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 6 7 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 4 0 または 4 1 に記載のヘテロ多量体。

(項目 4 8)

I I 型－F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 2 F c ドメインであり、前記 I g G 2 F c ドメインが、前記 I I 型－F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 3 8 または 3 9 に記載のヘテロ多量体。

(項目 4 9)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸

配列を含む、項目 48 に記載のヘテロ多量体。

(項目 50)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、項目 42 から 46 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 48 または 49 に記載のヘテロ多量体。

(項目 51)

I I 型－F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 3 F c ドメインであり、前記 I g G 3 F c ドメインが、前記 I I 型－F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 38 または 39 に記載のヘテロ多量体。

(項目 52)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、配列番号 3300 のアミノ酸配列と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 51 に記載のヘテロ多量体。

(項目 53)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、項目 42 から 46 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 51 または 52 に記載のヘテロ多量体。

(項目 54)

I I 型－F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 4 F c ドメインであり、前記 I g G 4 F c ドメインが、前記 I I 型－F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 38 または 39 に記載のヘテロ多量体。

(項目 55)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3500 のアミノ酸配列と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 54 に記載のヘテロ多量体。

(項目 56)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、項目 42 から 46 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 54 または 55 に記載のヘテロ多量体。

(項目 57)

I 型－F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 1 F c ドメインであり、前記 I g G 1 F c ドメインが、前記 I 型－F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 38 または 39 に記載のヘテロ多量体。

(項目 58)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3100 のアミノ酸配列と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 57 に記載のヘテロ多量体。

(項目 59)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、
a) 配列番号 3100 の K 138 に対応する位置におけるアミノ酸置換；
b) 配列番号 3100 の K 217 に対応する位置におけるアミノ酸置換；ならびに
c) 配列番号 3100 の K 138 に対応する位置におけるアミノ酸置換および配列番号 3100 の K 217 に対応する位置におけるアミノ酸置換
から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 58 に記載のヘテロ多量体。

(項目 60)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、
a) 配列番号 3100 の K 138 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタ

ミン酸による置換（K 1 3 8 EまたはK 1 3 8 D）；

b）配列番号 3 1 0 0 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換（K 2 1 7 EまたはK 2 1 7 D）；ならびに

c）配列番号 3 1 0 0 の K 1 3 8 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換（K 1 3 8 EまたはK 1 3 8 D）および配列番号 3 1 0 0 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸またはグルタミン酸による置換（K 2 1 7 EまたはK 2 1 7 D）

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 5 9 に記載のヘテロ多量体。
(項目 6 1)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、

a）配列番号 3 1 0 0 の K 1 3 8 に対応する位置におけるグルタミン酸による置換（K 1 3 8 E）；

b）配列番号 3 1 0 0 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸による置換（K 2 1 7 D）；ならびに

c）配列番号 3 1 0 0 の K 1 3 8 に対応する位置におけるグルタミン酸による置換（K 1 3 8 E）および配列番号 3 1 0 0 の K 2 1 7 に対応する位置におけるアスパラギン酸による置換（K 2 1 7 D）

から選択される 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 6 0 に記載のヘテロ多量体。
(項目 6 2)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 の S 1 3 2 に対応する位置におけるシステインによる置換（S 1 3 2 C）および配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置におけるトリプトファンによる置換（T 1 4 4 W）を含む、項目 5 7 から 6 1 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 6 3)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 の Y 1 2 7 に対応する位置におけるシステインによる置換（Y 1 2 7 C）、配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置におけるセリンによる置換（T 1 4 4 S）、配列番号 3 1 0 0 の L 1 4 6 に対応する位置におけるアラニンによる置換（L 1 4 6 A）、および配列番号 3 1 0 0 の Y 1 8 5 に対応する位置におけるバリンによる置換（Y 1 8 5 V）を含む、項目 5 7 から 6 1 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 6 4)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 6 6 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 5 7 または 5 8 に記載のヘテロ多量体。

(項目 6 5)

I 型－F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 2 F c ドメインであり、前記 I g G 2 F c ドメインが、前記 I 型－F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 5 7 または 5 8 に記載のヘテロ多量体。

(項目 6 6)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 6 5 に記載のヘテロ多量体。

(項目 6 7)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 2 F c ドメインが、項目 5 9 から 6 3 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 6 5 または 6 6 に記載のヘテロ多量体。

(項目 6 8)

I 型－F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 3 F c ドメインであり、前記 I g

G 3 F c ドメインが、前記 I 型－F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 5 7 または 5 8 に記載のヘテロ多量体。

(項目 6 9)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、配列番号 3 3 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 6 8 に記載のヘテロ多量体。

(項目 7 0)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 3 F c ドメインが、項目 5 9 から 6 3 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 6 8 または 6 9 に記載のヘテロ多量体。

(項目 7 1)

I 型－F c 融合タンパク質 F c ドメインが、I g G 4 F c ドメインであり、前記 I g G 4 F c ドメインが、前記 I 型－F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目 5 7 または 5 8 に記載のヘテロ多量体。

(項目 7 2)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一であるアミノ酸配列を含む、項目 7 1 に記載のヘテロ多量体。

(項目 7 3)

前記 I 型－F c 融合タンパク質 I g G 4 F c ドメインが、項目 5 9 から 6 3 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む、項目 7 1 または 7 2 に記載のヘテロ多量体。

(項目 7 4)

第 1 の T G F β スーパーファミリー I 型受容体ポリペプチド－F c 融合タンパク質（第 1 の I 型－F c 融合タンパク質）および第 2 の T G F β スーパーファミリー I 型受容体ポリペプチド－F c 融合タンパク質（第 2 の I 型－F c 融合タンパク質）を含む組換えヘテロ多量体であって、前記第 1 の I 型－F c 融合タンパク質と第 2 の I 型－F c 融合タンパク質が、異なる T G F β スーパーファミリー I 型受容体ポリペプチドを含み、前記第 1 の I 型－F c 融合タンパク質が、前記第 1 の I 型－F c 融合タンパク質の等電点（p I）を変化させる 1 つもしくは複数のアミノ酸修飾を含み、かつ／または前記第 2 の I 型－F c 融合タンパク質が、前記第 2 の I 型－F c 融合タンパク質の p I を変化させる 1 つもしくは複数のアミノ酸修飾を含む、組換えヘテロ多量体。

(項目 7 5)

a) 前記第 1 の I 型－F c 融合タンパク質が、前記第 1 の I 型－F c 融合タンパク質の p I を増大させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含み、かつ

b) 前記第 2 の I 型－F c 融合タンパク質が、前記第 2 の I 型－F c 融合タンパク質の p I を低下させる 1 つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、
項目 7 4 に記載のヘテロ多量体。

(項目 7 6)

a) 前記第 1 の I 型－F c 融合タンパク質が、1 つまたは複数の中性または負荷電アミノ酸の 1 つまたは複数の正荷電アミノ酸 [例えば、アルギニン (R)、リシン (K)、またはヒスチジン (H)] による置換を含み、かつ

b) 前記第 2 の I 型－F c 融合タンパク質が、1 つまたは複数の中性または正荷電アミノ酸の 1 つまたは複数の負荷電アミノ酸 [例えば、アスパラギン酸 (E) またはグルタミン酸 (D)] による置換を含む、
項目 2 に記載のヘテロ多量体。

(項目 7 7)

第 1 の T G F β スーパーファミリー I I 型受容体ポリペプチド－F c 融合タンパク質 (

第1のII型-Fc融合タンパク質)および第2のTGFβスーパーファミリーII型受容体ポリペプチド-Fc融合タンパク質(第2のII型-Fc融合タンパク質)を含む組換えヘテロ多量体であって、前記第1のII型-Fc融合タンパク質と第2のII型-Fc融合タンパク質が、異なるTGFβスーパーファミリーII型受容体ポリペプチドを含み、前記第1のII型-Fc融合タンパク質が、前記第1のII型-Fc融合タンパク質の等電点(pI)を変化させる1つもしくは複数のアミノ酸修飾を含み、かつ/または前記第2のII型-Fc融合タンパク質が、前記第2のII型-Fc融合タンパク質のpIを変化させる1つもしくは複数のアミノ酸修飾を含む、組換えヘテロ多量体。

(項目78)

a) 前記第1のII型-Fc融合タンパク質が、前記第1のII型-Fc融合タンパク質のpIを増大させる1つまたは複数のアミノ酸修飾を含み、かつ

b) 前記第2のII型-Fc融合タンパク質が、前記第2のII型-Fc融合タンパク質のpIを低下させる1つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、

項目77に記載のヘテロ多量体。

(項目79)

a) 前記第1のII型-Fc融合タンパク質が、1つまたは複数の中性または負荷電アミノ酸の1つまたは複数の正荷電アミノ酸[例えば、アルギニン(R)、リシン(K)、またはヒスチジン(H)]による置換を含み、かつ

b) 前記第2のII型-Fc融合タンパク質が、1つまたは複数の中性または正荷電アミノ酸の1つまたは複数の負荷電アミノ酸[例えば、アスパラギン酸(E)またはグルタミン酸(D)]による置換を含む、

項目78に記載のヘテロ多量体。

(項目80)

TGFβスーパーファミリーI型受容体ポリペプチド-Fc融合タンパク質(I型-Fc融合タンパク質)およびTGFβスーパーファミリーII型受容体ポリペプチド-Fc融合タンパク質(II型-Fc融合タンパク質)を含む組換えヘテロ多量体であって、

a) 前記I型-Fc融合タンパク質が、配列番号3100のS132に対応する位置にシステイン(S132C)、配列番号3100のT144に対応する位置にトリプトファン(T144W)、および配列番号3100のH213に対応する位置に酸性アミノ酸を含むIgG1Fcドメインを含み、かつ

b) 前記II型-Fc融合タンパク質が、配列番号3100のY127に対応する位置にシステイン(Y127C)、配列番号3100のT144に対応する位置にセリン(T144S)、配列番号3100のL146に対応する位置にアラニン(L146A)、および配列番号3100のY185に対応する位置にバリン(Y185V)を含むIgG1Fcドメインを含む、

組換えヘテロ多量体。

(項目81)

TGFβスーパーファミリーI型受容体ポリペプチド-Fc融合タンパク質(I型-Fc融合タンパク質)およびTGFβスーパーファミリーII型受容体ポリペプチド-Fc融合タンパク質(II型-Fc融合タンパク質)を含む組換えヘテロ多量体であって、

a) 前記II型-Fc融合タンパク質が、配列番号31のS132に対応する位置にシステイン(S132C)、配列番号3100のT144に対応する位置にトリプトファン(T144W)、および配列番号3100のH213に対応する位置に酸性アミノ酸を含むIgG1Fcドメインを含み、かつ

b) 前記I型-Fc融合タンパク質が、配列番号3100のY127に対応する位置にシステイン(Y127C)、配列番号3100のT144に対応する位置にセリン(T144S)、配列番号3100のL146に対応する位置にアラニン(L146A)、および配列番号3100のY185に対応する位置にバリン(Y185V)を含むIgG1Fcドメインを含む、

組換えヘテロ多量体。

(項目 8 2)

T G F β スーパーファミリー I 型受容体ポリペプチドー F c 融合タンパク質 (I 型ー F c 融合タンパク質) および T G F β スーパーファミリー I I 型受容体ポリペプチドー F c 融合タンパク質 (I I 型ー F c 融合タンパク質) を含む組換えヘテロ多量体であって、

a) 前記 I 型ー F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 0 0 の S 1 3 2 に対応する位置にシステイン (S 1 3 2 C)、および配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置にトリプトファン (T 1 4 4 W) を含む I g G 1 F c ドメインを含み、

b) 前記 I I 型ー F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 0 0 の Y 1 2 7 に対応する位置にシステイン (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置にセリン (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 0 0 の L 1 4 6 に対応する位置にアラニン (L 1 4 6 A)、配列番号 3 1 0 0 の Y 1 8 5 に対応する位置にバリン (Y 1 8 5 V)、および配列番号 3 1 0 0 の H 2 1 3 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 1 F c ドメインを含む、組換えヘテロ多量体。

(項目 8 3)

T G F β スーパーファミリー I 型受容体ポリペプチドー F c 融合タンパク質 (I 型ー F c 融合タンパク質) および T G F β スーパーファミリー I I 型受容体ポリペプチドー F c 融合タンパク質 (I I 型ー F c 融合タンパク質) を含む組換えヘテロ多量体であって、

a) 前記 I I 型ー F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 0 0 の S 1 3 2 に対応する位置にシステイン (S 1 3 2 C)、および配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置にトリプトファン (T 1 4 4 W) を含む I g G 1 F c ドメインを含み、かつ

b) 前記 I 型ー F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 0 0 の Y 1 2 7 に対応する位置にシステイン (Y 1 2 7 C)、配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置にセリン (T 1 4 4 S)、配列番号 3 1 0 0 の L 1 4 6 に対応する位置にアラニン (L 1 4 6 A)、配列番号 3 1 0 0 の Y 1 8 5 に対応する位置にバリン (Y 1 8 5 V)、および配列番号 3 1 0 0 の H 2 1 3 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 1 F c ドメインを含む、組換えヘテロ多量体。

(項目 8 4)

配列番号 3 1 の H 2 1 3 に対応する位置の酸性アミノ酸が、アスパラギン酸である、項目 8 0 から 8 3 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 8 5)

配列番号 3 1 0 0 の H 2 1 3 に対応する位置の酸性アミノ酸が、グルタミン酸である、項目 8 0 から 8 3 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 8 6)

前記 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一である、項目 8 0 から 8 5 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 8 7)

T G F β スーパーファミリー I 型受容体ポリペプチドー F c 融合タンパク質 (I 型ー F c 融合タンパク質) および T G F β スーパーファミリー I I 型受容体ポリペプチドー F c 融合タンパク質 (I I 型ー F c 融合タンパク質) を含む組換えヘテロ多量体であって、

a) 前記 I 型ー F c 融合タンパク質が、項目 8 0 から 8 5 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む I g G 2 F c ドメインを含み、かつ

b) 前記 I I 型ー F c 融合タンパク質が、項目 8 0 から 8 5 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む I g G 2 F c ドメインを含む、組換えヘテロ多量体。

(項目 8 8)

前記 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %

、 80 %、 85 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、 またはそれを超えて同一である、項目 87 に記載のヘテロ多量体。

(項目 89)

TGFβスーパーファミリー I 型受容体ポリペプチド-Fc 融合タンパク質 (I 型-Fc 融合タンパク質) および TGFβスーパーファミリー II 型受容体ポリペプチド-Fc 融合タンパク質 (II 型-Fc 融合タンパク質) を含む組換えヘテロ多量体であって、

a) 前記 I 型-Fc 融合タンパク質が、項目 80 から 85 までのいずれか一項に記載の IgG1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む IgG4 Fc ドメインを含み、かつ

b) 前記 II 型-Fc 融合タンパク質が、項目 80 から 85 までのいずれか一項に記載の IgG1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む IgG4 Fc ドメインを含む、

組換えヘテロ多量体。

(項目 90)

前記 IgG4 Fc ドメインが、配列番号 3500 のアミノ酸配列と少なくとも 75 %、 80 %、 85 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、 またはそれを超えて同一である、項目 89 に記載のヘテロ多量体。

(項目 91)

第 1 の TGFβスーパーファミリー I 型受容体ポリペプチド-Fc 融合タンパク質 (第 1 の I 型-Fc 融合タンパク質) および第 2 の TGFβスーパーファミリー I 型受容体ポリペプチド-Fc 融合タンパク質 (第 2 の I 型-Fc 融合タンパク質) を含む組換えヘテロ多量体であって、

a) 前記第 1 の I 型-Fc 融合タンパク質が、配列番号 31 の S132 に対応する位置にシステイン (S132C)、配列番号 31 の T144 に対応する位置にトリプトファン (T144W)、および配列番号 3100 の H213 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む IgG1 Fc ドメインを含み、かつ

b) 前記第 2 の I 型-Fc 融合タンパク質が、配列番号 3100 の Y127 に対応する位置にシステイン (Y127C)、配列番号 3100 の T144 に対応する位置にセリン (T144S)、配列番号 3100 の L146 に対応する位置にアラニン (L146A)、および配列番号 3100 の Y185 に対応する位置にバリン (Y185V) を含む IgG1 Fc ドメインを含む、

組換えヘテロ多量体。

(項目 92)

配列番号 3100 の H213 に対応する位置の酸性アミノ酸が、アスパラギン酸である、項目 91 に記載のヘテロ多量体。

(項目 93)

配列番号 3100 の H213 に対応する位置の酸性アミノ酸が、グルタミン酸である、項目 92 に記載のヘテロ多量体。

(項目 94)

前記 IgG1 Fc ドメインが、配列番号 3100 のアミノ酸配列と少なくとも 75 %、 80 %、 85 %、 90 %、 91 %、 92 %、 93 %、 94 %、 95 %、 96 %、 97 %、 98 %、 99 %、 またはそれを超えて同一である、項目 91 から 93 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 95)

第 1 の TGFβスーパーファミリー I 型受容体ポリペプチド-Fc 融合タンパク質 (第 1 の I 型-Fc 融合タンパク質) および第 2 の TGFβスーパーファミリー I 型受容体ポリペプチド-Fc 融合タンパク質 (第 2 の I 型-Fc 融合タンパク質) を含む組換えヘテロ多量体であって、

a) 前記第 1 の I 型-Fc 融合タンパク質が、項目 93 から 95 までのいずれか一項に記載の IgG1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む IgG2

F c ドメインを含み、かつ

b) 前記第 2 の I 型－F c 融合タンパク質が、項目 9 3 から 9 5 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む I g G 2

F c ドメインを含む、

組換えヘテロ多量体。

(項目 9 6)

前記 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一である、項目 9 5 に記載のヘテロ多量体。

(項目 9 7)

第 1 の T G F β スーパーファミリー I 型受容体ポリペプチド－F c 融合タンパク質（第 1 の I 型－F c 融合タンパク質）および第 2 の T G F β スーパーファミリー I 型受容体ポリペプチド－F c 融合タンパク質（第 2 の I 型－F c 融合タンパク質）を含む組換えヘテロ多量体であって、

a) 前記第 1 の I 型－F c 融合タンパク質が、項目 9 3 から 9 5 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む I g G 4

F c ドメインを含み、かつ

b) 前記第 2 の I 型－F c 融合タンパク質が、項目 9 3 から 9 5 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む I g G 4

F c ドメインを含む、

組換えヘテロ多量体。

(項目 9 8)

前記 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一である、項目 9 7 に記載のヘテロ多量体。

(項目 9 9)

第 1 の T G F β スーパーファミリー I I 型受容体ポリペプチド－F c 融合タンパク質（第 1 の I I 型－F c 融合タンパク質）および第 2 の T G F β スーパーファミリー I I 型受容体ポリペプチド－F c 融合タンパク質（第 2 の I I 型－F c 融合タンパク質）を含む組換えヘテロ多量体であって、

a) 前記第 1 の I I 型－F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 0 0 の S 1 3 2 に対応する位置にシステイン（S 1 3 2 C）、配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置にトリプトファン（T 1 4 4 W）、および配列番号 3 1 0 0 の H 2 1 3 に対応する位置に酸性アミノ酸を含む I g G 1 F c ドメインを含み、かつ

b) 前記第 2 の I I 型－F c 融合タンパク質が、配列番号 3 1 0 0 の Y 1 2 7 に対応する位置にシステイン（Y 1 2 7 C）、配列番号 3 1 0 0 の T 1 4 4 に対応する位置にセリン（T 1 4 4 S）、配列番号 3 1 0 0 の L 1 4 6 に対応する位置にアラニン（L 1 4 6 A）、および配列番号 3 1 0 0 の Y 1 8 5 に対応する位置にバリン（Y 1 8 5 V）を含む I g G 1 F c ドメインを含む、

組換えヘテロ多量体。

(項目 1 0 0)

配列番号 3 1 0 0 の H 2 1 3 に対応する位置の酸性アミノ酸が、アスパラギン酸である、項目 9 9 に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 0 1)

配列番号 3 1 0 0 の H 2 1 3 に対応する位置の酸性アミノ酸が、グルタミン酸である、項目 9 9 に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 0 2)

前記 I g G 1 F c ドメインが、配列番号 3 1 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一である、項目 9 9 から 1 0 1 までのいずれか

一項に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 0 3)

第 1 の T G F β スーパーファミリー I I 型受容体ポリペプチド－F c 融合タンパク質（第 1 の I I 型－F c 融合タンパク質）および第 2 の T G F β スーパーファミリー I I 型受容体ポリペプチド－F c 融合タンパク質（第 2 の I I 型－F c 融合タンパク質）を含む組換えヘテロ多量体であって、

a) 前記第 1 の I I 型－F c 融合タンパク質が、項目 9 9 から 1 0 1 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む I g G 2 F c ドメインを含み、かつ

b) 前記第 2 の I I 型－F c 融合タンパク質が、項目 9 9 から 1 0 1 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む I g G 2 F c ドメインを含む、

組換えヘテロ多量体。

(項目 1 0 4)

前記 I g G 2 F c ドメインが、配列番号 3 2 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一である、項目 1 0 3 に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 0 5)

第 1 の T G F β スーパーファミリー I I 型受容体ポリペプチド－F c 融合タンパク質（第 1 の I I 型－F c 融合タンパク質）および第 2 の T G F β スーパーファミリー I I 型受容体ポリペプチド－F c 融合タンパク質（第 2 の I I 型－F c 融合タンパク質）を含む組換えヘテロ多量体であって、

a) 前記第 1 の I I 型－F c 融合タンパク質が、項目 9 9 から 1 0 1 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む I g G 4 F c ドメインを含み、かつ

b) 前記第 2 の I I 型－F c 融合タンパク質が、項目 9 9 から 1 0 1 までのいずれか一項に記載の I g G 1 アミノ酸置換に対応する 1 つまたは複数のアミノ酸置換を含む I g G 4 F c ドメインを含む、

組換えヘテロ多量体。

(項目 1 0 6)

前記 I g G 4 F c ドメインが、配列番号 3 5 0 0 のアミノ酸配列と少なくとも 7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、またはそれを超えて同一である、項目 1 0 5 に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 0 7)

a) 前記 I 型－F c 融合タンパク質が、A L K 1－F c 融合タンパク質であり、前記 I I 型－F c 融合タンパク質が、A c t R I I A－F c 融合タンパク質であり；

b) 前記 I 型－F c 融合タンパク質が、A L K 2－F c 融合タンパク質であり、前記 I I 型－F c 融合タンパク質が、A c t R I I A－F c 融合タンパク質であり；

c) 前記 I 型－F c 融合タンパク質が、A L K 3－F c 融合タンパク質であり、前記 I I 型－F c 融合タンパク質が、A c t R I I A－F c 融合タンパク質であり；

d) 前記 I 型－F c 融合タンパク質が、A L K 4－F c 融合タンパク質であり、前記 I I 型－F c 融合タンパク質が、A c t R I I A－F c 融合タンパク質であり；

e) 前記 I 型－F c 融合タンパク質が、A L K 5－F c 融合タンパク質であり、前記 I I 型－F c 融合タンパク質が、A c t R I I A－F c 融合タンパク質であり；

f) 前記 I 型－F c 融合タンパク質が、A L K 6－F c 融合タンパク質であり、前記 I I 型－F c 融合タンパク質が、A c t R I I A－F c 融合タンパク質であり；

g) 前記 I 型－F c 融合タンパク質が、A L K 7－F c 融合タンパク質であり、前記 I I 型－F c 融合タンパク質が、A c t R I I A－F c 融合タンパク質であり；

h) 前記 I 型－F c 融合タンパク質が、A L K 1－F c 融合タンパク質であり、前記 I I 型－F c 融合タンパク質が、A c t R I I B－F c 融合タンパク質であり；

g g) 前記 I 型－F c 融合タンパク質が、A L K 5－F c 融合タンパク質であり、前記 I I 型－F c 融合タンパク質が、M I S R I I－F c 融合タンパク質であり；

h h) 前記 I 型－F c 融合タンパク質が、A L K 6－F c 融合タンパク質であり、前記 I I 型－F c 融合タンパク質が、M I S R I I－F c 融合タンパク質であり；

i i) 前記 I 型－F c 融合タンパク質が、A L K 7－F c 融合タンパク質であり、前記 I I 型－F c 融合タンパク質が、M I S R I I－F c 融合タンパク質である、
前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 0 8)

a) 第 1 の I 型－F c 融合タンパク質が、A L K 1－F c 融合タンパク質、A L K 2－F c 融合タンパク質、A L K 3－F c 融合タンパク質、A L K 4－F c 融合タンパク質、A L K 5－F c 融合タンパク質、A L K 6－F c 融合タンパク質、および A L K 7－F c 融合タンパク質から選択され、かつ

b) 第 2 の I 型－F c 融合タンパク質が、A L K 1－F c 融合タンパク質、A L K 2－F c 融合タンパク質、A L K 3－F c 融合タンパク質、A L K 4－F c 融合タンパク質、A L K 5－F c 融合タンパク質、A L K 6－F c 融合タンパク質、および A L K 7－F c 融合タンパク質から選択され、

前記第 1 の I 型－F c 融合タンパク質と第 2 の I 型－F c 融合タンパク質が、異なる T G F β スーパーファミリー I 型受容体ポリペプチドを含む、
前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 0 9)

a) A L K 1－F c 融合タンパク質および A L K 2－F c 融合タンパク質；
b) A L K 1－F c 融合タンパク質および A L K 3－F c 融合タンパク質；
c) A L K 1－F c 融合タンパク質および A L K 4－F c 融合タンパク質；
d) A L K 1－F c 融合タンパク質および A L K 5－F c 融合タンパク質；
e) A L K 1－F c 融合タンパク質および A L K 6－F c 融合タンパク質；
f) A L K 1－F c 融合タンパク質および A L K 7－F c 融合タンパク質；
g) A L K 2－F c 融合タンパク質および A L K 3－F c 融合タンパク質；
h) A L K 2－F c 融合タンパク質および A L K 4－F c 融合タンパク質；
i) A L K 2－F c 融合タンパク質および A L K 5－F c 融合タンパク質；
j) A L K 2－F c 融合タンパク質および A L K 6－F c 融合タンパク質；
k) A L K 2－F c 融合タンパク質および A L K 7－F c 融合タンパク質；
l) A L K 3－F c 融合タンパク質および A L K 4－F c 融合タンパク質；
m) A L K 3－F c 融合タンパク質および A L K 5－F c 融合タンパク質；
n) A L K 3－F c 融合タンパク質および A L K 6－F c 融合タンパク質；
o) A L K 3－F c 融合タンパク質および A L K 7－F c 融合タンパク質；
l) A L K 4－F c 融合タンパク質および A L K 5－F c 融合タンパク質；
m) A L K 4－F c 融合タンパク質および A L K 6－F c 融合タンパク質；
n) A L K 4－F c 融合タンパク質および A L K 7－F c 融合タンパク質；
o) A L K 5－F c 融合タンパク質および A L K 6－F c 融合タンパク質；
p) A L K 5－F c 融合タンパク質および A L K 7－F c 融合タンパク質；
q) A L K 6－F c 融合タンパク質および A L K 7－F c 融合タンパク質
を含む、項目 1 0 8 に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 1 0)

a) 第 1 の I I 型－F c 融合タンパク質が、A c t R I I A－F c 融合タンパク質、A c t R I I B－F c 融合タンパク質、B M P R I I－F c 融合タンパク質、T G F B R I I－F c 融合タンパク質、および M I S R I I－F c 融合タンパク質から選択され、

b) 第 2 の I I 型－F c 融合タンパク質が、A c t R I I A－F c 融合タンパク質、A c t R I I B－F c 融合タンパク質、B M P R I I－F c 融合タンパク質、T G F B R I I－F c 融合タンパク質、および M I S R I I－F c 融合タンパク質から選択され、

前記第 1 の I I 型－F c 融合タンパク質と第 2 の I I 型－F c 融合タンパク質が、異なる T G F β スーパーファミリー I I 型受容体ポリペプチドを含む、
前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 1 1)

- a) A c t R I I A - F c 融合タンパク質および A c t R I I B - F c 融合タンパク質
 ;
 b) A c t R I I A - F c 融合タンパク質および B M P R I I - F c 融合タンパク質 ;
 c) A c t R I I A - F c 融合タンパク質および T G F B R I I - F c 融合タンパク質
 ;
 d) A c t R I I A - F c 融合タンパク質および M I S R I I - F c 融合タンパク質 ;
 e) A c t R I I B - F c 融合タンパク質および B M P R I I - F c 融合タンパク質 ;
 f) A c t R I I B - F c 融合タンパク質および T G F B R I I - F c 融合タンパク質
 ;
 g) A c t R I I B - F c 融合タンパク質および M I S R I I - F c 融合タンパク質 ;
 h) B M P R I I - F c 融合タンパク質および T G F B R I I - F c 融合タンパク質 ;
 i) B M P R I I - F c 融合タンパク質および M I S R I I - F c 融合タンパク質 ;
 j) T G F B R I I - F c 融合タンパク質および M I S R I I - F c 融合タンパク質
 を含む、項目 1 1 0 に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 1 2)

前記 A L K 1 - F c 融合タンパク質、第 1 の A L K 1 - F c 融合タンパク質、または第 2 の A L K 1 - F c 融合タンパク質が、

- a)
 i) 配列番号 1 4 のアミノ酸 2 2 ~ 3 4 (例えば、アミノ酸残基 2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、および 3 4) のいずれか 1 つで始まり、かつ
 i i) 配列番号 1 4 のアミノ酸 9 5 ~ 1 1 8 (例えば、アミノ酸残基 9 5、9 6、9 7、9 8、9 9、1 0 0、1 0 1、1 0 2、1 0 3、1 0 4、1 0 5、1 0 6、1 0 7、1 0 8、1 0 9、1 1 0、1 1 1、1 1 2、1 1 3、1 1 4、1 1 5、1 1 6、1 1 7、および 1 1 8) のいずれか 1 つで終わる
 ポリペプチド ;
 b) 配列番号 1 4 のアミノ酸 2 2 ~ 1 1 8 ;
 c) 配列番号 1 4 のアミノ酸 3 4 ~ 9 5 ; ならびに
 d) 配列番号 1 4、1 5、1 2 4、1 2 6、4 1 3、または 4 1 4 のいずれか 1 つのアミノ酸配列
 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む A L K 1 ドメインを含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 1 3)

前記 A L K 2 - F c 融合タンパク質、第 1 の A L K 2 - F c 融合タンパク質、または第 2 の A L K 2 - F c 融合タンパク質が、

- a)
 i) 配列番号 1 8 のアミノ酸 2 1 ~ 3 5 (例えば、アミノ酸残基 2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、および 3 5) のいずれか 1 つで始まり、かつ
 i i) 配列番号 1 8 のアミノ酸 9 9 ~ 1 2 3 (例えば、アミノ酸残基 9 9、1 0 0、1 0 1、1 0 2、1 0 3、1 0 4、1 0 5、1 0 6、1 0 7、1 0 8、1 0 9、1 1 0、1 1 1、1 1 2、1 1 3、1 1 4、1 1 5、1 1 6、1 1 7、1 1 8、1 1 9、1 2 0、1 2 1、1 2 2、および 1 2 3) のいずれか 1 つで終わる
 ポリペプチド ;
 b) 配列番号 1 8 のアミノ酸 3 5 ~ 9 9 ;
 c) 配列番号 1 8 のアミノ酸 2 1 ~ 1 2 3 ; ならびに
 d) 配列番号 1 8、1 9、1 3 6、1 3 8、4 2 1、および 4 2 2 のいずれか 1 つのア

ミノ酸配列

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、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ドメインを含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目114)

前記ALK3-Fc融合タンパク質、第1のALK3-Fc融合タンパク質、または第2のALK3-Fc融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号22のアミノ酸24~61(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)のいずれか1つで始まり、かつ

ii) 配列番号22のアミノ酸130~152(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)のいずれか1つで終わる

ポリペプチド；

b) 配列番号22のアミノ酸61~130；

c) 配列番号22のアミノ酸24~152；ならびに

d) 配列番号22、23、115、117、407、および408のいずれか1つのアミノ酸配列

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、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ドメインを含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目115)

前記ALK4-Fc融合タンパク質、第1のALK4-Fc融合タンパク質、または第2のALK4-Fc融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号26または83のアミノ酸23~34(例えば、アミノ酸残基23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34)のいずれか1つで始まり、かつ

ii) 配列番号26または83のアミノ酸101~126(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)のいずれか1つで終わる

ポリペプチド；

b) 配列番号26または83のアミノ酸34~101；

c) 配列番号26または83のアミノ酸23~126；ならびに

d) 配列番号26、27、83、84、104、106、403、および404のいずれか1つのアミノ酸配列

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、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ドメインを含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目116)

前記ALK5-Fc融合タンパク質、第1のALK5-Fc融合タンパク質、または第2のALK5-Fc融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号 30 または 87 のアミノ酸 25～36 (例えば、アミノ酸残基 25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、および 36) のいずれか 1 つで始まり、かつ

ii) 配列番号 30 または 87 のアミノ酸 106～126 (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) のいずれか 1 つで終わる

ポリペプチド；

b) 配列番号 30 または 87 のアミノ酸 36～106；

c) 配列番号 30 または 87 のアミノ酸 25～126；ならびに

d) 配列番号 30、31、87、88、139、141、423、および 424 のいずれか 1 つのアミノ酸配列

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む A L K 5 ドメインを含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 117)

前記 A L K 6－F c 融合タンパク質、第 1 の A L K 6－F c 融合タンパク質、または第 2 の A L K 6－F c 融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号 34 のアミノ酸 14～32 (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) のいずれか 1 つで始まり、かつ

ii) 配列番号 34 のアミノ酸 102～126 (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) のいずれか 1 つで終わる

ポリペプチド；

b) 配列番号 34 のアミノ酸 32～102；

c) 配列番号 34 のアミノ酸 14～126；

d) 配列番号 34、35、91、92、142、144、425、426 のいずれか 1 つのアミノ酸配列、

e)

i) 配列番号 91 のアミノ酸 26～62 (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、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、および 62) のいずれか 1 つで始まり、かつ

ii) 配列番号 91 のアミノ酸 132～156 (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) のいずれか 1 つで終わる

ポリペプチド；

f) 配列番号 91 のアミノ酸 62～132；ならびに

g) 配列番号 91 のアミノ酸 26～156

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む A L K 6 ドメインを含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 118)

前記 A L K 7－F c 融合タンパク質、第 1 の A L K 7－F c 融合タンパク質、または第 2 の A L K 7－F c 融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号 38、305、または 309 のアミノ酸 21～28（例えば、アミノ酸残基 21、22、23、24、25、26、27、および 28）のいずれか 1 つで始まり、かつ

ii) 配列番号 38、305、または 309 のアミノ酸 92～113（例えば、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、および 113）のいずれか 1 つで終わる

ポリペプチド；

b) 配列番号 38、305、または 309 のアミノ酸 28～92；

c) 配列番号 38、305、または 309 のアミノ酸 21～113；ならびに

d) 配列番号 38、39、301、302、305、306、309、310、313、112、114、405、および 406 のいずれか 1 つのアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む A L K 7 ドメインを含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 119)

前記 A c t R I I A－F c 融合タンパク質、第 1 の A c t R I I A－F c 融合タンパク質、または第 2 の A c t R I I A－F c 融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号 9 のアミノ酸 21～30（例えば、アミノ酸残基 21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30）のいずれか 1 つで始まり、かつ

ii) 配列番号 9 のアミノ酸 110～135（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）のいずれか 1 つで終わる

ポリペプチド；

b) 配列番号 9 のアミノ酸 30～110；

c) 配列番号 9 のアミノ酸 21～135；ならびに

d) 配列番号 9、10、11、118、120、409、および 410 のいずれか 1 つのアミノ酸配列から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む A c t R I I A ドメインを含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 120)

前記 A c t R I I－F c 融合タンパク質、第 1 の A c t R I I B－F c 融合タンパク質、または第 2 の A c t R I I B－F c 融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号 1 のアミノ酸 20～29（例えば、アミノ酸残基 20、21、22、23、24、25、26、27、28、または 29）のいずれか 1 つで始まり、かつ

ii) 配列番号 1 のアミノ酸 109～134（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）のいずれか 1 つで終わる

ポリペプチド；

b) 配列番号 1 の 29～109；

c) 配列番号 1 の 20～134；

d) 配列番号 1 の 25～131；ならびに

e) 配列番号 1、2、3、4、5、6、100、102、401、および 402 のいずれか 1 つのアミノ酸配列

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む A c t R I I B ドメインを含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 121)

前記 B M P R I I - F c 融合タンパク質、第 1 の B M P R I I - F c 融合タンパク質、または第 2 の B M P R I I - F c 融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号 46 または 71 のアミノ酸 27～34 (例えば、アミノ酸残基 27、28、29、30、31、32、33、および 34) のいずれか 1 つで始まり、かつ

i i) 配列番号 46 または 71 のアミノ酸 123～150 (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) のいずれか 1 つで終わる

ポリペプチド；

b) 配列番号 46 または 71 のアミノ酸 34～123；

c) 配列番号 46 または 71 のアミノ酸 27～150；ならびに

d) 配列番号 46、47、71、72、121、123、411、および 412 のいずれか 1 つのアミノ酸配列

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む B M P R I I ドメインを含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 122)

前記 T G F B R I I - F c 融合タンパク質、第 1 の T G F B R I I - F c 融合タンパク質、または第 2 の T G F B R I I - F c 融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号 67 のアミノ酸 23～44 (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) のいずれか 1 つで始まり、かつ

i i) 配列番号 67 のアミノ酸 168～191 (例えば、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) のいずれか 1 つで終わる

ポリペプチド；

b) 配列番号 67 のアミノ酸 44～168；

c) 配列番号 67 のアミノ酸 23～191；

d)

i) 配列番号 42 のアミノ酸 23～51 (例えば、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、および 51) のいずれか 1 つで始まり、かつ

i i) 配列番号 42 のアミノ酸 143～166 (例えば、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、

および 1 6 6) のいずれか 1 つで終わる

ポリペプチド；

e) 配列番号 4 2 のアミノ酸 5 1 ~ 1 4 3 ；

f) 配列番号 4 2 のアミノ酸 2 3 ~ 1 6 6 ；ならびに

g) 配列番号 4 2、4 3、6 7、6 8、1 2 7、1 2 9、1 3 0、1 3 2、4 1 5、4 1 6、4 1 7、および 4 1 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む T G F B R I I ドメインを含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 2 3)

前記 M I S R I I - F c 融合タンパク質、第 1 の M I S R I I - F c 融合タンパク質、または第 2 の M I S R I I - F c 融合タンパク質が、

a)

i) 配列番号 5 0、7 5、または 7 9 のアミノ酸 1 7 ~ 2 4 (例えば、アミノ酸残基 1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、および 2 4) のいずれか 1 つで始まり、かつ

i i) 配列番号 5 0、7 5、または 7 9 のアミノ酸 1 1 6 ~ 1 4 9 (例えば、アミノ酸残基 1 1 6、1 1 7、1 1 8、1 1 9、1 2 0、1 2 1、1 2 2、1 2 3、1 2 4、1 2 5、1 2 6、1 2 7、1 2 8、1 2 9、1 3 0、1 3 1、1 3 2、1 3 3、1 3 4、1 3 5、1 3 6、1 3 7、1 3 8、1 3 9、1 4 0、1 4 1、1 4 2、1 4 3、1 4 4、1 4 5、1 4 6、1 4 7、1 4 8、および 1 4 9) のいずれか 1 つで終わる

ポリペプチド；

b) 配列番号 5 0、7 5、または 7 9 のアミノ酸 2 4 ~ 1 1 6 ；

c) 配列番号 5 0、7 5、または 7 9 のアミノ酸 1 7 ~ 1 4 9 ；ならびに

d) 配列番号 5 0、5 1、7 5、7 6、7 9、および 8 0 のいずれか 1 つのアミノ酸配列

から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む M I S R I I ドメインを含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 2 4)

前記 I 型 - F c 融合タンパク質、第 1 の I 型融合タンパク質、または第 2 の I 型融合タンパク質が、前記 I 型ドメインと前記 F c ドメインの間に位置するリンカードメインをさらに含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 2 5)

前記 I I 型 - F c 融合タンパク質、第 1 の I I 型融合タンパク質、または第 2 の I I 型融合タンパク質が、前記 I I 型ドメインと前記 F c ドメインの間に位置するリンカードメインをさらに含む、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 2 6)

前記リンカードメインが、T G G G (配列番号 6 2)、T G G G G (配列番号 6 0)、S G G G G (配列番号 6 1)、G G G G S、G G G (配列番号 5 8)、G G G G (配列番号 5 9)、および S G G G (配列番号 1 8) から選択される、項目 1 2 4 または 1 2 5 に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 2 7)

前記ヘテロ多量体、I 型 - F c 融合タンパク質、第 1 の I 型融合タンパク質、第 2 の I 型融合タンパク質、I I 型 - F c 融合タンパク質、第 1 の I I 型融合タンパク質、第 2 の I I 型融合タンパク質が、グリコシル化アミノ酸、P E G 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、および脂質部分とコンジュゲートし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アミノ酸残基を含む、前記項

目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 2 8)

前記ヘテロ多量体、I 型－Fc 融合タンパク質、第 1 の I 型融合タンパク質、第 2 の I 型融合タンパク質、II 型－Fc 融合タンパク質、第 1 の II 型融合タンパク質、第 2 の II 型融合タンパク質が、グリコシル化されている、項目 1 2 7 に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 2 9)

前記ヘテロ多量体、I 型－Fc 融合タンパク質、第 1 の I 型融合タンパク質、第 2 の I 型融合タンパク質、II 型－Fc 融合タンパク質、第 1 の II 型融合タンパク質、第 2 の II 型融合タンパク質が、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株から入手可能なグリコシル化パターンを有する、項目 1 2 8 に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 3 0)

前記ヘテロ多量体または融合タンパク質が、BMP 2、BMP 2 / 7、BMP 3、BMP 4、BMP 4 / 7、BMP 5、BMP 6、BMP 7、BMP 8 a、BMP 8 b、BMP 9、BMP 10、GDF 3、GDF 5、GDF 6 / BMP 13、GDF 7、GDF 8、GDF 9 b / BMP 15、GDF 11 / BMP 11、GDF 15 / MIC 1、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、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、ノーダル、グリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF)、ニューロツリン、アルテミン、パーセフィン、MIS、およびレフティーからなる群から選択される 1 つまたは複数のリガンドに結合する、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 3 1)

BMP 2、BMP 2 / 7、BMP 3、BMP 4、BMP 4 / 7、BMP 5、BMP 6、BMP 7、BMP 8 a、BMP 8 b、BMP 9、BMP 10、GDF 3、GDF 5、GDF 6 / BMP 13、GDF 7、GDF 8、GDF 9 b / BMP 15、GDF 11 / BMP 11、GDF 15 / MIC 1、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、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、ノーダル、グリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF)、ニューロツリン、アルテミン、パーセフィン、MIS、およびレフティーからなる群から選択される 1 つまたは複数のリガンドによるシグナル伝達を阻害する、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 3 2)

前記リガンドシグナル伝達が、細胞に基づくアッセイにおいて測定される、項目 1 3 1 に記載のヘテロ多量体。

(項目 1 3 3)

ヘテロ二量体である、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 3 4)

1 つまたは複数のアミノ酸修飾が、pI を少なくとも 0.1 (例えば、少なくとも 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.7、0.8、0.9、1.0、1.3、1.5、1.7、2.0、2.3、2.5、2.7、3.0、3.3、3.5、3.7、または少なくとも 4.0) 変化させる、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 3 5)

前記 I 型－Fc 融合タンパク質と II 型－Fc 融合タンパク質の pI の差異が少なくとも 0.7 である (例えば、pI の差異が少なくとも 0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、または少なくとも 4.0 である)、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目 1 3 6)

前記第 1 の I 型－Fc 融合タンパク質と第 2 の I 型－Fc 融合タンパク質の pI の差異が少なくとも 0.7 である (例えば、pI の差異が少なくとも 0.7、0.8、0.9、

1. 0、1. 1、1. 2、1. 3、1. 4、1. 5、1. 6、1. 7、1. 8、1. 9、
2. 0、2. 1、2. 2、2. 3、2. 4、2. 5、2. 6、2. 7、2. 8、2. 9、
3. 0、3. 1、3. 2、3. 3、3. 4、3. 5、3. 6、3. 7、3. 8、3. 9、
または少なくとも4. 0である）、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目137)

前記第1のII型-Fc融合タンパク質と第2のII型-Fc融合タンパク質のpIの
差異が少なくとも0. 7である（例えば、pIの差異が少なくとも0. 7、0. 8、0.
9、1. 0、1. 1、1. 2、1. 3、1. 4、1. 5、1. 6、1. 7、1. 8、1.
9、2. 0、2. 1、2. 2、2. 3、2. 4、2. 5、2. 6、2. 7、2. 8、2.
9、3. 0、3. 1、3. 2、3. 3、3. 4、3. 5、3. 6、3. 7、3. 8、3.
9、または少なくとも4. 0である）、前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体。

(項目138)

前記項目のいずれかに記載のヘテロ多量体と薬学的に許容される担体とを含む医薬調製
物。

(項目139)

実質的にパイロジェンフリーである、項目138に記載の医薬調製物。

(項目140)

前記項目のいずれかに記載のI型-Fc融合タンパク質、第1のI型-Fc融合タンパ
ク質、および／または第2のI型-Fc融合タンパク質のコード配列を含む組換え核酸。

(項目141)

前記項目のいずれかに記載のII型-Fc融合タンパク質、第1のII型-Fc融合タ
ンパク質、および／または第2のII型-Fc融合タンパク質のコード配列を含む組換え
核酸。

(項目142)

項目140に記載のI型-Fc融合タンパク質のコード配列に作動可能に連結したプロ
モーター配列を含む組換えポリヌクレオチド。

(項目143)

項目141に記載のII型-Fc融合タンパク質のコード配列に作動可能に連結したプ
ロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチド。

(項目144)

項目140に記載のI型-Fc融合タンパク質のコード配列および項目140に記載の
II型-Fc融合タンパク質のコード配列に作動可能に連結したプロモーター配列を含む
組換えポリヌクレオチド。

(項目145)

項目140から144までのいずれか一項に記載の組換えポリヌクレオチドを含むベク
ター。

(項目146)

項目140から144までのいずれか一項に記載の組換えポリヌクレオチドまたは項目
145に記載のベクターを含む細胞。

(項目147)

CHO細胞である、項目146に記載の細胞。

(項目148)

I型-Fc融合タンパク質およびII型-Fc融合タンパク質を含むヘテロ多量体を作
製する方法であって、細胞をI型-Fc融合タンパク質およびII型-Fc融合タンパク
質の発現に適した条件下で培養するステップを含み、前記細胞が、項目142に記載の組
換えポリヌクレオチドおよび項目143に記載の組換えポリヌクレオチドを含む、方法。

(項目149)

I型-Fc融合タンパク質およびII型-Fc融合タンパク質を含むヘテロ多量体を作
製する方法であって、細胞をI型-Fc融合タンパク質およびII型-Fc融合タンパク
質の発現に適した条件下で培養するステップを含み、前記細胞が、項目144に記載の組

換えポリヌクレオチドを含む、方法。

(項目 1 5 0)

第 1 の I 型－F c 融合タンパク質および第 2 の I 型－F c 融合タンパク質を含むヘテロ多量体を作製する方法であって、細胞を第 1 の I 型－F c 融合タンパク質および第 2 の I 型－F c 融合タンパク質の発現に適した条件下で培養するステップを含み、前記細胞が、項目 1 4 2 に記載の第 1 の組換えポリヌクレオチドおよび項目 1 4 2 に記載の第 2 の組換えポリヌクレオチドを含み、項目 1 4 2 に記載の第 1 の組換えポリヌクレオチドと項目 1 4 2 に記載の第 2 の組換えポリヌクレオチドが異なる I 型受容体ポリペプチドをコードする、方法。

(項目 1 5 1)

第 1 の I I 型－F c 融合タンパク質および第 2 の I I 型－F c 融合タンパク質を含むヘテロ多量体を作製する方法であって、細胞を第 1 の I I 型－F c 融合タンパク質および第 2 の I I 型－F c 融合タンパク質の発現に適した条件下で培養するステップを含み、前記細胞が、項目 1 4 3 に記載の第 1 の組換えポリヌクレオチドおよび項目 1 4 3 に記載の第 2 の組換えポリヌクレオチドを含み、項目 1 4 3 に記載の第 1 の組換えポリヌクレオチドと項目 1 4 3 に記載の第 2 の組換えポリヌクレオチドが異なる I I 型受容体ポリペプチドをコードする、方法。

(項目 1 5 2)

I 型－F c 融合タンパク質および I I 型－F c 融合タンパク質を含むヘテロ多量体を作製する方法であって、

a) 第 1 の細胞を I 型－F c 融合タンパク質の発現に適した条件下で培養するステップであって、前記第 1 の細胞が、項目 1 4 2 に記載の組換えポリヌクレオチドを含む、ステップと、

b) そのように発現した I 型－F c 融合タンパク質を回収するステップと、

c) 第 2 の細胞を I I 型－F c 融合タンパク質の発現に適した条件下で培養するステップであって、前記第 2 の細胞が、項目 1 4 3 に記載の組換えポリヌクレオチドを含む、ステップと、

d) そのように発現した I I 型－F c 融合タンパク質を回収するステップと、

e) 回収された I 型－F c 融合タンパク質および回収された I I 型－F c 融合タンパク質を I 型：I I 型ヘテロ多量体形成に適した条件下で組み合わせるステップとを含む方法。

(項目 1 5 3)

前記ヘテロ多量体を回収するステップをさらに含む、項目 1 5 0 から 1 5 2 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 4)

前記 I 型－F c 融合タンパク質を、T P A リーダー配列を使用して発現させる、項目 1 5 0 から 1 5 3 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 5)

前記 I I 型－F c 融合タンパク質を、T P A リーダー配列を使用して発現させる、項目 1 5 0 から 1 5 4 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 6)

前記 T P A リーダーが、配列番号 9 8 のコード配列を含む、項目 1 5 4 または 1 5 5 に記載の方法。

(項目 1 5 7)

前記細胞が C H O 細胞である、項目 1 5 5 から 1 5 6 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 8)

前記ヘテロ多量体がヘテロ二量体である、項目 1 5 0 から 1 5 6 までのいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 9)

本明細書に記載の障害または状態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 1 3 6 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む方法。

(項目 1 6 0)

前記障害または状態が、貧血である、項目 1 5 9 に記載の方法。

(項目 1 6 1)

前記障害または状態が、サラセミアである、項目 1 5 9 に記載の方法。

(項目 1 6 2)

前記障害または状態が、骨髄異形成症候群である、項目 1 5 9 に記載の方法。

(項目 1 6 3)

前記障害または状態が、骨髄線維症である、項目 1 5 9 に記載の方法。

(項目 1 6 4)

前記障害または状態が、異常ヘモグロビン症である、項目 1 5 9 に記載の方法。

(項目 1 6 5)

前記障害または状態が、鎌状赤血球症である、項目 1 5 9 に記載の方法。

(項目 1 6 6)

それを必要とする患者において輸血負荷を低減するための方法であって、前記患者に、有効量の項目 1 から 1 3 6 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む方法。

(項目 1 6 7)

エリスロポエチンレベルが、年齢および性別が同様である 1 または複数の健康な患者のエリスロポエチンレベルと比べて内因的に高い患者を処置するための方法であって、前記患者に、有効量の項目 1 から 1 3 6 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む方法。

(項目 1 6 8)

貧血を有し、E P O（またはその誘導体または E P O 受容体アゴニスト）を用いた処置に対して不応答性または不耐容性である患者を処置するための方法であって、前記患者に、有効量の項目 1 から 1 3 6 までのいずれか一項に記載のヘテロ多量体を投与するステップを含む方法。