

【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 4 月 23 日 (2020.4.23)

【公表番号】特表 2019-513015 (P2019-513015A)

【公表日】令和 1 年 5 月 23 日 (2019.5.23)

【年通号数】公開・登録公報 2019-019

【出願番号】特願 2018-547941 (P2018-547941)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 0 7 K 16/28

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 15/63 Z

A 6 1 K 38/16

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N

【手続補正書】

【提出日】令和2年3月10日(2020.3.10)

【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】

C D Rセット：V H - C D R 1、V H - C D R 2、V H - C D R 3、V L - C D R 1、
V L - C D R 2、及びV L - C D R 3を含み、
前記C D Rは、

(a) (i) 配列番号165のV H配列、及び

(i i) 配列番号172のV L配列、及び

前記タンパク質は、アクチビン受容体I I B型(A c t R I I B)と結合し；

(b) (i) 配列番号2、16、22、28、34、または40のV H配列、及び

(i i) 配列番号9のV L配列、及び

前記タンパク質は、A c t R I I Bと結合し；

(c) (i) 配列番号63または77のV H配列、及び

(i i) 配列番号70のアミノ酸配列を有するV L、及び

前記タンパク質は、A c t R I I Bと結合し；

(d) (i) 配列番号45または57のV H配列、及び

(i i) 配列番号50のV L配列、及び

前記タンパク質は、A c t R I I Bと結合し；

(e) (i) 配列番号144のV H配列、及び

(i i) 配列番号151のV L配列、及び

前記タンパク質は、A c t R I I Bと結合し；

(f) (i) 配列番号84、98、105、112、または119のV H配列、及び

(i i) 配列番号91のV L配列、及び

前記タンパク質は、A c t R I I B及びアクチビン受容体I I A型(A c t R I I A)
と結合し；及び

(g) (i) 配列番号125のV H配列、及び

(i i) 配列番号132のV L配列、及び

前記タンパク質は、A c t R I I Aに結合する、

からなる群から選択される重鎖可変領域(V H)及び軽鎖可変領域(V L)対に存在する、
アクチビン受容体I I型(A c t R I I)結合タンパク質。

【請求項2】

C D Rセット：V H - C D R 1、V H - C D R 2、V H - C D R 3、V L - C D R 1、
V L - C D R 2、及びV L - C D R 3を含み、
前記C D Rセットは、

- (a) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 166 のアミノ酸配列を有し；
(ii) VH - CDR 2 が、配列番号 167 のアミノ酸配列を有し；
(iii) VH - CDR 3 が、配列番号 168 のアミノ酸配列を有し；
(iv) VL - CDR 1 が、配列番号 173 のアミノ酸配列を有し；
(v) VL - CDR 2 が、配列番号 174 のアミノ酸配列を有し；及び
(vi) VL - CDR 3 が、配列番号 175 のアミノ酸配列を有し；
かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；
- (b) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 3、17、23、29、35、または 41 のアミノ酸配列を有し；
(ii) VH - CDR 2 が、配列番号 4、18、24、30、または 36 のアミノ酸配列を有し；
(iii) VH - CDR 3 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有し；
(iv) VL - CDR 1 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を有し；
(v) VL - CDR 2 が、配列番号 11 のアミノ酸配列を有し；及び
(vi) VL - CDR 3 が、配列番号 12 のアミノ酸配列を有し；
かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；
- (c) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 64 または 78 のアミノ酸配列を有し；
(ii) VH - CDR 2 が、配列番号 65 または 79 のアミノ酸配列を有し；
(iii) VH - CDR 3 が、配列番号 66 または 80 のアミノ酸配列を有し；
(iv) VL - CDR 1 が、配列番号 71 のアミノ酸配列を有し；
(v) VL - CDR 2 が、配列番号 72 のアミノ酸配列を有し；及び
(vi) VL - CDR 3 が、配列番号 73 のアミノ酸配列を有し；
かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；
- (d) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 3 または 58 のアミノ酸配列を有し；
(ii) VH - CDR 2 が、配列番号 4 または 59 のアミノ酸配列を有し；
(iii) VH - CDR 3 が、配列番号 46 のアミノ酸配列を有し；
(iv) VL - CDR 1 が、配列番号 51 のアミノ酸配列を有し；
(v) VL - CDR 2 が、配列番号 52 のアミノ酸配列を有し；及び
(vi) VL - CDR 3 が、配列番号 53 のアミノ酸配列を有し；
かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；
- (e) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 145 のアミノ酸配列を有し；
(ii) VH - CDR 2 が、配列番号 146 のアミノ酸配列を有し；
(iii) VH - CDR 3 が、配列番号 147 のアミノ酸配列を有し；
(iv) VL - CDR 1 が、配列番号 152 のアミノ酸配列を有し；
(v) VL - CDR 2 が、配列番号 153 のアミノ酸配列を有し；及び
(vi) VL - CDR 3 が、配列番号 154 のアミノ酸配列を有し；
かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；
- (f) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 85、99、106、または 113 のアミノ酸配列を有し；
(ii) VH - CDR 2 が、配列番号 86、100、107、114、または 120 のアミノ酸配列を有し；
(iii) VH - CDR 3 が、配列番号 87、101、108、115、または 121 のアミノ酸配列を有し；
(iv) VL - CDR 1 が、配列番号 92 のアミノ酸配列を有し；
(v) VL - CDR 2 が、配列番号 93 のアミノ酸配列を有し；及び
(vi) VL - CDR 3 が、配列番号 94 のアミノ酸配列を有し；
かつ前記タンパク質は、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；または
- (g) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 126 のアミノ酸配列を有し；
(ii) VH - CDR 2 が、配列番号 127 のアミノ酸配列を有し；
(iii) VH - CDR 3 が、配列番号 128 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 1 3 5 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質は、A c t R I I A に結合する、
 C D R の参照セットから合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、10 未満、
 または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する、A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項 3】

前記 C D R セットが、

- (a) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 1 7 4 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 1 7 5 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；
- (b) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 3 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 4 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 11 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 12 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；
- (c) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 17 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 18 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 11 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 12 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；
- (d) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 23 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 24 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 11 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 12 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；
- (e) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 29 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 30 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 11 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 12 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；
- (f) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 35 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 36 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 11 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 12 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

- (g) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を有し；
- (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 8 のアミノ酸配列を有し；
- (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有し；
- (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 1 0 のアミノ酸配列を有し；
- (v) V L - C D R 2 が、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を有し；及び
- (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

- (h) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 6 4 のアミノ酸配列を有し；
- (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有し；
- (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 6 6 のアミノ酸配列を有し；
- (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を有し；
- (v) V L - C D R 2 が、配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有し；及び
- (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 7 3 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

- (i) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有し；
- (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有し；
- (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 8 0 のアミノ酸配列を有し；
- (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を有し；
- (v) V L - C D R 2 が、配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有し；及び
- (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 7 3 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

- (j) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 3 のアミノ酸配列を有し；
- (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 4 のアミノ酸配列を有し；
- (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を有し；
- (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し；
- (v) V L - C D R 2 が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し；及び
- (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

- (k) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 5 8 のアミノ酸配列を有し；
- (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し；
- (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を有し；
- (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し；
- (v) V L - C D R 2 が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し；及び
- (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

- (l) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を有し；
- (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を有し；
- (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を有し；
- (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を有し；
- (v) V L - C D R 2 が、配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を有し；及び
- (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

- (m) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 8 5 のアミノ酸配列を有し；
- (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 8 6 のアミノ酸配列を有し；
- (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 8 7 のアミノ酸配列を有し；
- (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有し；
- (v) V L - C D R 2 が、配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有し；及び
- (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；

- (n) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 99 のアミノ酸配列を有し；
 (ii) V H - C D R 2 が、配列番号 100 のアミノ酸配列を有し；
 (iii) V H - C D R 3 が、配列番号 101 のアミノ酸配列を有し；
 (iv) V L - C D R 1 が、配列番号 92 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 93 のアミノ酸配列を有し；及び
 (vi) V L - C D R 3 が、配列番号 94 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；
- (o) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 106 のアミノ酸配列を有し；
 (ii) V H - C D R 2 が、配列番号 107 のアミノ酸配列を有し；
 (iii) V H - C D R 3 が、配列番号 108 のアミノ酸配列を有し；
 (iv) V L - C D R 1 が、配列番号 92 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 93 のアミノ酸配列を有し；及び
 (vi) V L - C D R 3 が、配列番号 94 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；
- (p) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 113 のアミノ酸配列を有し；
 (ii) V H - C D R 2 が、配列番号 114 のアミノ酸配列を有し；
 (iii) V H - C D R 3 が、配列番号 115 のアミノ酸配列を有し；
 (iv) V L - C D R 1 が、配列番号 92 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 93 のアミノ酸配列を有し；及び
 (vi) V L - C D R 3 が、配列番号 94 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；
- (q) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 113 のアミノ酸配列を有し；
 (ii) V H - C D R 2 が、配列番号 120 のアミノ酸配列を有し；
 (iii) V H - C D R 3 が、配列番号 121 のアミノ酸配列を有し；
 (iv) V L - C D R 1 が、配列番号 92 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 93 のアミノ酸配列を有し；及び
 (vi) V L - C D R 3 が、配列番号 94 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；または
- (r) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 126 のアミノ酸配列を有し；
 (ii) V H - C D R 2 が、配列番号 127 のアミノ酸配列を有し；
 (iii) V H - C D R 3 が、配列番号 128 のアミノ酸配列を有し；
 (iv) V L - C D R 1 が、配列番号 133 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 134 のアミノ酸配列を有し；及び
 (vi) V L - C D R 3 が、配列番号 135 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I A に結合する、
 C D R の参照セットから合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、10 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び / または挿入を有する、請求項 2 に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項 4】

- (a) (i) 配列番号 165 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % の配列同一性を有する V H、及び
 (ii) 配列番号 172 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；
- (b) (i) 配列番号 2、16、22、28、34、または 40 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % の配列同一性を有する V H、及び
 (ii) 配列番号 9 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；
- (c) (i) 配列番号 45 または 57 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98

%、99%、または100%の配列同一性を有するVH、及び

(ii) 配列番号50に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVL、かつ前記タンパク質は、A c t R I I Bと結合し；

(d) (i) 配列番号63または77に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVH、及び

(ii) 配列番号70に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVL、かつ前記タンパク質は、A c t R I I Bと結合し；

(e) (i) 配列番号144に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVH、及び

(ii) 配列番号151に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVL、かつ前記タンパク質は、A c t R I I Bと結合し；

(f) (i) 配列番号84、98、105、112、または119に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVH、及び

(ii) 配列番号91に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVL、及び

前記タンパク質は、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；及び

(g) (i) 配列番号125に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVH、及び

(ii) 配列番号132に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVL、かつ前記タンパク質が、A c t R I I Aに結合する、

からなる群から選択されるVH及びVL対を含む、A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項5】

前記VH及びVL対が、

(a) 配列番号165に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVH、及び配列番号172に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVL、かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

(b) 配列番号2に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVH、及び配列番号9に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVL、かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

(c) 配列番号16に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVH、及び配列番号9に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVL、かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

(d) 配列番号22に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVH、及び配列番号9に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVL、かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

(e) 配列番号28に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVH、及び配列番号9に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVL、かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

(f) 配列番号34に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有するVH、及び配列番号9に対して少なくとも90%、95

(r) 配列番号 1 2 5 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V H、及び配列番号 1 3 2 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質が、A c t R I I A に結合する、

【請求項 6】

(j) 前記 V H 配列は、配列番号 63 の参照 V H 配列から合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び / または挿入を有し；及び前記 V L 配列は、配列番号 70 の参照 V L 配列から合計で 1、2、3、4、5、

6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、A c t R I I Bと結合し；

(k) 前記V H配列は、配列番号77の参照V H配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；及び前記V L配列は、配列番号70の参照V L配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、A c t R I I Bと結合し；

(l) 前記V H配列は、配列番号144の参照V H配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；及び前記V L配列は、配列番号151の参照V L配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、A c t R I I Bと結合し；

(m) 前記V H配列は、配列番号84の参照V H配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；及び前記V L配列は、配列番号91の参照V L配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；

(n) 前記V H配列は、配列番号98の参照V H配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；及び前記V L配列は、配列番号91の参照V L配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；前記タンパク質は、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；

(o) 前記V H配列は、配列番号105の参照V H配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；及び前記V L配列は、配列番号91の参照V L配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；前記タンパク質は、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；

(p) 前記V H配列は、配列番号112の参照V H配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；及び前記V L配列は、配列番号91の参照V L配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；

(q) 前記V H配列は、配列番号119の参照V H配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；及び前記V L配列は、配列番号91の参照V L配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；または

(r) 前記V H配列は、配列番号125の参照V H配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；及び前記V L配列は、配列番号132の参照V L配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、A c t R I I Aに結合する、

V H及びV Lを含む、A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項7】

- (a) A c t R I I Bのアミノ酸残基N A N W E L E R T (配列番号157)；
(b) A c t R I I Bのアミノ酸残基C C E G N F C N E R (配列番号159)；
(c) A c t R I I Aのアミノ酸残基C C E G N M C N E K (配列番号161)；及び
(d) A c t R I I Aのアミノ酸残基E C L F F N A N W E K D (配列番号162)
からなる群から選択されるポリペプチドに結合する、A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の A c t R I I 結合タンパク質と同じエピトープに結合する、A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項 9】

A c t R I I との結合に対して、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の A c t R I I 結合タンパク質と競合する、A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項 10】

前記 A c t R I I 結合タンパク質が、A c t R I I 活性を拮抗する、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項 11】

前記結合タンパク質が、

(a) A c t R I I B 及び / または A c t R I I A に結合するために、アクチビン A、アクチビン B、B M P 7、B M P 9、B M P 10、G D F 8 (ミオスタチン)、G D F 11、または N o d a l と競合すること ;

(b) A c t R I I B または A c t R I I A リガンド (例えば、アクチビン A) の存在下で、A c t R I I B 及び / または A c t R I I A を発現する細胞における 1 つ以上の S m a d のリン酸化を減少させること ;

(c) A c t R I I B 及び / または A c t R I I A リガンドの存在下で、A c t R I I B 及び / または A c t R I I A 及び A L K 4 及び / または A L K 7 を発現する細胞における A L K 4 及び / または A L K 7 のリン酸化を減少させること ; 及び

(d) 1 n M 及び 1 p M の K_D で (例えば、B I A C O R E (登録商標) 解析によって決定される)、A c t R I I B 及び / または A c t R I I A に結合すること

からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項 12】

前記 A c t R I I 結合タンパク質が、A c t R I I に特異的に結合する抗体である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項 13】

前記抗体が、モノクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、または A c t R I I 結合抗体断片である、請求項 12 に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項 14】

前記 A c t R I I 結合抗体断片が、F a b 断片、F a b ' 断片、F (a b ')₂ 断片、F v 断片、ダイアボディ、または一本鎖抗体分子からなる群から選択される、請求項 13 に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項 15】

前記抗体が、

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

からなる群から選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインをさらに含む、請求項 12 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項 16】

前記抗体が、

- (a) ヒト I g カッパ定常ドメイン ; 及び
- (b) ヒト I g ラムダ定常ドメイン

からなる群から選択される軽鎖免疫グロブリン定常ドメインをさらに含む、請求項 1 2 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項 1 7】

前記抗体が、ヒト I g G 1 重鎖定常ドメイン及びヒトラムダ軽鎖定常ドメインをさらに含む、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の A c t R I I 結合タンパク質をコードする、核酸分子または核酸分子セット。

【請求項 1 9】

請求項 1 8 に記載の核酸分子を含む、ベクター。

【請求項 2 0】

請求項 1 8 に記載の核酸分子、または請求項 1 9 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 2 1】

前記 A c t R I I 結合タンパク質を生成するのに適切な条件下で、請求項 2 0 に記載の宿主細胞を培養することを含む、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の A c t R I I 結合タンパク質の作製方法。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 の方法を用いて生成された、A c t R I I 結合タンパク質。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の A c t R I I 結合タンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項 2 4】

薬学的に許容可能な担体をさらに含む、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

A c t R I I 発現または上昇した A c t R I I シグナル伝達と関連する疾患または状態を治療及び / または改善するための、請求項 2 3 または 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記疾患または状態が、退行性筋疾患、筋ジストロフィー、筋萎縮、筋肉消耗、線維症状態（肝、肺、血管、または眼の線維症状態）、心筋線維症、特発性肺線維症、代謝性疾患、I I 型糖尿病、肥満、炎症性疾患、自己免疫疾患、眼疾患、加齢黄斑変性症、心血管疾患、鬱血性心不全、高血圧、肺疾患、筋肉骨格疾患、骨格系疾患、骨粗鬆症、神経筋疾患、変性疾患、創傷治癒、及びがんからなる群から選択されるメンバーである、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

標識基またはエフェクター基をさらに含む、請求項 2 3 または 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記エフェクター基が、放射性同位体、放射性核種、毒素、治療剤、及び化学療法剤からなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

対象における A c t R I I 活性を低下させるための、請求項 2 3 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 8 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 8 9】

特に指示されない限り、本開示の実施には、細胞生物学、細胞培養、分子生物学、トランスジェニック生物学、微生物学、組換え D N A、及び免疫学の従来技術が用いられ、そ

れらは当該技術分野の範囲内にある。

本発明は以下の実施形態にも関する。

[1] CDRセット：VH - CDR 1、VH - CDR 2、VH - CDR 3、VL - CDR 1、VL - CDR 2、及びVL - CDR 3を含み、

前記CDRは、

(a) (i) 配列番号 1 6 5 のVH配列、及び

(i i) 配列番号 1 7 2 のVL配列、及び

前記タンパク質は、アクチビン受容体 I I B 型 (A c t R I I B) と結合し；

(b) (i) 配列番号 2、1 6、2 2、2 8、3 4、または 4 0 のVH配列、及び

(i i) 配列番号 9 のVL配列、及び

前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；

(c) (i) 配列番号 6 3 または 7 7 のVH配列、及び

(i i) 配列番号 7 0 のアミノ酸配列を有するVL、及び

前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；

(d) (i) 配列番号 4 5 または 5 7 のVH配列、及び

(i i) 配列番号 5 0 のVL配列、及び

前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；

(e) (i) 配列番号 1 4 4 のVH配列、及び

(i i) 配列番号 1 5 1 のVL配列、及び

前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；

(f) (i) 配列番号 8 4、9 8、1 0 5、1 1 2、または 1 1 9 のVH配列、及び

(i i) 配列番号 9 1 のVL配列、及び

前記タンパク質は、A c t R I I B 及びアクチビン受容体 I I A 型 (A c t R I I A) と結合し；及び

(g) (i) 配列番号 1 2 5 のVH配列、及び

(i i) 配列番号 1 3 2 のVL配列、及び

前記タンパク質は、A c t R I I A に結合する、

からなる群から選択される重鎖可変領域 (V H) 及び軽鎖可変領域 (V L) 対に存在する、単離されたアクチビン受容体 I I 型 (A c t R I I) 結合タンパク質。

[2] CDRセット：VH - CDR 1、VH - CDR 2、VH - CDR 3、VL - CDR 1、VL - CDR 2、及びVL - CDR 3を含み、

前記CDRセットは、

(a) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を有し；

(i i) VH - CDR 2 が、配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) VH - CDR 3 が、配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を有し；

(i v) VL - CDR 1 が、配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を有し；

(v) VL - CDR 2 が、配列番号 1 7 4 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) VL - CDR 3 が、配列番号 1 7 5 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；

(b) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 3、1 7、2 3、2 9、3 5、または 4 1 のアミノ酸配列を有し；

(i i) VH - CDR 2 が、配列番号 4、1 8、2 4、3 0、または 3 6 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) VH - CDR 3 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有し；

(i v) VL - CDR 1 が、配列番号 1 0 のアミノ酸配列を有し；

(v) VL - CDR 2 が、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) VL - CDR 3 が、配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；

(c) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 6 4 または 7 8 のアミノ酸配列を有し；

(i i) VH - CDR 2 が、配列番号 6 5 または 7 9 のアミノ酸配列を有し；

- (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 6 6 または 8 0 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 7 3 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；
 (d) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 3 または 5 8 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 4 または 5 9 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；
 (e) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；
 (f) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 8 5、9 9、1 0 6、または 1 1 3 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 8 6、1 0 0、1 0 7、1 1 4、または 1 2 0 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 8 7、1 0 1、1 0 8、1 1 5、または 1 2 1 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質は、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；または
 (g) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 1 3 5 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質は、A c t R I I A に結合する、
 C D R の参照セットから合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 0 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び / または挿入を有する、単離された A c t R I I 結合タンパク質。
 [3] (a) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 1 7 4 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 1 7 5 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；
 (b) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 3、1 7、2 3、2 9、3 5、または 4 1 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 4、1 8、2 4、3 0、または 3 6 のアミノ酸配列を有し；

- (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 11 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 12 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；
 (c) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 64 または 78 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 65 または 79 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 66 または 80 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 71 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 72 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 73 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；
 (d) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 3 または 58 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 4 または 59 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 46 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 51 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 52 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 53 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；
 (e) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 145 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 146 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 147 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 152 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 153 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 154 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；
 (f) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 85、99、106、または 113 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 86、100、107、114、または 120 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 87、101、108、115、または 121 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 92 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 93 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 94 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；または
 (g) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 126 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 127 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 128 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 133 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 134 のアミノ酸配列を有し；及び
 (v i) V L - C D R 3 が、配列番号 135 のアミノ酸配列を有し；
 かつ前記タンパク質が、A c t R I I A に結合する、
 C D R セットを含む、上記 [2] に記載の単離された A c t R I I 結合タンパク質。
 [4] 前記 C D R セットが、
 (a) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 166 のアミノ酸配列を有し；
 (i i) V H - C D R 2 が、配列番号 167 のアミノ酸配列を有し；
 (i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 168 のアミノ酸配列を有し；
 (i v) V L - C D R 1 が、配列番号 173 のアミノ酸配列を有し；
 (v) V L - C D R 2 が、配列番号 174 のアミノ酸配列を有し；及び

[illegible]

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

(i) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 7 8 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 7 9 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 8 0 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 7 3 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

(j) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 3 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 4 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

(k) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 5 8 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 5 9 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 5 1 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 5 3 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

(l) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

(m) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 8 5 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 8 6 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 8 7 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；

(n) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 9 9 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 0 1 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；

(o) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 0 6 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；

(p) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を有し；
(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を有し；
(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を有し；
(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有し；
(v) V L - C D R 2 が、配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有し；及び
(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し；
かつ前記タンパク質が、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；
(q) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を有し；
(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 2 0 のアミノ酸配列を有し；
(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を有し；
(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有し；
(v) V L - C D R 2 が、配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有し；及び
(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し；
かつ前記タンパク質が、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；または
(r) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を有し；
(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を有し；
(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を有し；
(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を有し；
(v) V L - C D R 2 が、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を有し；及び
(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 1 3 5 のアミノ酸配列を有し；
かつ前記タンパク質が、A c t R I I A に結合する、
C D R の参照セットから合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、10 未満
、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び / または挿入を有する、上記 [2] に記載の A c
t R I I 結合タンパク質。

[5] (a) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 6 6 のアミノ酸配列を有し；
(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列を有し；
(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を有し；
(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列を有し；
(v) V L - C D R 2 が、配列番号 1 7 4 のアミノ酸配列を有し；及び
(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 1 7 5 のアミノ酸配列を有し；
かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；
(b) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 3 のアミノ酸配列を有し；
(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 4 のアミノ酸配列を有し；
(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有し；
(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を有し；
(v) V L - C D R 2 が、配列番号 11 のアミノ酸配列を有し；及び
(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 12 のアミノ酸配列を有し；
かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；
(b) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 17 のアミノ酸配列を有し；
(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 18 のアミノ酸配列を有し；
(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有し；
(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を有し；
(v) V L - C D R 2 が、配列番号 11 のアミノ酸配列を有し；及び
(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 12 のアミノ酸配列を有し；
かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；
(c) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 23 のアミノ酸配列を有し；
(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 24 のアミノ酸配列を有し；
(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有し；
(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を有し；
(v) V L - C D R 2 が、配列番号 11 のアミノ酸配列を有し；及び

[illegible]

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

(k) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 1 5 2 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 1 5 3 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 1 5 4 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Bと結合し；

(l) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 8 5 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 8 6 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 8 7 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；

(m) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 9 9 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 0 1 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；

(n) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 0 6 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；

(o) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；

(p) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 2 0 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 9 2 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 9 3 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 9 4 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I B及びA c t R I I Aと結合し；または

(q) (i) V H - C D R 1 が、配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を有し；

(i i) V H - C D R 2 が、配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を有し；

(i i i) V H - C D R 3 が、配列番号 1 2 8 のアミノ酸配列を有し；

(i v) V L - C D R 1 が、配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を有し；

(v) V L - C D R 2 が、配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を有し；及び

(v i) V L - C D R 3 が、配列番号 1 3 5 のアミノ酸配列を有し；

かつ前記タンパク質が、A c t R I I Aに結合する、

C D R セットを含む、上記 [4] に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[6] (a) (i) 配列番号 1 6 5 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V H、及び

(i i) 配列番号 1 7 2 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；

(b) (i) 配列番号 2、1 6、2 2、2 8、3 4、または 4 0 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V H、及び

(i i) 配列番号 9 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；

(c) (i) 配列番号 4 5 または 5 7 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V H、及び

(i i) 配列番号 5 0 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；

(d) (i) 配列番号 6 3 または 7 7 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V H、及び

(i i) 配列番号 7 0 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；

(e) (i) 配列番号 1 4 4 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V H、及び

(i i) 配列番号 1 5 1 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；

(f) (i) 配列番号 8 4、9 8、1 0 5、1 1 2、または 1 1 9 のアミノ酸配列を有する V H、及び

(i i) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を有する V L、及び

前記タンパク質は、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；及び

(g) (i) 配列番号 1 2 5 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V H、及び

(i i) 配列番号 1 3 2 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質が、A c t R I I A に結合する、
からなる群から選択される V H 及び V L 対を含む、A c t R I I 結合タンパク質。

[7] 前記 V H 及び V L 対が、

(a) 配列番号 1 6 5 の V H 配列、及び配列番号 1 7 2 の V L 配列、前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；

(b) 配列番号 2、1 6、2 2、2 8、3 4、または 4 0 の V H 配列、及び配列番号 9 の V L 配列、前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；

(c) 配列番号 4 5 または 5 7 の V H 配列、及び配列番号 5 0 の V L 配列、前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；

(d) 配列番号 6 3 または 7 7 の V H 配列、及び配列番号 7 0 の V L 配列、前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；

(e) 配列番号 1 4 4 の V H 配列、及び配列番号 1 5 1 の V L 配列、前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；

(f) 配列番号 8 4、9 8、1 0 5、1 1 2、または 1 1 9 の V H 配列、及び配列番号 9 1 の V L 配列、前記タンパク質は、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；及び

(g) 配列番号 1 2 5 の V H 配列、及び配列番号 1 3 2 の V L 配列、前記タンパク質は、A c t R I I A に結合する、

からなる群から選択される、上記 [6] に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[8] 前記 V H 及び V L 対が、

(a) 配列番号 1 6 5 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V H、及び配列番号 1 7 2 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質が、A c

t R I I B と結合し ;

(b) 配列番号 2 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する V H、及び配列番号 9 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；

(c) 配列番号 16 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 %
の配列同一性を有する V H、及び配列番号 9 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %
、98 %、または 99 %の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質が、A c t R I
I B と結合し；

(d) 配列番号 22 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 %
の配列同一性を有する V H、及び配列番号 9 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %
、98 %、または 99 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質が、A c t R I
I B と結合し；

(e) 配列番号 28 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 %
の配列同一性を有する V H、及び配列番号 9 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %
、98 %、または 99 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質が、A c t R I
I B と結合し；

(f) 配列番号 3 4 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 %
の配列同一性を有する V H、及び配列番号 9 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %
、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質が、A c t R I
I B と結合し；

(g) 配列番号 40 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 %
の配列同一性を有する V H、及び配列番号 9 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %
、98 %、または 99 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質が、A c t R I
I B と結合し；

(h) 配列番号 4 5 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する V H、及び配列番号 50 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；

(i) 配列番号 57 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する V H、及び配列番号 50 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する V L、前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；

(j) 配列番号 6 3 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 %
の配列同一性を有する V H、及び配列番号 7 0 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7
%、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質が、A c t R
I I B と結合し；

(k) 配列番号 77 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する V H、及び配列番号 70 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する V L；かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；

(1) 配列番号 1 4 5 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V H、及び配列番号 1 5 1 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する V L；かつ前記タンパク質が、A c t R I I B と結合し；

(m) 配列番号 84 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する V H、及び配列番号 91 に対して少なくとも 90 %、95 %、97 %、98 %、または 99 % の配列同一性を有する V L、かつ前記タンパク質が、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；

(n) 配列番号 98 に対して少なくとも 90 %、 95 %、 97 %、 98 %、 または 99 %

の配列同一性を有するV H、及び配列番号91に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するV H、かつ前記タンパク質が、A c t R I I B 及びA c t R I I A と結合し；

(o) 配列番号105に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するV H、及び配列番号91に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するV L、かつ前記タンパク質が、A c t R I I B 及びA c t R I I A と結合し；

(p) 配列番号112に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するV H、及び配列番号91に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するV L、かつ前記タンパク質が、A c t R I I B 及びA c t R I I A と結合し；

(q) 配列番号119に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するV H、及び配列番号91に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するV L、かつ前記タンパク質が、A c t R I I B 及びA c t R I I A と結合し；及び

(r) 配列番号125に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するV H、及び配列番号132に対して少なくとも90%、95%、97%、98%、または99%の配列同一性を有するV L、かつ前記タンパク質が、A c t R I I A に結合する、

からなる群から選択される、上記[7]に記載のA c t R I I 結合タンパク質。

[9] 前記V H及びV L対が、

(a) 配列番号165のV H配列、及び配列番号172のV L配列；

(b) 配列番号2のV H配列、及び配列番号9のV L配列；

(c) 配列番号16のV H配列、及び配列番号9のV L配列；

(d) 配列番号22のV H配列、及び配列番号9のV L配列；

(e) 配列番号28のV H配列、及び配列番号9のV L配列；

(f) 配列番号34のV H配列、及び配列番号9のV L配列；

(g) 配列番号40のV H配列、及び配列番号9のV L配列；

(h) 配列番号45のV H配列、及び配列番号50のV L配列；

(i) 配列番号57のV H配列、及び配列番号50のV L配列；

(j) 配列番号63のV H配列、及び配列番号70のV L配列；

(k) 配列番号77のV H配列、及び配列番号70のV L配列；

(l) 配列番号144のV H配列、及び配列番号151のV L配列；

(m) 配列番号84のV H配列、及び配列番号91のV L配列；

(n) 配列番号98のV H配列、及び配列番号91のV L配列；

(o) 配列番号105のV H配列、及び配列番号91のV L配列；

(p) 配列番号112のV H配列、及び配列番号91のV L配列；

(q) 配列番号119のV H配列、及び配列番号91のV L配列；及び

(r) 配列番号125のV H配列、及び配列番号132のV L配列

からなる群から選択される、上記[8]に記載のA c t R I I 結合タンパク質。

[10] (a) (i) 配列番号165からなる群から選択される参照V H配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するV H配列、及び

(i i) 配列番号172の参照V L配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するV L配列、かつ前記タンパク質は、A c t R I I B と結合し；

(b) (i) 配列番号2、16、22、28、34、または40からなる群から選択される参照V H配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するV H配列、及び

(i i) 配列番号9の参照V L配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、

10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するVL配列、かつ前記タンパク質は、Ac t R I I Bと結合し；

(c)(i)配列番号45または57の参照VH配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するVH配列、及び

(ii)配列番号50の参照VL配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するVL配列、かつ前記タンパク質は、Ac t R I I Bと結合し；

(d)(i)配列番号63または77の参照VH配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するVH配列、及び

(ii)配列番号70の参照VL配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するVL配列、かつ前記タンパク質は、Ac t R I I Bと結合し；

(e)(i)配列番号144の参照VH配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するVH配列、及び

(ii)配列番号151の参照VL配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するVL配列、かつ前記タンパク質は、Ac t R I I Bと結合し；

(f)(i)配列番号84、98、105、112、または119からなる群から選択される参照VH配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するVH配列、及び

(ii)配列番号91の参照VL配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するVL配列、かつ前記タンパク質は、Ac t R I I B及びAc t R I I Aと結合し；及び

(g)(i)配列番号125の参照VH配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するVH配列、及び

(ii)配列番号132の参照VLから合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有するVL配列、かつ前記タンパク質は、Ac t R I I Aに結合する、

からなる群から選択されるVH及びVL対を含む、Ac t R I I 結合タンパク質。

[11](a)前記VH配列は、配列番号165の参照VH配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；及び前記VL配列は、配列番号172の参照VL配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、Ac t R I I Bと結合し；

(b)前記VH配列は、配列番号2の参照VH配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；及び前記VL配列は、配列番号9の参照VL配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、Ac t R I I Bと結合し；

(c)前記VH配列は、配列番号16の参照VH配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；前記VL配列は、配列番号9の参照VL配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、Ac t R I I Bと結合し；

(d)前記VH配列は、配列番号22の参照VH配列から合計で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15未満、または0のアミノ酸置換、欠失、及び/または挿入を有

(n) 前記 V H 配列は、配列番号 98 の参照 V H 配列から合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び / または挿入を有

し；及び前記 V L 配列は、配列番号 91 の参照 V L 配列から合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；前記タンパク質は、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；

(o) 前記 V H 配列は、配列番号 105 の参照 V H 配列から合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；及び前記 V L 配列は、配列番号 91 の参照 V L 配列から合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；前記タンパク質は、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；

(p) 前記 V H 配列は、配列番号 112 の参照 V H 配列から合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；及び前記 V L 配列は、配列番号 91 の参照 V L 配列から合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；

(q) 前記 V H 配列は、配列番号 119 の参照 V H 配列から合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；及び前記 V L 配列は、配列番号 91 の参照 V L 配列から合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、A c t R I I B 及び A c t R I I A と結合し；または

(r) 前記 V H 配列は、配列番号 125 の参照 V H 配列から合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；及び前記 V L 配列は、配列番号 132 の参照 V L 配列から合計で 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、A c t R I I A に結合する、

V H 及び V L を含む、A c t R I I 結合タンパク質。

[12] (a) A c t R I I B のアミノ酸残基 N A N W E L E R T (配列番号 157) ；

(b) A c t R I I B のアミノ酸残基 C C E G N F C N E R (配列番号 159) ；

(c) A c t R I I A のアミノ酸残基 C C E G N M C N E K (配列番号 161) ；及び

(d) A c t R I I A のアミノ酸残基 E C L F F N A N W E K D (配列番号 162)

からなる群から選択されるポリペプチドに結合する、A c t R I I 結合タンパク質。

[13] 上記 [1] ~ [12] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質と同じエピトープに結合する、A c t R I I 結合タンパク質。

[14] A c t R I I との結合に対して、上記 [1] ~ [13] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質と競合する、A c t R I I 結合タンパク質。

[15] 前記 A c t R I I 結合タンパク質が、A c t R I I 活性を拮抗する、上記 [1] ~ [14] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[16] 前記結合タンパク質が、

(a) A c t R I I B 及び／または A c t R I I A に結合するために、アクチビン A、アクチビン B、B M P 7、B M P 9、B M P 10、G D F 8 (ミオスタチン)、G D F 11、または N o d a l と競合すること；

(b) A c t R I I B または A c t R I I A リガンド (例えば、アクチビン A) の存在下で、A c t R I I B 及び／または A c t R I I A を発現する細胞における 1 つ以上の S m a d のリン酸化を減少させること；

(c) A c t R I I B 及び／または A c t R I I A リガンドの存在下で、A c t R I I B 及び／または A c t R I I A 及び A L K 4 及び／または A L K 7 を発現する細胞における A L K 4 及び／または A L K 7 のリン酸化を減少させること；及び

(d) 1 n M 及び 1 p M の K_D で (例えば、B I A C O R E (登録商標) 解析によって決定される)、A c t R I I B 及び／または A c t R I I A に結合すること

からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴を有する、上記 [1] ~ [15] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[17] 前記 A c t R I I 結合タンパク質が、A c t R I I に特異的に結合する抗体で

ある、上記 [1] ~ [1 6] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[1 8] 前記抗体が、モノクローナル抗体、組換え抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、または A c t R I I 結合抗体断片である、上記 [1 7] に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[1 9] 前記 A c t R I I 結合抗体断片が、F a b 断片、F a b ' 断片、F (a b ')₂ 断片、F v 断片、ダイアボディ、または一本鎖抗体分子からなる群から選択される、上記 [1 8] に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[2 0] 前記抗体が、

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

からなる群から選択される重鎖免疫グロブリン定常ドメインをさらに含む、上記 [1 7] ~ [1 9] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[2 1] 前記抗体が、

- (a) ヒト I g カッパ定常ドメイン；及び
- (b) ヒト I g ラムダ定常ドメイン

からなる群から選択される軽鎖免疫グロブリン定常ドメインをさらに含む、上記 [1 7] ~ [2 0] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[2 2] 前記抗体が、ヒト I g G 1 重鎖定常ドメイン及びヒトラムダ軽鎖定常ドメインをさらに含む、上記 [1 7] ~ [2 1] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[2 3] 上記 [1] ~ [2 2] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質をコードする、単離された核酸分子または核酸分子セット。

[2 4] c D N A である、上記 [2 3] に記載の単離された核酸分子または核酸分子セット。

[2 5] 上記 [2 2] または [2 3] に記載の核酸分子または核酸分子セットまたはその相補体の断片であるハイブリダイゼーションプローブ、P C R プライマー、または配列決定プライマーとして使用するのに十分な、単離ポリヌクレオチドまたは c D N A 分子。

[2 6] 前記核酸分子が、制御配列に作動可能に連結される、上記 [2 2] 、 [2 3] 、または [2 9] に記載の核酸分子または c D N A 分子。

[2 7] 上記 [2 2] 、 [2 4] 、または [2 5] に記載の核酸分子を含む、ベクター。

[2 8] 上記 [2 2] 、 [2 4] 、または [2 5] に記載の核酸分子、または上記 [3 1] に記載のベクターを含む、宿主細胞。

[2 9] 前記宿主細胞が、哺乳動物宿主細胞である、上記 [2 7] に記載の宿主細胞。

[3 0] 前記宿主細胞が、N S 0 マウス骨髄腫細胞、P E R . C 6 (登録商標) ヒト細胞、またはチャニーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞である、上記 [2 8] に記載の哺乳動物宿主細胞。

[3 1] 前記 A c t R I I 結合タンパク質を生成するのに適切な条件下で、上記 [2 7] 、 [2 8] 、または [2 9] に記載の宿主細胞を培養することを含む、上記 [1] ~ [2 1] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質の作製方法。

[3 2] 前記宿主細胞から分泌された A c t R I I 結合タンパク質を単離することをさらに含む、上記 [3 0] に記載の方法。

[3 3] 上記 [3 0] または [3 1] の方法を用いて生成された、A c t R I I 結合タンパク質。

[3 4] 上記 [1] ~ [2 0] または [2 1] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質、及び薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

[3 5] 医薬として使用される、上記 [3 3] に記載の医薬組成物。

[3 6] A c t R I I 発現または上昇した A c t R I I シグナル伝達と関連する疾患または状態を治療及び / または改善するための、上記 [3 4] に記載の医薬組成物の使用。

[3 7] 前記疾患または状態が、退行性筋疾患、筋ジストロフィー、筋萎縮、筋肉消耗、線維症状態（肝、肺、血管、または眼の線維症状態）、心筋線維症、特発性肺線維症、代謝性疾患、I I 型糖尿病、肥満、炎症性疾患、自己免疫疾患、眼疾患、加齢黄斑変性症、心血管疾患、鬱血性心不全、高血圧、肺疾患、筋肉骨格疾患、骨格系疾患、骨粗鬆症、神経筋疾患、変性疾患、創傷治癒、及びがんからなる群から選択されるメンバーである、上記 [3 5] に記載の使用。

[3 8] 標識基またはエフェクター基をさらに含む、上記 [3 3] に記載の医薬組成物。

[3 9] 前記エフェクター基が、放射性同位体、放射性核種、毒素、治療剤、及び化学療法剤からなる群から選択される、上記 [3 7] に記載の医薬組成物。

[4 0] 上記 [1] ~ [2 0] または [2 1] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質、または上記 [3 3] に記載の医薬組成物を含む組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、対象における A c t R I I 発現または上昇した A c t R I I 媒介シグナル伝達と関連する疾患または状態を治療及び / または改善する方法。

[4 1] 前記疾患または状態が、退行性筋疾患、筋ジストロフィー、筋萎縮、筋肉消耗、線維症状態（肝、肺、血管、または眼の線維症状態）、心筋線維症、特発性肺線維症、代謝性疾患、I I 型糖尿病、肥満、炎症性疾患、自己免疫疾患、眼疾患、加齢黄斑変性症、心血管疾患、鬱血性心不全、高血圧、肺疾患、筋肉骨格疾患、骨格系疾患、骨粗鬆症、神経筋疾患、変性疾患、創傷治癒、及びがんからなる群から選択されるメンバーである、上記 [3 9] に記載の方法。

[4 2] 前記 A c t R I I 結合タンパク質または医薬組成物が、単体または併用療法として投与される、上記 [4 0] に記載の方法。

[4 3] 上記 [1] ~ [2 1] または [3 7] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質、または上記 [3 9]、[4 2]、または [4 3] に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む、対象における A c t R I I 活性の低下方法。