

【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】

CDRセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、  
VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、

前記CDRは、

(a) (i) 配列番号165のVH配列、及び

(ii) 配列番号172のVL配列、及び

前記タンパク質は、アクチビン受容体IIIB型(ActRIIB)と結合し；

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

(ii) 配列番号9のVL配列、及び

前記タンパク質は、ActRIIBと結合し；

(c) (i) 配列番号63または77のVH配列、及び

(ii) 配列番号70のアミノ酸配列を有するVL、及び

前記タンパク質は、ActRIIBと結合し；

(d) (i) 配列番号45または57のVH配列、及び

(ii) 配列番号50のVL配列、及び

前記タンパク質は、ActRIIBと結合し；

(e) (i) 配列番号144のVH配列、及び

(ii) 配列番号151のVL配列、及び

前記タンパク質は、ActRIIBと結合し；

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

(ii) 配列番号91のVL配列、及び

前記タンパク質は、ActRIIB及びアクチビン受容体IIIA型(ActRIIA)と結合し；及び

(g) (i) 配列番号125のVH配列、及び

(ii) 配列番号132のVL配列、及び

前記タンパク質は、ActRIIAに結合する、

からなる群から選択される重鎖可変領域(VH)及び軽鎖可変領域(VL)対に存在する、アクチビン受容体II型(ActRII)結合タンパク質。

## 【請求項2】

CDRセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、  
VL-CDR2、及びVL-CDR3を含み、

前記CDRセットは、

( 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は、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 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は、A c t R I I B と結合し；  
( c ) ( i ) V H - C D R 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 ) V H - C D R 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) VL - CDR 1 が、配列番号 133 のアミノ酸配列を有し；  
 (v) VL - CDR 2 が、配列番号 134 のアミノ酸配列を有し；及び  
 (vi) VL - CDR 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は、ActRIIA に結合する、  
 CDR 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、ActRII 結合タンパク質。

## 【請求項 3】

前記 CDR セットが、

- (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が、ActRIIB と結合し；
- (b) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 3 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 4 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が、ActRIIB と結合し；
- (c) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 17 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 18 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が、ActRIIB と結合し；
- (d) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 23 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 24 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が、ActRIIB と結合し；
- (e) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 29 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 30 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が、ActRIIB と結合し；
- (f) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 35 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 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；

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

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

(iv) 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

(vi) 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；

(ii) V H - C D R 2 が、配列番号 6 5 のアミノ酸配列を有し；

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

(iv) 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

(vi) 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；

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

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

(iv) 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

(vi) 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；

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

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

(iv) 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

(vi) 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；

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

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

(iv) 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

(vi) 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；

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

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

(iv) 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

(vi) 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；

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

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

(iv) 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

(vi) 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) VH - CDR 1 が、配列番号 99 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 100 のアミノ酸配列を有し；  
 (iii) VH - CDR 3 が、配列番号 101 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が、ActRIIB 及び ActRIIA と結合し；  
 (o) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 106 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 107 のアミノ酸配列を有し；  
 (iii) VH - CDR 3 が、配列番号 108 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が、ActRIIB 及び ActRIIA と結合し；  
 (p) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 113 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 114 のアミノ酸配列を有し；  
 (iii) VH - CDR 3 が、配列番号 115 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が、ActRIIB 及び ActRIIA と結合し；  
 (q) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 113 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 120 のアミノ酸配列を有し；  
 (iii) VH - CDR 3 が、配列番号 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が、ActRIIB 及び ActRIIA と結合し；または  
 (r) (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；  
 (iv) VL - CDR 1 が、配列番号 133 のアミノ酸配列を有し；  
 (v) VL - CDR 2 が、配列番号 134 のアミノ酸配列を有し；及び  
 (vi) VL - CDR 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、ActRIIA に結合する、  
 CDR 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 ActRII 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 VH、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 VL、かつ前記タンパク質は、ActRIIB 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 VH、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 VL、かつ前記タンパク質は、ActRIIB 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

(i i) 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、ActRIB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

(i i) 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、ActRIB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

(i i) 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、ActRIB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

(i i) 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、ActRIB及びActRIA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

(i i) 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、ActRIA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、ActRII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、ActRIB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、ActRIB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、ActRIB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、ActRIB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、ActRIB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%

%、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、ActRIIBと結合し；

(g) 配列番号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、ActRIIBと結合し；

(h) 配列番号45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が、ActRIIBと結合し；

(i) 配列番号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、前記タンパク質が、ActRIIBと結合し；

(j) 配列番号63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が、ActRIIBと結合し；

(k) 配列番号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が、ActRIIBと結合し；

(l) 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が、ActRIIBと結合し；

(m) 配列番号84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、かつ前記タンパク質が、ActRIIB及びActRIIAと結合し；

(n) 配列番号98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VH、かつ前記タンパク質が、ActRIIB及びActRIIAと結合し；

(o) 配列番号105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、かつ前記タンパク質が、ActRIIB及びActRIIAと結合し；

(p) 配列番号112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、かつ前記タンパク質が、ActRIIB及びActRIIAと結合し；

(q) 配列番号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、かつ前記タンパク質が、ActRIIB及びActRIIA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%、99%、または100%の配列同一性を有するVH、及び配列番号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、ActRIIAに結合する、

からなる群から選択される、請求項4に記載のActRII結合タンパク質。

【請求項6】

(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、ActRIIB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、ActRIIB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、ActRIIB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、ActRIIBと結合し；

(e) 前記VH配列は、配列番号28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、ActRIIBと結合し；

(f) 前記VH配列は、配列番号34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、ActRIIBと結合し；

(g) 前記VH配列は、配列番号40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、ActRIIBと結合し；

(h) 前記VH配列は、配列番号45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/または挿入を有し；前記タンパク質は、ActRIIBと結合し；

(i) 前記VH配列は、配列番号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/または挿入を有し；及び前記VL配列は、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/または挿入を有し；前記タンパク質は、ActRIIBと結合し；

(j) 前記VH配列は、配列番号63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／または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、ActRIBと結合し；

(k) 前記VH配列は、配列番号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／または挿入を有し；及び前記VL配列は、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／または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、ActRIBと結合し；

(l) 前記VH配列は、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／または挿入を有し；及び前記VL配列は、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／または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、ActRIBと結合し；

(m) 前記VH配列は、配列番号84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／または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、ActRIB及びActRIAと結合し；

(n) 前記VH配列は、配列番号98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／または挿入を有し；前記タンパク質は、ActRIB及びActRIAと結合し；

(o) 前記VH配列は、配列番号105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／または挿入を有し；前記タンパク質は、ActRIB及びActRIAと結合し；

(p) 前記VH配列は、配列番号112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／または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、ActRIB及びActRIAと結合し；

(q) 前記VH配列は、配列番号119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／または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、ActRIB及びActRIAと結合し；または

(r) 前記VH配列は、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／または挿入を有し；及び前記VL配列は、配列番号132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、ActRIAに結合する、

VH及びVLを含む、ActRII結合タンパク質。

#### 【請求項7】

(a) ActRIBのアミノ酸残基NANWELERT(配列番号157)；

(b) ActRIBのアミノ酸残基CCEGNFCNER(配列番号159)；

(c) ActRIAのアミノ酸残基CCEGNMCNEK(配列番号161)；及び

(d) ActRIAのアミノ酸残基ECLFFNANWEKD(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、ActRII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 1 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 ) 解析によつて決定される ) 、 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12～15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17】

前記抗体が、ヒトIgG1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12～16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18】

請求項1～17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19】

請求項18に記載の核酸分子を含む、ベクター。

【請求項20】

請求項18に記載の核酸分子、または請求項19に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項21】

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20に記載の宿主細胞を培養することを含む、請求項1～17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22】

請求項21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23】

請求項1～17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24】

薬学的に許容可能な担体をさらに含む、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項25】

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23または24に記載の医薬組成物。

【請求項26】

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25に記載の医薬組成物。

【請求項27】

標識基またはエフェクター基をさらに含む、請求項23または24に記載の医薬組成物。

【請求項28】

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27に記載の医薬組成物。

【請求項29】

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23～28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 ] 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 1 6 5 の V H 配列、及び

( i i ) 配列番号 1 7 2 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、1 6、2 2、2 8、3 4、または 4 0 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 6 3 または 7 7 の V H 配列、及び

( i i ) 配列番号 7 0 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 4 5 または 5 7 の V H 配列、及び

( i i ) 配列番号 5 0 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 1 4 4 の V H 配列、及び

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

( i i ) 配列番号 9 1 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 1 2 5 の V H 配列、及び

( i i ) 配列番号 1 3 2 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、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 ] 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 ) 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は、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 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は、A c t R I I B と結合し；

( c ) ( i ) V H - C D R 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 ) V H - C D R 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 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；  
 ( c ) ( i ) V H - C D R 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 ) V H - C D R 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 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 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；  
 ( 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 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 [ 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 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



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) VH - CDR 1 が、配列番号 113 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 114 のアミノ酸配列を有し；  
 (iii) VH - CDR 3 が、配列番号 115 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が、ActRIIB 及び ActRIIA と結合し；  
 (q) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 113 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 120 のアミノ酸配列を有し；  
 (iii) VH - CDR 3 が、配列番号 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が、ActRIIB 及び ActRIIA と結合し；または  
 (r) (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；  
 (iv) VL - CDR 1 が、配列番号 133 のアミノ酸配列を有し；  
 (v) VL - CDR 2 が、配列番号 134 のアミノ酸配列を有し；及び  
 (vi) VL - CDR 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、ActRIIA に結合する。

CDR 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 ActRII 結合タンパク質。

[5] (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が、ActRIIB と結合し；  
 (b) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 3 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 4 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が、ActRIIB と結合し；  
 (b) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 17 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 18 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が、ActRIIB と結合し；  
 (c) (i) VH - CDR 1 が、配列番号 23 のアミノ酸配列を有し；  
 (ii) VH - CDR 2 が、配列番号 24 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



かつ前記タンパク質が、ActRIIBと結合し；

- (k) (i) VH-CDR1が、配列番号145のアミノ酸配列を有し；
- (ii) VH-CDR2が、配列番号146のアミノ酸配列を有し；
- (iii) VH-CDR3が、配列番号147のアミノ酸配列を有し；
- (iv) VL-CDR1が、配列番号152のアミノ酸配列を有し；
- (v) VL-CDR2が、配列番号153のアミノ酸配列を有し；及び
- (vi) VL-CDR3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、ActRIIBと結合し；

- (1) (i) VH-CDR1が、配列番号85のアミノ酸配列を有し；
- (ii) VH-CDR2が、配列番号86のアミノ酸配列を有し；
- (iii) VH-CDR3が、配列番号87のアミノ酸配列を有し；
- (iv) VL-CDR1が、配列番号92のアミノ酸配列を有し；
- (v) VL-CDR2が、配列番号93のアミノ酸配列を有し；及び
- (vi) VL-CDR3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、ActRIIB及びActRIIAと結合し；

- (m) (i) VH-CDR1が、配列番号99のアミノ酸配列を有し；
- (ii) VH-CDR2が、配列番号100のアミノ酸配列を有し；
- (iii) VH-CDR3が、配列番号101のアミノ酸配列を有し；
- (iv) VL-CDR1が、配列番号92のアミノ酸配列を有し；
- (v) VL-CDR2が、配列番号93のアミノ酸配列を有し；及び
- (vi) VL-CDR3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、ActRIIB及びActRIIAと結合し；

- (n) (i) VH-CDR1が、配列番号106のアミノ酸配列を有し；
- (ii) VH-CDR2が、配列番号107のアミノ酸配列を有し；
- (iii) VH-CDR3が、配列番号108のアミノ酸配列を有し；
- (iv) VL-CDR1が、配列番号92のアミノ酸配列を有し；
- (v) VL-CDR2が、配列番号93のアミノ酸配列を有し；及び
- (vi) VL-CDR3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、ActRIIB及びActRIIAと結合し；

- (o) (i) VH-CDR1が、配列番号113のアミノ酸配列を有し；
- (ii) VH-CDR2が、配列番号114のアミノ酸配列を有し；
- (iii) VH-CDR3が、配列番号115のアミノ酸配列を有し；
- (iv) VL-CDR1が、配列番号92のアミノ酸配列を有し；
- (v) VL-CDR2が、配列番号93のアミノ酸配列を有し；及び
- (vi) VL-CDR3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、ActRIIB及びActRIIAと結合し；

- (p) (i) VH-CDR1が、配列番号113のアミノ酸配列を有し；
- (ii) VH-CDR2が、配列番号120のアミノ酸配列を有し；
- (iii) VH-CDR3が、配列番号121のアミノ酸配列を有し；
- (iv) VL-CDR1が、配列番号92のアミノ酸配列を有し；
- (v) VL-CDR2が、配列番号93のアミノ酸配列を有し；及び
- (vi) VL-CDR3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、ActRIIB及びActRIIAと結合し；または

- (q) (i) VH-CDR1が、配列番号126のアミノ酸配列を有し；
- (ii) VH-CDR2が、配列番号127のアミノ酸配列を有し；
- (iii) VH-CDR3が、配列番号128のアミノ酸配列を有し；
- (iv) VL-CDR1が、配列番号133のアミノ酸配列を有し；
- (v) VL-CDR2が、配列番号134のアミノ酸配列を有し；及び
- (vi) VL-CDR3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、ActRIIAに結合する、

CDRセットを含む、上記[4]に記載のActRII結合タンパク質。

[6] (a) (i) 配列番号165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VH、及び

(ii) 配列番号172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VL、かつ前記タンパク質は、ActRIIB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%、または99%の配列同一性を有するVH、及び

(ii) 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VL、かつ前記タンパク質は、ActRIIB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%、または99%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%、または99%の配列同一性を有するVL、かつ前記タンパク質は、ActRIIB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%、または99%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%、または99%の配列同一性を有するVL、かつ前記タンパク質は、ActRIIBと結合し；

(e) (i) 配列番号144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VH、及び

(ii) 配列番号151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VL、かつ前記タンパク質は、ActRIIBと結合し；

(f) (i) 配列番号84、98、105、112、または119のアミノ酸配列を有するVH、及び

(ii) 配列番号91のアミノ酸配列を有するVL、及び

前記タンパク質は、ActRIIB及びActRIIA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%、または99%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%、または99%の配列同一性を有するVL、かつ前記タンパク質が、ActRIIA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、ActRII結合タンパク質。

[7] 前記VH及びVL対が、

(a) 配列番号165のVH配列、及び配列番号172のVL配列、前記タンパク質が、ActRIIBと結合し；

(b) 配列番号2、16、22、28、34、または40のVH配列、及び配列番号9のVL配列、前記タンパク質が、ActRIIBと結合し；

(c) 配列番号45または57のVH配列、及び配列番号50のVL配列、前記タンパク質が、ActRIIBと結合し；

(d) 配列番号63または77のVH配列、及び配列番号70のVL配列、前記タンパク質が、ActRIIBと結合し；

(e) 配列番号144のVH配列、及び配列番号151のVL配列、前記タンパク質が、ActRIIBと結合し；

(f) 配列番号84、98、105、112、または119のVH配列、及び配列番号91のVL配列、前記タンパク質は、ActRIIB及びActRIIAと結合し；及び

(g) 配列番号125のVH配列、及び配列番号132のVL配列、前記タンパク質は、ActRIIAに結合する、

からなる群から選択される、上記[6]に記載のActRII結合タンパク質。

[8] 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%、または99%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%、または99%の配列同一性を有するVL、かつ前記タンパク質が、Act

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 1 6 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；

(d) 配列番号 2 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 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；

(e) 配列番号 2 8 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；

(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 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；

(h) 配列番号45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VH、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VL、かつ前記タンパク質が、ActR-IIB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、ActRIIB 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、ActR IIB と結合し：

(1) 配列番号 145 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 VH、及び配列番号 151 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 VL；かつ前記タンパク質が、ACTB 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 9 8 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 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 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1 0 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9 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及びA c t R I I Aと結合し；

(p) 配列番号1 1 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 H、及び配列番号9 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及びA c t R I I Aと結合し；

(q) 配列番号1 1 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 H、及び配列番号9 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及びA c t R I I Aと結合し；及び

(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%、または9 9%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%、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、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1 6 5のV H配列、及び配列番号1 7 2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1 6のV H配列、及び配列番号9のV L配列；

(d) 配列番号2 2のV H配列、及び配列番号9のV L配列；

(e) 配列番号2 8のV H配列、及び配列番号9のV L配列；

(f) 配列番号3 4のV H配列、及び配列番号9のV L配列；

(g) 配列番号4 0のV H配列、及び配列番号9のV L配列；

(h) 配列番号4 5のV H配列、及び配列番号5 0のV L配列；

(i) 配列番号5 7のV H配列、及び配列番号5 0のV L配列；

(j) 配列番号6 3のV H配列、及び配列番号7 0のV L配列；

(k) 配列番号7 7のV H配列、及び配列番号7 0のV L配列；

(l) 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；

(m) 配列番号8 4のV H配列、及び配列番号9 1のV L配列；

(n) 配列番号9 8のV H配列、及び配列番号9 1のV L配列；

(o) 配列番号1 0 5のV H配列、及び配列番号9 1のV L配列；

(p) 配列番号1 1 2のV H配列、及び配列番号9 1のV L配列；

(q) 配列番号1 1 9のV H配列、及び配列番号9 1のV L配列；及び

(r) 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

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1 6 5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

(ii) 配列番号1 7 2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、1 6、2 2、2 8、3 4、または4 0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

(ii) 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、ActRIB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、ActRIB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、ActRIB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、ActRIB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、ActRIB及びActRIA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、ActRIA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、ActRII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、ActRIB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、ActRIB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、ActRIB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

し；及び前記V L配列は、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/または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、ActRIIBと結合し；

(e) 前記VH配列は、配列番号28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、ActRIBと結合し；

(f) 前記VH配列は、配列番号34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、ActRIBと結合し；

(g) 前記VH配列は、配列番号40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、ActRIIBと結合し；

( h ) 前記 V H 配列は、配列番号 4 5 の参照 V H 配列から合計で 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 5 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 5 0 の参照 V L 配列から合計で 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 1 0 、 1 5 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 と結合し；

(i) 前記VH配列は、配列番号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/または挿入を有し；及び前記VL配列は、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/または挿入を有し；前記タンパク質は、ActRIBと結合し；

( 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、ActRIIB と結合し；

(k) 前記VH配列は、配列番号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/または挿入を有し；及び前記VL配列は、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/または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、ActRIIBと結合し；

(1) 前記VH配列は、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／または挿入を有し；及び前記VL配列は、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／または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、ActRIBと結合し；

(m) 前記VH配列は、配列番号84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/または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、ActRIB及びActRIAと結合し；

(n) 前記VH配列は、配列番号98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／または挿入を有し；前記タンパク質は、ActRIIB及びActRIIAと結合し；

(o) 前記VH配列は、配列番号105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／または挿入を有し；前記タンパク質は、ActRIIB及びActRIIAと結合し；

(p) 前記VH配列は、配列番号112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／または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、ActRIIB及びActRIIAと結合し；

(q) 前記VH配列は、配列番号119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／または挿入を有し；かつ前記タンパク質は、ActRIIB及びActRIIAと結合し；または

(r) 前記VH配列は、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／または挿入を有し；及び前記VL配列は、配列番号132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、ActRIIAに結合する、

VH及びVLを含む、ActRII結合タンパク質。

[12] (a) ActRIIBのアミノ酸残基NANWELERT(配列番号157)；  
 (b) ActRIIBのアミノ酸残基CCEGNFCNER(配列番号159)；  
 (c) ActRIIAのアミノ酸残基CCEGNMCNEK(配列番号161)；及び  
 (d) ActRIIAのアミノ酸残基ECLFFNANWEKD(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、ActRII結合タンパク質。

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

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

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

[16] 前記結合タンパク質が、

(a) ActRIIB及び／またはActRIIAに結合するために、アクチビンA、アクチビンB、BMP7、BMP9、BMP10、GDF8(ミオスタチン)、GDF11、またはNodalと競合すること；

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

(c) ActRIIB及び／またはActRIIAリガンドの存在下で、ActRIIB及び／またはActRIIA及びALK4及び／またはALK7を発現する細胞におけるALK4及び／またはALK7のリン酸化を減少させること；及び

(d) 1nM及び1pMのK<sub>D</sub>で(例えば、BIACORE(登録商標)解析によつて決定される)、ActRIIB及び／またはActRIIA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ActRII結合タンパク質。

[17] 前記ActRII結合タンパク質が、ActRIIに特異的に結合する抗体で

ある、上記 [ 1 ] ~ [ 16 ] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[ 18 ] 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 [ 17 ] に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[ 19 ] 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 ' )<sub>2</sub> 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 [ 18 ] に記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[ 20 ] 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 [ 17 ] ~ [ 19 ] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[ 21 ] 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 [ 17 ] ~ [ 20 ] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[ 22 ] 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 [ 17 ] ~ [ 21 ] のいずれかに記載の A c t R I I 結合タンパク質。

[ 23 ] 上記 [ 1 ] ~ [ 22 ] 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。

[ 24 ] c D N A である、上記 [ 23 ] に記載の単離された核酸分子または核酸分子セット。

[ 25 ] 上記 [ 22 ] または [ 23 ] 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。

[ 26 ] 前記核酸分子が、制御配列に作動可能に連結される、上記 [ 22 ] 、 [ 23 ] 、または [ 29 ] に記載の核酸分子または c D N A 分子。

[ 27 ] 上記 [ 22 ] 、 [ 24 ] 、または [ 25 ] に記載の核酸分子を含む、ベクター。

[ 28 ] 上記 [ 22 ] 、 [ 24 ] 、または [ 25 ] に記載の核酸分子、または上記 [ 31 ] に記載のベクターを含む、宿主細胞。

[ 29 ] 前記宿主細胞が、哺乳動物宿主細胞である、上記 [ 27 ] に記載の宿主細胞。

[ 30 ] 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、またはチャイニーズハムスター卵巣 ( C H O ) 細胞である、上記 [ 28 ] に記載の哺乳動物宿主細胞。

[ 31 ] 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 [ 27 ] 、 [ 28 ] 、または [ 29 ] に記載の宿主細胞を培養することを含む、上記 [ 1 ] ~ [ 21 ] 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。

[ 32 ] 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 [ 30 ] に記載の方法。

[ 33 ] 上記 [ 30 ] または [ 31 ] 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。