

【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6月11日(2020.6.11)

【公表番号】特表2019-515676(P2019-515676A)

【公表日】令和1年6月13日(2019.6.13)

【年通号数】公開・登録公報2019-022

【出願番号】特願2018-555460(P2018-555460)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	16/46	(2006.01)
C 1 2 N	15/85	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	
C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	15/85	Z
C 1 2 N	5/10	
C 0 7 K	16/28	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/00	
C 1 2 P	21/08	Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和2年4月20日(2020.4.20)

【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】

以下のCDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3を含む単離アクトビン受容体様キナーゼ7(ALK7)結合性タンパク質であって、前記CDRが、

(a)

(i)配列番号117のVH配列、及び

(ii)配列番号124のVL配列；

(b)

(i)配列番号105のVH配列、及び

- (i i) 配列番号 1 1 0 の V L 配列 ;
- (c)
 - (i) 配列番号 1 2 8 の V H 配列、及び
 - (i i) 配列番号 1 3 5 の V L 配列 ;
- (d)
 - (i) 配列番号 1 4 0 の V H 配列、及び
 - (i i) 配列番号 1 4 8 の V L 配列 ;
- (e)
 - (i) 配列番号 9 1 の V H 配列、及び
 - (i i) 配列番号 9 8 の V L 配列 ;
- (f)
 - (i) 配列番号 4 の V H 配列、及び
 - (i i) 配列番号 1 3 の V L 配列 ;
- (g)
 - (i) 配列番号 1 5 2 の V H 配列、及び
 - (i i) 配列番号 9 8 の V L 配列 ;
- (h)
 - (i) 配列番号 1 5 9 の V H 配列、及び
 - (i i) 配列番号 1 1 0 の V L 配列 ;
- (i)
 - (i) 配列番号 1 6 5 の V H 配列、及び
 - (i i) 配列番号 1 7 1 の V L 配列 ;
- (j)
 - (i) 配列番号 2 2 の V H 配列、及び
 - (i i) 配列番号 3 1 の V L 配列 ;
- (k)
 - (i) 配列番号 4 0 の V H 配列、及び
 - (i i) 配列番号 4 9 の V L 配列 ;
- (l)
 - (i) 配列番号 5 8 の V H 配列、及び
 - (i i) 配列番号 6 7 の V L 配列

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) 対に由来し、前記タンパク質は A L K 7 に結合する、前記単離アクチビン受容体様キナーゼ 7 (A L K 7) 結合性タンパク質。

【請求項 2】

以下の C D R のセット : 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 を含む単離 A L K 7 結合性タンパク質であって、前記 C D R のセットが、

- (a)
 - (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含み ;
 - (i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含み ;
 - (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含み ;
 - (i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含み ;
 - (v) V L - C D R 2 が配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含み ; 及び
 - (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む ;
- (b)
 - (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含み ;
 - (i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含み ;
 - (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含み ;
 - (i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み ;

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む；

(c)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む；または

(d)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 3 7 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 3 9 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む；

(e)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 8 9 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 9 7 のアミノ酸配列を含む；

(f)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む；

(g)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む；

(h)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含む；

(i)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 2 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 3 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む；

(j)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む；

(k)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む；ならびに

(l)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む

C D R の基準セットから合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 0 未満、 または 0 のアミノ酸置換、 欠失、 及び / または挿入を有し、 前記タンパク質は A L K 7 に結合する、前記単離 A L K 7 結合性タンパク質。

【請求項 3】

A L K 7 結合性タンパク質であって、

(a)

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

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

(b)

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

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

(c)

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

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

(d)

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

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

(e)

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

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

(f)

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

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

(g)

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

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

(h)

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

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

(i)

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

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

(j)

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

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

(k)

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

(i i) 配列番号 4 9 に対して少なくとも 9 0 %、 9 5 %、 9 6 %、 9 7 %、 9 8 %、 9 9 %、 または 1 0 0 % 配列同一性を有する V L ；ならびに

(l)

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

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

からなる群から選択される V H 及び V L 対を含み、 前記タンパク質は A L K 7 に結合する 、前記 A L K 7 結合性タンパク質。

【請求項 4】

A L K 7 結合性タンパク質であって、

(a)

(i) 配列番号 1 1 7 の基準 V H 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、 または 0 のアミノ酸置換、 欠失、 及び / または挿入を有する V H 配列、 及び

(i i) 配列番号 1 2 4 の基準 V L 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、 または 0 のアミノ酸置換、 欠失、 及び / または挿入を有する V L 配列；

(b)

(i) 配列番号 1 0 5 の基準 V H 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、

7つ、8つ、9つ、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

(i i) 配列番号110の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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；

(c)

(i) 配列番号128からなる群から選択される基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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

(i i) 配列番号135の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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；

(d)

(i) 配列番号140からなる群から選択される基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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

(i i) 配列番号148の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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；

(e)

(i) 配列番号91の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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

(i i) 配列番号98の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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；

(f)

(i) 配列番号152の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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

(i i) 配列番号98の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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；

(g)

(i) 配列番号159の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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

(i i) 配列番号110の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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；

(h)

(i) 配列番号165の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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

(i i) 配列番号171の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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；

(i)

(i) 配列番号4の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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 1 3 の基準 V L 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V L 配列；

(j)

(i) 配列番号 2 2 の基準 V H 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V H 配列、及び

(i i) 配列番号 3 1 の基準 V L 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V L 配列；

(k)

(i) 配列番号 4 0 の基準 V H 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V H 配列、及び

(i i) 配列番号 4 9 の基準 V L 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V L 配列；及び

(l)

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

(i i) 配列番号 6 7 の基準 V L 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び／または挿入を有する V L 配列

からなる群から選択される V H 及び V L 対を含み、前記タンパク質は A L K 7 に結合する、前記 A L K 7 結合性タンパク質。

【請求項 5】

A L K 7 活性を拮抗阻害する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合性タンパク質。

【請求項 6】

脂肪細胞における脂肪分解を増加させる、A L K 7 結合性タンパク質。

【請求項 7】

下記からなる群から選択される少なくとも 1 つの特徴：

(a) A L K 7 、 I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B ）、及び 1 種または複数の T G F - ベータスープラーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B 、アクチビン A B 、 N o d a l 、 G D F 1 、 G D F 3 及び／または G D F 8 ）を含む複合体の、前記 1 種または複数の T G F - ベータスープラーファミリーリガンドの存在下での前記 A L K 7 及び A c t R I I 受容体を発現する細胞の表面上での形成を減少させる；

(b) A L K 7 への結合について、1 つまたは複数の I I 型受容体と競合する；

(c) A L K 7 への結合について、1 種または複数の T G F - ベータスープラーファミリーリガンド（例えば、アクチビン B 、アクチビン A B 、 N o d a l 、 G D F 1 、 G D F 3 及び／または G D F 8 ）と競合する；

(d) 1 種または複数の T G F - ベータスープラーファミリーリガンド（例えば、G D F 1 、 G D F 3 、 G D F 8 、アクチビン B 、アクチビン A B 、及び／または N o d a l ）の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A または A c t R I I B ）を発現する細胞における A L K 7 のリン酸化を減少させる；

(e) 1 種または複数の T G F - ベータリガンド（例えば、G D F 1 、 G D F 3 、 G D F 8 、アクチビン B 、アクチビン A B 、及び／または N o d a l ）の存在下で、A L K 7 及び I I 型受容体（例えば、A c t R I I A 及び／または A c t R I I B ）を発現する細胞

における Smad (例えば、 Smad 2 及び / または Smad 3) のリン酸化を減少させる ;

(f) 1 nM 及び 1 pM の K_D で、 ALK 7 に結合する (例えば、 BIACORE (登録商標) 分析により決定した場合) 、及び

(g) ALK 7 、補助受容体 (例えば、 cripto 及び / または cryptic) 、及び 1 種または複数の TGF - ベータスープラミリーリガンド (例えば、 Nodal) を含有する複合体の形成を減少させる

を有する請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の ALK 7 結合性タンパク質。

【請求項 8】

脂肪細胞におけるグリセロール産生を増加させる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の ALK 7 結合性タンパク質。

【請求項 9】

ALK 7 に特異的に結合する抗体である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の ALK 7 結合性タンパク質。

【請求項 10】

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 ALK 7 結合性抗体断片である、請求項 9 に記載の ALK 7 結合性タンパク質。

【請求項 11】

前記 ALK 7 結合性抗体断片が、 F(ab) 断片、 F(ab') 断片、 F(ab')₂ 断片、 Fv 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 10 に記載の ALK 7 結合性タンパク質。

【請求項 12】

前記抗体がさらに、

- (a) ヒト IgA 定常ドメイン ;
- (b) ヒト IgD 定常ドメイン ;
- (c) ヒト IgE 定常ドメイン ;
- (d) ヒト IgG1 定常ドメイン ;
- (e) ヒト IgG2 定常ドメイン ;
- (f) ヒト IgG3 定常ドメイン ;
- (g) ヒト IgG4 定常ドメイン ; 及び
- (h) ヒト IgM 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含む、請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の ALK 7 結合性タンパク質。

【請求項 13】

前記抗体がさらに、

- (a) ヒト Ig カッパ定常ドメイン ; 及び
- (b) ヒト Ig 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含む、請求項 9 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の ALK 7 結合性タンパク質。

【請求項 14】

前記抗体がさらに、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含む、請求項 9 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の ALK 7 結合性タンパク質。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の ALK 7 結合性タンパク質をコードする、単離核酸分子または核酸分子のセット。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 17】

請求項 15 に記載の核酸分子、または請求項 16 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合性タンパク質を作製する方法であって、前記 A L K 7 結合性タンパク質を生成するために適した条件下で、請求項 1 7 に記載の宿主細胞を培養することを含む、前記方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 8 に記載の方法を使用して生成された A L K 7 結合性タンパク質。

【請求項 2 0】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合性タンパク質を含む、医薬組成物。

【請求項 2 1】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

A L K 7 発現または A L K 7 シグナル伝達と関連する疾患または状態を処置する、及び / または改善するための、請求項 2 0 または 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記疾患または状態が、肥満（例えば、腹部または内臓肥満）；過体重；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；脂質障害、例えば、低 H D L 値、高 L D L 値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症（例えば、肝臓炎症及び / または脂肪組織の炎症）、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（I G T）；インスリン過剰血症；高コレステロール（例えば、高 L D L 値及び / または高コレステロール血症）；心臓血管疾患、例えば、冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、アテローム硬化症；動脈硬化症、及び高血圧；X 症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患（例えば、腎障害）；膵臓炎；多囊胞性卵巣症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；及びがん（例えば、骨髄腫（多発性骨髄腫、プラスマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫）、または卵巣がん、乳がん、結腸がん、子宮内膜がん、肝臓がん、腎臓がん、膵臓がん、胃がん、子宮がんもしくは結腸がん）；及び / または上記疾患もしくは状態のうちの 1 種もしくは複数と、または多すぎる体脂肪と関連する他の障害 / 状態からなる群から選択されるメンバーである、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記 A L K 7 結合性タンパク質がさらに、標識基またはエフェクター基を含む、請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記エフェクター基が放射性同位体、放射性核種、毒素、治療薬及び化学療法薬からなる群から選択される、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

A L K 7 発現、または A L K 7 媒介性シグナル伝達の増加と関連する疾患または状態を処置する及び / または改善するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の A L K 7 結合性タンパク質の使用。

【請求項 2 7】

前記疾患または状態が、肥満（例えば、腹部肥満）；過体重；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；脂質障害、例えば、低 H D L 値、高 L D L 値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症（例えば、肝臓炎症及び / または脂肪組織の炎症）、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（I G T）；インスリン過剰血症；高コレステロール（例えば、高 L D L 値及び / または高コレステロール血症）；心臓血管疾患、例えば、冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、アテローム硬化症；動脈硬化症、及び高血圧；X 症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患（例えば、腎障害）；膵臓炎；多囊胞性卵巣症

候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；及びがん（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、プラスマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫）、または卵巣がん、乳がん、結腸がん、子宮内膜がん、肝臓がん、腎臓がん、脾臓がん、胃がん、子宮がんもしくは結腸がん）；及び／または上記疾患もしくは状態のうちの1種もしくは複数と、または多すぎる体脂肪と関連する他の障害／状態からなる群から選択されるメンバーである、請求項26に記載の使用。

【請求項28】

対象においてALK7活性を低下させるための、請求項20または21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】0383

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0383】

別段に示さない限り、本開示の実行では、当技術分野の技能の範囲内である細胞生物学、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DNA、及び免疫学の従来の技術を使用する。

本願発明はまた、以下の実施形態に関する。

[1] 以下のCDRのセット：VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及びVL-CDR3を含む単離アクチビン受容体様キナーゼ7(ALK7)結合性タンパク質であって、前記CDRが、

(a)

(i) 配列番号105のVH配列、及び

(ii) 配列番号110のVL配列；

(b)

(i) 配列番号117のVH配列、及び

(ii) 配列番号124のVL配列；

(c)

(i) 配列番号128のVH配列、及び

(ii) 配列番号135のVL配列；

(d)

(i) 配列番号140のVH配列、及び

(ii) 配列番号148のVL配列；

(e)

(i) 配列番号91のVH配列、及び

(ii) 配列番号98のVL配列；

(f)

(i) 配列番号4のVH配列、及び

(ii) 配列番号13のVL配列；

(g)

(i) 配列番号152のVH配列、及び

(ii) 配列番号98のVL配列；

(h)

(i) 配列番号159のVH配列、及び

(ii) 配列番号110のVL配列；

(i)

(i) 配列番号165のVH配列、及び

(ii) 配列番号171のVL配列；

(j)

(i) 配列番号 2 2 の V H 配列、及び

(i i) 配列番号 3 1 の V L 配列；

(k)

(i) 配列番号 4 0 の V H 配列、及び

(i i) 配列番号 4 9 の V L 配列；

(l)

(i) 配列番号 5 8 の V H 配列、及び

(i i) 配列番号 6 7 の V L 配列

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) 対に由来し；前記タンパク質は A L K 7 に結合する、前記単離アクチビン受容体様キナーゼ 7 (A L K 7) 結合性タンパク質。

[2] 以下の C D R のセット： 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 を含む単離 A L K 7 結合性タンパク質であって、前記 C D R のセットが、

(a)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む；

(b)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む；

(c)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む；または

(d)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 3 7 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 3 9 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む；

(e)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 8 9 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 9 7 のアミノ酸配列を含む；

(f)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 9 3 のアミノ酸配列を含む；

(g)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む；

(h)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 6 4 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 6 8 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列を含む；

(i)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 2 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 3 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 1 1 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 2 のアミノ酸配列を含む；

(j)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 2 9 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む；

(k)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む；ならびに

(l)

(i) V H - C D R 1 が配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含み；

(i i) V H - C D R 2 が配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含み；

(i i i) V H - C D R 3 が配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含み；

(i v) V L - C D R 1 が配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含み；

(v) V L - C D R 2 が配列番号 6 5 のアミノ酸配列を含み；及び

(v i) V L - C D R 3 が配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む

C D R の基準セットから合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 0 未満、 または 0 のアミノ酸置換、 欠失、 及び / または挿入を有し、 前記タンパ

ク質は A L K 7 に結合する、前記単離 A L K 7 結合性タンパク質。

[3] 以下の C D R のセット：

(a)

- (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含み；
- (i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 0 3 のアミノ酸配列を含み；
- (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含み；
- (i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；
- (v) V L - C D R 2 が配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含み；及び
- (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 0 9 のアミノ酸配列を含む；

(b)

- (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 1 4 のアミノ酸配列を含み；
- (i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 1 5 のアミノ酸配列を含み；
- (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 1 6 のアミノ酸配列を含み；
- (i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 2 1 のアミノ酸配列を含み；
- (v) V L - C D R 2 が配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含み；及び
- (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 2 3 のアミノ酸配列を含む；

(c)

- (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 2 5 のアミノ酸配列を含み；
- (i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 2 6 のアミノ酸配列を含み；
- (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 2 7 のアミノ酸配列を含み；
- (i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 3 2 のアミノ酸配列を含み；
- (v) V L - C D R 2 が配列番号 1 3 3 のアミノ酸配列を含み；及び
- (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む；

(d)

- (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 3 7 のアミノ酸配列を含み；
- (i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 3 8 のアミノ酸配列を含み；
- (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 3 9 のアミノ酸配列を含み；
- (i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 4 5 のアミノ酸配列を含み；
- (v) V L - C D R 2 が配列番号 1 4 6 のアミノ酸配列を含み；及び
- (v i) V L - C D R 3 が配列番号 1 4 7 のアミノ酸配列を含む；

(e)

- (i) V H - C D R 1 が配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含み；
- (i i) V H - C D R 2 が配列番号 8 9 のアミノ酸配列を含み；
- (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含み；
- (i v) V L - C D R 1 が配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含み；
- (v) V L - C D R 2 が配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含み；及び
- (v i) V L - C D R 3 が配列番号 9 7 のアミノ酸配列を含む；

(g)

- (i) V H - C D R 1 が配列番号 3 7 のアミノ酸配列を含み；
- (i i) V H - C D R 2 が配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含み；
- (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 9 0 のアミノ酸配列を含み；
- (i v) V L - C D R 1 が配列番号 9 5 のアミノ酸配列を含み；
- (v) V L - C D R 2 が配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含み；及び
- (v i) V L - C D R 3 が配列番号 9 7 のアミノ酸配列を含む；

(h)

- (i) V H - C D R 1 が配列番号 1 5 6 のアミノ酸配列を含み；
- (i i) V H - C D R 2 が配列番号 1 5 7 のアミノ酸配列を含み；
- (i i i) V H - C D R 3 が配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含み；
- (i v) V L - C D R 1 が配列番号 1 0 7 のアミノ酸配列を含み；
- (v) V L - C D R 2 が配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含み；及び

- (v i) VL - CDR 3 が配列番号 109 のアミノ酸配列を含む；
- (h)
- (i) VH - CDR 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み；
- (i i) VH - CDR 2 が配列番号 163 のアミノ酸配列を含み；
- (i i i) VH - CDR 3 が配列番号 164 のアミノ酸配列を含み；
- (i v) VL - CDR 1 が配列番号 167 のアミノ酸配列を含み；
- (v) VL - CDR 2 が配列番号 168 のアミノ酸配列を含み；及び
- (v i) VL - CDR 3 が配列番号 169 のアミノ酸配列を含む；
- (i)
- (i) VH - CDR 1 が配列番号 1 のアミノ酸配列を含み；
- (i i) VH - CDR 2 が配列番号 2 のアミノ酸配列を含み；
- (i i i) VH - CDR 3 が配列番号 3 のアミノ酸配列を含み；
- (i v) VL - CDR 1 が配列番号 10 のアミノ酸配列を含み；
- (v) VL - CDR 2 が配列番号 11 のアミノ酸配列を含み；及び
- (v i) VL - CDR 3 が配列番号 12 のアミノ酸配列を含む；
- (j)
- (i) VH - CDR 1 が配列番号 19 のアミノ酸配列を含み；
- (i i) VH - CDR 2 が配列番号 20 のアミノ酸配列を含み；
- (i i i) VH - CDR 3 が配列番号 21 のアミノ酸配列を含み；
- (i v) VL - CDR 1 が配列番号 28 のアミノ酸配列を含み；
- (v) VL - CDR 2 が配列番号 29 のアミノ酸配列を含み；及び
- (v i) VL - CDR 3 が配列番号 30 のアミノ酸配列を含む；
- (k)
- (i) VH - CDR 1 が配列番号 37 のアミノ酸配列を含み；
- (i i) VH - CDR 2 が配列番号 38 のアミノ酸配列を含み；
- (i i i) VH - CDR 3 が配列番号 39 のアミノ酸配列を含み；
- (i v) VL - CDR 1 が配列番号 46 のアミノ酸配列を含み；
- (v) VL - CDR 2 が配列番号 47 のアミノ酸配列を含み；及び
- (v i) VL - CDR 3 が配列番号 48 のアミノ酸配列を含む；または
- (l)
- (i) VH - CDR 1 が配列番号 55 のアミノ酸配列を含み；
- (i i) VH - CDR 2 が配列番号 56 のアミノ酸配列を含み；
- (i i i) VH - CDR 3 が配列番号 57 のアミノ酸配列を含み；
- (i v) VL - CDR 1 が配列番号 64 のアミノ酸配列を含み；
- (v) VL - CDR 2 が配列番号 65 のアミノ酸配列を含み；及び
- (v i) VL - CDR 3 が配列番号 66 のアミノ酸配列を含む；
- を含み、前記タンパク質は ALK7 に結合する、請求項 2 に記載の単離 ALK7 結合性タンパク質。
- [4] ALK7 結合性タンパク質であつて、
- (a)
- (i) 配列番号 105 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VH、及び
- (i i) 配列番号 110 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VL；
- (b)
- (i) 配列番号 117 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VH、及び
- (i i) 配列番号 124 に対して少なくとも 90%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% 配列同一性を有する VL；
- (c)

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

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

(d)

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

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

(e)

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

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

(f)

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

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

(g)

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

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

(h)

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

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

(i)

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

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

(j)

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

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

(k)

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

(i i) 配列番号 4 9 に対して少なくとも 9 0 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % 配列同一性を有する V L；ならびに

(l)

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

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

からなる群から選択される V H 及び V L 対を含み、前記タンパク質は A L K 7 に結合する

、前記 A L K 7 結合性タンパク質。

[5] 前記 V H 及び V L 対が、

- (a) 配列番号 1 0 5 の V H 配列及び配列番号 1 1 0 の V L 配列；
- (b) 配列番号 1 1 7 の V H 配列及び配列番号 1 2 4 の V L 配列；
- (c) 配列番号 1 2 8 の V H 配列及び配列番号 1 3 5 の V L 配列；及び
- (d) 配列番号 1 4 0 の V H 配列及び配列番号 1 4 8 の V L 配列；及び
- (e) 配列番号 9 1 の V H 配列及び配列番号 9 8 の V L 配列；
- (f) 配列番号 1 5 2 の V H 配列及び配列番号 9 8 の V L 配列；
- (g) 配列番号 1 5 9 の V H 配列及び配列番号 1 1 0 の V L 配列；
- (h) 配列番号 1 6 5 の V H 配列、及び配列番号 1 7 1 の V L 配列；
- (i) 配列番号 4 の V H 配列及び配列番号 1 3 の V L 配列；
- (j) 配列番号 2 2 の V H 配列及び配列番号 3 1 の V L 配列；
- (k) 配列番号 4 0 の V H 配列、及び配列番号 4 9 の V L 配列；ならびに
- (l) 配列番号 5 8 の V H 配列及び配列番号 6 7 の V L 配列

からなる群から選択され、前記タンパク質は A L K 7 に結合する、上記 [4] に記載の A L K 7 結合性タンパク質。

[6] A L K 7 結合性タンパク質であって、

(a)

(i) 配列番号 1 0 5 の基準 V H 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び / または挿入を有する V H 配列、及び

(i i) 配列番号 1 1 0 の基準 V L 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び / または挿入を有する V L 配列；

(b)

(i) 配列番号 1 1 7 の基準 V H 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び / または挿入を有する V H 配列、及び

(i i) 配列番号 1 2 4 の基準 V L 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び / または挿入を有する V L 配列；

(c)

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

(i i) 配列番号 1 3 5 の基準 V L 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び / または挿入を有する V L 配列；

(d)

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

(i i) 配列番号 1 4 8 の基準 V L 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び / または挿入を有する V L 配列；

(e)

(i) 配列番号 9 1 の基準 V H 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 9 つ、 1 0 、 1 5 未満、または 0 のアミノ酸置換、欠失、及び / または挿入を有する V H 配列、及び

(i i) 配列番号 9 8 の基準 V L 配列から合計 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、

7つ、8つ、9つ、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；

(f)

(i) 配列番号152の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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98の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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；

(g)

(i) 配列番号159の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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110の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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；

(h)

(i) 配列番号165の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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171の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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；

(i)

(i) 配列番号4の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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13の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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；

(j)

(i) 配列番号22の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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31の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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；

(k)

(i) 配列番号40の基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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49の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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；及び

(l)

(i) 配列番号58からなる群から選択される基準VH配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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67の基準VL配列から合計1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、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

からなる群から選択されるV H及びV L対を含み、前記タンパク質はALK7に結合する、前記ALK7結合性タンパク質。

[7] 上記[1]～[6]のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質と同じエピトープに結合する、ALK7結合性タンパク質。

[8] 上記[1]～[7]のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質を交差遮断するか、またはALK7への結合についてそれと競合する、ALK7結合性タンパク質。

[9] ALK7活性を拮抗阻害する、上記[1]～[8]のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質。

[10] 脂肪細胞における脂肪分解を増加させる、ALK7結合性タンパク質。

[11] 白色または褐色脂肪細胞における脂肪分解を増加させる、上記[10]に記載のALK7結合性タンパク質。

[12] 脂肪細胞における脂肪分解のALK-7媒介性阻害を拮抗阻害する、上記[10]に記載のALK7結合性タンパク質。

[13] 白色または褐色脂肪細胞における脂肪分解のALK-7媒介性阻害を減弱させる、上記[12]に記載のALK7結合性タンパク質。

[14] 脂肪細胞における脂肪分解を少なくとも5%～100%、10%～95%、10～90%、10～85%、10～80%、10～75%、10～70%、10～75%、10～70%、10～60%、10～55%、10～50%、または10～45%増加させる、上記[10]に記載のALK7結合性タンパク質。

[15] 脂肪分解が、1種または複数のALK7リガンドの存在下で行われる脂肪分解アッセイで決定される、上記[10]～[14]に記載のALK7結合性タンパク質。

[16] 前記脂肪分解アッセイが、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンA/B、及びNodalからなる群から選択される1種または複数のALK7リガンドの存在下で行われる、上記[15]に記載のALK7結合性タンパク質。

[17] 下記からなる群から選択される少なくとも1つの特徴：

(a) ALK7、II型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)、及び1種または複数のTGF-ベータスープラミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び/またはGDF8)を含む複合体の、前記1種または複数のTGF-ベータスープラミリーリガンドの存在下での前記ALK7及びActRII受容体を発現する細胞の表面上での形成を減少させる；

(b) ALK7への結合について、1つまたは複数のII型受容体と競合する；

(c) ALK7への結合について、1種または複数のTGF-ベータスープラミリーリガンド(例えば、アクチビンB、アクチビンAB、Nodal、GDF1、GDF3及び/またはGDF8)と競合する；

(d) 1種または複数のTGF-ベータスープラミリーリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び/またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIAまたはActRIIB)を発現する細胞におけるALK7のリン酸化を減少させる；

(e) 1種または複数のTGF-ベータリガンド(例えば、GDF1、GDF3、GDF8、アクチビンB、アクチビンAB、及び/またはNodal)の存在下で、ALK7及びII型受容体(例えば、ActRIIA及び/またはActRIIB)を発現する細胞におけるSmad(例えば、Smad2及び/またはSmad3)のリン酸化を減少させる；

(f) 1nM及び1pMのK_Dで、ALK7に結合する(例えば、BIACORE(登録商標)分析により決定した場合)、及び

(g) ALK7、補助受容体(例えば、cripto及び/またはcryptic)、及び1種または複数のTGF-ベータスープラミリーリガンド(例えば、Nodal)を含有する複合体の形成を減少させる

を有する上記[1]～[16]のいずれかに記載のALK7結合性タンパク質。

[18] 脂肪細胞におけるグリセロール産生を増加させる、上記 [1] ~ [17] のいずれかに記載の A L K 7 結合性タンパク質。

[19] A L K 7 に特異的に結合する抗体である、上記 [1] ~ [18] のいずれかに記載の A L K 7 結合性タンパク質。

[20] 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 L K 7 結合性抗体断片である、上記 [19] に記載の A L K 7 結合性タンパク質。

[21] 前記 A L K 7 結合性抗体断片が、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 [20] に記載の A L K 7 結合性タンパク質。

[22] 前記抗体がさらに、

- (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含む、上記 [19] ~ [20]、または [21] のいずれかに記載の A L K 7 結合性タンパク質。

[23]

前記抗体がさらに、

- (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含む、上記 [19] ~ [21]、または [22] のいずれかに記載の A L K 7 結合性タンパク質。

[24] 前記抗体がさらに、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含む、上記 [19] ~ [22]、または [23] のいずれかに記載の A L K 7 結合性タンパク質。

[25] 上記 [1] ~ [23]、または [24] のいずれかに記載の A L K 7 結合性タンパク質をコードする、単離核酸分子または核酸分子のセット。

[26] c D N A である、上記 [25] に記載の単離核酸分子または核酸分子のセット。

[27] 上記 [25] または [26] に記載の核酸分子もしくは核酸分子のセットの断片、またはその補体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ために十分な単離ポリヌクレオチドまたは c D N A 分子。

[28] 前記核酸分子が、制御配列に作動可能に連結している、上記 [25]、[26]、または [27] に記載の核酸分子または c D N A 分子。

[29] 上記 [25] ~ [27]、または [28] に記載の核酸分子を含むベクター。

[30] 上記 [25] ~ [27]、もしくは [28] に記載の核酸分子、または上記 [29] に記載のベクターを含む、宿主細胞。

[31] 哺乳類宿主細胞である、上記 [30] に記載の宿主細胞。

[32] 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 [31] に記載の哺乳類宿主細胞。

[33] 上記 [1] ~ [23]、または [24] のいずれかに記載の A L K 7 結合性タンパク質を作製する方法であって、前記 A L K 7 結合性タンパク質を生成するために適した条件下で、上記 [30]、[31]、または [32] に記載の宿主細胞を培養することを含む、前記方法。

[3 4] 前記宿主細胞から分泌される A L K 7 結合性タンパク質を単離することをさらに含む、上記 [3 3] に記載の方法。

[3 5] 上記 [3 3] または [3 4] に記載の方法を使用して生成された A L K 7 結合性タンパク質。

[3 6] 上記 [1] ~ [2 3] 、または [2 4] のいずれかに記載の A L K 7 結合性タンパク質及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

[3 7] 医薬品として使用するための、上記 [3 6] に記載の医薬組成物。

[3 8] A L K 7 発現または A L K 7 シグナル伝達と関連する疾患または状態を処置する、及び / または改善するための、上記 [3 7] に記載の医薬組成物の使用。

[3 9] 前記疾患または状態が、肥満（例えば、腹部または内臓肥満）；過体重；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；脂質障害、例えば、低 H D L 値、高 L D L 値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症（例えば、肝臓炎症及び / または脂肪組織の炎症）、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（I G T）；インスリン過剩血症；高コレステロール（例えば、高 L D L 値及び / または高コレステロール血症）；心臓血管疾患、例えば、冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、アテローム硬化症；動脈硬化症、及び高血圧；X 症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患（例えば、腎障害）；脾臓炎；多嚢胞性卵巣症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；及びがん（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、プラスマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫）、または卵巣がん、乳がん、結腸がん、子宮内膜がん、肝臓がん、腎臓がん、脾臓がん、胃がん、子宮がんもしくは結腸がん）；及び / または上記疾患もしくは状態のうちの 1 種もしくは複数と、または多すぎる体脂肪と関連する他の障害 / 状態からなる群から選択されるメンバーである、上記 [3 8] に記載の使用。

[4 0] 前記 A L K 7 結合性タンパク質がさらに、標識基またはエフェクター基を含む、上記 [3 6] または [3 7] に記載の医薬組成物。

[4 1] 前記エフェクター基が放射性同位体、放射性核種、毒素、治療薬及び化学療法薬からなる群から選択される、上記 [4 0] に記載の医薬組成物。

[4 2] 対象において A L K 7 発現または A L K 7 媒介性シグナル伝達の増加と関連する疾患または状態を処置する、及び / または改善するための方法であって、それを必要とする対象に、上記 [1] ~ [2 3] 、もしくは [2 4] のいずれかに記載の A L K 7 結合性タンパク質を含む組成物、または上記 [3 6] 、 [3 7] 、もしくは [4 0] に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む前記方法。

[4 3] 前記疾患または状態が、肥満（例えば、腹部肥満）；過体重；インスリン抵抗性；代謝症候群及び他の代謝性疾患または状態；脂質障害、例えば、低 H D L 値、高 L D L 値、高脂血症、高トリグリセリド血症または脂質異常症；リポタンパク質異常；トリグリセリドの減少；炎症（例えば、肝臓炎症及び / または脂肪組織の炎症）、脂肪肝疾患；非アルコール性脂肪肝疾患；高血糖症；耐糖能障害（I G T）；インスリン過剩血症；高コレステロール（例えば、高 L D L 値及び / または高コレステロール血症）；心臓血管疾患、例えば、冠動脈性心疾患を含む心疾患、鬱血性心不全、卒中、末梢血管疾患、アテローム硬化症；動脈硬化症、及び高血圧；X 症候群；血管再狭窄；神経障害；網膜障害；神経変性疾患；内皮機能障害、呼吸機能障害、腎疾患（例えば、腎障害）；脾臓炎；多嚢胞性卵巣症候群；尿酸値の上昇；ヘモクロマトーシス（鉄過剰）；黒色表皮腫（皮膚上の暗色斑）；及びがん（例えば、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫、プラスマ細胞腫、限局性骨髄腫、または髄外骨髄腫）、または卵巣がん、乳がん、結腸がん、子宮内膜がん、肝臓がん、腎臓がん、脾臓がん、胃がん、子宮がんもしくは結腸がん）；及び / または上記疾患もしくは状態のうちの 1 種もしくは複数と、または多すぎる体脂肪と関連する他の障害 / 状態からなる群から選択されるメンバーである、上記 [4 2] に記載の方法。

[4 4] 前記 A L K 7 結合性タンパク質または医薬組成物を単独で、または併用療法として投与する、上記 [4 3] に記載の方法。

[4 5] 対象において A L K 7 活性を低下させる方法であって、上記 [1] ~ [2 4] 、もしくは [3 5] のいずれかに記載の A L K 7 結合性タンパク質、または上記 [3 6] 、[3 7] 、[4 0] 、もしくは [4 1] に記載の医薬組成物の有効量を投与することを含む前記方法。