

【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3部門第2区分

【発行日】平成27年8月20日(2015.8.20)

【公表番号】特表2014-523902(P2014-523902A)

【公表日】平成26年9月18日(2014.9.18)

【年通号数】公開・登録公報2014-050

【出願番号】特願2014-519139(P2014-519139)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/66	(2006.01)
G 0 1 N	33/72	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	21/00	
G 0 1 N	33/66	A
G 0 1 N	33/72	A
C 0 7 K	16/28	Z N A
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月29日(2015.6.29)

【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】

対象における代謝障害の治療において使用するための、ActRIBと結合する抗体を含む組成物であって、抗ActRIB抗体が、前記対象における赤血球レベルを増大させることなく褐色脂肪組織を増大させる、組成物。

【請求項2】

代謝障害が、平均血漿中グルコース濃度増大、グルコースホメオスタシス異常および/または血漿中インスリン濃度上昇をもたらすか、これによって引き起こされる、請求項

1に記載の組成物。

【請求項3】

代謝障害が肥満、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、リポジストロフィー、耐糖能異常、血漿中インスリン濃度上昇、インスリン抵抗性、脂質異常症、高血糖症、高脂血症、高血圧症、心血管疾患および呼吸器の状態からなる群から選択される、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

対象が代謝障害および筋肉障害に罹患している、請求項1から3に記載の組成物。

【請求項5】

筋肉障害が、肥満関連筋肉減少症、筋肉減少症および糖尿病関連筋萎縮症からなる群から選択される筋萎縮症である、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

抗A<sub>c</sub>tR<sub>I</sub>I<sub>B</sub>抗体が、配列番号181のアミノ酸19～134（配列番号182）からなる結合ドメインと結合する、請求項1から5に記載の組成物。

【請求項7】

抗A<sub>c</sub>tR<sub>I</sub>I<sub>B</sub>抗体が、

(a)配列番号181のアミノ酸78～83（WLDDFN-配列番号188）、

(b)配列番号181のアミノ酸76～84（GCWLDDFN-配列番号186）

、

(c)配列番号181のアミノ酸75～85（KGCWLDDFNCY-配列番号190）、

(d)配列番号181のアミノ酸52～56（EQDKR-配列番号189）、

(e)配列番号181のアミノ酸49～63（CEGEQDKRLHCYASW-配列番号187）、

(f)配列番号181のアミノ酸29～41（CIYYNANWELERT-配列番号191）、

(g)配列番号181のアミノ酸100～110（YFCCCCEGNFCN-配列番号192）、または

(h)配列番号181のアミノ酸78～83（WLDDFN）および配列番号181のアミノ酸52～56（EQDKR）

を含むまたはこれらからなるエピトープと結合する、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

抗体がA<sub>c</sub>tR<sub>I</sub>I<sub>A</sub>と結合する10倍以上のアフィニティーでA<sub>c</sub>tR<sub>I</sub>I<sub>B</sub>と結合する、請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

抗A<sub>c</sub>tR<sub>I</sub>I<sub>B</sub>抗体が、配列番号1～14からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR1、配列番号15～28からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR2、配列番号29～42からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域CDR3、配列番号43～56からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR1、配列番号57～70からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR2、および配列番号71～84からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域CDR3を含む、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

抗A<sub>c</sub>tR<sub>I</sub>I<sub>B</sub>抗体が、

(a)配列番号1の重鎖可変領域CDR1、配列番号15の重鎖可変領域CDR2、配列番号29の重鎖可変領域CDR3、配列番号43の軽鎖可変領域CDR1、配列番号57の軽鎖可変領域CDR2、および配列番号71の軽鎖可変領域CDR3、

(b)配列番号2の重鎖可変領域CDR1、配列番号16の重鎖可変領域CDR2、配列番号30の重鎖可変領域CDR3、配列番号44の軽鎖可変領域CDR1、配列番号5

8 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 7 2 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( c ) 配列番号 3 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 1 7 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 1 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 4 5 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 5 9 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 7 3 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( d ) 配列番号 4 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 1 8 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 2 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 4 6 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 0 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 7 4 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( e ) 配列番号 5 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 1 9 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 3 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 4 7 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 1 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 7 5 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( f ) 配列番号 6 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 0 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 4 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 4 8 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 2 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 7 6 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( g ) 配列番号 7 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 1 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 5 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 4 9 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 3 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 7 7 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( h ) 配列番号 8 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 2 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 6 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 0 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 4 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 7 8 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( i ) 配列番号 9 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 3 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 7 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 1 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 5 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 7 9 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( j ) 配列番号 1 0 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 4 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 8 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 2 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 6 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 8 0 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( k ) 配列番号 1 1 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 5 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 9 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 3 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 7 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 8 1 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( l ) 配列番号 1 2 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 6 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 4 0 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 4 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 8 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 8 2 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( m ) 配列番号 1 3 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 7 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 4 1 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 5 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 9 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 8 3 の軽鎖可変領域 C D R 3 、または

( n ) 配列番号 1 4 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 8 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 4 2 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 6 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 7 0 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 8 4 の軽鎖可変領域 C D R 3

を含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 1 1】

抗 A c t R I I B 抗体が、配列番号 1 4 6 ~ 1 5 0 および 1 5 6 ~ 1 6 0 からなる群から選択される少なくとも 1 つの配列と少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する完全長重鎖アミノ酸配列を含む、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 1 2】

抗 A c t R I I B 抗体が、配列番号 1 4 1 ~ 1 4 5 および 1 5 1 ~ 1 5 5 からなる群から選択される少なくとも 1 つの配列と少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する完全長軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 1 3】

抗 A c t R I I B 抗体が、

( a ) 配列番号 9 9 の可変重鎖配列および配列番号 8 5 の可変軽鎖配列、

( b ) 配列番号 1 0 0 の可変重鎖配列および配列番号 8 6 の可変軽鎖配列、

(c) 配列番号 101 の可変重鎖配列および配列番号 87 の可変軽鎖配列、  
(d) 配列番号 102 の可変重鎖配列および配列番号 88 の可変軽鎖配列、  
(e) 配列番号 103 の可変重鎖配列および配列番号 89 の可変軽鎖配列、  
(f) 配列番号 104 の可変重鎖配列および配列番号 90 の可変軽鎖配列、  
(g) 配列番号 105 の可変重鎖配列および配列番号 91 の可変軽鎖配列、  
(h) 配列番号 106 の可変重鎖配列および配列番号 92 の可変軽鎖配列、  
(i) 配列番号 107 の可変重鎖配列および配列番号 93 の可変軽鎖配列、  
(j) 配列番号 108 の可変重鎖配列および配列番号 94 の可変軽鎖配列、  
(k) 配列番号 109 の可変重鎖配列および配列番号 95 の可変軽鎖配列、  
(l) 配列番号 110 の可変重鎖配列および配列番号 96 の可変軽鎖配列、  
(m) 配列番号 111 の可変重鎖配列および配列番号 97 の可変軽鎖配列、または  
(n) 配列番号 112 の可変重鎖配列および配列番号 98 の可変軽鎖配列  
を含む、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 14】

抗 A c t R I I B 抗体が、

(a) 配列番号 146 の重鎖配列および配列番号 141 の軽鎖配列、  
(b) 配列番号 147 の重鎖配列および配列番号 142 の軽鎖配列、  
(c) 配列番号 148 の重鎖配列および配列番号 143 の軽鎖配列、  
(d) 配列番号 149 の重鎖配列および配列番号 144 の軽鎖配列、  
(e) 配列番号 150 の重鎖配列および配列番号 145 の軽鎖配列、  
(f) 配列番号 156 の重鎖配列および配列番号 151 の軽鎖配列、  
(g) 配列番号 157 の重鎖配列および配列番号 152 の軽鎖配列、  
(h) 配列番号 158 の重鎖配列および配列番号 153 の軽鎖配列、  
(i) 配列番号 159 の重鎖配列および配列番号 154 の軽鎖配列、または  
(j) 配列番号 160 の重鎖配列および配列番号 155 の軽鎖配列  
を含む、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 15】

前記組成物中に含まれる抗 A c t R I I B 抗体が、A c t R I I B との結合から、請求項 10 に記載の少なくとも 1 つの抗体を交差遮断する、またはそれによって交差遮断される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 16】

前記組成物中に含まれる抗 A c t R I I B 抗体が、F c 領域の突然変異により改変されたエフェクター機能を有する、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 17】

前記組成物中に含まれる抗 A c t R I I B 抗体が、請求項 8 から 14 のいずれか一項に記載の抗体によって認識されるエピトープと結合する、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 18】

前記組成物中に含まれる抗 A c t R I I B 抗体が、p B W 5 2 2 ( D S M 2 2 8 7 3 ) または p B W 5 2 4 ( D S M 2 2 8 7 4 ) によってコードされる、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

#### 【請求項 19】

A c t R I I B と結合する抗体を含む組成物であって、赤血球レベルを増大させることなく、対象における褐色脂肪組織 ( B A T ) を増大させるための方法で使用するための、前記組成物。

#### 【請求項 20】

A c t R I I B と結合する抗体を含む組成物であって、赤血球レベルを増大させることなく、対象における平均血漿中グルコース濃度を低下させるための方法で使用するための、前記組成物。

#### 【請求項 21】

平均血漿中グルコース濃度が、糖化ヘモグロビン（グリコシル化ヘモグロビン）レベルを測定することによって検出される、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

A c t R I I B と結合する抗体が、請求項 6 から 18 のいずれか一項に記載の抗 A c t R I I B 抗体である、請求項 19 から 21 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

対象が代謝障害および筋肉障害に罹患している、請求項 19 から 22 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

筋肉障害が、肥満関連筋肉減少症、筋肉減少症、および糖尿病関連筋萎縮症からなる群から選択される筋萎縮症である、請求項 23 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0302

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0302】

高脂肪食を与えたマウスにおける代謝パラメータおよび褐色脂肪細胞に対する影響。

高脂肪食を与えたマウスにおける A c t R I I B 抗体による A c t R I I B シグナル伝達経路の阻害の影響は、処置モダリティで調べることができる。数週間高脂肪食を消費しある程度の代謝機能障害を示すマウスを、A c t R I I B 抗体または合致したビヒクルで処置して、血液パラメータ、グルコースおよびインスリンレベル、組織分布、特に熱産生褐色脂肪組織、および組織特異的遺伝子シグネチャーに対する代謝的利点を調べる。

（参考文献）

## 【表4】

- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al (2009) Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*; 120 (16):1640-1645.
- Astrup A, Bulow J, Madsen J, et al (1985) Contribution of BAT and skeletal muscle to thermogenesis induced by ephedrine in man. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism*; 248 (5):E507-E515.
- Bruce KD, Hanson MA (2010) The Developmental Origins, Mechanisms, and Implications of Metabolic Syndrome. *The Journal of Nutrition*; 140 (3):648-652.
- Cannon B, Nedergaard J (2004) Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.*; 84 (1):277-359.
- Feige JN, Lagouge M, Canto C, et al (2008) Specific SIRT1 activation mimics low energy levels and protects against diet-induced metabolic disorders by enhancing fat oxidation. *Cell Metab*; 8 (5):347-358.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al (2010) Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*; 303 (3):235-241.
- Himms-Hagen J (1990) Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies. *FASEB J*; 4 (11):2890-2898.
- Klingenspor M (2003) Cold-induced recruitment of brown adipose tissue thermogenesis. *Exp.Physiol*; 88 (1):141-148.
- Perwitz N, Wenzel J, Wagner I, et al Cannabinoid type 1 receptor blockade induces transdifferentiation towards a brown fat phenotype in white adipocytes. *Diabetes obesity metabolism* (2010) Volume: 12, Issue: 2, Publisher: John Wiley & Sons, Pages: 158-166
- Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al (2009) High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*; 58 (7):1526-1531.
- Seale P, Bjork B, Yang W, et al (2008) PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*; 454 (7207):961-967.
- van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al (2009) Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N.Engl.J Med.*; 360 (15):1500-1508.
- Vijgen GH, Bouvy ND, Teule GJ, et al (2011) Brown adipose tissue in morbidly obese subjects. *PLoS.ONE.*; 6 (2):e17247.
- Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al (2009) Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N.Engl.J Med.*; 360 (15):1518-1525.

[1] 対象における代謝障害の治療において使用するための、Acetyl-RIBと結合する抗体を含む組成物であって、抗Acetyl-RIB抗体が、前記対象における赤血球レベルを増大させることなく褐色脂肪組織を増大させる、組成物。

[2] 代謝障害が、平均血漿中グルコース濃度増大、グルコースホメオスタティス異常および/または血漿中インスリン濃度上昇をもたらすか、これによって引き起こされる、

上記 [ 1 ] に記載の組成物。

[ 3 ] 代謝障害が肥満、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、リポジストロフィー、耐糖能異常、血漿中インスリン濃度上昇、インスリン抵抗性、脂質異常症、高血糖症、高脂血症、高血圧症、心血管疾患および呼吸器の状態からなる群から選択される、上記 [ 1 ] または [ 2 ] に記載の組成物。

[ 4 ] 対象が代謝障害および筋肉障害に罹患している、上記 [ 1 ] から [ 3 ] に記載の組成物。

[ 5 ] 筋肉障害が、肥満関連筋肉減少症、筋肉減少症および糖尿病関連筋萎縮症からなる群から選択される筋萎縮症である、上記 [ 4 ] に記載の組成物。

[ 6 ] 抗 A c t R I I B 抗体が、配列番号 181 のアミノ酸 19 ~ 134 (配列番号 182) からなる結合ドメインと結合する、上記 [ 1 ] から [ 5 ] に記載の組成物。

[ 7 ] 抗 A c t R I I B 抗体が、

( a ) 配列番号 181 のアミノ酸 78 ~ 83 ( W L D D F N - 配列番号 188 ) 、

( b ) 配列番号 181 のアミノ酸 76 ~ 84 ( G C W L D D F N C - 配列番号 186 )

、

( c ) 配列番号 181 のアミノ酸 75 ~ 85 ( K G C W L D D F N C Y - 配列番号 190 ) 、

( d ) 配列番号 181 のアミノ酸 52 ~ 56 ( E Q D K R - 配列番号 189 ) 、

( e ) 配列番号 181 のアミノ酸 49 ~ 63 ( C E G E Q D K R L H C Y A S W - 配列番号 187 ) 、

( f ) 配列番号 181 のアミノ酸 29 ~ 41 ( C I Y Y N A N W E L E R T - 配列番号 191 ) 、

( g ) 配列番号 181 のアミノ酸 100 ~ 110 ( Y F C C C E G N F C N - 配列番号 192 ) 、または

( h ) 配列番号 181 のアミノ酸 78 ~ 83 ( W L D D F N ) および配列番号 181 のアミノ酸 52 ~ 56 ( E Q D K R )

を含むまたはこれらからなるエピトープと結合する、上記 [ 6 ] に記載の組成物。

[ 8 ] 抗体が A c t R I I A と結合する 10 倍以上のアフィニティーで A c t R I I B と結合する、上記 [ 1 ] から [ 7 ] のいずれか一項に記載の組成物。

[ 9 ] 抗 A c t R I I B 抗体が、配列番号 1 ~ 14 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 15 ~ 28 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 29 ~ 42 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 43 ~ 56 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 57 ~ 70 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 71 ~ 84 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む、上記 [ 1 ] から [ 8 ] のいずれか一項に記載の組成物。

[ 10 ] 抗 A c t R I I B 抗体が、

( a ) 配列番号 1 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 15 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 29 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 43 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 57 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 71 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( b ) 配列番号 2 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 16 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 30 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 44 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 58 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 72 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( c ) 配列番号 3 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 17 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 31 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 45 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 59 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 73 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( d ) 配列番号 4 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 18 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 32 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 46 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 60 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 74 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( e ) 配列番号 5 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 1 9 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 3 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 4 7 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 1 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 7 5 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( f ) 配列番号 6 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 0 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 4 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 4 8 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 2 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 7 6 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( g ) 配列番号 7 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 1 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 5 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 4 9 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 3 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 7 7 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( h ) 配列番号 8 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 2 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 6 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 0 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 4 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 7 8 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( i ) 配列番号 9 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 3 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 7 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 1 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 5 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 7 9 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( j ) 配列番号 1 0 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 4 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 8 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 2 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 6 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 8 0 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( k ) 配列番号 1 1 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 5 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 3 9 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 3 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 7 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 8 1 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( l ) 配列番号 1 2 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 6 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 4 0 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 4 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 8 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 8 2 の軽鎖可変領域 C D R 3 、

( m ) 配列番号 1 3 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 7 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 4 1 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 5 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 6 9 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 8 3 の軽鎖可変領域 C D R 3 、または

( n ) 配列番号 1 4 の重鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 2 8 の重鎖可変領域 C D R 2 、配列番号 4 2 の重鎖可変領域 C D R 3 、配列番号 5 6 の軽鎖可変領域 C D R 1 、配列番号 7 0 の軽鎖可変領域 C D R 2 、および配列番号 8 4 の軽鎖可変領域 C D R 3

を含む、上記 [ 1 ] から [ 9 ] のいずれか一項に記載の組成物。

[ 1 1 ] 抗 A c t R I I B 抗体が、配列番号 1 4 6 ~ 1 5 0 および 1 5 6 ~ 1 6 0 からなる群から選択される少なくとも 1 つの配列と少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する完全長重鎖アミノ酸配列を含む、上記 [ 1 ] から [ 1 0 ] のいずれか一項に記載の組成物。

[ 1 2 ] 抗 A c t R I I B 抗体が、配列番号 1 4 1 ~ 1 4 5 および 1 5 1 ~ 1 5 5 からなる群から選択される少なくとも 1 つの配列と少なくとも 9 5 % の配列同一性を有する完全長軽鎖アミノ酸配列を含む、上記 [ 1 ] から [ 1 1 ] のいずれか一項に記載の組成物。

[ 1 3 ] 抗 A c t R I I B 抗体が、

- ( a ) 配列番号 9 9 の可変重鎖配列および配列番号 8 5 の可変軽鎖配列、
- ( b ) 配列番号 1 0 0 の可変重鎖配列および配列番号 8 6 の可変軽鎖配列、
- ( c ) 配列番号 1 0 1 の可変重鎖配列および配列番号 8 7 の可変軽鎖配列、
- ( d ) 配列番号 1 0 2 の可変重鎖配列および配列番号 8 8 の可変軽鎖配列、
- ( e ) 配列番号 1 0 3 の可変重鎖配列および配列番号 8 9 の可変軽鎖配列、
- ( f ) 配列番号 1 0 4 の可変重鎖配列および配列番号 9 0 の可変軽鎖配列、
- ( g ) 配列番号 1 0 5 の可変重鎖配列および配列番号 9 1 の可変軽鎖配列、
- ( h ) 配列番号 1 0 6 の可変重鎖配列および配列番号 9 2 の可変軽鎖配列、
- ( i ) 配列番号 1 0 7 の可変重鎖配列および配列番号 9 3 の可変軽鎖配列、
- ( j ) 配列番号 1 0 8 の可変重鎖配列および配列番号 9 4 の可変軽鎖配列、
- ( k ) 配列番号 1 0 9 の可変重鎖配列および配列番号 9 5 の可変軽鎖配列、
- ( l ) 配列番号 1 1 0 の可変重鎖配列および配列番号 9 6 の可変軽鎖配列、

(m) 配列番号111の可変重鎖配列および配列番号97の可変軽鎖配列、または  
(n) 配列番号112の可変重鎖配列および配列番号98の可変軽鎖配列  
を含む、上記[1]から[12]のいずれか一項に記載の組成物。

[14] 抗ActRIB抗体が、

(a) 配列番号146の重鎖配列および配列番号141の軽鎖配列、  
(b) 配列番号147の重鎖配列および配列番号142の軽鎖配列、  
(c) 配列番号148の重鎖配列および配列番号143の軽鎖配列、  
(d) 配列番号149の重鎖配列および配列番号144の軽鎖配列、  
(e) 配列番号150の重鎖配列および配列番号145の軽鎖配列、  
(f) 配列番号156の重鎖配列および配列番号151の軽鎖配列、  
(g) 配列番号157の重鎖配列および配列番号152の軽鎖配列、  
(h) 配列番号158の重鎖配列および配列番号153の軽鎖配列、  
(i) 配列番号159の重鎖配列および配列番号154の軽鎖配列、または  
(j) 配列番号160の重鎖配列および配列番号155の軽鎖配列  
を含む、上記[1]から[13]のいずれか一項に記載の組成物。

[15] 前記組成物中に含まれる抗ActRIB抗体が、ActRIBとの結合から、上記[10]に記載の少なくとも1つの抗体を交差遮断する、またはそれによって交差遮断される、上記[1]から[14]のいずれか一項に記載の組成物。

[16] 前記組成物中に含まれる抗ActRIB抗体が、Fc領域の突然変異により改変されたエフェクター機能を有する、上記[1]から[15]のいずれか一項に記載の組成物。

[17] 前記組成物中に含まれる抗ActRIB抗体が、上記[8]から[14]のいずれか一項に記載の抗体によって認識されるエピトープと結合する、上記[1]から[16]のいずれか一項に記載の組成物。

[18] 前記組成物中に含まれる抗ActRIB抗体が、pBW522(DSM22873)またはpBW524(DSM22874)によってコードされる、上記[1]から[7]のいずれか一項に記載の組成物。

[19] 対象における代謝障害を治療する方法であって、ActRIBと結合する抗体を前記対象に投与することを含み、抗ActRIB抗体が、前記対象における赤血球レベルを増大させることなく褐色脂肪組織(BAT)を増大させる、方法。

[20] 代謝障害が、平均血漿中グルコース濃度増大、グルコースホメオスタシス異常および/もしくは血漿中インスリン濃度上昇をもたらすか、これによって引き起こされる、上記[19]に記載の方法。

[21] 代謝障害が、肥満、2型糖尿病、メタボリックシンドロームまたはリポジストロフィー、耐糖能異常、血漿中インスリン濃度上昇、インスリン抵抗性、脂質異常症、高血糖症、高脂血症、高血圧症、心血管疾患および呼吸器の状態からなる群から選択される、上記[19]または[20]に記載の方法。

[22] 赤血球レベルを増大させることなく、対象におけるBATを増大させるための方法であって、ActRIBと結合する抗体を前記対象に投与することを含む、方法。

[23] 赤血球レベルを増大させることなく、対象における平均血漿中グルコース濃度を低下させるための方法であって、ActRIBと結合する抗体を前記対象に投与することを含む、方法。

[24] 平均血漿中グルコース濃度が、糖化ヘモグロビン(グリコシル化ヘモグロビン)レベルを測定することによって検出される、上記[20]または[23]に記載の方法。  
。

[25] 上記[6]から[18]のいずれか一項に記載の抗ActRIB抗体が使用される、上記[19]から[24]のいずれか一項に記載の方法。

[26] 対象が、上記[1]から[18]のいずれか一項に記載の組成物で治療される、上記[25]に記載の方法。

[27] 対象が代謝障害および筋肉障害に罹患している、上記[19]から[26]の

いずれか一項に記載の方法。

[ 2 8 ] 筋肉障害が、肥満関連筋肉減少症、筋肉減少症、および糖尿病関連筋萎縮症からなる群から選択される筋萎縮症である、上記 [ 2 7 ] に記載の方法。