(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7159148号
(P7159148)

(45)発行日　令和4年10月24日(2022.10.24)

(24)登録日　令和4年10月14日(2022.10.14)

(51)国際特許分類		FI		
C12N 15/12 (2006.01)		C12N	15/12	ZNA
C07K 19/00 (2006.01)		C07K	19/00	
C07K 14/715 (2006.01)		C07K	14/715	
C12P 21/02 (2006.01)		C12P	21/02	C
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	Z

請求項の数　13　（全551頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-500446(P2019-500446)
(86)(22)出願日　平成29年7月6日(2017.7.6)
(65)公表番号　特表2019-527547(P2019-527547A)
(43)公表日　令和1年10月3日(2019.10.3)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/040849
(87)国際公開番号　WO2018/009624
(87)国際公開日　平成30年1月11日(2018.1.11)
審査請求日　令和2年7月3日(2020.7.3)
(31)優先権主張番号　62/359,614
(32)優先日　平成28年7月7日(2016.7.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/404,670
(32)優先日　平成28年10月5日(2016.10.5)
最終頁に続く

(73)特許権者　509125475
アクセルロン ファーマ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， シドニー ストリート １２８
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(72)発明者　クマール， ラビンドラ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１７２０， アクトン， アーリントン ストリート ４１２
(72)発明者　グリンバーグ， アシャ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＴＧＦベータスーパーファミリーホモ多量体およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質およびエンドグリン－Ｆｃ融合タンパク質からなる組換えヘテロ二量体であって、

ここで、前記ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質は、配列番号１４のアミノ酸２２～１１８に対して、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるＡＬＫ１ポリペプチドを含み、

前記エンドグリン－Ｆｃ融合タンパク質は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３４６に対して、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるエンドグリンポリペプチドを含み、

前記組換えヘテロ二量体は、ＢＭＰ９とＢＭＰ１０の両方に結合する、および拮抗する、組換えヘテロ二量体。

【請求項２】

前記ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質のＦｃドメインが、相互作用ペアの第１または第２のメンバーである、請求項１に記載の組換えヘテロ二量体。

【請求項３】

前記エンドグリン－Ｆｃ融合タンパク質のＦｃドメインが、相互作用ペアの第１または第２のメンバーである、請求項１に記載の組換えヘテロ二量体。

【請求項４】

前記Ｆｃドメインが、配列番号２００～２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に

対して、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の組換えヘテロ二量体。

【請求項５】

請求項４に記載の組換えヘテロ二量体であって、

ａ）前記ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の前記Ｆｃドメインが、配列番号２００、２０２、２０４、２０６、２１３、２１５および２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に対して、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含み；そして、

ｂ）前記エンドグリン－Ｆｃ融合タンパク質の前記Ｆｃドメインが、配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、および２１４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に対して、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、

組換えヘテロ二量体。

【請求項６】

請求項１～４のいずれか一項に記載の組換えヘテロ二量体であって、

ａ）前記エンドグリン－Ｆｃ融合タンパク質の前記Ｆｃドメインが、配列番号２００、２０２、２０４、２０６、２１３、２１５および２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に対して、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含み；そして、

ｂ）前記ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質の前記Ｆｃドメインが、配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、および２１４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に対して、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、

組換えヘテロ二量体。

【請求項７】

前記Ｆｃドメインが、ヘテロ二量体形成を促進する、および／またはホモ多量体形成を阻害する１つまたは複数のアミノ酸変異を含み、ここで、前記１つまたは複数のアミノ酸変異が、前記組換えヘテロ二量体の前記Ｆｃドメインのペア形成をもたらす、請求項４に記載の組換えヘテロ二量体。

【請求項８】

前記Ｆｃドメインのペア形成が、電荷に基づくペア形成、ノブ・ホール型立体ペア形成、ＳＥＥＤｂｏｄｙペア形成、または、ロイシンジッパーベースのペア形成である、請求項７に記載の組換えヘテロ二量体。

【請求項９】

前記ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質が、前記ＡＬＫ１ポリペプチドと前記Ｆｃドメインとの間に配置されたリンカードメインを含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の組換えヘテロ二量体。

【請求項１０】

前記ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質および／または前記エンドグリン－Ｆｃ融合タンパク質が、グリコシル化アミノ酸、ペグ化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチン化アミノ酸および脂質部分にコンジュゲートされたアミノ酸からなる群から選択される１つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、請求項１に記載の組換えヘテロ二量体。

【請求項１１】

前記ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質および／または前記エンドグリン－Ｆｃ融合タンパク質が、グリコシル化されており、ＣＨＯ細胞における前記ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質および／または前記エンドグリン－Ｆｃ融合タンパク質の発現から得ることができるグリコシル化パターンを有する、請求項１に記載の組換えヘテロ二量体。

【請求項１２】

請求項１に記載の組換えヘテロ二量体、および薬学的に許容されるキャリアを含む医薬調製物。
【請求項１３】
約１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％未満のまたは約１％未満のＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質ホモ多量体および/またはエンドグリン－Ｆｃ融合タンパク質ホモ多量体を含む、請求項１２に記載の医薬調製物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、２０１６年７月７日に出願された米国仮出願第６２／３５９，６１４号および２０１６年１０月５日に出願された第６２／４０４，６７０号に対する利益を主張する。前記出願の開示は、本明細書にその全体が参照により援用される。
【背景技術】
【０００２】
トランスフォーミング増殖因子－ベータ（ＴＧＦベータ）スーパーファミリーは、共通の配列エレメントおよび構造モチーフを共有する種々の増殖因子を含有する。これらのタンパク質は、脊椎動物および無脊椎動物の両方における多種多様な細胞型において生物学的効果を発揮することが公知である。このスーパーファミリーのメンバーは、胚発生の際にパターン形成および組織特異化において重要な機能を果たし、脂肪生成、筋形成、軟骨形成、心臓発生、造血発生、神経発生および上皮細胞分化を含む種々の分化過程に影響を与えることができる。ファミリーは、２つの一般的な系統発生的クレードに分けられる：ＴＧＦ－ベータ、アクチビンおよびｎｏｄａｌを含む、スーパーファミリーのより最近になって進化したメンバー、ならびにいくつかのＢＭＰおよびＧＤＦを含む、スーパーファミリーのより遠縁のタンパク質のクレード。Ｈｉｎｃｋ（２０１２年）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ５８６巻：１８６０～１８７０頁。ＴＧＦ－ベータファミリーメンバーは、多様な、多くの場合、補完的な生物学的効果を有する。ＴＧＦ－ベータファミリーのメンバーの活性を操作することにより、生物に有意な生理的変化を引き起こすことが可能になる場合が多い。例えば、ピエモンテ（Ｐｉｅｄｍｏｎｔｅｓｅ）およびベルジアン・ブルー（Ｂｅｌｇｉａｎ Ｂｌｕｅ）ウシ品種は、著しい筋量増加を引き起こす、ＧＤＦ８（ミオスタチンとも呼ばれる）遺伝子における機能喪失型変異を保有する。Ｇｒｏｂｅｔら（１９９７年）Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．、１７巻（１号）：７１～４頁。さらに、ヒトにおいて、ＧＤＦ８の不活性対立遺伝子は、筋量増加と、報告によれば、例外的な強度に関連する。Ｓｃｈｕｅｌｋｅら（２００４年）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ、３５０巻：２６８２～８頁。骨、赤血球細胞および他の組織の変化は、ＴＧＦ－ベータファミリーのリガンドによって媒介されるシグナル伝達（例えば、ＳＭＡＤ１、２、３、５および／または８）を増強または阻害することにより達成することができる。したがって、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーの様々なリガンドの活性を調節する薬剤が必要とされている。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００３】
【文献】Ｈｉｎｃｋ（２０１２年）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ５８６巻：１８６０～１８７０頁
Ｓｃｈｕｅｌｋｅら（２００４年）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ、３５０巻：２６８２～８頁
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００４】
部分的に、本開示は、そのフラグメントおよび改変体を含む、少なくとも１種のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド（例えば、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ＭｕＳＫ

およびヘモジュベリン）を含む組換えＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体（ヘテロ多量体）を提供する。一部の実施形態では、本開示は、そのフラグメントおよび改変体を含む、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ＭｕＳＫおよびヘモジュベリンからなる群から選択されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、ならびにそのフラグメントおよび改変体を含む、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７からなる群から選択されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示は、そのフラグメントおよび改変体を含む、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ＭｕＳＫおよびヘモジュベリンからなる群から選択されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、ならびにそのフラグメントおよび改変体を含む、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩからなる群から選択されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示は、そのフラグメントおよび改変体を含む、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ＭｕＳＫおよびヘモジュベリンからなる群から選択される第１のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、ならびにそのフラグメントおよび改変体を含む、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ＭｕＳＫおよびヘモジュベリンからなる群から選択される第２のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体に関する。好ましくは、本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体、Ｉ型受容体およびＩＩ型受容体ポリペプチドは、受容体のリガンド結合性ドメイン、例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体、Ｉ型受容体またはＩＩ型受容体の細胞外ドメインを含む。他の好ましい実施形態では、本開示のポリペプチドおよびヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体：ＩＩ型受容体および共受容体：共受容体ヘテロ多量体）は、可溶性である。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体：ＩＩ型受容体および共受容体：共受容体ヘテロ多量体）は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニューツリン、アルテミン、パーセフィン、ミュラー管阻害物質（ＭＩＳ）およびレフティー）に結合する。一部の実施形態では、ヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体：ＩＩ型受容体および共受容体：共受容体ヘテロ多量体）は、少なくとも１×10^{-7}ＭのK_D（例えば、10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}または10^{-12}を超えるまたはこれに等しいK_D）で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合することができる。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体：ＩＩ型受容体および共受容体：共受容体ヘテロ多量体）は、対応するホモ多量体と比較して（例えば、エンドグリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体ｖｓ．エンドグリンおよびＡＬＫ１ホモ多量体）、異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体

：ＩＩ型受容体および共受容体：共受容体ヘテロ多量体）は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ミュラー管阻害物質（ＭＩＳ）およびレフティー）を阻害し得る。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体：ＩＩ型受容体および共受容体：共受容体ヘテロ多量体）は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドのシグナル伝達を阻害することができる。例えば、一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体：ＩＩ型受容体および共受容体：共受容体ヘテロ多量体）は、細胞ベースのアッセイ（例えば、本明細書で記載される細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）において１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドのシグナル伝達を阻害することができる。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０００５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４または１５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－

ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_D$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＡＬＫ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０００６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８または１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_D$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ

）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０００７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２または２３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０００８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３または８４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号８３のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０００９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含

む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７または８８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８７のアミノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００１０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改

変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１または９２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００１１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体

に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０１のアミノ酸１～１３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のア

ッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００１２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４または１５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＡＬＫ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００１３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくと

も７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８または１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００１４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％

または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２または２３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００１５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３または８４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号８３のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１

２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００１６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７または８８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８７のアミノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１

つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００１７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１または９２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示

のベータグリカン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００１８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０１のアミノ酸１～１３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ

－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００１９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４または１５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＡＬＫ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００２０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含

む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８または１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００２１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６

％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２または２３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００２２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３または８４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬ

Ｋ４ヘテロ多量体は、配列番号２６のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号８３のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００２３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７または８８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８７のアミ

ノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００２４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１または９２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１

×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００２５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０１のアミノ酸１～１３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５

％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００２６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４または１５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）

。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＡＬＫ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００２７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８または１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベース

のシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００２８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２または２３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_D$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を

有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００２９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３または８４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号８３のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較し

て、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００３０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７または８８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８７のアミノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、対応す

るホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００３１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１または９２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_D$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部

の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００３２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０１のアミノ酸１～１３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７

５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００３３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４または１５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリ

ータンパク質１ＢおよびＡＬＫ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００３４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８または１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００３５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１

００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２または２３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００３６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３または８４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちの

いずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号８３のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００３７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７または８８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８７のアミノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９

％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００３８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１または９２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミ

リーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００３９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０１のアミノ酸１～１３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－

ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK$_D$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００４０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４または１５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK$_D$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、

本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＡＬＫ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００４１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８または１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００４２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１

００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２または２３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００４３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３または８４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号８３のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガン

ドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００４４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７または８８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８７のアミノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００４５】
ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１または９２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００４６】
ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％

、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０１のアミノ酸１～１３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００４７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃ

ｒｉｍ２：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４または１５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＡＬＫ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００４８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８または１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５

％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００４９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形

態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００５０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３または８４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号８３のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較し

て、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００５１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７または８８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８７のアミノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００５２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変

体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１または９２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００５３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６

～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０１のアミノ酸１～１３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００５４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％

、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４または１５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＡＬＫ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００５５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８または１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開

示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００５６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２または２３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００５７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に

関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３または８４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号８３のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００５８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７または８８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９

４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８７のアミノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００５９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１または９２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢ

Ｉ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００６０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０１のアミノ酸１～１３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ

７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００６１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲを含み、前記ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％

、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４または１５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＡＬＫ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００６２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲを含み、前記ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５

３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８または１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００６３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７

０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲを含み、前記ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２または２３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００６４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変

体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲを含み、前記ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３または８４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号８３のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１０

０％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００６５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲを含み、前記ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のア

ミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７または８８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８７のアミノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００６６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９

９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲを含み、前記ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１または９２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００６７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５５３ま

たは５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲを含み、前記ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０１のアミノ酸１～１３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０５のアミノ酸２１～

２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００６８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４または１５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５

％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_D$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＡおよびＡＬＫ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００６９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８または１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_D$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグ

ナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＡおよびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００７０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２または２３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＡおよびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００７１】
ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３または８４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号８３のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＡおよびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００７２】
ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含

む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７または８８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８７のアミノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＡおよびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００７３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に

関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＡおよびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００７４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０１のアミノ酸１～１３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。

ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＡおよびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００７５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂを含み、前記ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４または１５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％

、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＢおよびＡＬＫ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００７６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂを含み、前記ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であ

る第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８または１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＢおよびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００７７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５

のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂを含み、前記ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２または２３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＢおよびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００７８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％

、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂを含み、前記ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３または８４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号８３のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータ

スーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＢおよびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００７９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂを含み、前記ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、

９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７または８８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８７のアミノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＢおよびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００８０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施

形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂを含み、前記ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１または９２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＢおよびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００８１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５５７ま

たは５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂを含み、前記ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０１のアミノ酸１～１３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、

配列番号３０５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＢおよびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００８２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、およ

び配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４

％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４または１５のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ヘモジュベリンおよびＡＬＫ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００８３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸２１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５

％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチド

に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８または１９のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ヘモジュベリンおよびＡＬＫ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００８４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％

、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、

配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２または２３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ヘモジュベリンおよびＡＬＫ３ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ３ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００８５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸２１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３の

アミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬ

Ｋ１ヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３または８４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号２６のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、配列番号８３のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ヘモジュベリンおよびＡＬＫ４ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ４ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００８６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸２１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５の

うちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５

％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０、３１、８７または８８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号３０のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、配列番号８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号８７のアミノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ヘモジュベリンおよびＡＬＫ５ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ５ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００８７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一

部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少な

くとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４、３５、９１または９２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ヘモジュベリンおよびＡＬＫ６ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ６ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００８８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％

、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸２１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘモジュベリンを含み、前記ヘモジュベリンタ

ンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む、単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０１のアミノ酸１～１３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、配列番号３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベ

リン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ヘモジュベリンおよびＡＬＫ７ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡＬＫ７ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００８９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０および１１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：

ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００９０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１，２，３，４，５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体はＡｃｔＲＩＩＢを含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置のアミノ酸はアミノ酸ではない。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグ

リン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。
【００９１】
ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７または６８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２のアミノ酸２３～５１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号６７のアミノ酸２３～４４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＴＧＦＢＲ

ＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００９２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１または７２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二

量体である。
【００９３】
ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７５のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベース

のシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００９４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０および１１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００９５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体

は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１，２，３，４，５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置ので終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体はＡｃｔＲＩＩＢを含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置のアミノ酸はアミノ酸ではない。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００９６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む

。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７または６８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２のアミノ酸２３～５１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号６７のアミノ酸２３～４４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００９７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、

ベータグリカン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１または７２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００９８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のう

ちのいずれか１つから始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７５のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【００９９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０および１１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９のアミノ酸２１～３０の

うちのいずれか１つから始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１００】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体はＡｃｔＲＩＩＢを含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置のアミノ酸はアミノ酸ではない。。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－

１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体はＡｃｔＲＩＩＢを含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置のアミノ酸はアミノ酸ではない。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１０１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７または６８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２のアミノ酸２３～５１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号６７のアミノ酸２３～４４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％

、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のＫＤで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１０２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１または７２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のＫＤで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベ

ータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１０３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７５のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータス

ーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１０４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０および１１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載される

アッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１０５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体はＡｃｔＲＩＩＢを含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置のアミノ酸はアミノ酸ではない。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベ

ースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１０６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７または６８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２のアミノ酸２３～５１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号６７のアミノ酸２３～４４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝

達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１０７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１または７２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔ

ｉｃタンパク質：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１０８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７５のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５

％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のＫ$_D$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１０９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０および１１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のＫ$_D$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＡ

ｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１１０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体はＡｃｔＲＩＩＢを含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置のアミノ酸はアミノ酸ではない。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１１１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４の

うちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７または６８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２のアミノ酸２３～５１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号６７のアミノ酸２３～４４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１１２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、

９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１または７２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１１３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は

、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７５のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１１４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０および１１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５

％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１１５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体はＡｃｔＲＩＩＢを含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置のアミノ酸はアミノ酸ではない。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有

する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１１６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７または６８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２のアミノ酸２３～５１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号６７のアミノ酸２３～４４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含むある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１１７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３

７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１または７２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１１８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％

、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７５のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１１９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０および１１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプ

チドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１２０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体はＡｃｔＲＩＩＢを含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置のアミノ酸はアミノ酸ではない。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合お

よび／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１２１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７または６８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２のアミノ酸２３～５１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号６７のアミノ酸２３～４４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体で

ある。

【０１２２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１または７２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１２３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号

５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７５のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１２４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７

５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０および１１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１２５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同

一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体はＡｃｔＲＩＩＢを含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置のアミノ酸はアミノ酸ではない。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１２６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７または６８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２のアミノ酸２３～５１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号６７のアミノ酸２３～４４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベース

のシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１２７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１または７２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１２８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％

、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７５のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１２９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８

％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０および１１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、

本開示のＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。
【０１３０】
ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５

％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体はＡｃｔＲＩＩＢを含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置のアミノ酸はアミノ酸ではない。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１３１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうち

のいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７または６８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２のアミノ酸２３～５１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号６７のアミノ酸２３～４４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１３２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９

２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１または７２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（

特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１３３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５

％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７５のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１３４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０および１１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％

、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＡおよびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１３５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実

施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体はＡｃｔＲＩＩＢを含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置のアミノ酸はアミノ酸ではない。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＡおよびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１３６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７または６８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２のアミノ酸２３～５１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号６７のアミノ酸２３～４４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％また

は１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＡおよびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１３７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１または７２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＢＭＰＲＩＩ

ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のＫ$_D$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＡおよびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１３８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７５のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、

配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＡおよびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１３９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９

５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０および１１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＢおよびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１４０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプ

チドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体はＡｃｔＲＩＩＢを含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置のアミノ酸はアミノ酸ではない。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＢおよびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１４１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列

番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７または６８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２のアミノ酸２３～５１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号６７のアミノ酸２３～４４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態で

は、ＲＧＭ－Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＢおよびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１４２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０

～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１または７２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＢおよびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１４３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列

番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７５のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は

、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＢおよびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１４４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるヘモジュベリンタンパク質を含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、

９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９、１０および１１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記

載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ヘモジュベリンおよびＡｃｔＲＩＩＡホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＡヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１４５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるヘモジュベリンタンパク質を含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１

３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体はＡｃｔＲＩＩＢを含み、配列番号１のＬ７９に対応する位置のアミノ酸はアミノ酸ではない。ある特定の好ましい実施形態では、ヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×

１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ヘモジュベリンおよびＡｃｔＲＩＩＢホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＡｃｔＲＩＩＢヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１４６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるヘモジュベリンタンパク質を含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わ

るポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２、４３、６７または６８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４２のアミノ酸２３～５１のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態

では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号６７のアミノ酸２３～４４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ヘモジュベリンおよびＴＧＦＢＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＴＧＦＢＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１４７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるヘモジュベリンタンパク質

を含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１または７２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８

５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号４６のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ヘモジュベリンおよびＢＭＰＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＢＭＰＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１４８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのい

ずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるヘモジュベリンタンパク質を含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップ

を含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号７５のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、配列番号５０のアミノ酸１７～２４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ヘモジュベリンおよびＭＩＳＲＩＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘモジュベリン：ＭＩＳＲＩＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１４９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ベータグリカンヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ベータグリカンヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同

ーであるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ベータグリカンヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ベータグリカンヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ベータグリカンヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ベータグリカンヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ベータグリカンヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ベータグリカンヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ベータグリカンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ベータグリカンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ベータグリカンヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびベータグリカンホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ベータグリカンヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１５０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１０

０％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＣｒｉｐｔｏ－１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１５１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、

９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１５２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、

５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１５３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％

、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＣｒｉｍ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１５４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９

４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＣｒｉｍ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１５５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９

４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＢＡＭＢＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１５６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部

の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）

を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＢＭＰＥＲホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１５７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、

本開示のエンドグリン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＲＧＭ－Ａホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１５８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグ

リン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびＲＧＭ－Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１５９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のエンドグリンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５９３または５９４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプ

チドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチ

ドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、エンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、エンドグリンおよびヘモジュベリンホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のエンドグリン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１６０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多

量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＣｒｉｐｔｏ－１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｉｐｔｏ－１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１６１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐ

ｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１６２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８

０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１６３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施

形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＣｒｉｍ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１６４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか

１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＣｒｉｍ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１６５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＢＡＭＢＩヘテロ

多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＢＡＭＢＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１６６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配

列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＢＭＰＥＲホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１６７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２

％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＲＧＭ－Ａホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１６８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％

同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびＲＧＭ－Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１６９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のベータグリカンポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的

改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチドおよび配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるヘモジュベリンタンパク質を含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７

０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部

の実施形態では、本開示のベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ベータグリカンおよびヘモジュベリンホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のベータグリカン：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１７０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結

合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１７１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｙｐｔｉｃファミ

リータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１７２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＣｒｉｍ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１７３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列

番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＣｒｉｍ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１７４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミ

ノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＢＡＭＢＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１７５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリ

ペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＢＭＰＥＲホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１７６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、

配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＲＧＭ－Ａホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１７７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、

配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップ

を含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびＲＧＭ－Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１７８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、

９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるヘモジュベリンタンパク質を含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４

８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１およびヘモジュベリンホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｐｔｏ－１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１７９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％

、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１８０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含

む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＣｒｉｍ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１８１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、

９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のＫｄで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＣｒｉｍ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１８２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％

、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＢＡＭＢＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１８３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ

酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＢＭＰＥＲホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１８４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタ

ンパク質：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＲＧＭ－Ａホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１８５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメン

ト、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか

１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のＫＤで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびＲＧＭ－Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１８６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、

Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるヘモジュベリンタンパク質を含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘ

モジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質およびヘモジュベリンホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃタンパク質：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１８７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％

または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＣｒｉｍ１ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ１ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１８８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４

５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＣｒｉｍ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１８９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種

々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＢＡＭＢＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１９０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のア

ミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＢＭＰＥＲホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１９１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、

８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＲＧＭ－Ａホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１９２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、

Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢおよびＲＧＭ－Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１９３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５３３のアミノ

酸２６～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるヘモジュベリンタンパク質を含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか

１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂおよびヘモジュベリンホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１９４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＣｒｉｍ２ホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：Ｃｒｉｍ２ヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１９５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。

【０１９６】

一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つで

終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＢＡＭＢＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１９７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３＝９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉ

ｍ１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＢＭＰＥＲホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１９８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３＝９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ

－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＲＧＭ－Ａホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０１９９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３＝９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７

５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびＲＧＭ－Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２００】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ１ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７

５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３＝９３９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５

７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ１およびヘモジュベリンホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ１：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２０１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチドを含むヘテロ多量体

に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＢＡＭＢＩホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＢＡＭＢＩヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２０２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいず

れか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＢＭＰＥＲホモ多量体）と比

較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２０３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＲＧＭ－Ａホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有

する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２０４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５

％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびＲＧＭ－Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２０５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＣｒｉｍ２ポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９

３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２　Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体

は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、Ｃｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、Ｃｒｉｍ２およびヘモジュベリンホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＣｒｉｍ２：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２０６】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５

のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＢＭＰＥＲホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＢＭＰＥＲヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２０７】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれ

か１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＲＧＭ－Ａホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２０８】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリ

ペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびＲＧＭ－Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２０９】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＡＭＢＩポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変

体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少な

くとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＡＭＢＩおよびヘモジュベリンホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＡＭＢＩ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２１０】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、ＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、

配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＲＧＭ－Ａホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ａヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２１１】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで

終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。

一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびＲＧＭ－Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２１２】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＢＭＰＥＲポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５

３のアミノ酸４６８２～６８５のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、

９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＢＭＰＥＲおよびヘモジュベリンホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または
阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＢＭＰＥＲ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２１３】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９

７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％

、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－ＡおよびＲＧＭ－Ｂホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ＲＧＭ－Ｂヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２１４】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ａポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７

％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１

つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも１×１０$^{-7}$のＫ$_{D}$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載されるアッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－Ａおよびヘモジュベリンホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ａ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２１５】

ある特定の態様では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のＲＧＭ－Ｂポリペプチド、ならびにそのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１種のヘモジュベリンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７のアミノ酸８

７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるヘモジュベリンタンパク質を含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドド

メイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つから始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つで終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含む。ある特定の好ましい実施形態では、ＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、可溶性である。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する（例えば、少なくとも1×10^{-7}のK_Dで、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する）。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達を阻害する）。ヘテロ多量体－リガンド結合および阻害は、例えば、本明細書で記載される

アッセイ（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合および／または細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）を含む種々のアッセイを使用して決定することができる。一部の実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、対応するホモ多量体（例えば、ＲＧＭ－Ｂおよびヘモジュベリンホモ多量体）と比較して、異なるＴＧＦ－ベータリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の
実施形態では、本開示のＲＧＭ－Ｂ：ヘモジュベリンヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２１６】

ある特定の態様では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドドメイン、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドドメインおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドドメインに対して異種（異種ポリペプチドドメイン）であるポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質である。一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第１または第２のメンバーである異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質である。一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第１または第２のメンバーである異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質である。一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第１または第２のメンバーである異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質である。ある特定の実施形態では、本明細書で記載されるヘテロ多量体は、第２のポリペプチドと共有結合または非共有結合により会合した第１のポリペプチドを含み、第１のポリペプチドは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第１のメンバー（または相互作用ペアの第２のメンバー）のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチドは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第２のメンバー（または相互作用ペアの第１のメンバー）のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、本明細書で記載されるヘテロ多量体は、第２のポリペプチドと共有結合または非共有結合により会合した第１のポリペプチドを含み、第１のポリペプチドは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第１のメンバー（または相互作用ペアの第２のメンバー）のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチドは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第２のメンバー（または相互作用ペアの第１のメンバー）のアミノ酸配列を含む。ある特定の実施形態では、本明細書で記載されるヘテロ多量体は、第２のポリペプチドと共有結合または非共有結合により会合した第１のポリペプチドを含み、第１のポリペプチドは、第１のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第１のメンバー（または相互作用ペアの第２のメンバー）のアミノ酸配列を含み、第２のポリペプチドは、第２のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第２のメンバー（または相互作用ペアの第１のメンバー）のアミノ酸配列を含む。任意選択で、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第１のメンバーに直接的に接続されている、またはリンカーなどの介在配列が、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第１のメンバーのアミノ酸配列の間に配置されていてよい。同様に、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバーに直接的に接続されていてよい、またはリンカーなどの介在配列が、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第２のメンバーのアミノ酸配列の間に配置されていてよい。同様に、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバーに直接的に接続されていてよい、またはリンカーなどの介在配列が、ＴＧＦ－ベ

ータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第２のメンバーのアミノ酸配列の間に位配置されていてよい。リンカーの例として、配列ＴＧＧＧ（配列番号６２）、ＴＧＧＧＧ（配列番号６０）、ＳＧＧＧＧ（配列番号６１）、ＧＧＧＧ（配列番号５９）、ＳＧＧＧ（配列番号６３）およびＧＧＧ（配列番号５８）が挙げられるがこれらに限定されない。

【０２１７】

本明細書で記載される相互作用ペアは、二量体化を促進するか、またはより高次の多量体を形成するように設計される。一部の実施形態では、相互作用ペアは、相互作用して複合体、特に、ヘテロ二量体の複合体を形成する任意の２つのポリペプチド配列の場合もあるが、実効性のある実施形態は、ホモ二量体配列を形成する相互作用ペアを用いることもできる。相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、非対称ペアとなることができ、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する。したがって、非対称相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、会合して、ヘテロ二量体の複合体を形成することができる。代替的に、相互作用ペアは、ガイドされなくてよく、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよく、よって、同じまたは異なるアミノ酸配列を有することができることを意味する。したがって、ガイドされない相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、会合して、ホモ二量体の複合体またはヘテロ二量体の複合体を形成することができる。任意選択で、相互作用的作用ペア（例えば、非対称ペアまたはガイドされない相互作用ペア）の第１のメンバーは、相互作用ペアの第２のメンバーと共有結合により会合する。任意選択で、相互作用的作用ペア（例えば、非対称ペアまたはガイドされない相互作用ペア）の第１のメンバーは、相互作用ペアの第２のメンバーと非共有結合により会合する。任意選択で、相互作用ペア（例えば、非対称またはガイドされない相互作用ペア）の第１のメンバーは、共有結合および非共有結合機構の両方を介して、相互作用ペアの第２のメンバーと会合する。

【０２１８】

ある特定の態様では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドは、ＩｇＧ重鎖由来の定常領域を含む融合タンパク質である。一部の実施形態では、ＩｇＧ重鎖由来の定常領域は、免疫グロブリンＦｃドメインである。伝統的Ｆｃ融合タンパク質および抗体は、ガイドされない相互作用ペアの例であるが、種々の操作されたＦｃドメインが、非対称相互作用ペアとして設計された［Ｓｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。したがって、本明細書で記載される相互作用ペアの第１のメンバーおよび／または第２のメンバーは、例えば、免疫グロブリンのＦｃ部分を含む、免疫グロブリンの定常ドメインを含み得る。例えば、相互作用ペアの第１のメンバーは、ＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４）、ＩｇＡ（ＩｇＡ１またはＩｇＡ２）、ＩｇＥまたはＩｇＭ免疫グロブリンのＦｃドメインに由来するアミノ酸配列を含み得る。例えば、相互作用ペアの第１のメンバーは、配列番号２００～２１７のうちのいずれか１種に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。任意選択で、相互作用ペアの第２のメンバーは、ＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４）、ＩｇＡ（ＩｇＡ１またはＩｇＡ２）、ＩｇＥまたはＩｇＭのＦｃドメインに由来するアミノ酸配列を含み得る。このような免疫グロブリンドメインは、ヘテロ二量体形成を促進する１つまたは複数のアミノ酸修飾（例えば、欠失、付加および／または置換）を含み得る。例えば、相互作用ペアの第２のメンバーは、配列番号２００～２１７のうちのいずれか１種に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。一部の実施形態では、相互作

用ペアの第１のメンバーおよび第２のメンバーは、同じ免疫グロブリンクラスおよびサブタイプに由来するＦｃドメインを含む。他の実施形態では、相互作用ペアの第１のメンバーおよび第２のメンバーは、異なる免疫グロブリンクラスまたはサブタイプに由来するＦｃドメインを含む。同様に、相互作用ペア（例えば、非対称ペアまたはガイドされない相互作用ペア）の第１のメンバーおよび／または第２のメンバーは、例えば、免疫グロブリンの修飾されたＦｃ部分を含む、免疫グロブリンの修飾された定常ドメインを含む。例えば、本開示のタンパク質複合体は、群：配列番号２００～２１７から選択されるアミノ酸配列に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリンの第１の修飾されたＦｃ部分、および群：配列番号２００～２１７から選択されるアミノ酸配列に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリンの第１の修飾されたＦｃ部分のアミノ酸配列と同じであっても異なっていてもよい免疫グロブリンの第２の修飾されたＦｃ部分を含み得る。このような免疫グロブリンドメインは、ヘテロ多量体形成を促進する１つまたは複数のアミノ酸修飾（例えば、欠失、付加および／または置換）を含み得る。このような免疫グロブリンドメインは、ホモ多量体形成を阻害する１つまたは複数のアミノ酸修飾（例えば、欠失、付加および／または置換）を含み得る。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２００、２０２、２０４、２０６、２１３、２１５または２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、および配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、２１４または２１６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２００、２０２、２０４、２０６、２１３、２１５または２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、および配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、２１４または２１６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド、および配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、２１４および２１６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２００、２０２、２０４、２０６、２１３、２１５または２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である

アミノ酸配列を含む異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、および配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、２１４または２１６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２００、２０２、２０４、２０６、２１３、２１５または２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質である第１のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、および配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、２１４または２１６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質である第２のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２００、２０２、２０４、２０６、２１３、２１５または２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質である第２のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、および配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、２１４および２１６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質である第１のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドを含む。

【０２１９】

ある特定の態様では、本明細書で開示されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドは、グリコシル化アミノ酸、ペグ化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチン化アミノ酸、脂質部分にコンジュゲートされたアミノ酸、および有機誘導体化剤にコンジュゲートされたアミノ酸から選択される１つまたは複数の修飾されたアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドは、グリコシル化されており、例えば、ＣＨＯ細胞を含む哺乳動物細胞におけるポリペプチドの発現から得ることができるグリコシル化パターンを有する。

【０２２０】

ある特定の態様では、本開示は、本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドのいずれかをコードする核酸（例えば、単離核酸および／または組換え核酸）を提供する。一部の実施形態では、本明細書で開示される核酸のうち１つまたは複数は、発現のためのプロモーターに作動可能に連結することができる。一部の実施形態では、本開示は、本明細書で開示される核酸のうち１つまたは複数を含むベクターを提供する。一部の実施形態では、本開示は、本明細書で開示される核酸またはベクターのうち１つまたは複数を含む細胞を提供する。好ましくは、細胞は、ＣＯＳ細胞またはＣＨＯ細胞など、哺乳動物細胞である。

【０２２１】

ある特定の態様では、本開示は、本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドのうち１種または複数、ならびにこのようなポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製するための方法を提供する。このような方法は、適した細胞（例えば、ＣＨＯ細胞またはＣＯＳ細胞）において本明細書で開示される核酸のいずれかを発現させる工程を含み得る。一部の実施形態では、本開示は、ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で細胞を培養することにより、ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、細胞が、本明細書で記載されるものなどのＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドのコード配列を含む第１の核酸、および本明細書で記載されるものなどのＴＧＦ－ベータ共受容体のコード配列を含む第２の核酸を含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で細胞を培養することにより、ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、細胞が、本明細書で記載されるものなどのＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体のコード配列を含む第１の核酸、および本明細書で記載されるものなどのＴＧＦ－ベータ共受容体のコード配列を含む第２の核酸を含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドおよび第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で細胞を培養することにより、第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドおよび第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、細胞が、本明細書で記載されるものなどのＴＧＦ－ベータ共受容体のコード配列を含む第１の核酸、および本明細書で記載されるものなどのＴＧＦ－ベータ共受容体のコード配列を含む第２の核酸を含む、方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、ａ）ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で第１の細胞を培養する工程であって、細胞が、ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸を含む、工程と、ｂ）ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドを回収する工程と、ｃ）ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で第２の細胞を培養する工程であって、細胞が、ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸を含む、工程と、ｄ）ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを回収する工程と、ｅ）ヘテロ多量体形成に適した条件下で、回収されたＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを組み合わせる工程とを含む方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、ａ）ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で第１の細胞を培養する工程であって、細胞が、ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸を含む、工程と、ｂ）ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドを回収する工程と、ｃ）ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で第２の細胞を培養する工程であって、細胞が、ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸を含む、工程と、ｄ）ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを回収する工程と、ｅ）ヘテロ多量体形成に適した条件下で、回収されたＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを組み合わせる工程とを含む方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドおよび第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、ａ）第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で第１の細胞を培養する工程であって、細胞が、第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸を含む、工程と、ｂ）第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを回収する工程と、ｃ）第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で第２の細胞を培養する工程であって、細胞が、

第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸を含む、工程と、ｄ）第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを回収する工程と、ｅ）ヘテロ多量体形成に適した条件下で、回収された第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドおよび第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを組み合わせる工程とを含む方法に関する。任意選択で、本明細書で記載されるヘテロ多量体を作製する方法は、ヘテロ多量体を回収するさらなる工程を含み得る。本明細書で開示されるヘテロ多量体は、細胞培養物からタンパク質を得るための周知の技法のいずれかを使用した、粗製、部分的に精製されたまたは高度に精製された画分であり得る。

【０２２２】

本明細書で記載されるヘテロ多量体のいずれかを、医薬調製物中に取り込むことができる。任意選択で、このような医薬調製物は、他のポリペプチド構成要素に関して少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％純粋である。任意選択で、本明細書で開示される医薬調製物は、１つまたは複数の追加的な活性剤を含み得る。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満のまたは１％未満のＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満のまたは１％未満のＩＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満のまたは１％未満の共受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。

【０２２３】

本開示は、さらに、例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーの１つまたは複数のリガンドによって影響される、骨および赤血球に関連する様々な疾患および障害の処置または予防における使用のための方法およびヘテロ多量体に関する。このような疾患および障害として、貧血、異常ヘモグロビン症、ＭＤＳ、鎌状赤血球症、サラセミアおよび骨関連障害（例えば、低い骨強度、低骨塩密度および／または低い骨成長に関連する骨関連障害を含む）が挙げられるがこれらに限定されない。一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者における赤血球および／またはヘモグロビンレベルの増加における使用のための方法およびヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者における骨強度、骨塩密度および／または骨成長の増加における使用のための方法およびヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者におけるＭＤＳ、鎌状赤血球症、サラセミアおよび異常ヘモグロビン症のうちのいずれか１つの１つまたは複数の合併症を処置する、予防するおよび／またはその進行もしくは発病を遅延させるための方法およびヘテロ多量体に関する。

【図面の簡単な説明】

【０２２４】

【図１】図１Ａおよび図１Ｂは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体またはＩＩ型受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体タンパク質の２つの模式的な例を示す。図１Ａは、各ポリペプチド鎖内に含有される多量体化ドメインを介して共有結合または非共有結合によりアセンブルすることができる、１個のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体融合ポリペプチドおよび１個のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体またはＩＩ型受容体融合ポリペプチドを含むヘテロ多量体を描写する。２個のアセンブルした多量体化ドメインは、ガイドされてもガイドされなくてもよい相互作用ペアを構成する。図１Ｂは、図１Ａと同様の、２個のヘテロ二量体の複合体を含むヘテロ多量体（ｈｅｔｅｒｍｕｌｔｉｍｅｒ）を描写する。より高次の複合体を想定することができる。

【０２２５】

【図２】図２は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド（「共受容体」と指し示す）（例えば、本明細書で記載されるポリペプチド、例えば、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５１３、５１４、５１７、５１８、５２１、５２２、５２５、５２６、５２９、５３０、５３３、５３４、５３７、５３８、５４１

、５４２、５４５、５４６、５４９、５５０、５５３、５５４、５５７、５５８、５６１、５６２、５６５、５６６、５６９、５７０、５７３、５７４、５７７、５７８、５８１、５８２、５８５、５８６、５８９、５９０、５９３または５９４など、ヒトまたは他の種由来のエンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質ＩＢ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、またはヘモジュベリンポリペプチドに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）およびＩ型受容体ポリペプチド（例えば、本明細書で記載されるポリペプチド、例えば、配列番号１４、１５、１８、１９、２２、２３、２６、２７、３０、３１、３４、３５、３８、３９、８３、８４、８７、８８、９１、９２、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、および３１３など、ヒトまたは他の種由来のＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６またはＡＬＫ７ポリペプチドに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、本明細書で記載されるポリペプチド、例えば、配列番号１、２、３、４、５、６、９、１０、１１、４２、４３、４６、４７、５０、５１、６７、６８、７１、７２、７５、７６、７９、および８０など、ヒトまたは他の種由来のＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＭＩＳＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩ、またはＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）（「Ｉ／ＩＩ」と指し示す）を含むヘテロ多量体の模式的な例を示す。例証されている実施形態では、共受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第１のメンバー（「Ｃ」）を含む融合ポリペプチドの一部であり、Ｉ型またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「Ｄ」）を含む融合ポリペプチドの一部である。各融合ポリペプチドにおいて、リンカーは、共、Ｉ型、またはＩＩ型受容体ポリペプチドおよび相互作用ペアの対応するメンバーの間に配置することができる。相互作用ペアの第１および第２のメンバー（Ｃ、Ｄ）は、ガイドされる（非対称）ペアとなることができ、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する、あるいは、相互作用ペアは、ガイドされなくてよく、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよく、同じまたは異なるアミノ酸配列を有し得ることを意味する。伝統的なＦｃ融合タンパク質および抗体は、ガイドされない相互作用ペアの例である一方で、種々の操作されたＦｃドメインが、ガイドされる（非対称）相互作用ペアとして設計された［例えば、Ｓｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。

【０２２６】

【図３】図３は、ヒトＡｃｔＲＩＩＡ（配列番号１０）およびヒトＡｃｔＲＩＩＢ（配列番号２）の細胞外ドメインのアラインメントを示し、複数のＡｃｔＲＩＩＢおよびＡｃｔＲＩＩＡ結晶構造の合成解析（ｃｏｍｐｏｓｉｔｅ　ａｎａｌｙｓｉｓ）に基づき、リガンドに直接接触すると本明細書において推定される残基は、ボックスで指し示す。

【０２２７】

【図４】図４は、その細胞内ドメインを含まない様々な脊椎動物ＡｃｔＲＩＩＢ前駆体タンパク質、その細胞内ドメインを含まないヒトＡｃｔＲＩＩＡ前駆体タンパク質およびコンセンサスＡｃｔＲＩＩ前駆体タンパク質の複数の配列アラインメントを示す。

【０２２８】

【図５】図５は、Ｃｌｕｓｔａｌ　２．１を使用した、ヒトＩｇＧアイソタイプに由来するＦｃドメインの複数の配列アラインメントを示す。ヒンジ領域は、点線の下線によって指し示されている。二重の下線は、非対称鎖ペア形成を促進するようにＩｇＧ１　Ｆｃにおいて操作される位置と、他のアイソタイプＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４に関する対応する位置の例を指し示す。

【０２２９】

【図６－１】図６Ａ～図６Ｄは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド（「共受容体」と指し示す）（例えば、本明細書で記載されるポリペプチド、例えば、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５１３、５１４、５１７、５１８、５２１、５２２、５２５、５２６、５２９、５３０、５３３、５３４、５３７、５３８、５４１、５４２、５４５、５４６、５４９、５５０、５５３、５５４、５５７、５５８、５６１、５６２、５６５、５６６、５６９、５７０、５７３、５７４、５７７、５７８、５８１、５８２、５８５、５８６、５８９、５９０、５９３または５９４など、ヒトまたは他の種由来のエンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質ＩＢ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、またはヘモジュベリンポリペプチドに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）およびＩ型受容体ポリペプチド（例えば、本明細書で記載されるポリペプチド、例えば、配列番号１４、１５、１８、１９、２２、２３、２６、２７、３０、３１、３４、３５、３８、３９、８３、８４、８７、８８、９１、９２、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、および３１３など、ヒトまたは他の種由来のＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６またはＡＬＫ７ポリペプチドに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、本明細書で記載されるポリペプチド、例えば、配列番号１、２、３、４、５、６、９、１０、１１、４２、４３、４６、４７、５０、５１、６７、６８、７１、７２、７５、７６、７９、および８０など、ヒトまたは他の種由来のＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＭＩＳＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩ、またはＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）（「Ｉ／ＩＩ」と指し示す）を含むヘテロマータンパク質複合体の模式的な例を示す。例証されている実施形態では、共受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第１のメンバー（「$Ｃ_{1}$」）を含む融合ポリペプチドの一部であり、Ｉ型またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「$Ｃ_{2}$」）を含む融合ポリペプチドの一部である。適した相互作用ペアは、例えば、本明細書で記載されるものなど、重鎖および／または軽鎖免疫グロブリン相互作用ペア、それらの切断型および改変体を含んだ［例えば、Ｓｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。各融合ポリペプチドにおいて、リンカーは、共、Ｉ型、および／またはＩＩ型受容体ポリペプチド受容体ポリペプチドおよび相互作用ペアの対応するメンバーの間に配置することができる。相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、ガイドされなくてよく、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよいことを意味し、両者は、同じまたは異なるアミノ酸配列を有し得る。図６Ａを参照されたい。代替的に、相互作用ペアは、ガイドされる（非対称）ペアとなることができ、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する。図６Ｂを参照されたい。より高次の複合体を想定することができる。図６Ｃおよび図６Ｄを参照されたい。

【図６－２】同上。

【図６－３】同上。

【図６－４】同上。

【０２３０】

【図７－１】図７Ａ～図７Ｇは、２つのＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド（「共受容体」と指し示す）（例えば、本明細書で記載されるポリペプチド、例えば、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５１３、５１４、５１７、５１８、５２１、５２２、５２５、５２６、５２９、５３０、５３３、５３４、５３７、５３８、５４１、５４２、５４５、５４６、５４９、５５０、５５３、５５４、５５７、５５８、５６１、５６２、５６５、５６６、５６９、５７０、５７３、５７４、５

７７、５７８、５８１、５８２、５８５、５８６、５８９、５９０、５９３または５９４など、ヒトまたは他の種由来のエンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質ＩＢ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、またはヘモジュベリンポリペプチドに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）および２つのＩ型受容体ポリペプチド（例えば、本明細書で記載されるポリペプチド、例えば、配列番号１４、１５、１８、１９、２２、２３、２６、２７、３０、３１、３４、３５、３８、３９、８３、８４、８７、８８、９１、９２、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、および３１３など、ヒトまたは他の種由来のＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６またはＡＬＫ７ポリペプチドに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、本明細書で記載されるポリペプチド、例えば、配列番号１、２、３、４、５、６、９、１０、１１、４２、４３、４６、４７、５０、５１、６７、６８、７１、７２、７５、７６、７９、および８０など、ヒトまたは他の種由来のＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＭＩＳＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩ、またはＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）（「Ｉ／ＩＩ」と指し示す）を含むヘテロ多量体の模式的な例を示す。例証される実施形態７Ａでは、第１の共受容体ポリペプチド（左から右に）は、相互作用ペアの第１のメンバー（「$Ｃ_{1}$」）を含み、相互作用ペアの追加的な第１のメンバー（「$Ａ_{1}$」）をさらに含む融合ポリペプチドの一部であり；第２の共受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「$Ｃ_{2}$」）を含み、相互作用ペアの第１のメンバー（「$Ａ_{2}$」）をさらに含む融合ポリペプチドの一部である。第１のＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチド（左から右に）は、相互作用ペアの第２のメンバー（「$Ｂ_{1}$」）を含む融合ポリペプチドの一部であり；第２のＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「$Ｂ_{2}$」）を含む融合ポリペプチドの一部である。$Ａ_{1}$および$Ａ_{2}$は、同じであっても異なっていてもよく；$Ｂ_{1}$および$Ｂ_{2}$は、同じであっても異なっていてもよく、$Ｃ_{1}$および$Ｃ_{2}$は、同じであっても異なっていてもよい。各融合ポリペプチドにおいて、リンカーは、共受容体ポリペプチド、Ｉ型受容体ポリペプチドおよび／またはＩＩ型受容体ポリペプチドおよび相互作用ペアの対応するメンバーの間に、ならびに相互作用ペアの間に配置することができる。図７Ａは、ガイドされない相互作用ペアの会合の例であり、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよく、同じまたは異なるアミノ酸配列を有し得ることを意味する。例証される実施形態７Ｂでは、第１のＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチド（左から右に）は、相互作用ペアの第１のメンバー（「$Ｃ_{1}$」）を含み、相互作用ペアの追加的な第１のメンバー（「$Ａ_{1}$」）をさらに含む融合ポリペプチドの一部であり；第２のＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「$Ｂ_{2}$」）を含む融合ポリペプチドの一部である。第１の共受容体ポリペプチド（左から右に）は、相互作用ペアの第２のメンバー（「$Ｂ_{1}$」）を含む融合ポリペプチドの一部であり；第２の共受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「$Ｃ_{2}$」）を含み、相互作用ペアの第１のメンバー（「$Ａ_{2}$」）をさらに含む融合ポリペプチドの一部である。各融合ポリペプチドにおいて、リンカーは、共受容体、Ｉ型受容体および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドおよび相互作用ペアの対応するメンバーの間に、ならびに相互作用ペアの間に配置することができる。図７Ｂは、ガイドされる（非対称）相互作用ペアの会合の例であり、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する。適した相互作用ペアは、例えば、本明細書で記載される重鎖および／または軽鎖免疫グロブリン相互作用ペア、それらの切断型および改変体を含んだ［例えば、Ｓｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。より高次の複合体を想定することができる。図７Ｃ～図７Ｆを参照されたい。同様の方法、特に、軽鎖および／または重鎖免

疫グロブリン、それらの切断型または改変体を用いる方法を使用して、相互作用ペアを使用して、抗体ＦａｂおよびＦ（ａｂ’）$_2$複合体に似ているヘテロ二量体を産生することができる［例えば、Ｓｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。図７Ｇを参照されたい。

【図７－２】同上。

【図７－３】同上。

【図７－４】同上。

【図７－５】同上。

【図７－６】同上。

【図７－７】同上。

【０２３１】

【図８－１】図８Ａ～図８Ｂは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体（「共受容体」と指し示す）（例えば、本明細書で記載されるポリペプチド、例えば、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５１３、５１４、５１７、５１８、５２１、５２２、５２５、５２６、５２９、５３０、５３３、５３４、５３７、５３８、５４１、５４２、５４５、５４６、５４９、５５０、５５３、５５４、５５７、５５８、５６１、５６２、５６５、５６６、５６９、５７０、５７３、５７４、５７７、５７８、５８１、５８２、５８５、５８６、５８９、５９０、５９３または５９４など、ヒトまたは他の種由来のエンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質ＩＢ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、またはヘモジュベリンポリペプチドに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）およびＩ型受容体ポリペプチド（例えば、本明細書で記載されるポリペプチド、例えば、配列番号１４、１５、１８、１９、２２、２３、２６、２７、３０、３１、３４、３５、３８、３９、８３、８４、８７、８８、９１、９２、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、および３１３など、ヒトまたは他の種由来のＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６またはＡＬＫ７ポリペプチドに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、本明細書で記載されるポリペプチド、例えば、配列番号１、２、３、４、５、６、９、１０、１１、４２、４３、４６、４７、５０、５１、６７、６８、７１、７２、７５、７６、７９、および８０など、ヒトまたは他の種由来のＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＭＩＳＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩ、またはＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドに、少なくとも８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド）（「Ｉ／ＩＩ」と指し示す）を含むヘテロ多量体の模式的な例を示す。例証されている実施形態では、共受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第１のメンバー（「$Ｃ_1$」）を含み、相互作用ペアの追加的な第１のメンバー（「$Ａ_1$」）をさらに含む融合ポリペプチドの一部である。Ｉ型またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「$Ｂ_1$」）を含む融合ポリペプチドの一部である。可変重鎖（$Ｖ_Ｈ$）ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「$Ｃ_2$」）を含み、相互作用ペアの第１のメンバー（「$Ａ_2$」）をさらに含む融合ポリペプチドの一部である。可変重鎖（$Ｖ_Ｌ$）ポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「$Ｂ_2$」）を含む融合ポリペプチドの一部である。各融合ポリペプチドにおいて、リンカーは、共受容体、Ｉ型受容体および／またはＩＩ型受容体ポリペプチドおよび相互作用ペアの対応するメンバーの間に、相互作用ペアの間に、ならびに$Ｖ_Ｈ$および$Ｖ_Ｌ$ポリペプチドならびに相互作用ペアのメンバーの間に配置することができる。$Ａ_1$および$Ａ_2$は、同じであっても異なっていてもよく；$Ｂ_1$および$Ｂ_2$は、同じであっても異なっていてもよく、$Ｃ_1$および$Ｃ_2$は、同じであっても異なっていてもよい。適した相互作用ペアは、例えば、本明細書で記載される定常重鎖および／または軽鎖免疫グロブリン相互作用ペア、それらの切断型および改変体を含んだ［例えば、Ｓｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ

Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。図８Ａは、ガイドされる（非対称）相互作用ペアの会合の例であり、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する。図８Ｂは、ガイドされない相互作用ペアの会合の例であり、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよく、同じまたは異なるアミノ酸配列を有し得ることを意味する。
【図８－２】同上。
【０２３２】
【図９】図９は、共受容体：Ｉ／ＩＩ型受容体単一トラップ（ｓｉｎｇｌｅ－ｔｒａｐ）ポリペプチドの模式的な例を示す。共受容体：Ｉ／ＩＩ型受容体単一トラップポリペプチドは、同じまたは異なる配列を有する複数の共受容体ドメイン（例えば、１、２、３、４、５、６、７、９、１０個またはそれを超えるドメイン）、および同じまたは異なる配列を有するＩ型受容体ドメイン（例えば、１、２、３、４、５、６、７、９、１０個またはそれを超えるドメイン）、または同じまたは異なる配列を有する複数のＩＩ型受容体ドメイン（例えば、１、２、３、４、５、６、７、９、１０個またはそれを超えるドメイン）を含有し得る。このような共受容体およびＩ／ＩＩ型受容体ドメインは、任意の順序で配置することができ、共、Ｉ型、および／またはＩＩ型受容体ドメインのうち１つまたは複数の間に配置された１つまたは複数のリンカードメインを含み得る。このようなリガンドトラップは、本明細書で記載される疾患または障害を処置または予防するための治療剤として有用であり得る。
【０２３３】
【図１０－１】図１０Ａ～図１０Ｄは、少なくとも１つの共受容体：Ｉ／ＩＩ型受容体一本鎖トラップポリペプチドを含むヘテロ多量体の模式的な例を示す。例証される実施形態１０Ａおよび１０Ｂでは、第１の共受容体、Ｉ／ＩＩ型受容体単鎖トラップポリペプチド（左から右に）は、相互作用ペアの第１のメンバー（「$Ｃ_1$」）を含む融合ポリペプチドの一部であり；第２の共受容体、Ｉ／ＩＩ型受容体単鎖トラップポリペプチドは、相互作用ペアの第２のメンバー（「$Ｃ_2$」）を含む融合ポリペプチドの一部である。$Ｃ_1$および$Ｃ_2$は、同じであっても異なっていてもよい。第１および第２の共受容体、Ｉ／ＩＩ型受容体単鎖トラップポリペプチドは、同じであっても異なっていてもよい。各融合ポリペプチドにおいて、リンカーは、共受容体、Ｉ／ＩＩ型受容体単鎖トラップポリペプチドおよび相互作用ペアの対応するメンバーの間に配置することができる。適した相互作用ペアは、例えば、本明細書で記載される重鎖および／または軽鎖免疫グロブリン相互作用ペア、それらの切断型および改変体を含んだ［例えば、Ｓｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。図１０Ａは、ガイドされない相互作用ペアの会合の例であり、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよく、同じまたは異なるアミノ酸配列を有し得ることを意味する。図１０Ｂは、ガイドされる（非対称）相互作用ペアの会合の例であり、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する。より高次の複合体を想定することができる。加えて、このような共受容体、Ｉ／ＩＩ型受容体単鎖トラップポリペプチドは、同様に、１つもしくは複数の共受容体、Ｉ型受容体ポリペプチドおよび／または１つもしくは複数のＩＩ型受容体ポリペプチドと共有結合または非共有結合により会合することができる。図１０Ｃを参照されたい。また、このような共受容体、Ｉ／ＩＩ型受容体単鎖トラップポリペプチドは、同様に、抗体の１つまたは複数のリガンド結合性ドメイン（例えば、１つまたは複数のＩ型受容体：ＩＩ型受容体ヘテロ多量体結合性リガンドに結合する抗体のリガンド結合性ドメイン）と共有結合または非共有結合により会合することができる。図１０Ｄを参照されたい。
【図１０－２】同上。
【図１０－３】同上。
【図１０－４】同上。
【０２３４】
【図１１－１】図１１Ａおよび１１Ｂは、ＴＧＦβスーパーファミリー共受容体の例示的

なポリペプチドを、ＮＣＢＩ参照配列番号によって特定される個々の共受容体アイソフォームに対応する、本出願におけるアミノ酸（ＡＡ）およびヌクレオチド（ＮＴ）配列特定番号と共に指し示す。
【図１１－２】同上。
【発明を実施するための形態】
【０２３５】
１．概観
部分的に、本開示は、そのフラグメントおよび改変体を含む、少なくとも１種のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド（例えば、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンおよびＭｕＳＫ）を含む組換えＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体（ヘテロ多量体）を提供する。一部の実施形態では、本開示は、そのフラグメントおよび改変体を含む、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンおよびＭｕＳＫからなる群から選択されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、ならびにそのフラグメントおよび改変体を含む、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７からなる群から選択されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示は、そのフラグメントおよび改変体を含む、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンおよびＭｕＳＫからなる群から選択されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、ならびにそのフラグメントおよび改変体を含む、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩからなる群から選択されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示は、そのフラグメントおよび改変体を含む、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンおよびＭｕＳＫからなる群から選択される第１のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、ならびにそのフラグメントおよび改変体を含む、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンおよびＭｕＳＫからなる群から選択される第２のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体に関する。
【０２３６】
ＴＧＦ－βスーパーファミリーは、ＴＧＦ－ベータ、アクチビン、ｎｏｄａｌ、骨形成タンパク質（ＢＭＰ）、増殖分化因子（ＧＤＦ）および抗ミュラー管ホルモン（ＡＭＨ）を含む、３０種を超える分泌因子で構成されている。例えば、Ｗｅｉｓｓら（２０１３年）Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ、２巻（１号）：４７～６３頁を参照されたい。脊椎動物および無脊椎動物の両方に見出されるこのスーパーファミリーのメンバーは、多様な組織で遍在性に発現され、発生段階最初期において、動物の生涯を通して機能する。実際に、ＴＧＦ－βスーパーファミリータンパク質は、幹細胞自己再生、原腸形成、分化、器官形態形成および成体組織恒常性の重要なメディエーターである。この遍在性の活性と一貫して、異常なＴＧＦ－ベータスーパーファミリーシグナル伝達は、広範囲のヒト病理に関連する。
【０２３７】
ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーのリガンドは、同じ二量体構造を共有し、その構造において、一方の単量体の中心３－１／２ターン・ヘリックスは、他方の単量体のベータ

－ストランドによって形成される凹面表面に接して詰まっている。ＴＧＦ－ベータファミリーメンバーの大部分は、分子間ジスルフィド結合によってさらに安定化される。このジスルフィド結合は、２個の他のジスルフィド結合によって形成される環を横切り、「システインノット」モチーフと呼ばれているものを生成する。例えば、Ｌｉｎら（２００６年）Ｒｅｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　１３２巻：１７９～１９０頁およびＨｉｎｃｋら（２０１２年）ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　５８６巻：１８６０～１８７０頁を参照されたい。

【０２３８】

ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーシグナル伝達は、Ｉ型およびＩＩ型セリン／スレオニンキナーゼ受容体のヘテロマーの複合体によって媒介され、これは、リガンド刺激により下流のＳＭＡＤタンパク質（例えば、ＳＭＡＤタンパク質１、２、３、５および８）をリン酸化および活性化する。例えば、Ｍａｓｓａｇｕｅ（２０００年）Ｎａｔ．　Ｒｅｖ．Ｍｏｌ．　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ．１巻：１６９～１７８頁を参照されたい。これらのＩ型およびＩＩ型受容体は、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメインおよび予測されるセリン／スレオニンキナーゼ特異性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。一般に、Ｉ型受容体は、細胞内シグナル伝達を媒介する一方、ＩＩ型受容体は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドの結合に必要とされる。ＩおよびＩＩ型受容体は、リガンド結合後に安定した複合体を形成し、ＩＩ型受容体によるＩ型受容体のリン酸化をもたらす。

【０２３９】

ＴＧＦ－ベータファミリーは、これが結合するＩ型受容体およびこれが活性化するＳｍａｄタンパク質に基づき、２つの系統発生上の分岐に分けることができる。１つは、より最近になって進化した分岐であり、これは、例えば、Ｓｍａｄ２および３を活性化するＩ型受容体を介してシグナル伝達する、ＴＧＦ－ベータ、アクチビン、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９、ＧＤＦ１１、ＢＭＰ３およびｎｏｄａｌを含む［Ｈｉｎｃｋ（２０１２年）ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　５８６巻：１８６０～１８７０頁］。他方の分岐は、スーパーファミリーのより遠縁のタンパク質を含み、例えば、Ｓｍａｄ１、５および８を介してシグナル伝達する、ＢＭＰ２、ＢＭＰ４、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ１、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６およびＧＤＦ７を含む。

【０２４０】

ＴＧＦ－ベータアイソフォームは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーの創設メンバーであり、そのうち、哺乳動物には、ＴＧＦ－ベータ１、ＴＧＦ－ベータ２およびＴＧＦ－ベータ３と命名される３種の公知アイソフォームが存在する。成熟した生物活性ＴＧＦ－ベータリガンドは、ホモ二量体として機能し、主にＩ型受容体ＡＬＫ５を介してシグナル伝達するが、その上、内皮細胞ではＡＬＫ１を介してシグナル伝達することも判明した。例えば、Ｇｏｕｍａｎｓら（２００３年）Ｍｏｌ　Ｃｅｌｌ　１２巻（４号）：８１７～８２８頁を参照されたい。ＴＧＦ－ベータ１は、最も豊富な、遍在性に発現されるアイソフォームである。ＴＧＦ－ベータ１は、創傷治癒において重要な役割を有することが公知であり、構成的に活性なＴＧＦ－ベータ１導入遺伝子を発現するマウスは、線維症を発症する。例えば、Ｃｌｏｕｔｈｉｅｒら（１９９７年）Ｊ　Ｃｌｉｎ．　Ｉｎｖｅｓｔ．１００巻（１１号）：２６９７～２７１３頁を参照されたい。ＴＧＦ－ベータ１は、Ｔ細胞活性化およびＴ調節性細胞の維持にも関与する。例えば、Ｌｉら（２００６年）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　２５巻（３号）：４５５～４７１頁を参照されたい。ＴＧＦ－ベータ２発現は、ヒト神経膠芽腫細胞において最初に記載されており、胚性神経系のニューロンおよび大グリア細胞において発生する。ＴＧＦ－ベータ２は、Ｔリンパ球のインターロイキン－２依存性成長を抑制することが公知である。ＴＧＦ－ベータ３は、ヒト横紋筋肉腫細胞株から最初に単離され、その後、癌細胞株において見出された。ＴＧＦ－ベータ３は、口蓋および肺形態形成に重要であることが公知である。例えば、Ｋｕｂｉｃｚｋｏｖａら（２０１２年）Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　１０巻：１８３頁を参照されたい。

【０２４１】

アクチビンは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーのメンバーであり、卵胞刺激ホルモンの分泌の調節因子として最初に発見されたが、その後、様々な生殖性および非生殖性の役割が特徴付けられた。２種の近縁のβサブユニットのホモ／ヘテロ二量体（それぞれ$\beta_A\beta_A$、$\beta_B\beta_B$および$\beta_A\beta_B$）である、３種の主要アクチビン型（Ａ、ＢおよびＡＢ）が存在する。ヒトゲノムは、肝臓で主に発現されるアクチビンＣおよびアクチビンＥもコードし、β_Cまたはβ_Eを含有するヘテロ二量体型も公知である。ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーにおいて、アクチビンは、卵巣および胎盤細胞におけるホルモン産生を刺激し、ニューロン細胞生存を支持し、細胞型に応じて細胞周期進行にプラスにまたはマイナスに影響を与え、少なくとも両生類胚における中胚葉分化を誘導することができる、特有かつ多機能性の因子である。例えば、ＤｅＰａｏｌｏら（１９９１年）Ｐｒｏｃ Ｓｏｃ Ｅｐ Ｂｉｏｌ Ｍｅｄ．１９８巻：５００～５１２頁；Ｄｙｓｏｎら（１９９７年）Ｃｕｒｒ Ｂｉｏｌ．７巻：８１～８４頁；およびＷｏｏｄｒｕｆｆ（１９９８年）Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５５巻：９５３～９６３頁を参照されたい。いくつかの組織において、アクチビンシグナル伝達は、その関連するヘテロ二量体、インヒビンによって拮抗される。例えば、下垂体からの卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）分泌の調節において、アクチビンは、ＦＳＨ合成および分泌を促進するが、インヒビンは、ＦＳＨ合成および分泌を低減させる。アクチビン生物活性を調節するおよび／またはアクチビンに結合することができる他のタンパク質は、フォリスタチン（ＦＳ）、フォリスタチン関連タンパク質（ＦＳＲＰ；ＦＬＲＧまたはＦＳＴＬ３としても公知）およびα_2－マクログロブリンを含む。

【０２４２】

本明細書で記載される通り、「アクチビンＡ」に結合する薬剤は、単離されたβ_Aサブユニットの文脈であるか、二量体の複合体（例えば、$\beta_A\beta_A$ホモ二量体または$\beta_A\beta_B$ヘテロ二量体）としてであるかにかかわらず、β_Aサブユニットに特異的に結合する薬剤である。ヘテロ二量体複合体（例えば、$\beta_A\beta_B$ヘテロ二量体）の場合、「アクチビンＡ」に結合する薬剤は、β_Aサブユニット内に存在するエピトープに特異的であるが、複合体の非β_Aサブユニット（例えば、複合体のβ_Bサブユニット）内に存在するエピトープには結合しない。同様に、「アクチビンＡ」に拮抗（阻害）する本明細書で開示される薬剤は、単離されたβ_Aサブユニットの文脈であるか、二量体の複合体（例えば、$\beta_A\beta_A$ホモ二量体または$\beta_A\beta_B$ヘテロ二量体）としてであるかにかかわらず、β_Aサブユニットにより媒介される１つまたは複数の活性を阻害する薬剤である。$\beta_A\beta_B$ヘテロ二量体の場合、「アクチビンＡ」を阻害する薬剤は、β_Aサブユニットの１つまたは複数の活性を特異的に阻害するが、複合体の非β_Aサブユニット（例えば、複合体のβ_Bサブユニット）の活性は阻害しない薬剤である。この原理は、「アクチビンＢ」、「アクチビンＣ」および「アクチビンＥ」に結合するおよび／またはこれらを阻害する薬剤にも適用される。「アクチビンＡＢ」、「アクチビンＡＣ」、「アクチビンＡＥ」、「アクチビンＢＣ」または「アクチビンＢＥ」に拮抗する本明細書で開示される薬剤は、β_Aサブユニットにより媒介される１つまたは複数の活性およびβ_Bサブユニットにより媒介される１つまたは複数の活性を阻害する薬剤である。同じ原理が、「アクチビンＡＣ」、「アクチビンＡＥ」、「アクチビンＢＣ」または「アクチビンＢＥ」に結合するおよび／またはこれを阻害する薬剤に適用される。

【０２４３】

Ｎｏｄａｌタンパク質は、中胚葉および内胚葉誘導および形成、ならびにその後の、初期胚発生における心臓および胃などの軸構造の組織化における機能を有する。発生中の脊椎動物胚における背側組織が、脊索および脊索前板の軸構造に主に寄与する一方で、これが、周囲の細胞をリクルートして、非軸胚性構造を形成することが実証された。Ｎｏｄａｌは、Ｉ型およびＩＩ型受容体の両方ならびにＳＭＡＤタンパク質として公知の細胞内エフェクターを介してシグナル伝達すると思われる。研究は、ＡｃｔＲＩＩＡおよびＡｃｔＲＩＩＢが、ｎｏｄａｌに対するＩＩ型受容体として機能するとの考えを支持する。例えば、Ｓａｋｕｍａら（２００２年）Ｇｅｎｅｓ Ｃｅｌｌｓ．２００２年、７巻：４０１

～１２頁を参照されたい。Ｎｏｄａｌリガンドが、その補因子（例えば、ＣｒｉｐｔｏまたはＣｒｙｐｔｉｃ）と相互作用して、ＳＭＡＤ２をリン酸化するアクチビンＩ型およびＩＩ型受容体を活性化することが示唆される。Ｎｏｄａｌタンパク質は、中胚葉形成、前側パターン形成（ａｎｔｅｒｉｏｒ ｐａｔｔｅｒｎｉｎｇ）および左右軸特異化（ｌｅｆｔ－ｒｉｇｈｔ ａｘｉｓ ｓｐｅｃｉｆｉｃａｔｉｏｎ）を含む、初期脊椎動物胚に決定的な多くの事象に関係づけられる。実験的証拠は、ｎｏｄａｌシグナル伝達が、アクチビンおよびＴＧＦ－ベータに特異的に応答することを以前に示したルシフェラーゼレポーターである、ｐＡＲ３－Ｌｕｘを活性化することを実証した。しかし、ｎｏｄａｌは、骨形成タンパク質に特異的に応答性のレポーターである、ｐＴｌｘ２－Ｌｕｘを誘導することができない。近年の結果は、ｎｏｄａｌシグナル伝達が、ＴＧＦ－ベータおよびアクチビンによるシグナル伝達も媒介するＳＭＡＤ２およびＳＭＡＤ３によって媒介されることの直接的な生化学的証拠を提供する。さらなる証拠は、細胞外タンパク質ＣｒｉｐｔｏまたはＣｒｙｐｔｉｃが、ｎｏｄａｌシグナル伝達に必要とされることを示し、これにより、ｎｏｄａｌシグナル伝達は、アクチビンまたはＴＧＦ－ベータシグナル伝達と区別される。

【０２４４】

ＢＭＰおよびＧＤＦは共に、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーの特徴的なフォールドを共有するシステインノットサイトカインのファミリーを形成する。例えば、Ｒｉｄｅｒら（２０１０年）Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ．、４２９巻（１号）：１～１２頁を参照されたい。このファミリーは、例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ４、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ２ａ、ＢＭＰ３、ＢＭＰ３ｂ（ＧＤＦ１０としても公知）、ＢＭＰ４、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９（ＧＤＦ２としても公知）、ＢＭＰ１０、ＢＭＰ１１（ＧＤＦ１１としても公知）、ＢＭＰ１２（ＧＤＦ７としても公知）、ＢＭＰ１３（ＧＤＦ６としても公知）、ＢＭＰ１４（ＧＤＦ５としても公知）、ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１、ＧＤＦ３（ＶＧＲ２としても公知）、ＧＤＦ８（ミオスタチンとしても公知）、ＧＤＦ９、ＧＤＦ１５およびデカペンタプレジックを含む。ＢＭＰにその名前を与えることになった骨形成を誘導する能力に加えて、ＢＭＰ／ＧＤＦは、広範囲の組織の発生における形態形成活性を表示する。ＢＭＰ／ＧＤＦホモおよびヘテロ二量体は、Ｉ型およびＩＩ型受容体二量体の組合せと相互作用して、複数の可能なシグナル伝達複合体を産生して、２つの競合するセットのＳＭＡＤ転写因子の一方の活性化をもたらす。ＢＭＰ／ＧＤＦは、高度に特異的かつ局在化した機能を有する。これらは、ＢＭＰ／ＧＤＦ発現の発生上の制限、および高いアフィニティーでサイトカインに結合するいくつかの特異的ＢＭＰアンタゴニストタンパク質の分泌によるものを含む、いくつかの仕方で調節される。不思議なことに、いくつかのこれらのアンタゴニストは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに似ている。

【０２４５】

増殖分化因子－８（ＧＤＦ８）は、ミオスタチンとしても公知である。ＧＤＦ８は、骨格筋量（ｓｋｅｌｅｔａｌ ｍｕｓｃｌｅ ｍａｓｓ）の負の調節因子であり、発生中および成体の骨格筋において高度に発現される。トランスジェニックマウスにおけるＧＤＦ８ヌル変異は、骨格筋の著しい肥大および過形成を特徴とする。例えば、ＭｃＰｈｅｒｒｏｎら、Ｎａｔｕｒｅ （１９９７年）３８７巻：８３～９０頁を参照されたい。同様の骨格筋量増大は、ウシおよび際だったことにヒトにおけるＧＤＦ８の天然に存在する変異において明らかである。例えば、Ａｓｈｍｏｒｅら（１９７４年）Ｇｒｏｗｔｈ、３８巻：５０１～５０７頁；ＳｗａｔｌａｎｄおよびＫｉｅｆｆｅｒ、Ｊ． Ａｎｉｍ． Ｓｃｉ．（１９９４年）３８巻：７５２～７５７頁；ＭｃＰｈｅｒｒｏｎおよびＬｅｅ、Ｐｒｏｃ． Ｎａｔｌ． Ａｃａｄ． Ｓｃｉ． ＵＳＡ（１９９７年）９４巻：１２４５７～１２４６１頁；Ｋａｍｂａｄｕｒら、Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．（１９９７年）７巻：９１０～９１５頁；ならびにＳｃｈｕｅｌｋｅら（２００４年）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ、３５０巻：２６８２～８頁を参照されたい。研究は、ヒトにおけるＨＩＶ感染に関連する筋消耗（ｍｕｓｃｌｅ ｗａｓｔｉｎｇ）が、ＧＤＦ８タンパク質発現の増大を伴うことも示し

た。例えば、Ｇｏｎｚａｌｅｚ－Ｃａｄａｖｉｄら、ＰＮＡＳ（１９９８年）９５巻：１４９３８～４３頁を参照されたい。加えて、ＧＤＦ８は、筋肉特異的酵素（例えば、クレアチンキナーゼ）の産生をモジュレートし、筋芽細胞の細胞増殖をモジュレートすることができる。例えば、国際特許出願公開番号ＷＯ００／４３７８１）を参照されたい。ＧＤＦ８プロペプチドは、成熟ＧＤＦ８ドメイン二量体に非共有結合により結合し、その生物学的活性を不活性化することができる。例えば、Ｍｉｙａｚｏｎｏら（１９８８年）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２６３巻：６４０７～６４１５頁；Ｗａｋｅｆｉｅｌｄら（１９８８年）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、２６３巻；７６４６～７６５４頁；およびＢｒｏｗｎら（１９９０年）Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒｓ、３巻：３５～４３頁を参照されたい。ＧＤＦ８または構造的に関連するタンパク質に結合し、それらの生物学的活性を阻害する他のタンパク質は、フォリスタチンおよび潜在的に、フォリスタチン関連タンパク質を含む。例えば、Ｇａｍｅｒら（１９９９年）Ｄｅｖ．Ｂｉｏｌ．、２０８巻：２２２～２３２頁を参照されたい。

【０２４６】

ＢＭＰ１１としても公知のＧＤＦ１１は、マウス発生の際に尾芽、肢芽、上顎および顎弓、ならびに後根神経節において発現される分泌タンパク質である。例えば、ＭｃＰｈｅｒｒｏｎら（１９９９年）Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．、２２巻：２６０～２６４頁；およびＮａｋａｓｈｉｍａら（１９９９年）Ｍｅｃｈ．Ｄｅｖ．、８０巻：１８５～１８９頁を参照されたい。ＧＤＦ１１は、中胚葉および神経組織の両方のパターン形成において特有の役割を果たす。例えば、Ｇａｍｅｒら（１９９９年）Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ．、２０８巻：２２２～３２頁を参照されたい。ＧＤＦ１１は、発生中のニワトリ肢における軟骨形成および筋形成の負の調節因子であることが示された。例えば、Ｇａｍｅｒら（２００１年）Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ．、２２９巻：４０７～２０頁を参照されたい。筋肉におけるＧＤＦ１１の発現も、ＧＤＦ８と同様の仕方での筋肉成長の調節におけるその役割を示唆する。加えて、脳におけるＧＤＦ１１の発現は、ＧＤＦ１１が、神経系の機能に関係する活性も保有し得ることを示唆する。興味深いことに、ＧＤＦ１１は、嗅上皮における神経発生を阻害することが判明した。例えば、Ｗｕら（２００３年）Ｎｅｕｒｏｎ．、３７巻：１９７～２０７頁を参照されたい。したがって、ＧＤＦ１１は、筋肉疾患および神経変性疾患（例えば、筋委縮性側索硬化症）など、疾患の処置におけるインビトロおよびインビボ適用を有し得る。

【０２４７】

骨原性タンパク質－１（ＯＰ－１）とも呼ばれるＢＭＰ７は、軟骨および骨形成を誘導することが周知である。加えて、ＢＭＰ７は、多様な生理的過程を調節する。例えば、ＢＭＰ７は、上皮骨形成の現象の原因となる骨誘導性因子の場合もある。ＢＭＰ７が、カルシウム調節および骨恒常性における役割を果たすことも判明する。アクチビンと同様に、ＢＭＰ７は、ＩＩ型受容体、ＡｃｔＲＩＩＡおよびＡｃｔＲＩＩＢに結合する。しかし、ＢＭＰ７およびアクチビンは、ヘテロマー受容体複合体へと別個のＩ型受容体をリクルートする。観察された主要なＢＭＰ７ Ｉ型受容体は、ＡＬＫ２であったが、アクチビンは、ＡＬＫ４（ＡｃｔＲＩＩＢ）に排他的に結合した。ＢＭＰ７およびアクチビンは、別個の生物学的応答を誘発し、異なるＳＭＡＤ経路を活性化した。例えば、Ｍａｃｉａｓ－Ｓｉｌｖａら（１９９８年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ． ２７３巻：２５６２８～３６頁を参照されたい。

【０２４８】

ミュラー管阻害物質（ＭＩＳ）としても公知の抗ミュラー管ホルモン（ＡＭＨ）は、ＴＧＦ－ベータファミリー糖タンパク質である。１つのＡＭＨ関連ＩＩ型受容体が同定され、ＡＭＨＲＩＩまたは代替的にＭＩＳＲＩＩと命名された。ＡＭＨは、ヒト男性胚におけるミュラー管の退縮を誘導する。ＡＭＨは、生殖年齢の女性において発現され、サイクルまたは妊娠により上下しないが、卵母細胞の含量および質の両方が減少するにつれて漸減することが判明し、ＡＭＨが、卵巣生理学のバイオマーカーとして機能し得ることを示唆する。例えば、Ｚｅｃら（２０１１年）Ｂｉｏｃｈｅｍｉａ Ｍｅｄｉｃａ ２１巻（３号

）：２１９～３０頁を参照されたい。
【０２４９】
ＡＣＶＲＬＫ１として代替的に公知のＡＣＶＲＬ１遺伝子の産物であるアクチビン受容体様キナーゼ－１（ＡＬＫ１）は、その発現が内皮細胞に主に制限されるＩ型受容体である。例えば、ＯＭＩＭエントリ６０１２８４を参照されたい。ＡＬＫ１は、ＢＭＰ９およびＢＭＰ１０など、ＴＧＦ－ベータファミリーリガンドの結合によって活性化され、ＡＬＫ１シグナル伝達は、発生および病的な血管形成の両方の調節において決定的である。ＡＬＫ１発現は、初期マウス発生における血管発生および血管新生の部位と重複し、ＡＬＫ１ノックアウトマウスは、重篤な血管異常のために胎生期１１．５日目前後で死ぬ（例えば、ＣｕｎｈａおよびＰｉｅｔｒａｓ（２０１１年）Ｂｌｏｏｄ　１１７巻（２６号）：６９９９～７００６頁を参照されたい）。ＡＬＫ１発現は、肝星細胞および軟骨細胞など、他の細胞型においても記載された。その上、ＡＬＫ１は、アクチビン受容体様キナーゼ－２（ＡＬＫ２）と共に、間葉系幹細胞におけるＢＭＰ９誘導性骨原性シグナル伝達に重要であることが判明した。例えば、ＣｕｎｈａおよびＰｉｅｔｒａｓ（２０１１年）Ｂｌｏｏｄ　１１７巻（２６号）：６９９９～７００６頁を参照されたい。
【０２５０】
ＡｃｔＲＩＡまたはＡＣＶＲＬＫ２として代替的に公知のＡＣＶＲ１遺伝子の産物であるＡＬＫ２は、アクチビンおよびＢＭＰに結合することが示されたＩ型受容体である。ＡＬＫ２ノックアウトマウスは、原腸形成の直後に死ぬため、ＡＬＫ２は、胚発生に決定的である。例えば、Ｍｉｓｈｉｎａら（１９９９年）Ｄｅｖ　Ｂｉｏｌ．２１３巻：３１４～３２６頁およびＯＭＩＭエントリ１０２５７６を参照されたい。ＡＬＫ２における構成的に活性な変異は、進行性骨化性線維形成異常（ＦＯＰ）に関連する。ＦＯＰは、筋肉、腱および靭帯を含む線維性組織を自発的にまたは損傷時に骨化させる、稀な遺伝的障害である。ＡＬＫ２のコドン２０６におけるアルギニンからヒスチジンへの変異は、ヒトにおけるＦＯＰに関連する天然に存在する変異である。この変異は、リガンドの結合なしで、ＡＬＫ２を経たＢＭＰ特異的シグナル伝達を誘導する。例えば、Ｆｕｋｕｄａら（２００９年）Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．２８４巻（１１号）：７１４９～７１５６頁およびＫａｐｌａｎら（２０１１年）Ａｎｎ　Ｎ．Ｙ．　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ．１２３７巻：５～１０頁を参照されたい。
【０２５１】
ＡＣＶＲＬＫ３として代替的に公知のＢＭＰＲ１Ａ遺伝子の産物であるアクチビン受容体様キナーゼ－３（ＡＬＫ３）は、ＢＭＰファミリーにおける複数のリガンドの効果を媒介するＩ型受容体である。遍在性組織発現を有するいくつかのＩ型受容体とは異なり、ＡＬＫ３は、より特殊化された機能性と一貫して、制限されたパターンの発現を表示する。例えば、ｔｅｎ　Ｄｉｊｋｅ（１９９３年）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ、８巻：２８７９～２８８７頁およびＯＭＩＭエントリ６０１２９９を参照されたい。ＡＬＫ３は一般に、ＢＭＰ２、ＢＭＰ４、ＢＭＰ７およびＢＭＰファミリーの他のメンバーに対する高アフィニティー受容体として認識される。ＢＭＰ２およびＢＭＰ７は、造骨性分化の強力な刺激因子であり、現在、脊椎固定およびある特定の偽関節骨折において骨形成を誘導するように臨床的に使用されている。ＡＬＫ３は、骨芽細胞におけるＢＭＰ２およびＢＭＰ４シグナル伝達の媒介における重要な受容体として考慮される。例えば、Ｌａｖｅｒｙら（２００８年）Ｊ．　Ｂｉｏｌ．　Ｃｈｅｍ．２８３巻：２０９４８～２０９５８頁を参照されたい。ホモ接合型ＡＬＫ３ノックアウトマウスは、胚発生初期（ほぼ９．５日目）に死ぬが、骨芽細胞においてＡＬＫ３のコンディショナルな破壊を保有する成体マウスは、骨量増大を呈示することが近年報告されたが、新たに形成された骨は、組織崩壊の証拠を示した。例えば、Ｋａｍｉｙａ（２００８年）Ｊ．　Ｂｏｎｅ　Ｍｉｎｅｒ．　Ｒｅｓ．、２３巻：２００７～２０１７頁；およびＫａｍｉｙａ（２００８年）Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　１３５巻：３８０１～３８１１頁を参照されたい。この知見は、臨床使用における骨を作る薬剤としての、ＢＭＰ２およびＢＭＰ７（ＡＬＫ３のリガンド）の有効性とは驚くべき対照をなす。

【０２５２】
ＡＣＶＲＬＫ４として代替的に公知のＡＣＶＲ１Ｂ遺伝子の産物であるアクチビン受容体様キナーゼ－４（ＡＬＫ４）は、アクチビン、ｎｏｄａｌおよびＧＤＦを含むいくつかのＴＧＦ－ベータファミリーリガンドのシグナルを伝達するＩ型受容体である。ＡＬＫ４変異は、膵がんに関連し、ドミナントネガティブ切断型ＡＬＫ４アイソフォームの発現は、ヒト下垂体腫瘍において高度に発現される。例えば、Ｔｓｕｃｈｉｄａら（２００８年）Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ５５巻（１号）：１１～２１頁およびＯＭＩＭエントリ６０１３００を参照されたい。
【０２５３】
ＴＧＦＢＲ１遺伝子の産物であるアクチビン受容体様キナーゼ－５（ＡＬＫ５）は、大部分の細胞型で広く発現される。ＴＧＦ－ベータ、アクチビンおよびＧＤＦ－８を含むいくつかのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドは、ＡＬＫ５を経てシグナル伝達し、下流のＳｍａｄ２およびＳｍａｄ３を活性化する。ＡＬＫ５が欠乏しているマウスは、卵黄嚢および胎盤の血管発生における重篤な欠損を呈示し、循環赤血球細胞を欠き、妊娠中期に死ぬ。このような胚は、正常な造血能を有したが、内皮細胞の増殖および不適切な遊走を増強したことが判明した。よって、ＡＬＫ５依存性シグナル伝達は、血管新生に重要であるが、造血前駆細胞の発生および機能的造血発生には重要でない。例えば、Ｌａｒｓｓｏｎら（２００１年）Ｔｈｅ ＥＭＢＯ Ｊｏｕｒｎａｌ、２０巻（７号）：１６６３～１６７３頁およびＯＭＩＭエントリ１９０１８１を参照されたい。内皮細胞において、ＡＬＫ５は、協同的にかつＡＬＫ１シグナル伝達とは反対に作用する。ＡＬＫ５は、細胞遊走および増殖を阻害し、特に、ＡＬＫ１の反対の効果である。例えば、Ｇｏｕｍａｎｓら（２００３年）Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ １２巻（４号）：８１７～８２８頁を参照されたい。その上、ＡＬＫ５は、筋肉成長を負に調節すると考えられる。筋ジストロフィーのマウスモデルの筋肉におけるＡＬＫ５のノックダウンは、線維症を減少させ、筋肉成長に関連する遺伝子の発現を増大させることが判明した。例えば、Ｋｅｍａｌａｄｅｗｉら（２０１４年）Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ ３巻、ｅ１５６頁を参照されたい。
【０２５４】
アクチビン受容体様キナーゼ－６（ＡＬＫ６）は、ＢＭＰＲ１Ｂ遺伝子の産物であり、この遺伝子の欠乏は、ヒトおよびマウスの両方における軟骨異形成（ｃｈｒｏｎｄｏｄｙｓｐｌａｓｉａ）および肢欠損に関連する。例えば、Ｄｅｍｉｒｈａｎら（２００５年）Ｊ Ｍｅｄ Ｇｅｎｅｔ．４２巻：３１４～３１７頁を参照されたい。ＡＬＫ６は、発生中の骨格の至るところで広く発現され、マウスにおける軟骨形成に必要とされる。例えば、Ｙｉら（２０００年）Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ １２７巻：６２１～６３０頁およびＯＭＩＭエントリ６０３２４８を参照されたい。
【０２５５】
アクチビン受容体様キナーゼ－７（ＡＬＫ７）は、ＡＣＶＲ１Ｃ遺伝子の産物である。ＡＬＫ７ヌルマウスは、生存可能で生殖能力があり、骨格または肢の形成異常を表示しない。ＡＬＫ７を介したＧＤＦ３シグナル伝達は、インスリン感受性および肥満における役割を果たすと思われる。これは、Ａｌｋ７ヌルマウスが、脂肪蓄積低減および食事誘導性肥満に対する抵抗性を示すという結果によって支持される。例えば、Ａｎｄｅｒｓｓｏｎら（２００８年）ＰＮＡＳ １０５巻（２０号）：７２５２～７２５６頁を参照されたい。ＡＬＫ７媒介性Ｎｏｄａｌシグナル伝達は、種々の異なるがん細胞株において腫瘍促進および腫瘍抑制効果の両方を有することに関係づけられた。例えば、Ｄｅ Ｓｉｌｖａら（２０１２年）Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ ３巻：５９頁およびＯＭＩＭエントリ６０８９８１を参照されたい。
【０２５６】
本明細書で使用される用語「ＡｃｔＲＩＩ」は、ＩＩ型アクチビン受容体のファミリーを指す。このファミリーは、ＡＣＶＲ２Ａ遺伝子によってコードされるアクチビン受容体ＩＩＡ型（ＡｃｔＲＩＩＡ）、およびＡＣＶＲ２Ｂ遺伝子によってコードされるアクチビン受容体ＩＩＢ型（ＡｃｔＲＩＩＢ）の両方を含む。ＡｃｔＲＩＩ受容体は、アクチビン

、ＧＤＦ８（ミオスタチン）、ＧＤＦ１１、ならびにＢＭＰのサブセット、特に、ＢＭＰ６およびＢＭＰ７を含む、種々のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体である。ＡｃｔＲＩＩ受容体は、筋肉および神経筋障害（例えば、筋ジストロフィー、筋委縮性側索硬化症（ＡＬＳ）および筋委縮）、望まれない骨／軟骨成長、脂肪組織障害（例えば、肥満）、代謝性障害（例えば、２型糖尿病）ならびに神経変性障害を含む、種々の生物学的障害に関係づけられる。例えば、Ｔｓｕｃｈｉｄａら（２００８年）Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ５５巻（１号）：１１～２１頁、Ｋｎｏｐｆら、Ｕ．Ｓ．８，２５２，９００ならびにＯＭＩＭエントリ１０２５８１および６０２７３０を参照されたい。

【０２５７】

ＴＧＦＢＲ２遺伝子によってコードされるトランスフォーミング増殖因子ベータ受容体ＩＩ（ＴＧＦＢＲＩＩ）は、ＴＧＦ－ベータリガンドに結合し、下流のＳｍａｄ２およびＳｍａｄ３エフェクターを活性化することが公知のＩＩ型受容体である。例えば、Ｈｉｎｃｋ（２０１２年）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ５８６巻：１８６０～１８７０頁およびＯＭＩＭエントリ１９０１８２を参照されたい。ＴＧＦＢＲＩＩを介したＴＧＦ－ベータシグナル伝達は、Ｔ細胞増殖、Ｔ調節性細胞の維持および前軟骨（ｐｒｅｃａｒｔｉｌａｇｉｎｏｕｓ）幹細胞の増殖において決定的である。例えば、Ｌｉら（２００６年）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ２５巻（３号）：４５５～４７１頁およびＣｈｅｎｇら、Ｉｎｔ． Ｊ． Ｍｏｌ． Ｓｃｉ．２０１４年、１５巻、１２６６５～１２６７６頁を参照されたい。

【０２５８】

ＢＭＰＲ２遺伝子によってコードされる骨形成タンパク質受容体ＩＩ（ＢＭＰＲＩＩ）は、ある特定のＢＭＰリガンドに結合すると考えられるＩＩ型受容体である。場合によっては、ＢＭＰＲＩＩへの効率的なリガンド結合は、適切なＴＧＦＢＲ Ｉ型受容体の存在に依存する。例えば、Ｒｏｓｅｎｚｗｅｉｇら（１９９５年）ＰＮＡＳ ９２巻：７６３２～７６３６頁を参照されたい。ＢＭＰＲＩＩにおける変異は、ヒトにおける肺高血圧に関連する。ＯＭＩＭエントリ６００７９９を参照されたい。

【０２５９】

抗ミュラー管ホルモンＩＩ型受容体として代替的に公知のＡＭＨＲ２遺伝子の産物であるミュラー管阻害物質受容体ＩＩ（ＭＩＳＲＩＩ）は、ＩＩ型ＴＧＦ－ベータ受容体である。ＭＩＳＲＩＩは、ＭＩＳリガンドに結合するが、シグナル伝達のために、ＡＬＫ３またはＡＬＫ６などの適切なＩ型受容体の存在を必要とする。例えば、Ｈｉｎｃｋ（２０１２年）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ５８６巻：１８６０～１８７０頁およびＯＭＩＭエントリ６００９５６を参照されたい。ＭＩＳＲＩＩは、ヒトにおける性分化に関与し、ヒトの男性におけるミュラー管退縮に必要とされる。ＡＭＨは、生殖年齢の女性において発現され、サイクルまたは妊娠により上下しないが、卵母細胞の含量および質の両方が減少するにつれて漸減することが判明し、ＡＭＨが、卵巣生理学のバイオマーカーとして機能し得ることを示唆する。例えば、Ｚｅｃら（２０１１年）Ｂｉｏｃｈｅｍｉａ Ｍｅｄｉｃａ ２１巻（３号）：２１９～３０頁およびＯＭＩＭエントリ６００９５６を参照されたい。

【０２６０】

ある特定の態様では、本発明は、ＥＮＧポリペプチドに関する。ＣＤ１０５としても公知であり、ＥＮＧによってコードされるタンパク質エンドグリン（ＥＮＧ）は、リガンドのトランスフォーミング増殖因子－β（ＴＧＦ－β）スーパーファミリーに対する共受容体と考慮され、正常および病的な線維症および血管新生に関係付けられる。構造的には、ＥＮＧは、ホモ二量体細胞表面糖タンパク質である。これは、タンパク質の透明帯（ＺＰ）ファミリーに属し、短いＣ末端細胞質ドメイン、単一の疎水性膜貫通ドメインおよび長い細胞外ドメイン（ＥＣＤ）からなる（Ｇｏｕｇｏｓら、１９９０年、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２６５巻：８３６１～８３６４頁）。電子顕微鏡によって決定される通り、単量体ＥＮＧ ＥＣＤは、Ｎ末端に位置する２つのＺＰ領域およびオーファンドメインからなる（Ｌｌｏｒｃａら、２００７年、Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ３６５巻：６９４～７０５頁）。

【０２６１】

ＥＮＧ発現は、静止状態の血管内皮において低いが、治癒中の創傷の内皮細胞、発生中の胚、炎症性組織および固形腫瘍において上方調節される（Ｄａｌｌａｓら、２００８年、Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ １４巻：１９３１～１９３７頁）。ヌルＥＮＧ対立遺伝子がホモ接合型のマウスは、欠損した血管発生により妊娠初期に死亡する（Ｌｉら、１９９９年、Ｓｃｉｅｎｃｅ ２８４巻：１５３４～１５３７頁）一方、ヘテロ接合型ヌルＥＮＧマウスは、成体時に血管新生異常を示す（Ｊｅｒｋｉｃら、２００６年、Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｒｅｓ ６９巻：８４５～８５４頁）。ヒトにおいて、ＥＮＧ遺伝子変異は、介在する毛細血管床がない、動脈から静脈への直接の流れ（連絡）（動静脈シャント）をもたらす動静脈奇形によって特徴付けられる常染色体優性型の血管異形成である、遺伝性出血性毛細管拡張症（オスラー－ランデュ－ウェーバー症候群）１型（ＨＨＴ－１）の原因として同定された（ＭｃＡｌｌｉｓｔｅｒら、１９９４年、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ ８巻：３４５～３５１頁；Ｆｅｒｎａｎｄｅｚ－Ｌら、２００６年、Ｃｌｉｎ Ｍｅｄ Ｒｅｓ ４巻：６６～７８頁）。ＨＨＴ患者の典型的な症状は、反復性鼻出血、胃腸出血、皮膚性および粘膜皮膚性毛細血管拡張症、ならびに肺の、大脳のまたは肝臓の脈管構造における動静脈奇形を含む。

【０２６２】

共受容体として、ＥＮＧは、リガンドシグナル伝達単独の直接の媒介によらず、ＴＧＦ－βファミリーリガンドに対する他の受容体の応答をモジュレートすると考えられる。ＴＧＦ－βファミリーにおけるリガンドは典型的に、ホモ二量体ＩＩ型受容体への結合によってシグナル伝達し、これは、ホモ二量体Ｉ型受容体のリクルートメントおよびトランスリン酸化を誘発し、これにより、特異的遺伝子の転写活性化の原因となるＳｍａｄタンパク質のリン酸化をもたらす（Ｍａｓｓａｇｕｅ、２０００年、Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ １巻：１６９～１７８頁）。異所性細胞発現アッセイに基づき、ＥＮＧが、それだけでリガンドに結合することができないこと、また、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、骨形成タンパク質－２（ＢＭＰ－２）およびＢＭＰ－７へのその結合が、適切なＩ型および／またはＩＩ型受容体の存在を必要とすることが報告された（Ｂａｒｂａｒａら、１９９９年、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７４巻：５８４～５９４頁）。にもかかわらず、線維芽細胞の細胞株によって発現されるＥＮＧが、ＴＧＦ－β１に結合することができるという証拠があり（Ｓｔ．－Ｊａｃｑｕｅｓら、１９９４年、Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ １３４巻：２６４５～２６５７頁）、ＣＯＳ細胞に関する近年の結果は、トランスフェクトされた全長ＥＮＧが、トランスフェクトされたＩ型またはＩＩ型受容体の非存在下でＢＭＰ－９に結合することができることを示す（Ｓｃｈａｒｐｆｅｎｅｃｋｅｒら、２００７年、Ｊ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ １２０巻：９６４～９７２頁）。

【０２６３】

前述に加えて、ＥＮＧは、全長膜結合型タンパク質のタンパク分解性切断後に、ある特定の条件下、ｉｎ ｖｉｖｏにおいて可溶型で発生することができる（Ｈａｗｉｎｋｅｌｓら、２０１０年、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ７０巻：４１４１～４１５０頁）。上昇したレベルの可溶性ＥＮＧが、がんおよび子癇前症の患者の循環中に観察された（Ｌｉら、２０００年、Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ ８９巻：１２２～１２６頁；Ｃａｌａｂｒｏら、２００３年、Ｊ Ｃｅｌｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ １９４巻：１７１～１７５頁；Ｖｅｎｋａｔｅｓｈａら、２００６年、Ｎａｔ Ｍｅｄ １２巻：６４２～６４９頁；Ｌｅｖｉｎｅら、２００６年、Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３５５巻：９９２～１００５頁）。内在性可溶性ＥＮＧの役割は、理解が不十分であるが、ＥＮＧ前駆体の残基２６～４３７（配列番号１のアミノ酸２６～４３７）に対応するタンパク質は、ＴＧＦ－βファミリーリガンドに対するスカベンジャーまたはトラップとして作用することが提案され（Ｖｅｎｋａｔｅｓｈａら、２００６年、Ｎａｔ Ｍｅｄ １２巻：６４２～６４９頁；ＷＯ－２００７／１４３０２３）、そのうち、ＴＧＦ－β１およびＴＧＦ－β３のみが特異的に関係付けられている。

【０２６４】

ある特定の態様では、本発明は、ベータグリカンポリペプチドに関する。ＴＧＦβ受容体ＩＩＩ型（ＴβＲＩＩＩ、ＴＧＦβＲＩＩＩ）としても公知であり、ＴＧＦＢＲ３によ

ってコードされるベータグリカンは、大型の細胞外ドメイン、膜貫通ドメインおよび相対的に短い細胞質ドメイン（４３アミノ酸）からなる１回膜貫通タンパク質である。その細胞質ドメインが、明らかなシグナル伝達モチーフを欠くため、ベータグリカンが、シグナル伝達に直接的に関与しないことが考えられる。共受容体の役割と一貫して、細胞表面におけるベータグリカンの存在は、そのＩＩ型受容体（ＴＧＦβＲＩＩ）へのＴＧＦβアイソフォームの結合を増加させ、生物学的アッセイにおけるリガンド有効性を増加させる（Ｂｉｌａｎｄｚｉｃら、２０１１年、Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ ３３９巻：１８０～１８９頁）。この効果は、ベータグリカンの非存在下でＴＧＦβＲＩＩに弱く結合するＴＧＦβ２に対して最も明確である（Ｌｏｐｅｚ－Ｃａｓｉｌｌａｓら、１９９３年、１９９４年）。加えて、ベータグリカンの細胞外ドメインは、その生理学的役割が未だ決定されていない可溶型で、一部の細胞から放出される。

【０２６５】

ベータグリカンは、ＴＧＦβの他にスーパーファミリーリガンドによるシグナル伝達を変更することができる。例えば、インヒビンは、ＡｃｔＲＩＩＡまたはＡｃｔＲＩＩＢに結合し、アクチビンＩ型受容体のリクルートメントを防止することによりアクチビンを機能的に拮抗することができる。しかし、インヒビンは、アクチビンシグナル伝達の高効力阻害のためにベータグリカンの存在を必要とする（Ｌｅｗｉｓら、２０００年、Ｎａｔｕｒｅ ４０４巻：４１１～４１４頁；Ｗｉａｔｅｒら、２００９年、Ｍｏｌ Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ ２３巻：１０３３～１０４２頁）。ベータグリカンは、インヒビンおよびアクチビンＩＩ型受容体と安定した複合体を形成し、これにより、これらの受容体の利用能を低下させて、アクチビンシグナル伝達を伝える（Ｌｅｗｉｓら、２０００年、Ｎａｔｕｒｅ ４０４巻：４１１～４１４頁）。同様の様式で、ベータグリカンは、インヒビンが、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢまたはＢＭＰＲＩＩへのＢＭＰの結合を拮抗することを可能にし、これにより、ＢＭＰシグナル伝達を阻害する（Ｗｉａｔｅｒら、２００３年、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８巻：７９３４～７９４１頁）。

【０２６６】

ある特定の態様では、本発明は、ＥＧＦ－ＣＦＣファミリーポリペプチドに関する。ヒトにおける上皮増殖因子－Ｃｒｉｐｔｏ－１／ＦＲＬ－１／Ｃｒｙｐｔｉｃ（ＥＧＦ－ＣＦＣ）ファミリーのメンバーは、始祖（ｆｏｕｎｄｅｒ）Ｃｒｉｐｔｏ－１（ＴＤＧＦ１によってコードされる）ならびにＣｒｙｐｔｉｃタンパク質（ＣＦＣ１によってコードされる）およびＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ（ＣＦＣ１Ｂによってコードされる）を含む。ＥＧＦ－ＣＦＣ遺伝子は、多様なＥＧＦモチーフおよびＣＦＣモチーフと命名された新規の保存されたシステインに富むドメインを含有する小型の細胞外タンパク質をコードし、最大の配列類似性は、中央のＥＧＦおよびＣＦＣモチーフにおいて発生する（Ｓｈｅｎら、２０００年、Ｔｒｅｎｄｓ Ｇｅｎｅｔ １６巻：３０３～３０９頁）。大部分のＥＧＦ－ＣＦＣタンパク質は、Ｃ末端にグリコシルホスファチジルイノシトール（ＧＰＩ）アンカー部位を保有することが示されまたは予測された。しかし、可溶性細胞外型のこれらのタンパク質も存在する（例えば、Ｗａｔａｎａｂｅら、２００７年、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８２巻：３１６４３～３１６５５頁を参照）。

【０２６７】

ある特定の態様では、本発明は、Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドに関する。Ｃｒｉｐｔｏまたはテラトカルシノーマ由来増殖因子（ＴＤＧＦ－１）としても公知のＣｒｉｐｔｏ－１は、Ｓｍａｄ２／３経路を介してシグナル伝達する複数のＴＧＦβスーパーファミリーリガンドの活性を調節する。Ｃｒｉｐｔｏ－１は、Ｎｏｄａｌ、ＧＤＦ１およびＧＤＦ３を含むリガンドのサブセットに対する偏性（ｏｂｌｉｇａｔｏｒｙ）細胞表面共受容体として機能する（Ｇｒａｙら、２０１２年、ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ ５８６巻：１８３６～１８４５頁）。Ｃｒｉｐｔｏ－１は、ＡＬＫ４をリクルートすることによりＮｏｄａｌに対する共受容体として作用し、シグナル伝達のためのＡｃｔＲＩＩＢ－ＡＬＫ４－Ｃｒｉｐｔｏ－Ｎｏｄａｌ複合体の形成をもたらす（Ｒｏｓａ、２００２年、Ｓｃｉ ＳＴＫＥ ２００２巻（１５８号）：ｐｅ４７頁；Ｙａｎら、２００２年、Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉ

ｏｌ ２２巻：４４３９～４４４９頁；Ｂｌａｎｃｈｅｔら、２００８年、Ｓｃｉ Ｓｉｇｎａｌ １巻（４５号）：ｒａ１３頁）。この共受容体機能は、幹細胞分化および脊椎動物胚発生の調節において必須の役割を果たし、成体組織における正常組織成長およびリモデリングを調節する。例えば、Ｇｕａｒｄｉｏｌａら（２０１２年）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １０９巻：Ｅ３２３１～Ｅ３２４０頁を参照されたい。Ｎｏｄａｌシグナル伝達は、腫瘍形成能の促進における重大な役割を果たすため、Ｃｒｉｐｔｏ－１共受容体機能は、腫瘍成長にも関連付けられた。一部のリガンドによるシグナル伝達を容易にすることに加えて、Ｃｒｉｐｔｏ－１は、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ミオスタチン（ＧＤＦ８）およびＴＧＦβによる受容体活性化を阻害する（Ｇｒａｙら、２００３年、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １００巻：５１９３～５１９８頁；Ｇｒａｙら、２００６年、Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ２６巻：９２６８～９２７８頁；Ｇｕａｒｄｉｏｌａら、２０１２年、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １０９巻：Ｅ３２３１～Ｅ３２４０頁）。詳細な解析において、Ｃｒｉｐｔｏ－１が、Ｎｏｄａｌおよびアクチビンと類似の受容体複合体を形成し、これにより、非競合的アクチビンアンタゴニストとして機能することが示された（Ｋｅｌｂｅｒら、２００８年、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８３巻：４４９０～４５００頁）。

【０２６８】

ある特定の態様では、本発明は、ＣｒｙｐｔｉｃおよびＣｒｙｐｔｉｃファミリー１Ｂポリペプチドに関する。二重ヌル変異体マウスにおける表現型に基づいて、ＣｒｙｐｔｉｃおよびＣｒｉｐｔｏ－１は、初期胚発生において部分的に冗長な機能を果たすことが判明し、初期マウス胚発生における全てではないとしても大部分のＮｏｄａｌ活性は、これら２つのＥＧＦ－ＣＦＣタンパク質に依存すると考えられる（Ｃｈｕら、２０１０年、Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ ３４２巻：６３～７３頁）。Ｃｒｙｐｔｉｃのみが欠損しているマウスの別々の研究は、胚発生の際の左右非対称の正確な確立におけるこのタンパク質の役割を明らかにした（Ｇａｉｏら、１９９９年、Ｃｕｒｒ Ｂｉｏｌ ９巻：１３３９～１３４２頁）。

【０２６９】

ある特定の態様では、本発明は、コーディン関連ポリペプチドに関する。このファミリーにおけるタンパク質は、スーパーファミリーリガンドへのタンパク質結合に重要な、フォンヴィルブランドＣ（ＶＷＣ）型のコーディン様システインに富む反復（ＣＲＲ）モチーフを含有する。このようなＣＲＲは、１０個のシステインに基づく保存されたコンセンサス配列を有する（$CX_nWX_4CX_2CXCX_6CX_4CX_{4\sim6}CX_{9\sim11}CCPXC$）（Ｓａｓａｉら、１９９４年、Ｃｅｌｌ ７９巻：７７９～７９０頁；Ｇａｒｃｉａ－Ａｂｒｅｕら、２００２年、Ｇｅｎｅ ２８７巻：３９～４７頁）。コーディン関連タンパク質の例として、ＢＭＰＥＲ、ＣＲＩＭ１およびＣＲＩＭ２が挙げられる。

【０２７０】

ある特定の態様では、本発明は、ＢＭＰＥＲポリペプチドに関する。ＢＭＰ結合内皮細胞前駆体由来調節因子（ＢＭＰＥＲ）は、ＢＭＰＥＲによってコードされ、Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ Ｃｒｏｓｓｖｅｉｎｌｅｓｓ－２（ＣＶ－２）のヒトホモログである。ＢＭＰＥＲは、５個のＣＣＲモチーフを含有する分泌タンパク質であり、タンパク分解性切断されて、ジスルフィド連結された２個のフラグメントを生成することが報告される（Ｍｏｓｅｒら、２００３年、Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ２３巻：５６６４～５６７９頁；Ｂｉｎｎｅｒｔｓら、２００４年、Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ３１５巻：２７２～２８０頁）。哺乳動物ＢＭＰＥＲは本来、ＢＭＰシグナル伝達の阻害剤として同定された。しかし、その後の調査は、ＢＭＰＥＲが、濃度に依存して二相性の活性を発揮し得ることを決定し、リガンドのモル濃度に満たないモル濃度でＢＭＰ媒介性シグナル伝達を増強するが、リガンドの濃度を越える濃度でこのようなシグナル伝達を阻害する（Ｋｅｌｌｅｙら、２００９年、Ｊ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ １８４巻：５９７～６０９頁）。ＢＭＰＥＲは、胚発生において広範なＢＭＰ媒介性分化過程に関係付けられ、マウスにおけるＢＭＰ媒介性血管炎症の重要な出生後調節因子としても関係付けられる（Ｐ

ｉら、２０１２年、Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ３２巻：２２１４～２２２２頁）。

【０２７１】

ある特定の態様では、本発明は、ＣＲＩＭ１ポリペプチドに関する。「システインに富む膜貫通ＢＭＰ調節因子１」としても公知のシステインに富む運動ニューロン１（ＣＲＩＭ１）は、ＣＲＩＭ１によってコードされる。このＩ型膜貫通タンパク質は、シグナル配列、細胞外ドメイン（９０５アミノ酸）、膜貫通ドメイン（２１アミノ酸）および細胞内ドメイン（７６アミノ酸）を含有する。細胞外ドメインは、膜における完全なタンパク質の切断による可能性が高い、可溶型として細胞から放出される場合もあり（Ｗｉｌｋｉｎｓｏｎら、２００３年、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８巻：３４１８１～３４１８８頁）、Ｎ末端インスリン様増殖因子結合モチーフおよびＶＷＣ型の６個のコーディン様ＣＲＲモチーフを含有する。これらのＣＲＲは、ＴＧＦβアイソフォームのＢＭＰ４およびＢＭＰ７など、スーパーファミリーリガンドへのタンパク質結合を媒介する（例えば、Ｗｉｌｋｉｎｓｏｎら、２００３年、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８巻：３４１８１～３４１８８頁を参照）。ＣＲＩＭ１は、部分的に、ＢＭＰのプロセシングおよび細胞表面への送達の速度を低下させることによって、ＢＭＰシグナル伝達を阻害する。ドミナントネガティブ（切断型）ＣＲＩＭ１アイソフォームを発現するトランスジェニックマウスにおける研究は、眼、中枢神経系および腎臓の正常な発生のためのＣＲＩＭ１の重要性を示す（Ｐｅｎｎｉｓｉら、２００７年、Ｄｅｖ Ｄｙｎ ２３６巻：５０２～５１１頁；Ｗｉｌｋｉｎｓｏｎら、２００７年、Ｊ Ａｍ Ｓｏｃ Ｎｅｐｈｒｏｌ １８巻：１６９７～１７０８頁）。

【０２７２】

ある特定の態様では、本発明は、ＣＲＩＭ２ポリペプチドに関する。ＣＲＩＭ２は、ヒト遺伝子ＫＣＰ（キエリン（ｋｉｅｌｉｎ）／コーディン様タンパク質１）によってコードされる分泌タンパク質であり、これは、Ｘｅｎｏｐｕｓキエリンおよびマウスコーディンに対するタンパク質の配列類似性の認識にちなんで命名された。ヒトにおいてほぼ１５００アミノ酸である最も長いＣＲＩＭ２アイソフォームは、ＶＷＣ型の多くのＣＲＲモチーフを含有する。ＣＲＲモチーフを含有する大部分の阻害タンパク質とは異なり、ＣＲＩＭ２は、ＢＭＰシグナル伝達の強力なエンハンサーであり、そのＩ型受容体ＡＬＫ３に対するＢＭＰ７のアフィニティーを増加させ、および／またはマウスにおけるこのリガンド－受容体複合体の安定性を増強することができる（Ｌｉｎら、２００５年、Ｎａｔ Ｍｅｄ １１巻：３８７～３９３頁）。ＣＲＩＭ２ヌル対立遺伝子がホモ接合型のマウスは、生存可能で繁殖能力があるが、ＴＧＦβによって刺激されるが、ＢＭＰ７によって阻害される疾患である間質性腎線維症発生に対して高感受性である。ＢＭＰにおける増強効果とは対照的に、ＣＲＩＭ２は、Ｓｍａｄ２／３経路を介したアクチビンＡ媒介性およびＴＧＦβ１媒介性シグナル伝達の両方を阻害する（Ｌｉｎら、２００６年、Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ２６巻：４５７７～４５８５頁）。ＣＲＩＭ２のこれらの阻害効果は、パラクリン様式で媒介され、ＴＧＦβ１またはアクチビンＡへのＣＲＩＭ２の直接の結合が、予期される受容体とこれらのリガンドとの相互作用を遮断し得ることを示唆する。ＴＧＦβおよびアクチビンによる活性化を抑制しつつ、ＢＭＰシグナル伝達を増強する能力は、間質性腎線維症の開始および進行における、これらの抗線維化および線維化促進サイトカインの間の応答をモジュレートする際のＣＲＩＭ２の重要な役割を示す。

【０２７３】

ある特定の態様では、本発明は、ＢＡＭＢＩポリペプチドに関する。「非転移性遺伝子Ａ」（ＮＭＡ）としても公知の、「ＢＭＰおよびアクチビン膜結合型阻害剤」（ＢＡＭＢＩ）と命名されたタンパク質は、ＢＡＭＢＩによってコードされる。ＢＡＭＢＩは、細胞外ドメイン（１３２アミノ酸）、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインを有する、ＴＧＦβスーパーファミリー由来のＩ型受容体に似ている。しかし、ＢＡＭＢＩは、細胞内キナーゼドメインを欠き、したがって、偽受容体として記載されてきた（Ｏｎｉｃｈｔｃｈｏｕｋら、１９９９年、Ｎａｔｕｒｅ ４０１巻：４８０～４８５頁）。ＢＡＭＢＩは、Ｉ

型受容体と競合して、ＩＩ型受容体と安定した複合体を形成し、これにより、Ｉ型およびＩＩ型受容体の活性複合体の形成を防止する。その上、ＢＡＭＢＩは、Ｓｍａｄ７と協同して、リガンド媒介性シグナル伝達を阻害する（Ｙａｎら、２００９年、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８４巻：３００９７～３０１０４頁）。ＢＡＭＢＩによって阻害されるリガンドは、ＢＭＰ、アクチビンおよびＴＧＦβを含む。発生において、ＢＡＭＢＩは、原腸形成、神経管形成ならびに骨および歯の発生において顕著であり、多くの場合、ＢＭＰファミリーメンバーと共発現される（Ｏｎｉｃｈｔｃｈｏｕｋら、１９９９年、Ｎａｔｕｒｅ ４０１巻：４８０～４８５頁；Ｋｎｉｇｈｔら、Ｊ Ｄｅｎｔ Ｒｅｓ ８０巻：１８９５頁；Ｐａｕｌｓｅｎら、２０１１年、Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ １０８巻：１０２０２頁～）。成体において、ＢＡＭＢＩは、糖尿病性腎症、血栓形成、心臓過負荷に対する応答、およびＴＧＦβ媒介性腫瘍侵襲性などの過程をモジュレートする（Ｖｉｌｌａｒら、２０１３年、Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ １８３２巻：３２３～３３５頁；Ｓａｌｌｅｓ－Ｃｒａｗｌｅｙら、２０１４年、Ｂｌｏｏｄ １２３巻：２８７３～２８８１頁；Ｆａｎら、２０１５年、Ｄｉａｂｅｔｅｓ ６４巻：２２２０～２２３３頁；Ｍａｒｗｉｔｚら、２０１６年、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ７６巻：３７８５～３８０１頁）。

【０２７４】

ある特定の態様では、本発明は、反発的ガイダンス分子（ＲＧＭ）ポリペプチドに関する。ＲＧＭは、ＢＭＰシグナル伝達のための共受容体として作用し、また、ネオゲニンとして公知の無関係膜貫通タンパク質と相互作用することが提案された構造的に関連するタンパク質のファミリーを構成する。３種の哺乳動物タンパク質であるＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－ＢおよびＲＧＭ－Ｃは、一次アミノ酸配列においておよそ５０～６０％同一であり、タンパク分解性切断部位およびＧＰＩアンカーなどの構造的特色を共有するが、別個の生合成およびプロセシングステップを経る。各ＲＧＭは、遺伝子発現の別個の組織特異的パターンを呈示し（Ｏｌｄｅｃａｍｐら、２００４年、Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒ Ｐａｔｔｅｒｎｓ ４巻：２８３～２８８頁）、別個の生物学的機能を果たすと考えられる（後述を参照）。シェディングによって形成し得る可溶性ＲＧＭタンパク質（Ｌｉｎら、２００８年、Ｂｌｏｏｄ Ｃｅｌｌｓ Ｍｏｌ Ｄｉｓ ４０巻：１２２～１３１頁；Ｔａｓｓｅｗら、２０１２年、Ｄｅｖ Ｃｅｌｌ ２２巻：３９１～４０２頁）は、ＢＭＰ活性を阻害することが示された（Ｌｉｎら、２００５年、Ｂｌｏｏｄ １０６巻：２８８４～２８８９頁）。近年の構造研究は、ＲＧＭのＮ末端ドメインが、Ｉ型スーパーファミリー受容体の重大なＢＭＰ結合モチーフを模倣し、これにより、膜アンカー型ＲＧＭが、ｐＨ依存性様式でＢＭＰ結合に関してＩ型受容体と競合することを可能にするが、エンドソーム区画内からのＢＭＰシグナル伝達を最終的に増強することを明らかにする（Ｈｅａｌｅｙら、２０１５年、Ｎａｔ Ｓｔｒｕｃｔ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２２巻：４５８～４６５頁；Ｍｕｅｌｌｅｒ、２０１５年、Ｎａｔ Ｓｔｒｕｃｔ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２２巻：４３９～４４０頁）。表面プラズモン共鳴によって決定される通り、３種のＲＧＭタンパク質は、ＢＭＰに対する差次的結合動態を呈示し、これは、ｉｎ ｖｉｖｏでのその文脈特異的効果に寄与し得る（Ｗｕら、２０１２年、ＰＬＯＳ Ｏｎｅ ７巻：ｅ４６３０７頁）。

【０２７５】

ＲＧＭＡによってコードされるタンパク質ＲＧＭ－Ａは、大部分はＲＧＭ－Ｂと非重複様式で、胚発生において中枢神経系で発現される。成体において、ＲＧＭ－Ａは、脳および多くの他の組織で発現され、がん、免疫調節に、また、骨格筋細胞の分化およびサイズを調節する筋形質タンパク質として関係付けられてきた（Ｔｉａｎら、２０１３年、Ｍｏｌ Ｒｅｐｒｏｄ Ｄｅｖ ８０巻：７００～７１７頁；Ｍａｒｔｉｎｓら、２０１４年、Ｃｅｌｌｓ Ｔｉｓｓｕｅｓ Ｏｒｇａｎｓ ２００巻：３２６～３３８頁）。ｉｎ ｖｉｔｒｏでのいくつかの細胞型におけるＲＧＭ－Ａの研究は、これが、そうでなければＢＭＰＲＩＩを介したシグナル伝達を好む内在性ＢＭＰ２およびＢＭＰ４リガンドによるＡｃｔＲＩＩＡの使用を容易にすることによりＢＭＰシグナル伝達を増加させることを示唆する（Ｘｉａら、２００７年、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８２巻：１８１２９～１８１４０

頁）。
【０２７６】
ＲＧＭ－Ｂは、ＤＲＡＧＯＮとしても公知であり、ＲＧＭＢによってコードされる。ＲＧＭ－Ａと同様に、ＲＧＭ－Ｂは、成体の脳および多くの他の組織で発現される。ＲＧＭ－Ｂノックアウトマウスは、未確定の理由で、出生後数週間で死ぬ（Ｘｉａら、２０１１年、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １８６巻：１３６９～１３７６頁）。ＲＧＭ－Ｂは、表面プラズモン共鳴によって決定される通り、ＢＭＰ２およびＢＭＰ４に結合するが、ＢＭＰ７、アクチビンＡまたはＴＧＦβアイソフォームには結合せず、ドミナントネガティブ受容体による共免疫沈降および遮断によって決定される通り、Ｉ型受容体（ＡＬＫ２、ＡＬＫ３およびＡＬＫ６）およびＩＩ型受容体（ＡｃｔＲＩＩＡおよびＡｃｔＲＩＩＢ）と直接的に相互作用する（Ｓａｍａｄら、２００５年、Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８０巻：１４１２２～１４１２９頁）。ＢＭＰシグナル伝達を増加させるＲＧＭ－Ｂの能力は、そのＣ末端ＧＰＩアンカーを介した膜会合を必要とする。
【０２７７】
ヘモジュベリン（ＨＪＶ）としても公知であり、ＨＦＥ２によってコードされるタンパク質ＲＧＭ－Ｃは、重篤な臨床合併症を伴う早期発症型全身性鉄過剰症によって特徴付けられる希少劣性遺伝疾患である若年性ヘモクロマトーシスに関連する。ヘモジュベリンは現在、鉄恒常性のマスター調節因子であるヘプシジンの調節における必須因子であることが公知である（Ｎｉｅｄｅｒｋｏｆｌｅｒら、２００５年、Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １１５巻：２１８０～２１８６頁）。ヘモジュベリンは、主に肝臓で発現され、これはヘプシジン調節の優勢部位と一貫し、また、心臓および骨格筋でも発現され、ここでのヘモジュベリンの役割は不明である。複数の研究が、ヘモジュベリンが、ＢＭＰシグナル伝達を変更することにより、肝臓におけるヘプシジン発現を調節することを実証した。ＲＧＭ－ＡおよびＲＧＭ－Ｂとは異なり、ヘモジュベリンは、ＢＭＰ２およびＢＭＰ４結合に加えて、ヘプシジン発現を調節する重大なリガンドであるＢＭＰ６に高いアフィニティーで結合する（Ａｎｄｒｉｏｐｏｕｌｏｓら、２００９年、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ ４１巻：４８２～４８７頁）。細胞株におけるｓｉＲＮＡノックダウン実験およびスーパーファミリータンパク質の肝臓の発現に基づいて、ヘモジュベリンが、ＡＬＫ２またはＡＬＫ３およびＡｃｔＲＩＩＡを介したＢＭＰ２、ＢＭＰ４およびＢＭＰ６の内在性シグナル伝達を促進することが示唆された（Ｘｉａら、２００８年、Ｂｌｏｏｄ １１１巻：５１９５～５２０４頁）。
【０２７８】
ある特定の態様では、本発明は、ＭｕＳＫポリペプチドに関する。筋肉特異的キナーゼ、ＣＭＳ９またはＦＡＤＳとしても公知の筋肉関連受容体チロシンキナーゼ（ＭｕＳＫ）は、ＭＵＳＫによってコードされる。ＭｕＳＫは、胚性骨格筋および成熟神経筋接合部で顕著に発現される受容体チロシンキナーゼとして本来同定された、１回膜貫通タンパク質である（Ｖａｌｅｎｚｕｅｌａら、１９９５年、Ｎｅｕｒｏｎ １５巻：５７３～５８４頁）。これらの研究者らは、ＭｕＳＫ発現が、電気的活性の遮断または物理的固定化である脱神経後の成体筋線維全体に劇的に誘導されることを示した。その後の研究は、ＭｕＳＫが、複雑な時間的－空間的様式で、ＴＧＦβスーパーファミリーとは構造的に無関係なタンパク質によって活性化されて、神経筋接合部の後シナプス側におけるアセチルコリン受容体のクラスター形成を促進および維持し、シナプス前神経終末の分化を誘導することを示す（Ｈｕｂｂａｒｄら、２０１３年、Ｂｉｏｃｈｉｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ａｃｔａ １８３４巻：２１６６～２１６９頁）。驚いたことに、近年の研究は、ＭｕＳＫが、ＢＭＰおよびＩ型受容体（ＡＬＫ３、ＡＬＫ６）に結合し、ＭｕＳＫチロシンキナーゼ活性に依存しない機構によるＢＭＰシグナル伝達を刺激することができるＢＭＰ共受容体としても機能することを明らかにした（Ｙｉｌｍａｚら、２０１６年、Ｓｃｉ Ｓｉｇｎａｌ ９巻：ｒａ８７頁）。
【０２７９】
本明細書中で使用される用語は、一般に、本開示の文脈の範囲内で、かつ、各々の用語

が使用される特定の文脈において、当該分野におけるその通常の意味を有する。本開示の組成物および方法、ならびに、これらの作製方法および使用方法の記載において、専門家にさらなる案内を提供するために、特定の用語が以下または本明細書中の他の場所で論じられている。用語の任意の使用の範囲および意味は、それが使用される特定の文脈から明らかである。

【０２８０】

用語「ヘテロ多量体の複合体」、「ヘテロマー」または「ヘテロ多量体」は、少なくとも第１のポリペプチドおよび第２のポリペプチドを含む複合体であり、第２のポリペプチドは、第１のポリペプチドとは、アミノ酸配列が少なくとも１個のアミノ酸残基異なる。ヘテロマーは、第１および第２のポリペプチドによって形成された「ヘテロ二量体」を含み得る、または第１および第２のポリペプチドに加えたポリペプチドが存在する、より高次の構造を形成することができる。ヘテロ多量体の例示的な構造は、ヘテロ二量体、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造を含む。ヘテロ二量体は、本明細書において、Ｘ：Ｙまたは同等にＸ－Ｙと命名されており、この場合、Ｘは、第１のポリペプチドを表し、Ｙは、第２のポリペプチドを表す。より高次のヘテロマーおよびオリゴマー構造は、本明細書において、対応する様式で命名されている。ある特定の実施形態では、ヘテロ多量体は、組換え（例えば、１つまたは複数のポリペプチド構成要素が、組換えタンパク質の場合もある）、単離および／または精製されている。

【０２８１】

「相同」は、そのあらゆる文法的な形態および語の綴りのバリエーションにおいて「共通する進化的起源」を有する２つのタンパク質間の関係を指し、同じ生物種のスーパーファミリーからのタンパク質ならびに異なる生物種からの相同タンパク質を含む。このようなタンパク質（およびこれをコードする核酸）は、％同一性の観点であれ、特定の残基もしくはモチーフおよび保存された位置の存在によるものであれ、その配列類似性によって反映されるように、配列の相同性を有する。しかし、一般的な用法およびこの出願において、用語「相同」は、「高度に」のような副詞で修飾されるとき、配列の類似性を指す場合があり、そして、共通する進化の起源に関連していてもしていなくてもよい。

【０２８２】

用語「配列類似性」は、そのあらゆる文法上の形式において、共通の進化的起源を共有しても共有なくてもよい核酸またはアミノ酸配列の間の同一性または一致の程度を指す。

【０２８３】

参照ポリペプチド（またはヌクレオチド）配列に関する「パーセント（％）配列同一性」は、配列を整列し、必要であればギャップを導入して、配列同一性の一部としていかなる保存的置換も考慮せずに、最大パーセント配列同一性を達成した後に、参照ポリペプチド（ヌクレオチド）配列におけるアミノ酸残基（または核酸）と同一である、候補配列におけるアミノ酸残基（または核酸）のパーセンテージとして規定される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のアラインメントは、当業者の技能範囲内の様々な仕方で、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮまたはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなど、公開されたコンピュータソフトウェアを使用して達成することができる。当業者は、比較されている配列の全長にわたる最大アラインメントの達成に必要とされるいずれかのアルゴリズムを含む、配列の整列に適切なパラメータを決定することができる。しかし、本明細書における目的のため、％アミノ酸（核酸）配列同一性の値は、配列比較コンピュータプログラムＡＬＩＧＮ－２を使用して作成される。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．によって著作され、ソースコードは、米国著作権局（Ｕ．Ｓ．　Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ　Ｏｆｆｉｃｅ）、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ　Ｄ．Ｃ．、２０５５９においてユーザー文書により提出され、そこでは、米国著作権登録番号（Ｕ．Ｓ．　Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ　Ｒｅｇｉｓｔｒａｔｉｏｎ　Ｎｏ．）ＴＸＵ５１００８７にて登録されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．、Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ、Ｃａｌｉｆ．から公開されている、あるいはソースコードからコンパイルすることができる。ＡＬＩＧＮ－２

プログラムは、デジタルＵＮＩＸ（登録商標）　Ｖ４．０Ｄを含むＵＮＩＸ（登録商標）オペレーティング・システムにおける使用のためにコンパイルされるべきである。あらゆる配列比較パラメータは、ＡＬＩＧＮ－２プログラムによって設定され、変動させない。

【０２８４】

「刺激する（ａｇｏｎｉｚｅ）」は、そのあらゆる文法上の形式において、タンパク質および／または遺伝子を活性化する（例えば、該タンパク質の遺伝子発現を活性化もしくは増幅することにより、または活性状態に入るように不活性タンパク質を誘導することにより）、またはタンパク質および／または遺伝子の活性を増大する過程を指す。

【０２８５】

「拮抗する」は、そのあらゆる文法上の形式において、タンパク質および／または遺伝子を阻害する（例えば、該タンパク質の遺伝子発現を阻害もしくは減少させることにより、または不活性状態に入るように活性タンパク質を誘導することにより）、またはタンパク質および／または遺伝子の活性を減少させる過程を指す。

【０２８６】

本明細書および特許請求の範囲を通して、数値に関連して使用される用語「約」および「およそ」は、当業者にとって精通し許容される、精度の間隔を表示する。一般に、このような精度の間隔は、±１０％である。代替的に、および特に、生物系において、用語「約」および「およそ」は、所定の値の１桁以内の、好ましくは≦５倍、より好ましくは≦２倍の値を意味することができる。

【０２８７】

本明細書で開示される数的範囲は、範囲を規定する数を包括する。

【０２８８】

用語「ａ（単数の）」および「ａｎ（単数の）」は、この用語が使用されている文脈がそれ以外を明らかに指示しない限り、複数の指示対象を含む。用語「ａ（単数の）」（または「ａｎ（単数の）」）ならびに用語「１つまたは複数」および「少なくとも１つ」は、本明細書において互換的に使用することができる。さらに、「および／または」は、本明細書に使用される場合、他の特色または構成要素を含むまたは含まない、この２つまたはそれを超える指定の特色または構成要素のそれぞれの具体的な開示として解釈するべきである。したがって、本明細書において「Ａおよび／またはＢ」などの語句において使用される用語「および／または」は、「ＡおよびＢ」、「ＡまたはＢ」、「Ａ」（単独）および「Ｂ」（単独）を含むように意図される。同様に、「Ａ、Ｂおよび／またはＣ」などの語句において使用される用語「および／または」は、次の態様のそれぞれを包含するように意図される：Ａ、ＢおよびＣ；Ａ、ＢまたはＣ；ＡまたはＣ；ＡまたはＢ；ＢまたはＣ；ＡおよびＣ；ＡおよびＢ；ＢおよびＣ；Ａ（単独）；Ｂ（単独）；ならびにＣ（単独）。

２．ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体、Ｉ型受容体、およびＩＩ型受容体ポリペプチドならびにヘテロ多量体

【０２８９】

部分的に、本開示は、そのフラグメントおよび改変体を含む、少なくとも１種のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド（例えば、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンおよびＭｕＳＫ）を含む組換えＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体（ヘテロ多量体）を提供する。一部の実施形態では、本開示は、そのフラグメントおよび改変体を含む、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンおよびＭｕＳＫからなる群から選択されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、ならびにそのフラグメントおよび改変体を含む、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７からなる群から選択されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリ

ペプチドを含む組換えヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示は、そのフラグメントおよび改変体を含む、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンおよびＭｕＳＫからなる群から選択されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、ならびにそのフラグメントおよび改変体を含む、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩからなる群から選択されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体に関する。一部の実施形態では、本開示は、そのフラグメントおよび改変体を含む、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンおよびＭｕＳＫからなる群から選択される第１のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、ならびにそのフラグメントおよび改変体を含む、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、Ｃｒｉｍ１、Ｃｒｉｍ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンおよびＭｕＳＫからなる群から選択される第２のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体に関する。好ましくは、本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体、Ｉ型受容体およびＩＩ型受容体ポリペプチドは、受容体のリガンド結合性ドメイン、例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体、Ｉ型受容体またはＩＩ型受容体の細胞外ドメインを含む。他の好ましい実施形態では、本開示のポリペプチドおよびヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体：ＩＩ型受容体および共受容体：共受容体ヘテロ多量体）は、可溶性である。ある特定の好ましい実施形態では、本開示のヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体：ＩＩ型受容体および共受容体：共受容体ヘテロ多量体）は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ミュラー管阻害物質（ＭＩＳ）およびレフティー）に結合する。一部の実施形態では、ヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体：ＩＩ型受容体および共受容体：共受容体ヘテロ多量体）は、少なくとも１×１０$^{-7}$ＭのＫ$_{D}$（例えば、１０$^{-7}$、１０$^{-8}$、１０$^{-9}$、１０$^{-10}$、１０$^{-11}$または１０$^{-12}$を超えるまたはこれに等しいＫ$_{D}$）で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合することができる。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体：ＩＩ型受容体および共受容体：共受容体ヘテロ多量体）は、対応するホモ多量体と比較して（例えば、エンドグリン：ＡＬＫ１ヘテロ多量体ｖｓ．エンドグリンおよびＡＬＫ１ホモ多量体）、異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド結合および／または阻害プロファイル（特異性）を有する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体：ＩＩ型受容体、および共受容体：共受容体のヘテロ多量体）は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、ア

ルテミン（ａｒｔｅｍｉｎ）、パーセフィン、ミュラー管阻害物質（ＭＩＳ）、およびレフティー）を阻害し得る。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体：ＩＩ型受容体および共受容体：共受容体ヘテロ多量体）は、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドのシグナル伝達を阻害することができる。例えば、一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体（例えば、共受容体：Ｉ型受容体、共受容体：ＩＩ型受容体および共受容体：共受容体ヘテロ多量体）は、細胞ベースのアッセイ（例えば、本明細書で記載される細胞ベースのシグナル伝達アッセイ）において１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドのシグナル伝達を阻害することができる。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、ヘテロ二量体である。

【０２９０】

本明細書で使用される用語「ＡｃｔＲＩＩＢ」は、任意の種由来のアクチビン受容体ＩＩＢ型（ＡｃｔＲＩＩＢ）タンパク質と、変異誘発または他の修飾によるこのようなＡｃｔＲＩＩＢタンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡｃｔＲＩＩＢの参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡｃｔＲＩＩＢファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０２９１】

用語「ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチド」は、ＡｃｔＲＩＩＢファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。このような改変体ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドの例は、本開示を通して、ならびに参照によりそれらの全体を本明細書に組み込む国際特許出願公開番号ＷＯ２００６／０１２６２７、ＷＯ２００８／０９７５４１およびＷｏ２０１０／１５１４２６に提供されている。

ヒトＡｃｔＲＩＩＢ前駆体タンパク質配列を次に示す：

【化１】

```
  1 MTAPWVALAL LWGSLCAGSG RGEAETRECI YYNANWELER TNQSGLERCE
 51 GEQDKRLHCY ASWRNSSGTI ELVKKGCWLD DFNCYDRQEC VATEENPQVY
101 FCCCEGNFCN ERFTHLPEAG GPEVTYEPPP TAPTLLTVLA YSLLPIGGLS
151 LIVLLAFWMY RHRKPPYGHV DIHEDPGPPP PSPLVGLKPL QLLEIKARGR
201 FGCVWKAQLM NDFVAVKIFP LQDKQSWQSE REIFSTPGMK HENLLQFIAA
251 EKRGSNLEVE LWLITAFHDK GSLTDYLKGN IITWNELCHV AETMSRGLSY
301 LHEDVPWCRG EGHKPSIAHR DFKSKNVLLK SDLTAVLADF GLAVRFEPGK
351 PPGDTHGQVG TRRYMAPEVL EGAINFQRDA FLRIDMYAMG LVLWELVSRC
401 KAADGPVDEY MLPFEEEIGQ HPSLEELQEV VVHKKMRPTI KDHWLKHPGL
451 AQLCVTIEEC WDHDAEARLS AGCVEERVSL IRRSVNGTTS DCLVSLVTSV
501 TNVDLPPKES SI  ( 配列番号      1)
```

【０２９２】

シグナルペプチドは、単一の下線により指し示す；細胞外ドメインは、太字フォントで指し示し；潜在的な内在性Ｎ結合型グリコシル化部位は、二重の下線により指し示す。

【０２９３】

プロセシングされた細胞外ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチド配列を次に示す：

【化２】

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDD
FNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPPTAPT （配列番号
2).

【０２９４】

一部の実施形態では、タンパク質は、Ｎ末端に「ＳＧＲ…」配列を有する状態で産生することができる。細胞外ドメインのＣ末端「テイル」は、単一の下線によって指し示す。「テイル」を欠失した配列（Δ１５配列）を次に示す：

【０２９５】

【化３】

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDD
FNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEA (配列番号 3).

【０２９６】

配列番号１の６４位にアラニンを有するＡｃｔＲＩＩＢの形態（Ａ６４）も、文献に報告されている。例えば、Ｈｉｌｄｅｎら（１９９４年）Ｂｌｏｏｄ、８３巻（８号）：２１６３～２１７０頁を参照されたい。本出願人らは、Ａ６４置換を有するＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメインを含むＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質が、アクチビンおよびＧＤＦ１１に対し相対的に低いアフィニティーを有することを確かめた。対照的に、６４位にアルギニンを有する同じＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質（Ｒ６４）は、低ナノモル濃度から高ピコモル濃度範囲内のアクチビンおよびＧＤＦ１１に対するアフィニティーを有する。したがって、Ｒ６４を有する配列は、本開示におけるヒトＡｃｔＲＩＩＢの「野生型」参照配列として使用される。

６４位にアラニンを有するＡｃｔＲＩＩＢの形態を次に示す：

【化４】

```
  1 MTAPWVALAL LWGSLCAGSG RGEAETRECI YYNANWELER TNQSGLERCE
 51 GEQDKRLHCY ASWANSSGTI ELVKKGCWLD DFNCYDRQEC VATEENPQVY
101 FCCCEGNFCN ERFTHLPEAG GPEVTYEPPP TAPTLLTVLA YSLLPIGGLS
151 LIVLLAFWMY RHRKPPYGHV DIHEDPGPPP PSPLVGLKPL QLLEIKARGR
201 FGCVWKAQLM NDFVAVKIFP LQDKQSWQSE REIFSTPGMK HENLLQFIAA
251 EKRGSNLEVE LWLITAFHDK GSLTDYLKGN IITWNELCHV AETMSRGLSY
301 LHEDVPWCRG EGHKPSIAHR DFKSKNVLLK SDLTAVLADF GLAVRFEPGK
351 PPGDTHGQVG TRRYMAPEVL EGAINFQRDA FLRIDMYAMG LVLWELVSRC
401 KAADGPVDEY MLPFEEEIGQ HPSLEELQEV VVHKKMRPTI KDHWLKHPGL
451 AQLCVTIEEC WDHDAEARLS AGCVEERVSL IRRSVNGTTS DCLVSLVTSV
501 TNVDLPPKES SI （配列番号 4)
```

【０２９７】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントによって指し示す。

代替的Ａ６４形態のプロセシングされた細胞外ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチド配列を次に示す：

【化５】

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDD
FNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEVTYEPPPTAPT （配列番号
5）

【０２９８】

一部の実施形態では、タンパク質は、Ｎ末端に「ＳＧＲ…」配列を有する状態で産生することができる。細胞外ドメインのＣ末端「テイル」は、単一の下線によって指し示す。「テイル」を欠失した配列（Δ１５配列）を次に示す：

【化６】

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYASWANSSGTIELVKKGCWLDD
FNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEA （配列番号 6）

【０２９９】

ヒトＡｃｔＲＩＩＢ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号７）、これは、ＡｃｔＲＩＩＢ前駆体のアミノ酸１～５１３をコードする、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１１０６．３のヌクレオチド２５～１５６０を表す。示されている配列は、６４位にアルギニンを提供し、そして代わりにアラニンを提供するように修飾することができる。シグナル配列に下線を引く。

【化７】

```
   1 ATGACGGCGC CCTGGGTGGC CCTCGCCCTC CTCTGGGGAT CGCTGTGCGC
  51 CGGCTCTGGG CGTGGGGAGG CTGAGACACG GGAGTGCATC TACTACAACG
 101 CCAACTGGGA GCTGGAGCGC ACCAACCAGA GCGGCCTGGA GCGCTGCGAA
 151 GGCGAGCAGG ACAAGCGGCT GCACTGCTAC GCCTCCTGGC GCAACAGCTC
 201 TGGCACCATC GAGCTCGTGA AGAAGGGCTG CTGGCTAGAT GACTTCAACT
 251 GCTACGATAG GCAGGAGTGT GTGGCCACTG AGGAGAACCC CCAGGTGTAC
 301 TTCTGCTGCT GTGAAGGCAA CTTCTGCAAC GAACGCTTCA CTCATTTGCC
 351 AGAGGCTGGG GGCCCGGAAG TCACGTACGA GCCACCCCCG ACAGCCCCCA
 401 CCCTGCTCAC GGTGCTGGCC TACTCACTGC TGCCCATCGG GGGCCTTTCC
 451 CTCATCGTCC TGCTGGCCTT TTGGATGTAC CGGCATCGCA AGCCCCCCTA
 501 CGGTCATGTG GACATCCATG AGGACCCTGG GCCTCCACCA CCATCCCCTC
 551 TGGTGGGCCT GAAGCCACTG CAGCTGCTGG AGATCAAGGC TCGGGGGCGC
 601 TTTGGCTGTG TCTGGAAGGC CCAGCTCATG AATGACTTTG TAGCTGTCAA
 651 GATCTTCCCA CTCCAGGACA AGCAGTCGTG GCAGAGTGAA CGGGAGATCT
 701 TCAGCACACC TGGCATGAAG CACGAGAACC TGCTACAGTT CATTGCTGCC
 751 GAGAAGCGAG GCTCCAACCT CGAAGTAGAG CTGTGGCTCA TCACGGCCTT
 801 CCATGACAAG GGCTCCCTCA CGGATTACCT CAAGGGGAAC ATCATCACAT
 851 GGAACGAACT GTGTCATGTA GCAGAGACGA TGTCACGAGG CCTCTCATAC
 901 CTGCATGAGG ATGTGCCCTG GTGCCGTGGC GAGGGCCACA AGCCGTCTAT
 951 TGCCCACAGG GACTTTAAAA GTAAGAATGT ATTGCTGAAG AGCGACCTCA
1001 CAGCCGTGCT GGCTGACTTT GGCTTGGCTG TTCGATTTGA GCCAGGGAAA
1051 CCTCCAGGGG ACACCCACGG ACAGGTAGGC ACGAGACGGT ACATGGCTCC
1101 TGAGGTGCTC GAGGGAGCCA TCAACTTCCA GAGAGATGCC TTCCTGCGCA
1151 TTGACATGTA TGCCATGGGG TTGGTGCTGT GGGAGCTTGT GTCTCGCTGC
1201 AAGGCTGCAG ACGGACCCGT GGATGAGTAC ATGCTGCCCT TTGAGGAAGA
1251 GATTGGCCAG CACCCTTCGT TGGAGGAGCT GCAGGAGGTG GTGGTGCACA
1301 AGAAGATGAG GCCCACCATT AAAGATCACT GGTTGAAACA CCCGGGCCTG
1351 GCCCAGCTTT GTGTGACCAT CGAGGAGTGC TGGGACCATG ATGCAGAGGC
1401 TCGCTTGTCC GCGGGCTGTG TGGAGGAGCG GGTGTCCCTG ATTCGGAGGT
1451 CGGTCAACGG CACTACCTCG GACTGTCTCG TTTCCCTGGT GACCTCTGTC
1501 ACCAATGTGG ACCTGCCCCC TAAAGAGTCA AGCATC （配列番号　　7）
```

【０３００】

プロセシングされた細胞外ヒトＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す（配列番号８）。示されている配列は、６４位にアルギニンを提供し、そして代わりにアラニンを提供するように修飾することができる。

【化８】

```
   1 GGGCGTGGGG AGGCTGAGAC ACGGGAGTGC ATCTACTACA ACGCCAACTG
  51 GGAGCTGGAG CGCACCAACC AGAGCGGCCT GGAGCGCTGC GAAGGCGAGC
 101 AGGACAAGCG GCTGCACTGC TACGCCTCCT GGCGCAACAG CTCTGGCACC
 151 ATCGAGCTCG TGAAGAAGGG CTGCTGGCTA GATGACTTCA ACTGCTACGA
 201 TAGGCAGGAG TGTGTGGCCA CTGAGGAGAA CCCCCAGGTG TACTTCTGCT
 251 GCTGTGAAGG CAACTTCTGC AACGAACGCT TCACTCATTT GCCAGAGGCT
 301 GGGGGCCCGG AAGTCACGTA CGAGCCACCC CCGACAGCCC CCACC
```

（配列番号　　８）

【０３０１】

ヒトＡｃｔＲＩＩＢ細胞外ドメインおよびヒトＡｃｔＲＩＩＡ細胞外ドメインのアミノ酸配列のアラインメントは、図３に例証されている。このアラインメントは、ＡｃｔＲＩＩリガンドに直接的に接触すると考えられる両方の受容体内のアミノ酸残基を指し示す。例えば、複合的ＡｃｔＲＩＩ構造は、ＡｃｔＲＩＩＢリガンド結合性ポケットが、残基Ｙ３１、Ｎ３３、Ｎ３５、Ｌ３８からＴ４１、Ｅ４７、Ｅ５０、Ｑ５３からＫ５５、Ｌ５７、Ｈ５８、Ｙ６０、Ｓ６２、Ｋ７４、Ｗ７８からＮ８３、Ｙ８５、Ｒ８７、Ａ９２およびＥ９４からＦ１０１によって部分的に定義されることを指し示した。これらの位置において、保存的変異が許容されるであろうことが予想される。

【０３０２】

加えて、ＡｃｔＲＩＩＢは、脊椎動物の間で十分に保存されており、細胞外ドメインの大きな区間（ｓｔｒｅｔｃｈ）が完全に保存されている。例えば、図４は、様々なＡｃｔＲＩＩＢオルソログと比較した、ヒトＡｃｔＲＩＩＢ細胞外ドメインの多重配列アラインメントを描写する。ＡｃｔＲＩＩＢに結合するリガンドの多くも高度に保存されている。したがって、これらのアラインメントから、正常なＡｃｔＲＩＩＢリガンド結合活性に重要な、リガンド結合性ドメイン内の重要なアミノ酸位置を予測すると共に、正常なＡｃｔＲＩＩＢリガンド結合活性を有意に変更することのない、置換に寛容である可能性があるアミノ酸位置を予測することが可能である。したがって、現在開示されている方法に従って有用な活性ヒトＡｃｔＲＩＩＢ改変体ポリペプチドは、別の脊椎動物ＡｃｔＲＩＩＢの配列由来の対応する位置に１つまたは複数のアミノ酸を含み得る、またはヒトまたは他の脊椎動物配列における残基と同様の残基を含み得る。限定を意味するものではないが、次の例は、活性ＡｃｔＲＩＩＢ改変体を定義するこのアプローチを例証する。ヒト細胞外ドメイン（配列番号２）におけるＬ４６は、ツメガエル（ｘｅｎｏｐｕｓ）ＡｃｔＲＩＩＢにおいてバリンであるため、この位置は、変更することができ、任意選択で、Ｖ、ＩもしくはＦなどの別の疎水性残基またはＡなどの非極性残基に変更することができる。ヒト細胞外ドメインにおけるＥ５２は、ツメガエルではＫであり、この部位が、Ｅ、Ｄ、Ｋ、Ｒ、Ｈ、Ｓ、Ｔ、Ｐ、Ｇ、ＹおよびおそらくＡなど、極性残基も含む多種多様な変化に寛容となり得ることを指し示す。ヒト細胞外ドメインにおけるＴ９３は、ツメガエルではＫであり、この位置では幅広い構造変種が許容され、Ｓ、Ｋ、Ｒ、Ｅ、Ｄ、Ｈ、Ｇ、Ｐ、ＧおよびＹなど、極性残基が好まれることを指し示す。ヒト細胞外ドメインにおけるＦ１０８は、ツメガエルではＹであり、したがって、ＹまたはＩ、ＶもしくはＬなどの他の疎水性基が許容される筈である。ヒト細胞外ドメインにおけるＥ１１１は、ツメガエルではＫであり、Ｄ、Ｒ、ＫおよびＨを含む荷電残基ならびにＱおよびＮがこの位置に許容されるであろうことを指し示す。ヒト細胞外ドメインにおけるＲ１１２は、ツメガエルではＫであり、ＲおよびＨを含む塩基性残基がこの位置に許容されることを指し示す。ヒト細胞外ドメインにおける１１９位のＡは、相対的に十分には保存されておらず、齧歯類ではＰ、ツメガエルではＶとして出現することから、この位置では基本的にいかなるアミノ酸も許容される筈である。

【０３０３】
さらに、ＡｃｔＲＩＩタンパク質は、構造および機能的な特徴の観点から、特に、リガンド結合に関して当技術分野で特徴付けされている［Ａｔｔｉｓａｎｏら（１９９２年）Ｃｅｌｌ ６８巻（１号）：９７～１０８頁；Ｇｒｅｅｎｗａｌｄら（１９９９年）Ｎａｔｕｒｅ Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ６巻（１号）：１８～２２頁；Ａｌｌｅｎｄｏｒｐｈら（２００６年）ＰＮＡＳ １０３巻（２０号：７６４３～７６４８頁；Ｔｈｏｍｐｓｏｎら（２００３年）Ｔｈｅ ＥＭＢＯ Ｊｏｕｒｎａｌ ２２巻（７号）：１５５５～１５６６頁；ならびに米国特許第７，７０９，６０５号、同第７，６１２，０４１号および同第７，８４２，６６３号］。本明細書の教示に加えて、これらの参考文献は、１つまたは複数の正常な活性（例えば、リガンド結合活性）を保持するＡｃｔＲＩＩＢ改変体を生成する仕方についてのガイダンスを十分に提供する。
【０３０４】
例えば、３－フィンガートキシンフォールドとして公知の明確な構造モチーフは、Ｉ型およびＩＩ型受容体によるリガンド結合に重要であり、各単量体の受容体の細胞外ドメイン内の変動的な位置に位置する保存されたシステイン残基によって形成される［Ｇｒｅｅｎｗａｌｄら（１９９９年）Ｎａｔ Ｓｔｒｕｃｔ Ｂｉｏｌ ６巻：１８～２２頁；およびＨｉｎｃｋ（２０１２年）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ ５８６巻：１８６０～１８７０頁］。したがって、これらの保存されたシステインの最外部によって境界を画定されるヒトＡｃｔＲＩＩＢのコアリガンド結合性ドメインは、配列番号１（ＡｃｔＲＩＩＢ前駆体）の２９～１０９位に対応する。したがって、これらのシステインにより境界を画定されたコア配列に隣接する構造的により秩序的でないアミノ酸は、必ずしもリガンド結合を変更することなく、Ｎ末端において約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７もしくは２８残基、および／またはＣ末端において約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４もしくは２５残基、切断することができる。Ｎ末端および／またはＣ末端切断型のための例示的なＡｃｔＲＩＩＢ細胞外ドメインは、配列番号２、３、５および６を含む。
【０３０５】
Ａｔｔｉｓａｎｏらは、ＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメインのＣ末端におけるプロリンノットの欠失が、アクチビンに対する受容体のアフィニティーを低減したことを示した。本配列番号１のアミノ酸２０～１１９を含有するＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ融合タンパク質である「ＡｃｔＲＩＩＢ（２０－１１９）－Ｆｃ」は、プロリンノット領域および完全膜近傍ドメインを含むＡｃｔＲＩＩＢ（２０－１３４）－Ｆｃと比べて、ＧＤＦ１１およびアクチビンへの低減した結合を有する（例えば、米国特許第７，８４２，６６３号を参照されたい）。しかし、ＡｃｔＲＩＩＢ（２０－１２９）－Ｆｃタンパク質は、プロリンノット領域が破壊されていても、野生型と比べて同様の、ただし幾分低減した活性を保持する。
【０３０６】
したがって、アミノ酸１３４、１３３、１３２、１３１、１３０および１２９（配列番号１に関して）で停止するＡｃｔＲＩＩＢ細胞外ドメインは全て、活性であると予想されるが、１３４または１３３で停止する構築物が、最も活性となり得る。同様に、残基１２９～１３４（配列番号１に関して）のいずれかにおける変異は、リガンド結合アフィニティーを大幅に変更するとは予想されない。これを支持して、Ｐ１２９およびＰ１３０（配列番号１に関して）の変異が、リガンド結合を実質的に減少させないことが当技術分野で公知である。したがって、本開示のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、アミノ酸１０９（最終システイン）もの短さで終わることができるが、１０９および１１９でまたはその間（例えば、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８または１１９）で終わる形態は、低減したリガンド結合を有すると予想される。アミノ酸１１９（本配列番号１に関して）は、十分には保存されていないため、容易に変更または切断される。１２８（配列番号１に関して）またはそれより後で終わるＡｃｔＲＩ

ＩＢポリペプチドは、リガンド結合活性を保持する筈である。配列番号１に関して１１９および１２７でまたはその間（例えば、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６または１２７）で終わるＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、中等度の結合能力を有するであろう。臨床または実験設定に応じて、これらの形態のうちいずれかが、使用に望ましくなるであろう。

【０３０７】

ＡｃｔＲＩＩＢのＮ末端において、アミノ酸２９またはそれ以前（配列番号１に関して）から始まるタンパク質が、リガンド結合活性を保持するであろうことが予想される。アミノ酸２９は、最初のシステインを表す。２４位（配列番号１に関して）におけるアラニンからアスパラギンへの変異は、リガンド結合に実質的に影響することなく、Ｎ結合型グリコシル化配列を導入する［米国特許第７，８４２，６６３号］。これは、アミノ酸２０～２９に対応する、シグナル切断ペプチドおよびシステイン架橋領域の間の領域における変異が、十分に許容されることを確認する。特に、２０、２１、２２、２３および２４位（配列番号１に関して）から始まるＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、一般的なリガンド結合活性を保持する筈であり、２５、２６、２７、２８および２９位（配列番号１に関して）から始まるＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドも、リガンド結合活性を保持すると予想される。例えば、米国特許第７，８４２，６６３号において、驚くべきことに、２２、２３、２４または２５から始まるＡｃｔＲＩＩＢ構築物が、最も活性を有するであろうことが実証された。

【０３０８】

まとめると、ＡｃｔＲＩＩＢの活性部分（例えば、リガンド結合性部分）の一般式は、配列番号１のアミノ酸２９～１０９を含む。したがって、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、例えば、配列番号１のアミノ酸２０～２９のうちのいずれか１つに対応する残基から始まり（例えば、アミノ酸２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８または２９のうちのいずれか１つから始まる）、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４のうちのいずれか１つに対応する位置で終わる（例えば、アミノ酸１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４のうちのいずれか１つで終わる）ＡｃｔＲＩＩＢの部分に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むか、これから本質的になるか、またはこれからなることができる。他の例として、配列番号１の２０～２９（例えば、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８または２９位のうちのいずれか１つ）または２１～２９（例えば、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８または２９位のうちのいずれか１つ）位から始まり、配列番号１の１１９～１３４（例えば、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４位のうちのいずれか１つ）、１１９～１３３（例えば、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２または１３３位のうちのいずれか１つ）、１２９～１３４（例えば、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４位のうちのいずれか１つ）または１２９～１３３（例えば、１２９、１３０、１３１、１３２または１３３位のうちのいずれか１つ）位で終わるポリペプチドが挙げられる。他の例として、配列番号１の２０～２４（例えば、２０、２１、２２、２３または２４位のうちのいずれか１つ）、２１～２４（例えば、２１、２２、２３または２４位のうちのいずれか１つ）または２２～２５（例えば、２２、２２、２３または２５位のうちのいずれか１つ）位から始まり、配列番号１の１０９～１３４（例えば、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４位のうちのいずれか１つ）、１１９～１３４（例えば、１１９、１２０、１２１、

１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４位のうちのいずれか１つ）または１２９～１３４（例えば、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４位のうちのいずれか１つ）位で終わる構築物が挙げられる。これらの範囲内の改変体、特に、配列番号１の対応する部分に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一性を有する改変体も考慮される。

【０３０９】

本明細書で記載される変種は、様々な仕方で組み合わせることができる。一部の実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＢ改変体は、リガンド結合性ポケットにおける１、２、５、６、７、８、９、１０または１５個以下の保存的アミノ酸変化、ならびにリガンド結合性ポケットにおける４０、５３、５５、７４、７９および／または８２位におけるゼロ、１つまたは複数の非保存的変更を含む。可変性が特に十分に許容され得る結合性ポケットの外側の部位は、細胞外ドメイン（上に記す通り）のアミノおよびカルボキシ末端、ならびに４２～４６および６５～７３位（配列番号１に関して）を含む。６５位におけるアスパラギンからアラニンへの変更（Ｎ６５Ａ）は、Ａ６４バックグラウンドにおけるリガンド結合を実際に改善するため、Ｒ６４バックグラウンドにおけるリガンド結合に有害効果がないと予想される［米国特許第７，８４２，６６３号］。この変化はおそらく、Ａ６４バックグラウンドにおける Ｎ６５のグリコシル化を排除し、これにより、この領域における有意な変化が許容される可能性があることを実証する。Ｒ６４Ａ変化は、十分に許容されないが、Ｒ６４Ｋは、十分に許容されるため、Ｈなど、別の塩基性残基が６４位において許容され得る［米国特許第７，８４２，６６３号］。その上、当技術分野に記載されている変異誘発プログラムの結果は、ＡｃｔＲＩＩＢには、保存することが有益なことが多いアミノ酸位置が存在することを指し示す。配列番号１に関して、このような位置として、８０位（酸性または疎水性アミノ酸）、７８位（疎水性、特にトリプトファン）、３７位（酸性、特にアスパラギン酸またはグルタミン酸）、５６位（塩基性アミノ酸）、６０位（疎水性アミノ酸、特にフェニルアラニンまたはチロシン）が挙げられる。したがって、本開示は、ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドにおいて保存され得るアミノ酸のフレームワークを提供する。保存することが望ましくなり得る他の位置を次に示す：５２位（酸性アミノ酸）、５５位（塩基性アミノ酸）、８１位（酸性）、９８（極性または荷電、特にＥ、Ｄ、ＲまたはＫ）、これらは全て配列番号１に対してのものである。

【０３１０】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、可溶性である（例えば、ＡｃｔＲＩＩＢの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する。したがって、一部の実施形態では、本開示に従った使用のためのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドの活性を阻害（拮抗）する（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２０～２９に対応する残基から始まり（例えば、アミノ酸２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８または２９のうちのいずれか１つから始まる）、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４に対応する位置で終わる（例えば、アミノ酸１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４のうちのいずれか１つで終わる）ＡｃｔＲＩＩＢの部分に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。ある特定の

好ましい実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。他の好ましい実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１のアミノ酸２５～１３１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１、２、３、４、５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。ある特定の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１のＬ７９に対応するアミノ酸位置が酸性アミノ酸ではない（すなわち、天然に存在するＤもしくはＥアミノ酸残基または人工の酸性アミノ酸ではない）、少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む。

【０３１１】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＡｃｔＲＩＩＡ」は、任意の種由来のアクチビン受容体ＩＩＡ型（ＡｃｔＲＩＩＡ）タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡｃｔＲＩＩＡタンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡｃｔＲＩＩＡの参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡｃｔＲＩＩＡファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０３１２】

用語「ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチド」は、ＡｃｔＲＩＩＡファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。このような改変体ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドの例は、本開示を通して、および参照によりその全体を本明細書に組み込む国際特許出願公開番号ＷＯ２００６／０１２６２７に提供されている。

ヒトＡｃｔＲＩＩＡ前駆体タンパク質配列を次に示す：

【化９】

```
  1 MGAAAKLAFA VFLISCSSGA ILGRSETQEC LFFNANWEKD RTNQTGVEPC
 51 YGDKDKRRHC FATWKNISGS IEIVKQGCWL DDINCYDRTD CVEKKDSPEV
```

【化１０】

```
101 YFCCCEGNMC NEKFSYFPEM EVTQPTSNPV TPKPPYYNIL LYSLVPLMLI
151 AGIVICAFWV YRHHKMAYPP VLVPTQDPGP PPPSPLLGLK PLQLLEVKAR
201 GRFGCVWKAQ LLNEYVAVKI FPIQDKQSWQ NEYEVYSLPG MKHENILQFI
251 GAEKRGTSVD VDLWLITAFH EKGSLSDFLK ANVVSWNELC HIAETMARGL
301 AYLHEDIPGL KDGHKPAISH RDIKSKNVLL KNNLTACIAD FGLALKFEAG
351 KSAGDTHGQV GTRRYMAPEV LEGAINFQRD AFLRIDMYAM GLVLWELASR
401 CTAADGPVDE YMLPFEEEIG QHPSLEDMQE VVVHKKKRPV LRDYWQKHAG
451 MAMLCETIEE CWDHDAEARL SAGCVGERIT QMQRLTNIIT TEDIVTVVTM
501 VTNVDFPPKE SSL  ( 配列番号      9)
```

【０３１３】
シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し；細胞外ドメインは、太字フォントで指し示し；潜在的な内在性Ｎ結合型グリコシル化部位は、二重の下線によって指し示す。
プロセシングされた細胞外ヒトＡｃｔＲＩＩＡポリペプチド配列を次に示す：
【化１２】

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDD
INCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTSNPVTPKPP （配列番号
10）

細胞外ドメインのＣ末端「テイル」は、単一の下線によって指し示す。「テイル」を欠失した配列（Δ１５配列）を次に示す：
【化１１】

ILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDD
INCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM （配列番号 11）

【０３１４】
ヒトＡｃｔＲＩＩＡ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号１２）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１６１６．４のヌクレオチド１５９～１７００に対応する。シグナル配列に下線を引く。
【化１３】

```
   1 ATGGGAGCTG CTGCAAAGTT GGCGTTTGCC GTCTTTCTTA TCTCCTGTTC
  51 TTCAGGTGCT ATACTTGGTA GATCAGAAAC TCAGGAGTGT CTTTTCTTTA
 101 ATGCTAATTG GGAAAAAGAC AGAACCAATC AAACTGGTGT TGAACCGTGT
 151 TATGGTGACA AAGATAAACG GCGGCATTGT TTTGCTACCT GGAAGAATAT
 201 TTCTGGTTCC ATTGAAATAG TGAAACAAGG TTGTTGGCTG GATGATATCA
 251 ACTGCTATGA CAGGACTGAT TGTGTAGAAA AAAAAGACAG CCCTGAAGTA
 301 TATTTTTGTT GCTGTGAGGG CAATATGTGT AATGAAAAGT TTTCTTATTT
 351 TCCGGAGATG GAAGTCACAC AGCCCACTTC AAATCCAGTT ACACCTAAGC
 401 CACCCTATTA CAACATCCTG CTCTATTCCT TGGTGCCACT TATGTTAATT
 451 GCGGGGATTG TCATTTGTGC ATTTTGGGTG TACAGGCATC ACAAGATGGC
```

【化１４】

```
 501 CTACCCTCCT GTACTTGTTC CAACTCAAGA CCCAGGACCA CCCCCACCTT
 551 CTCCATTACT AGGTTTGAAA CCACTGCAGT TATTAGAAGT GAAAGCAAGG
 601 GGAAGATTTG GTTGTGTCTG GAAAGCCCAG TTGCTTAACG AATATGTGGC
 651 TGTCAAAATA TTTCCAATAC AGGACAAACA GTCATGGCAA AATGAATACG
 701 AAGTCTACAG TTTGCCTGGA ATGAAGCATG AGAACATATT ACAGTTCATT
 751 GGTGCAGAAA AACGAGGCAC CAGTGTTGAT GTGGATCTTT GGCTGATCAC
 801 AGCATTTCAT GAAAAGGGTT CACTATCAGA CTTTCTTAAG GCTAATGTGG
 851 TCTCTTGGAA TGAACTGTGT CATATTGCAG AAACCATGGC TAGAGGATTG
 901 GCATATTTAC ATGAGGATAT ACCTGGCCTA AAAGATGGCC ACAAACCTGC
 951 CATATCTCAC AGGGACATCA AAAGTAAAAA TGTGCTGTTG AAAAACAACC
1001 TGACAGCTTG CATTGCTGAC TTTGGGTTGG CCTTAAAATT TGAGGCTGGC
1051 AAGTCTGCAG GCGATACCCA TGGACAGGTT GGTACCCGGA GGTACATGGC
1101 TCCAGAGGTA TTAGAGGGTG CTATAAACTT CCAAAGGGAT GCATTTTTGA
1151 GGATAGATAT GTATGCCATG GGATTAGTCC TATGGGAACT GGCTTCTCGC
1201 TGTACTGCTG CAGATGGACC TGTAGATGAA TACATGTTGC CATTTGAGGA
1251 GGAAATTGGC CAGCATCCAT CTCTTGAAGA CATGCAGGAA GTTGTTGTGC
1301 ATAAAAAAAA GAGGCCTGTT TTAAGAGATT ATTGGCAGAA ACATGCTGGA
1351 ATGGCAATGC TCTGTGAAAC CATTGAAGAA TGTTGGGATC ACGACGCAGA
1401 AGCCAGGTTA TCAGCTGGAT GTGTAGGTGA AAGAATTACC CAGATGCAGA
1451 GACTAACAAA TATTATTACC ACAGAGGACA TTGTAACAGT GGTCACAATG
1501 GTGACAAATG TTGACTTTCC TCCCAAAGAA TCTAGTCTA
```

（配列番号　12）

プロセシングされた細胞外ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化１５】

```
   1 ATACTTGGTA GATCAGAAAC TCAGGAGTGT CTTTTCTTTA ATGCTAATTG
  51 GGAAAAAGAC AGAACCAATC AAACTGGTGT TGAACCGTGT TATGGTGACA
 101 AAGATAAACG GCGGCATTGT TTTGCTACCT GGAAGAATAT TTCTGGTTCC
 151 ATTGAAATAG TGAAACAAGG TTGTTGGCTG GATGATATCA ACTGCTATGA
 201 CAGGACTGAT TGTGTAGAAA AAAAAGACAG CCCTGAAGTA TATTTTTGTT
 251 GCTGTGAGGG CAATATGTGT AATGAAAAGT TTTCTTATTT TCCGGAGATG
 301 GAAGTCACAC AGCCCACTTC AAATCCAGTT ACACCTAAGC CACCC
```

（配列番号　13）

【０３１５】

活性（例えば、リガンド結合性）ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドの一般式は、配列番号９のアミノ酸３０から始まり、アミノ酸１１０で終わるポリペプチドを含む一般式である。したがって、本開示のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドは、配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドを含み得る。任意選択で、本開示のＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドは、配列番号９のアミノ酸１２～８２、任意選択で、配列番号９に関して、それぞれ

１～５（例えば、１、２、３、４または５）または３～５（例えば、３、４または５）に及ぶ位置から始まり、１１０～１１６（例えば、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５または１１６）または１１０～１１５（例えば、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４または１１５）に及ぶ位置で終わるアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であり、リガンド結合性ポケットにおける１、２、５、１０または１５個以下の保存的アミノ酸変化、ならびにリガンド結合性ポケットにおける４０、５３、５５、７４、７９および／または８２位におけるゼロ、１つまたは複数の非保存的変更を含むポリペプチドを含む。

【０３１６】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含むヘテロ多量体の複合体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号９、１０および１１のうちいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号９の２１～３０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４または１３５）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号９の２１～１１０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号９の２１～１３５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号９の３０～１１０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号９の３０～１３５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。

【０３１７】

ある特定の態様では、本開示は、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＴＧＦＢＲＩＩ」は、任意の種由来のトランスフォーミング増殖因子－ベータ受容体ＩＩ（ＴＧＦＢＲＩＩ）タンパク質、および変異誘発または他の修飾によりこのようなタンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＴＧＦＢＲＩＩの参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照

するものと理解される。ＴＧＦＢＲＩＩファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０３１８】

用語「ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド」は、ＴＧＦＢＲＩＩファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＴＧＦＢＲＩＩ前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００３２３３．４）を次に示す：

【化１６】

```
  1 MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SVNNDMIVTD NNGAVKFPQL
 51 CKFCDVRFST CDNQKSCMSN CSITSICEKP QEVCVAVWRK NDENITLETV
101 CHDPKLPYHD FILEDAASPK CIMKEKKKPG ETFFMCSCSS DECNDNIIFS
151 EEYNTSNPDL LLVIFQVTGI SLLPPLGVAI SVIIIFYCYR VNRQQKLSST
201 WETGKTRKLM EFSEHCAIIL EDDRSDISST CANNINHNTE LLPIELDTLV
251 GKGRFAEVYK AKLKQNTSEQ FETVAVKIFP YEEYASWKTE KDIFSDINLK
301 HENILQFLTA EERKTELGKQ YWLITAFHAK GNLQEYLTRH VISWEDLRKL
351 GSSLARGIAH LHSDHTPCGR PKMPIVHRDL KSSNILVKND LTCCLCDFGL
401 SLRLDPTLSV DDLANSGQVG TARYMAPEVL ESRMNLENVE SFKQTDVYSM
451 ALVLWEMTSR CNAVGEVKDY EPPFGSKVRE HPCVESMKDN VLRDRGRPEI
```

【化１７】

```
501 PSFWLNHQGI QMVCETLTEC WDHDPEARLT AQCVAERFSE LEHLDRLSGR
551 SCSEEKIPED GSLNTIK     ( 配列番号      42)
```

【０３１９】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド配列を次に示す：

【化１８】

```
TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVC
VAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDN
IIFSEEYNTSNPDLLLVIFQ （配列番号      43)
```

【０３２０】

ＴＧＦＢＲＩＩ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号４４）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００３２４２．５のヌクレオチド３８３～２０８３に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０３２１】

【化１９】

ATGGGTCGGGGGCTGCTCAGGGGCCTGTGGCCGCTGCACATCGTCCTGTGGACGCGTATCGC
CAGC**ACGATCCCACCGCACGTTCAGAAGTCGGTTAATAACGACATGATAGTCACTGACAACA**
ACGGTGCAGTCAAGTTTCCACAACTGTGTAAATTTTGTGATGTGAGATTTTCCACCTGTGAC
AACCAGAAATCCTGCATGAGCAACTGCAGCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCACAGGAAGT
CTGTGTGGCTGTATGGAGAAAGAATGACGAGAACATAACACTAGAGACAGTTTGCCATGACC
CCAAGCTCCCCTACCATGACTTTATTCTGGAAGATGCTGCTTCTCCAAAGTGCATTATGAAG
GAAAAAAAAAAGCCTGGTGAGACTTTCTTCATGTGTTCCTGTAGCTCTGATGAGTGCAATGA
CAACATCATCTTCTCAGAAGAATATAACACCAGCAATCCTGACTTGTTGCTAGTCATATTTC
AAGTGACAGGCATCAGCCTCCTGCCACCACTGGGAGTTGCCATATCTGTCATCATCATCTTC
TACTGCTACCGCGTTAACCGGCAGCAGAAGCTGAGTTCAACCTGGGAAACCGGCAAGACGCG
GAAGCTCATGGAGTTCAGCGAGCACTGTGCCATCATCCTGGAAGATGACCGCTCTGACATCA
GCTCCACGTGTGCCAACAACATCAACCACAACACAGAGCTGCTGCCCATTGAGCTGGACACC
CTGGTGGGGAAAGGTCGCTTTGCTGAGGTCTATAAGGCCAAGCTGAAGCAGAACACTTCAGA
GCAGTTTGAGACAGTGGCAGTCAAGATCTTTCCCTATGAGGAGTATGCCTCTTGGAAGACAG
AGAAGGACATCTTCTCAGACATCAATCTGAAGCATGAGAACATACTCCAGTTCCTGACGGCT
GAGGAGCGGAAGACGGAGTTGGGGAAACAATACTGGCTGATCACCGCCTTCCACGCCAAGGG
CAACCTACAGGAGTACCTGACGCGGCATGTCATCAGCTGGGAGGACCTGCGCAAGCTGGGCA
GCTCCCTCGCCCGGGGGATTGCTCACCTCCACAGTGATCACACTCCATGTGGGAGGCCCAAG
ATGCCCATCGTGCACAGGGACCTCAAGAGCTCCAATATCCTCGTGAAGAACGACCTAACCTG
CTGCCTGTGTGACTTTGGGCTTTCCCTGCGTCTGGACCCTACTCTGTCTGTGGATGACCTGG
CTAACAGTGGGCAGGTGGGAACTGCAAGATACATGGCTCCAGAAGTCCTAGAATCCAGGATG

【化２０】

AATTTGGAGAATGTTGAGTCCTTCAAGCAGACCGATGTCTACTCCATGGCTCTGGTGCTCTG
GGAAATGACATCTCGCTGTAATGCAGTGGGAGAAGTAAAAGATTATGAGCCTCCATTTGGTT
CCAAGGTGCGGGAGCACCCCTGTGTCGAAAGCATGAAGGACAACGTGTTGAGAGATCGAGGG
CGACCAGAAATTCCCAGCTTCTGGCTCAACCACCAGGGCATCCAGATGGTGTGTGAGACGTT
GACTGAGTGCTGGGACCACGACCCAGAGGCCCGTCTCACAGCCCAGTGTGTGGCAGAACGCT
TCAGTGAGCTGGAGCATCTGGACAGGCTCTCGGGGAGGAGCTGCTCGGAGGAGAAGATTCCT
GAAGACGGCTCCCTAAACACTACCAAA（配列番号　44）

プロセシングされた細胞外ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【０３２２】

【化２１】

ACGATCCCACCGCACGTTCAGAAGTCGGTTAATAACGACATGATAGTCACTGACAACAACGG
TGCAGTCAAGTTTCCACAACTGTGTAAATTTTGTGATGTGAGATTTTCCACCTGTGACAACC
AGAAATCCTGCATGAGCAACTGCAGCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCCACAGGAAGTCTGT
GTGGCTGTATGGAGAAAGAATGACGAGAACATAACACTAGAGACAGTTTGCCATGACCCCAA
GCTCCCCTACCATGACTTTATTCTGGAAGATGCTGCTTCTCCAAAGTGCATTATGAAGGAAA
AAAAAAAGCCTGGTGAGACTTTCTTCATGTGTTCCTGTAGCTCTGATGAGTGCAATGACAAC
ATCATCTTCTCAGAAGAATATAACACCAGCAATCCTGACTTGTTGCTAGTCATATTTCAA
（配列番号　45）

ＴＧＦＢＲＩＩの選択的アイソフォームであるアイソフォームＡ（ＮＰ＿００１０２００１８．１）を次に示す：

【化２２】

```
  1 MGRGLLRGLW PLHIVLWTRI ASTIPPHVQK SDVEMEAQKD EIICPSCNRT
 51 AHPLRHINND MIVTDNNGAV KFPQLCKFCD VRFSTCDNQK SCMSNCSITS
101 ICEKPQEVCV AVWRKNDENI TLETVCHDPK LPYHDFILED AASPKCIMKE
151 KKKPGETFFM CSCSSDECND NIIFSEEYNT SNPDLLLVIF QVTGISLLPP
201 LGVAISVIII FYCYRVNRQQ KLSSTWETGK TRKLMEFSEH CAIILEDDRS
251 DISSTCANNI NHNTELLPIE LDTLVGKGRF AEVYKAKLKQ NTSEQFETVA
301 VKIFPYEEYA SWKTEKDIFS DINLKHENIL QFLTAEERKT ELGKQYWLIT
351 AFHAKGNLQE YLTRHVISWE DLRKLGSSLA RGIAHLHSDH TPCGRPKMPI
401 VHRDLKSSNI LVKNDLTCCL CDFGLSLRLD PTLSVDDLAN SGQVGTARYM
451 APEVLESRMN LENVESFKQT DVYSMALVLW EMTSRCNAVG EVKDYEPPFG
501 SKVREHPCVE SMKDNVLRDR GRPEIPSFWL NHQGIQMVCE TLTECWDHDP
551 EARLTAQCVA ERFSELEHLD RLSGRSCSEE KIPEDGSLNT TK
```

（配列番号　67）

【０３２３】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド配列（アイソフォームＡ）を次に示す：

【化２３】

```
TIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFS
TCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKC
IMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQ （配列番号　68）
```

【０３２４】

ＴＧＦＢＲＩＩ前駆体タンパク質（アイソフォームＡ）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号６９）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１０２４８４７．２のヌクレオチド３８３～２１５８に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０３２５】

【化２４】

ATGGGTCGGGGGCTGCTCAGGGGCCTGTGGCCGCTGCACATCGTCCTGTGGACGCGTATCGC
CAGC**ACGATCCCACCGCACGTTCAGAAGTCGGATGTGGAAATGGAGGCCCAGAAAGATGAAA**
TCATCTGCCCCAGCTGTAATAGGACTGCCCATCCACTGAGACATATTAATAACGACATGATA
GTCACTGACAACAACGGTGCAGTCAAGTTTCCACAACTGTGTAAATTTTGTGATGTGAGATT
TTCCACCTGTGACAACCAGAAATCCTGCATGAGCAACTGCAGCATCACCTCCATCTGTGAGA
AGCCACAGGAAGTCTGTGTGGCTGTATGGAGAAAGAATGACGAGAACATAACACTAGAGACA
GTTTGCCATGACCCCAAGCTCCCCTACCATGACTTTATTCTGGAAGATGCTGCTTCTCCAAA
GTGCATTATGAAGGAAAAAAAAAAAGCCTGGTGAGACTTTCTTCATGTGTTCCTGTAGCTCTG
ATGAGTGCAATGACAACATCATCTTCTCAGAAGAATATAACACCAGCAATCCTGACTTGTTG
CTAGTCATATTTCAAGTGACAGGCATCAGCCTCCTGCCACCACTGGGAGTTGCCATATCTGT
CATCATCATCTTCTACTGCTACCGCGTTAACCGGCAGCAGAAGCTGAGTTCAACCTGGGAAA
CCGGCAAGACGCGGAAGCTCATGGAGTTCAGCGAGCACTGTGCCATCATCCTGGAAGATGAC
CGCTCTGACATCAGCTCCACGTGTGCCAACAACATCAACCACAACACAGAGCTGCTGCCCAT
TGAGCTGGACACCCTGGTGGGGAAAGGTCGCTTTGCTGAGGTCTATAAGGCCAAGCTGAAGC
AGAACACTTCAGAGCAGTTTGAGACAGTGGCAGTCAAGATCTTTCCCTATGAGGAGTATGCC
TCTTGGAAGACAGAGAAGGACATCTTCTCAGACATCAATCTGAAGCATGAGAACATACTCCA
GTTCCTGACGGCTGAGGAGCGGAAGACGGAGTTGGGGAAACAATACTGGCTGATCACCGCCT
TCCACGCCAAGGGCAACCTACAGGAGTACCTGACGCGGCATGTCATCAGCTGGGAGGACCTG
CGCAAGCTGGGCAGCTCCCTCGCCCGGGGGATTGCTCACCTCCACAGTGATCACACTCCATG
TGGGAGGCCCAAGATGCCCATCGTGCACAGGGACCTCAAGAGCTCCAATATCCTCGTGAAGA
ACGACCTAACCTGCTGCCTGTGTGACTTTGGGCTTTCCCTGCGTCTGGACCCTACTCTGTCT
GTGGATGACCTGGCTAACAGTGGGCAGGTGGGAACTGCAAGATACATGGCTCCAGAAGTCCT
AGAATCCAGGATGAATTTGGAGAATGTTGAGTCCTTCAAGCAGACCGATGTCTACTCCATGG
CTCTGGTGCTCTGGGAAATGACATCTCGCTGTAATGCAGTGGGAGAAGTAAAAGATTATGAG
CCTCCATTTGGTTCCAAGGTGCGGGAGCACCCCTGTGTCGAAAGCATGAAGGACAACGTGTT

【化２５】

GAGAGATCGAGGGCGACCAGAAATTCCCAGCTTCTGGCTCAACCACCAGGGCATCCAGATGG
TGTGTGAGACGTTGACTGAGTGCTGGGACCACGACCCAGAGGCCCGTCTCACAGCCCAGTGT
GTGGCAGAACGCTTCAGTGAGCTGGAGCATCTGGACAGGCTCTCGGGGAGGAGCTGCTCGGA
GGAGAAGATTCCTGAAGACGGCTCCCTAAACACTACCAAA（配列番号　　69）

プロセシングされた細胞外ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド（アイソフォームＡ）をコードする核酸配列を次に示す：

【０３２６】

【化２６】

ACGATCCCACCGCACGTTCAGAAGTCGGATGTGGAAATGGAGGCCCAGAAAGATGAAATCAT
CTGCCCCAGCTGTAATAGGACTGCCCATCCACTGAGACATATTAATAACGACATGATAGTCA
CTGACAACAACGGTGCAGTCAAGTTTCCACAACTGTGTAAATTTTGTGATGTGAGATTTTCC
ACCTGTGACAACCAGAAATCCTGCATGAGCAACTGCAGCATCACCTCCATCTGTGAGAAGCC
ACAGGAAGTCTGTGTGGCTGTATGGAGAAAGAATGACGAGAACATAACACTAGAGACAGTTT
GCCATGACCCCAAGCTCCCCTACCATGACTTTATTCTGGAAGATGCTGCTTCTCCAAAGTGC
ATTATGAAGGAAAAAAAAAAGCCTGGTGAGACTTTCTTCATGTGTTCCTGTAGCTCTGATGA
GTGCAATGACAACATCATCTTCTCAGAAGAATATAACACCAGCAATCCTGACTTGTTGCTAG
TCATATTTCAA（配列番号　　70）.

【０３２７】

ＴＧＦβＲＩＩアイソフォームＣにおいて天然に存在する通り（Ｋｏｎｒａｄら、ＢＭＣ　Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　８巻：３１８頁、２００７年）、前述のＴＧＦβＲＩＩアイソフォーム（配列番号４２、４３、６７および６８）のいずれも、ＴＧＦβＲＩＩ　ＥＣＤのＣ末端付近に位置するグルタミン酸残基ペア（配列番号４２の１５１および１５２位；配列番号４３の１２９および１３０位；配列番号６７の１７６および１７７位；または配列番号６８の１５４および１５５位）の間に３６アミノ酸（配列番号９５）の挿入を取り込むことができる。

【化２７】

GRCKIRHIGS NNRLQRSTCQ NTGWESAHVM KTPGFR（配列番号　　95）

【０３２８】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチド（例えば、ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＴＧＦＢＲＩＩの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、上述の配列番号９５の挿入ありまたはなしの配列番号４２、４３、６７または６８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号４２の２３～５１のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０または５１）から始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５または１６６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号４２の２３～１４３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態

では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号４２の５１～１４３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号４２の２３～１６６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号４２の５１～１６６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号６７の２３～４４のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３または４４）から始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０または１９１）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号６７の２３～１６８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号６７の２３～１９１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号６７の４４～１６８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号６７の４４～１９１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む。

【０３２９】

ある特定の態様では、本開示は、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。本明細書で使用される用語「ＢＭＰＲＩＩ」は、任意の種由来の骨形成タンパク質受容体ＩＩ型（ＢＭＰＲＩＩ）タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＢＭＰＲＩＩタンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＢＭＰＲＩＩの参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＢＭＰＲＩＩファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０３３０】

用語「ＢＭＰＲＩＩポリペプチド」は、ＢＭＰＲＩＩファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＢＭＰＲＩＩ前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１１９５．２）を次に示す：

【化２８】

```
  1 MTSSLQRPWR VPWLPWTILL VSTAAASQNQ ERLCAFKDPY QQDLGIGESR
 51 ISHENGTILC SKGSTCYGLW EKSKGDINLV KQGCWSHIGD PQECHYEECV
101 VTTTPPSIQN GTYRFCCCST DLCNVNFTEN FPPPDTTPLS PPHSFNRDET
151 IIIALASVSV LAVLIVALCF GYRMLTGDRK QGLHSMNMME AAASEPSLDL
201 DNLKLLELIG RGRYGAVYKG SLDERPVAVK VFSFANRQNF INEKNIYRVP
251 LMEHDNIARF IVGDERVTAD GRMEYLLVME YYPNGSLCKY LSLHTSDWVS
301 SCRLAHSVTR GLAYLHTELP RGDHYKPAIS HRDLNSRNVL VKNDGTCVIS
351 DFGLSMRLTG NRLVRPGEED NAAISEVGTI RYMAPEVLEG AVNLRDCESA
401 LKQVDMYALG LIYWEIFMRC TDLFPGESVP EYQMAFQTEV GNHPTFEDMQ
451 VLVSREKQRP KFPEAWKENS LAVRSLKETI EDCWDQDAEA RLTAQCAEER
501 MAELMMIWER NKSVSPTVNP MSTAMQNERN LSHNRRVPKI GPYPDYSSSS
551 YIEDSIHHTD SIVKNISSEH SMSSTPLTIG EKNRNSINYE RQQAQARIPS
601 PETSVTSLST NTTTTNTTGL TPSTGMTTIS EMPYPDETNL HTTNVAQSIG
651 PTPVCLQLTE EDLETNKLDP KEVDKNLKES SDENLMEHSL KQFSGPDPLS
701 STSSSLLYPL IKLAVEATGQ QDFTQTANGQ ACLIPDVLPT QIYPLPKQQN
751 LPKRPTSLPL NTKNSTKEPR LKFGSKHKSN LKQVETGVAK MNTINAAEPH
801 VVTVTMNGVA GRNHSVNSHA ATTQYANGTV LSGQTTNIVT HRAQEMLQNQ
851 FIGEDTRLNI NSSPDEHEPL LRREQQAGHD EGVLDRLVDR RERPLEGGRT
901 NSNNNNSNPC SEQDVLAQGV PSTAADPGPS KPRRAQRPNS LDLSATNVLD
951 GSSIQIGEST QDGKSGSGEK IKKRVKTPYS LKRWRPSIWV ISTESLDCEV
1001 NNNGSNRAVH SKSSTAVYLA EGGTATTMVS KDIGMNCL
```

（配列番号　　46）

【０３３１】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＢＭＰＲＩＩポリペプチド配列を次に示す：

【化３０】

```
SQNQERLCAFKDPYQQDLGIGESRISHENGTILCSKGSTCYGLWEKSKGDINLVKQGCWSHI
GDPQECHYEECVVTTTPPSIQNGTYRFCCCSTDLCNVNFTENFPPPDTTPLSPPHSFNRDET
```

（配列番号　　47）

【０３３２】

ＢＭＰＲＩＩ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号４８）、これは次の通り、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１２０４．６のヌクレオチド１１４９～４２６２である。シグナル配列に下線を引く。

【０３３３】

【化３１】

ATGACTTCCTCGCTGCAGCGGCCCTGGCGGGTGCCCTGGCTACCATGGACCATCCTGCTGGT
CAGCACTGCGGCTGCTTCGCAGAATCAAGAACGGCTATGTGCGTTTAAAGATCCGTATCAGC
AAGACCTTGGGATAGGTGAGAGTAGAATCTCTCATGAAAATGGGACAATATTATGCTCGAAA
GGTAGCACCTGCTATGGCCTTTGGGAGAAATCAAAAGGGGACATAAATCTTGTAAAACAAGG
ATGTTGGTCTCACATTGGAGATCCCCAAGAGTGTCACTATGAAGAATGTGTAGTAACTACCA
CTCCTCCCTCAATTCAGAATGGAACATACCGTTTCTGCTGTTGTAGCACAGATTTATGTAAT
GTCAACTTTACTGAGAATTTTCCACCTCCTGACACAACACCACTCAGTCCACCTCATTCATT
TAACCGAGATGAGACAATAATCATTGCTTTGGCATCAGTCTCTGTATTAGCTGTTTTGATAG
TTGCCTTATGCTTTGGATACAGAATGTTGACAGGAGACCGTAAACAAGGTCTTCACAGTATG
AACATGATGGAGGCAGCAGCATCCGAACCCTCTCTTGATCTAGATAATCTGAAACTGTTGGA
GCTGATTGGCCGAGGTCGATATGGAGCAGTATATAAAGGCTCCTTGGATGAGCGTCCAGTTG
CTGTAAAAGTGTTTTCCTTTGCAAACCGTCAGAATTTTATCAACGAAAAGAACATTTACAGA
GTGCCTTTGATGGAACATGACAACATTGCCCGCTTTATAGTTGGAGATGAGAGAGTCACTGC
AGATGGACGCATGGAATATTTGCTTGTGATGGAGTACTATCCCAATGGATCTTTATGCAAGT
ATTTAAGTCTCCACACAAGTGACTGGGTAAGCTCTTGCCGTCTTGCTCATTCTGTTACTAGA
GGACTGGCTTATCTTCACACAGAATTACCACGAGGAGATCATTATAAACCTGCAATTTCCCA
TCGAGATTTAAACAGCAGAAATGTCCTAGTGAAAAATGATGGAACCTGTGTTATTAGTGACT

【化３２】

TTGGACTGTCCATGAGGCTGACTGGAAATAGACTGGTGCGCCCAGGGGAGGAAGATAATGCA
GCCATAAGCGAGGTTGGCACTATCAGATATATGGCACCAGAAGTGCTAGAAGGAGCTGTGAA
CTTGAGGGACTGTGAATCAGCTTTGAAACAAGTAGACATGTATGCTCTTGGACTAATCTATT
GGGAGATATTTATGAGATGTACAGACCTCTTCCCAGGGGAATCCGTACCAGAGTACCAGATG
GCTTTTCAGACAGAGGTTGGAAACCATCCCACTTTTGAGGATATGCAGGTTCTCGTGTCTAG
GGAAAAACAGAGACCCAAGTTCCCAGAAGCCTGGAAAGAAAATAGCCTGGCAGTGAGGTCAC
TCAAGGAGACAATCGAAGACTGTTGGGACCAGGATGCAGAGGCTCGGCTTACTGCACAGTGT
GCTGAGGAAAGGATGGCTGAACTTATGATGATTTGGGAAAGAAACAAATCTGTGAGCCCAAC
AGTCAATCCAATGTCTACTGCTATGCAGAATGAACGCAACCTGTCACATAATAGGCGTGTGC
CAAAAATTGGTCCTTATCCAGATTATTCTTCCTCCTCATACATTGAAGACTCTATCCATCAT
ACTGACAGCATCGTGAAGAATATTTCCTCTGAGCATTCTATGTCCAGCACACCTTTGACTAT
AGGGGAAAAAAACCGAAATTCAATTAACTATGAACGACAGCAAGCACAAGCTCGAATCCCCA
GCCCTGAAACAAGTGTCACCAGCCTCTCCACCAACACAACAACCACAAACACCACAGGACTC
ACGCCAAGTACTGGCATGACTACTATATCTGAGATGCCATACCCAGATGAAACAAATCTGCA
TACCACAAATGTTGCACAGTCAATTGGGCCAACCCCTGTCTGCTTACAGCTGACAGAAGAAG
ACTTGGAAACCAACAAGCTAGACCCAAAAGAAGTTGATAAGAACCTCAAGGAAAGCTCTGAT
GAGAATCTCATGGAGCACTCTCTTAAACAGTTCAGTGGCCCAGACCCACTGAGCAGTACTAG
TTCTAGCTTGCTTTACCCACTCATAAAACTTGCAGTAGAAGCAACTGGACAGCAGGACTTCA
CACAGACTGCAAATGGCCAAGCATGTTTGATTCCTGATGTTCTGCCTACTCAGATCTATCCT
CTCCCCAAGCAGCAGAACCTTCCCAAGAGACCTACTAGTTTGCCTTTGAACACCAAAAATTC
AACAAAAGAGCCCCGGCTAAAATTTGGCAGCAAGCACAAATCAAACTTGAAACAAGTCGAAA
CTGGAGTTGCCAAGATGAATACAATCAATGCAGCAGAACCTCATGTGGTGACAGTCACCATG
AATGGTGTGGCAGGTAGAAACCACAGTGTTAACTCCCATGCTGCCACAACCCAATATGCCAA
TGGGACAGTACTATCTGGCCAAACAACCAACATAGTGACACATAGGGCCCAAGAAATGTTGC
AGAATCAGTTTATTGGTGAGGACACCCGGCTGAATATTAATTCCAGTCCTGATGAGCATGAG
CCTTTACTGAGACGAGAGCAACAAGCTGGCCATGATGAAGGTGTTCTGGATCGTCTTGTGGA
CAGGAGGCAACGGCCACTAGAAGGTGGCCGAACTAATTCCAATAACAACAACAGCAATCCAT
GTTCAGAACAAGATGTTCTTGCACAGGGTGTTCCAAGCACAGCAGCAGATCCTGGGCCATCA
AAGCCCAGAAGAGCACAGAGGCCTAATTCTCTGGATCTTTCAGCCACAAATGTCCTGGATGG
CAGCAGTATACAGATAGGTGAGTCAACACAAGATGGCAAATCAGGATCAGGTGAAAAGATCA
AGAAACGTGTGAAAACTCCCTATTCTCTTAAGCGGTGGCGCCCCTCCACCTGGGTCATCTCC
ACTGAATCGCTGGACTGTGAAGTCAACAATAATGGCAGTAACAGGGCAGTTCATTCCAAATC
CAGCACTGCTGTTTACCTTGCAGAAGGAGGCACTGCTACAACCATGGTGTCTAAAGATATAG
GAATGAACTGTCTG （配列番号　　48）

細胞外ＢＭＰＲＩＩポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【０３３４】

【化３３】

TCGCAGAATCAAGAACGGCTATGTGCGTTTAAAGATCCGTATCAGCAAGACCTTGGGATAGG
TGAGAGTAGAATCTCTCATGAAAATGGGACAATATTATGCTCGAAAGGTAGCACCTGCTATG
GCCTTTGGGAGAAATCAAAAGGGGACATAAATCTTGTAAAACAAGGATGTTGGTCTCACATT
GGAGATCCCCAAGAGTGTCACTATGAAGAATGTGTAGTAACTACCACTCCTCCCTCAATTCA
GAATGGAACATACCGTTTCTGCTGTTGTAGCACAGATTTATGTAATGTCAACTTTACTGAGA
ATTTTCCACCTCCTGACACAACACCACTCAGTCCACCTCATTCATTTAACCGAGATGAGACA
（配列番号　49）

ＢＭＰＲＩＩの選択的アイソフォームであるアイソフォーム２（ＧｅｎＢａｎｋ：ＡＡＡ８６５１９．１）を次に示す：

【化３４】

1 MTSSLQRPWR VPWLPWTILL VSTAAA**SQNQ ERLCAFKDPY QQDLGIGESR**
51 ISHENGTILC SKGSTCYGLW EKSKGDINLV KQGCWSHIGD PQECHYEECV
101 VTTTPPSIQN GTYRFCCCST DLCNVNFTEN FPPPDTTPLS PPHSFNRDET
151 IIIALASVSV LAVLIVALCF GYRMLTGDRK QGLHSMNMME AAASEPSLDL
201 DNLKLLELIG RGRYGAVYKG SLDERPVAVK VFSFANRQNF INEKNIYRVP
251 LMEHDNIARF IVGDERVTAD GRMEYLLVME YYPNGSLCKY LSLHTSDWVS
301 SCRLAHSVTR GLAYLHTELP RGDHYKPAIS HRDLNSRNVL VKNDGTCVIS
351 DFGLSMRLTG NRLVRPGEED NAAISEVGTI RYMAPEVLEG AVNLRDCESA
401 LKQVDMYALG LIYWEIFMRC TDLFPGESVP EYQMAFQTEV GNHPTFEDMQ
451 VLVSREKQRP KFPEAWKENS LAVRSLKETI EDCWDQDAEA RLTAQCAEER
501 MAELMMIWER NKSVSPTVNP MSTAMQNERR （配列番号　71）

【０３３５】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＢＭＰＲＩＩポリペプチド配列（アイソフォーム２）を次に示す：

【化３５】

SQNQERLCAFKDPYQQDLGIGESRISHENGTILCSKGSTCYGLWEKSKGDINLVKQGCWSHI
GDPQECHYEECVVTTTPPSIQNGTYRFCCCSTDLCNVNFTENFPPPDTTPLSPPHSFNRDET
（配列番号　72）

【０３３６】

ヒトＢＭＰＲＩＩ前駆体タンパク質（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号７３）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列Ｕ２５１１０．１のヌクレオチド１６３～１７５２に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０３３７】

【化３６】

ATGACTTCCTCGCTGCAGCGGCCCTGGCGGGTGCCCTGGCTACCATGGACCATCCTGCTGGT
CAGCACTGCGGCTGCTTCGCAGAATCAAGAACGGCTATGTGCGTTTAAAGATCCGTATCAGC
AAGACCTTGGGATAGGTGAGAGTAGAATCTCTCATGAAAATGGGACAATATTATGCTCGAAA
GGTAGCACCTGCTATGGCCTTTGGGAGAAATCAAAAGGGGACATAAATCTTGTAAAACAAGG
ATGTTGGTCTCACATTGGAGATCCCCAAGAGTGTCACTATGAAGAATGTGTAGTAACTACCA
CTCCTCCCTCAATTCAGAATGGAACATACCGTTTCTGCTGTTGTAGCACAGATTTATGTAAT
GTCAACTTTACTGAGAATTTTCCACCTCCTGACACAACACCACTCAGTCCACCTCATTCATT
TAACCGAGATGAGACAATAATCATTGCTTTGGCATCAGTCTCTGTATTAGCTGTTTTGATAG
TTGCCTTATGCTTTGGATACAGAATGTTGACAGGAGACCGTAAACAAGGTCTTCACAGTATG
AACATGATGGAGGCAGCAGCATCCGAACCCTCTCTTGATCTAGATAATCTGAAACTGTTGGA
GCTGATTGGCCGAGGTCGATATGGAGCAGTATATAAAGGCTCCTTGGATGAGCGTCCAGTTG
CTGTAAAAGTGTTTTCCTTTGCAAACCGTCAGAATTTTATCAACGAAAAGAACATTTACAGA
GTGCCTTTGATGGAACATGACAACATTGCCCGCTTTATAGTTGGAGATGAGAGAGTCACTGC
AGATGGACGCATGGAATATTTGCTTGTGATGGAGTACTATCCCAATGGATCTTTATGCAAGT
ATTTAAGTCTCCACACAAGTGACTGGGTAAGCTCTTGCCGTCTTGCTCATTCTGTTACTAGA
GGACTGGCTTATCTTCACACAGAATTACCACGAGGAGATCATTATAAACCTGCAATTTCCCA
TCGAGATTTAAACAGCAGAAATGTCCTAGTGAAAAATGATGGAACCTGTGTTATTAGTGACT
TTGGACTGTCCATGAGGCTGACTGGAAATAGACTGGTGCGCCCAGGGGAGGAAGATAATGCA
GCCATAAGCGAGGTTGGCACTATCAGATATATGGCACCAGAAGTGCTAGAAGGAGCTGTGAA
CTTGAGGGACTGTGAATCAGCTTTGAAACAAGTAGACATGTATGCTCTTGGACTAATCTATT
GGGAGATATTTATGAGATGTACAGACCTCTTCCCAGGGGAATCCGTACCAGAGTACCAGATG
GCTTTTCAGACAGAGGTTGGAAACCATCCCACTTTTGAGGATATGCAGGTTCTCGTGTCTAG
GGAAAAACAGAGACCCAAGTTCCCAGAAGCCTGGAAAGAAAATAGCCTGGCAGTGAGGTCAC
TCAAGGAGACAATCGAAGACTGTTGGGACCAGGATGCAGAGGCTCGGCTTACTGCACAGTGT
GCTGAGGAAAGGATGGCTGAACTTATGATGATTTGGGAAAGAAACAAATCTGTGAGCCCAAC
AGTCAATCCAATGTCTACTGCTATGCAGAATGAACGTAGG （配列番号　73）

細胞外ＢＭＰＲＩＩポリペプチド（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を次に示す：

【０３３８】

【化３７】

TCGCAGAATCAAGAACGGCTATGTGCGTTTAAAGATCCGTATCAGCAAGACCTTGGGATAGG
TGAGAGTAGAATCTCTCATGAAAATGGGACAATATTATGCTCGAAAGGTAGCACCTGCTATG
GCCTTTGGGAGAAATCAAAAGGGGACATAAATCTTGTAAAACAAGGATGTTGGTCTCACATT
GGAGATCCCCAAGAGTGTCACTATGAAGAATGTGTAGTAACTACCACTCCTCCCTCAATTCA
GAATGGAACATACCGTTTCTGCTGTTGTAGCACAGATTTATGTAATGTCAACTTTACTGAGA

【化３８】

ATTTTCCACCTCCTGACACAACACCACTCAGTCCACCTCATTCATTTAACCGAGATGAGACA
（配列番号　74）

【０３３９】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形

態を含む、少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＢＭＰＲＩＩポリペプチド（例えば、ＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＢＭＰＲＩＩの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＢＭＰＲＩＩポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号４６、４７、７１または７２のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号４６の２７～３４のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３または３４）から始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９または１５０）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号４６の２７～１２３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号４６の２７～１５０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号４６の３４～１２３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号４６の３４～１５０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７１の２７～３４のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３または３４）から始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９または１５０）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７１の２７～１２３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７１の２７～１５０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７１の３４～１２３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、

９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７１の３４～１５０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む。

【０３４０】

ある特定の態様では、本開示は、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＭＩＳＲＩＩ」は、任意の種由来のミュラー管阻害物質受容体ＩＩ型（ＭＩＳＲＩＩ）タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＭＩＳＲＩＩタンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＭＩＳＲＩＩの参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＭＩＳＲＩＩファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０３４１】

用語「ＭＩＳＲＩＩポリペプチド」は、ＭＩＳＲＩＩファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＭＩＳＲＩＩアイソフォーム１前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿０６５４３４．１）を次に示す：

【化３９】

```
  1 MLGSLGLWAL LPTAVEAPPN RRTCVFFEAP GVRGSTKTLG ELLDTGTELP
 51 RAIRCLYSRC CFGIWNLTQD RAQVEMQGCR DSDEPGCESL HCDPSPRAHP
101 SPGSTLFTCS CGTDFCNANY SHLPPPGSPG TPGSQGPQAA PGESIWMALV
151 LLGLFLLLLL LLGSIILALL QRKNYRVRGE PVPEPRPDSG RDWSVELQEL
```

【化４０】

```
201 PELCFSQVIR EGGHAVVWAG QLQGKLVAIK AFPPRSVAQF QAERALYELP
251 GLQHDHIVRF ITASRGGPGR LLSGPLLVLE LHPKGSLCHY LTQYTSDWGS
301 SLRMALSLAQ GLAFLHEERW QNGQYKPGIA HRDLSSQNVL IREDGSCAIG
351 DLGLALVLPG LTQPPAWTPT QPQGPAAIME AGTQRYMAPE LLDKTLDLQD
401 WGMALRRADI YSLALLLWEI LSRCPDLRPD SSPPPFQLAY EAELGNTPTS
451 DELWALAVQE RRRPYIPSTW RCFATDPDGL RELLEDCWDA DPEARLTAEC
501 VQQRLAALAH PQESHPFPES CPRGCPPLCP EDCTSIPAPT ILPCRPQRSA
551 CHFSVQQGPC SRNPQPACTL SPV （配列番号　　50）
```

【０３４２】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＭＩＳＲＩＩポリペプチド配列（アイソフォーム１）を次に示す：

【化４１】

```
PPNRRTCVFFEAPGVRGSTKTLGELLDTGTELPRAIRCLYSRCCFGIWNLTQDRAQVEMQGC
RDSDEPGCESLHCDPSPRAHPSPGSTLFTCSCGTDFCNANYSHLPPPGSPGTPGSQGPQAAP
GESIWMAL （配列番号　　51）
```

【０３４３】

ＭＩＳＲＩＩ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５２）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿０２０５４７．２のヌクレオチド８１～１７９９に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０３４４】

【化４２】

ATGCTAGGGTCTTTGGGGCTTTGGGCATTACTTCCCACAGCTGTGGAAGCA**CCCCCAAACAG**
GCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCCTGGAGTGCGGGGAAGCACAAAGACACTGGGAGAGC
TGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGAGCTATCCGCTGCCTCTACAGCCGCTGCTGCTTT
GGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGCCGAGACAGTGA
TGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCCACCCCAGCCCTGGCT
CCACTCTCTTCACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACAGCCATCTGCCT
CCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCCAGGCTGCCCCAGGTGAGTCCAT
CTGGATGGCACTGGTGCTGCTGGGGCTGTTCCTCCTCCTCCTGCTGCTGCTGGGCAGCATCA
TCTTGGCCCTGCTACAGCGAAAGAACTACAGAGTGCGAGGTGAGCCAGTGCCAGAGCCAAGG
CCAGACTCAGGCAGGGACTGGAGTGTGGAGCTGCAGGAGCTGCCTGAGCTGTGTTTCTCCCA
GGTAATCCGGGAAGGAGGTCATGCAGTGGTTTGGGCCGGGCAGCTGCAAGGAAAACTGGTTG
CCATCAAGGCCTTCCCACCGAGGTCTGTGGCTCAGTTCCAAGCTGAGAGAGCATTGTACGAA
CTTCCAGGCCTACAGCACGACCACATTGTCCGATTTATCACTGCCAGCCGGGGGGGTCCTGG
CCGCCTGCTCTCTGGGCCCCTGCTGGTACTGGAACTGCATCCCAAGGGCTCCCTGTGCCACT
ACTTGACCCAGTACACCAGTGACTGGGGAAGTTCCCTGCGGATGGCACTGTCCCTGGCCCAG

【化４３】

GGCCTGGCATTTCTCCATGAGGAGCGCTGGCAGAATGGCCAATATAAACCAGGTATTGCCCA
CCGAGATCTGAGCAGCCAGAATGTGCTCATTCGGGAAGATGGATCGTGTGCCATTGGAGACC
TGGGCCTTGCCTTGGTGCTCCCTGGCCTCACTCAGCCCCCTGCCTGGACCCCTACTCAACCA
CAAGGCCCAGCTGCCATCATGGAAGCTGGCACCCAGAGGTACATGGCACCAGAGCTCTTGGA
CAAGACTCTGGACCTACAGGATTGGGGCATGGCCCTCCGACGAGCTGATATTTACTCTTTGG
CTCTGCTCCTGTGGGAGATACTGAGCCGCTGCCCAGATTTGAGGCCTGACAGCAGTCCACCA
CCCTTCCAACTGGCCTATGAGGCAGAACTGGGCAATACCCCTACCTCTGATGAGCTATGGGC
CTTGGCAGTGCAGGAGAGGAGGCGTCCCTACATCCCATCCACCTGGCGCTGCTTTGCCACAG
ACCCTGATGGGCTGAGGGAGCTCCTAGAAGACTGTTGGGATGCAGACCCAGAAGCACGGCTG
ACAGCTGAGTGTGTACAGCAGCGCCTGGCTGCCTTGGCCCATCCTCAAGAGAGCCACCCCTT
TCCAGAGAGCTGTCCACGTGGCTGCCCACCTCTCTGCCCAGAAGACTGTACTTCAATTCCTG
CCCCTACCATCCTCCCCTGTAGGCCTCAGCGGAGTGCCTGCCACTTCAGCGTTCAGCAAGGC
CCTTGTTCCAGGAATCCTCAGCCTGCCTGTACCCTTTCTCCTGTG （配列番号　52）

細胞外ヒトＭＩＳＲＩＩポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【０３４５】

【化４４】

CCCCCAAACAGGCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCCTGGAGTGCGGGGAAGCACAAAGAC
ACTGGGAGAGCTGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGAGCTATCCGCTGCCTCTACAGCC
GCTGCTGCTTTGGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGC
CGAGACAGTGATGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCCACCC
CAGCCCTGGCTCCACTCTCTTCACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACA
GCCATCTGCCTCCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCCAGGCTGCCCCA
GGTGAGTCCATCTGGATGGCACTG（配列番号　53）

ヒトＭＩＳＲＩＩ前駆体タンパク質配列の選択的アイソフォームであるアイソフォーム２（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１１５８１６２．１）を次に示す：

【化４５】

1 MLGSLGLWAL LPTAVEA**PPN RRTCVFFEAP GVRGSTKTLG ELLDTGTELP**
051 **RAIRCLYSRC CFGIWNLTQD RAQVEMQGCR DSDEPGCESL HCDPSPRAHP**
101 **SPGSTLFTCS CGTDFCNANY SHLPPPGSPG TPGSQGPQAA PGESIWMAL**V
151 LLGLFLLLLL LLGSIILALL QRKNYRVRGE PVPEPRPDSG RDWSVELQEL
201 PELCFSQVIR EGGHAVVWAG QLQGKLVAIK AFPPRSVAQF QAERALYELP
251 GLQHDHIVRF ITASRGGPGR LLSGPLLVLE LHPKGSLCHY LTQYTSDWGS
301 SLRMALSLAQ GLAFLHEERW QNGQYKPGIA HRDLSSQNVL IREDGSCAIG
351 DLGLALVLPG LTQPPAWTPT QPQGPAAIME AGTQRYMAPE LLDKTLDLQD
401 WGMALRRADI YSLALLLWEI LSRCPDLRPA VHHPSNWPMR QNWAIPLPLM

【化４６】

451 SYGPWQCRRG GVPTSHPPGA ALPQTLMG（配列番号　75）

【０３４６】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＭＩＳＲＩＩポリペプチド配列（アイソフォーム２）を次に示す：

【化４７】

PPNRRTCVFFEAPGVRGSTKTLGELLDTGTELPRAIRCLYSRCCFGIWNLTQDRAQVEMQGC
RDSDEPGCESLHCDPSPRAHPSPGSTLFTCSCGTDFCNANYSHLPPPGSPGTPGSQGPQAAP
GESIWMAL（配列番号　76）

【０３４７】

ＭＩＳＲＩＩ前駆体タンパク質（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号７７）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１１６４６９０．１のヌクレオチド８１～１５１４に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【化４８】

ATGCTAGGGTCTTTGGGGCTTTGGGCATTACTTCCCACAGCTGTGGAAGCACCCCCAAACAG
GCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCCTGGAGTGCGGGGAAGCACAAAGACACTGGGAGAGC
TGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGAGCTATCCGCTGCCTCTACAGCCGCTGCTGCTTT
GGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGCCGAGACAGTGA
TGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCCACCCCAGCCCTGGCT
CCACTCTCTTCACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACAGCCATCTGCCT
CCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCCAGGCTGCCCCAGGTGAGTCCAT
CTGGATGGCACTGGTGCTGCTGGGGCTGTTCCTCCTCCTCCTGCTGCTGCTGGGCAGCATCA
TCTTGGCCCTGCTACAGCGAAAGAACTACAGAGTGCGAGGTGAGCCAGTGCCAGAGCCAAGG
CCAGACTCAGGCAGGGACTGGAGTGTGGAGCTGCAGGAGCTGCCTGAGCTGTGTTTCTCCCA
GGTAATCCGGGAAGGAGGTCATGCAGTGGTTTGGGCCGGGCAGCTGCAAGGAAAACTGGTTG
CCATCAAGGCCTTCCCACCGAGGTCTGTGGCTCAGTTCCAAGCTGAGAGAGCATTGTACGAA
CTTCCAGGCCTACAGCACGACCACATTGTCCGATTTATCACTGCCAGCCGGGGGGGTCCTGG
CCGCCTGCTCTCTGGGCCCCTGCTGGTACTGGAACTGCATCCCAAGGGCTCCCTGTGCCACT
ACTTGACCCAGTACACCAGTGACTGGGGAAGTTCCCTGCGGATGGCACTGTCCCTGGCCCAG
GGCCTGGCATTTCTCCATGAGGAGCGCTGGCAGAATGGCCAATATAAACCAGGTATTGCCCA
CCGAGATCTGAGCAGCCAGAATGTGCTCATTCGGGAAGATGGATCGTGTGCCATTGGAGACC
TGGGCCTTGCCTTGGTGCTCCCTGGCCTCACTCAGCCCCCTGCCTGGACCCCTACTCAACCA
CAAGGCCCAGCTGCCATCATGGAAGCTGGCACCCAGAGGTACATGGCACCAGAGCTCTTGGA
CAAGACTCTGGACCTACAGGATTGGGGCATGGCCCTCCGACGAGCTGATATTTACTCTTTGG
CTCTGCTCCTGTGGGAGATACTGAGCCGCTGCCCAGATTTGAGGCCTGCAGTCCACCACCCT
TCCAACTGGCCTATGAGGCAGAACTGGGCAATACCCCTACCTCTGATGAGCTATGGGCCTTG

【化４９】

GCAGTGCAGGAGAGGAGGCGTCCCTACATCCCATCCACCTGGCGCTGCTTTGCCACAGACCC
TGATGGGC（配列番号　77）

【０３４８】

プロセシングされた可溶性（細胞外）ヒトＭＩＳＲＩＩポリペプチド（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を次に示す：

【０３４９】

【化５０】

CCCCCAAACAGGCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCCTGGAGTGCGGGGAAGCACAAAGAC
ACTGGGAGAGCTGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGAGCTATCCGCTGCCTCTACAGCC
GCTGCTGCTTTGGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGC
CGAGACAGTGATGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCCACCC
CAGCCCTGGCTCCACTCTCTTCACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACA
GCCATCTGCCTCCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCCAGGCTGCCCCA
GGTGAGTCCATCTGGATGGCACTG（配列番号　78）

ヒトＭＩＳＲＩＩ前駆体タンパク質配列の選択的アイソフォームであるアイソフォーム３（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１１５８１６３．１）を次に示す：

【化５１】

1 MLGSLGLWAL LPTAVEA**PPN RRTCVFFEAP GVRGSTKTLG ELLDTGTELP**
51 RAIRCLYSRC CFGIWNLTQD RAQVEMQGCR DSDEPGCESL HCDPSPRAHP
101 SPGSTLFTCS CGTDFCNANY SHLPPPGSPG TPGSQGPQAA PGESIWMALV
151 LLGLFLLLLL LLGSIILALL QRKNYRVRGE PVPEPRPDSG RDWSVELQEL
201 PELCFSQVIR EGGHAVVWAG QLQGKLVAIK AFPPRSVAQF QAERALYELP
251 GLQHDHIVRF ITASRGGPGR LLSGPLLVLE LHPKGSLCHY LTQYTSDWGS
301 SLRMALSLAQ GLAFLHEERW QNGQYKPGIA HRDLSSQNVL IREDGSCAIG
351 DLGLALVLPG LTQPPAWTPT QPQGPAAIME DPDGLRELLE DCWDADPEAR
401 LTAECVQQRL AALAHPQESH PFPESCPRGC PPLCPEDCTS IPAPTILPCR
451 PQRSACHFSV QQGPCSRNPQ PACTLSPV(配列番号 79)

【０３５０】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＭＩＳＲＩＩポリペプチド配列（アイソフォーム３）を次に示す：

【化５２】

PPNRRTCVFFEAPGVRGSTKTLGELLDTGTELPRAIRCLYSRCCFGIWNLTQDRAQVEMQGC
RDSDEPGCESLHCDPSPRAHPSPGSTLFTCSCGTDFCNANYSHLPPPGSPGTPGSQGPQAAP
GESIWMAL（配列番号 80）

【０３５１】

ヒトＭＩＳＲＩＩ前駆体タンパク質（アイソフォーム３）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号８１）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１１６４６９１．１のヌクレオチド８１～１５１４に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０３５２】

【化５３】

ATGCTAGGGTCTTTGGGGCTTTGGGCATTACTTCCCACAGCTGTGGAAGCACCCCCAAACAG
GCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCCTGGAGTGCGGGGAAGCACAAAGACACTGGGAGAGC
TGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGAGCTATCCGCTGCCTCTACAGCCGCTGCTGCTTT
GGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGCCGAGACAGTGA
TGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCCACCCCAGCCCTGGCT
CCACTCTCTTCACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACAGCCATCTGCCT
CCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCCAGGCTGCCCCAGGTGAGTCCAT
CTGGATGGCACTGGTGCTGCTGGGGCTGTTCCTCCTCCTCCTGCTGCTGCTGGGCAGCATCA
TCTTGGCCCTGCTACAGCGAAAGAACTACAGAGTGCGAGGTGAGCCAGTGCCAGAGCCAAGG
CCAGACTCAGGCAGGGACTGGAGTGTGGAGCTGCAGGAGCTGCCTGAGCTGTGTTTCTCCCA
GGTAATCCGGGAAGGAGGTCATGCAGTGGTTTGGGCCGGGCAGCTGCAAGGAAAACTGGTTG
CCATCAAGGCCTTCCCACCGAGGTCTGTGGCTCAGTTCCAAGCTGAGAGAGCATTGTACGAA
CTTCCAGGCCTACAGCACGACCACATTGTCCGATTTATCACTGCCAGCCGGGGGGGTCCTGG
CCGCCTGCTCTCTGGGCCCCTGCTGGTACTGGAACTGCATCCCAAGGGCTCCCTGTGCCACT
ACTTGACCCAGTACACCAGTGACTGGGGAAGTTCCCTGCGGATGGCACTGTCCCTGGCCCAG
GGCCTGGCATTTCTCCATGAGGAGCGCTGGCAGAATGGCCAATATAAACCAGGTATTGCCCA
CCGAGATCTGAGCAGCCAGAATGTGCTCATTCGGGAAGATGGATCGTGTGCCATTGGAGACC
TGGGCCTTGCCTTGGTGCTCCCTGGCCTCACTCAGCCCCCTGCCTGGACCCCTACTCAACCA
CAAGGCCCAGCTGCCATCATGGAAGACCCTGATGGGCTGAGGGAGCTCCTAGAAGACTGTTG
GGATGCAGACCCAGAAGCACGGCTGACAGCTGAGTGTGTACAGCAGCGCCTGGCTGCCTTGG
CCCATCCTCAAGAGAGCCACCCCTTTCCAGAGAGCTGTCCACGTGGCTGCCCACCTCTCTGC
CCAGAAGACTGTACTTCAATTCCTGCCCCTACCATCCTCCCCTGTAGGCCTCAGCGGAGTGC
CTGCCACTTCAGCGTTCAGCAAGGCCCTTGTTCCAGGAATCCTCAGCCTGCCTGTACCCTTT
CTCCTGTG （配列番号　　81）

プロセシングされた可溶性（細胞外）ヒトＭＩＳＲＩＩポリペプチド（アイソフォーム３）をコードする核酸配列を次に示す：

【０３５３】

【化５４】

CCCCCAAACAGGCGAACCTGTGTGTTCTTTGAGGCCCCTGGAGTGCGGGGAAGCACAAAGAC
ACTGGGAGAGCTGCTAGATACAGGCACAGAGCTCCCCAGAGCTATCCGCTGCCTCTACAGCC
GCTGCTGCTTTGGGATCTGGAACCTGACCCAAGACCGGGCACAGGTGGAAATGCAAGGATGC
CGAGACAGTGATGAGCCAGGCTGTGAGTCCCTCCACTGTGACCCAAGTCCCCGAGCCCACCC
CAGCCCTGGCTCCACTCTCTTCACCTGCTCCTGTGGCACTGACTTCTGCAATGCCAATTACA
GCCATCTGCCTCCTCCAGGGAGCCCTGGGACTCCTGGCTCCCAGGGTCCCCAGGCTGCCCCA
GGTGAGTCCATCTGGATGGCACTG （配列番号　　82）

【０３５４】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＭＩＳＲＩＩポリペプチド（例えば、ＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＭＩＳＲＩＩの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＭ

ＩＳＲＩＩポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０の１８～２４のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１８、１９、２０、２１、２２、２３または２４）から始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８または１４９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０の１８～１１６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０の１８～１４９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０の２４～１１６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０の２４～１４９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７５の１８～２４のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１８、１９、２０、２１、２２、２３または２４）から始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８または１４９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７５の１８～１１６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７５の１８～１４９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７５の２４～１１６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７５の２４～１４９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５

％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０の１８～２４のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１８、１９、２０、２１、２２、２３または２４）から始まり、配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８または１４９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７９の１８～１１６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７９の１８～１４９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７９の２４～１１６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号７９の２４～１４９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む。

【０３５５】

ある特定の態様では、本開示は、ＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ１」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナーゼ－１タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡＬＫ１タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ１の参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ１ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０３５６】

用語「ＡＬＫ１ポリペプチド」は、ＡＬＫ１ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＡＬＫ１前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿０００１１．２）を次に示す：

【化５５】

MTLGSPRKGL LMLLMALVTQ GDPVKPSRGP LVTCTCESPH CKGPTCRGAW
CTVVLVREEG RHPQEHRGCG NLHRELCRGR PTEFVNHYCC DSHLCNHNVS
LVLEATQPPS EQPGTDGQLA LILGPVLALL ALVALGVLGL WHVRRRQEKQ
RGLHSELGES SLILKASEQG DSMLGDLLDS DCTTGSGSGL PFLVQRTVAR
QVALVECVGK GRYGEVWRGL WHGESVAVKI FSSRDEQSWF RETEIYNTVL
LRHDNILGFI ASDMTSRNSS TQLWLITHYH EHGSLYDFLQ RQTLEPHLAL
RLAVSAACGL AHLHVEIFGT QGKPAIAHRD FKSRNVLVKS NLQCCIADLG
LAVMHSQGSD YLDIGNNPRV GTKRYMAPEV LDEQIRTDCF ESYKWTDIWA
FGLVLWEIAR RTIVNGIVED YRPPFYDVVP NDPSFEDMKK VVCVDQQTPT
IPNRLAADPV LSGLAQMMRE CWYPNPSARL TALRIKKTLQ KISNSPEKPK
VIQ （配列番号 14）

【０３５７】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ１ポリペプチド配列を次に示す：

【化５６】

DPVKPSRGPLVTCTCESPHCKGPTCRGAWCTVVLVREEGRHPQEHRGCGNLHRELCRGRPTE
FVNHYCCDSHLCNHNVSLVLEATQPPSEQPGTDGQ （配列番号 15）

【０３５８】

ヒトＡＬＫ１前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号１６）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿０００００２０．２のヌクレオチド２８４～１７９２に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【化５７】

ATGACCTTGGGCTCCCCCAGGAAAGGCCTTCTGATGCTGCTGATGGCCTTGGTGACCCAGGG
AGACCCTGTGAAGCCGTCTCGGGGCCCGCTGGTGACCTGCACGTGTGAGAGCCCACATTGCA
AGGGGCCTACCTGCCGGGGGGCCTGGTGCACAGTAGTGCTGGTGCGGGAGGAGGGGAGGCAC

【化５８】

CCCCAGGAACATCGGGGCTGCGGGAACTTGCACAGGGAGCTCTGCAGGGGGCGCCCCACCGA
GTTCGTCAACCACTACTGCTGCGACAGCCACCTCTGCAACCACAACGTGTCCCTGGTGCTGG
AGGCCACCCAACCTCCTTCGGAGCAGCCGGGAACAGATGGCCAGCTGGCCCTGATCCTGGGC
CCCGTGCTGGCCTTGCTGGCCCTGGTGGCCCTGGGTGTCCTGGGCCTGTGGCATGTCCGACG
GAGGCAGGAGAAGCAGCGTGGCCTGCACAGCGAGCTGGGAGAGTCCAGTCTCATCCTGAAAG
CATCTGAGCAGGGCGACAGCATGTTGGGGGACCTCCTGGACAGTGACTGCACCACAGGGAGT
GGCTCAGGGCTCCCCTTCCTGGTGCAGAGGACAGTGGCACGGCAGGTTGCCTTGGTGGAGTG
TGTGGGAAAAGGCCGCTATGGCGAAGTGTGGCGGGGCTTGTGGCACGGTGAGAGTGTGGCCG
TCAAGATCTTCTCCTCGAGGGATGAACAGTCCTGGTTCCGGGAGACTGAGATCTATAACACA
GTGTTGCTCAGACACGACAACATCCTAGGCTTCATCGCCTCAGACATGACCTCCCGCAACTC
GAGCACGCAGCTGTGGCTCATCACGCACTACCACGAGCACGGCTCCCTCTACGACTTTCTGC
AGAGACAGACGCTGGAGCCCCATCTGGCTCTGAGGCTAGCTGTGTCCGCGGCATGCGGCCTG
GCGCACCTGCACGTGGAGATCTTCGGTACACAGGGCAAACCAGCCATTGCCCACCGCGACTT
CAAGAGCCGCAATGTGCTGGTCAAGAGCAACCTGCAGTGTTGCATCGCCGACCTGGGCCTGG
CTGTGATGCACTCACAGGGCAGCGATTACCTGGACATCGGCAACAACCCGAGAGTGGGCACC
AAGCGGTACATGGCACCCGAGGTGCTGGACGAGCAGATCCGCACGGACTGCTTTGAGTCCTA
CAAGTGGACTGACATCTGGGCCTTTGGCCTGGTGCTGTGGGAGATTGCCCGCCGGACCATCG
TGAATGGCATCGTGGAGGACTATAGACCACCCTTCTATGATGTGGTGCCCAATGACCCCAGC
TTTGAGGACATGAAGAAGGTGGTGTGTGTGGATCAGCAGACCCCCACCATCCCTAACCGGCT
GGCTGCAGACCCGGTCCTCTCAGGCCTAGCTCAGATGATGCGGGAGTGCTGGTACCCAAACC
CCTCTGCCCGACTCACCGCGCTGCGGATCAAGAAGACACTACAAAAAATTAGCAACAGTCCA
GAGAAGCCTAAAGTGATTCAA （配列番号　　16）

【０３５９】

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ１ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【０３６０】

【化５９】

GACCCTGTGAAGCCGTCTCGGGGCCCGCTGGTGACCTGCACGTGTGAGAGCCCACATTGCAA
GGGGCCTACCTGCCGGGGGGCCTGGTGCACAGTAGTGCTGGTGCGGGAGGAGGGGAGGCACC
CCCAGGAACATCGGGGCTGCGGGAACTTGCACAGGGAGCTCTGCAGGGGGCGCCCCACCGAG
TTCGTCAACCACTACTGCTGCGACAGCCACCTCTGCAACCACAACGTGTCCCTGGTGCTGGA
GGCCACCCAACCTCCTTCGGAGCAGCCGGGAACAGATGGCCAG （配列番号　　17）

【０３６１】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＡＬＫ１ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ１の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＡＬＫ１ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１４または１５のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ１ポ

リペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１４の２２～３４のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３または３４）から始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７または１１８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１４の２２～９５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１４の２２～１１８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１４の３４～９５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１４の３４～１１８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ１ポリペプチドを含む。

【０３６２】

ある特定の態様では、本開示は、ＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ２」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナーゼ－２タンパク質、および変異誘発または他の修飾によりこのようなＡＬＫ２タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ２の参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ２ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０３６３】

用語「ＡＬＫ２ポリペプチド」は、ＡＬＫ２ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＡＬＫ２前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１０９６．１）を次に示す：

【化６０】

```
  1 MVDGVMILPV LIMIALPSPS MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG
 51 QQCFSSLSIN DGFHVYQKGC FQVYEQGKMT CKTPPSPGQA VECCQGDWCN
101 RNITAQLPTK GKSFPGTQNF HLEVGLIILS VVFAVCLLAC LLGVALRKFK
151 RRNQERLNPR DVEYGTIEGL ITTNVGDSTL ADLLDHSCTS GSGSGLPFLV
201 QRTVARQITL LECVGKGRYG EVWRGSWQGE NVAVKIFSSR DEKSWFRETE
251 LYNTVMLRHE NILGFIASDM TSRHSSTQLW LITHYHEMGS LYDYLQLTTL
301 DTVSCLRIVL SIASGLAHLH IEIFGTQGKP AIAHRDLKSK NILVKKNGQC
351 CIADLGLAVM HSQSTNQLDV GNNPRVGTKR YMAPEVLDET IQVDCFDSYK
401 RVDIWAFGLV LWEVARRMVS NGIVEDYKPP FYDVVPNDPS FEDMRKVVCV
451 DQQRPNIPNR WFSDPTLTSL AKLMKECWYQ NPSARLTALR IKKTLTKIDN
501 SLDKLKTDC （配列番号　　18）
```

【０３６４】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ２ポリペプチド配列を次に示す：

【化６１】

```
MEDEKPKVNPKLYMCVCEGLSCGNEDHCEGQQCFSSLSINDGFHVYQKGCFQVYEQGKMTCK
TPPSPGQAVECCQGDWCNRNITAQLPTKGKSFPGTQNFHLE （配列番号　　19）
```

【０３６５】

ヒトＡＬＫ２前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号２０）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１１０５．４のヌクレオチド４３１～１９５７に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０３６６】

【化６２】

```
ATGGTAGATGGAGTGATGATTCTTCCTGTGCTTATCATGATTGCTCTCCCCTCCCCTAGTATT
GGAAGATGAGAAGCCCAAGGTCAACCCCAAACTCTACATGTGTGTGTGTGAAGGTCTCTCCT
GCGGTAATGAGGACCACTGTGAAGGCCAGCAGTGCTTTTCCTCACTGAGCATCAACGATGGC
TTCCACGTCTACCAGAAAGGCTGCTTCCAGGTTTATGAGCAGGGAAAGATGACCTGTAAGAC
CCCGCCGTCCCCTGGCCAAGCCGTGGAGTGCTGCCAAGGGGACTGGTGTAACAGGAACATCA
CGGCCCAGCTGCCCACTAAAGGAAAATCCTTCCCTGGAACACAGAATTTCCACTTGGAGGTT
GGCCTCATTATTCTCTCTGTAGTGTTCGCAGTATGTCTTTTAGCCTGCCTGCTGGGAGTTGC
TCTCCGAAAATTTAAAAGGCGCAACCAAGAACGCCTCAATCCCCGAGACGTGGAGTATGGCA
```

【化６３】

CTATCGAAGGGCTCATCACCACCAATGTTGGAGACAGCACTTTAGCAGATTTATTGGATCAT
TCGTGTACATCAGGAAGTGGCTCTGGTCTTCCTTTTCTGGTACAAAGAACAGTGGCTCGCCA
GATTACACTGTTGGAGTGTGTCGGGAAAGGCAGGTATGGTGAGGTGTGGAGGGGCAGCTGGC
AAGGGGAGAATGTTGCCGTGAAGATCTTCTCCTCCCGTGATGAGAAGTCATGGTTCAGGGAA
ACGGAATTGTACAACACTGTGATGCTGAGGCATGAAAATATCTTAGGTTTCATTGCTTCAGA
CATGACATCAAGACACTCCAGTACCCAGCTGTGGTTAATTACACATTATCATGAAATGGGAT
CGTTGTACGACTATCTTCAGCTTACTACTCTGGATACAGTTAGCTGCCTTCGAATAGTGCTG
TCCATAGCTAGTGGTCTTGCACATTTGCACATAGAGATATTTGGGACCCAAGGGAAACCAGC
CATTGCCCATCGAGATTTAAAGAGCAAAAATATTCTGGTTAAGAAGAATGGACAGTGTTGCA
TAGCAGATTTGGGCCTGGCAGTCATGCATTCCCAGAGCACCAATCAGCTTGATGTGGGGAAC
AATCCCCGTGTGGGCACCAAGCGCTACATGGCCCCCGAAGTTCTAGATGAAACCATCCAGGT
GGATTGTTTCGATTCTTATAAAAGGGTCGATATTTGGGCCTTTGGACTTGTTTTGTGGGAAG
TGGCCAGGCGGATGGTGAGCAATGGTATAGTGGAGGATTACAAGCCACCGTTCTACGATGTG
GTTCCCAATGACCCAAGTTTTGAAGATATGAGGAAGGTAGTCTGTGTGGATCAACAAAGGCC
AAACATACCCAACAGATGGTTCTCAGACCCGACATTAACCTCTCTGGCCAAGCTAATGAAAG
AATGCTGGTATCAAAATCCATCCGCAAGACTCACAGCACTGCGTATCAAAAAGACTTTGACC
AAAATTGATAATTCCCTCGACAAATTGAAAACTGACTGT （配列番号　　20）

細胞外ＡＬＫ２ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【０３６７】

【化６４】

ATGGAAGATGAGAAGCCCAAGGTCAACCCCAAACTCTACATGTGTGTGTGTGAAGGTCTCTC
CTGCGGTAATGAGGACCACTGTGAAGGCCAGCAGTGCTTTTCCTCACTGAGCATCAACGATG
GCTTCCACGTCTACCAGAAAGGCTGCTTCCAGGTTTATGAGCAGGGAAAGATGACCTGTAAG
ACCCCGCCGTCCCCTGGCCAAGCCGTGGAGTGCTGCCAAGGGACTGGTGTAACAGGAACAT
CACGGCCCAGCTGCCCACTAAAGGAAAATCCTTCCCTGGAACACAGAATTTCCACTTGGAG
（配列番号　　21）

【０３６８】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＡＬＫ２ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ２の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＡＬＫ２ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号１８または１９のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１８または１９のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドからなるか、またはこれから本質的になる。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１８の２１～３５のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４

または３５）から始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２または１２３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１８の２１～９９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１８の２１～１２３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１８の３５～９９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号１８の３５～１２３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ２ポリペプチドを含む。

【０３６９】

ヘテロ多量体タンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ３」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナーゼ－３タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡＬＫ３タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ３の参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ３ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０３７０】

用語「ＡＬＫ３ポリペプチド」は、ＡＬＫ３ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＡＬＫ３前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００４３２０．２）を次に示す：

【化６５】

```
  1  MPQLYIYIRL LGAYLFIISR VQGQNLDSML HGTGMKSDSD QKKSENGVTL APEDTLPFLK
 61  CYCSGHCPDD AINNTCITNG HCFAIIEEDD QGETTLASGC MKYEGSDFQC KDSPKAQLRR
121  TIECCRTNLC NQYLQPTLPP VVIGPFFDGS IRWLVLLISM AVCIIAMIIF SSCFCYKHYC
181  KSISSRRRYN RDLEQDEAFI PVGESLKDLI DQSQSSGSGS GLPLLVQRTI AKQIQMVRQV
241  GKGRYGEVWM GKWRGEKVAV KVFFTTEEAS WFRETEIYQT VLMRHENILG FIAADIKGTG
301  SWTQLYLITD YHENGSLYDF LKCATLDTRA LLKLAYSAAC GLCHLHTEIY GTQGKPAIAH
361  RDLKSKNILI KKNGSCCIAD LGLAVKFNSD TNEVDVPLNT RVGTKRYMAP EVLDESLNKN
421  HFQPYIMADI YSFGLIIWEM ARRCITGGIV EEYQLPYYNM VPSDPSYEDM REVVCVKRLR
481  PIVSNRWNSD ECLRAVLKLM SECWAHNPAS RLTALRIKKT LAKMVESQDV KI
```

（配列番号　22）

【０３７１】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ３ポリペプチド配列を次に示す：

【化６６】

```
  1  QNLDSMLHGT GMKSDSDQKK SENGVTLAPE DTLPFLKCYC SGHCPDDAIN NTCITNGHCF
 61  AIIEEDDQGE TTLASGCMKY EGSDFQCKDS PKAQLRRTIE CCRTNLCNQY LQPTLPPVVI
121  GPFFDGSIR  ( 配列番号     23)
```

【０３７２】

ヒトＡＬＫ３前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号２４）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００４３２９．２のヌクレオチド５４９～２１４４に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【化６７】

```
    1 ATGCCTCAGC TATACATTTA CATCAGATTA TTGGGAGCCT ATTTGTTCAT
CATTTCTCGT
   61 GTTCAAGGAC AGAATCTGGA TAGTATGCTT CATGGCACTG GGATGAAATC
AGACTCCGAC
  121 CAGAAAAAGT CAGAAAATGG AGTAACCTTA GCACCAGAGG ATACCTTGCC
TTTTTTAAAG
  181 TGCTATTGCT CAGGGCACTG TCCAGATGAT GCTATTAATA ACACATGCAT
AACTAATGGA
  241 CATTGCTTTG CCATCATAGA AGAAGATGAC CAGGGAGAAA CCACATTAGC
TTCAGGGTGT
  301 ATGAAATATG AAGGATCTGA TTTTCAGTGC AAAGATTCTC CAAAAGCCCA
GCTACGCCGG
```

【化６８】

361 ACAATAGAAT GTTGTCGGAC CAATTTATGT AACCAGTATT TGCAACCCAC ACTGCCCCCT

421 GTTGTCATAG GTCCGTTTTT TGATGGCAGC ATTCGATGGC TGGTTTTGCT CATTTCTATG

481 GCTGTCTGCA TAATTGCTAT GATCATCTTC TCCAGCTGCT TTTGTTACAA ACATTATTGC

541 AAGAGCATCT CAAGCAGACG TCGTTACAAT CGTGATTTGG AACAGGATGA AGCATTTATT

601 CCAGTTGGAG AATCACTAAA AGACCTTATT GACCAGTCAC AAAGTTCTGG TAGTGGGTCT

661 GGACTACCTT TATTGGTTCA GCGAACTATT GCCAAACAGA TTCAGATGGT CCGGCAAGTT

721 GGTAAAGGCC GATATGGAGA AGTATGGATG GGCAAATGGC GTGGCGAAAA AGTGGCGGTG

781 AAAGTATTCT TTACCACTGA AGAAGCCAGC TGGTTTCGAG AAACAGAAAT CTACCAAACT

841 GTGCTAATGC GCCATGAAAA CATACTTGGT TTCATAGCGG CAGACATTAA AGGTACAGGT

901 TCCTGGACTC AGCTCTATTT GATTACTGAT TACCATGAAA ATGGATCTCT CTATGACTTC

961 CTGAAATGTG CTACACTGGA CACCAGAGCC CTGCTTAAAT TGGCTTATTC AGCTGCCTGT

1021 GGTCTGTGCC ACCTGCACAC AGAAATTTAT GGCACCCAAG GAAAGCCCGC AATTGCTCAT

1081 CGAGACCTAA AGAGCAAAAA CATCCTCATC AAGAAAAATG GGAGTTGCTG CATTGCTGAC

1141 CTGGGCCTTG CTGTTAAATT CAACAGTGAC ACAAATGAAG TTGATGTGCC CTTGAATACC

1201 AGGGTGGGCA CCAAACGCTA CATGGCTCCC GAAGTGCTGG ACGAAAGCCT GAACAAAAAC

1261 CACTTCCAGC CCTACATCAT GGCTGACATC TACAGCTTCG GCCTAATCAT TTGGGAGATG

1321 GCTCGTCGTT GTATCACAGG AGGGATCGTG GAAGAATACC AATTGCCATA TTACAACATG

1381 GTACCGAGTG ATCCGTCATA CGAAGATATG CGTGAGGTTG TGTGTGTCAA ACGTTTGCGG

【化６９】

1441 CCAATTGTGT CTAATCGGTG GAACAGTGAT GAATGTCTAC GAGCAGTTTT GAAGCTAATG

1501 TCAGAATGCT GGGCCCACAA TCCAGCCTCC AGACTCACAG CATTGAGAAT TAAGAAGACG

1561 CTTGCCAAGA TGGTTGAATC CCAAGATGTA AAAATC （配列番号 24）

細胞外ヒトＡＬＫ３ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【化７０】

```
  1  CAGAATCTGG ATAGTATGCT TCATGGCACT GGGATGAAAT CAGACTCCGA
CCAGAAAAAG
 61  TCAGAAAATG GAGTAACCTT AGCACCAGAG GATACCTTGC CTTTTTTAAA
GTGCTATTGC
121  TCAGGGCACT GTCCAGATGA TGCTATTAAT AACACATGCA TAACTAATGG
ACATTGCTTT
181  GCCATCATAG AAGAAGATGA CCAGGGAGAA ACCACATTAG CTTCAGGGTG
TATGAAATAT
241  GAAGGATCTG ATTTTCAGTG CAAAGATTCT CCAAAAGCCC AGCTACGCCG
GACAATAGAA
301  TGTTGTCGGA CCAATTTATG TAACCAGTAT TTGCAACCCA CACTGCCCCC
TGTTGTCATA
361  GGTCCGTTTT TTGATGGCAG CATTCGA  ( 配列番号      25)
```

【０３７３】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＡＬＫ３ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ３ポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ３の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＡＬＫ３ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２２または２３のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２２の２４～６１のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０または６１）から始まり、配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２２の２４～１３０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２２の２４～１５２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２２の６１～１３０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２２の６１～１５２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５

％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ３ポリペプチドを含む。

【０３７４】

ある特定の態様では、本開示は、ＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ４」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナーゼ－４タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡＬＫ４タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ４の参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ４ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０３７５】

用語「ＡＬＫ４ポリペプチド」は、ＡＬＫ４ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

【０３７６】

ヒトＡＬＫ４前駆体タンパク質アイソフォームＡ配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００４２９３）を次に示す：

【化７１】

1 MAESAGASSF FPLVVLLLAG SGG**SGPRGVQ ALLCACTSCL QANYTCETDG**
ACMVSIFNLD
61 **GMEHHVRTCI PKVELVPAGK PFYCLSSEDL RNTHCCYTDY CNRIDLRVPS**
GHLKEPEHPS

【化７２】

121 **MWGPVE**LVGI IAGPVFLLFL IIIIVFLVIN YHQRVYHNRQ RLDMEDPSCE
MCLSKDKTLQ
181 DLVYDLSTSG SGSGLPLFVQ RTVARTIVLQ EIIGKGRFGE VWRGRWRGGD
VAVKIFSSRE
241 ERSWFREAEI YQTVMLRHEN ILGFIAADNK DNGTWTQLWL VSDYHEHGSL
FDYLNRYTVT
301 IEGMIKLALS AASGLAHLHM EIVGTQGKPG IAHRDLKSKN ILVKKNGMCA
IADLGLAVRH
361 DAVTDTIDIA PNQRVGTKRY MAPEVLDETI NMKHFDSFKC ADIYALGLVY
WEIARRCNSG
421 GVHEEYQLPY YDLVPSDPSI EEMRKVVCDQ KLRPNIPNWW QSYEALRVMG
KMMRECWYAN
481 GAARLTALRI KKTLSQLSVQ EDVKI（配列番号　26）

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ヒトＡＬＫ４ポリペプチド配列を次に示す：

【化７３】

SGPRGVQALLCACTSCLQANYTCETDGACMVSIFNLDGMEHHVRTCIPKVELVPAGKPFYCL
SSEDLRNTHCCYTDYCNRIDLRVPSGHLKEPEHPSMWGPVE（配列番号　27）

【０３７７】

ＡＬＫ４前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号２８）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００４３０２．４のヌクレオチド７８～１５９２に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０３７８】

【化７４】

ATGGCGGAGTCGGCCGGAGCCTCCTCCTTCTTCCCCCTTGTTGTCCTCCTGCTCGCCGGCAG
CGGCGGG**TCCGGGCCCCGGGGGGGTCCAGGCTCTGCTGTGTGCGTGCACCAGCTGCCTCCAGG**
CCAACTACACGTGTGAGACAGATGGGGCCTGCATGGTTTCCATTTTCAATCTGGATGGGATG
GAGCACCATGTGCGCACCTGCATCCCCAAAGTGGAGCTGGTCCCTGCCGGGAAGCCCTTCTA
CTGCCTGAGCTCGGAGGACCTGCGCAACACCCACTGCTGCTACACTGACTACTGCAACAGGA
TCGACTTGAGGGTGCCCAGTGGTCACCTCAAGGAGCCTGAGCACCCGTCCATGTGGGGCCCG
GTGGAGCTGGTAGGCATCATCGCCGGCCCGGTGTTCCTCCTGTTCCTCATCATCATCATTGT
TTTCCTTGTCATTAACTATCATCAGCGTGTCTATCACAACCGCCAGAGACTGGACATGGAAG
ATCCCTCATGTGAGATGTGTCTCTCCAAAGACAAGACGCTCCAGGATCTTGTCTACGATCTC
TCCACCTCAGGGTCTGGCTCAGGGTTACCCCTCTTTGTCCAGCGCACAGTGGCCCGAACCAT
CGTTTTACAAGAGATTATTGGCAAGGGTCGGTTTGGGGAAGTATGGCGGGGCCGCTGGAGGG
GTGGTGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCTTCTCGTGAAGAACGGTCTTGGTTCAGGGAAGCA

【化７５】

GAGATATACCAGACGGTCATGCTGCGCCATGAAAACATCCTTGGATTTATTGCTGCTGACAA
TAAAGATAATGGCACCTGGACACAGCTGTGGCTTGTTTCTGACTATCATGAGCACGGGTCCC
TGTTTGATTATCTGAACCGGTACACAGTGACAATTGAGGGGATGATTAAGCTGGCCTTGTCT
GCTGCTAGTGGGCTGGCACACCTGCACATGGAGATCGTGGGCACCCAAGGGAAGCCTGGAAT
TGCTCATCGAGACTTAAAGTCAAAGAACATTCTGGTGAAGAAAAATGGCATGTGTGCCATAG
CAGACCTGGGCCTGGCTGTCCGTCATGATGCAGTCACTGACACCATTGACATTGCCCCGAAT
CAGAGGGTGGGGACCAAACGATACATGGCCCCTGAAGTACTTGATGAAACCATTAATATGAA
ACACTTTGACTCCTTTAAATGTGCTGATATTTATGCCCTCGGGCTTGTATATTGGGAGATTG
CTCGAAGATGCAATTCTGGAGGAGTCCATGAAGAATATCAGCTGCCATATTACGACTTAGTG
CCCTCTGACCCTTCCATTGAGGAAATGCGAAAGGTTGTATGTGATCAGAAGCTGCGTCCCAA
CATCCCCAACTGGTGGCAGAGTTATGAGGCACTGCGGGTGATGGGGAAGATGATGCGAGAGT
GTTGGTATGCCAACGGCGCAGCCCGCCTGACGGCCCTGCGCATCAAGAAGACCCTCTCCCAG
CTCAGCGTGCAGGAAGACGTGAAGATC （配列番号　　28）

細胞外ＡＬＫ４ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【０３７９】

【化７６】

TCCGGGCCCCGGGGGGTCCAGGCTCTGCTGTGTGCGTGCACCAGCTGCCTCCAGGCCAACTA
CACGTGTGAGACAGATGGGGCCTGCATGGTTTCCATTTTCAATCTGGATGGGATGGAGCACC
ATGTGCGCACCTGCATCCCCAAAGTGGAGCTGGTCCCTGCCGGGAAGCCCTTCTACTGCCTG
AGCTCGGAGGACCTGCGCAACACCCACTGCTGCTACACTGACTACTGCAACAGGATCGACTT
GAGGGTGCCCAGTGGTCACCTCAAGGAGCCTGAGCACCCGTCCATGTGGGGCCCGGTGGAG
（配列番号　　29）

ヒトＡＬＫ４前駆体タンパク質配列の選択的アイソフォームであるアイソフォームＣ（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿０６４７３３．３）を次に示す：

【化７７】

1 MAESAGASSF FPLVVLLLAG SGG**SGPRGVQ ALLCACTSCL QANYTCETDG**
ACMVSIFNLD
61 **GMEHHVRTCI PKVELVPAGK PFYCLSSEDL RNTHCCYTDY CNRIDLRVPS**
GHLKEPEHPS
121 **MWGPVE**LVGI IAGPVFLLFL IIIIVFLVIN YHQRVYHNRQ RLDMEDPSCE
MCLSKDKTLQ
181 DLVYDLSTSG SGSGLPLFVQ RTVARTIVLQ EIIGKGRFGE VWRGRWRGGD
VAVKIFSSRE
241 ERSWFREAEI YQTVMLRHEN ILGFIAADNK ADCSFLTLPW EVVMVSAAPK
LRSLRLQYKG
301 GRGRARFLFP LNNGTWTQLW LVSDYHEHGS LFDYLNRYTV TIEGMIKLAL
SAASGLAHLH

【化７８】

361 MEIVGTQGKP GIAHRDLKSK NILVKKNGMC AIADLGLAVR HDAVTDTIDI
APNQRVGTKR
421 YMAPEVLDET INMKHFDSFK CADIYALGLV YWEIARRCNS GGVHEEYQLP
YYDLVPSDPS
481 IEEMRKVVCD QKLRPNIPNW WQSYEALRVM GKMMRECWYA NGAARLTALR
IKKTLSQLSV
541 QEDVKI （配列番号 83）

【０３８０】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ４ポリペプチド配列（アイソフォームＣ）を次に示す：

【化７９】

SGPRGVQALLCACTSCLQANYTCETDGACMVSIFNLDGMEHHVRTCIPKVELVPAGKPFYCL
SSEDLRNTHCCYTDYCNRIDLRVPSGHLKEPEHPSMWGPVE （配列番号 84）

【０３８１】

ＡＬＫ４前駆体タンパク質（アイソフォームＣ）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号８５）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿０２０３２８．３のヌクレオチド７８～１７１５に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０３８２】

【化８０】

ATGGCGGAGTCGGCCGGAGCCTCCTCCTTCTTCCCCCTTGTTGTCCTCCTGCTCGCCGGCAG
CGGCGGG**TCCGGGCCCCGGGGGGGTCCAGGCTCTGCTGTGTGCGTGCACCAGCTGCCTCCAGG**
CCAACTACACGTGTGAGACAGATGGGGCCTGCATGGTTTCCATTTTCAATCTGGATGGGATG
GAGCACCATGTGCGCACCTGCATCCCCAAAGTGGAGCTGGTCCCTGCCGGGAAGCCCTTCTA
CTGCCTGAGCTCGGAGGACCTGCGCAACACCCACTGCTGCTACACTGACTACTGCAACAGGA
TCGACTTGAGGGTGCCCAGTGGTCACCTCAAGGAGCCTGAGCACCCGTCCATGTGGGGCCCG
GTGGAGCTGGTAGGCATCATCGCCGGCCCGGTGTTCCTCCTGTTCCTCATCATCATCATTGT
TTTCCTTGTCATTAACTATCATCAGCGTGTCTATCACAACCGCCAGAGACTGGACATGGAAG
ATCCCTCATGTGAGATGTGTCTCTCCAAAGACAAGACGCTCCAGGATCTTGTCTACGATCTC
TCCACCTCAGGGTCTGGCTCAGGGTTACCCCTCTTTGTCCAGCGCACAGTGGCCCGAACCAT
CGTTTTACAAGAGATTATTGGCAAGGGTCGGTTTGGGGAAGTATGGCGGGGCCGCTGGAGGG
GTGGTGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCTTCTCGTGAAGAACGGTCTTGGTTCAGGGAAGCA
GAGATATACCAGACGGTCATGCTGCGCCATGAAAACATCCTTGGATTTATTGCTGCTGACAA
TAAAGCAGACTGCTCATTCCTCACATTGCCATGGGAAGTTGTAATGGTCTCTGCTGCCCCCA
AGCTGAGGAGCCTTAGACTCCAATACAAGGGAGGAAGGGGAAGAGCAAGATTTTTATTCCCA
CTGAATAATGGCACCTGGACACAGCTGTGGCTTGTTTCTGACTATCATGAGCACGGGTCCCT
GTTTGATTATCTGAACCGGTACACAGTGACAATTGAGGGGATGATTAAGCTGGCCTTGTCTG

【化８１】

CTGCTAGTGGGCTGGCACACCTGCACATGGAGATCGTGGGCACCCAAGGGAAGCCTGGAATT
GCTCATCGAGACTTAAAGTCAAAGAACATTCTGGTGAAGAAAAATGGCATGTGTGCCATAGC
AGACCTGGGCCTGGCTGTCCGTCATGATGCAGTCACTGACACCATTGACATTGCCCCGAATC
AGAGGGTGGGGACCAAACGATACATGGCCCCTGAAGTACTTGATGAAACCATTAATATGAAA
CACTTTGACTCCTTTAAATGTGCTGATATTTATGCCCTCGGGCTTGTATATTGGGAGATTGC
TCGAAGATGCAATTCTGGAGGAGTCCATGAAGAATATCAGCTGCCATATTACGACTTAGTGC
CCTCTGACCCTTCCATTGAGGAAATGCGAAAGGTTGTATGTGATCAGAAGCTGCGTCCCAAC
ATCCCCAACTGGTGGCAGAGTTATGAGGCACTGCGGGTGATGGGGAAGATGATGCGAGAGTG
TTGGTATGCCAACGGCGCAGCCCGCCTGACGGCCCTGCGCATCAAGAAGACCCTCTCCCAGC
TCAGCGTGCAGGAAGACGTGAAGATC （配列番号　　85）

細胞外ＡＬＫ４ポリペプチド（アイソフォームＣ）をコードする核酸配列を次に示す：

【０３８３】

【化８２】

TCCGGGCCCCGGGGGGTCCAGGCTCTGCTGTGTGCGTGCACCAGCTGCCTCCAGGCCAACTA
CACGTGTGAGACAGATGGGGCCTGCATGGTTTCCATTTTCAATCTGGATGGGATGGAGCACC
ATGTGCGCACCTGCATCCCCAAAGTGGAGCTGGTCCCTGCCGGGAAGCCCTTCTACTGCCTG
AGCTCGGAGGACCTGCGCAACACCCACTGCTGCTACACTGACTACTGCAACAGGATCGACTT
GAGGGTGCCCAGTGGTCACCTCAAGGAGCCTGAGCACCCGTCCATGTGGGGCCCGGTGGAG
（配列番号　　86）

【０３８４】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましく

は、本開示に従った使用のためのＡＬＫ４ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ４ポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ４の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＡＬＫ４ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２６、２７、８３または８４のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％９７％、９８％、９９％、または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２６の２４～３４のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３または３４）から始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５または１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２６の２４～１０１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２６の２４～１２６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２６の３４～１０１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号２６の３４～１２６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号８３の２４～３４のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３または３４）から始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５または１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号８３の２４～１０１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号８３の２４～１２６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号８３の３４～１０１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、

本開示のヘテロ多量体は、配列番号８３の３４～１２６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ４ポリペプチドを含む。

【０３８５】

ある特定の態様では、本開示は、ＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ５」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナーゼ－５タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡＬＫ４タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ５の参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ５ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０３８６】

用語「ＡＬＫ５ポリペプチド」は、ＡＬＫ５ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＡＬＫ５前駆体タンパク質アイソフォーム１配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００４６０３．１）を次に示す：

【化８３】

1 MEAAVAAPRP RLLLLVLAAA AAAA**AALLPG ATALQCFCHL CTKDNFTCVT**
DGLCFVSVTE
61 **TTDKVIHNSM CIAEIDLIPR DRPFVCAPSS KTGSVTTTYC CNQDHCNKIE**
LPTTVKSSPG
121 **LGPVEL**AAVI AGPVCFVCIS LMLMVYICHN RTVIHHRVPN EEDPSLDRPF
ISEGTTLKDL
181 IYDMTTSGSG SGLPLLVQRT IARTIVLQES IGKGRFGEVW RGKWRGEEVA
VKIFSSREER
241 SWFREAEIYQ TVMLRHENIL GFIAADNKDN GTWTQLWLVS DYHEHGSLFD
YLNRYTVTVE
301 GMIKLALSTA SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDLKSKNIL VKKNGTCCIA
DLGLAVRHDS
361 ATDTIDIAPN HRVGTKRYMA PEVLDDSINM KHFESFKRAD IYAMGLVFWE
IARRCSIGGI
421 HEDYQLPYYD LVPSDPSVEE MRKVVCEQKL RPNIPNRWQS CEALRVMAKI
MRECWYANGA
481 ARLTALRIKK TLSQLSQQEG IKM（配列番号　30）

【０３８７】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ５ポリペプチド配列を次に示す：

【化８４】

AALLPGATALQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPRDRPFVC
APSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTTVKSSPGLGPVEL（配列番号　31）

【０３８８】

ＡＬＫ５前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号３２）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００４６１２．２のヌクレオチド７７～１５８５に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０３８９】

【化８５】

ATGGAGGCGGCGGTCGCTGCTCCGCGTCCCCGGCTGCTCCTCCTCGTGCTGGCGGCGGCGGC
GGCGGCGGCG**GCGGCGCTGCTCCCGGGGGCGACGGCGTTACAGTGTTTCTGCCACCTCTGTA**
CAAAAGACAATTTTACTTGTGTGACAGATGGGCTCTGCTTTGTCTCTGTCACAGAGACCACA
GACAAAGTTATACACAACAGCATGTGTATAGCTGAAATTGACTTAATTCCTCGAGATAGGCC
GTTTGTATGTGCACCCTCTTCAAAAACTGGGTCTGTGACTACAACATATTGCTGCAATCAGG
ACCATTGCAATAAAATAGAACTTCCAACTACTGTAAAGTCATCACCTGGCCTTGGTCCTGTG
GAACTGGCAGCTGTCATTGCTGGACCAGTGTGCTTCGTCTGCATCTCACTCATGTTGATGGT
CTATATCTGCCACAACCGCACTGTCATTCACCATCGAGTGCCAAATGAAGAGGACCCTTCAT
TAGATCGCCCTTTTATTTCAGAGGGTACTACGTTGAAAGACTTAATTTATGATATGACAACG
TCAGGTTCTGGCTCAGGTTTACCATTGCTTGTTCAGAGAACAATTGCGAGAACTATTGTGTT
ACAAGAAAGCATTGGCAAAGGTCGATTTGGAGAAGTTTGGAGAGGAAAGTGGCGGGGAGAAG
AAGTTGCTGTTAAGATATTCTCCTCTAGAGAAGAACGTTCGTGGTTCCGTGAGGCAGAGATT
TATCAAACTGTAATGTTACGTCATGAAAACATCCTGGGATTTATAGCAGCAGACAATAAAGA
CAATGGTACTTGGACTCAGCTCTGGTTGGTGTCAGATTATCATGAGCATGGATCCCTTTTTG
ATTACTTAAACAGATACACAGTTACTGTGGAAGGAATGATAAAACTTGCTCTGTCCACGGCG
AGCGGTCTTGCCCATCTTCACATGGAGATTGTTGGTACCCAAGGAAAGCCAGCCATTGCTCA
TAGAGATTTGAAATCAAAGAATATCTTGGTAAAGAAGAATGGAACTTGCTGTATTGCAGACT
TAGGACTGGCAGTAAGACATGATTCAGCCACAGATACCATTGATATTGCTCCAAACCACAGA
GTGGGAACAAAAAGGTACATGGCCCCTGAAGTTCTCGATGATTCCATAAATATGAAACATTT
TGAATCCTTCAAACGTGCTGACATCTATGCAATGGGCTTAGTATTCTGGGAAATTGCTCGAC
GATGTTCCATTGGTGGAATTCATGAAGATTACCAACTGCCTTATTATGATCTTGTACCTTCT
GACCCATCAGTTGAAGAAATGAGAAAAGTTGTTTGTGAACAGAAGTTAAGGCCAAATATCCC
AAACAGATGGCAGAGCTGTGAAGCCTTGAGAGTAATGGCTAAAATTATGAGAGAATGTTGGT
ATGCCAATGGAGCAGCTAGGCTTACAGCATTGCGGATTAAGAAAACATTATCGCAACTCAGT
CAACAGGAAGGCATCAAAATG （配列番号　　32）

細胞外ヒトＡＬＫ５ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【０３９０】

【化８６】

GCGGCGCTGCTCCCGGGGGCGACGGCGTTACAGTGTTTCTGCCACCTCTGTACAAAAGACAA
TTTTACTTGTGTGACAGATGGGCTCTGCTTTGTCTCTGTCACAGAGACCACAGACAAAGTTA

【化８７】

TACACAACAGCATGTGTATAGCTGAAATTGACTTAATTCCTCGAGATAGGCCGTTTGTATGT
GCACCCTCTTCAAAAACTGGGTCTGTGACTACAACATATTGCTGCAATCAGGACCATTGCAA
TAAAATAGAACTTCCAACTACTGTAAAGTCATCACCTGGCCTTGGTCCTGTGGAACTG
（配列番号　　33）

ヒトＡＬＫ５前駆体タンパク質配列の選択的アイソフォームであるアイソフォーム２（

ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＸＰ＿００５２５２２０７．１）を次に示す：

【化８８】

1 MEAAVAAPRP RLLLLVLAAA AAAA**AALLPG ATALQCFCHL CTKDNFTCVT**
DGLCFVSVTE
61 **TTDKVIHNSM CIAEIDLIPR DRPFVCAPSS KTGSVTTTYC CNQDHCNKIE**
LPTTGPFSVK
121 **SSPGLGPVEL** AAVIAGPVCF VCISLMLMVY ICHNRTVIHH RVPNEEDPSL
DRPFISEGTT
181 LKDLIYDMTT SGSGSGLPLL VQRTIARTIV LQESIGKGRF GEVWRGKWRG
EEVAVKIFSS
241 REERSWFREA EIYQTVMLRH ENILGFIAAD NKDNGTWTQL WLVSDYHEHG
SLFDYLNRYT
301 VTVEGMIKLA LSTASGLAHL HMEIVGTQGK PAIAHRDLKS KNILVKKNGT
CCIADLGLAV
361 RHDSATDTID IAPNHRVGTK RYMAPEVLDD SINMKHFESF KRADIYAMGL
VFWEIARRCS
421 IGGIHEDYQL PYYDLVPSDP SVEEMRKVVC EQKLRPNIPN RWQSCEALRV
MAKIMRECWY
481 ANGAARLTAL RIKKTLSQLS QQEGIKM （配列番号　87）

【０３９１】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ５ポリペプチド配列（アイソフォーム２）を次に示す：

【化８９】

AALLPGATALQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPRDRPFVC
APSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTTGPFSVKSSPGLGPVEL （配列番号　88）

【０３９２】

ヒトＡＬＫ５前駆体タンパク質（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号８９）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＸＭ＿００５２５２１５０．１のヌクレオチド７７～１５９７に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０３９３】

【化９０】

ATGGAGGCGGCGGTCGCTGCTCCGCGTCCCCGGCTGCTCCTCCTCGTGCTGGCGGCGGCGGC
GGCGGCGGCG**GCGGCGCTGCTCCCGGGGGCGACGGCGTTACAGTGTTTCTGCCACCTCTGTA**
CAAAAGACAATTTTACTTGTGTGACAGATGGGCTCTGCTTTGTCTCTGTCACAGAGACCACA
GACAAAGTTATACACAACAGCATGTGTATAGCTGAAATTGACTTAATTCCTCGAGATAGGCC
GTTTGTATGTGCACCCTCTTCAAAAACTGGGTCTGTGACTACAACATATTGCTGCAATCAGG
ACCATTGCAATAAAATAGAACTTCCAACTACTGGCCCTTTTTCAGTAAAGTCATCACCTGGC
CTTGGTCCTGTGGAACTGGCAGCTGTCATTGCTGGACCAGTGTGCTTCGTCTGCATCTCACT
CATGTTGATGGTCTATATCTGCCACAACCGCACTGTCATTCACCATCGAGTGCCAAATGAAG
AGGACCCTTCATTAGATCGCCCTTTTATTTCAGAGGGTACTACGTTGAAAGACTTAATTTAT
GATATGACAACGTCAGGTTCTGGCTCAGGTTTACCATTGCTTGTTCAGAGAACAATTGCGAG
AACTATTGTGTTACAAGAAAGCATTGGCAAAGGTCGATTTGGAGAAGTTTGGAGAGGAAAGT
GGCGGGGAGAAGAAGTTGCTGTTAAGATATTCTCCTCTAGAGAAGAACGTTCGTGGTTCCGT
GAGGCAGAGATTTATCAAACTGTAATGTTACGTCATGAAAACATCCTGGGATTTATAGCAGC
AGACAATAAAGACAATGGTACTTGGACTCAGCTCTGGTTGGTGTCAGATTATCATGAGCATG
GATCCCTTTTTGATTACTTAAACAGATACACAGTTACTGTGGAAGGAATGATAAAACTTGCT
CTGTCCACGGCGAGCGGTCTTGCCCATCTTCACATGGAGATTGTTGGTACCCAAGGAAAGCC
AGCCATTGCTCATAGAGATTTGAAATCAAAGAATATCTTGGTAAAGAAGAATGGAACTTGCT
GTATTGCAGACTTAGGACTGGCAGTAAGACATGATTCAGCCACAGATACCATTGATATTGCT
CCAAACCACAGAGTGGGAACAAAAAGGTACATGGCCCCTGAAGTTCTCGATGATTCCATAAA
TATGAAACATTTTGAATCCTTCAAACGTGCTGACATCTATGCAATGGGCTTAGTATTCTGGG
AAATTGCTCGACGATGTTCCATTGGTGGAATTCATGAAGATTACCAACTGCCTTATTATGAT
CTTGTACCTTCTGACCCATCAGTTGAAGAAATGAGAAAAGTTGTTTGTGAACAGAAGTTAAG
GCCAAATATCCCAAACAGATGGCAGAGCTGTGAAGCCTTGAGAGTAATGGCTAAAATTATGA
GAGAATGTTGGTATGCCAATGGAGCAGCTAGGCTTACAGCATTGCGGATTAAGAAAACATTA
TCGCAACTCAGTCAACAGGAAGGCATCAAAATG (配列番号 89)

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ５ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【０３９４】

【化９１】

GCGGCGCTGCTCCCGGGGGCGACGGCGTTACAGTGTTTCTGCCACCTCTGTACAAAAGACAA
TTTTACTTGTGTGACAGATGGGCTCTGCTTTGTCTCTGTCACAGAGACCACAGACAAAGTTA
TACACAACAGCATGTGTATAGCTGAAATTGACTTAATTCCTCGAGATAGGCCGTTTGTATGT
GCACCCTCTTCAAAAACTGGGTCTGTGACTACAACATATTGCTGCAATCAGGACCATTGCAA
TAAAATAGAACTTCCAACTACTGGCCCTTTTTCAGTAAAGTCATCACCTGGCCTTGGTCCTG
TGGAACTG (配列番号 90)

【０３９５】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＡＬＫ５ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ５ポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ５の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＡＬＫ５ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態で

は、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号３０、３１、８７または８８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０の２５～３６のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５または３６）から始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５または１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０の２５～１０１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０の２５～１２６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０の３６～１０１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０の３６～１２６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号８７の２５～３６のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５または３６）から始まり、配列番号８７のアミノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９または１３０）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号８７の２５～１０１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号８７の２５～１３０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号８７の３６～１０１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号８７の３６～１３０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ５ポリペプチドを含む。

【０３９６】

ある特定の態様では、本開示は、ＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ６」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナーゼ－６タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡＬＫ６タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ６の参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ６ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０３９７】

用語「ＡＬＫ６ポリペプチド」は、ＡＬＫ６ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＡＬＫ６前駆体タンパク質アイソフォーム１配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１１９４．１）を次に示す：

【化９２】

1 MLLRSAGKLN VGI**KKEDGES TAPTPRPKVL RCKCHHHCPE DSVNNICSTD**
GYCFTMIEED
61 **DSGLPVVTSG CLGLEGSDFQ CRDTPIPHQR RSIECCTERN ECNKDLHPTL**
PPLKNRDFVD
121 **GPIHHR**ALLI SVTVCSLLLV LIILFCYFRY KRQETRPRYS IGLEQDETYI
PPGESLRDLI
181 EQSQSSGSGS GLPLLVQRTI AKQIQMVKQI GKGRYGEVWM GKWRGEKVAV
KVFFTTEEAS

【化９３】

241 WFRETEIYQT VLMRHENILG FIAADIKGTG SWTQLYLITD YHENGSLYDY
LKSTTLDAKS
301 MLKLAYSSVS GLCHLHTEIF STQGKPAIAH RDLKSKNILV KKNGTCCIAD
LGLAVKFISD
361 TNEVDIPPNT RVGTKRYMPP EVLDESLNRN HFQSYIMADM YSFGLILWEV
ARRCVSGGIV
421 EEYQLPYHDL VPSDPSYEDM REIVCIKKLR PSFPNRWSSD ECLRQMGKLM
TECWAHNPAS
481 RLTALRVKKT LAKMSESQDI KL（配列番号　34）

【０３９８】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ６ポリペプチド配列を次に示す：

【化９４】

KKEDGESTAPTPRPKVLRCKCHHHCPEDSVNNICSTDGYCFTMIEEDDSGLPVVTSGCLGLE
GSDFQCRDTPIPHQRRSIECCTERNECNKDLHPTLPPLKNRDFVDGPIHHR（配列番号
35）

【０３９９】

ＡＬＫ６前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号３６）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１２０３．２のヌクレオチド２７５～１７８０に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０４００】
【化９５】

ATGCTTTTGCGAAGTGCAGGAAAATTAAATGTGGGCACC**AAGAAAGAGGATGGTGAGAGTAC**
AGCCCCCACCCCCCGTCCAAAGGTCTTGCGTTGTAAATGCCACCACCATTGTCCAGAAGACT
CAGTCAACAATATTTGCAGCACAGACGGATATTGTTTCACGATGATAGAAGAGGATGACTCT
GGGTTGCCTGTGGTCACTTCTGGTTGCCTAGGACTAGAAGGCTCAGATTTTCAGTGTCGGGA
CACTCCCATTCCTCATCAAAGAAGATCAATTGAATGCTGCACAGAAAGGAACGAATGTAATA
AAGACCTACACCCTACACTGCCTCCATTGAAAAACAGAGATTTTGTTGATGGACCTATACAC
CACAGGGCTTTACTTATATCTGTGACTGTCTGTAGTTTGCTCTTGGTCCTTATCATATTATT
TTGTTACTTCCGGTATAAAAGACAAGAAACCAGACCTCGATACAGCATTGGGTTAGAACAGG
ATGAAACTTACATTCCTCCTGGAGAATCCCTGAGAGACTTAATTGAGCAGTCTCAGAGCTCA
GGAAGTGGATCAGGCCTCCCTCTGCTGGTCCAAAGGACTATAGCTAAGCAGATTCAGATGGT
GAAACAGATTGGAAAAGGTCGCTATGGGGAAGTTTGGATGGGAAAGTGGCGTGGCGAAAAGG
TAGCTGTGAAAGTGTTCTTCACCACAGAGGAAGCCAGCTGGTTCAGAGAGACAGAAATATAT
CAGACAGTGTTGATGAGGCATGAAAACATTTTGGGTTTCATTGCTGCAGATATCAAAGGGAC
AGGGTCCTGGACCCAGTTGTACCTAATCACAGACTATCATGAAAATGGTTCCCTTTATGATT

【化９６】

ATCTGAAGTCCACCACCCTAGACGCTAAATCAATGCTGAAGTTAGCCTACTCTTCTGTCAGT
GGCTTATGTCATTTACACACAGAAATCTTTAGTACTCAAGGCAAACCAGCAATTGCCCATCG
AGATCTGAAAAGTAAAAACATTCTGGTGAAGAAAAATGGAACTTGCTGTATTGCTGACCTGG
GCCTGGCTGTTAAATTTATTAGTGATACAAATGAAGTTGACATACCACCTAACACTCGAGTT
GGCACCAAACGCTATATGCCTCCAGAAGTGTTGGACGAGAGCTTGAACAGAAATCACTTCCA
GTCTTACATCATGGCTGACATGTATAGTTTTGGCCTCATCCTTTGGGAGGTTGCTAGGAGAT
GTGTATCAGGAGGTATAGTGGAAGAATACCAGCTTCCTTATCATGACCTAGTGCCCAGTGAC
CCCTCTTATGAGGACATGAGGGAGATTGTGTGCATCAAGAAGTTACGCCCCTCATTCCCAAA
CCGGTGGAGCAGTGATGAGTGTCTAAGGCAGATGGGAAAACTCATGACAGAATGCTGGGCTC
ACAATCCTGCATCAAGGCTGACAGCCCTGCGGGTTAAGAAAACACTTGCCAAAATGTCAGAG
TCCCAGGACATTAAACTC （配列番号　　36）

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ６ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：
【０４０１】
【化９７】

AAGAAAGAGGATGGTGAGAGTACAGCCCCCACCCCCCGTCCAAAGGTCTTGCGTTGTAAATG
CCACCACCATTGTCCAGAAGACTCAGTCAACAATATTTGCAGCACAGACGGATATTGTTTCA
CGATGATAGAAGAGGATGACTCTGGGTTGCCTGTGGTCACTTCTGGTTGCCTAGGACTAGAA
GGCTCAGATTTTCAGTGTCGGGACACTCCCATTCCTCATCAAAGAAGATCAATTGAATGCTG
CACAGAAAGGAACGAATGTAATAAAGACCTACACCCTACACTGCCTCCATTGAAAAACAGAG
ATTTTGTTGATGGACCTATACACCACAGG （配列番号　　37）

ヒトＡＬＫ６前駆体タンパク質配列の選択的アイソフォームであるアイソフォーム２（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１２４３７２２．１）を次に示す：

【化９８】

1 MGWLEELNWQ LHIFLLILLS MHTRA**NFLDN MLLRSAGKLN VGTKKEDGES**
TAPTPRPKVL
61 **RCKCHHHCPE DSVNNICSTD GYCFTMIEED DSGLPVVTSG CLGLEGSDFQ**
CRDTPIPHQR
121 **RSIECCTERN ECNKDLHPTL PPLKNRDFVD GPIHHR**ALLI SVTVCSLLLV
LIILFCYFRY
181 KRQETRPRYS IGLEQDETYI PPGESLRDLI EQSQSSGSGS GLPLLVQRTI
AKQIQMVKQI
241 GKGRYGEVWM GKWRGEKVAV KVFFTTEEAS WFRETEIYQT VLMRHENILG
FIAADIKGTG
301 SWTQLYLITD YHENGSLYDY LKSTTLDAKS MLKLAYSSVS GLCHLHTEIF
STQGKPAIAH

【化９９】

361 RDLKSKNILV KKNGTCCIAD LGLAVKFISD TNEVDIPPNT RVGTKRYMPP
EVLDESLNRN
421 HFQSYIMADM YSFGLILWEV ARRCVSGGIV EEYQLPYHDL VPSDPSYEDM
REIVCIKKLR
481 PSFPNRWSSD ECLRQMGKLM TECWAHNPAS RLTALRVKKT LAKMSESQDI KL（配列番号
91）

【０４０２】
シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。
プロセシングされた細胞外ＡＬＫ６ポリペプチド配列（アイソフォーム２）を次に示す：
【化１００】
NFLDNMLLRSAGKLNVGTKKEDGESTAPTPRPKVLRCKCHHHCPEDSVNNICSTDGYCFTMI
EEDDSGLPVVTSGCLGLEGSDFQCRDTPIPHQRRSIECCTERNECNKDLHPTLPPLKNRDFV
DGPIHHR（配列番号　92）

【０４０３】
ヒトＡＬＫ６前駆体タンパク質（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を下記に示し、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿００１２５６７９３．１のヌクレオチド２２～１６１７に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。
【０４０４】

【化１０１】

ATGGGTTGGCTGGAAGAACTAAACTGGCAGCTTCACATTTTCTTGCTCATTCTTCTCTCTAT
GCACACAAGGGCA**AACTTCCTTGATAACATGCTTTTGCGAAGTGCAGGAAAATTAAATGTGG**
GCACCAAGAAAGAGGATGGTGAGAGTACAGCCCCCACCCCCCGTCCAAAGGTCTTGCGTTGT
AAATGCCACCACCATTGTCCAGAAGACTCAGTCAACAATATTTGCAGCACAGACGGATATTG
TTTCACGATGATAGAAGAGGATGACTCTGGGTTGCCTGTGGTCACTTCTGGTTGCCTAGGAC
TAGAAGGCTCAGATTTTCAGTGTCGGGACACTCCCATTCCTCATCAAAGAAGATCAATTGAA
TGCTGCACAGAAAGGAACGAATGTAATAAAGACCTACACCCTACACTGCCTCCATTGAAAAA
CAGAGATTTTGTTGATGGACCTATACACCACAGGGCTTTACTTATATCTGTGACTGTCTGTA
GTTTGCTCTTGGTCCTTATCATATTATTTTGTTACTTCCGGTATAAAAGACAAGAAACCAGA
CCTCGATACAGCATTGGGTTAGAACAGGATGAAACTTACATTCCTCCTGGAGAATCCCTGAG
AGACTTAATTGAGCAGTCTCAGAGCTCAGGAAGTGGATCAGGCCTCCCTCTGCTGGTCCAAA
GGACTATAGCTAAGCAGATTCAGATGGTGAAACAGATTGGAAAAGGTCGCTATGGGGAAGTT
TGGATGGGAAAGTGGCGTGGCGAAAAGGTAGCTGTGAAAGTGTTCTTCACCACAGAGGAAGC
CAGCTGGTTCAGAGAGACAGAAATATATCAGACAGTGTTGATGAGGCATGAAAACATTTTGG
GTTTCATTGCTGCAGATATCAAAGGGACAGGGTCCTGGACCCAGTTGTACCTAATCACAGAC
TATCATGAAAATGGTTCCCTTTATGATTATCTGAAGTCCACCACCCTAGACGCTAAATCAAT
GCTGAAGTTAGCCTACTCTTCTGTCAGTGGCTTATGTCATTTACACACAGAAATCTTTAGTA

【化１０２】

CTCAAGGCAAACCAGCAATTGCCCATCGAGATCTGAAAAGTAAAAACATTCTGGTGAAGAAA
AATGGAACTTGCTGTATTGCTGACCTGGGCCTGGCTGTTAAATTTATTAGTGATACAAATGA
AGTTGACATACCACCTAACACTCGAGTTGGCACCAAACGCTATATGCCTCCAGAAGTGTTGG
ACGAGAGCTTGAACAGAAATCACTTCCAGTCTTACATCATGGCTGACATGTATAGTTTTGGC
CTCATCCTTTGGGAGGTTGCTAGGAGATGTGTATCAGGAGGTATAGTGGAAGAATACCAGCT
TCCTTATCATGACCTAGTGCCCAGTGACCCCTCTTATGAGGACATGAGGGAGATTGTGTGCA
TCAAGAAGTTACGCCCCTCATTCCCAAACCGGTGGAGCAGTGATGAGTGTCTAAGGCAGATG
GGAAAACTCATGACAGAATGCTGGGCTCACAATCCTGCATCAAGGCTGACAGCCCTGCGGGT
TAAGAAAACACTTGCCAAAATGTCAGAGTCCCAGGACATTAAACTC （配列番号　　93）

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ６ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す：

【０４０５】

【化１０３】

AACTTCCTTGATAACATGCTTTTGCGAAGTGCAGGAAAATTAAATGTGGGCACCAAGAAAGA
GGATGGTGAGAGTACAGCCCCCACCCCCCGTCCAAAGGTCTTGCGTTGTAAATGCCACCACC
ATTGTCCAGAAGACTCAGTCAACAATATTTGCAGCACAGACGGATATTGTTTCACGATGATA
GAAGAGGATGACTCTGGGTTGCCTGTGGTCACTTCTGGTTGCCTAGGACTAGAAGGCTCAGA
TTTTCAGTGTCGGGACACTCCCATTCCTCATCAAAGAAGATCAATTGAATGCTGCACAGAAA
GGAACGAATGTAATAAAGACCTACACCCTACACTGCCTCCATTGAAAAACAGAGATTTTGTT
GATGGACCTATACACCACAGG （配列番号　　94）

【０４０６】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＡＬＫ６ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ６ポリペプチド

を含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ６の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示の発明に従った使用のためのＡＬＫ６ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号３４、３５、９１または９２のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号３４、３５、９１または９２のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドからなるか、またはこれから本質的になる。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３４の１４～３２のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１または３２）から始まり、配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５または１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３４の１４～１０２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３４の１４～１２６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３４の３２～１０２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３４の３２～１２６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号９１の２６～６２のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１または６２）から始まり、配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５または１５６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号９１の２６～１３２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号９１の２６～１５６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９

５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号９１の６２～１３２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号９１の６２～１５６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ６ポリペプチドを含む。

【０４０７】

ある特定の態様では、本開示は、ＡＬＫ７ポリペプチドを含むタンパク質複合体に関する。本明細書で使用される用語「ＡＬＫ７」は、任意の種由来のアクチビン受容体様キナーゼ－７タンパク質、および変異誘発または他の修飾によるこのようなＡＬＫ７タンパク質に由来する改変体のファミリーを指す。本明細書におけるＡＬＫ７の参照は、現在同定された形態のうちのいずれか１つを参照するものと理解される。ＡＬＫ７ファミリーのメンバーは一般に、システインに富む領域を備えるリガンド結合性細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、および予測されるセリン／スレオニンキナーゼ活性を有する細胞質ドメインで構成された膜貫通タンパク質である。

【０４０８】

用語「ＡＬＫ７ポリペプチド」は、ＡＬＫ７ファミリーメンバーの任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＡＬＫ７の４種の天然に存在するアイソフォームについて記載されている。ヒトＡＬＫ７アイソフォーム１前駆体タンパク質の配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿６６０３０２．２）を次に示す：

【化１０４】

```
  1 MTRALCSALR QALLLLAAAA ELSPGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV
MLTNGKEQVI
 61 KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP TASPNAPKLG
PMELAIIITV
121 PVCLLSIAAM LTVWACQGRQ CSYRKKKRPN VEEPLSECNL VNAGKTLKDL
IYDVTASGSG
181 SGLPLLVQRT IARTIVLQEI VGKGRFGEVW HGRWCGEDVA VKIFSSRDER
SWFREAEIYQ
241 TVMLRHENIL GFIAADNKDN GTWTQLWLVS EYHEQGSLYD YLNRNIVTVA
GMIKLALSIA
301 SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDIKSKNIL VKKCETCAIA DLGLAVKHDS
ILNTIDIPQN
361 PKVGTKRYMA PEMLDDTMNV NIFESFKRAD IYSVGLVYWE IARRCSVGGI
VEEYQLPYYD
421 MVPSDPSIEE MRKVVCDQKF RPSIPNQWQS CEALRVMGRI MRECWYANGA
ARLTALRIKK
481 TISQLCVKED CKA (配列番号　　38)
```

【０４０９】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ７アイソフォーム１ポリペプチド配列を次に示す：

【化１０５】

ELSPGLKCVCLLCDSSNFTCQTEGACWASVMLTNGKEQVIKSCVSLPELNAQVFCHSSNNVT
KTECCFTDFCNNITLHLPTASPNAPKLGPME （配列番号　　39）

【０４１０】

ヒトＡＬＫ７アイソフォーム１前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号４０）、これは、Ｇｅｎｂａｎｋ参照配列ＮＭ＿１４５２５９．２のヌクレオチド２４４～１７２２に対応する。シグナル配列に下線を引き、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０４１１】

【化１０６】

ATGACCCGGGCGCTCTGCTCAGCGCTCCGCCAGGCTCTCCTGCTGCTCGCAGCGGCCGCC**GA**
GCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTTACCTGCCAAA
CAGAAGGAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCC
TGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAA
AACCGAATGCTGCTTCACAGATTTTTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGCATCAC
CAAATGCCCCAAAACTTGGACCCATGGAGCTGGCCATCATTATTACTGTGCCTGTTTGCCTC
CTGTCCATAGCTGCGATGCTGACAGTATGGGCATGCCAGGGTCGACAGTGCTCCTACAGGAA
GAAAAAGAGACCAAATGTGGAGGAACCACTCTCTGAGTGCAATCTGGTAAATGCTGGAAAAA
CTCTGAAAGATCTGATTTATGATGTGACCGCCTCTGGATCTGGCTCTGGTCTACCTCTGTTG
GTTCAAAGGACAATTGCAAGGACGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAAGGTAGATTTGG
TGAGGTGTGGCATGGAAGATGGTGTGGGGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGAG
ATGAAAGATCTTGGTTTCGTGAGGCAGAAATTTACCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAAC
ATCCTTGGTTTCATTGCTGCTGACAACAAAGATAATGGAACTTGGACTCAACTTTGGCTGGT
ATCTGAATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGG
CTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATT
GTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCTTAGT
GAAAAAGTGTGAAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATAC
TGAACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGCAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAA
ATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTC
TGTTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCAGTCGGAGGAATTGTTGAGGAGT
ACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTT
GTTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCG
AGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTGCTC

【化１０７】

TTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCC （配列番号
40）

プロセシングされた細胞外ＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム１）をコードする核酸配列を次に示す：

【０４１２】

【化１０８】

GAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTTACCTGCCA
AACAGAAGGAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAAT
CCTGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACC
AAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTTTTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGCATC
ACCAAATGCCCCAAAACTTGGACCCATGGAG（配列番号　41）

【０４１３】

ヒトＡＬＫ７、アイソフォーム２の選択的アイソフォームのアミノ酸配列（ＮＣＢＩ Ｒｅｆ Ｓｅｑ ＮＰ＿００１１０４５０１．１）は、次の通りそのプロセシングされた形態で示し（配列番号３０１）、配列中、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【化１０９】

1 **MLTNGKEQVI KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP**
TASPNAPKLG
61 **PME**LAIIITV PVCLLSIAAM LTVWACQGRQ CSYRKKKRPN VEEPLSECNL
VNAGKTLKDL
121 IYDVTASGSG SGLPLLVQRT IARTIVLQEI VGKGRFGEVW HGRWCGEDVA
VKIFSSRDER
181 SWFREAEIYQ TVMLRHENIL GFIAADNKDN GTWTQLWLVS EYHEQGSLYD
YLNRNIVTVA
241 GMIKLALSIA SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDIKSKNIL VKKCETCAIA
DLGLAVKHDS
301 ILNTIDIPQN PKVGTKRYMA PEMLDDTMNV NIFESFKRAD IYSVGLVYWE
IARRCSVGGI
361 VEEYQLPYYD MVPSDPSIEE MRKVVCDQKF RPSIPNQWQS CEALRVMGRI
MRECWYANGA
421 ARLTALRIKK TISQLCVKED CKA（配列番号　301）

細胞外ＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム２）のアミノ酸配列を次に示す：

【０４１４】

【化１１０】

MLTNGKEQVIKSCVSLPELNAQVFCHSSNNVTKTECCFTDFCNNITLHLPTASPNAPKLGPME
（配列番号　302）.

【０４１５】

プロセシングされたＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号３０３）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１１１０３１．１のヌクレオチド２７９～１６０７に対応する。細胞外ドメインは、太字フォントで指し示す。

【０４１６】

【化１１１】

ATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATGCTCAAGT
CTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTTTTGCAACAACATAA
CACTGCACCTTCCAACAGCATCACCAAATGCCCCAAAACTTGGACCCATGGAGCTGGCCATCATTATT
ACTGTGCCTGTTTGCCTCCTGTCCATAGCTGCGATGCTGACAGTATGGGCATGCCAGGGTCGACAGTG
CTCCTACAGGAAGAAAAAGAGACCAAATGTGGAGGAACCACTCTCTGAGTGCAATCTGGTAAATGCTG
GAAAAACTCTGAAAGATCTGATTTATGATGTGACCGCCTCTGGATCTGGCTCTGGTCTACCTCTGTTG
GTTCAAAGGACAATTGCAAGGACGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAAGGTAGATTTGGTGAGGT
GTGGCATGGAAGATGGTGTGGGGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGAGATGAAAGATCTT
GGTTTCGTGAGGCAGAAATTTACCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCTTGGTTTCATTGCT
GCTGACAACAAAGATAATGGAACTTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATGAACAGGGCTC
CTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTG
CTAGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGA
GACATAAAATCAAAGAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGC
TGTGAAGCATGATTCAATACTGAACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGT
ATATGGCTCCTGAAATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGAC
ATCTATTCTGTTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCAGTCGGAGGAATTGTTGAGGA
GTACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTT
GTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGG
AGAATAATGCGTGAGTGTTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGAC
TATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCC （配列番号　　303）

細胞外ＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム２）をコードする核酸配列を次に示す（配列番号３０４）：

【０４１７】

【化１１２】

ATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAACTGAATGCTCAAGT
CTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTTTTGCAACAACATAA
CACTGCACCTTCCAACAGCATCACCAAATGCCCCAAAACTTGGACCCATGGAG （配列番号
304）

【０４１８】

選択的ヒトＡＬＫ７前駆体タンパク質、アイソフォーム３のアミノ酸配列（ＮＣＢＩ Ｒｅｆ Ｓｅｑ ＮＰ＿００１１０４５０２．１）を次の通りに示し（配列番号３０５）、配列中、シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示す。

【化１１３】

1 MTRALCSALR QALLLLAAAA ELSPGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV
MLTNGKEQVI

【化１１４】

```
  61 KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP TGLPLLVQRT
IARTIVLQEI
 121 VGKGRFGEVW HGRWCGEDVA VKIFSSRDER SWFREAEIYQ TVMLRHENIL
GFIAADNKDN
 181 GTWTQLWLVS EYHEQGSLYD YLNRNIVTVA GMIKLALSIA SGLAHLHMEI
VGTQGKPAIA
 241 HRDIKSKNIL VKKCETCAIA DLGLAVKHDS ILNTIDIPQN PKVGTKRYMA
PEMLDDTMNV
 301 NIFESFKRAD IYSVGLVYWE IARRCSVGGI VEEYQLPYYD MVPSDPSIEE
MRKVVCDQKF
 361 RPSIPNQWQS CEALRVMGRI MRECWYANGA ARLTALRIKK TISQLCVKED CKA
      (配列番号      305)
```

【０４１９】

プロセシングされたＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム３）のアミノ酸配列を次に示す（配列番号３０６）。このアイソフォームは、膜貫通ドメインを欠き、したがって、その全体が可溶性であると提唱されている（Ｒｏｂｅｒｔｓら、２００３年、Ｂｉｏｌ Ｒｅｐｒｏｄ ６８巻：１７１９～１７２６頁）。後述する通り、配列番号３０６のＮ末端改変体が予測される。

【化１１５】

```
    1 ELSPGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV MLTNGKEQVI KSCVSLPELN
AQVFCHSSNN
  61 VTKTECCFTD FCNNITLHLP TGLPLLVQRT IARTIVLQEI VGKGRFGEVW
HGRWCGEDVA
 121 VKIFSSRDER SWFREAEIYQ TVMLRHENIL GFIAADNKDN GTWTQLWLVS
EYHEQGSLYD
 181 YLNRNIVTVA GMIKLALSIA SGLAHLHMEI VGTQGKPAIA HRDIKSKNIL
VKKCETCAIA
 241 DLGLAVKHDS ILNTIDIPQN PKVGTKRYMA PEMLDDTMNV NIFESFKRAD
IYSVGLVYWE
 301 IARRCSVGGI VEEYQLPYYD MVPSDPSIEE MRKVVCDQKF RPSIPNQWQS
CEALRVMGRI
 361 MRECWYANGA ARLTALRIKK TISQLCVKED CKA  (配列番号      306)
```

【０４２０】

プロセシングされていないＡＬＫ７ポリペプチド前駆体タンパク質（アイソフォーム３）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号３０７）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１１１０３２．１のヌクレオチド２４４～１４８２に対応する。シグナル配列は、実線の下線によって指し示す。

【０４２１】

【化１１６】

```
ATGACCCGGGCGCTCTGCTCAGCGCTCCGCCAGGCTCTCCTGCTGCTCGCAGCGGCCGCCGAGCTCTC
GCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTTACCTGCCAAACAGAAGGAGCAT
```

【化１１７】

GTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAA
CTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTT
TTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGGTCTACCTCTGTTGGTTCAAAGGACAATTGCAAGGA
CGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAAGGTAGATTTGGTGAGGTGTGGCATGGAAGATGGTGTGGG
GAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGAGATGAAAGATCTTGGTTTCGTGAGGCAGAAATTTA
CCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCTTGGTTTCATTGCTGCTGACAACAAAGATAATGGAA
CTTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGA
AATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTCA
TATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCT
TAGTGAAAAAGTGTGAAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATACTG
AACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCTTGA
TGATACAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTTGGTCTGGTTT
ACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCAGTCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGAC
ATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAG
TATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTTGGT
ATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAA
GAAGACTGCAAAGCC （配列番号 307）

プロセシングされたＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム３）をコードする核酸配列を次に示す（配列番号３０８）：

【０４２２】

【化１１８】

GAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTTACCTGCCAAACAGA
AGGAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCC
TTCCAGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTC
ACAGATTTTTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGGTCTACCTCTGTTGGTTCAAAGGACAAT
TGCAAGGACGATTGTGCTTCAGGAAATAGTAGGAAAAGGTAGATTTGGTGAGGTGTGGCATGGAAGAT
GGTGTGGGGAAGATGTGGCTGTGAAAATATTCTCCTCCAGAGATGAAAGATCTTGGTTTCGTGAGGCA
GAAATTTACCAGACGGTCATGCTGCGACATGAAAACATCCTTGGTTTCATTGCTGCTGACAACAAAGA
TAATGGAACTTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCTGAATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATT
TGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCA
CACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAA
GAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAACTTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATT
CAATACTGAACACTATCGACATACCTCAGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAA
ATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTTGG
TCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCAGTCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTT
ATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTTGTGACCAGAAGTTT
CGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGA

【化１１９】

GTGTTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTT
GTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCC （配列番号 308）

【０４２３】

選択的ヒトＡＬＫ７前駆体タンパク質、アイソフォーム４のアミノ酸配列（ＮＣＢＩ Ｒｅｆ Ｓｅｑ ＮＰ＿００１１０４５０３．１）を次の通りに示し（配列番号３０９）、

配列中、シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示す。

【化１２０】

```
    1 MTRALCSALR QALLLLAAAA ELSPGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV
MLTNGKEQVI
   61 KSCVSLPELN AQVFCHSSNN VTKTECCFTD FCNNITLHLP TDNGTWTQLW
LVSEYHEQGS
  121 LYDYLNRNIV TVAGMIKLAL SIASGLAHLH MEIVGTQGKP AIAHRDIKSK
NILVKKCETC
  181 AIADLGLAVK HDSILNTIDI PQNPKVGTKR YMAPEMLDDT MNVNIFESFK
RADIYSVGLV
  241 YWEIARRCSV GGIVEEYQLP YYDMVPSDPS IEEMRKVVCD QKFRPSIPNQ
WQSCEALRVM
  301 GRIMRECWYA NGAARLTALR IKKTISQLCV KEDCKA  (配列番号      309)
```

【０４２４】

プロセシングされたＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム４）のアミノ酸配列を次に示す（配列番号３１０）。ＡＬＫ７アイソフォーム３と同様に、アイソフォーム４は、膜貫通ドメインを欠き、したがって、その全体が可溶性であると提唱されている（Ｒｏｂｅｒｔｓら、２００３年、Ｂｉｏｌ　Ｒｅｐｒｏｄ　６８巻：１７１９～１７２６頁）。後述する通り、配列番号３１０のＮ末端改変体が予測される。

【化１２１】

```
    1 ELSPGLKCVC LLCDSSNFTC QTEGACWASV MLTNGKEQVI KSCVSLPELN
AQVFCHSSNN
   61 VTKTECCFTD FCNNITLHLP TDNGTWTQLW LVSEYHEQGS LYDYLNRNIV
TVAGMIKLAL
  121 SIASGLAHLH MEIVGTQGKP AIAHRDIKSK NILVKKCETC AIADLGLAVK
HDSILNTIDI
  181 PQNPKVGTKR YMAPEMLDDT MNVNIFESFK RADIYSVGLV YWEIARRCSV
GGIVEEYQLP
  240 YYDMVPSDPS IEEMRKVVCD QKFRPSIPNQ WQSCEALRVM GRIMRECWYA
NGAARLTALR
  301 IKKTISQLCV KEDCKA    (配列番号      310)
```

【０４２５】

プロセシングされていないＡＬＫ７ポリペプチド前駆体タンパク質（アイソフォーム４）をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号３１１）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１１１０３３．１のヌクレオチド２４４～１２４４に対応する。シグナル配列は、実線の下線によって指し示す。

【０４２６】

【化１２２】

ATGACCCGGGCGCTCTGCTCAGCGCTCCGCCAGGCTCTCCTGCTGCTCGCAGCGGCCGCCGAGCTCTC
GCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTTACCTGCCAAACAGAAGGAGCAT
GTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCCTTCCAGAA
CTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTCACAGATTT
TTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGATAATGGAACTTGGACTCAACTTTGGCTGGTATCTG
AATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTGGAATGATC
AAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACACAAGGTAA
ACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAACTTGTGCCA
TAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATACTGAACACTATCGACATACCTCAGAATCCT
AAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCTTGATGATACAATGAATGTGAATATCTTTGA
GTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAGGTGTTCAG
TCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCTCGATAGAG
GAAATGAGAAAGGTTGTTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAAAGTTGTGA
AGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCGCCTAACTG
CTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCCTAA （配列番号
311）

プロセシングされたＡＬＫ７ポリペプチド（アイソフォーム４）をコードする核酸配列を次に示す（配列番号３１２）：

【０４２７】

【化１２３】

GAGCTCTCGCCAGGACTGAAGTGTGTATGTCTTTTGTGTGATTCTTCAAACTTTACCTGCCAAACAGA
AGGAGCATGTTGGGCATCAGTCATGCTAACCAATGGAAAAGAGCAGGTGATCAAATCCTGTGTCTCCC
TTCCAGAACTGAATGCTCAAGTCTTCTGTCATAGTTCCAACAATGTTACCAAAACCGAATGCTGCTTC
ACAGATTTTTGCAACAACATAACACTGCACCTTCCAACAGATAATGGAACTTGGACTCAACTTTGGCT
GGTATCTGAATATCATGAACAGGGCTCCTTATATGACTATTTGAATAGAAATATAGTGACCGTGGCTG
GAATGATCAAGCTGGCGCTCTCAATTGCTAGTGGTCTGGCACACCTTCATATGGAGATTGTTGGTACA
CAAGGTAAACCTGCTATTGCTCATCGAGACATAAAATCAAAGAATATCTTAGTGAAAAAGTGTGAAAC
TTGTGCCATAGCGGACTTAGGGTTGGCTGTGAAGCATGATTCAATACTGAACACTATCGACATACCTC
AGAATCCTAAAGTGGGAACCAAGAGGTATATGGCTCCTGAAATGCTTGATGATACAATGAATGTGAAT
ATCTTTGAGTCCTTCAAACGAGCTGACATCTATTCTGTTGGTCTGGTTTACTGGGAAATAGCCCGGAG
GTGTTCAGTCGGAGGAATTGTTGAGGAGTACCAATTGCCTTATTATGACATGGTGCCTTCAGATCCCT
CGATAGAGGAAATGAGAAAGGTTGTTTGTGACCAGAAGTTTCGACCAAGTATCCCAAACCAGTGGCAA
AGTTGTGAAGCACTCCGAGTCATGGGGAGAATAATGCGTGAGTGTTGGTATGCCAACGGAGCGGCCCG
CCTAACTGCTCTTCGTATTAAGAAGACTATATCTCAACTTTGTGTCAAAGAAGACTGCAAAGCCTAA
（配列番号 312）

【０４２８】

ラットにおける全長ＡＬＫ７（アイソフォーム１）（ＮＣＢＩ参照配列ＮＰ＿６２０７９０．１を参照）のシグナル配列、ならびにヒトおよびラットＡＬＫ７の間の高度な配列同一性に基づき、ヒトＡＬＫ７アイソフォーム１のプロセシングされた形態は、次に示す通りのものであることが予測される（配列番号３１３）。

【化１２４】

1 LKCVCLLCDS SNFTCQTEGA CWASVMLTNG KEQVIKSCVS LPELNAQVFC
HSSNNVTKTE

61 CCFTDFCNNI TLHLPTASPN APKLGPME （配列番号 313）

【０４２９】
配列番号３９が、Ｎ末端において１、２、３、４、５、６または７アミノ酸だけ切断され、配列番号３１３が、Ｎ末端において１または２アミノ酸だけ切断された、プロセシングされたＡＬＫ７アイソフォーム１の活性改変体が予測される。配列番号３１３と一貫して、ヒトＡＬＫ７アイソフォーム３（配列番号３０６）およびヒトＡＬＫ７アイソフォーム４（配列番号３１０）のプロセシングされた形態において、ロイシンがＮ末端アミノ酸であることがさらに予想される。 ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体および修飾形態を含む、少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＡＬＫ７ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ７ポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＡＬＫ７の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＡＬＫ７ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９８％または９９％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３８の２１～２８のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２または１１３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３８の２１～９２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３８の２１～１１３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３８の２８～９２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３８の２８～１１３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０１の１～１３のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２または１３）から始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２または６３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０１の１～４２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番

号３０１の１～６３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０１の１３～４２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０１の１３～６３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０５の２１～２８のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４１１、４１２または４１３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０５の２１～４１１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０５の２１～４１３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０５の２８～４１１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０５の２８～４１３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０９の２１～２８のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３３４、３３５または３３６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０９の２１～３３４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０９の２１～３３６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０９の２８～３３４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号３０９の２８～３３６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＡＬＫ７ポリペプチドを含む。

【０４３０】

用語「エンドグリンポリペプチド」は、任意の天然に存在するエンドグリンタンパク質（ＥＮＧまたはその非ヒトオルソログの１つによってコードされる）を含むポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトエンドグリンアイソフォーム１前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１１０８２２５．１）を次に示す：

【化１２５】

```
  1 MDRGTLPLAV ALLLASCSLS PTSLAETVHC DLQPVGPERG EVTYTTSQVS KGCVAQAPNA
 61 ILEVHVLFLE FPTGPSQLEL TLQASKQNGT WPREVLLVLS VNSSVFLHLQ ALGIPLHLAY
121 NSSLVTFQEP PGVNTTELPS FPKTQILEWA AERGPITSAA ELNDPQSILL RLGQAQGSLS
```

【化１２６】

```
181 FCMLEASQDM GRTLEWRPRT PALVRGCHLE GVAGHKEAHI LRVLPGHSAG PRTVTVKVEL
241 SCAPGDLDAV LILQGPPYVS WLIDANHNMQ IWTTGEYSFK IFPEKNIRGF KLPDTPQGLL
301 GEARMLNASI VASFVELPLA SIVSLHASSC GGRLQTSPAP IQTTPPKDTC SPELLMSLIQ
361 TKCADDAMTL VLKKELVAHL KCTITGLTFW DPSCEAEDRG DKFVLRSAYS SCGMQVSASM
421 ISNEAVVNIL SSSSPQRKKV HCLNMDSLSF QLGLYLSPHF LQASNTIEPG QQSFVQVRVS
481 PSVSEFLLQL DSCHLDLGPE GGTVELIQGR AAKGNCVSLL SPSPEGDPRF SFLLHFYTVP
541 IPKTGTLSCT VALRPKTGSQ DQEVHRTVFM RLNIISPDLS GCTSKGLVLP AVLGITFGAF
601 LIGALLTAAL WYIYSHTRSP SKREPVVAVA APASSESSST NHSIGSTQST PCSTSSMA
（配列番号　501）
```

【０４３１】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示し、膜貫通ドメインは、点線の下線によって指し示す。

プロセシングされた細胞外エンドグリンポリペプチド配列（アイソフォーム１）を次に示す：

【０４３２】

【化１２７】

```
ETVHCDLQPVGPERGEVTYTTSQVSKGCVAQAPNAILEVHVLFLEFPTGPSQLELTLQASKQNGTWPREVLLVLS
VNSSVFLHLQALGIPLHLAYNSSLVTFQEPPGVNTTELPSFPKTQILEWAAERGPITSAAELNDPQSILLRLGQA
QGSLSFCMLEASQDMGRTLEWRPRTPALVRGCHLEGVAGHKEAHILRVLPGHSAGPRTVTVKVELSCAPGDLDAV
LILQGPPYVSWLIDANHNMQIWTTGEYSFKIFPEKNIRGFKLPDTPQGLLGEARMLNASIVASFVELPLASIVSL
HASSCGGRLQTSPAPIQTTPPKDTCSPELLMSLIQTKCADDAMTLVLKKELVAHLKCTITGLTFWDPSCEAEDRG
DKFVLRSAYSSCGMQVSASMISNEAVVNILSSSSPQRKKVHCLNMDSLSFQLGLYLSPHFLQASNTIEPGQQSFV
QVRVSPSVSEFLLQLDSCHLDLGPEGGTVELIQGRAAKGNCVSLLSPSPEGDPRFSFLLHFYTVPIPKTGTLSCT
VALRPKTGSQDQEVHRTVFMRLNIISPDLSGCTSKG（配列番号　502）
```

【０４３３】

プロセシングされていないヒトＥＮＧアイソフォーム１前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５０３）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１１４７５３．２のヌクレオチド４１９～２３９２に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【化１２８】

```
   1  ATGGACCGCG GCACGCTCCC TCTGGCTGTT GCCCTGCTGC TGGCCAGCTG
  51  CAGCCTCAGC CCCACAAGTC TTGCAGAAAC AGTCCATTGT GACCTTCAGC
 101  CTGTGGGCCC CGAGAGGGGC GAGGTGACAT ATACCACTAG CCAGGTCTCG
 151  AAGGGCTGCG TGGCTCAGGC CCCCAATGCC ATCCTTGAAG TCCATGTCCT
 201  CTTCCTGGAG TTCCCAACGG GCCCGTCACA GCTGGAGCTG ACTCTCCAGG
 251  CATCCAAGCA AAATGGCACC TGGCCCCGAG AGGTGCTTCT GGTCCTCAGT
 301  GTAAACAGCA GTGTCTTCCT GCATCTCCAG GCCCTGGGAA TCCCACTGCA
 351  CTTGGCCTAC AATTCCAGCC TGGTCACCTT CCAAGAGCCC CCGGGGGTCA
 401  ACACCACAGA GCTGCCATCC TTCCCCAAGA CCCAGATCCT TGAGTGGGCA
 451  GCTGAGAGGG GCCCCATCAC CTCTGCTGCT GAGCTGAATG ACCCCCAGAG
 501  CATCCTCCTC CGACTGGGCC AAGCCCAGGG GTCACTGTCC TTCTGCATGC
 551  TGGAAGCCAG CCAGGACATG GGCCGCACGC TCGAGTGGCG GCCGCGTACT
 601  CCAGCCTTGG TCCGGGGCTG CCACTTGGAA GGCGTGGCCG GCCACAAGGA
 651  GGCGCACATC CTGAGGGTCC TGCCGGGCCA CTCGGCCGGG CCCCGGACGG
 701  TGACGGTGAA GGTGGAACTG AGCTGCGCAC CCGGGGATCT CGATGCCGTC
```

【化１２９】

```
 751  CTCATCCTGC AGGGTCCCCC CTACGTGTCC TGGCTCATCG ACGCCAACCA
 801  CAACATGCAG ATCTGGACCA CTGGAGAATA CTCCTTCAAG ATCTTTCCAG
 851  AGAAAAACAT TCGTGGCTTC AAGCTCCCAG ACACACCTCA AGGCCTCCTG
 901  GGGGAGGCCC GGATGCTCAA TGCCAGCATT GTGGCATCCT TCGTGGAGCT
 951  ACCGCTGGCC AGCATTGTCT CACTTCATGC CTCCAGCTGC GGTGGTAGGC
1001  TGCAGACCTC ACCCGCACCG ATCCAGACCA CTCCTCCCAA GGACACTTGT
1051  AGCCCGGAGC TGCTCATGTC CTTGATCCAG ACAAAGTGTG CCGACGACGC
1101  CATGACCCTG GTACTAAAGA AAGAGCTTGT TGCGCATTTG AAGTGCACCA
1151  TCACGGGCCT GACCTTCTGG GACCCCAGCT GTGAGGCAGA GGACAGGGGT
1201  GACAAGTTTG TCTTGCGCAG TGCTTACTCC AGCTGTGGCA TGCAGGTGTC
1251  AGCAAGTATG ATCAGCAATG AGGCGGTGGT CAATATCCTG TCGAGCTCAT
1301  CACCACAGCG GAAAAAGGTG CACTGCCTCA ACATGGACAG CCTCTCTTTC
1351  CAGCTGGGCC TCTACCTCAG CCCACACTTC CTCCAGGCCT CCAACACCAT
1401  CGAGCCGGGG CAGCAGAGCT TTGTGCAGGT CAGAGTGTCC CCATCCGTCT
1451  CCGAGTTCCT GCTCCAGTTA GACAGCTGCC ACCTGGACTT GGGGCCTGAG
1501  GGAGGCACCG TGGAACTCAT CCAGGGCCGG GCGGCCAAGG GCAACTGTGT
1551  GAGCCTGCTG TCCCCAAGCC CCGAGGGTGA CCCGCGCTTC AGCTTCCTCC
1601  TCCACTTCTA CACAGTACCC ATACCCAAAA CCGGCACCCT CAGCTGCACG
1651  GTAGCCCTGC GTCCCAAGAC CGGGTCTCAA GACCAGGAAG TCCATAGGAC
1701  TGTCTTCATG CGCTTGAACA TCATCAGCCC TGACCTGTCT GGTTGCACAA
1751  GCAAAGGCCT CGTCCTGCCC GCCGTGCTGG GCATCACCTT TGGTGCCTTC
1801  CTCATCGGGG CCCTGCTCAC TGCTGCACTC TGGTACATCT ACTCGCACAC
1851  GCGTTCCCCC AGCAAGCGGG AGCCCGTGGT GGCGGTGGCT GCCCCGGCCT
1901  CCTCGGAGAG CAGCAGCACC AACCACAGCA TCGGGAGCAC CCAGAGCACC
1951  CCCTGCTCCA CCAGCAGCAT GGCA
```

（配列番号　503）

プロセシングされた細胞外ＥＮＧアイソフォーム１ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す（配列番号５０４）：

【０４３４】

【化１３０】

GAAACAGTCCATTGTGACCTTCAGCCTGTGGGCCCCGAGAGGGGCGAGGTGACATATACCACTAGCCAGGTCTCG
AAGGGCTGCGTGGCTCAGGCCCCCAATGCCATCCTTGAAGTCCATGTCCTCTTCCTGGAGTTCCCAACGGGCCCG
TCACAGCTGGAGCTGACTCTCCAGGCATCCAAGCAAAATGGCACCTGGCCCCGAGAGGTGCTTCTGGTCCTCAGT
GTAAACAGCAGTGTCTTCCTGCATCTCCAGGCCCTGGGAATCCCACTGCACTTGGCCTACAATTCCAGCCTGGTC
ACCTTCCAAGAGCCCCCGGGGGTCAACACCACAGAGCTGCCATCCTTCCCCAAGACCCAGATCCTTGAGTGGGCA
GCTGAGAGGGGCCCCATCACCTCTGCTGCTGAGCTGAATGACCCCCAGAGCATCCTCCTCCGACTGGGCCAAGCC
CAGGGGTCACTGTCCTTCTGCATGCTGGAAGCCAGCCAGGACATGGGCCGCACGCTCGAGTGGCGGCCGCGTACT
CCAGCCTTGGTCCGGGGCTGCCACTTGGAAGGCGTGGCCGGCCACAAGGAGGCGCACATCCTGAGGGTCCTGCCG
GGCCACTCGGCCGGGCCCCGGACGGTGACGGTGAAGGTGGAACTGAGCTGCGCACCCGGGGATCTCGATGCCGTC
CTCATCCTGCAGGGTCCCCCCTACGTGTCCTGGCTCATCGACGCCAACCACAACATGCAGATCTGGACCACTGGA
GAATACTCCTTCAAGATCTTTCCAGAGAAAAACATTCGTGGCTTCAAGCTCCCAGACACACCTCAAGGCCTCCTG
GGGGAGGCCCGGATGCTCAATGCCAGCATTGTGGCATCCTTCGTGGAGCTACCGCTGGCCAGCATTGTCTCACTT

【化１３１】

CATGCCTCCAGCTGCGGTGGTAGGCTGCAGACCTCACCCGCACCGATCCAGACCACTCCTCCCAAGGACACTTGT
AGCCCGGAGCTGCTCATGTCCTTGATCCAGACAAAGTGTGCCGACGACGCCATGACCCTGGTACTAAAGAAAGAG
CTTGTTGCGCATTTGAAGTGCACCATCACGGGCCTGACCTTCTGGGACCCCAGCTGTGAGGCAGAGGACAGGGGT
GACAAGTTTGTCTTGCGCAGTGCTTACTCCAGCTGTGGCATGCAGGTGTCAGCAAGTATGATCAGCAATGAGGCG
GTGGTCAATATCCTGTCGAGCTCATCACCACAGCGGAAAAAGGTGCACTGCCTCAACATGGACAGCCTCTCTTTC
CAGCTGGGCCTCTACCTCAGCCCACACTTCCTCCAGGCCTCCAACACCATCGAGCCGGGGCAGCAGAGCTTTGTG
CAGGTCAGAGTGTCCCCATCCGTCTCCGAGTTCCTGCTCCAGTTAGACAGCTGCCACCTGGACTTGGGGCCTGAG
GGAGGCACCGTGGAACTCATCCAGGGCCGGGCGGCCAAGGGCAACTGTGTGAGCCTGCTGTCCCCAAGCCCCGAG
GGTGACCCGCGCTTCAGCTTCCTCCTCCACTTCTACACAGTACCCATACCCAAAACCGGCACCCTCAGCTGCACG
GTAGCCCTGCGTCCCAAGACCGGGTCTCAAGACCAGGAAGTCCATAGGACTGTCTTCATGCGCTTGAACATCATC
AGCCCTGACCTGTCTGGTTGCACAAGCAAAGGC （配列番号　504）

ヒトエンドグリンアイソフォーム２前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿０００１０９．１）を次に示す：

【化１３２】

1 MDRGTLPLAV ALLLASCSLS PTSLAETVHC DLQPVGPERG EVTYTTSQVS KGCVAQAPNA
61 ILEVHVLFLE FPTGPSQLEL TLQASKQNGT WPREVLLVLS VNSSVFLHLQ ALGIPLHLAY
121 NSSLVTFQEP PGVNTTELPS FPKTQILEWA AERGPITSAA ELNDPQSILL RLGQAQGSLS
181 FCMLEASQDM GRTLEWRPRT PALVRGCHLE GVAGHKEAHI LRVLPGHSAG PRTVTVKVEL
241 SCAPGDLDAV LILQGPPYVS WLIDANHNMQ IWTTGEYSFK IFPEKNIRGF KLPDTPQGLL
301 GEARMLNASI VASFVELPLA SIVSLHASSC GGRLQTSPAP IQTTPPKDTC SPELLMSLIQ
361 TKCADDAMTL VLKKELVAHL KCTITGLTFW DPSCEAEDRG DKFVLRSAYS SCGMQVSASM
421 ISNEAVVNIL SSSSPQRKKV HCLNMDSLSF QLGLYLSPHF LQASNTIEPG QQSFVQVRVS
481 PSVSEFLLQL DSCHLDLGPE GGTVELIQGR AAKGNCVSLL SPSPEGDPRF SFLLHFYTVP
541 IPKTGTLSCT VALRPKTGSQ DQEVHRTVFM RLNIISPDLS GCTSKGLVLP AVLGITFGAF
601 LIGALLTAAL WYIYSHTREY PRPPQ （配列番号　505）

【０４３５】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示し、膜貫通ドメインは、点線の下線によって指し示す。エンドグリンアイソフォーム２は、エンドグリンアイソフォーム１と比較して短くなった別個の細胞内ドメインを有し、かつエンドグリンアイソフォーム１と比較して変化していない細胞外ドメインを有する。

プロセシングされた細胞外エンドグリンポリペプチド配列（アイソフォーム２）を次に示す：

【０４３６】
【化１３３】

ETVHCDLQPVGPERGEVTYTTSQVSKGCVAQAPNAILEVHVLFLEFPTGPSQLELTLQASKQNGTWPREVLLVLS
VNSSVFLHLQALGIPLHLAYNSSLVIFQEPPGVNTTELPSFPKTQILEWAAERGPITSAAELNDPQSILLRLGQA
QGSLSFCMLEASQDMGRTLEWRPRTPALVRGCHLEGVAGHKEAHILRVLPGHSAGPRTVTVKVELSCAPGDLDAV
LILQGPPYVSWLIDANHNMQIWTTGEYSFKIFPEKNIRGFKLPDTPQGLLGEARMLNASIVASFVELPLASIVSL
HASSCGGRLQTSPAPIQTTPPKDTCSPELLMSLIQTKCADDAMTLVLKKELVAHLKCTITGLTFWDPSCEAEDRG
DKFVLRSAYSSCGMQVSASMISNEAVVNILSSSSPQRKKVHCLNMDSLSFQLGLYLSPHFLQASNTIEPGQQSFV
QVRVSPSVSEFLLQLDSCHLDLGPEGGTVELIQGRAAKGNCVSLLSPSPEGDPRFSFLLHFYTVPIPKTGTLSCT
VALRPKTGSQDQEVHRTVFMRLNIISPDLSGCTSKG（配列番号　506）

【０４３７】
プロセシングされていないヒトＥＮＧアイソフォーム２前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５０７）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０００１１８．３のヌクレオチド４１９～２２９３に対応する。シグナル配列に下線を引く。
【０４３８】
【化１３４】

ATGGACCGCGGCACGCTCCCTCTGGCTGTTGCCCTGCTGCTGGCCAGCTGCAGCCTCAGCCCCACAAGICTTGCA
GAAACAGTCCATTGTGACCTTCAGCCTGTGGGCCCCGAGAGGGGCGAGGTGACATATACCACTAGCCAGGTCTCG
AAGGGCTGCGTGGCTCAGGCCCCCAATGCCATCCTTGAAGTCCATGTCCTCTTCCTGGAGTTCCCAACGGGCCCG
TCACAGCTGGAGCTGACTCTCCAGGCATCCAAGCAAAATGGCACCTGGCCCCGAGAGGTGCTTCTGGTCCTCAGT
GTAAACAGCAGTGTCTTCCTGCATCTCCAGGCCCTGGGAATCCCACTGCACTTGGCCTACAATTCCAGCCTGGTC
ACCTTCCAAGAGCCCCCGGGGGTCAACACCACAGAGCTGCCATCCTTCCCCAAGACCCAGATCCTTGAGTGGGCA
GCTGAGAGGGGCCCCATCACCTCTGCTGCTGAGCTGAATGACCCCCAGAGCATCCTCCTCCGACTGGGCCAAGCC
CAGGGGTCACTGTCCTTCTGCATGCTGGAAGCCAGCCAGGACATGGGCCGCACGCTCGAGTGGCGGCCGCGTACT
CCAGCCTTGGTCCGGGGCTGCCACTTGGAAGGCGTGGCCGGCCACAAGGAGGCGCACATCCTGAGGGTCCTGCCG
GGCCACTCGGCCGGGCCCCGGACGGTGACGGTGAAGGTGGAACTGAGCTGCGCACCCGGGGATCTCGATGCCGTC
CTCATCCTGCAGGGTCCCCCCTACGTGTCCTGGCTCATCGACGCCAACCACAACATGCAGATCTGGACCACTGGA
GAATACTCCTTCAAGATCTTTCCAGAGAAAAACATTCGTGGCTTCAAGCTCCCAGACACACCTCAAGGCCTCCTG
GGGGAGGCCCGGATGCTCAATGCCAGCATTGTGGCATCCTTCGTGGAGCTACCGCTGGCCAGCATTGTCTCACTT
CATGCCTCCAGCTGCGGTGGTAGGCTGCAGACCTCACCCGCACCGATCCAGACCACTCCTCCCAAGGACACTTGT
AGCCCGGAGCTGCTCATGTCCTTGATCCAGACAAAGTGTGCCGACGACGCCATGACCCTGGTACTAAAGAAAGAG
CTTGTTGCGCATTTGAAGTGCACCATCACGGGCCTGACCTTCTGGGACCCCAGCTGTGAGGCAGAGGACAGGGGT
GACAAGTTTGTCTTGCGCAGTGCTTACTCCAGCTGTGGCATGCAGGTGTCAGCAAGTATGATCAGCAATGAGGCG
GTGGTCAATATCCTGTCGAGCTCATCACCACAGCGGAAAAAGGTGCACTGCCTCAACATGGACAGCCTCTCTTTC
CAGCTGGGCCTCTACCTCAGCCCACACTTCCTCCAGGCCTCCAACACCATCGAGCCGGGGCAGCAGAGCTTTGTG
CAGGTCAGAGTGTCCCCATCCGTCTCCGAGTTCCTGCTCCAGTTAGACAGCTGCCACCTGGACTTGGGGCCTGAG
GGAGGCACCGTGGAACTCATCCAGGGCCGGGCGGCCAAGGGCAACTGTGTGAGCCTGCTGTCCCCAAGCCCCGAG
GGTGACCCGCGCTTCAGCTTCCTCCTCCACTTCTACACAGTACCCATACCCAAAACCGGCACCCTCAGCTGCACG
GTAGCCCTGCGTCCCAAGACCGGGTCTCAAGACCAGGAAGTCCATAGGACTGTCTTCATGCGCTTGAACATCATC
AGCCCTGACCTGTCTGGTTGCACAAGCAAAGGCCTCGTCCTGCCCGCCGTGCTGGGCATCACCTTTGGTGCCTTC
CTCATCGGGGCCCTGCTCACTGCTGCACTCTGGTACATCTACTCGCACACGCGTGAGTACCCCAGGCCCCCACAG
（配列番号　507）

プロセシングされた細胞外ＥＮＧアイソフォーム２ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す（配列番号５０８）：
【０４３９】

【化１３５】

GAAACAGTCCATTGTGACCTTCAGCCTGTGGGCCCCGAGAGGGGCGAGGTGACATATACCACTAGCCAGGTCTCG
AAGGGCTGCGTGGCTCAGGCCCCCAATGCCATCCTTGAAGTCCATGTCCTCTTCCTGGAGTTCCCAACGGGCCCG
TCACAGCTGGAGCTGACTCTCCAGGCATCCAAGCAAAATGGCACCTGGCCCCGAGAGGTGCTTCTGGTCCTCAGT
GTAAACAGCAGTGTCTTCCTGCATCTCCAGGCCCTGGGAATCCCACTGCACTTGGCCTACAATTCCAGCCTGGTC
ACCTTCCAAGAGCCCCCGGGGGTCAACACCACAGAGCTGCCATCCTTCCCCAAGACCCAGATCCTTGAGTGGGCA
GCTGAGAGGGGCCCCATCACCTCTGCTGCTGAGCTGAATGACCCCCAGAGCATCCTCCTCCGACTGGGCCAAGCC
CAGGGGTCACTGTCCTTCTGCATGCTGGAAGCCAGCCAGGACATGGGCCGCACGCTCGAGTGGCGGCCGCGTACT
CCAGCCTTGGTCCGGGGCTGCCACTTGGAAGGCGTGGCCGGCCACAAGGAGGCGCACATCCTGAGGGTCCTGCCG

【化１３６】

GGCCACTCGGCCGGGCCCCGGACGGTGACGGTGAAGGTGGAACTGAGCTGCGCACCCGGGGATCTCGATGCCGTC
CTCATCCTGCAGGGTCCCCCCTACGTGTCCTGGCTCATCGACGCCAACCACAACATGCAGATCTGGACCACTGGA
GAATACTCCTTCAAGATCTTTCCAGAGAAAAACATTCGTGGCTTCAAGCTCCCAGACACACCTCAAGGCCTCCTG
GGGGAGGCCCGGATGCTCAATGCCAGCATTGTGGCATCCTTCGTGGAGCTACCGCTGGCCAGCATTGTCTCACTT
CATGCCTCCAGCTGCGGTGGTAGGCTGCAGACCTCACCCGCACCGATCCAGACCACTCCTCCCAAGGACACTTGT
AGCCCGGAGCTGCTCATGTCCTTGATCCAGACAAAGTGTGCCGACGACGCCATGACCCTGGTACTAAAGAAAGAG
CTTGTTGCGCATTTGAAGTGCACCATCACGGGCCTGACCTTCTGGGACCCCAGCTGTGAGGCAGAGGACAGGGGT
GACAAGTTTGTCTTGCGCAGTGCTTACTCCAGCTGTGGCATGCAGGTGTCAGCAAGTATGATCAGCAATGAGGCG
GTGGTCAATATCCTGTCGAGCTCATCACCACAGCGGAAAAAGGTGCACTGCCTCAACATGGACAGCCTCTCTTTC
CAGCTGGGCCTCTACCTCAGCCCACACTTCCTCCAGGCCTCCAACACCATCGAGCCGGGGCAGCAGAGCTTTGTG
CAGGTCAGAGTGTCCCCATCCGTCTCCGAGTTCCTGCTCCAGTTAGACAGCTGCCACCTGGACTTGGGGCCTGAG
GGAGGCACCGTGGAACTCATCCAGGGCCGGGCGGCCAAGGGCAACTGTGTGAGCCTGCTGTCCCCAAGCCCCGAG
GGTGACCCGCGCTTCAGCTTCCTCCTCCACTTCTACACAGTACCCATACCCAAAACCGGCACCCTCAGCTGCACG
GTAGCCCTGCGTCCCAAGACCGGGTCTCAAGACCAGGAAGTCCATAGGACTGTCTTCATGCGCTTGAACATCATC
AGCCCTGACCTGTCTGGTTGCACAAGCAAAGGC （配列番号 508）

（アイソフォーム１またはアイソフォーム２のいずれか由来の）代替的なプロセシングされた細胞外エンドグリンポリペプチド配列を次に示す：

【０４４０】

【化１３７】

ETVHCDLQPVGPERGEVTYTTSQVSKGCVAQAPNAILEVHVLFLEFPTGPSQLELTLQASKQNGIWPREVLLVLS
VNSSVFLHLQALGIPLHLAYNSSLVTFQEPPGVNTTELPSFPKTQILEWAAERGPITSAAELNDPQSILLRLGQA
QGSLSFCMLEASQDMGRTLEWRPRTPALVRGCHLEGVAGHKEAHILRVLPGHSAGPRTVTVKVELSCAPGDLDAV
LILQGPPYVSWLIDANHNMQIWTTGEYSFKIFPEKNIRGFKLPDTPQGLLGEARMLNASIVASFVELPLASIVSL
HASSCGGRLQTSPAPIQTTPP （配列番号 593）

この代替的なプロセシングされた細胞外ＥＮＧポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す（配列番号５９４）：

【０４４１】

【化１３８】

GAAACAGTCCATTGTGACCTTCAGCCTGTGGGCCCCGAGAGGGGCGAGGTGACATATACCACTAGCCAGGTCTCG
AAGGGCTGCGTGGCTCAGGCCCCCAATGCCATCCTTGAAGTCCATGTCCTCTTCCTGGAGTTCCCAACGGGCCCG
TCACAGCTGGAGCTGACTCTCCAGGCATCCAAGCAAAATGGCACCTGGCCCCGAGAGGTGCTTCTGGTCCTCAGT
GTAAACAGCAGTGTCTTCCTGCATCTCCAGGCCCTGGGAATCCCACTGCACTTGGCCTACAATTCCAGCCTGGTC
ACCTTCCAAGAGCCCCCGGGGGTCAACACCACAGAGCTGCCATCCTTCCCCAAGACCCAGATCCTTGAGTGGGCA
GCTGAGAGGGGCCCCATCACCTCTGCTGCTGAGCTGAATGACCCCCAGAGCATCCTCCTCCGACTGGGCCAAGCC
CAGGGGTCACTGTCCTTCTGCATGCTGGAAGCCAGCCAGGACATGGGCCGCACGCTCGAGTGGCGGCCGCGTACT
CCAGCCTTGGTCCGGGGCTGCCACTTGGAAGGCGTGGCCGGCCACAAGGAGGCGCACATCCTGAGGGTCCTGCCG
GGCCACTCGGCCGGGCCCCGGACGGTGACGGTGAAGGTGGAACTGAGCTGCGCACCCGGGGATCTCGATGCCGTC
CTCATCCTGCAGGGTCCCCCCTACGTGTCCTGGCTCATCGACGCCAACCACAACATGCAGATCTGGACCACTGGA
GAATACTCCTTCAAGATCTTTCCAGAGAAAAACATTCGTGGCTTCAAGCTCCCAGACACACCTCAAGGCCTCCTG
GGGGAGGCCCGGATGCTCAATGCCAGCATTGTGGCATCCTTCGTGGAGCTACCGCTGGCCAGCATTGTCTCACTT
CATGCCTCCAGCTGCGGTGGTAGGCTGCAGACCTCACCCGCACCGATCCAGACCACTCCTCCC
（配列番号　594）

ヒトエンドグリンアイソフォーム３タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１２６５０６７．１）を次に示す：

【化１３９】

```
  1 MLEASQDMGR TLEWRPRTPA LVRGCHLEGV AGHKEAHILR VLPGHSAGPR TVTVKVELSC
 61 APGDLDAVLI LQGPPYVSWL IDANHNMQIW TTGEYSFKIF PEKNIRGFKL PDTPQGLLGE
121 ARMLNASIVA SFVELPLASI VSLHASSCGG RLQTSPAPIQ TTPPKDTCSP ELLMSLIQTK
181 CADDAMTLVL KKELVAHLKC TITGLTFWDP SCEAEDRGDK FVLRSAYSSC GMQVSASMIS
241 NEAVVNILSS SSPQRKKVHC LNMDSLSFQL GLYLSPHFLQ ASNTIEPGQQ SFVQVRVSPS
301 VSEFLLQLDS CHLDLGPEGG TVELIQGRAA KGNCVSLLSP SPEGDPRFSF LLHFYTVPIP
361 KTGTLSCTVA LRPKTGSQDQ EVHRTVFMRL NIISPDLSGC TSKGLVLPAV LGITFGAFLI
421 GALLTAALWY IYSHTRSPSK REPVVAVAAP ASSESSSTNH SIGSTQSTPC STSSMA
```

（配列番号　509）

【０４４２】

細胞外ドメインは、太字フォントで指し示し、膜貫通ドメインは、点線の下線によって指し示す。エンドグリンアイソフォーム３は、エンドグリンアイソフォーム１と比較して、別個の５’非翻訳領域を有し、５’コーディング領域の部分を欠いており、かつ下流の開始コドンを使用する。

プロセシングされた細胞外エンドグリンポリペプチド配列（アイソフォーム３）を次に示す：

【０４４３】

【化１４０】

```
MLEASQDMGRTLEWRPRTPALVRGCHLEGVAGHKEAHILRVLPGHSAGPRTVTVKVELSCAPGDLDAVLILQGPP
YVSWLIDANHNMQIWTTGEYSFKIFPEKNIRGFKLPDTPQGLLGEARMLNASIVASFVELPLASIVSLHASSCGG
RLQTSPAPIQTTPPKDTCSPELLMSLIQTKCADDAMTLVLKKELVAHLKCTITGLTFWDPSCEAEDRGDKFVLRS
AYSSCGMQVSASMISNEAVVNILSSSSPQRKKVHCLNMDSLSFQLGLYLSPHFLQASNTIEPGQQSFVQVRVSPS
VSEFLLQLDSCHLDLGPEGGTVELIQGRAAKGNCVSLLSPSPEGDPRFSFLLHFYTVPIPKTGTLSCTVALRPKT
GSQDQEVHRTVFMRLNIISPDLSGCTSKG （配列番号　510）
```

【０４４４】

ヒトＥＮＧアイソフォーム３タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５１１）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１２７８１３８．１のヌクレオチド７０５～２１３２に対応する。膜貫通領域は、点線の下線によって指し示す。

【０４４５】

【化１４１】

ATGCTGGAAGCCAGCCAGGACATGGGCCGCACGCTCGAGTGGCGGCCGCGTACTCCAGCCTTGGTCCGGGGCTGC
CACTTGGAAGGCGTGGCCGGCCACAAGGAGGCGCACATCCTGAGGGTCCTGCCGGGCCACTCGGCCGGGCCCCGG
ACGGTGACGGTGAAGGTGGAACTGAGCTGCGCACCCGGGGATCTCGATGCCGTCCTCATCCTGCAGGGTCCCCCC
TACGTGTCCTGGCTCATCGACGCCAACCACAACATGCAGATCTGGACCACTGGAGAATACTCCTTCAAGATCTTT
CCAGAGAAAAACATTCGTGGCTTCAAGCTCCCAGACACACCTCAAGGCCTCCTGGGGGAGGCCCGGATGCTCAAT
GCCAGCATTGTGGCATCCTTCGTGGAGCTACCGCTGGCCAGCATTGTCTCACTTCATGCCTCCAGCTGCGGTGGT
AGGCTGCAGACCTCACCCGCACCGATCCAGACCACTCCTCCCAAGGACACTTGTAGCCCGGAGCTGCTCATGTCC
TTGATCCAGACAAAGTGTGCCGACGACGCCATGACCCTGGTACTAAAGAAAGAGCTTGTTGCGCATTTGAAGTGC
ACCATCACGGGCCTGACCTTCTGGGACCCCAGCTGTGAGGCAGAGGACAGGGGTGACAAGTTTGTCTTGCGCAGT
GCTTACTCCAGCTGTGGCATGCAGGTGTCAGCAAGTATGATCAGCAATGAGGCGGTGGTCAATATCCTGTCGAGC
TCATCACCACAGCGGAAAAAGGTGCACTGCCTCAACATGGACAGCCTCTCTTTCCAGCTGGGCCTCTACCTCAGC
CCACACTTCCTCCAGGCCTCCAACACCATCGAGCCGGGGCAGCAGAGCTTTGTGCAGGTCAGAGTGTCCCCATCC

【化１４２】

GTCTCCGAGTTCCTGCTCCAGTTAGACAGCTGCCACCTGGACTTGGGGCCTGAGGGAGGCACCGTGGAACTCATC
CAGGGCCGGGCGGCCAAGGGCAACTGTGTGAGCCTGCTGTCCCCAAGCCCCGAGGGTGACCCGCGCTTCAGCTTC
CTCCTCCACTTCTACACAGTACCCATACCCAAAACCGGCACCCTCAGCTGCACGGTAGCCCTGCGTCCCAAGACC
GGGTCTCAAGACCAGGAAGTCCATAGGACTGTCTTCATGCGCTTGAACATCATCAGCCCTGACCTGTCTGGTTGC
ACAAGCAAAGGCCTCGTCCTGCCCGCCGTGCTGGGCATCACCTTTGGTGCCTTCCTCATCGGGGCCCTGCTCACT
GCTGCACTCTGGTACATCTACTCGCACACGCGTTCCCCCAGCAAGCGGGAGCCCGTGGTGGCGGTGGCTGCCCCG
GCCTCCTCGGAGAGCAGCAGCACCAACCACAGCATCGGGAGCACCCAGAGCACCCCCTGCTCCACCAGCAGCATG
GCA （配列番号 511）

プロセシングされた細胞外ＥＮＧアイソフォーム３ポリペプチドをコードする核酸配列を次に示す（配列番号５１２）：

【０４４６】

【化１４３】

ATGCTGGAAGCCAGCCAGGACATGGGCCGCACGCTCGAGTGGCGGCCGCGTACTCCAGCCTTGGTCCGGGGCTGC
CACTTGGAAGGCGTGGCCGGCCACAAGGAGGCGCACATCCTGAGGGTCCTGCCGGGCCACTCGGCCGGGCCCCGG
ACGGTGACGGTGAAGGTGGAACTGAGCTGCGCACCCGGGGATCTCGATGCCGTCCTCATCCTGCAGGGTCCCCCC
TACGTGTCCTGGCTCATCGACGCCAACCACAACATGCAGATCTGGACCACTGGAGAATACTCCTTCAAGATCTTT
CCAGAGAAAAACATTCGTGGCTTCAAGCTCCCAGACACACCTCAAGGCCTCCTGGGGGAGGCCCGGATGCTCAAT
GCCAGCATTGTGGCATCCTTCGTGGAGCTACCGCTGGCCAGCATTGTCTCACTTCATGCCTCCAGCTGCGGTGGT
AGGCTGCAGACCTCACCCGCACCGATCCAGACCACTCCTCCCAAGGACACTTGTAGCCCGGAGCTGCTCATGTCC
TTGATCCAGACAAAGTGTGCCGACGACGCCATGACCCTGGTACTAAAGAAAGAGCTTGTTGCGCATTTGAAGTGC
ACCATCACGGGCCTGACCTTCTGGGACCCCAGCTGTGAGGCAGAGGACAGGGGTGACAAGTTTGTCTTGCGCAGT
GCTTACTCCAGCTGTGGCATGCAGGTGTCAGCAAGTATGATCAGCAATGAGGCGGTGGTCAATATCCTGTCGAGC
TCATCACCACAGCGGAAAAAGGTGCACTGCCTCAACATGGACAGCCTCTCTTTCCAGCTGGGCCTCTACCTCAGC
CCACACTTCCTCCAGGCCTCCAACACCATCGAGCCGGGGCAGCAGAGCTTTGTGCAGGTCAGAGTGTCCCCATCC
GTCTCCGAGTTCCTGCTCCAGTTAGACAGCTGCCACCTGGACTTGGGGCCTGAGGGAGGCACCGTGGAACTCATC
CAGGGCCGGGCGGCCAAGGGCAACTGTGTGAGCCTGCTGTCCCCAAGCCCCGAGGGTGACCCGCGCTTCAGCTTC
CTCCTCCACTTCTACACAGTACCCATACCCAAAACCGGCACCCTCAGCTGCACGGTAGCCCTGCGTCCCAAGACC
GGGTCTCAAGACCAGGAAGTCCATAGGACTGTCTTCATGCGCTTGAACATCATCAGCCCTGACCTGTCTGGTTGC
（配列番号 512）

【０４４７】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのエンドグリンポリペプチド（例えば、エンドグリンポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、エンド

グリンの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのエンドグリンポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０または５９３のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０１の２６～３０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３３０、３３１、３３２、３３３、３３４、３３５、３３６、３３７、３３８、３３９、３４０、３４１、３４２、３４３、３４４、３４５または３４６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０１の２６～３４６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０１の３０～３３０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０１の２６～３３０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０１の３０～３４６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０１の３０～３４６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０５の２６～３０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３３０、３３１、３３２、３３３、３３４、３３５、３３６、３３７、３３８、３３９、３４０、３４１、３４２、３４３、３４４、３４５または３４６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０５の２６～３４６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０５の３０～３３０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つの（ｌｅａｓｔ　ｏｎｅ）エンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０５の２６～３３０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリン

ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０５の３０～３４６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０９の１～２５のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４または２５）から始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３または１６４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０９の１～１６４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０９の２５～１４８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０９の１～１４８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０９の２５～１６４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０１の２６～３０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５０１のアミノ酸５８２～５８６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５８２、５８３、５８４、５８５または５８６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０１の２６～５８６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０１の３０～５８２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０５の２６～３０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５０５のアミノ酸５８２～５８６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５８２、５８３、５８４、５８５または５８６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０５の２６～５８６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体

は、配列番号５０５の３０～５８２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０９の１～２５のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４または２５）から始まり、配列番号５０９のアミノ酸４００～４０４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４００、４０１、４０２または４０３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０９の１～４０４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５０９の２５～４００のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのエンドグリンポリペプチドを含む。

【０４４８】

用語「Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド」は、任意の天然に存在するＣｒｉｐｔｏ－１タンパク質（ＴＤＧＦ１またはその非ヒトオルソログの１つによってコードされる）のほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＣｒｉｐｔｏ－１アイソフォーム１前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００３２０３．１）を次に示す：

【化１４４】

```
  1 MDCRKMARFS YSVIWIMAIS KVFELGLVAG LGHQEFARPS RGYLAFRDDS IWPQEEPAIR
 61 PRSSQRVPPM GIQHSKELNR TCCLNGGTCM LGSFCACPPS FYGRNCEHDV RKENCGSVPH
121 DIWLPKKCSL CKCWHGQLRC FPQAFLPGCD GLVMDEHLVA SRTPELPPSA RTTIFMLVGI
181 CLSIQSYY  ( 配列番号    513)
```

【０４４９】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示す。

プロセシングされたＣｒｉｐｔｏ－１アイソフォーム１ポリペプチド配列を次に示す：

【化１４５】

```
LGHQEFARPSRGYLAFRDDSIWPQEEPAIRPRSSQRVPPMGIQHSKELNRTCCLNGGTCMLGSFCACPPSFYGRN
CEHDVRKENCGSVPHDIWLPKKCSLCKCWHGQLRCFPQAFLPGCDGLVMDEHLVAS ( 配列番号    514)
```

【０４５０】

プロセシングされていないヒトＣｒｉｐｔｏ－１アイソフォーム１前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５１５）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００３２１２．３のヌクレオチド３８５～９４８に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０４５１】

【化１４６】

ATGGACTGCAGGAAGATGGCCCGCTTCTCTTACAGTGTGATTTGGATCATGGCCATTTCTAAAGTCTTTGAACTG
GGATTAGTTGCCGGGCTGGGCCATCAGGAATTTGCTCGTCCATCTCGGGGATACCTGGCCTTCAGAGATGACAGC
ATTTGGCCCCAGGAGGAGCCTGCAATTCGGCCTCGGTCTTCCCAGCGTGTGCCGCCCATGGGGATACAGCACAGT
AAGGAGCTAAACAGAACCTGCTGCCTGAATGGGGGAACCTGCATGCTGGGGTCCTTTTGTGCCTGCCCTCCCTCC
TTCTACGGACGGAACTGTGAGCACGATGTGCGCAAAGAGAACTGTGGGTCTGTGCCCCATGACACCTGGCTGCCC
AAGAAGTGTTCCCTGTGTAAATGCTGGCACGGTCAGCTCCGCTGCTTTCCTCAGGCATTTCTACCCGGCTGTGAT
GGCCTTGTGATGGATGAGCACCTCGTGGCTTCCAGGACTCCAGAACTACCACCGTCTGCACGTACTACCACTTTT
ATGCTAGTTGGCATCTGCCTTTCTATACAAAGCTACTAT （配列番号 515）

プロセシングされたＣｒｉｐｔｏ－１アイソフォーム１をコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５１６）：

【０４５２】

【化１４７】

CTGGGCCATCAGGAATTTGCTCGTCCATCTCGGGGATACCTGGCCTTCAGAGATGACAGCATTTGGCCCCAGGAG
GAGCCTGCAATTCGGCCTCGGTCTTCCCAGCGTGTGCCGCCCATGGGGATACAGCACAGTAAGGAGCTAAACAGA
ACCTGCTGCCTGAATGGGGGAACCTGCATGCTGGGGTCCTTTTGTGCCTGCCCTCCCTCCTTCTACGGACGGAAC
TGTGAGCACGATGTGCGCAAAGAGAACTGTGGGTCTGTGCCCCATGACACCTGGCTGCCCAAGAAGTGTTCCCTG
TGTAAATGCTGGCACGGTCAGCTCCGCTGCTTTCCTCAGGCATTTCTACCCGGCTGTGATGGCCTTGTGATGGAT
GAGCACCTCGTGGCTTCC （配列番号 516）

ヒトＣｒｉｐｔｏ－１アイソフォーム２タンパク質配列（ＮＣＢＩ Ｒｅｆ Ｓｅｑ ＮＰ＿００１１６７６０７．１）を次に示す：

【化１４８】

1 MAISKVFELG LVAGLGHQEF ARPSRGYLAF RDDSIWPQEE PAIRPRSSQR VPPMGIQHSK
61 ELNRTCCLNG GTCMLGSFCA CPPSFYGRNC EHDVRKENCG SVPHDTWLPK KCSLCKCWHG
121 QLRCFPQAFL PGCDGLVMDE HLVASRTPEL PPSARTTTFM LVGICLSIQS YY
（配列番号 517）

成熟Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド配列（アイソフォーム２）を次に示す：

【化１４９】

MAISKVFELGLVAGLGHQEFARPSRGYLAFRDDSIWPQEEPAIRPRSSQRVPPMGIQHSKELNRTCCLNGGTCML
GSFCACPPSFYGRNCEHDVRKENCGSVPHDTWLPKKCSLCKCWHGQLRCFPQAFLPGCDGLVMDEHLVAS
（配列番号 518）

【０４５３】

プロセシングされていないヒトＣｒｉｐｔｏ－１アイソフォーム２前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５１９）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１７４１３６．１のヌクレオチド４３～５５８に対応する。

【０４５４】

【化１５０】

ATGGCCATTTCTAAAGTCTTTGAACTGGGATTAGTTGCCGGGCTGGGCCATCAGGAATTTGCTCGTCCATCTCGG
GGATACCTGGCCTTCAGAGATGACAGCATTTGGCCCCAGGAGGAGCCTGCAATTCGGCCTCGGTCTTCCCAGCGT
GTGCCGCCCATGGGGATACAGCACAGTAAGGAGCTAAACAGAACCTGCTGCCTGAATGGGGGAACCTGCATGCTG

【化１５１】

GGGTCCTTTTGTGCCTGCCCTCCCTCCTTCTACGGACGGAACTGTGAGCACGATGTGCGCAAAGAGAACTGTGGG
TCTGTGCCCCATGACACCTGGCTGCCCAAGAAGTGTTCCCTGTGTAAATGCTGGCACGGTCAGCTCCGCTGCTTT
CCTCAGGCATTTCTACCCGGCTGTGATGGCCTTGTGATGGATGAGCACCTCGTGGCTTCCAGGACTCCAGAACTA
CCACCGTCTGCACGTACTACCACTTTTATGCTAGTTGGCATCTGCCTTTCTATACAAAGCTACTAT （配列番号519）

プロセシングされたヒトＣｒｉｐｔｏ－１アイソフォーム２をコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５２０）：

【０４５５】

【化１５２】

ATGGCCATTTCTAAAGTCTTTGAACTGGGATTAGTTGCCGGGCTGGGCCATCAGGAATTTGCTCGTCCATCTCGG
GGATACCTGGCCTTCAGAGATGACAGCATTTGGCCCCAGGAGGAGCCTGCAATTCGGCCTCGGTCTTCCCAGCGT
GTGCCGCCCATGGGGATACAGCACAGTAAGGAGCTAAACAGAACCTGCTGCCTGAATGGGGGAACCTGCATGCTG
GGGTCCTTTTGTGCCTGCCCTCCCTCCTTCTACGGACGGAACTGTGAGCACGATGTGCGCAAAGAGAACTGTGGG
TCTGTGCCCCATGACACCTGGCTGCCCAAGAAGTGTTCCCTGTGTAAATGCTGGCACGGTCAGCTCCGCTGCTTT
CCTCAGGCATTTCTACCCGGCTGTGATGGCCTTGTGATGGATGAGCACCTCGTGGCTTCC （配列番号520）

【０４５６】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチド（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、Ｃｒｉｐｔｏ－１の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１３の３１～８２のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１または８２）から始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７または１８８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１３の３１～１８８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１３の６３～１７２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１３の

８２～１７２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１３の８２～１８８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１３の３１～１７２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１３の６３～１８８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１７の１５～６６のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５または６６）から始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１または１７２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１７の１５～１７２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１７の４７～１７２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１７の４７～１５６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１７の６６～１６５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１７の１５～１５６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１７の６６～１７２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１３の３１～８２のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、

６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１または８２）から始まり、配列番号５１３のアミノ酸１８１～１８８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８５、１８７または１８８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１３の３１～１８８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１３の８２～１８１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１７の１～６６のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５または６６）から始まり、配列番号５１７のアミノ酸１６５～１７２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１または１７２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１７の１～１７２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１７の６６～１６５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１３の３１～６１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１３の６３～１６１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５１７の１～１４５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む。

【０４５７】

用語「Ｃｒｙｐｔｉｃポリペプチド」は、任意の天然に存在するＣｒｙｐｔｉｃタンパク質（ＣＦＣ１またはその非ヒトオルソログの１つによってコードされる）のほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＣｒｙｐｔｉｃアイソフォーム１前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿１１５９３４．１）を次に示す：

【化１５３】

```
  1 MTWRHHVRLL FTVSLALQII NLGNSYQREK HNGGREEVTK VATQKHRQSP LNWTSSHFGE
 61 VTGSAEGWGP EEPLPYSRAF GEGASARPRC CRNGGTCVLG SFCVCPAHFT GRYCEHDQRR
121 SECGALEHGA WTLRACHLCR CIFGALHCLP LQTPDRCDPK DFLASHAHGP SAGGAPSLLL
181 LLPCALLHRL LRPDAPAHPR SLVPSVLQRE RRPCGRPGLG HRL  ( 配列番号    521)
```

【０４５８】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示す。

プロセシングされたＣｒｙｐｔｉｃアイソフォーム１ポリペプチド配列を次に示す：

【化１５４】

```
YQREKHNGGREEVTKVATQKHRQSPLNWTSSHFGEVTGSAEGWGPEEPLPYSRAFGEGASARPRCCRNGGTCVLG
SFCVCPAHFTGRYCEHDQRRSECGALEHGAWTLRACHLCRCIFGALHCLPLQTPDRCDPKDFLASHAHG
( 配列番号    522)
```

【０４５９】

プロセシングされていないヒトＣｒｙｐｔｉｃアイソフォーム１前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５２３）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０３２５４５．３のヌクレオチド２８９～９５７に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０４６０】

【化１５５】

```
ATGACCTGGAGGCACCATGTCAGGCTTCTGTTTACGGTCAGTTTGGCATTACAGATCATCAATTTGGGAAACAGC
TATCAAAGAGAGAAACATAACGGCGGTAGAGAGGAAGTCACCAAGGTTGCCACTCAGAAGCACCGACAGTCACCG
CTCAACTGGACCTCCAGTCATTTCGGAGAGGTGACTGGGAGCGCCGAGGGCTGGGGGCCGGAGGAGCCGCTCCCC
TACTCCCGGGCTTTCGGAGAGGGTGCGTCCGCGCGGCCGCGCTGCTGCAGGAACGGCGGTACCTGCGTGCTGGGC
AGCTTCTGCGTGTGCCCGGCCCACTTCACCGGCCGCTACTGCGAGCATGACCAGAGGCGCAGTGAATGCGGCGCC
CTGGAGCACGGAGCCTGGACCCTCCGCGCCTGCCACCTCTGCAGGTGCATCTTCGGGGCCCTGCACTGCCTCCCC
CTCCAGACGCCTGACCGCTGTGACCCGAAAGACTTCCTGGCCTCCCACGCTCACGGGCCGAGCGCCGGGGGCGCG
CCCAGCCTGCTACTCTTGCTGCCCTGCGCACTCCTGCACCGCCTCCTGCGCCCGGATGCGCCCGCGCACCCTCGG
TCCCTGGTCCCTTCCGTCCTCCAGCGGGAGCGGCGCCCCTGCGGAAGGCCGGGACTTGGGCATCGCCTT
( 配列番号    523)
```

プロセシングされたヒトＣｒｙｐｔｉｃアイソフォーム１をコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５２４）：

【０４６１】

【化１５６】

```
TATCAAAGAGAGAAACATAACGGCGGTAGAGAGGAAGTCACCAAGGTTGCCACTCAGAAGCACCGACAGTCACCG
CTCAACTGGACCTCCAGTCATTTCGGAGAGGTGACTGGGAGCGCCGAGGGCTGGGGGCCGGAGGAGCCGCTCCCC
TACTCCCGGGCTTTCGGAGAGGGTGCGTCCGCGCGGCCGCGCTGCTGCAGGAACGGCGGTACCTGCGTGCTGGGC
AGCTTCTGCGTGTGCCCGGCCCACTTCACCGGCCGCTACTGCGAGCATGACCAGAGGCGCAGTGAATGCGGCGCC
CTGGAGCACGGAGCCTGGACCCTCCGCGCCTGCCACCTCTGCAGGTGCATCTTCGGGGCCCTGCACTGCCTCCCC
CTCCAGACGCCTGACCGCTGTGACCCGAAAGACTTCCTGGCCTCCCACGCTCACGGG      ( 配列番号
524)
```

ヒトＣｒｙｐｔｉｃアイソフォーム２前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１２５７３４９．１）を次に示す：

【化１５７】

```
   1 MTWRHHVRLL FTVSLALQII NLGNSYQREK HNGGREEVTK VATQKHRQSP LNWTSSHFGE
  61 VTGSAEGWGP EEPLPYSRAF GEVNAAPWST EPGPSAPATS AGASSGPCTA SPSRRLTAVT
 121 RKTSWPPTLT GRAPGARPAC YSCCPAHSCT ASCARMRPRT LGPWSLPSSS GSGAPAEGRD
 181 LGIAFNFLCC K ( 配列番号    525)
```

【０４６２】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示す。

プロセシングされたＣｒｙｐｔｉｃアイソフォーム２ポリペプチド配列を次に示す：

【化１５８】

```
YQREKHNGGREEVTKVATQKHRQSPLNWTSSHFGEVTGSAEGWGPEEPLPYSRAFGEVNAAPWSTEPGPSAPATS
AGASSGPCTASPSRRLTAVTRKTSWPPTLTGRAPGARPACYSCCPAHSCTASCARMRPRTLGPWSLPSSSGSGAP
AEGRDLGIAFNFLCCK ( 配列番号    526)
```

【０４６３】

プロセシングされていないヒトＣｒｙｐｔｉｃアイソフォーム２前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５２７）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１２７０４２０．１のヌクレオチド２８９～８６１に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０４６４】

【化１５９】

```
ATGACCTGGAGGCACCATGTCAGGCTTCTGTTTACGGTCAGTTTGGCATTACAGATCATCAATTTGGGAAACAGC
TATCAAAGAGAGAAACATAACGGCGGTAGAGAGGAAGTCACCAAGGTTGCCACTCAGAAGCACCGACAGTCACCG
CTCAACTGGACCTCCAGTCATTTCGGAGAGGTGACTGGGAGCGCCGAGGGCTGGGGGCCGGAGGAGCCGCTCCCC
TACTCCCGGGCTTTCGGAGAGGTGAATGCGGCGCCCTGGAGCACGGAGCCTGGACCCTCCGCGCCTGCCACCTCT
GCAGGTGCATCTTCGGGGCCCTGCACTGCCTCCCCCTCCAGACGCCTGACCGCTGTGACCCGAAAGACTTCCTGG
CCTCCCACGCTCACGGGCCGAGCGCCGGGGGCGCGCCCAGCCTGCTACTCTTGCTGCCCTGCGCACTCCTGCACC
GCCTCCTGCGCCCGGATGCGCCCGCGCACCCTCGGTCCCTGGTCCCTTCCGTCCTCCAGCGGGAGCGGCGCCCCT
GCGGAAGGCCGGGACTTGGGCATCGCCTTTAATTTTCTATGTTGTAAA      ( 配列番号     527)
```

プロセシングされたＣｒｙｐｔｉｃアイソフォーム２をコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５２８）：

【０４６５】

【化１６０】

```
TATCAAAGAGAGAAACATAACGGCGGTAGAGAGGAAGTCACCAAGGTTGCCACTCAGAAGCACCGACAGTCACCG
CTCAACTGGACCTCCAGTCATTTCGGAGAGGTGACTGGGAGCGCCGAGGGCTGGGGGCCGGAGGAGCCGCTCCCC
```

【化１６１】

```
TACTCCCGGGCTTTCGGAGAGGTGAATGCGGCGCCCTGGAGCACGGAGCCTGGACCCTCCGCGCCTGCCACCTCT
GCAGGTGCATCTTCGGGGCCCTGCACTGCCTCCCCCTCCAGACGCCTGACCGCTGTGACCCGAAAGACTTCCTGG
CCTCCCACGCTCACGGGCCGAGCGCCGGGGGCGCGCCCAGCCTGCTACTCTTGCTGCCCTGCGCACTCCTGCACC
GCCTCCTGCGCCCGGATGCGCCCGCGCACCCTCGGTCCCTGGTCCCTTCCGTCCTCCAGCGGGAGCGGCGCCCCT
GCGGAAGGCCGGGACTTGGGCATCGCCTTTAATTTTCTATGTTGTAAA
( 配列番号     528)
```

ヒトＣｒｙｐｔｉｃアイソフォーム３前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１２５７３５０．１）を次に示す：

【化１６２】

```
  1 MTWRHHVRLL FTVSLALQII NLGNSYQREK HNGGREEVTK VATQKHRQSP LNWTSSHFGE
 61 VTGSAEGWGP EEPLPYSRAF GEDPKDFLAS HAHGPSAGGA PSLLLLLPCA LLHRLLRPDA
121 PAHPRSLVPS VLQRERRPCG RPGLGHRL (配列番号　529)
```

【０４６６】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示す。

プロセシングされたＣｒｙｐｔｉｃアイソフォーム３ポリペプチド配列を次に示す：

【化１６３】

```
YQREKHNGGREEVTKVATQKHRQSPLNWTSSHFGEVTGSAEGWGPEEPLPYSRAFGEDPKDFLASHAHG
(配列番号　530)
```

【０４６７】

プロセシングされていないヒトＣｒｙｐｔｉｃアイソフォーム３前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５３１）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１２７０４２１．１のヌクレオチド２８９～７３２に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０４６８】

【化１６４】

```
ATGACCTGGAGGCACCATGTCAGGCTTCTGTTTACGGTCAGTTTGGCATTACAGATCATCAATTTGGGAAACAGC
TATCAAAGAGAGAAACATAACGGCGGTAGAGAGGAAGTCACCAAGGTTGCCACTCAGAAGCACCGACAGTCACCG
CTCAACTGGACCTCCAGTCATTTCGGAGAGGTGACTGGGAGCGCCGAGGGCTGGGGGCCGGAGGAGCCGCTCCCC
TACTCCCGGGCTTTCGGAGAGGACCCGAAAGACTTCCTGGCCTCCCACGCTCACGGGCCGAGCGCCGGGGGCGCG
CCCAGCCTGCTACTCTTGCTGCCCTGCGCACTCCTGCACCGCCTCCTGCGCCCGGATGCGCCCGCGCACCCTCGG
TCCCTGGTCCCTTCCGTCCTCCAGCGGGAGCGGCGCCCCTGCGGAAGGCCGGGACTTGGGCATCGCCTT
(配列番号　531)
```

プロセシングされたＣｒｙｐｔｉｃアイソフォーム３をコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５３２）：

【０４６９】

【化１６５】

```
TATCAAAGAGAGAAACATAACGGCGGTAGAGAGGAAGTCACCAAGGTTGCCACTCAGAAGCACCGACAGTCACCG
CTCAACTGGACCTCCAGTCATTTCGGAGAGGTGACTGGGAGCGCCGAGGGCTGGGGGCCGGAGGAGCCGCTCCCC
TACTCCCGGGCTTTCGGAGAGGACCCGAAAGACTTCCTGGCCTCCCACGCTCACGGG　　(配列番号
532)
```

【０４７０】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチド（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２１の２６～９０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０

、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９または９０）から始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２２３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０６、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、１２６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、または２２３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２１の２６～２２３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２１の２６～１５７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２１の９０～１５７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２１の２６～１６９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２１の９０～１６９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２１の９０～２２３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２１の２６～８２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２５の２６～３０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８２、８３、８４、８５、８６、５７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０

、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、または１９１）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２５の２６～８２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２５の２６～１９１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２５の３０～８２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２５の３０～１９１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２９の２６～３０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８２、８３、８４、８５、８６、５７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７または１４８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２９の２６～１４８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２９の２６～８２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２９の３０～１４８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２９の３０～８２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２１の２６～９０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２

、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９または９０）から始まり、配列番号５２１のアミノ酸２１４～２２３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１４、２１５、１２６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２または２２３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２１の２６～２２３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２１の１０９～２２３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２５の２６～１０８のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８または１０９）から始まり、配列番号５２５のアミノ酸１８９～１９１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１８９、１９０または１９１）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２５の２６～１９１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２５の１０８～１８９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２９の２６～１０９のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８または１０９）から始まり、配列番号５２９のアミノ酸１３９～１４８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７または１４８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２９の２６～１４８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一

部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２９の１０９～１３９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５２９の２６～９４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃポリペプチドを含む。

【０４７１】

用語「Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド」は、任意の天然に存在するＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂタンパク質（ＣＦＣ１Ｂまたはその非ヒトオルソログの１つによってコードされる）のほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　ＲｅｆＳｅｑ　ＮＰ＿００１０７２９９８．１）を次に示す：

【化１６６】

```
  1 MTWRHHVRLL FTVSLALQII NLGNSYQREK HNGGREEVTK VATQKHRQSP LNWTSSHFGE
 61 VTGSAEGWGP EEPLPYSWAF GEGASARPRC CRNGGTCVLG SFCVCPAHFT GRYCEHDQRR
121 SECGALEHGA WTLRACHLCR CIFGALHCLP LQTPDRCDPK DFLASHAHGP SAGGAPSLLL
181 LLPCALLHRL LRPDAPAHPR SLVPSVLQRE RRPCGRPGLG HRL (配列番号　533)
```

【０４７２】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示す。

プロセシングされたＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド配列を次に示す：

【化１６７】

```
YQREKHNGGREEVTKVATQKHRQSPLNWTSSHFGEVTGSAEGWGPEEPLPYSWAFGEGASARPRCCRNGGTCVLG
SFCVCPAHFTGRYCEHDQRRSECGALEHGAWTLRACHLCRCIFGALHCLPLQTPDRCDPKDFLASHAHG
(配列番号　534)
```

【０４７３】

プロセシングされていないヒトＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５３５）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１０７９５３０．１のヌクレオチド３９２～１０６０に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０４７４】

【化１６８】

```
ATGACCTGGAGGCACCATGTCAGGCTTCTGTTTACGGTCAGTTTGGCATTACAGATCATCAATTTGGGAAACAGC
TATCAAAGAGAGAAACATAACGGCGGTAGAGAGGAAGTCACCAAGGTTGCCACTCAGAAGCACCGACAGTCACCG
CTCAACTGGACCTCCAGTCATTTCGGAGAGGTGACTGGGAGCGCCGAGGGCTGGGGGCCGGAGGAGCCGCTCCCA
TACTCCTGGGCTTTCGGAGAGGGTGCGTCCGCGCGGCCGCGCTGCTGCAGGAACGGCGGTACCTGCGTGCTGGGC
AGCTTCTGCGTGTGCCCGGCCCACTTCACCGGCCGCTACTGCGAGCATGACCAGAGGCGCAGTGAATGCGGCGCC
CTGGAGCACGGAGCCTGGACCCTCCGCGCCTGCCACCTCTGCAGGTGCATCTTCGGGGCCCTGCACTGCCTCCCC
CTCCAGACGCCTGACCGCTGTGACCCGAAAGACTTCCTGGCCTCCCACGCTCACGGGCCGAGCGCCGGGGGCGCG
CCCAGCCTGCTACTCTTGCTGCCCTGCGCACTCCTGCACCGCCTCCTGCGCCCGGATGCGCCCGCGCACCCTCGG
TCCCTGGTCCCTTCCGTCCTCCAGCGGGAGCGGCGCCCCTGCGGAAGGCCGGGACTTGGGCATCGCCTT　(配列
番号　535)
```

プロセシングされたＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂをコードする核酸配列を

下記に示す（配列番号５３６）：

【０４７５】

【化１６９】

TATCAAAGAGAGAAACATAACGGCGGTAGAGAGGAAGTCACCAAGGTTGCCACTCAGAAGCACCGACAGTCACCG
CTCAACTGGACCTCCAGTCATTTCGGAGAGGTGACTGGGAGCGCCGAGGGCTGGGGGCCGGAGGAGCCGCTCCCA
TACTCCTGGGCTTTCGGAGAGGGTGCGTCCGCGCGGCCGCGCTGCTGCAGGAACGGCGGTACCTGCGTGCTGGGC
AGCTTCTGCGTGTGCCCGGCCCACTTCACCGGCCGCTACTGCGAGCATGACCAGAGGCGCAGTGAATGCGGCGCC
CTGGAGCACGGAGCCTGGACCCTCCGCGCCTGCCACCTCTGCAGGTGCATCTTCGGGGCCCTGCACTGCCTCCCC
CTCCAGACGCCTGACCGCTGTGACCCGAAAGACTTCCTGGCCTCCCACGCTCACGGG　（配列番号
536）

【０４７６】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチド（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３３または５３４のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３３の２６～３０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８２、８３、８４、８５、８６、５７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０６、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、１２６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、または２２３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３３の２６～２２３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３３の２６～８２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％

、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３３の３０～８２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３３の３０～２２３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３３の２６～１６９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３３の３０～１６９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３３の２６～９０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９または９０）から始まり、配列番号５３３のアミノ酸２１４～２２３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１４、２１５、１２６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２または２２３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３３の２６～２２３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３３の９０～２１４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む。

【０４７７】

用語「ＣＲＩＭ１ポリペプチド」は、ＣＲＩＭ１タンパク質（ＣＲＩＭ１またはその非ヒトオルソログの１つによってコードされる）の任意の天然に存在するポリペプチドのほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＣＲＩＭ１前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿０５７５２５．１）を次に示す：

【化１７０】

```
   1 MYLVAGDRGL AGCGHLLVSL LGLLLLLARS GTRALVCLPC DESKCEEPRN CPGSIVQGVC
  61 GCCYTCASQR NESCGGTFGI YGTCDRGLRC VIRPPLNGDS LTEYEAGVCE DENWTDDQLL
 121 GFKPCNENLI AGCNIINGKC ECNTIRTCSN PFEFPSQDMC LSALKRIEEE KPDCSKARCE
 181 VQFSPRCPED SVLIEGYAPP GECCPLPSRC VCNPAGCLRK VCQPGNLNIL VSKASGKPGE
 241 CCDLYECKPV FGVDCRTVEC PPVQQTACPP DSYETQVRLT ADGCCTLPTR CECLSGLCGF
 301 PVCEVGSTPR IVSRGDGTPG KCCDVFECVN DTKPACVFNN VEYYDGDMFR MDNCRFCRCQ
 361 GGVAICFTAQ CGEINCERYY VPEGECCPVC EDPVYPFNNP AGCYANGLIL AHGDRWREDD
 421 CTFCQCVNGE RHCVATVCGQ TCTNPVKVPG ECCPVCEEPT IITVDPPACG ELSNCTLTGK
 481 DCINGFKRDH NGCRTCQCIN TEELCSERKQ GCTLNCPFGF LTDAQNCEIC ECRPRPKKCR
 541 PIICDKYCPL GLLKNKHGCD ICRCKKCPEL SCSKICPLGF QQDSHGCLIC KCREASASAG
 601 PPILSGTCLT VDGHHHKNEE SWHDGCRECY CLNGREMCAL ITCPVPACGN PTIHPGQCCP
 661 SCADDFVVQK PELSTPSICH APGGEYFVEG ETWNIDSCTQ CTCHSGRVLC ETEVCPPLLC
 721 QNPSRTQDSC CPQCTDQPFR PSLSRNNSVP NYCKNDEGDI FLAAESWKPD VCTSCICIDS
 781 VISCFSESCP SVSCERPVLR KGQCCPYCIE DTIPKKVVCH FSGKAYADEE RWDLDSCTHC
 841 YCLQGQTLCS TVSCPPLPCV EPINVEGSCC PMCPEMYVPE PTNIPIEKTN HRGEVDLEVP
```

【化１７１】

```
 901 LWPTPSENDI VHLPRDMGHL QVDYRDNRLH PSEDSSLDSI ASVVVPIIIC LSIIIAFLFI
 961 NQKKQWIPLL CWYRTPTKPS SLNNQLVSVD CKKGTRVQVD SSQRMLRIAE PDARFSGFYS
1021 MQKQNHLQAD NFYQTV    ( 配列番号    537)
```

【０４７８】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字によって指し示し、膜貫通ドメインは、点線の下線によって指し示す。

成熟ＣＲＩＭ１配列を次に示す：

【０４７９】

【化１７２】

```
LVCLPCDESKCEEPRNCPGSIVQGVCGCCYTCASQRNESCGGTFGIYGTCDRGLRCVIRPPLNGDSLTEYEAGVC
EDENWTDDQLLGFKPCNENLIAGCNIINGKCECNTIRTCSNPFEFPSQDMCLSALKRIEEEKPDCSKARCEVQFS
PRCPEDSVLIEGYAPPGECCPLPSRCVCNPAGCLRKVCQPGNLNILVSKASGKPGECCDLYECKPVFGVDCRTVE
CPPVQQTACPPDSYETQVRLTADGCCTLPTCECLSGLCGFPVCEVGSTPRIVSRGDGTPGKCCDVFECVNDIKPA
CVFNNVEYYDGDMFRMDNCRFCRCQGGVAICFTAQCGEINCERYYVPEGECCPVCEDPVYPFNNPAGCYANGLIL
AHGDRWREDDCTFCQCVNGERHCVATVCGQTCTNPVKVPGECCPVCEEPTIITVDPPACGELSNCTLTGKDCING
FKRDHNGCRTCQCINTEELCSERKQGCTLNCPFGFLTDAQNCEICECRPRPKKCRPIICDKYCPLGLLKNKHGCD
ICRCKKCPELSCSKICPLGFQQDSHGCLICKCREASASAGPPILSGTCLTVDGHHHKNEESWHDGCRECYCLNGR
EMCALITCPVPACGNPTIHPGQCCPSCADDFVVQKPELSTPSICHAPGGEYFVEGETWNIDSCTQCTCHSGRVLC
ETEVCPPLLCQNPSRTQDSCCPQCTDQPFRPSLSRNNSVPNYCKNDEGDIFLAAESWKPDVCTSCICIDSVISCF
SESCPSVSCERPVLRKGQCCPYCIEDTIPKKVVCHFSGKAYADEERWDLDSCTHCYCLQGQILCSTVSCPPLPCV
EPINVEGSCCPMCPEMYVPEPTNIPIEKTNHRGEVDLEVPLWPTPSENDIVHLPRDMGHLQVDYRDNRLHPSEDS
SLDS ( 配列番号    538)
```

【０４８０】

プロセシングされていないヒトＣＲＩＭ１前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５３９）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１６４４１．２のヌクレオチド６７～３１７４に対応する。シグナル配列は、実線の下線によって指し示し、膜貫通領域は、点線の下線によって指し示す。

【０４８１】

【化１７３】

ATGTACTTGGTGGCGGGGGACAGGGGGTTGGCCGGCTGCGGGCACCTCCTGGTCTCGCTGCTGGGGCTGCTGCTG
CTGCTGGCGCGCTCCGGCACCCGGGCGCTGGTCTGCCTGCCCTGTGACGAGTCCAAGTGCGAGGAGCCCAGGAAC
TGCCCGGGGAGCATCGTGCAGGGCGTCTGCGGCTGCTGCTACACGTGCGCCAGCCAGAGGAACGAGAGCTGCGGC
GGCACCTTCGGGATTTACGGAACCTGCGACCGGGGGCTGCGTTGTGTCATCCGCCCCCCGCTCAATGGCGACTCC
CTCACCGAGTACGAAGCGGGCGTTTGCGAAGATGAGAACTGGACTGATGACCAACTGCTTGGTTTTAAACCATGC
AATGAAAACCTTATTGCTGGCTGCAATATAATCAATGGGAAATGTGAATGTAACACCATTCGAACCTGCAGCAAT
CCCTTTGAGTTTCCAAGTCAGGATATGTGCCTTTCAGCTTTAAAGAGAATTGAAGAAGAGAAGCCAGATTGCTCC
AAGGCCCGCTGTGAAGTCCAGTTCTCTCCACGTTGTCCTGAAGATTCTGTTCTGATCGAGGGTTATGCTCCTCCT
GGGGAGTGCTGTCCCTTACCCAGCCGCTGCGTGTGCAACCCCGCAGGCTGTCTGCGCAAAGTCTGCCAGCCGGGA
AACCTGAACATACTAGTGTCAAAAGCCTCAGGGAAGCCGGGAGAGTGCTGTGACCTCTATGAGTGCAAACCAGTT
TTCGGCGTGGACTGCAGGACTGTGGAATGCCCTCCTGTTCAGCAGACCGCGTGTCCCCCGGACAGCTATGAAACT
CAAGTCAGACTAACTGCAGATGGTTGCTGTACTTTGCCAACAAGATGCGAGTGTCTCTCTGGCTTATGTGGTTTC
CCCGTGTGTGAGGTGGGATCCACTCCCCGCATAGTCTCTCGTGGCGATGGGACACCTGGAAAGTGCTGTGATGTC
TTTGAATGTGTTAATGATACAAAGCCAGCCTGCGTATTTAACAATGTGGAATATTATGATGGAGACATGTTTCGA
ATGGACAACTGTCGGTTCTGTCGATGCCAAGGGGGCGTTGCCATCTGCTTCACCGCCCAGTGTGGTGAGATAAAC

【化１７４】

TGCGAGAGGTACTACGTGCCCGAAGGAGAGTGCTGCCCAGTGTGTGAAGATCCAGTGTATCCTTTTAATAATCCC
GCTGGCTGCTATGCCAATGGCCTGATCCTTGCCCACGGAGACCGGTGGCGGGAAGACGACTGCACATTCTGCCAG
TGCGTCAACGGTGAACGCCACTGCGTTGCGACCGTCTGCGGACAGACCTGCACAAACCCTGTGAAAGTGCCTGGG
GAGTGTTGCCCTGTGTGCGAAGAACCAACCATCATCACAGTTGATCCACCTGCATGTGGGGAGTTATCAAACTGC
ACTCTGACAGGGAAGGACTGCATTAATGGTTTCAAACGCGATCACAATGGTTGTCGGACCTGTCAGTGCATAAAC
ACCGAGGAACTATGTTCAGAACGTAAACAAGGCTGCACCTTGAACTGTCCCTTCGGTTTCCTTACTGATGCCCAA
AACTGTGAGATCTGTGAGTGCCGCCCAAGGCCCAAGAAGTGCAGACCCATAATCTGTGACAAGTATTGTCCACTT
GGATTGCTGAAGAATAAGCACGGCTGTGACATCTGTCGCTGTAAGAAATGTCCAGAGCTCTCATGCAGTAAGATC
TGCCCCTTGGGTTTCCAGCAGGACAGTCACGGCTGTCTTATCTGCAAGTGCAGAGAGGCCTCTGCTTCAGCTGGG
CCACCCATCCTGTCGGGCACTTGTCTCACCGTGGATGGTCATCATCATAAAAATGAGGAGAGCTGGCACGATGGG
TGCCGGGAATGCTACTGTCTCAATGGACGGGAAATGTGTGCCCTGATCACCTGCCCGGTGCCTGCCTGTGGCAAC
CCCACCATTCACCCTGGACAGTGCTGCCCATCATGTGCAGATGACTTTGTGGTGCAGAAGCCAGAGCTCAGTACT
CCCTCCATTTGCCACGCCCCTGGAGGAGAATACTTTGTGGAAGGAGAAACGTGGAACATTGACTCCTGTACTCAG
TGCACCTGCCACAGCGGACGGGTGCTGTGTGAGACAGAGGTGTGCCCACCGCTGCTCTGCCAGAACCCCTCACGC
ACCCAGGATTCCTGCTGCCCACAGTGTACAGATCAACCTTTTCGGCCTTCCTTGTCCCGCAATAACAGCGTACCT
AATTACTGCAAAAATGATGAAGGGGATATATTCCTGGCAGCTGAGTCCTGGAAGCCTGACGTTTGTACCAGCTGC
ATCTGCATTGATAGCGTAATTAGCTGTTTCTCTGAGTCCTGCCCTTCTGTATCCTGTGAAAGACCTGTCTTGAGA
AAAGGCCAGTGTTGTCCCTACTGCATAGAAGACACAATTCCAAAGAAGGTGGTGTGCCACTTCAGTGGGAAGGCC
TATGCCGACGAGGAGCGGTGGGACCTTGACAGCTGCACCCACTGCTACTGCCTGCAGGGCCAGACCCTCTGCTCG
ACCGTCAGCTGCCCCCCTCTGCCCTGTGTTGAGCCCATCAACGTGGAAGGAAGTTGCTGCCCAATGTGTCCAGAA
ATGTATGTCCCAGAACCAACCAATATACCCATTGAGAAGACAAACCATCGAGGAGAGGTTGACCTGGAGGTTCCC
CTGTGGCCCACGCCTAGTGAAAATGATATCGTCCATCTCCCTAGAGATATGGGTCACCTCCAGGTAGATTACAGA
GATAACAGGCTGCACCCAAGTGAAGATTCTTCACTGGACTCCATTGCCTCAGTTGTGGTTCCCATAATTATATGC
CTCTCTATTATAATAGCATTCCTATTCATCAATCAGAAGAAACAGTGGATACCACTGCTTTGCTGGTATCGAACA
CCAACTAAGCCTTCTTCCTTAAATAATCAGCTAGTATCTGTGGACTGCAAGAAAGGAACCAGAGTCCAGGTGGAC
AGTTCCCAGAGAATGCTAAGAATTGCAGAACCAGATGCAAGATTCAGTGGCTTCTACAGCATGCAAAAACAGAAC
CATCTACAGGCAGACAATTTCTACCAAACAGTG （配列番号 539）

プロセシングされた細胞外ヒトＣＲＩＭ１をコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５４０）：

【０４８２】

【化１７５】

CTGGTCTGCCTGCCCTGTGACGAGTCCAAGTGCGAGGAGCCCAGGAACTGCCCGGGGAGCATCGTGCAGGGCGTC
TGCGGCTGCTGCTACACGTGCGCCAGCCAGAGGAACGAGAGCTGCGGCGGCACCTTCGGGATTTACGGAACCTGC
GACCGGGGGCTGCGTTGTGTCATCCGCCCCCCGCTCAATGGCGACTCCCTCACCGAGTACGAAGCGGGCGTTTGC
GAAGATGAGAACTGGACTGATGACCAACTGCTTGGTTTTAAACCATGCAATGAAAACCTTATTGCTGGCTGCAAT
ATAATCAATGGGAAATGTGAATGTAACACCATTCGAACCTGCAGCAATCCCTTTGAGTTTCCAAGTCAGGATATG
TGCCTTTCAGCTTTAAAGAGAATTGAAGAAGAGAAGCCAGATTGCTCCAAGGCCCGCTGTGAAGTCCAGTTCTCT
CCACGTTGTCCTGAAGATTCTGTTCTGATCGAGGGTTATGCTCCTCCTGGGGAGTGCTGTCCCTTACCCAGCCGC
TGCGTGTGCAACCCCGCAGGCTGTCTGCGCAAAGTCTGCCAGCCGGGAAACCTGAACATACTAGTGTCAAAAGCC
TCAGGGAAGCCGGGAGAGTGCTGTGACCTCTATGAGTGCAAACCAGTTTTCGGCGTGGACTGCAGGACTGTGGAA
TGCCCTCCTGTTCAGCAGACCGCGTGTCCCCCGGACAGCTATGAAACTCAAGTCAGACTAACTGCAGATGGTTGC
TGTACTTTGCCAACAAGATGCGAGTGTCTCTCTGGCTTATGTGGTTTCCCCGTGTGTGAGGTGGGATCCACTCCC

【化１７６】

CGCATAGTCTCTCGTGGCGATGGGACACCTGGAAAGTGCTGTGATGTCTTTGAATGTGTTAATGATACAAAGCCA
GCCTGCGTATTTAACAATGTGGAATATTATGATGGAGACATGTTTCGAATGGACAACTGTCGGTTCTGTCGATGC
CAAGGGGGCGTTGCCATCTGCTTCACCGCCCAGTGTGGTGAGATAAACTGCGAGAGGTACTACGTGCCCGAAGGA
GAGTGCTGCCCAGTGTGTGAAGATCCAGTGTATCCTTTTAATAATCCCGCTGGCTGCTATGCCAATGGCCTGATC
CTTGCCCACGGAGACCGGTGGCGGGAAGACGACTGCACATTCTGCCAGTGCGTCAACGGTGAACGCCACTGCGTT
GCGACCGTCTGCGGACAGACCTGCACAAACCCTGTGAAAGTGCCTGGGGAGTGTTGCCCTGTGTGCGAAGAACCA
ACCATCATCACAGTTGATCCACCTGCATGTGGGGAGTTATCAAACTGCACTCTGACAGGGAAGGACTGCATTAAT
GGTTTCAAACGCGATCACAATGGTTGTCGGACCTGTCAGTGCATAAACACCGAGGAACTATGTTCAGAACGTAAA
CAAGGCTGCACCTTGAACTGTCCCTTCGGTTTCCTTACTGATGCCCAAAACTGTGAGATCTGTGAGTGCCGCCCA
AGGCCCAAGAAGTGCAGACCCATAATCTGTGACAAGTATTGTCCACTTGGATTGCTGAAGAATAAGCACGGCTGT
GACATCTGTCGCTGTAAGAAATGTCCAGAGCTCTCATGCAGTAAGATCTGCCCCTTGGGTTTCCAGCAGGACAGT
CACGGCTGTCTTATCTGCAAGTGCAGAGAGGCCTCTGCTTCAGCTGGGCCACCCATCCTGTCGGGCACTTGTCTC
ACCGTGGATGGTCATCATCATAAAAATGAGGAGAGCTGGCACGATGGGTGCCGGGAATGCTACTGTCTCAATGGA
CGGGAAATGTGTGCCCTGATCACCTGCCCGGTGCCTGCCTGTGGCAACCCCACCATTCACCCTGGACAGTGCTGC
CCATCATGTGCAGATGACTTTGTGGTGCAGAAGCCAGAGCTCAGTACTCCCTCCATTTGCCACGCCCCTGGAGGA
GAATACTTTGTGGAAGGAGAAACGTGGAACATTGACTCCTGTACTCAGTGCACCTGCCACAGCGGACGGGTGCTG
TGTGAGACAGAGGTGTGCCCACCGCTGCTCTGCCAGAACCCCTCACGCACCCAGGATTCCTGCTGCCCACAGTGT
ACAGATCAACCTTTTCGGCCTTCCTTGTCCCGCAATAACAGCGTACCTAATTACTGCAAAAATGATGAAGGGGAT
ATATTCCTGGCAGCTGAGTCCTGGAAGCCTGACGTTTGTACCAGCTGCATCTGCATTGATAGCGTAATTAGCTGT
TTCTCTGAGTCCTGCCCTTCTGTATCCTGTGAAAGACCTGTCTTGAGAAAAGGCCAGTGTTGTCCCTACTGCATA
GAAGACACAATTCCAAAGAAGGTGGTGTGCCACTTCAGTGGGAAGGCCTATGCCGACGAGGAGCGGTGGGACCTT
GACAGCTGCACCCACTGCTACTGCCTGCAGGGCCAGACCCTCTGCTCGACCGTCAGCTGCCCCCCTCTGCCCTGT
GTTGAGCCCATCAACGTGGAAGGAAGTTGCTGCCCAATGTGTCCAGAAATGTATGTCCCAGAACCAACCAATATA
CCCATTGAGAAGACAAACCATCGAGGAGAGGTTGACCTGGAGGTTCCCCTGTGGCCCACGCCTAGTGAAAATGAT
ATCGTCCATCTCCCTAGAGATATGGGTCACCTCCAGGTAGATTACAGAGATAACAGGCTGCACCCAAGTGAAGAT
TCTTCACTGGACTCC　（配列番号　540）

【０４８３】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのＣＲＩＭ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＣＲＩＭ１ポリペプチド（例えば、ＣＲＩＭ１ポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＣＲＩＭ１の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＣＲＩＭ１ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３７または５３８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９

４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３７の３５～３７のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３５、３６または３７）から始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８７３、８７４、８７５、８７６、８７７、８７８、８７９、８８０、８８１、８８２、８８３、８８４、８８５、８８６、８８７、８８８、８８９、８９０、８９１、８９２、８９３、８９４、８９５、８９６、８９７、８９８、８９９、９００、９０１、９０２、９０３、９０４、９０５、９０６、９０７、９０８、９０９、９１０、９１１、９１２、９１３、９１４、９１５、９１６、９１７、９１８、９１９、９２０、９２１、９２２、９２３、９２４、９２５、９２６、９２７、９２８、９２９、９３０、９３１、９３２、９３３、９３４、９３５、９３６、９３７、９３８または９３９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３７の３５～９３９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３７の３７～９３９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３７の３５～８７３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ１ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５３７の３７～９３９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ１ポリペプチドを含む。

【０４８４】

用語「ＣＲＩＭ２ポリペプチド」は、任意の天然に存在するＣＲＩＭ２タンパク質（ＫＣＰまたはその非ヒトオルソログの１つによってコードされる）のほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＣＲＩＭ２アイソフォーム１前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１１２９３８６．１）を次に示す：

【化１７７】

```
  1 MAGVGAAALS LLLHLGALAL AAGAEGGAVP REPPGQQTTA HSSVLAGNSQ EQWHPLREWL
 61 GRLEAAVMEL REQNKDLQTR VRQLESCECH PASPQCWGLG RAWPEGARWE PDACTACVCQ
121 DGAAHCGPQA HLPHCRGCSQ NGQTYGNGET FSPDACTTCR CLTGAVQCQG PSCSELNCLE
181 SCTPPGECCP ICCTEGGSHW EHGQEWTTPG DPCRICRCLE GHIQCRQREC ASLCPYPARP
241 LPGTCCPVCD GCFLNGREHR SGEPVGSGDP CSHCRCANGS VQCEPLPCPP VPCRHPGKIP
301 GQCCPVCDGC EYQGHQYQSQ ETFRLQERGL CVRCSCQAGE VSCEEQECPV TPCALPASGR
361 QLCPACELDG EEFAEGVQWE PDGRPCTACV CQDGVPKCGA VLCPPAPCQH PTQPPGACCP
421 SCDSCTYHSQ VYANGQNFTD ADSPCHACHC QDGTVTCSLV DCPPTTCARP QSGPGQCCPR
481 CPDCILEEEV FVDGESFSHP RDPCQECRCQ EGHAHCQPRP CPRAPCAHPL PGTCCPNDCS
541 GCAFGGKEYP SGADFPHPSD PCRLCRCLSG NVQCLARRCV PLPCPEPVLL PGECCPQCPA
601 PAGCPRPGAA HARHQEYFSP PGDPCRRCLC LDGSVSCQRL PCPPAPCAHP RQGPCCPSCD
```

50

【化１７８】

```
  661 GCLYQGKEFA SGERFPSPIA ACHLCLCWEG SVSCEPKACA PALCPFPARG DCCPDCDGCE
  721 YLGESYLSNQ EFPDPREPCN LCTCLGGFVT CGRRPCEPPG CSHPLIPSGH CCPTCQGCRY
  781 HGVTTASGET LPDPLDPTCS LCTCQEGSMR CQKKPCPPAL CPHPSPGPCF CPVCHSCLSQ
  841 GREHQDGEEF EGPAGSCEWC RCQAGQVSCV RLQCPPLPCK LQVTERGSCC PRCRGCLAHG
  901 EEHPEGSRWV PPDSACSSCV CHEGVVTCAR IQCISSCAQP RQGPHDCCPQ CSDCEHEGRK
  961 YEPGESFQPG ADPCEVCICE PQPEGPPSLR CHRRQCPSLV GCPPSQLLPP GPQHCCPTCA
 1021 EALSNCSEGL LGSELAPPDP CYTCQCQDLT WLCIHQACPE LSCPLSERHT PPGSCCPVCR
 1081 APTQSCVHQG REVASGERWT VDTCTSCSCM AGTVRCQSQR CSPLSCGPDK APALSPGSCC
 1141 PRCLPRPASC MAFGDPHYRT FDGRLLHFQG SCSYVLAKDC HSGDFSVHVT NDDRGRSGVA
 1201 WTQEVAVLLG DMAVRLLQDG AVTVDGHPVA LPFLQEPLLY VELRGHTVIL HAQPGLQVLW
 1261 DGQSQVEVSV PGSYQGRTCG LCGNFNGFAQ DDLQGPEGLL LPSEAAFGNS WQVSEGLWPG
 1321 RPCSAGREVD PCRAAGYRAR REANARCGVL KSSPFSRCHA VVPPEPFFAA CVYDLCACGP
 1381 GSSADACLCD ALEAYASHCR QAGVTPTWRG PTLCVVGCPL ERGFVFDECG PPCPRTCFNQ
 1441 HIPLGELAAH CVRPCVPGCQ CPAGLVEHEA HCIPPEACPQ VLLTGDQPLG ARPSPSREPQ
 1501 ETP ( 配列番号    541)
```

【０４８５】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示す。

プロセシングされたＣＲＩＭ２アイソフォーム１ポリペプチド配列を次に示す：

【０４８６】

【化１７９】

```
GAVPREPPGQQTTAHSSVLAGNSQEQWHPLREWLGRLEAAVMELREQNKDLQTRVRQLESCECHPASPQCWGLGR
AWPEGARWEPDACTACVCQDGAAHCGPQAHLPHCRGCSQNGQTYGNGETFSPDACTTCRCLTGAVQCQGPSCSEL
NCLESCTPPGECCPICCTEGGSHWEHGQEWTTPGDPCRICRCLEGHIQCRQRECASLCPYPARPLPGTCCPVCDG
CFLNGREHRSGEPVGSGDPCSHCRCANGSVQCEPLPCPPVPCRHPGKIPGQCCPVCDGCEYQGHQYQSQETFRLQ
ERGLCVRCSCQAGEVSCEEQECPVTPCALPASGRQLCPACELDGEEFAEGVQWEPDGRPCTACVCQDGVPKCGAV
LCPPAPCQHPTQPPGACCPSCDSCTYHSQVYANGQNFTDADSPCHACHCQDGTVICSLVDCPPTTCARPQSGPGQ
CCPRCPDCILEEEVFVDGESFSHPRDPCQECRCQEGHAHCQPRPCPRAPCAHPLPGTCCPNDCSGCAFGGKEYPS
GADFPHPSDPCRLCRCLSGNVQCLARRCVPLPCPEPVLLPGECCPQCPAPAGCPRPGAAHARHQEYFSPPGDPCR
RCLCLDGSVSCQRLPCPPAPCAHPRQGPCCPSCDGCLYQGKEFASGERFPSPTAACHLCLCWEGSVSCEPKACAP
ALCPFPARGDCCPDCDGCEYLGESYLSNQEFPDPREPCNLCTCLGGFVTCGRRPCEPPGCSHPLIPSGHCCPTCQ
GCRYHGVTTASGETLPDPLDPTCSLCTCQEGSMRCQKKPCPPALCPHPSPGPCFCPVCHSCLSQGREHQDGEEPE
GPAGSCEWCRCQAGQVSCVRLQCPPLPCKLQVTERGSCCPRCRGCLAHGEEHPEGSRWVPPDSACSSCVCHEGVV
TCARIQCISSCAQPRQGPHDCCPQCSDCEHEGRKYEPGESFQPGADPCEVCICEPQPEGPPSLRCHRRQCPSLVG
CPPSQLLPPGPQHCCPTCAEALSNCSEGLLGSELAPPDPCYTCQCQDLTWLCIHQACPELSCPLSERHTPPGSCC
PVCRAPTQSCVHQGREVASGERWTVDTCTSCSCMAGTVRCQSQRCSPLSCGPDKAPALSPGSCCPRCLPRPASCM
AFGDPHYRTFDGRLLHFQGSCSYVLAKDCHSGDFSVHVTNDDRGRSGVAWTQEVAVLLGDMAVRLLQDGAVTVDG
HPVALPFLQEPLLYVELRGHTVILHAQPGLQVLWDGQSQVEVSVPGSYQGRTCGLCGNFNGFAQDDLQGPEGLLL
PSEAAFGNSWQVSEGLWPGRPCSAGREVDPCRAAGYRARREANARCGVLKSSPFSRCHAVVPPEPFFAACVYDLC
ACGPGSSADACLCDALEAYASHCRQAGVTPTWRGPTLCVVGCPLERGFVFDECGPPCPRTCFNQHIPLGELAAHC
VRPCVPGCQCPAGLVEHEAHCIPPEACPQVLLTGDQPLGARPSPSREPQETP ( 配列番号    542)
```

【０４８７】

プロセシングされていないヒトＣＲＩＭ２アイソフォーム１前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５４３）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１３５９１４．１のヌクレオチド４４～４５５２に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０４８８】

【化１８０】

ATGGCCGGGGTCGGGGCCGCTGCGCTGTCCCTTCTCCTGCACCTCGGGGCCCTGGCGCTGGCCGCGGGCGCGGAA
GGTGGGGCTGTCCCCAGGGAGCCCCCTGGGCAGCAGACAACTGCCCATTCCTCAGTCCTTGCTGGGAACTCCCAG
GAGCAGTGGCACCCCCTGCGAGAGTGGCTGGGGCGACTGGAGGCTGCAGTGATGGAGCTCAGAGAACAGAATAAG
GACCTGCAGACGAGGGTGAGGCAGCTGGAGTCCTGTGAGTGCCACCCTGCATCTCCCCAGTGCTGGGGGCTGGGG
CGTGCCTGGCCCGAGGGGGCACGCTGGGAGCCTGACGCCTGCACAGCCTGCGTCTGCCAGGATGGGGCCGCTCAC
TGTGGCCCCCAAGCACACCTGCCCCATTGCAGGGGCTGCAGCCAAAATGGCCAGACCTACGGCAACGGGGAGACC
TTCTCCCCAGATGCCTGCACCACCTGCCGCTGTCTGACAGGAGCCGTGCAGTGCCAGGGGCCCTCGTGTTCAGAG
CTCAACTGCTTGGAGAGCTGCACCCCACCTGGGGAGTGCTGCCCCATCTGCTGCACAGAAGGTGGCTCTCACTGG
GAACATGGCCAAGAGTGGACAACACCTGGGGACCCCTGCCGAATCTGCCGGTGCCTGGAGGGTCACATCCAGTGC
CGCCAGCGAGAATGTGCCAGCCTGTGTCCATACCCAGCCCGGCCCCTCCCAGGCACCTGCTGCCCTGTGTGTGAT
GGCTGTTTCCTAAACGGGCGGGAGCACCGCAGCGGGGAGCCTGTGGGCTCAGGGGACCCCTGCTCGCACTGCCGC
TGTGCTAATGGGAGTGTCCAGTGTGAGCCTCTGCCCTGCCCGCCAGTGCCCTGCAGACACCCAGGCAAGATCCCT
GGGCAGTGCTGCCCTGTCTGCGATGGCTGTGAGTACCAGGGACACCAGTATCAGAGCCAGGAGACCTTCAGACTC
CAAGAGCGGGGCCTCTGTGTCCGCTGCTCCTGCCAGGCTGGCGAGGTCTCCTGTGAGGAGCAGGAGTGCCCAGTC
ACCCCCTGTGCCCTGCCTGCCTCTGGCCGCCAGCTCTGCCCAGCCTGTGAGCTGGATGGAGAGGAGTTTGCTGAG
GGAGTCCAGTGGGAGCCTGATGGTCGGCCCTGCACCGCCTGCGTCTGTCAAGATGGGGTACCCAAGTGCGGGGCT
GTGCTCTGCCCCCCAGCCCCCTGCCAGCACCCCACCCAGCCCCCTGGTGCCTGCTGCCCCAGCTGTGACAGCTGC
ACCTACCACAGCCAAGTGTATGCCAATGGGCAGAACTTCACGGATGCAGACAGCCCTTGCCATGCCTGCCACTGT
CAGGATGGAACTGTGACATGCTCCTTGGTTGACTGCCCTCCCACGACCTGTGCCAGGCCCCAGAGTGGACCAGGC
CAGTGTTGCCCCAGGTGCCCAGACTGCATCCTGGAGGAAGAGGTGTTTGTGGACGGCGAGAGCTTCTCCCACCCC
CGAGACCCCTGCCAGGAGTGCCGATGCCAGGAAGGCCATGCCCACTGCCAGCCTCGCCCCTGCCCCAGGGCCCCC
TGTGCCCACCCGCTGCCTGGGACCTGCTGCCCGAACGACTGCAGCGGCTGTGCCTTTGGCGGGAAAGAGTACCCC
AGCGGAGCGGACTTCCCCCACCCCTCTGACCCCTGCCGTCTGTGTCGCTGTCTGAGCGGCAACGTGCAGTGCCTG
GCCCGCCGCTGCGTGCCGCTGCCCTGTCCAGAGCCTGTCCTGCTGCCGGGAGAGTGCTGCCCGCAGTGCCCAGCC
CCCGCCGGCTGCCCACGGCCCGGCGCGGCCCACGCCCGCCACCAGGAGTACTTCTCCCCGCCCGGCGATCCCTGC
CGCCGCTGCCTCTGCCTCGACGGCTCCGTGTCCTGCCAGCGGCTGCCCTGCCCGCCCGCGCCCTGCGCGCACCCG
CGCCAGGGGCCTTGCTGCCCCTCCTGCGACGGCTGCCTGTACCAGGGGAAGGAGTTTGCCAGCGGGGAGCGCTTC
CCATCGCCCACTGCTGCCTGCCACCTCTGCCTTTGCTGGGAGGGCAGCGTGAGCTGCGAGCCCAAGGCATGTGCC
CCTGCACTGTGCCCCTTCCCTGCCAGGGGCGACTGCTGCCCTGACTGTGATGGCTGTGAGTACCTGGGGGAGTCC
TACCTGAGTAACCAGGAGTTCCCAGACCCCCGAGAACCCTGCAACCTGTGTACCTGTCTTGGAGGCTTCGTGACC
TGCGGCCGCCGGCCCTGTGAGCCTCCGGGCTGCAGCCACCCACTCATCCCCTCTGGGCACTGCTGCCCGACCTGC
CAGGGATGCCGCTACCATGGCGTCACTACTGCCTCCGGAGAGACCCTTCCTGACCCACTTGACCCTACCTGCTCC
CTCTGCACCTGCCAGGAAGGTTCCATGCGCTGCCAGAAGAAGCCATGTCCCCCAGCTCTCTGCCCCCACCCCTCT
CCAGGCCCCTGCTTCTGCCCTGTTTGCCACAGCTGTCTCTCTCAGGGCCGGGAGCACCAGGATGGGGAGGAGTTT
GAGGGACCAGCAGGCAGCTGTGAGTGGTGTCGCTGTCAGGCTGGCCAGGTCAGCTGTGTGCGGCTGCAGTGCCCA
CCCCTTCCCTGCAAGCTCCAGGTCACCGAGCGGGGGAGCTGCTGCCCTCGCTGCAGAGGCTGCCTGGCTCATGGG
GAAGAGCACCCCGAAGGCAGTAGATGGGTGCCCCCCGACAGTGCCTGCTCCTCCTGTGTGTGTCACGAGGGCGTC

【化１８１】

GTCACCTGTGCACGCATCCAGTGCATCAGCTCTTGCGCCCAGCCCCGCCAAGGGCCCCATGACTGCTGTCCTCAA
TGCTCTGACTGTGAGCATGAGGGCCGGAAGTACGAGCCTGGGGAGAGCTTCCAGCCTGGGGCAGACCCCTGTGAA
GTGTGCATCTGCGAGCCACAGCCTGAGGGGCCTCCCAGCCTTCGCTGTCACCGGCGGCAGTGTCCCAGCCTGGTG
GGCTGCCCCCCCAGCCAGCTCCTGCCCCCTGGGCCCCAGCACTGCTGTCCCACCTGTGCCGAGGCCTTGAGTAAC
TGTTCAGAGGGCCTGCTGGGATCTGAGCTAGCCCCACCAGACCCCTGCTACACGTGCCAGTGCCAGGACCTGACA
TGGCTCTGCATCCACCAGGCTTGTCCTGAGCTCAGCTGTCCCCTCTCAGAGCGCCACACTCCCCCTGGGAGCTGC
TGCCCCGTATGCCGGGCTCCCACCCAGTCCTGCGTGCACCAGGGCCGTGAGGTGGCCTCTGGAGAGCGCTGGACT
GTGGACACCTGCACCAGCTGCTCCTGCATGGCGGGCACCGTGCGTTGCCAGAGCCAGCGCTGCTCACCGCTCTCG
TGTGGCCCCGACAAGGCCCCTGCCCTGAGTCCTGGCAGCTGCTGCCCCCGCTGCCTGCCTCGGCCCGCTTCCTGC
ATGGCCTTCGGAGACCCCCATTACCGCACCTTCGACGGCCGCCTGCTGCACTTCCAGGGCAGTTGCAGCTATGTG
CTGGCCAAGGACTGCCACAGCGGGGACTTCAGTGTGCACGTGACCAATGATGACCGGGGCCGGAGCGGTGTGGCC
TGGACCCAGGAGGTGGCGGTGCTGCTGGGAGACATGGCCGTGCGGCTGCTGCAGGACGGGGCAGTCACGGTGGAT
GGGCACCCGGTGGCCTTGCCCTTCCTGCAGGAGCCGCTGCTGTATGTGGAGCTGCGAGGACACACTGTGATCCTG
CACGCCCAGCCCCGGGCTCCAGGTGCTGTGGGATGGGCAGTCCCAGGTGGAGGTGAGCGTACCTGGCTCCTACCAG
GGCCGGACTTGTGGGCTCTGTGGGAACTTCAATGGCTTTGCCCAGGACGATCTGCAGGGCCCTGAGGGGCTGCTC
CTGCCCTCGGAGGCTGCGTTTGGGAATAGCTGGCAGGTCTCAGAGGGGCTGTGGCCTGGCCGGCCCTGTTCTGCA
GGCCGAGAGGTGGATCCGTGCCGGGCAGCAGGTTACCGTGCCAGGCGTGAGGCCAATGCCCGGTGTGGGGTGCTG
AAGTCCTCCCCATTCAGTCGCTGCCATGCTGTGGTGCCACCGGAGCCCTTCTTTGCCGCCTGTGTGTATGACCTG
TGTGCCTGTGGCCCTGGCTCCTCCGCTGATGCCTGCCTCTGTGATGCCCTGGAAGCCTACGCCAGTCACTGTCGC
CAGGCAGGAGTGACACCTACCTGGCGAGGCCCCACGCTGTGTGTGGTAGGCTGCCCCCTGGAGCGTGGCTTCGTG
TTTGATGAGTGCGGCCCACCCTGTCCCCGCACCTGCTTCAATCAGCATATCCCCCTGGGGGAGCTGGCAGCCCAC
TGCGTGAGGCCCTGCGTGCCCGGCTGCCAGTGCCCTGCAGGCCTGGTGGAGCATGAGGCCCACTGCATCCCACCC
GAGGCCTGCCCCCAAGTCCTGCTCACTGGAGACCAGCCACTTGGTGCTCGGCCCAGCCCCAGCCGGGAGCCCCAG
GAGACACCC　（配列番号　543）

プロセシングされたヒトＣＲＩＭ２アイソフォーム１をコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５４４）：

【０４８９】

【化１８２】

GGGGCTGTCCCCAGGGAGCCCCCTGGGCAGCAGACAACTGCCCATTCCTCAGTCCTTGCTGGGAACTCCCAGGAG
CAGTGGCACCCCCTGCGAGAGTGGCTGGGGCGACTGGAGGCTGCAGTGATGGAGCTCAGAGAACAGAATAAGGAC
CTGCAGACGAGGGTGAGGCAGCTGGAGTCCTGTGAGTGCCACCCTGCATCTCCCCAGTGCTGGGGGCTGGGGCGT
GCCTGGCCCGAGGGGGCACGCTGGGAGCCTGACGCCTGCACAGCCTGCGTCTGCCAGGATGGGGCCGCTCACTGT
GGCCCCCAAGCACACCTGCCCCATTGCAGGGGCTGCAGCCAAAATGGCCAGACCTACGGCAACGGGGAGACCTTC
TCCCCAGATGCCTGCACCACCTGCCGCTGTCTGACAGGAGCCGTGCAGTGCCAGGGGCCCTCGTGTTCAGAGCTC
AACTGCTTGGAGAGCTGCACCCCACCTGGGGAGTGCTGCCCCATCTGCTGCACAGAAGGTGGCTCTCACTGGGAA
CATGGCCAAGAGTGGACAACACCTGGGGACCCCTGCCGAATCTGCCGGTGCCTGGAGGGTCACATCCAGTGCCGC
CAGCGAGAATGTGCCAGCCTGTGTCCATACCCAGCCCGGCCCCTCCCAGGCACCTGCTGCCCTGTGTGTGATGGC
TGTTTCCTAAACGGGCGGGAGCACCGCAGCGGGGAGCCTGTGGGCTCAGGGGACCCCTGCTCGCACTGCCGCTGT
GCTAATGGGAGTGTCCAGTGTGAGCCTCTGCCCTGCCCGCCAGTGCCCTGCAGACACCCAGGCAAGATCCCTGGG
CAGTGCTGCCCTGTCTGCGATGGCTGTGAGTACCAGGGACACCAGTATCAGAGCCAGGAGACCTTCAGACTCCAA
GAGCGGGGCCTCTGTGTCCGCTGCTCCTGCCAGGCTGGCGAGGTCTCCTGTGAGGAGCAGGAGTGCCCAGTCACC
CCCTGTGCCCTGCCTGCCTCTGGCCGCCAGCTCTGCCCAGCCTGTGAGCTGGATGGAGAGGAGTTTGCTGAGGGA

【化１８３】

GTCCAGTGGGAGCCTGATGGTCGGCCCTGCACCGCCTGCGTCTGTCAAGATGGGGTACCCAAGTGCGGGGCTGTG
CTCTGCCCCCCAGCCCCCTGCCAGCACCCCACCCAGCCCCCTGGTGCCTGCTGCCCCAGCTGTGACAGCTGCACC
TACCACAGCCAAGTGTATGCCAATGGGCAGAACTTCACGGATGCAGACAGCCCTTGCCATGCCTGCCACTGTCAG
GATGGAACTGTGACATGCTCCTTGGTTGACTGCCCTCCCACGACCTGTGCCAGGCCCCAGAGTGGACCAGGCCAG
TGTTGCCCCAGGTGCCCAGACTGCATCCTGGAGGAAGAGGTGTTTGTGGACGGCGAGAGCTTCTCCCACCCCCGA
GACCCCTGCCAGGAGTGCCGATGCCAGGAAGGCCATGCCCACTGCCAGCCTCGCCCCTGCCCCAGGGCCCCCTGT
GCCCACCCGCTGCCTGGGACCTGCTGCCCGAACGACTGCAGCGGCTGTGCCTTTGGCGGGAAAGAGTACCCCAGC
GGAGCGGACTTCCCCCACCCCTCTGACCCCTGCCGTCTGTGTCGCTGTCTGAGCGGCAACGTGCAGTGCCTGGCC
CGCCGCTGCGTGCCGCTGCCCTGTCCAGAGCCTGTCCTGCTGCCGGGAGAGTGCTGCCCGCAGTGCCCAGCCCCC
GCCGGCTGCCCACGGCCCGGCGCGGCCCACGCCCGCCACCAGGAGTACTTCTCCCCGCCCGGCGATCCCTGCCGC
CGCTGCCTCTGCCTCGACGGCTCCGTGTCCTGCCAGCGGCTGCCCTGCCCGCCCGCGCCCTGCGCGCACCCGCGC
CAGGGGCCTTGCTGCCCCTCCTGCGACGGCTGCCTGTACCAGGGGAAGGAGTTTGCCAGCGGGGAGCGCTTCCCA
TCGCCCACTGCTGCCTGCCACCTCTGCCTTTGCTGGGAGGGCAGCGTGAGCTGCGAGCCCAAGGCATGTGCCCCT
GCACTGTGCCCCTTCCCTGCCAGGGGCGACTGCTGCCCTGACTGTGATGGCTGTGAGTACCTGGGGGAGTCCTAC
CTGAGTAACCAGGAGTTCCCAGACCCCCGAGAACCCTGCAACCTGTGTACCTGTCTTGGAGGCTTCGTGACCTGC
GGCCGCCGGCCCTGTGAGCCTCCGGGCTGCAGCCACCCACTCATCCCCTCTGGGCACTGCTGCCCGACCTGCCAG
GGATGCCGCTACCATGGCGTCACTACTGCCTCCGGAGAGACCCTTCCTGACCCACTTGACCCTACCTGCTCCCTC
TGCACCTGCCAGGAAGGTTCCATGCGCTGCCAGAAGAAGCCATGTCCCCCAGCTCTCTGCCCCCACCCCTCTCCA
GGCCCCTGCTTCTGCCCTGTTTGCCACAGCTGTCTCTCTCAGGGCCGGGAGCACCAGGATGGGGAGGAGTTTGAG
GGACCAGCAGGCAGCTGTGAGTGGTGTCGCTGTCAGGCTGGCCAGGTCAGCTGTGTGCGGCTGCAGTGCCCACCC
CTTCCCTGCAAGCTCCAGGTCACCGAGCGGGGGAGCTGCTGCCCTCGCTGCAGAGGCTGCCTGGCTCATGGGGAA
GAGCACCCCGAAGGCAGTAGATGGGTGCCCCCCGACAGTGCCTGCTCCTCCTGTGTGTGTCACGAGGGCGTCGTC
ACCTGTGCACGCATCCAGTGCATCAGCTCTTGCGCCCAGCCCCGCCAAGGGCCCCATGACTGCTGTCCTCAATGC
TCTGACTGTGAGCATGAGGGCCGGAAGTACGAGCCTGGGGAGAGCTTCCAGCCTGGGGCAGACCCCTGTGAAGTG
TGCATCTGCGAGCCACAGCCTGAGGGGCCTCCCAGCCTTCGCTGTCACCGGCGGCAGTGTCCCAGCCTGGTGGGC
TGCCCCCCCAGCCAGCTCCTGCCCCCTGGGCCCCAGCACTGCTGTCCCACCTGTGCCGAGGCCTTGAGTAACTGT
TCAGAGGGCCTGCTGGGATCTGAGCTAGCCCCACCAGACCCCTGCTACACGTGCCAGTGCCAGGACCTGACATGG
CTCTGCATCCACCAGGCTTGTCCTGAGCTCAGCTGTCCCCTCTCAGAGCGCCACACTCCCCCTGGGAGCTGCTGC
CCCGTATGCCGGGGCTCCCACCCAGTCCTGCGTGCACCAGGGCCGTGAGGTGGCCTCTGGAGAGCGCTGGACTGTG
GACACCTGCACCAGCTGCTCCTGCATGGCGGGCACCGTGCGTTGCCAGAGCCAGCGCTGCTCACCGCTCTCGTGT
GGCCCCGACAAGGCCCCTGCCCTGAGTCCTGGCAGCTGCTGCCCCCGCTGCCTGCCTCGGCCCGCTTCCTGCATG
GCCTTCGGAGACCCCCATTACCGCACCTTCGACGGCCGCCTGCTGCACTTCCAGGGCAGTTGCAGCTATGTGCTG
GCCAAGGACTGCCACAGCGGGGACTTCAGTGTGCACGTGACCAATGATGACCGGGGCCGGAGCGGTGTGGCCTGG
ACCCAGGAGGTGGCGGTGCTGCTGGGAGACATGGCCGTGCGGCTGCTGCAGGACGGGGCAGTCACGGTGGATGGG
CACCCGGTGGCCTTGCCCTTCCTGCAGGAGCCGCTGCTGTATGTGGAGCTGCGAGGACACACTGTGATCCTGCAC
GCCCAGCCCGGGCTCCAGGTGCTGTGGGATGGGCAGTCCCAGGTGGAGGTGAGCGTACCTGGCTCCTACCAGGGC
CGGACTTGTGGGCTCTGTGGGAACTTCAATGGCTTTGCCCAGGACGATCTGCAGGGCCCTGAGGGGCTGCTCCTG
CCCTCGGAGGCTGCGTTTGGGAATAGCTGGCAGGTCTCAGAGGGGCTGTGGCCTGGCCGGCCCTGTTCTGCAGGC
CGAGAGGTGGATCCGTGCCGGGCAGCAGGTTACCGTGCCAGGCGTGAGGCCAATGCCCGGTGTGGGGTGCTGAAG
TCCTCCCCATTCAGTCGCTGCCATGCTGTGGTGCCACCGGAGCCCTTCTTTGCCGCCTGTGTGTATGACCTGTGT
GCCTGTGGCCCTGGCTCCTCCGCTGATGCCTGCCTCTGTGATGCCCTGGAAGCCTACGCCAGTCACTGTCGCCAG

【化１８４】

GCAGGAGTGACACCTACCTGGCGAGGCCCCACGCTGTGTGTGGTAGGCTGCCCCCTGGAGCGTGGCTTCGTGTTT
GATGAGTGCGGCCCACCCTGTCCCCGCACCTGCTTCAATCAGCATATCCCCCTGGGGGAGCTGGCAGCCCACTGC
GTGAGGCCCTGCGTGCCCGGCTGCCAGTGCCCTGCAGGCCTGGTGGAGCATGAGGCCCACTGCATCCCACCCGAG
GCCTGCCCCCAAGTCCTGCTCACTGGAGACCAGCCACTTGGTGCTCGGCCCAGCCCCAGCCGGGAGCCCCAGGAG
ACACCC　（：配列番号　544）

ヒトＣＲＩＭ２アイソフォーム２前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿９５５３８１．２）を次に示す：

【化１８５】

```
  1 MAGVGAAALS LLLHLGALAL AAGAEGGAVP REPPGQQTTA HSSVLAGNSQ EQWHPLREWL
 61 GRLEAAVMEL REQNKDLQTR VRQLESCECH PASPQCWGLG RAWPEGARWE PDACTACVCQ
121 DGAAHCGPQA HLPHCRGCSQ NGQTYGNGET FSPDACTTCR CLEGTITCNQ KPCPRGPCPE
181 PGACCPHCKP GCDYEGQLYE EGVTFLSSSN PCLQCTCLRS RVRCMALKCP PSPCPEPVLR
241 PGHCCPTCQG CTEGGSHWEH GQEWTTPGDP CRICRCLEGH IQCRQRECAS LCPYPARPLP
301 GTCCPVCDGC FLNGREHRSG EPVGSGDPCS HCRCANGSVQ CEPLPCPPVP CRHPGKIPGQ
361 CCPVCDGCEY QGHQYQSQET FRLQERGLCV RCSCQAGEVS CEEQECPVTP CALPASGRQL
421 CPACELDGEE FAEGVQWEPD GRPCTACVCQ DGVPKCGAVL CPPAPCQHPT QPPGACCPSC
481 DSCTYHSQVY ANGQNFTDAD SPCHACHCQD GTVTCSLVDC PPTTCARPQS GPGQCCPRCP
541 DCILEEEVFV DGESFSHPRD PCQECRCQEG HAHCQPRPCP RAPCAHPLPG TCCPNDCSGC
601 AFGGKEYPSG ADFPHPSDPC RLCRCLSGNV QCLARRCVPL PCPEPVLLPG ECCPQCPAAP
661 APAGCPRPGA AHARHQEYFS PPGDPCRRCL CLDGSVSCQR LPCPPAPCAH PRQGPCCPSC
721 DGCLYQGKEF ASGERFPSPT AACHLCLCWE GSVSCEPKAC APALCPFPAR GDCCPDCDGE
781 GHGIGSCRGG MRETRGLGQN NLYCPRVDLK YLLQ      ( 配列番号    545)
```

プロセシングされたＣＲＩＭ２アイソフォーム２配列を次に示す：

【０４９０】

【化１８６】

```
AEGGAVPREPPGQQTTAHSSVLAGNSQEQWHPLREWLGRLEAAVMELREQNKDLQTRVRQLESCECHPASPQCWG
LGRAWPEGARWEPDACTACVCQDGAAHCGPQAHLPHCRGCSQNGQTYGNGETFSPDACTTCRCLEGTITCNQKPC
PRGPCPEPGACCPHCKPGCDYEGQLYEEGVTFLSSSNPCLQCTCLRSRVRCMALKCPPSPCPEPVLRPGHCCPTC
QGCTEGGSHWEHGQEWTTPGDPCRICRCLEGHIQCRQRECASLCPYPARPLPGTCCPVCDGCFLNGREHRSGEPV
GSGDPCSHCRCANGSVQCEPLPCPPVPCRHPGKIPGQCCPVCDGCEYQGHQYQSQETFRLQERGLCVRCSCQAGE
VSCEEQECPVTPCALPASGRQLCPACELDGEEFAEGVQWEPDGRPCTACVCQDGVPKCGAVLCPPAPCQHPTQPP
GACCPSCDSCTYHSQVYANGQNFTDADSPCHACHCQDGTVTCSLVDCPPTTCARPQSGPGQCCPRCPDCILEEEV
FVDGESFSHPRDPCQECRCQEGHAHCQPRPCPRAPCAHPLPGTCCPNDCSGCAFGGKEYPSGADFPHPSDPCRLC
RCLSGNVQCLARRCVPLPCPEPVLLPGECCPQCPAAPAPAGCPRPGAAHARHQEYFSPPGDPCRRCLCLDGSVSC
QRLPCPPAPCAHPRQGPCCPSCDGCLYQGKEFASGERFPSPTAACHLCLCWEGSVSCEPKACAPALCPFPARGDC
CPDCDGEGHGIGSCRGGMRETRGLGQNNLYCPRVDLKYLLQ        ( 配列番号     546)
```

【０４９１】

プロセシングされていないヒトＣＲＩＭ２アイソフォーム２前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５４７）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１９９３４９．２のヌクレオチド４４～２４８５に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０４９２】

【化１８７】

ATGGCCGGGGTCGGGGCCGCTGCGCTGTCCCTTCTCCTGCACCTCGGGGCCCTGGCGCTGGCCGCGGGCGCGGAA
GGTGGGGCTGTCCCCAGGGAGCCCCCTGGGCAGCAGACAACTGCCCATTCCTCAGTCCTTGCTGGGAACTCCCAG
GAGCAGTGGCACCCCCTGCGAGAGTGGCTGGGGCGACTGGAGGCTGCAGTGATGGAGCTCAGAGAACAGAATAAG
GACCTGCAGACGAGGGTGAGGCAGCTGGAGTCCTGTGAGTGCCACCCTGCATCTCCCCAGTGCTGGGGGCTGGGG
CGTGCCTGGCCCGAGGGGGCACGCTGGGAGCCTGACGCCTGCACAGCCTGCGTCTGCCAGGATGGGGCCGCTCAC
TGTGGCCCCCAAGCACACCTGCCCCATTGCAGGGGCTGCAGCCAAAATGGCCAGACCTACGGCAACGGGGAGACC
TTCTCCCCAGATGCCTGCACCACCTGCCGCTGTCTGGAAGGTACCATCACTTGCAACCAGAAGCCATGCCCAAGA
GGACCCTGCCCTGAGCCAGGAGCATGCTGCCCGCACTGTAAGCCAGGCTGTGATTATGAGGGGCAGCTTTATGAG
GAGGGGGTCACCTTCCTGTCCAGCTCCAACCCTTGTCTACAGTGCACCTGCCTGAGGAGCCGAGTTCGCTGCATG
GCCCTGAAGTGCCCGCCTAGCCCCTGCCCAGAGCCAGTGCTGAGGCCTGGGCACTGCTGCCCAACCTGCCAAGGC
TGCACAGAAGGTGGCTCTCACTGGGAACATGGCCAAGAGTGGACAACACCTGGGGACCCCTGCCGAATCTGCCGG
TGCCTGGAGGGTCACATCCAGTGCCGCCAGCGAGAATGTGCCAGCCTGTGTCCATACCCAGCCCGGCCCCTCCCA
GGCACCTGCTGCCCTGTGTGTGATGGCTGTTTCCTAAACGGGCGGGAGCACCGCAGCGGGGAGCCTGTGGGCTCA
GGGGACCCCTGCTCGCACTGCCGCTGTGCTAATGGGAGTGTCCAGTGTGAGCCTCTGCCCTGCCCGCCAGTGCCC
TGCAGACACCCAGGCAAGATCCCTGGGCAGTGCTGCCCTGTCTGCGATGGCTGTGAGTACCAGGGACACCAGTAT
CAGAGCCAGGAGACCTTCAGACTCCAAGAGCGGGGCCTCTGTGTCCGCTGCTCCTGCCAGGCTGGCGAGGTCTCC
TGTGAGGAGCAGGAGTGCCCAGTCACCCCCTGTGCCCTGCCTGCCTCTGGCCGCCAGCTCTGCCCAGCCTGTGAG
CTGGATGGAGAGGAGTTTGCTGAGGGAGTCCAGTGGGAGCCTGATGGTCGGCCCTGCACCGCCTGCGTCTGTCAA
GATGGGGTACCCAAGTGCGGGGCTGTGCTCTGCCCCCCAGCCCCCTGCCAGCACCCCACCCAGCCCCCTGGTGCC
TGCTGCCCCAGCTGTGACAGCTGCACCTACCACAGCCAAGTGTATGCCAATGGGCAGAACTTCACGGATGCAGAC
AGCCCTTGCCATGCCTGCCACTGTCAGGATGGAACTGTGACATGCTCCTTGGTTGACTGCCCTCCCACGACCTGT
GCCAGGCCCCAGAGTGGACCAGGCCAGTGTTGCCCCAGGTGCCCAGACTGCATCCTGGAGGAAGAGGTGTTTGTG
GACGGCGAGAGCTTCTCCCACCCCCGAGACCCCTGCCAGGAGTGCCGATGCCAGGAAGGCCATGCCCACTGCCAG
CCTCGCCCCTGCCCCAGGGCCCCCTGTGCCCACCCGCTGCCTGGGACCTGCTGCCCGAACGACTGCAGCGGCTGT
GCCTTTGGCGGGAAAGAGTACCCCAGCGGAGCGGACTTCCCCCACCCCTCTGACCCCTGCCGTCTGTGTCGCTGT
CTGAGCGGCAACGTGCAGTGCCTGGCCCGCCGCTGCGTGCCGCTGCCCTGTCCAGAGCCTGTCCTGCTGCCGGGA
GAGTGCTGCCCGCAGTGCCCAGCCGCCCCAGCCCCCGCCGGCTGCCCACGGCCCGGCGCGGCCCACGCCCGCCAC
CAGGAGTACTTCTCCCCGCCCGGCGATCCCTGCCGCCGCTGCCTCTGCCTCGACGGCTCCGTGTCCTGCCAGCGG
CTGCCCTGCCCGCCCGCGCCCTGCGCGCACCCGCGCCAGGGGCCTTGCTGCCCCTCCTGCGACGGCTGCCTGTAC
CAGGGGAAGGAGTTTGCCAGCGGGGAGCGCTTCCCATCGCCCACTGCTGCCTGCCACCTCTGCCTTTGCTGGGAG
GGCAGCGTGAGCTGCGAGCCCAAGGCATGTGCCCCTGCACTGTGCCCCTTCCCTGCCAGGGGCGACTGCTGCCCT
GACTGTGATGGTGAGGGTCATGGGATAGGGAGCTGCCGGGGTGGGATGCGGGAGACCAGAGGGCTGGGTCAGAAT
AATCTTTACTGCCCTAGGGTGGATCTAAAATATTTATTACAG （配列番号 547）

プロセシングされたＣＲＩＭ２アイソフォーム２をコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５４８）：

【０４９３】

【化１８８】

GCGGAAGGTGGGGCTGTCCCCAGGGAGCCCCCTGGGCAGCAGACAACTGCCCATTCCTCAGTCCTTGCTGGGAAC
TCCCAGGAGCAGTGGCACCCCCTGCGAGAGTGGCTGGGGCGACTGGAGGCTGCAGTGATGGAGCTCAGAGAACAG
AATAAGGACCTGCAGACGAGGGTGAGGCAGCTGGAGTCCTGTGAGTGCCACCCTGCATCTCCCCAGTGCTGGGGG
CTGGGGCGTGCCTGGCCCGAGGGGGCACGCTGGGAGCCTGACGCCTGCACAGCCTGCGTCTGCCAGGATGGGGCC
GCTCACTGTGGCCCCCAAGCACACCTGCCCCATTGCAGGGGCTGCAGCCAAAATGGCCAGACCTACGGCAACGGG

【化１８９】

GAGACCTTCTCCCCAGATGCCTGCACCACCTGCCGCTGTCTGGAAGGTACCATCACTTGCAACCAGAAGCCATGC
CCAAGAGGACCCTGCCCTGAGCCAGGAGCATGCTGCCCGCACTGTAAGCCAGGCTGTGATTATGAGGGGCAGCTT
TATGAGGAGGGGGTCACCTTCCTGTCCAGCTCCAACCCTTGTCTACAGTGCACCTGCCTGAGGAGCCGAGTTCGC
TGCATGGCCCTGAAGTGCCCGCCTAGCCCCTGCCCAGAGCCAGTGCTGAGGCCTGGGCACTGCTGCCCAACCTGC
CAAGGCTGCACAGAAGGTGGCTCTCACTGGGAACATGGCCAAGAGTGGACAACACCTGGGGACCCCTGCCGAATC
TGCCGGTGCCTGGAGGGTCACATCCAGTGCCGCCAGCGAGAATGTGCCAGCCTGTGTCCATACCCAGCCCGGCCC
CTCCCAGGCACCTGCTGCCCTGTGTGTGATGGCTGTTTCCTAAACGGGCGGGAGCACCGCAGCGGGGAGCCTGTG
GGCTCAGGGGACCCCTGCTCGCACTGCCGCTGTGCTAATGGGAGTGTCCAGTGTGAGCCTCTGCCCTGCCCGCCA
GTGCCCTGCAGACACCCAGGCAAGATCCCTGGGCAGTGCTGCCCTGTCTGCGATGGCTGTGAGTACCAGGGACAC
CAGTATCAGAGCCAGGAGACCTTCAGACTCCAAGAGCGGGGCCTCTGTGTCCGCTGCTCCTGCCAGGCTGGCGAG
GTCTCCTGTGAGGAGCAGGAGTGCCCAGTCACCCCCTGTGCCCTGCCTGCCTCTGGCCGCCAGCTCTGCCCAGCC
TGTGAGCTGGATGGAGAGGAGTTTGCTGAGGGAGTCCAGTGGGAGCCTGATGGTCGGCCCTGCACCGCCTGCGTC
TGTCAAGATGGGGTACCCAAGTGCGGGGCTGTGCTCTGCCCCCCAGCCCCCTGCCAGCACCCCACCCAGCCCCCT
GGTGCCTGCTGCCCCAGCTGTGACAGCTGCACCTACCACAGCCAAGTGTATGCCAATGGGCAGAACTTCACGGAT
GCAGACAGCCCTTGCCATGCCTGCCACTGTCAGGATGGAACTGTGACATGCTCCTTGGTTGACTGCCCTCCCACG
ACCTGTGCCAGGCCCCAGAGTGGACCAGGCCAGTGTTGCCCCAGGTGCCCAGACTGCATCCTGGAGGAAGAGGTG
TTTGTGGACGGCGAGAGCTTCTCCCACCCCCGAGACCCCTGCCAGGAGTGCCGATGCCAGGAAGGCCATGCCCAC
TGCCAGCCTCGCCCCTGCCCCAGGGCCCCCTGTGCCCACCCGCTGCCTGGGACCTGCTGCCCGAACGACTGCAGC
GGCTGTGCCTTTGGCGGGAAAGAGTACCCCAGCGGAGCGGACTTCCCCCACCCCTCTGACCCCTGCCGTCTGTGT
CGCTGTCTGAGCGGCAACGTGCAGTGCCTGGCCCGCCGCTGCGTGCCGCTGCCCTGTCCAGAGCCTGTCCTGCTG
CCGGGAGAGTGCTGCCCGCAGTGCCCAGCCGCCCCAGCCCCCGCCGGCTGCCCACGGCCCGGCGCGGCCCACGCC
CGCCACCAGGAGTACTTCTCCCCGCCCGGCGATCCCTGCCGCCGCTGCCTCTGCCTCGACGGCTCCGTGTCCTGC
CAGCGGCTGCCCTGCCCGCCCGCGCCCTGCGCGCACCCGCGCCAGGGGCCTTGCTGCCCCTCCTGCGACGGCTGC
CTGTACCAGGGGAAGGAGTTTGCCAGCGGGGAGCGCTTCCCATCGCCCACTGCTGCCTGCCACCTCTGCCTTTGC
TGGGAGGGCAGCGTGAGCTGCGAGCCCAAGGCATGTGCCCCTGCACTGTGCCCCTTCCCTGCCAGGGGCGACTGC
TGCCCTGACTGTGATGGTGAGGGTCATGGGATAGGGAGCTGCCGGGGTGGGATGCGGGAGACCAGAGGGCTGGGT
CAGAATAATCTTTACTGCCCTAGGGTGGATCTAAAATATTTATTACAG

（配列番号　548）

【０４９４】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＣＲＩＭ２ポリペプチド（例えば、ＣＲＩＭ２ポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＣＲＩＭ２の細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＣＲＩＭ２ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４１の２６～１３８のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２

、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２
、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、および１３８）から始まり、配列番号５４
１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２９８
、１２９９、１３００、１３０１、１３０２、１３０３、１３０４、１３０５、１３０６
、１３０７、１３０８、１３０９、１３１０、１３１１、１３１２、１３１３、１３１４
、１３１５、１３１６、１３１７、１３１８、１３１９、１３２０、１３２１、１３２２
、１３２３、１３２４、１３２５、１３２６、１３２７、１３２８、１３２９、１３３０
、１３３１、１３３２、１３３３、１３３４、１３３５、１３３５、１３３６、１３３７
、１３３８、１３３９、１３４０、１３４１、１３４２、１３４３、１３４４、１３４５
、１３４６、１３４７、１３４８、１３４９、１３５０、１３５１、１３５２、１３５３
、１３５４、１３５５、１３５６、１３５７、１３５８、１３５９、１３６０、１３６１
、１３６２、１３６３、１３６４、１３６５、１３６６、１３６７、１３６８、１３６９
、１３７０、１３７１、１３７２、１３７３、１３７４、１３７５、１３７６、１３７７
、１３７８、１３７９、１３８０、１３８１、１３８２、１３８３、１３８４、１３８５
、１３８６、１３８７、１３８８、１３８９、１３９０、１３９１、１３９２、１３９３
、１３９４、１３９５、１３９６、１３９７、１３９８、１３９９、１４００、１４０１
、１４０２、１４０３、１４０４、１４０５、１４０６、１４０７、１４０８、１４０９
、１４１０、１４１１、１４１２、１４１３、１４１４、１４１５、１４１６、１４１７
、１４１８、１４１９、１４２０、１４２１、１４２２、１４２３、１４２４、１４２５
、１４２６、１４２７、１４２８、１４２９、１４３０、１４３１、１４３２、１４３３
、１４３４、１４３５、１４３５、１４３６、１４３７、１４３８、１４３９、１４４０
、１４４１、１４４２、１４４３、１４４４、１４４５、１４４６、１４４７、１４４８
、１３４９、１４５０、１４５１、１４５２、１４５３、１４５４、１４５５、１４５６
、１４５７、１４５８、１４５９、１４６０、１４６１、１４６２、１４６３、１４６４
、１４６５、１４６６、１４６７、１４６８、１４６９、１４７０、１４７１、１４７２
、１４７３、１４７４、１４７５、１４７６、１４７７、１４７８、１４７９、１４８０
、１４８１、１４８２、１４８３、１４８４、１４８５、１４８６、１４８７、１４８８
、１４８９、１４９０、１４９１、１４９２、１４９３、１４９４、１４９５、１４９６
、１４９７、１４９８、１４９９、１５００、１５０１、１５０２、または１５０３）で
終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、
９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一
である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示の
ヘテロ多量体は、配列番号５４１の２６～１２９８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７
５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９
７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチ
ドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４１の２６～１５
０３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２
％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であ
る少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテ
ロ多量体は、配列番号５４１の１３８～１２９８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５
％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７
％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチド
を含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４１の１３８～１５
０３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２
％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であ
る少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテ
ロ多量体は、配列番号５４５の２４～１３８のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、
アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３
５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８
、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、

６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、または１３８）から始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５３９、５４０、５４１、５４２、５４３、５４４、５４５、５４６、５４７、５４８、５４９、５５０、５５１、５５２、５５３、５５４、５５５、５５６、５５７、５５８、５５９、５６０、５６１、５６２、５６３、５６４、５６５、５６６、５６７、５６８、５６９、５７０、５７１、５７２、５７３、５７４、５７５、５７６、５７７、５７８、５７９、５８０、５８１、５８２、５８３、５８４、５８５、５８６、５８７、５８８、５８９、５９０、５９１、５９２、５９３、５９４、５９５、５９６、５９７、５９８、５９９、６００、６０１、６０２、６０３、６０４、６０５、６０６、６０７、６０８、６０９、６１０、６１１、６１２、６１３、４１４、６１５、６１６、６１７、６１８、６１９、６２０、６２１、６２２、６２３、６２４、６２５、６２６、６２７、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２、６３３、６３４、６３５、６３５、６３６、６３７、６３８、６３９、６４０、６４１、６４２、６４３、６４４、６４５、６４６、６４７、６４８、６４９、６５０、６５１、６５２、６５３、６５４、６５５、６５６、６５７、６５８、６５９、６６０、６６１、６６２、６６３、６６４、６６５、６６６、６６７、６６８、６６９、６７０、６７１、６７２、６７３、６７４、６７５、６７６、６７７、６７８、６７９、６８０、６８１、６８２、６８３、６８４、６８５、６８６、６８７、６８８、６８９、６９０、６９１、６９２、６９３、６９４、６９５、６９６、６９７、６９８、６９９、７００、７０１、７０２、７０３、７０４、４０５、７０６、７０７、７０８、７０９、７１０、７１１、７１２、７１３、７１４、７１５、７１６、７１７、７１８、７１９、７２０、７２１、７２２、７２３、７２４、７２５、７２６、７２７、７２８、７２９、７３０、７３１、７３２、７３３、７３４、７３５、７３５、７３６、７３７、７３８、７３９、７４０、７４１、７４２、７４３、７４４、７４５、７４６、７４７、７４８、７４９、７５０、７５１、７５２、７５３、７５４、７５５、７５６、７５７、７５８、７５９、７６０、７６１、７６２、７６３、７６４、７６５、７６６、７６７、７６８、７６９、７７０、７７１、７７２、７７３、７７４、７７５、７７６、７７７、７７８、７７９、７８０、７８１、７８２、７８３、７８４、７８５、７８６、７８７、７８８、７８９、７９０、７９１、７９２、７９３、７９４、７９５、７９６、７９７、７９８、７９９、８００、８０１、８０２、８０３、８０４、８０５、８０６、８０７、８０８、８０９、８１０、８１１、８１２、８１３、または８１４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４５の２４～５３９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４５の２４～８１４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４５の１３８～５３９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４５の１３８～８１４のアミノ酸に、

少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４１の２７～８７のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、および８７）から始まり、配列番号５４１のアミノ酸１４７８～１５０３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４７９、１４８０、１４８１、１４８２、１４８３、１４８４、１４８５、１４８６、１４８７、１４８８、１４８９、１４９０、１４９１、１４９２、１４９３、１４９４、１４９５、１４９６、１４９７、１４９８、１４９９、１５００、１５０１、１５０２または１５０３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４１の２７～１５０３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４１の８７～１４７８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４５の２４～８７のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、および８７）から始まり、配列番号５４５のアミノ酸８０４～８１４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８０４、８０５、８０６、８０７、８０８、８０９、８１０、８１１、８１２、８１３または８１４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４５の２４～８１４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４５の８７～８０４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む。

【０４９５】

用語「ＢＡＭＢＩポリペプチド」は、任意の天然に存在するＢＡＭＢＩタンパク質（ＢＡＭＢＩまたはその非ヒトオルソログの１つによってコードされる）のほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＢＡＭＢＩ前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿０３６４７４．１）を次に示す：

【化１９０】

```
  1 MDRHSSYIFI WLQLELCAMA VLLTKGEIRC YCDAAHCVAT GYMCKSELSA CFSRLLDPQN
 61 SNSPLTHGCL DSLASTTDIC QAKQARNHSG TTIPTLECCH EDMCNYRGLH DVLSPPRGEA
121 SGQGNRYQHD GSRNLITKVQ ELTSSKELWF RAAVIAVPIA GGLILVLLIM LALRMLRSEN
181 KRLQDQRQQM LSRLHYSFHG HHSKKGQVAK LDLECMVPVS GHENCCLTCD KMRQADLSND
241 KILSLVHWGM YSGHGKLEFV          ( 配列番号    549)
```

【０４９６】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示し、膜貫通ドメインは、点線の下線によって指し示す。

プロセシングされたＢＡＭＢＩポリペプチド配列を次に示す：

【化１９１】

```
VLLTKGEIRCYCDAAHCVATGYMCKSELSACFSRLLDPQNSNSPLTHGCLDSLASTTDICQAKQARNHSGTTIPT
LECCHEDMCNYRGLHDVLSPPRGEASGQGNRYQHDGSRNLITKVQELTSSKELWFRA (配列番号    550)
```

【０４９７】

プロセシングされていないヒトＢＡＭＢＩ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５５１）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０１２３４２．２のヌクレオチド４０４～１１８３に対応する。シグナル配列は、実線の下線によって指し示し、膜貫通ドメインは、点線の下線によって指し示す。

【０４９８】

【化１９２】

```
ATGGATCGCCACTCCAGCTACATCTTCATCTGGCTGCAGCTGGAGCTCTGCGCCATGGCCGTGCTGCTCACCAAA
GGTGAAATTCGATGCTACTGTGATGCTGCCCACTGTGTAGCCACTGGTTATATGTGTAAATCTGAGCTCAGCGCC
TGCTTCTCTAGACTTCTTGATCCTCAGAACTCAAATTCCCCACTCACCCATGGCTGCCTGGACTCTCTTGCAAGC
ACGACAGACATCTGCCAAGCCAAACAGGCCCGAAACCACTCTGGCACCACCATACCCACATTGGAATGCTGTCAT
GAAGACATGTGCAATTACAGAGGGCTGCACGATGTTCTCTCTCCTCCCAGGGGTGAGGCCTCAGGACAAGGAAAC
AGGTATCAGCATGATGGTAGCAGAAACCTTATCACCAAGGTGCAGGAGCTGACTTCTTCCAAAGAGTTGTGGTTC
CGGGCAGCGGTCATTGCCGTGCCCATTGCTGGAGGGCTGATTTTAGTGTTGCTTATTATGTTGGCCCTGAGGATG
CTTCGAAGTGAAAATAAGAGGCTGCAGGATCAGCGGCAACAGATGCTCTCCCGTTTGCACTACAGCTTTCACGGA
CACCATTCCAAAAAGGGGCAGGTTGCAAAGTTAGACTTGGAATGCATGGTGCCGGTCAGTGGGCACGAGAACTGC
TGTCTGACCTGTGATAAAATGAGACAAGCAGACCTCAGCAACGATAAGATCCTCTCGCTTGTTCACTGGGGCATG
TACAGTGGGCACGGGAAGCTGGAATTCGTA    ( 配列番号    551)
```

プロセシングされた細胞外ＢＡＭＢＩをコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５５２）：

【０４９９】

【化１９３】

```
GTGCTGCTCACCAAAGGTGAAATTCGATGCTACTGTGATGCTGCCCACTGTGTAGCCACTGGTTATATGTGTAAA
TCTGAGCTCAGCGCCTGCTTCTCTAGACTTCTTGATCCTCAGAACTCAAATTCCCCACTCACCCATGGCTGCCTG
GACTCTCTTGCAAGCACGACAGACATCTGCCAAGCCAAACAGGCCCGAAACCACTCTGGCACCACCATACCCACA
TTGGAATGCTGTCATGAAGACATGTGCAATTACAGAGGGCTGCACGATGTTCTCTCTCCTCCCAGGGGTGAGGCC
TCAGGACAAGGAAACAGGTATCAGCATGATGGTAGCAGAAACCTTATCACCAAGGTGCAGGAGCTGACTTCTTCC
AAAGAGTTGTGGTTCCGGGCA      ( 配列番号    552)
```

【０５００】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのＢＡＭＢＩポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＢＡＭＢＩポリペプチド（例えば、ＢＡＭＢＩポリ

ペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＢＡＭＢＩの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、開示に従った使用のためのＢＡＭＢＩポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４９または５５０のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＡＭＢＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４９の２１～３０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１または１５２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＡＭＢＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４９の２１～１０４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＡＭＢＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４９の２１～１５２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＡＭＢＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４９の３０～１０４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＡＭＢＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４９の３０～１５２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＡＭＢＩポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５４９の２７～１５２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＡＭＢＩポリペプチドを含む。

【０５０１】

用語「ＢＭＰＥＲポリペプチド」は、任意の天然に存在するＢＭＰＥＲタンパク質（ＢＭＰＥＲまたはその非ヒトオルソログの１つによってコードされる）のほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＢＭＰＥＲ前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿５９７７２５．１）を次に示す：

【化１９４】

```
   1 MLWFSGVGAL AERYCRRSPG ITCCVLLLLN CSGVPMSLAS SFLTGSVAKC ENEGEVLQIP
  61 FITDNPCIMC VCLNKEVTCK REKCPVLSRD CALAIKQRGA CCEQCKGCTY EGNIYNSSFK
 121 WQSPAEPCVL RQCQEGVVTE SGVRCVVHCK NPLEHLGMCC PTCPGCVFEG VQYQEGEEFQ
 181 PEGSKCTKCS CTGGRTQCVR EVCPILSCPQ HLSHIPPGQC CPKCLGQRKV FDLPFGSCLF
 241 RSDVYDNGSS FLYDNCTACT CRDSTVVCKR KCSHPGGCDQ GQEGCCEECL LRVPPEDIKV
 301 CKFGNKIFQD GEMWSSINCT ICACVKGRTE CRNKQCIPIS SCPQGKILNR KGCCPICTEK
 361 PGVCIVFGDP HYNTFDGRTF NFQGTCQYVL TKDCSSPASP FQVLVKNDAR RIRSFSWIKS
 421 VELVLGESRV SLQQHLTVRW NGSRIALPCR APHFHIDLDG YLLKVTTKAG LEISWDGDSF
 481 VEVMAAPHLK GKLCGLCGNY NGHKRDDLIG GDGNFKFDVD DFAESWRVES NEFCNRPQRK
 541 PVPELCQGTV KVKLRAHREC QKLKSWEFQT CHSTVDYATF YRSCVTDMCE CPVHKNCYCE
 601 SFLAYTRACQ REGIKVHWEP QQNCAATQCK HGAVYDTCGP GCIKTCDNWN EIGPCNKPCV
 661 AGCHCPANLV LHKGRCIKPV LCPQR          ( 配列番号     553)
```

【０５０２】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示す。

成熟ＢＭＰＥＲポリペプチド配列を次に示す：

【０５０３】

【化１９５】

```
SSFLTGSVAKCENEGEVLQIPFIIDNPCIMCVCLNKEVTCKREKCPVLSRDCALAIKQRGACCEQCKGCTYEGNT
YNSSFKWQSPAEPCVLRQCQEGVVTESGVRCVVHCKNPLEHLGMCCPTCPGCVFEGVQYQEGEEFQPEGSKCIKC
SCTGGRTQCVREVCPILSCPQHLSHIPPGQCCPKCLGQRKVFDLPFGSCLFRSDVYDNGSSFLYDNCTACTCRDS
TVVCKRKCSHPGGCDQGQEGCCEECLLRVPPEDIKVCKFGNKIFQDGEMWSSINCTICACVKGRTECRNKQCIPI
SSCPQGKILNRKGCCPICTEKPGVCIVFGDPHYNTFDGRTFNFQGTCQYVLTKDCSSPASPFQVLVKNDARRTRS
FSWIKSVELVLGESRVSLQQHLTVRWNGSRIALPCRAPHFHIDLDGYLLKVTTKAGLEISWDGDSFVEVMAAPHL
KGKLCGLCGNYNGHKRDDLIGGDGNFKFDVDDFAESWRVESNEFCNRPQRKPVPELCQGTVKVKLRAHRECQKLK
SWEFQTCHSTVDYATFYRSCVTDMCECPVHKNCYCESFLAYTRACQREGIKVHWEPQQNCAATQCKHGAVYDTCG
PGCIKTCDNWNEIGPCNKPCVAGCHCPANLVLHKGRCIKPVLCPQR        ( 配列番号     554)
```

【０５０４】

プロセシングされていないヒトＢＭＰＥＲ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５５５）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１３３４６８．４のヌクレオチド３７５～２４２９に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０５０５】

【化１９６】

ATGCTCTGGTTCTCCGGCGTCGGGGCTCTGGCTGAGCGTTACTGCCGCCGCTCGCCTGGGATTACGTGCTGCGTC
TTGCTGCTACTCAATTGCTCGGGGGTCCCCATGTCTCTGGCTTCCTCCTTCTTGACAGGTTCTGTTGCAAAATGT
GAAAATGAAGGTGAAGTCCTCCAGATTCCATTTATCACAGACAACCCTTGCATAATGTGTGTCTGCTTGAACAAG
GAAGTGACATGTAAGAGAGAGAAGTGCCCCGTGCTGTCCCGAGACTGTGCCCTGGCCATCAAGCAGAGGGGAGCC
TGTTGTGAACAGTGCAAAGGTTGCACCTATGAAGGAAATACCTATAACAGCTCCTTCAAATGGCAGAGCCCGGCT
GAGCCTTGTGTTCTACGCCAGTGCCAGGAGGGCGTTGTCACAGAGTCTGGGGTGCGCTGTGTTGTTCATTGTAAA
AACCCTTTGGAGCATCTGGGAATGTGCTGCCCCACATGTCCAGGCTGTGTGTTTGAGGGTGTGCAGTATCAAGAA
GGGGAGGAATTTCAGCCAGAAGGAAGCAAATGTACCAAGTGTTCCTGCACTGGAGGCAGGACACAATGTGTGAGA
GAAGTCTGTCCCATTCTCTCCTGTCCCCAGCACCTTAGTCACATACCCCCAGGACAGTGCTGCCCCAAATGTTTG
GGTCAGAGGAAAGTGTTTGACCTCCCTTTTGGGAGCTGCCTCTTTCGAAGTGATGTTTATGACAATGGATCCTCA
TTTCTGTACGATAACTGCACAGCTTGTACCTGCAGGGACTCTACTGTGGTTTGCAAGAGGAAGTGCTCCCACCCT
GGTGGCTGTGACCAAGGCCAGGAGGGCTGTTGTGAAGAGTGCCTCCTACGAGTGCCCCCAGAAGACATCAAAGTA
TGCAAATTTGGCAACAAGATTTTCCAGGATGGAGAGATGTGGTCCTCTATCAATTGTACCATCTGTGCTTGTGTG
AAAGGCAGGACGGAGTGTCGCAATAAGCAGTGCATTCCCATCAGTAGCTGCCCACAGGGCAAAATTCTCAACAGA
AAAGGATGCTGTCCTATTTGCACTGAAAAGCCCGGCGTTTGCACGGTGTTTGGAGATCCCCACTACAACACTTTT
GACGGTCGGACATTTAACTTTCAGGGGACGTGTCAGTACGTTTTGACAAAAGACTGCTCCTCCCCTGCCTCGCCC
TTCCAGGTGCTGGTGAAGAACGACGCCCGCCGGACACGCTCCTTCTCGTGGACCAAGTCGGTGGAGCTGGTGCTG
GGCGAGAGCAGGGTCAGCCTGCAGCAGCACCTCACCGTGCGCTGGAACGGCTCGCGCATCGCGCTCCCCTGCCGC
GCGCCACACTTCCACATCGACCTGGATGGCTACCTCTTGAAAGTGACCACCAAAGCAGGTTTGGAAATATCTTGG
GATGGAGACAGTTTTGTAGAAGTCATGGCTGCGCCGCATCTCAAGGGCAAGCTCTGTGGTCTTTGTGGCAACTAC
AATGGACATAAACGTGATGACTTAATTGGTGGAGATGGAAACTTCAAGTTTGATGTGGATGACTTTGCTGAATCT
TGGAGGGTGGAGTCCAATGAGTTCTGCAACAGACCTCAGAGAAAGCCAGTGCCTGAACTGTGTCAAGGGACAGTC
AAGGTAAAGCTCCGGGCCCATCGAGAATGCCAAAAGCTCAAATCCTGGGAGTTTCAGACCTGCCACTCGACTGTG
GACTACGCCACTTTCTACCGGTCCTGTGTGACAGACATGTGTGAATGTCCAGTCCATAAAAACTGTTATTGCGAG
TCATTTTTGGCATATACCCGGGCCTGCCAGAGAGAGGGCATCAAAGTCCACTGGGAGCCTCAGCAGAATTGTGCA
GCCACCCAGTGTAAGCATGGTGCTGTGTACGATACCTGTGGTCCGGGATGTATCAAGACGTGTGACAACTGGAAT
GAAATTGGTCCATGCAACAAGCCGTGCGTTGCTGGGTGCCACTGTCCAGCAAACTTGGTCCTTCACAAGGGAAGG
TGCATCAAGCCAGTCCTTTGTCCCCAGCGG （配列番号 555）

プロセシングされたＢＭＰＥＲをコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５５６）：

【０５０６】

【化１９７】

TCCTCCTTCTTGACAGGTTCTGTTGCAAAATGTGAAAATGAAGGTGAAGTCCTCCAGATTCCATTTATCACAGAC
AACCCTTGCATAATGTGTGTCTGCTTGAACAAGGAAGTGACATGTAAGAGAGAGAAGTGCCCCGTGCTGTCCCGA
GACTGTGCCCTGGCCATCAAGCAGAGGGGAGCCTGTTGTGAACAGTGCAAAGGTTGCACCTATGAAGGAAATACC
TATAACAGCTCCTTCAAATGGCAGAGCCCGGCTGAGCCTTGTGTTCTACGCCAGTGCCAGGAGGGCGTTGTCACA
GAGTCTGGGGTGCGCTGTGTTGTTCATTGTAAAAACCCTTTGGAGCATCTGGGAATGTGCTGCCCCACATGTCCA
GGCTGTGTGTTTGAGGGTGTGCAGTATCAAGAAGGGGAGGAATTTCAGCCAGAAGGAAGCAAATGTACCAAGTGT

【化１９８】

ICCTGCACTGGAGGCAGGACACAATGTGTGAGAGAAGTCTGTCCCATTCTCTCCTGTCCCCAGCACCTTAGTCAC
ATACCCCCAGGACAGTGCTGCCCCAAATGTTTGGGTCAGAGGAAAGTGTTTGACCTCCCTTTTGGGAGCTGCCTC
TTTCGAAGTGATGTTTATGACAATGGATCCTCATTTCTGTACGATAACTGCACAGCTTGTACCTGCAGGGACTCT
ACTGTGGTTTGCAAGAGGAAGTGCTCCCACCCTGGTGGCTGTGACCAAGGCCAGGAGGGCTGTTGTGAAGAGTGC
CTCCTACGAGTGCCCCCAGAAGACATCAAAGTATGCAAATTTGGCAACAAGATTTTCCAGGATGGAGAGATGTGG
TCCTCTATCAATTGTACCATCTGTGCTTGTGTGAAAGGCAGGACGGAGTGTCGCAATAAGCAGTGCATTCCCATC
AGTAGCTGCCCACAGGGCAAAATTCTCAACAGAAAAGGATGCTGTCCTATTTGCACTGAAAAGCCCGGCGTTTGC
ACGGTGTTTGGAGATCCCCACTACAACACTTTTGACGGTCGGACATTTAACTTTCAGGGGACGTGTCAGTACGTT
TTGACAAAAGACTGCTCCTCCCCTGCCTCGCCCTTCCAGGTGCTGGTGAAGAACGACGCCCGCCGGACACGCTCC
ITCTCGTGGACCAAGTCGGTGGAGCTGGTGCTGGGCGAGAGCAGGGTCAGCCTGCAGCAGCACCTCACCGTGCGC
TGGAACGGCTCGCGCATCGCGCTCCCCTGCCGCGCGCCACACTTCCACATCGACCTGGATGGCTACCTCTTGAAA
GTGACCACCAAAGCAGGTTTGGAAATATCTTGGGATGGAGACAGTTTTGTAGAAGTCATGGCTGCGCCGCATCTC
AAGGGCAAGCTCTGTGGTCTTTGTGGCAACTACAATGGACATAAACGTGATGACTTAATTGGTGGAGATGGAAAC
TTCAAGTTTGATGTGGATGACTTTGCTGAATCTTGGAGGGTGGAGTCCAATGAGTTCTGCAACAGACCTCAGAGA
AAGCCAGTGCCTGAACTGTGTCAAGGGACAGTCAAGGTAAAGCTCCGGGCCCATCGAGAATGCCAAAAGCTCAAA
TCCTGGGAGTTTCAGACCTGCCACTCGACTGTGGACTACGCCACTTTCTACCGGTCCTGTGTGACAGACATGTGT
GAATGTCCAGTCCATAAAAACTGTTATTGCGAGTCATTTTTGGCATATACCCGGGCCTGCCAGAGAGAGGGCATC
AAAGTCCACTGGGAGCCTCAGCAGAATTGTGCAGCCACCCAGTGTAAGCATGGTGCTGTGTACGATACCTGTGGT
CCGGGATGTATCAAGACGTGTGACAACTGGAATGAAATTGGTCCATGCAACAAGCCGTGCGTTGCTGGGTGCCAC
TGTCCAGCAAACTTGGTCCTTCACAAGGGAAGGTGCATCAAGCCAGTCCTTTGTCCCCAGCGG （配列番号
556）

【０５０７】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＢＭＰＥＲポリペプチド（例えば、ＢＭＰＥＲポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＢＭＰＥＲの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＢＭＰＥＲポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３または５５４のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の４０～５０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６４、３６５、３６６、３６７、３６８または３６９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の３７０～３８６のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、２８４、３８５または３８６）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６８２、６８３、６８４または６８５）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の３９～５０のアミノ酸のうちの

いずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６８２、６８３、６８４または６８５）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の３９～３６４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の３９～３６９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の３９～６８２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の３９～６８５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の５０～３６４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の５０～３６９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の５０～６８２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の５０～６８５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の３７０～６８２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の３７０～６８５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の３８６～６８２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の３８６～６８５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＢＭＰＥＲポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、少なくともＢＭＰＥＲタンパク質を含み、ＢＭＰＥＲタンパク質は、配列番号５５３の３９～５０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４

６、４７、４８、４９または５０）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６４、３６５、３６６、３６７、３６８または３６９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３の３７０～３８６のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、２８４、３８５または３８６）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６８２、６８３、６８４または６８５）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５３の３９～５０のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６４、３６５、３６６、３６７、３６８または３６９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３の３７０～３８６のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、２８４、３８５または３８６）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６８２、６８３、６８４または６８５）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む少なくとも１つの単鎖リガンドトラップを含む。

【０５０８】

用語「ＲＧＭ－Ｂポリペプチド」は、任意の天然に存在するＲＧＭ－Ｂタンパク質（ＲＧＭＢまたはその非ヒトオルソログの１つによってコードされる）のほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＲＧＭ－Ｂ前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１０１２７７９．２）を次に示す：

【化１９９】

```
  1 MIRKKRKRSA PPGPCRSHGP RPATAPAPPP SPEPTRPAWT GMGLRAAPSS AAAAAAEVEQ
 61 RRSPGLCPPP LELLLLLLFS LGLLHAGDCQ QPAQCRIQKC TTDFVSLTSH LNSAVDGFDS
121 EFCKALRAYA GCTQRTSKAC RGNLVYHSAV LGISDLMSQR NCSKDGPTSS TNPEVTHDPC
181 NYHSHAGARE HRRGDQNPPS YLFCGLFGDP HLRTFKDNFQ TCKVEGAWPL IDNNYLSVQV
241 TNVPVVPGSS ATATNKITII FKAHHECTDQ KVYQAVTDDL PAAFVDGTTS GGDSDAKSLR
301 IVERESGHYV EMHARYIGTT VFVRQVGRYL TLAIRMPEDL AMSYEESQDL QLCVNGCPLS
361 ERIDDGQGQV SAILGHSLPR TSLVQAWPGY TLETANTQCH EKMPVKDIYF QSCVFDLLTT
421 GDANFTAAAH SALEDVEALH PRKERWHIFP SSGNGTPRGG SDLSVSLGLT CLILIVFL
    ( 配列番号    557)
```

【０５０９】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示す。

プロセシングされたＲＧＭ－Ｂポリペプチド配列を次に示す：

【０５１０】

【化２００】

GDCQQPAQCRIQKCTTDFVSLTSHLNSAVDGFDSEFCKALRAYAGCTQRTSKACRGNLVYHSAVLGISDLMSQRN
CSKDGPTSSTNPEVTHDPCNYHSHAGAREHRRGDQNPPSYLFCGLFGDPHLRTFKDNFQTCKVEGAWPLIDNNYL
SVQVTNVPVVPGSSATATNKITIIFKAHHECTDQKVYQAVTDDLPAAFVDGTTSGGDSDAKSLRIVERESGHYVE
MHARYIGTTVFVRQVGRYLILAIRMPEDLAMSYEESQDLQLCVNGCPLSERIDDGQGQVSAILGHSLPRTSLVQA
WPGYTLETANTQCHEKMPVKDIYFQSCVFDLLITGDANFTAAAHSALEDVEALHPRKERWHIFPSS （配列番号
558）

【０５１１】

プロセシングされていないヒトＲＧＭ－Ｂ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５５９）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１０１２７６１．２のヌクレオチド４０３～１８３６に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０５１２】

【化２０１】

ATGATAAGGAAGAAGAGGAAGCGAAGCGCGCCCCCCGGCCCATGCCGCAGCCACGGGCCCAGACCCGCCACGGCG
CCCGCGCCGCCGCCCTCGCCGGAGCCCACGAGACCTGCATGGACGGGCATGGGCTTGAGAGCAGCACCTTCCAGC
GCCGCCGCTGCCGCCGCCGAGGTTGAGCAGCGCCGCAGCCCCGGGCTCTGCCCCCCGCCGCTGGAGCTGCTGCTG
CTGCTGCTGTTCAGCCTCGGGCTGCTCCACGCAGGTGACTGCCAACAGCCAGCCCAATGTCGAATCCAGAAATGC
ACCACGGACTTCGTGTCCCTGACTTCTCACCTGAACTCTGCCGTTGACGGCTTTGACTCTGAGTTTTGCAAGGCC
TTGCGTGCCTATGCTGGCTGCACCCAGCGAACTTCAAAAGCCTGCCGTGGCAACCTGGTATACCATTCTGCCGTG
TTGGGTATCAGTGACCTCATGAGCCAGAGGAATTGTTCCAAGGATGGACCCACATCCTCTACCAACCCCGAAGTG
ACCCATGATCCTTGCAACTATCACAGCCACGCTGGAGCCAGGGAACACAGGAGAGGGGACCAGAACCCTCCCAGT
TACCTTTTTTGTGGCTTGTTTGGAGATCCTCACCTCAGAACTTTCAAGGATAACTTCCAAACATGCAAAGTAGAA
GGGGCCTGGCCACTCATAGATAATAATTATCTTTCAGTTCAAGTGACAAACGTACCTGTGGTCCCTGGATCCAGT

【化２０２】

GCTACTGCTACAAATAAGATCACTATTATCTTCAAAGCCCACCATGAGTGTACAGATCAGAAAGTCTACCAAGCT
GTGACAGATGACCTGCCGGCCGCCTTTGTGGATGGCACCACCAGTGGTGGGGACAGCGATGCCAAGAGCCTGCGT
ATCGTGGAAAGGGAGAGTGGCCACTATGTGGAGATGCACGCCCGCTATATAGGGACCACAGTGTTTGTGCGGCAG
GTGGGTCGCTACCTGACCCTTGCCATCCGTATGCCTGAAGACCTGGCCATGTCCTACGAGGAGAGCCAGGACCTG
CAGCTGTGCGTGAACGGCTGCCCCCTGAGTGAACGCATCGATGACGGGCAGGGCCAGGTGTCTGCCATCCTGGGA
CACAGCCTGCCTCGCACCTCCTTGGTGCAGGCCTGGCCTGGCTACACACTGGAGACTGCCAACACTCAATGCCAT
GAGAAGATGCCAGTGAAGGACATCTATTTCCAGTCCTGTGTCTTCGACCTGCTCACCACTGGTGATGCCAACTTT
ACTGCCGCAGCCCACAGTGCCTTGGAGGATGTGGAGGCCCTGCACCCAAGGAAGGAACGCTGGCACATTTTCCCC
AGCAGTGGCAATGGGACTCCCCGTGGAGGCAGTGATTTGTCTGTCAGTCTAGGACTCACCTGCTTGATCCTTATC
GTGTTTTTG （配列番号 559）

プロセシングされたＲＧＭ－Ｂをコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５６０）：

【０５１３】

【化２０３】

GGTGACTGCCAACAGCCAGCCCAATGTCGAATCCAGAAATGCACCACGGACTTCGTGTCCCTGACTTCTCACCTG
AACTCTGCCGTTGACGGCTTTGACTCTGAGTTTTGCAAGGCCTTGCGTGCCTATGCTGGCTGCACCCAGCGAACT
TCAAAAGCCTGCCGTGGCAACCTGGTATACCATTCTGCCGTGTTGGGTATCAGTGACCTCATGAGCCAGAGGAAT
TGTTCCAAGGATGGACCCACATCCTCTACCAACCCCGAAGTGACCCATGATCCTTGCAACTATCACAGCCACGCT
GGAGCCAGGGAACACAGGAGAGGGCACCAGAACCCTCCCAGTTACCTTTTTTGTGGCTTGTTTGGAGATCCTCAC
CTCAGAACTTTCAAGGATAACTTCCAAACATGCAAAGTAGAAGGGGCCTGGCCACTCATAGATAATAATTATCTT
TCAGTTCAAGTGACAAACGTACCTGTGGTCCCTGGATCCAGTGCTACTGCTACAAATAAGATCACTATTATCTTC
AAAGCCCACCATGAGTGTACAGATCAGAAAGTCTACCAAGCTGTGACAGATGACCTGCCGGCCGCCTTTGTGGAT
GGCACCACCAGTGGTGGGGACAGCGATGCCAAGAGCCTGCGTATCGTGGAAAGGGAGAGTGGCCACTATGTGGAG
ATGCACGCCCGCTATATAGGGACCACAGTGTTTGTGCGGCAGGTGGGTCGCTACCTGACCCTTGCCATCCGTATG
CCTGAAGACCTGGCCATGTCCTACGAGGAGAGCCAGGACCTGCAGCTGTGCGTGAACGGCTGCCCCCTGAGTGAA
CGCATCGATGACGGGCAGGGCCAGGTGTCTGCCATCCTGGGACACAGCCTGCCTCGCACCTCCTTGGTGCAGGCC
TGGCCTGGCTACACACTGGAGACTGCCAACACTCAATGCCATGAGAAGATGCCAGTGAAGGACATCTATTTCCAG
TCCTGTGTCTTCGACCTGCTCACCACTGGTGATGCCAACTTTACTGCCGCAGCCCACAGTGCCTTGGAGGATGTG
GAGGCCCTGCACCCAAGGAAGGAACGCTGGCACATTTTCCCCAGCAGT （配列番号　560）

【０５１４】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＲＧＭ－Ｂポリペプチド（例えば、ＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＲＧＭ－Ｂの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＲＧＭ－Ｂポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７または５５８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の１～８７のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６または８７）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３、４６４、４６５、４６６、４６７、４６８、４６９、４７０、４７１、４７２、４７３、４７４、４７５、４７６、４７７または４７８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の２１０～２２２のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１または２２２）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、

４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１または４５２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の８７～９５のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４または９５）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０４、２０５、２０６、２０７、２０８または２０９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の１～４５２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の８７～２０４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の８７～２０９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の９５～２０４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の９５～２０９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の２１０～４１３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の２１０～４５２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の２２２～４１３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の２２２～４５２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の８７～４１３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の８７～４５２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の９５～４１３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８

０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の９５～４５２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、少なくともＲＧＭ－Ｂタンパク質を含み、ＲＧＭ－Ｂタンパク質は、配列番号５５７の８７～９５のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４または９５）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０４、２０５、２０６、２０７、２０８または２０９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７の２１０～２２２のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１または２２２）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１または４５２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の８７～９５のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４または９５）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０４、２０５、２０６、２０７、２０８または２０９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７の２１０～２２２のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１または２２２）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１または４５２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む少なくとも１つの単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７の８７～８９のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８７、８８または８９）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸４７１～４７８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４７１、４７２、４７３、４７４、４７５、４７６、４７７または４７８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８７～４７８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つ

のＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５５７のアミノ酸８９～４７１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む。

【０５１５】

用語「ＲＧＭ－Ａポリペプチド」は、任意の天然に存在するＲＧＭ－Ａタンパク質（ＲＧＭＡまたはその非ヒトオルソログの１つによってコードされる）のほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＲＧＭ－Ａアイソフォーム１前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１１５９７５５．１）を次に示す：

【化２０４】

```
  1 MGGLGPRRAG TSRERLVVTG RAGWMGMGRG AGRSALGFWP TLAFLLCSFP AATSPCKILK
 61 CNSEFWSATS GSHAPASDDT PEFCAALRSY ALCTRRTART CRGDLAYHSA VHGIEDLMSQ
121 HNCSKDGPTS QPRLRTLPPA GDSQERSDSP EICHYEKSFH KHSATPNYTH CGLFGDPHLR
181 TFTDRFQTCK VQGAWPLIDN NYLNVQVTNT PVLPGSAATA TSKLTIIFKN FQECVDQKVY
241 QAEMDELPAA FVDGSKNGGD KHGANSLKIT EKVSGQHVEI QAKYIGTTIV VRQVGRYLTF
301 AVRMPEEVVN AVEDWDSQGL YLCLRGCPLN QQIDFQAFHT NAEGTGARRL AAASPAPTAP
361 ETFPYETAVA KCKEKLPVED LYYQACVFDL LTTGDVNFTL AAYYALEDVK MLHSNKDKLH
421 LYERTRDLPG RAAAGLPLAP RPLLGALVPL LALLPVFC    ( 配列番号    561)
```

【０５１６】

シグナルペプチドは、実線の下線によって指し示す。

プロセシングされたＲＧＭ－Ａアイソフォーム１ポリペプチド配列を次に示す：

【０５１７】

【化２０５】

```
CKILKCNSEFWSATSGSHAPASDDTPEFCAALRSYALCTRRTARTCRGDLAYHSAVHGIEDLMSQHNCSKDGPTS
QPRLRTLPPAGDSQERSDSPEICHYEKSFHKHSATPNYTHCGLFGDPHLRTFTDRFQTCKVQGAWPLIDNNYLNV
QVTNTPVLPGSAATATSKLTIIFKNFQECVDQKVYQAEMDELPAAFVDGSKNGGDKHGANSLKITEKVSGQHVEI
QAKYIGTTIVVRQVGRYLTFAVRMPEEVVNAVEDWDSQGLYLCLRGCPLNQQIDFQAFHTNAEGTGARRLAAASP
APTAPETFPYETAVAKCKEKLPVEDLYYQACVFDLLTTGDVNFTLAAYYALEDVKMLHS    ( 配列番号
562)
```

【０５１８】

プロセシングされていないヒトＲＧＭ－Ａアイソフォーム１前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５６３）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１６６２８３．１のヌクレオチド２３２～１６０５に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０５１９】

【化２０６】

ATGGGTGGCCTGGGGCCACGACGGGCGGGAACCTCGAGGGAGAGGCTAGTGGTAACAGGCCGAGCTGGATGGATG
GGTATGGGGAGAGGGGCAGGACGTTCAGCCCTGGGATTCTGGCCGACCCTCGCCTTCCTTCTCTGCAGCTTCCCC
GCAGCCACCTCCCCGTGCAAGATCCTCAAGTGCAACTCTGAGTTCTGGAGCGCCACGTCGGGCAGCCACGCCCCA
GCCTCAGACGACACCCCCGAGTTCTGTGCAGCCTTGCGCAGCTACGCCCTGTGCACGCGGCGGACGGCCCGCACC
TGCCGGGGTGACCTGGCCTACCACTCGGCCGTCCATGGCATAGAGGACCTCATGAGCCAGCACAACTGCTCCAAG
GATGGCCCCACCTCGCAGCCACGCCTGCGCACGCTCCCACCGGCCGGAGACAGCCAGGAGCGCTCGGACAGCCCC
GAGATCTGCCATTACGAGAAGAGCTTTCACAAGCACTCGGCCACCCCCAACTACACGCACTGTGGCCTCTTCGGG
GACCCACACCTCAGGACTTTCACCGACCGCTTCCAGACCTGCAAGGTGCAGGGCGCCTGGCCGCTCATCGACAAT
AATTACCTGAACGTGCAGGTCACCAACACGCCTGTGCTGCCCGGCTCAGCGGCCACTGCCACCAGCAAGCTCACC
ATCATCTTCAAGAACTTCCAGGAGTGTGTGGACCAGAAGGTGTACCAGGCTGAGATGGACGAGCTCCCGGCCGCC
TTCGTGGATGGCTCTAAGAACGGTGGGGACAAGCACGGGGCCAACAGCCTGAAGATCACTGAGAAGGTGTCAGGC
CAGCACGTGGAGATCCAGGCCAAGTACATCGGCACCACCATCGTGGTGCGCCAGGTGGGCCGCTACCTGACCTTT
GCCGTCCGCATGCCAGAGGAAGTGGTCAATGCTGTGGAGGACTGGGACAGCCAGGGTCTCTACCTCTGCCTGCGG
GGCTGCCCCCTCAACCAGCAGATCGACTTCCAGGCCTTCCACACCAATGCTGAGGGCACCGGTGCCCGCAGGCTG
GCAGCCGCCAGCCCTGCACCCACAGCCCCCGAGACCTTCCCATACGAGACAGCCGTGGCCAAGTGCAAGGAGAAG
CTGCCGGTGGAGGACCTGTACTACCAGGCCTGCGTCTTCGACCTCCTCACCACGGGCGACGTGAACTTCACACTG

【化２０７】

GCCGCCTACTACGCGTTGGAGGATGTCAAGATGCTCCACTCCAACAAAGACAAACTGCACCTGTATGAGAGGACT
CGGGACCTGCCAGGCAGGGCGGCTGCGGGGCTGCCCCTGGCCCCCCGGCCCCTCCTGGGCGCCCTCGTCCCGCTC
CTGGCCCTGCTCCCTGTGTTCTGC
（配列番号　563）

プロセシングされたＲＧＭ－Ａアイソフォーム１をコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５６４）：

【０５２０】

【化２０８】

TGCAAGATCCTCAAGTGCAACTCTGAGTTCTGGAGCGCCACGTCGGGCAGCCACGCCCCAGCCTCAGACGACACC
CCCGAGTTCTGTGCAGCCTTGCGCAGCTACGCCCTGTGCACGCGGCGGACGGCCCGCACCTGCCGGGGTGACCTG
GCCTACCACTCGGCCGTCCATGGCATAGAGGACCTCATGAGCCAGCACAACTGCTCCAAGGATGGCCCCACCTCG
CAGCCACGCCTGCGCACGCTCCCACCGGCCGGAGACAGCCAGGAGCGCTCGGACAGCCCCGAGATCTGCCATTAC
GAGAAGAGCTTTCACAAGCACTCGGCCACCCCCAACTACACGCACTGTGGCCTCTTCGGGGACCCACACCTCAGG
ACTTTCACCGACCGCTTCCAGACCTGCAAGGTGCAGGGCGCCTGGCCGCTCATCGACAATAATTACCTGAACGTG
CAGGTCACCAACACGCCTGTGCTGCCCGGCTCAGCGGCCACTGCCACCAGCAAGCTCACCATCATCTTCAAGAAC
TTCCAGGAGTGTGTGGACCAGAAGGTGTACCAGGCTGAGATGGACGAGCTCCCGGCCGCCTTCGTGGATGGCTCT
AAGAACGGTGGGGACAAGCACGGGGCCAACAGCCTGAAGATCACTGAGAAGGTGTCAGGCCAGCACGTGGAGATC
CAGGCCAAGTACATCGGCACCACCATCGTGGTGCGCCAGGTGGGCCGCTACCTGACCTTTGCCGTCCGCATGCCA
GAGGAAGTGGTCAATGCTGTGGAGGACTGGGACAGCCAGGGTCTCTACCTCTGCCTGCGGGGCTGCCCCCTCAAC
CAGCAGATCGACTTCCAGGCCTTCCACACCAATGCTGAGGGCACCGGTGCCCGCAGGCTGGCAGCCGCCAGCCCT
GCACCCACAGCCCCCGAGACCTTCCCATACGAGACAGCCGTGGCCAAGTGCAAGGAGAAGCTGCCGGTGGAGGAC
CTGTACTACCAGGCCTGCGTCTTCGACCTCCTCACCACGGGCGACGTGAACTTCACACTGGCCGCCTACTACGCG
TTGGAGGATGTCAAGATGCTCCACTCC　（配列番号　564）

ヒトＲＧＭ－Ａアイソフォーム２前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００１１５９７５８．１）を次に示す：

【化２０９】

```
  1 MGMGRGAGRS ALGFWPTLAF LLCSFPAATS PCKILKCNSE FWSATSGSHA PASDDTPEFC
 61 AALRSYALCT RRTARTCRGD LAYHSAVHGI EDLMSQHNCS KDGPTSQPRL RILPPAGDSQ
121 ERSDSPEICH YEKSFHKHSA TPNYTHCGLF GDPHLRTFTD RFQTCKVQGA WPLIDNNYLN
181 VQVTNTPVLP GSAATATSKL TIIFKNFQEC VDQKVYQAEM DELPAAFVDG SKNGGDKHGA
241 NSLKITEKVS GQHVEIQAKY IGTTIVVRQV GRYLTFAVRM PEEVVNAVED WDSQGLYLCL
301 RGCPLNQQID FQAFHTNAEG TGARRLAAAS PAPTAPETFP YETAVAKCKE KLPVEDLYYQ
361 ACVFDLLTTG DVNFTLAAYY ALEDVKMLHS NKDKLHLYER IRDLPGRAAA GLPLAPRPLL
421 GALVPLLALL PVFC          ( 配列番号    565)
```

【０５２１】

シグナルペプチドは、実線の下線によって指し示す。

成熟ＲＧＭ－Ａアイソフォーム２配列を次に示す：

【０５２２】

【化２１０】

```
CKILKCNSEFWSATSGSHAPASDDTPEFCAALRSYALCTRRTARTCRGDLAYHSAVHGIEDLMSQHNCSKDGPTS
QPRLRTLPPAGDSQERSDSPEICHYEKSFHKHSATPNYTHCGLFGDPHLRTFTDRFQTCKVQGAWPLIDNNYLNV
QVTNTPVLPGSAATATSKLTIIFKNFQECVDQKVYQAEMDELPAAFVDGSKNGGDKHGANSLKITEKVSGQHVEI
QAKYIGTTIVVRQVGRYLTFAVRMPEEVVNAVEDWDSQGLYLCLRGCPLNQQIDFQAFHTNAEGTGARRLAAASP
```

【化２１１】

```
APTAPETFPYETAVAKCKEKLPVEDLYYQACVFDLLTTGDVNFTLAAYYALEDVKMLHS    ( 配列番号
566)
```

【０５２３】

プロセシングされていないヒトＲＧＭ－Ａアイソフォーム２前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５６７）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１６６２８６．１のヌクレオチド１６４～１４６５に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０５２４】

【化２１２】

```
ATGGGTATGGGGAGAGGGGCAGGACGTTCAGCCCTGGGATTCTGGCCGACCCTCGCCTTCCTTCTCTGCAGCTTC
CCCGCAGCCACCTCCCCGTGCAAGATCCTCAAGTGCAACTCTGAGTTCTGGAGCGCCACGTCGGGCAGCCACGCC
CCAGCCTCAGACGACACCCCCGAGTTCTGTGCAGCCTTGCGCAGCTACGCCCTGTGCACGCGGCGGACGGCCCGC
ACCTGCCGGGGTGACCTGGCCTACCACTCGGCCGTCCATGGCATAGAGGACCTCATGAGCCAGCACAACTGCTCC
AAGGATGGCCCCACCTCGCAGCCACGCCTGCGCACGCTCCCACCGGCCGGAGACAGCCAGGAGCGCTCGGACAGC
CCCGAGATCTGCCATTACGAGAAGAGCTTTCACAAGCACTCGGCCACCCCCAACTACACGCACTGTGGCCTCTTC
GGGGACCCACACCTCAGGACTTTCACCGACCGCTTCCAGACCTGCAAGGTGCAGGGCGCCTGGCCGCTCATCGAC
AATAATTACCTGAACGTGCAGGTCACCAACACGCCTGTGCTGCCCGGCTCAGCGGCCACTGCCACCAGCAAGCTC
ACCATCATCTTCAAGAACTTCCAGGAGTGTGTGGACCAGAAGGTGTACCAGGCTGAGATGGACGAGCTCCCGGCC
GCCTTCGTGGATGGCTCTAAGAACGGTGGGGACAAGCACGGGGCCAACAGCCTGAAGATCACTGAGAAGGTGTCA
GGCCAGCACGTGGAGATCCAGGCCAAGTACATCGGCACCACCATCGTGGTGCGCCAGGTGGGCCGCTACCTGACC
TTTGCCGTCCGCATGCCAGAGGAAGTGGTCAATGCTGTGGAGGACTGGGACAGCCAGGGTCTCTACCTCTGCCTG
CGGGGCTGCCCCCTCAACCAGCAGATCGACTTCCAGGCCTTCCACACCAATGCTGAGGGCACCGGTGCCCGCAGG
CTGGCAGCCGCCAGCCCTGCACCCACAGCCCCCGAGACCTTCCCATACGAGACAGCCGTGGCCAAGTGCAAGGAG
AAGCTGCCGGTGGAGGACCTGTACTACCAGGCCTGCGTCTTCGACCTCCTCACCACGGGCGACGTGAACTTCACA
CTGGCCGCCTACTACGCGTTGGAGGATGTCAAGATGCTCCACTCCAACAAAGACAAACTGCACCTGTATGAGAGG
ACTCGGGACCTGCCAGGCAGGGCGGCTGCGGGGCTGCCCCTGGCCCCCCGGCCCCTCCTGGGCGCCCTCGTCCCG
CTCCTGGCCCTGCTCCCTGTGTTCTGC      ( 配列番号    567)
```

プロセシングされたＲＧＭ－Ａアイソフォーム２をコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５６８）：

【０５２５】

【化２１３】

TGCAAGATCCTCAAGTGCAACTCTGAGTTCTGGAGCGCCACGTCGGGCAGCCACGCCCCAGCCTCAGACGACACC
CCCGAGTTCTGTGCAGCCTTGCGCAGCTACGCCCTGTGCACGCGGCGGACGGCCCGCACCTGCCGGGGTGACCTG
GCCTACCACTCGGCCGTCCATGGCATAGAGGACCTCATGAGCCAGCACAACTGCTCCAAGGATGGCCCCACCTCG
CAGCCACGCCTGCGCACGCTCCCACCGGCCGGAGACAGCCAGGAGCGCTCGGACAGCCCCGAGATCTGCCATTAC
GAGAAGAGCTTTCACAAGCACTCGGCCACCCCCAACTACACGCACTGTGGCCTCTTCGGGGACCCACACCTCAGG
ACTTTCACCGACCGCTTCCAGACCTGCAAGGTGCAGGGCGCCTGGCCGCTCATCGACAATAATTACCTGAACGTG
CAGGTCACCAACACGCCTGTGCTGCCCGGCTCAGCGGCCACTGCCACCAGCAAGCTCACCATCATCTTCAAGAAC
TTCCAGGAGTGTGTGGACCAGAAGGTGTACCAGGCTGAGATGGACGAGCTCCCGGCCGCCTTCGTGGATGGCTCT
AAGAACGGTGGGGACAAGCACGGGGCCAACAGCCTGAAGATCACTGAGAAGGTGTCAGGCCAGCACGTGGAGATC
CAGGCCAAGTACATCGGCACCACCATCGTGGTGCGCCAGGTGGGCCGCTACCTGACCTTTGCCGTCCGCATGCCA
GAGGAAGTGGTCAATGCTGTGGAGGACTGGGACAGCCAGGGTCTCTACCTCTGCCTGCGGGGCTGCCCCCTCAAC
CAGCAGATCGACTTCCAGGCCTTCCACACCAATGCTGAGGGCACCGGTGCCCGCAGGCTGGCAGCCGCCAGCCCT
GCACCCACAGCCCCCGAGACCTTCCCATACGAGACAGCCGTGGCCAAGTGCAAGGAGAAGCTGCCGGTGGAGGAC

【化２１４】

CTGTACTACCAGGCCTGCGTCTTCGACCTCCTCACCACGGGCGACGTGAACTTCACACTGGCCGCCTACTACGCG
TTGGAGGATGTCAAGATGCTCCACTCC　（配列番号　568）

ヒトＲＧＭ－Ａアイソフォーム３前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿０６４５９６．２）を次に示す：

【化２１５】

```
  1 MQPPRERLVV TGRAGWMGMG RGAGRSALGF WPTLAFLLCS FPAATSPCKI LKCNSEFWSA
 61 TSGSHAPASD DTPEFCAALR SYALCTRRTA RTCRGDLAYH SAVHGIEDLM SQHNCSKDGP
121 TSQPRLRTLP PAGDSQERSD SPEICHYEKS FHKHSATPNY THCGLFGDPH LRTFTDRFQT
181 CKVQGAWPLI DNNYLNVQVT NTPVLPGSAA IATSKLTIIF KNFQECVDQK VYQAEMDELP
241 AAFVDGSKNG GDKHGANSLK ITEKVSGQHV EIQAKYIGTT IVVRQVGRYL TFAVRMPEEV
301 VNAVEDWDSQ GLYLCLRGCP LNQQIDFQAF HTNAEGTGAR RLAAASPAPT APETFPYETA
361 VAKCKEKLPV EDLYYQACVF DLLTTGDVNF TLAAYYALED VKMLHSNKDK LHLYERTRDL
421 PGRAAAGLPL APRPLLGALV PLLALLPVFC      （配列番号　569）
```

【０５２６】

シグナルペプチドは、実線の下線によって指し示す。

成熟ＲＧＭ－Ａアイソフォーム３配列を次に示す：

【０５２７】

【化２１６】

```
CKILKCNSEFWSATSGSHAPASDDTPEFCAALRSYALCTRRTARTCRGDLAYHSAVHGIEDLMSQHNCSKDGPTS
QPRLRTLPPAGDSQERSDSPEICHYEKSFHKHSATPNYTHCGLFGDPHLRTFTDRFQTCKVQGAWPLIDNNYLNV
QVTNTPVLPGSAATATSKLTIIFKNFQECVDQKVYQAEMDELPAAFVDGSKNGGDKHGANSLKIITEKVSGQHVEI
QAKYIGTTIVVRQVGRYLTFAVRMPEEVVNAVEDWDSQGLYLCLRGCPLNQQIDFQAFHTNAEGTGARRLAAASP
APTAPETFPYETAVAKCKEKLPVEDLYYQACVFDLLTTGDVNFTLAAYYALEDVKMLHS   （配列番号
570）
```

【０５２８】

プロセシングされていないＲＧＭ－Ａアイソフォーム３前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５７１）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿０２０２１１．２のヌクレオチド２８３～１６３２に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０５２９】
【化２１７】

ATGCAGCCGCCAAGGGAGAGGCTAGTGGTAACAGGCCGAGCTGGATGGATGGGTATGGGGAGAGGGGCAGGACGT
TCAGCCCTGGGATTCTGGCCGACCCTCGCCTTCCTTCTCTGCAGCTTCCCCGCAGCCACCTCCCCGTGCAAGATC
CTCAAGTGCAACTCTGAGTTCTGGAGCGCCACGTCGGGCAGCCACGCCCCAGCCTCAGACGACACCCCCGAGTTC
TGTGCAGCCTTGCGCAGCTACGCCCTGTGCACGCGGCGGACGGCCCGCACCTGCCGGGGTGACCTGGCCTACCAC
TCGGCCGTCCATGGCATAGAGGACCTCATGAGCCAGCACAACTGCTCCAAGGATGGCCCCACCTCGCAGCCACGC
CTGCGCACGCTCCCACCGGCCGGAGACAGCCAGGAGCGCTCGGACAGCCCCGAGATCTGCCATTACGAGAAGAGC
TTTCACAAGCACTCGGCCACCCCCAACTACACGCACTGTGGCCTCTTCGGGGACCCACACCTCAGGACTTTCACC
GACCGCTTCCAGACCTGCAAGGTGCAGGGCGCCTGGCCGCTCATCGACAATAATTACCTGAACGTGCAGGTCACC
AACACGCCTGTGCTGCCCGGCTCAGCGGCCACTGCCACCAGCAAGCTCACCATCATCTTCAAGAACTTCCAGGAG
TGTGTGGACCAGAAGGTGTACCAGGCTGAGATGGACGAGCTCCCGGCCGCCTTCGTGGATGGCTCTAAGAACGGT
GGGGACAAGCACGGGGCCAACAGCCTGAAGATCACTGAGAAGGTGTCAGGCCAGCACGTGGAGATCCAGGCCAAG
TACATCGGCACCACCATCGTGGTGCGCCAGGTGGGCCGCTACCTGACCTTTGCCGTCCGCATGCCAGAGGAAGTG
GTCAATGCTGTGGAGGACTGGGACAGCCAGGGTCTCTACCTCTGCCTGCGGGGCTGCCCCCTCAACCAGCAGATC
GACTTCCAGGCCTTCCACACCAATGCTGAGGGCACCGGTGCCCGCAGGCTGGCAGCCGCCAGCCCTGCACCCACA

【化２１８】

GCCCCCGAGACCTTCCCATACGAGACAGCCGTGGCCAAGTGCAAGGAGAAGCTGCCGGTGGAGGACCTGTACTAC
CAGGCCTGCGTCTTCGACCTCCTCACCACGGGCGACGTGAACTTCACACTGGCCGCCTACTACGCGTTGGAGGAT
GTCAAGATGCTCCACTCCAACAAAGACAAACTGCACCTGTATGAGAGGACTCGGGACCTGCCAGGCAGGGCGGCT
GCGGGGCTGCCCCTGGCCCCCCGGCCCCTCCTGGGCGCCCTCGTCCCGCTCCTGGCCCTGCTCCCTGTGTTCTGC
（配列番号　571）

プロセシングされたＲＧＭ－Ａアイソフォーム３をコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５７２）：

【０５３０】
【化２１９】

TGCAAGATCCTCAAGTGCAACTCTGAGTTCTGGAGCGCCACGTCGGGCAGCCACGCCCCAGCCTCAGACGACACC
CCCGAGTTCTGTGCAGCCTTGCGCAGCTACGCCCTGTGCACGCGGCGGACGGCCCGCACCTGCCGGGGTGACCTG
GCCTACCACTCGGCCGTCCATGGCATAGAGGACCTCATGAGCCAGCACAACTGCTCCAAGGATGGCCCCACCTCG
CAGCCACGCCTGCGCACGCTCCCACCGGCCGGAGACAGCCAGGAGCGCTCGGACAGCCCCGAGATCTGCCATTAC
GAGAAGAGCTTTCACAAGCACTCGGCCACCCCCAACTACACGCACTGTGGCCTCTTCGGGGACCCACACCTCAGG
ACTTTCACCGACCGCTTCCAGACCTGCAAGGTGCAGGGCGCCTGGCCGCTCATCGACAATAATTACCTGAACGTG
CAGGTCACCAACACGCCTGTGCTGCCCGGCTCAGCGGCCACTGCCACCAGCAAGCTCACCATCATCTTCAAGAAC
TTCCAGGAGTGTGTGGACCAGAAGGTGTACCAGGCTGAGATGGACGAGCTCCCGGCCGCCTTCGTGGATGGCTCT
AAGAACGGTGGGGACAAGCACGGGGCCAACAGCCTGAAGATCACTGAGAAGGTGTCAGGCCAGCACGTGGAGATC
CAGGCCAAGTACATCGGCACCACCATCGTGGTGCGCCAGGTGGGCCGCTACCTGACCTTTGCCGTCCGCATGCCA
GAGGAAGTGGTCAATGCTGTGGAGGACTGGGACAGCCAGGGTCTCTACCTCTGCCTGCGGGGCTGCCCCCTCAAC
CAGCAGATCGACTTCCAGGCCTTCCACACCAATGCTGAGGGCACCGGTGCCCGCAGGCTGGCAGCCGCCAGCCCT
GCACCCACAGCCCCCGAGACCTTCCCATACGAGACAGCCGTGGCCAAGTGCAAGGAGAAGCTGCCGGTGGAGGAC
CTGTACTACCAGGCCTGCGTCTTCGACCTCCTCACCACGGGCGACGTGAACTTCACACTGGCCGCCTACTACGCG
TTGGAGGATGTCAAGATGCTCCACTCC　（配列番号　572）

【０５３１】
ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＲＧＭ－Ａポリペプチド（例えば、ＲＧＭ－Ａポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＲＧＭ－Ａの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示に従った使用のためのＲＧＭ－Ａ

ポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６１、５６２、５６５、５６６、５６９または５７０のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６１の１～１７７のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、または１７７）から始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７または４５８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６１の１～４３０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６１の１～４５８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６１の１７７～４３０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６１の１７７～４５８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６１の５６～４３０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６１の５６～４５８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペ

プチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６５の１～１５３のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、または１５３）から始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６５の１～４０６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６５の１５３～４０６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６５の１～４３４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６５の１５３～４３４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６５の３２～４０６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６５の３２～４３４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６９の１～１６９のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９

、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９）から始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６９の１～４２２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６９の１６９～４２２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６９の１～４５０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６９の１６９～４５０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６９の４８＾４２２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６９の４８～４５０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６１の５６～６１のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５６、５７、５８、５９、６０または６１）から始まり、配列番号５６１のアミノ酸３６６～４５８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、または４５８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２

％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６１の５６～４５８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６１の６１～３６６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６５の３２～３７のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３２、３３、３４、３５、３６または３７）から始まり、配列番号５６５のアミノ酸３６２～４３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６２、３６３、３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、または４３４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６５の３２～４３４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６５の３７～３６２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６９の４８～５３のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４８、４９、５０、５１、５２または５３）から始まり、配列番号５６９のアミノ酸３７８～４５０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６９の４８～４５０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５６９の５３～３７８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む。

【０５３２】

用語「ヘモジュベリンポリペプチド」は、任意の天然に存在するヘモジュベリンタンパク質（ＨＦＥ２またはその非ヒトオルソログの１つによってコードされる）のほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトヘモジュベリンアイソフォームＡ前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿９９８８１８．１）を次に示す：

【化２２０】

```
  1 MGEPGQSPSP RSSHGSPPTL STLTLLLLLC GHAHSQCKIL RCNAEYVSST LSLRGGGSSG
 61 ALRGGGGGGR GGGVGSGGLC RALRSYALCT RRTARTCRGD LAFHSAVHGI EDLMIQHNCS
121 RQGPTAPPPP RGPALPGAGS GLPAPDPCDY EGRFSRLHGR PPGFLHCASF GDPHVRSFHH
181 HFHTCRVQGA WPLLDNDFLF VQATSSPMAL GANATATRKL TIIFKNMQEC IDQKVYQAEV
241 DNLPVAFEDG SINGGDRPGG SSLSIQTANP GNHVEIQAAY IGTTIIIRQT AGQLSFSIKV
301 AEDVAMAFSA EQDLQLCVGG CPPSQRLSRS ERNRRGAITI DTARRLCKEG LPVEDAYFHS
361 CVFDVLISGD PNFTVAAQAA LEDARAFLPD LEKLHLFPSD AGVPLSSATL LAPLLSGLFV
421 LWLCIQ          ( 配列番号    573)
```

【０５３３】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示す。

プロセシングされたヘモジュベリンアイソフォームＡポリペプチド配列を次に示す：

【０５３４】

【化２２１】

```
QCKILRCNAEYVSSILSLRGGGSSGALRGGGGGGRGGGVGSGGLCRALRSYALCTRRTARTCRGDLAFHSAVHGI
EDLMIQHNCSRQGPTAPPPPRGPALPGAGSGLPAPDPCDYEGRFSRLHGRPPGFLHCASFGDPHVRSFHHHFHTC
RVQGAWPLLDNDFLFVQATSSPMALGANATATRKLTIIFKNMQECIDQKVYQAEVDNLPVAFEDGSINGGDRPGG
SSLSIQTANPGNHVEIQAAYIGTTIIIRQTAGQLSFSIKVAEDVAMAFSAEQDLQLCVGGCPPSQRLSRSERNRR
GAITIDTARRLCKEGLPVEDAYFHSCVFDVLISGDPNFTVAAQAALEDARAFLPDLEKLHLFPSD    ( 配列番号
    574)
```

【０５３５】

プロセシングされていないヒトヘモジュベリンアイソフォームＡ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５７５）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿２１３６５３．３のヌクレオチド３２６～１６０３に対応する。シグナル配列に下線を引く。

【０５３６】

【化２２２】

```
ATGGGGGAGCCAGGCCAGTCCCCTAGTCCCAGGTCCTCCCATGGCAGTCCCCCAACTCTAAGCACTCTCACTCTC
CTGCTGCTCCTCTGTGGACATGCTCATTCTCAATGCAAGATCCTCCGCTGCAATGCTGAGTACGTATCGTCCACT
CTGAGCCTTAGAGGTGGGGGTTCATCAGGAGCACTTCGAGGAGGAGGAGGAGGAGGCCGGGGTGGAGGGGTGGGC
TCTGGCGGCCTCTGTCGAGCCCTCCGCTCCTATGCGCTCTGCACTCGGCGCACCGCCCGCACCTGCCGCGGGGAC
CTCGCCTTCCATTCGGCGGTACATGGCATCGAAGACCTGATGATCCAGCACAACTGCTCCCGCCAGGGCCCTACA
GCCCCTCCCCCGCCCCGGGGCCCCGCCCTTCCAGGCGCGGGCTCCGGCCTCCCTGCCCCGGACCCTTGTGACTAT
GAAGGCCGGTTTTCCCGGCTGCATGGTCGTCCCCCGGGGTTCTTGCATTGCGCTTCCTTCGGGGACCCCCATGTG
CGCAGCTTCCACCATCACTTTCACACATGCCGTGTCCAAGGAGCTTGGCCTCTACTGGATAATGACTTCCTCTTT
GTCCAAGCCACCAGCTCCCCCATGGCGTTGGGGGCCAACGCTACCGCCACCCGGAAGCTCACCATCATATTTAAG
AACATGCAGGAATGCATTGATCAGAAGGTGTATCAGGCTGAGGTGGATAATCTTCCTGTAGCCTTTGAAGATGGT
TCTATCAATGGAGGTGACCGACCTGGGGGATCCAGTTTGTCGATTCAAACTGCTAACCCTGGGAACCATGTGGAG
```

【化２２３】

ATCCAAGCTGCCTACATTGGCACAACTATAATCATTCGGCAGACAGCTGGGCAGCTCTCCTTCTCCATCAAGGTA
GCAGAGGATGTGGCCATGGCCTTCTCAGCTGAACAGGACCTGCAGCTCTGTGTTGGGGGGTGCCCTCCAAGTCAG
CGACTCTCTCGATCAGAGCGCAATCGTCGGGGAGCTATAACCATTGATACTGCCAGACGGCTGTGCAAGGAAGGG
CTTCCAGTGGAAGATGCTTACTTCCATTCCTGTGTCTTTGATGTTTTAATTTCTGGTGATCCCAACTTTACCGTG
GCAGCTCAGGCAGCACTGGAGGATGCCCGAGCCTTCCTGCCAGACTTAGAGAAGCTGCATCTCTTCCCCTCAGAT
GCTGGGGTTCCTCTTTCCTCAGCAACCCTCTTAGCTCCACTCCTTTCTGGGCTCTTTGTTCTGTGGCTTTGCATT
CAG （配列番号 575）

プロセシングされたヘモジュベリンアイソフォームＡをコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５７６）：

【０５３７】

【化２２４】

CAATGCAAGATCCTCCGCTGCAATGCTGAGTACGTATCGTCCACTCTGAGCCTTAGAGGTGGGGGTTCATCAGGA
GCACTTCGAGGAGGAGGAGGAGGAGGCCGGGGTGGAGGGGTGGGCTCTGGCGGCCTCTGTCGAGCCCTCCGCTCC
TATGCGCTCTGCACTCGGCGCACCGCCCGCACCTGCCGCGGGGACCTCGCCTTCCATTCGGCGGTACATGGCATC
GAAGACCTGATGATCCAGCACAACTGCTCCCGCCAGGGCCCTACAGCCCCTCCCCCGCCCCGGGGCCCCGCCCTT
CCAGGCGCGGGCTCCGGCCTCCCTGCCCCGGACCCTTGTGACTATGAAGGCCGGTTTTCCCGGCTGCATGGTCGT
CCCCCGGGGTTCTTGCATTGCGCTTCCTTCGGGGACCCCCATGTGCGCAGCTTCCACCATCACTTTCACACATGC
CGTGTCCAAGGAGCTTGGCCTCTACTGGATAATGACTTCCTCTTTGTCCAAGCCACCAGCTCCCCCATGGCGTTG
GGGGCCAACGCTACCGCCACCCGGAAGCTCACCATCATATTTAAGAACATGCAGGAATGCATTGATCAGAAGGTG
TATCAGGCTGAGGTGGATAATCTTCCTGTAGCCTTTGAAGATGGTTCTATCAATGGAGGTGACCGACCTGGGGGA
TCCAGTTTGTCGATTCAAACTGCTAACCCTGGGAACCATGTGGAGATCCAAGCTGCCTACATTGGCACAACTATA
ATCATTCGGCAGACAGCTGGGCAGCTCTCCTTCTCCATCAAGGTAGCAGAGGATGTGGCCATGGCCTTCTCAGCT
GAACAGGACCTGCAGCTCTGTGTTGGGGGGTGCCCTCCAAGTCAGCGACTCTCTCGATCAGAGCGCAATCGTCGG
GGAGCTATAACCATTGATACTGCCAGACGGCTGTGCAAGGAAGGGCTTCCAGTGGAAGATGCTTACTTCCATTCC
TGTGTCTTTGATGTTTTAATTTCTGGTGATCCCAACTTTACCGTGGCAGCTCAGGCAGCACTGGAGGATGCCCGA
GCCTTCCTGCCAGACTTAGAGAAGCTGCATCTCTTCCCCTCAGAT （配列番号 576）

ヒトヘモジュベリンアイソフォームＢタンパク質配列（ＮＣＢＩ Ｒｅｆ Ｓｅｑ ＮＰ＿６６０３２０．３）を次に示す：

【化２２５】

```
  1 MIQHNCSRQG PTAPPPPRGP ALPGAGSGLP APDPCDYEGR FSRLHGRPPG FLHCASFGDP
 61 HVRSFHHHFH TCRVQGAWPL LDNDFLFVQA TSSPMALGAN ATATRKLTII FKNMQECIDQ
121 KVYQAEVDNL PVAFEDGSIN GGDRPGGSSL SIQTANPGNH VEIQAAYIGT TIIIRQTAGQ
181 LSFSIKVAED VAMAFSAEQD LQLCVGGCPP SQRLSRSERN RRGAITIDTA RRLCKEGLPV
241 EDAYFHSCVF DVLISGDPNF TVAAQAALED ARAFLPDLEK LHLFPSDAGV PLSSATLLAP
301 LLSGLFVLWL CIQ （配列番号 577）
```

プロセシングされたヘモジュベリンアイソフォームＢポリペプチド配列を次に示す：

【０５３８】

【化２２６】

MIQHNCSRQGPTAPPPPRGPALPGAGSGLPAPDPCDYEGRFSRLHGRPPGFLHCASFGDPHVRSFHHHFHTCRVQ
GAWPLLDNDFLFVQATSSPMALGANATATRKLTIIFKNMQECIDQKVYQAEVDNLPVAFEDGSINGGDRPGGSSL
SIQTANPGNHVEIQAAYIGTTIIIRQTAGQLSFSIKVAEDVAMAFSAEQDLQLCVGGCPPSQRLSRSERNRRGAI
TIDTARRLCKEGLPVEDAYFHSCVFDVLISGDPNFTVAAQAALEDARAFLPDLEKLHLFPSD （配列番号
578）

【０５３９】

ヒトヘモジュベリンアイソフォームＢ前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に

示し（配列番号５７９）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿１４５２７７．４のヌクレオチド４７９～１４１７に対応する。

【０５４０】

【化２２７】

ATGATCCAGCACAACTGCTCCCGCCAGGGCCCTACAGCCCCTCCCCCGCCCCGGGGCCCCGCCCTTCCAGGCGCG
GGCTCCGGCCTCCCTGCCCCGGACCCTTGTGACTATGAAGGCCGGTTTTCCCGGCTGCATGGTCGTCCCCCGGGG
TTCTTGCATTGCGCTTCCTTCGGGGACCCCCATGTGCGCAGCTTCCACCATCACTTTCACACATGCCGTGTCCAA
GGAGCTTGGCCTCTACTGGATAATGACTTCCTCTTTGTCCAAGCCACCAGCTCCCCCATGGCGTTGGGGGCCAAC
GCTACCGCCACCCGGAAGCTCACCATCATATTTAAGAACATGCAGGAATGCATTGATCAGAAGGTGTATCAGGCT
GAGGTGGATAATCTTCCTGTAGCCTTTGAAGATGGTTCTATCAATGGAGGTGACCGACCTGGGGGATCCAGTTTG
TCGATTCAAACTGCTAACCCTGGGAACCATGTGGAGATCCAAGCTGCCTACATTGGCACAACTATAATCATTCGG
CAGACAGCTGGGCAGCTCTCCTTCTCCATCAAGGTAGCAGAGGATGTGGCCATGGCCTTCTCAGCTGAACAGGAC
CTGCAGCTCTGTGTTGGGGGGTGCCCTCCAAGTCAGCGACTCTCTCGATCAGAGCGCAATCGTCGGGGAGCTATA
ACCATTGATACTGCCAGACGGCTGTGCAAGGAAGGGCTTCCAGTGGAAGATGCTTACTTCCATTCCTGTGTCTTT
GATGTTTTAATTTCTGGTGATCCCAACTTTACCGTGGCAGCTCAGGCAGCACTGGAGGATGCCCGAGCCTTCCTG
CCAGACTTAGAGAAGCTGCATCTCTTCCCCTCAGATGCTGGGGTTCCTCTTTCCTCAGCAACCCTCTTAGCTCCA
CTCCTTTCTGGGCTCTTTGTTCTGTGGCTTTGCATTCAG （配列番号 579）

プロセシングされたヘモジュベリンアイソフォームＢをコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５８０）：

【０５４１】

【化２２８】

ATGATCCAGCACAACTGCTCCCGCCAGGGCCCTACAGCCCCTCCCCCGCCCCGGGGCCCCGCCCTTCCAGGCGCG
GGCTCCGGCCTCCCTGCCCCGGACCCTTGTGACTATGAAGGCCGGTTTTCCCGGCTGCATGGTCGTCCCCCGGGG
TTCTTGCATTGCGCTTCCTTCGGGGACCCCCATGTGCGCAGCTTCCACCATCACTTTCACACATGCCGTGTCCAA
GGAGCTTGGCCTCTACTGGATAATGACTTCCTCTTTGTCCAAGCCACCAGCTCCCCCATGGCGTTGGGGGCCAAC
GCTACCGCCACCCGGAAGCTCACCATCATATTTAAGAACATGCAGGAATGCATTGATCAGAAGGTGTATCAGGCT
GAGGTGGATAATCTTCCTGTAGCCTTTGAAGATGGTTCTATCAATGGAGGTGACCGACCTGGGGGATCCAGTTTG
TCGATTCAAACTGCTAACCCTGGGAACCATGTGGAGATCCAAGCTGCCTACATTGGCACAACTATAATCATTCGG
CAGACAGCTGGGCAGCTCTCCTTCTCCATCAAGGTAGCAGAGGATGTGGCCATGGCCTTCTCAGCTGAACAGGAC
CTGCAGCTCTGTGTTGGGGGGTGCCCTCCAAGTCAGCGACTCTCTCGATCAGAGCGCAATCGTCGGGGAGCTATA
ACCATTGATACTGCCAGACGGCTGTGCAAGGAAGGGCTTCCAGTGGAAGATGCTTACTTCCATTCCTGTGTCTTT
GATGTTTTAATTTCTGGTGATCCCAACTTTACCGTGGCAGCTCAGGCAGCACTGGAGGATGCCCGAGCCTTCCTG
CCAGACTTAGAGAAGCTGCATCTCTTCCCCTCAGAT （配列番号 580）

ヒトヘモジュベリンアイソフォームＣタンパク質配列（ＮＣＢＩ Ｒｅｆ Ｓｅｑ ＮＰ＿９７３７３３．１）を次に示す：

【化２２９】

```
  1 MQECIDQKVY QAEVDNLPVA FEDGSINGGD RPGGSSLSIQ TANPGNHVEI QAAYIGTTII
 61 IRQTAGQLSF SIKVAEDVAM AFSAEQDLQL CVGGCPPSQR LSRSERNRRG AITIDTARRL
121 CKEGLPVEDA YFHSCVFDVL ISGDPNFTVA AQAALEDARA FLPDLEKLHL FPSD
```

（配列番号 581）

プロセシングされたヘモジュベリンアイソフォームＣポリペプチド配列を次に示す：

【化２３０】

MQECIDQKVYQAEVDNLPVAFEDGSINGGDRPGGSSLSIQTANPGNHVEIQAAYIGTTIIIRQTAGQLSFSIKVA
EDVAMAFSAEQDLQLCVGGCPPSQRLSRSERNRRGAITIDTARRLCKEGLPVEDAYFHSCVFDVLISGDPNFTVA
AQAALEDARAFLPDLEKLHLFPSD （配列番号 582）

【０５４２】

ヒトヘモジュベリンアイソフォームＣタンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５８３）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿２０２００４．３のヌクレオチド２９５～８９４に対応する。

【０５４３】

【化２３１】

ATGCAGGAATGCATTGATCAGAAGGTGTATCAGGCTGAGGTGGATAATCTTCCTGTAGCCTTTGAAGATGGTTCT
ATCAATGGAGGTGACCGACCTGGGGGATCCAGTTTGTCGATTCAAACTGCTAACCCTGGGAACCATGTGGAGATC
CAAGCTGCCTACATTGGCACAACTATAATCATTCGGCAGACAGCTGGGCAGCTCTCCTTCTCCATCAAGGTAGCA
GAGGATGTGGCCATGGCCTTCTCAGCTGAACAGGACCTGCAGCTCTGTGTTGGGGGGTGCCCTCCAAGTCAGCGA
CTCTCTCGATCAGAGCGCAATCGTCGGGGAGCTATAACCATTGATACTGCCAGACGGCTGTGCAAGGAAGGGCTT
CCAGTGGAAGATGCTTACTTCCATTCCTGTGTCTTTGATGTTTTAATTTCTGGTGATCCCAACTTTACCGTGGCA
GCTCAGGCAGCACTGGAGGATGCCCGAGCCTTCCTGCCAGACTTAGAGAAGCTGCATCTCTTCCCCTCAGATGCT
GGGGTTCCTCTTTCCTCAGCAACCCTCTTAGCTCCACTCCTTTCTGGGCTCTTTGTTCTGTGGCTTTGCATTCAG

(配列番号　583)

プロセシングされたヘモジュベリンアイソフォームＣをコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５８４）：

【０５４４】

【化２３２】

ATGCAGGAATGCATTGATCAGAAGGTGTATCAGGCTGAGGTGGATAATCTTCCTGTAGCCTTTGAAGATGGTTCT
ATCAATGGAGGTGACCGACCTGGGGGATCCAGTTTGTCGATTCAAACTGCTAACCCTGGGAACCATGTGGAGATC
CAAGCTGCCTACATTGGCACAACTATAATCATTCGGCAGACAGCTGGGCAGCTCTCCTTCTCCATCAAGGTAGCA
GAGGATGTGGCCATGGCCTTCTCAGCTGAACAGGACCTGCAGCTCTGTGTTGGGGGGTGCCCTCCAAGTCAGCGA
CTCTCTCGATCAGAGCGCAATCGTCGGGGAGCTATAACCATTGATACTGCCAGACGGCTGTGCAAGGAAGGGCTT
CCAGTGGAAGATGCTTACTTCCATTCCTGTGTCTTTGATGTTTTAATTTCTGGTGATCCCAACTTTACCGTGGCA
GCTCAGGCAGCACTGGAGGATGCCCGAGCCTTCCTGCCAGACTTAGAGAAGCTGCATCTCTTCCCCTCAGAT

(配列番号　584)

【０５４５】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのヘモジュベリンポリペプチド（例えば、ヘモジュベリンポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ヘモジュベリンの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、開示に従った使用のためのヘモジュベリンポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の１～３６のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５または３６）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５または４２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％

、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の３６～４２のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６、３７、３８、３９、４０、４１または４２）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１６７、１６８、１６９、１７０、１７１または１７２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の１７３～１８５のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４または１８５）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６１、３６２、３６３、３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の１～４００のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の１～４２６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の３６～４００のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の３６～４２６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の３６～１６７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の３６～１７２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の４２～１６７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の４２～１７２のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の１７３～３６１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同

ーである少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の１７３～４００のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の１８５～３６１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の１８５～４００のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、少なくとも１つのヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７３の３６～４２のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６、３７、３８、３９、４０、４１または４２）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１６７、１６８、１６９、１７０、１７１または１７２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３の１７３～１８５のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４または１８５）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６１、３６２、３６３、３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の３６～４２のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６、３７、３８、３９、４０、４１または４２）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１６７、１６８、１６９、１７０、１７１または１７２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３の１７３～１８５のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４または１８５）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６１、３６２、３６３、３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む少なくとも１つの単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の１～６のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５または６）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２８７、２８８、２８９、３００、３０１、３０２、３０３、３０４、３０５、３０６、

３０７、３０８、３０９、３１０、３１１、３１２または３１３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の１～６のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５または６）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５４、５５、５６、５７、５８または５９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の６０～７２のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１または７２）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６または２８７）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の１～２８７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の１～３１３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の６～２８７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の６～３１３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の１～５４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の１～５９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の６～５４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の６～５９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の６０～２４８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９

６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の６０～２８７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の７２～２４８のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の７２～２８７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、少なくとも１つのヘモジュベリンタンパク質を含み、ヘモジュベリンタンパク質は、配列番号５７７の１～６のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５または６）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５４、５５、５６、５７、５８または５９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７の６０～７２のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１または７２）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６または２８７）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体である。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の１～６のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５または６）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５４、５５、５６、５７、５８または５９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７の６０～７２のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１または７２）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６または２８７）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む少なくとも１つの単鎖リガンドトラップを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８１の１～４のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３または４）から始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３５、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１

５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８１の１～１３５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８１の１～２００のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８１の４～１３５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８１の４～２００のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８１の１～１７４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８１の４～１７４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の３６～３７のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６または３７）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸４２４～４２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４２４、４２５または４２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の３６～４２６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の３７～４２４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７３の３６～４００のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８２の１～４のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３または４）から始まり、配列番号５８２のアミノ酸１３５～１７４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６

１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３または１７４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８２の１～１７４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８２の４～１３５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８２の１～１７４のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の１～６のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５または６）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸３１１～３１３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３１１、３１２または３１３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の１～３１３のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の６～３１１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５７７の１～１２７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのヘモジュベリンポリペプチドを含む。

【０５４６】

用語「ベータグリカンポリペプチド」は、任意の天然に存在するベータグリカンタンパク質（ＴＧＦＢＲ３またはその非ヒトオルソログの１つによってコードされる）のほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトベータグリカンアイソフォームＡ前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　Ｒｅｆ　Ｓｅｑ　ＮＰ＿００３２３４．２）を次に示す：

【化２３３】

```
   1 MTSHYVIAIF ALMSSCLAIA GPEPGALCEL SPVSASHPVQ ALMESFTVLS GCASRGTTGL
  61 PQEVHVLNLR TAGQGPGQLQ REVTLHLNPI SSVHIHHKSV VFLLNSPHPL VWHLKTERLA
 121 TGVSRLFLVS EGSVVQFSSA NFSLTAETEE RNFPHGNEHL LNWARKEYGA VTSFTELKIA
 181 RNIYIKVGED QVFPPKCNIG KNFLSLNYLA EYLQPKAAEG CVMSSQPQNE EVHIIELITP
 241 NSNPYSAFQV DITIDIRPSQ EDLEVVKNLI LILKCKKSVN WVIKSFDVKG SLKIIAPNSI
 301 GFGKESERSM TMTKSIRDDI PSTQGNLVKW ALDNGYSPIT SYTMAPVANR FHLRLENNAE
 361 EMGDEEVHTI PPELRILLDP GALPALQNPP IRGGEGQNGG LPFPFPDISR RVWNEEGEDG
 421 LPRPKDPVIP SIQLFPGLRE PEEVQGSVDI ALSVKCDNEK MIVAVEKDSF QASGYSGMDV
 481 TLLDPTCKAK MNGTHFVLES PLNGCGTRPR WSALDGVVYY NSIVIQVPAL GDSSGWPDGY
 541 EDLESGDNGF PGDMDEGDAS LFTRPEIVVF NCSLQQVRNP SSFQEQPHGN ITFNMELYNT
 601 DLFLVPSQGV FSVPENGHVY VEVSVTKAEQ ELGFAIQTCF ISPYSNPDRM SHYTIIENIC
 661 PKDESVKFYS PKRVHFPIPQ ADMDKKRFSF VFKPVFNTSL LFLQCELTLC TKMEKHPQKL
 721 PKCVPPDEAC TSLDASIIWA MMQNKKTFTK PLAVIHHEAE SKEKGPSMKE PNPISPPIFH
 781 GLDTLTVMGI AFAAFVIGAL LIGALWYIYS HTGEIAGRQQ VPTSPPASEN SSAAHSIGST
 841 QSIPCSSSST A       ( 配列番号    585)
```

【０５４７】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示し、膜貫通ドメインは、点線の下線によって指し示す。このアイソフォームは、二重の下線によって上記に指し示した単一のアラニンの挿入によってベータグリカンアイソフォームＢとは異なる。

プロセシングされたベータグリカンアイソフォームＡポリペプチド配列を次に示す：

【０５４８】

【化２３４】

```
GPEPGALCELSPVSASHPVQALMESFTVLSGCASRGTTGLPQEVHVLNLRTAGQGPGQLQREVTLHLNPISSVHI
HHKSVVFLLNSPHPLVWHLKTERLATGVSRLFLVSEGSVVQFSSANFSLTAETEERNFPHGNEHLLNWARKEYGA
VTSFTELKIARNIYIKVGEDQVFPPKCNIGKNFLSLNYLAEYLQPKAAEGCVMSSQPQNEEVHIIELITPNSNPY
SAFQVDITIDIRPSQEDLEVVKNLILILKCKKSVNWVIKSFDVKGSLKIIAPNSIGFGKESERSMIMTKSIRDDI
PSTQGNLVKWALDNGYSPITSYTMAPVANRFHLRLENNAEEMGDEEVHTIPPELRILLDPGALPALQNPPIRGGE
GQNGGLPFPFPDISRRVWNEEGEDGLPRPKDPVIPSIQLFPGLREPEEVQGSVDIALSVKCDNEKMIVAVEKDSF
QASGYSGMDVTLLDPTCKAKMNGTHFVLESPLNGCGTRPRWSALDGVVYYNSIVIQVPALGDSSGWPDGYEDLES
GDNGFPGDMDEGDASLFTRPEIVVFNCSLQQVRNPSSFQEQPHGNITFNMELYNIDLFLVPSQGVFSVPENGHVY
VEVSVTKAEQELGFAIQTCFISPYSNPDRMSHYTIIENICPKDESVKFYSPKRVHFPIPQADMDKKRFSFVFKPV
FNTSLLFLQCELTLCTKMEKHPQKLPKCVPPDEACTSLDASIIWAMMQNKKTFTKPLAVIHHEAESKEKGPSMKE
PNPISPPIFHGLDTLTV
 ( 配列番号    586)
```

【０５４９】

ヒトベータグリカンアイソフォームＡのプロセシングされていない前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５８７）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００３２４３．４のヌクレオチド５１６～３０６８に対応する。シグナル配列は、実線の下線によって指し示し、膜貫通領域は、点線の下線によって指し示す。

【０５５０】

【化２３５】

ATGACTTCCCATTAIGTGATTGCCATCTTTGCCCTGATGAGCTCCTGTTTAGCCACTGCAGGTCCAGAGCCTGGT
GCACTGTGTGAACTGTCACCTGTCAGTGCCTCCCATCCTGTCCAGGCCTTGATGGAGAGCTTCACTGTTTTGTCA
GGCTGTGCCAGCAGAGGCACAACTGGGCTGCCACAGGAGGTGCATGTCCTGAATCTCCGCACTGCAGGCCAGGGG
CCTGGCCAGCTACAGAGAGAGGTCACACTTCACCTGAATCCCATCTCCTCAGTCCACATCCACCACAAGTCTGTT
GTGTTCCTGCTCAACTCCCCACACCCCCTGGTGTGGCATCTGAAGACAGAGAGACTTGCCACTGGGGTCTCCAGA
CTGTTTTTGGTGTCTGAGGGTTCTGTGGTCCAGTTTTCATCAGCAAACTTCTCCTTGACAGCAGAAACAGAAGAA
AGGAACTTCCCCCATGGAAATGAACATCTGTTAAATTGGGCCCGAAAAGAGTATGGAGCAGTTACTTCATTCACC
GAACTCAAGATAGCAAGAAACATTTATATTAAAGTGGGGGAAGATCAAGTGTTCCCTCCAAAGTGCAACATAGGG
AAGAATTTTCTCTCACTCAATTACCTTGCTGAGTACCTTCAACCCAAAGCAGCAGAAGGGTGTGTGATGTCCAGC
CAGCCCCAGAATGAGGAAGTACACATCATCGAGCTAATCACCCCCAACTCTAACCCCTACAGTGCTTTCCAGGTG
GATATAACAATTGATATAAGACCTTCTCAAGAGGATCTTGAAGTGGTCAAAAATCTCATCCTGATCTTGAAGTGC
AAAAAGTCTGTCAACTGGGTGATCAAATCTTTTGATGTTAAGGGAAGCCTGAAAATTATTGCTCCTAACAGTATT
GGCTTTGGAAAAGAGAGTGAAAGATCTATGACAATGACCAAATCAATAAGAGATGACATTCCTTCAACCCAAGGG
AATCTGGTGAAGTGGGCTTTGGACAATGGCTATAGTCCAATAACTTCATACACAATGGCTCCTGTGGCTAATAGA
TTTCATCTTCGGCTTGAAAATAATGCAGAGGAGATGGGAGATGAGGAAGTCCACACTATTCCTCCTGAGCTACGG
ATCCTGCTGGACCCTGGTGCCCTGCCTGCCCTGCAGAACCCGCCCATCCGGGGAGGGGAAGGCCAAAATGGAGGC
CTTCCGTTTCCTTTCCCAGATATTTCCAGGAGAGTCTGGAATGAAGAGGGAGAAGATGGGCTCCCTCGGCCAAAG
GACCCTGTCATTCCCAGCATACAACTGTTTCCTGGTCTCAGAGAGCCAGAAGAGGTGCAAGGGAGCGTGGATATT
GCCCTGTCTGTCAAATGTGACAATGAGAAGATGATCGTGGCTGTAGAAAAAGATTCTTTTCAGGCCAGTGGCTAC
TCGGGGATGGACGTCACCCTGTTGGATCCTACCTGCAAGGCCAAGATGAATGGCACACACTTTGTTTTGGAGTCT
CCTCTGAATGGCTGCGGTACTCGGCCCCGGTGGTCAGCCCTTGATGGTGTGGTCTACTATAACTCCATTGTGATA
CAGGTTCCAGCCCTTGGGGACAGTAGTGGTTGGCCAGATGGTTATGAAGATCTGGAGTCAGGTGATAATGGATTT
CCGGGAGATATGGATGAAGGAGATGCTTCCCTGTTCACCCGACCTGAAATCGTGGTGTTTAATTGCAGCCTTCAG
CAGGTGAGGAACCCCAGCAGCTTCCAGGAACAGCCCCACGGAAACATCACCTTCAACATGGAGCTATACAACACT
GACCTCTTTTTGGTGCCCTCCCAGGGCGTCTTCTCTGTGCCAGAGAAIGGACACGTTTATGTIGAGGTATCTGTT
ACTAAGGCTGAACAAGAACTGGGATTTGCCATCCAAACGTGCTTTATCTCTCCATATTCGAACCCTGATAGGATG
TCTCATTACACCATTATTGAGAATATTTGTCCTAAAGATGAATCTGTGAAATTCTACAGTCCCAAGAGAGTGCAC
TTTCCTATCCCGCAAGCTGACATGGATAAGAAGCGATTCAGCTTTGTCTTCAAGCCTGTCTTCAACACCTCACTG
CTCTTTCTACAGTGTGAGCTGACGCTGTGTACGAAGATGGAGAAGCACCCCCAGAAGTTGCCTAAGTGTGTGCCT
CCTGACGAAGCCTGCACCTCGCTGGACGCCTCGATAATCTGGGCCATGATGCAGAATAAGAAGACGTTCACTAAG
CCCCTTGCTGTGATCCACCATGAAGCAGAATCTAAAGAAAAAGGTCCAAGCATGAAGGAACCAAATCCAATTTCT
CCACCAATTTTCCATGGTCTGGACACCCTAACCGTGATGGGCATTGCGTTTGCAGCCTTTGTGATCGGAGCACTC
CTGACGGGGGCCTTGTGGTACATCTATTCTCACACAGGGGAGACAGCAGGAAGGCAGCAAGTCCCCACCTCCCCG
CCAGCCTCGGAAAACAGCAGTGCTGCCCACAGCATCGGCAGCACGCAGAGCACGCCTTGCTCCAGCAGCAGCACG
GCC （配列番号 587）

ベータグリカンアイソフォームＡのプロセシングされた細胞外ドメインをコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５８８）：

【０５５１】

【化２３６】

GGTCCAGAGCCTGGTGCACTGTGTGAACTGTCACCTGTCAGTGCCTCCCATCCTGTCCAGGCCTTGATGGAGAGC
TTCACTGTTTTGTCAGGCTGTGCCAGCAGAGGCACAACTGGGCTGCCACAGGAGGTGCATGTCCTGAATCTCCGC
ACTGCAGGCCAGGGGCCTGGCCAGCTACAGAGAGAGGTCACACTTCACCTGAATCCCATCTCCTCAGTCCACATC

【化２３７】

CACCACAAGTCTGTIGTGTTCCTGCTCAACTCCCCACACCCCCTGGTGTGGCATCTGAAGACAGAGAGACTTGCC
ACTGGGGTCTCCAGACTGTTTTTGGTGTCTGAGGGTTCTGTGGTCCAGTTTTCATCAGCAAACTTCTCCTTGACA
GCAGAAACAGAAGAAAGGAACTTCCCCCATGGAAATGAACATCTGTTAAATTGGGCCCGAAAAGAGTATGGAGCA
GTTACTTCATTCACCGAACTCAAGATAGCAAGAAACATTTATATTAAAGTGGGGGAAGATCAAGTGTTCCCTCCA
AAGTGCAACATAGGGAAGAATTTTCTCTCACTCAATTACCTTGCTGAGTACCTTCAACCCAAAGCAGCAGAAGGG
TGTGTGATGTCCAGCCAGCCCCAGAATGAGGAAGTACACATCATCGAGCTAATCACCCCCAACTCTAACCCCTAC
AGTGCTTTCCAGGTGGATATAACAATTGATATAAGACCTTCTCAAGAGGATCTTGAAGTGGTCAAAAATCTCATC
CTGATCTTGAAGTGCAAAAAGTCTGTCAACTGGGTGATCAAATCTTTTGATGTTAAGGGAAGCCTGAAAATTATT
GCTCCTAACAGTATTGGCTTTGGAAAAGAGAGTGAAAGATCTATGACAATGACCAAATCAATAAGAGATGACATT
CCTTCAACCCAAGGGAATCTGGTGAAGTGGGCTTTGGACAATGGCTATAGTCCAATAACTTCATACACAATGGCT
CCTGTGGCTAATAGATTTCATCTTCGGCTTGAAAATAATGCAGAGGAGATGGGAGATGAGGAAGTCCACACTATT
CCTCCTGAGCTACGGATCCTGCTGGACCCTGGTGCCCTGCCTGCCCTGCAGAACCCGCCCATCCGGGGAGGGGAA
GGCCAAAATGGAGGCCTTCCGTTTCCTTTCCCAGATATTTCCAGGAGAGTCTGGAATGAAGAGGGAGAAGATGGG
CTCCCTCGGCCAAAGGACCCTGTCATTCCCAGCATACAACTGTTTCCIGGTCTCAGAGAGCCAGAAGAGGTGCAA
GGGAGCGTGGATATTGCCCTGTCTGTCAAATGTGACAATGAGAAGATGATCGTGGCTGTAGAAAAAGATTCTTTT
CAGGCCAGTGGCTACTCGGGGATGGACGTCACCCTGTTGGATCCTACCTGCAAGGCCAAGATGAATGGCACACAC
TTTGTTTTGGAGTCTCCTCTGAATGGCTGCGGTACTCGGCCCCGGTGGTCAGCCCTTGATGGTGTGGTCTACTAT
AACTCCATTGTGATACAGGTTCCAGCCCTTGGGGACAGTAGTGGTTGGCCAGATGGTTATGAAGATCTGGAGTCA
GGTGATAATGGATTTCCGGGAGATATGGATGAAGGAGATGCTTCCCTGTTCACCCGACCTGAAATCGTGGTGTTT
AATTGCAGCCTTCAGCAGGTGAGGAACCCCAGCAGCTTCCAGGAACAGCCCCACGGAAACATCACCTTCAACATG
GAGCTATACAACACTGACCTCTTTTTGGTGCCCTCCCAGGGCGTCTTCTCTGTGCCAGAGAATGGACACGTTTAT
GTTGAGGTATCTGTTACTAAGGCTGAACAAGAACTGGGATTTGCCATCCAAACGTGCTTTATCTCTCCATATTCG
AACCCTGATAGGATGTCTCATTACACCATTATTGAGAATATTTGTCCTAAAGATGAATCTGTGAAATTCTACAGT
CCCAAGAGAGTGCACTTTCCTATCCCGCAAGCTGACATGGATAAGAAGCGATTCAGCTTTGTCTTCAAGCCTGTC
TTCAACACCTCACTGCTCTTTCTACAGTGTGAGCTGACGCTGTGTACGAAGATGGAGAAGCACCCCCAGAAGTTG
CCTAAGTGTGTGCCTCCTGACGAAGCCTGCACCTCGCTGGACGCCTCGATAATCTGGGCCATGATGCAGAATAAG
AAGACGTTCACTAAGCCCCTTGCTGTGATCCACCATGAAGCAGAATCTAAAGAAAAAGGTCCAAGCATGAAGGAA
CCAAATCCAATTTCTCCACCAATTTTCCATGGTCTGGACACCCTAACCGTG （配列番号 588）

ヒトベータグリカンアイソフォームＢ前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ Ｒｅｆ Ｓｅｑ ＮＰ＿００１１８２６１２．１）を次に示す：

【化２３８】

1 MISHYVIAIF ALMSSCLATA GPEPGALCEL SPVSASHPVQ ALMESFTVLS GCASRGTTGL
61 PQEVHVLNLR TAGQGPGQLQ REVTLHLNPI SSVHIHHKSV VFLLNSPHPL VWHLKTERLA
121 TGVSRLFLVS EGSVVQFSSA NFSLTAETEE RNFPHGNEHL LNWARKEYGA VTSFTELKIA
181 RNIYIKVGED QVFPPKCNIG KNFLSLNYLA EYLQPKAAEG CVMSSQPQNE EVHIIELITP
241 NSNPYSAFQV DITIDIRPSQ EDLEVVKNLI LILKCKKSVN WVIKSFDVKG SLKIIAPNSI
301 GFGKESERSM TMIKSIRDDI PSTQGNLVKW ALDNGYSPIT SYTMAPVANR FHLRLENNEE
361 MGDEEVHTIP PELRILLDPG ALPALQNPPI RGGEGQNGGL PFPFPDISRR VWNEEGEDGL
421 PRPKDPVIPS IQLFPGLREP EEVQGSVDIA LSVKCDNEKM IVAVEKDSFQ ASGYSGMDVT
481 LLDPTCKAKM NGTHFVLESP LNGCGTRPRW SALDGVVYYN SIVIQVPALG DSSGWPDGYE
541 DLESGDNGFP GDMDEGDASL FTRPEIVVFN CSLQQVRNPS SFQEQPHGNI TFNMELYNTD

【化２３９】

601 **LFLVPSQGVF SVPENGHVYV EVSVTKAEQE LGFAIQTCFI SPYSNPDRMS HYTIIENICP**
661 **KDESVKFYSP KRVHFPIPQA DMDKKRFSFV FKPVFNTSLL FLQCELTLCT KMEKHPQKLP**
721 **KCVPPDEACT SLDASIIWAM MQNKKTFTKP LAVIHHEAES KEKGPSMKEP NPISPPIFHG**
781 **LDTLTV**MGIA FAAFVIGALL IGALWYIYSH TGETAGRQQV PTSPPASENS SAAHSIGSTQ
841 SIPCSSSSIA (配列番号 589)

【０５５２】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示し、膜貫通ドメインは、点線の下線によって指し示す。

プロセシングされたベータグリカンアイソフォームＢポリペプチド配列を次に示す：

【０５５３】

【化２４０】

GPEPGALCELSPVSASHPVQALMESFTVLSGCASRGTTGLPQEVHVLNLRTAGQGPGQLQREVTLHLNPISSVHI
HHKSVVFLLNSPHPLVWHLKTERLATGVSRLFLVSEGSVVQFSSANFSLTAETEERNFPHGNEHLLNWARKEYGA
VTSFTELKIARNIYIKVGEDQVFPPKCNIGKNFLSLNYLAEYLQPKAAEGCVMSSQPQNEEVHIIELITPNSNPY
SAFQVDITIDIRPSQEDLEVVKNLILILKCKKSVNWVIKSFDVKGSLKIIAPNSIGFGKESERSMTMTKSIRDDI
PSTQGNLVKWALDNGYSPITSYTMAPVANRFHLRLENNEEMGDEEVHTIPPELRILLDPGALPALQNPPIRGGEG
QNGGLPFPFPDISRRVWNEEGEDGLPRPKDPVIPSIQLFPGLREPEEVQGSVDIALSVKCDNEKMIVAVEKDSFQ
ASGYSGMDVTLLDPTCKAKMNGTHFVLESPLNGCGTRPRWSALDGVVYYNSIVIQVPALGDSSGWPDGYEDLESG
DNGFPGDMDEGDASLFTRPEIVVFNCSLQQVRNPSSFQEQPHGNITFNMELYNTDLFLVPSQGVFSVPENGHVYV
EVSVTKAEQELGFAIQTCFISPYSNPDRMSHYTIIENICPKDESVKFYSPKRVHFPIPQADMDKKRFSFVFKPVF
NTSLLFLQCELTLCTKMEKHPQKLPKCVPPDEACTSLDASIIWAMMQNKKTFTKPLAVIHHEAESKEKGPSMKEP
NPISPPIFHGLDTLTV
(配列番号 590)

【０５５４】

ヒトベータグリカンアイソフォームＢのプロセシングされていない前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５９１）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１９５６８３．１のヌクレオチド５１６～３０６５に対応する。シグナル配列は、実線の下線によって指し示し、膜貫通領域は、点線の下線によって指し示す。

【０５５５】

【化２４１】

ATGACTTCCCATTATGTGATTGCCATCTTTGCCCTGATGAGCTCCTGTTTAGCCACTGCAGGTCCAGAGCCTGGT
GCACTGTGTGAACTGTCACCTGTCAGTGCCTCCCATCCTGTCCAGGCCTTGATGGAGAGCTTCACTGTTTTGTCA
GGCTGTGCCAGCAGAGGCACAACTGGGCTGCCACAGGAGGTGCATGTCCTGAATCTCCGCACTGCAGGCCAGGGG
CCTGGCCAGCTACAGAGAGAGGTCACACTTCACCTGAATCCCATCTCCTCAGTCCACATCCACCACAAGTCTGTT
GTGTTCCTGCTCAACTCCCCACACCCCCTGGTGTGGCATCTGAAGACAGAGAGACTTGCCACTGGGGTCTCCAGA
CTGTTTTTGGTGTCTGAGGGTTCTGTGGTCCAGTTTTCATCAGCAAACTTCTCCTTGACAGCAGAAACAGAAGAA
AGGAACTTCCCCCATGGAAATGAACATCTGTTAAATTGGGCCCGAAAAGAGTATGGAGCAGTTACTTCATTCACC
GAACTCAAGATAGCAAGAAACATTTATATTAAAGTGGGGGAAGATCAAGTGTTCCCTCCAAAGTGCAACATAGGG
AAGAATTTTCTCTCACTCAATTACCTTGCTGAGTACCTTCAACCCAAAGCAGCAGAAGGGTGTGTGATGTCCAGC
CAGCCCCAGAATGAGGAAGTACACATCATCGAGCTAATCACCCCCAACTCTAACCCCTACAGTGCTTTCCAGGTG
GATATAACAATTGATATAAGACCTTCTCAAGAGGATCTTGAAGTGGTCAAAAATCTCATCCTGATCTTGAAGTGC
AAAAAGTCTGTCAACTGGGTGATCAAATCTTTTGATGTTAAGGGAAGCCTGAAAATTATTGCTCCTAACAGTATT
GGCTTTGGAAAAGAGAGTGAAAGATCTATGACAATGACCAAATCAATAAGAGATGACATTCCTTCAACCCAAGGG
AATCTGGTGAAGTGGGCTTTGGACAATGGCTATAGTCCAATAACTTCATACACAATGGCTCCTGTGGCTAATAGA

50

【化２４２】

ITTCATCTTCGGCTTGAAAATAATGAGGAGATGGGAGATGAGGAAGTCCACACTATTCCTCCTGAGCTACGGATC
CTGCTGGACCCTGGTGCCCTGCCTGCCCTGCAGAACCCGCCCATCCGGGGAGGGGAAGGCCAAAATGGAGGCCTT
CCGTTTCCTTTCCCAGATATTTCCAGGAGAGTCTGGAATGAAGAGGGAGAAGATGGGCTCCCTCGGCCAAAGGAC
CCTGTCATTCCCAGCATACAACTGTTTCCTGGTCTCAGAGAGCCAGAAGAGGTGCAAGGGAGCGTGGATATTGCC
CTGTCTGTCAAATGTGACAATGAGAAGATGATCGTGGCTGTAGAAAAAGATTCTTTTCAGGCCAGTGGCTACTCG
GGGATGGACGTCACCCTGTTGGATCCTACCTGCAAGGCCAAGATGAATGGCACACACTTTGTTTTGGAGTCTCCT
CTGAATGGCTGCGGTACTCGGCCCCGGTGGTCAGCCCTTGATGGTGTGGTCTACTATAACTCCATTGTGATACAG
GTTCCAGCCCTTGGGGACAGTAGTGGTTGGCCAGATGGTTATGAAGATCTGGAGTCAGGTGATAATGGATTTCCG
GGAGATATGGATGAAGGAGATGCTTCCCTGTTCACCCGACCTGAAATCGTGGTGTTTAATTGCAGCCTTCAGCAG
GTGAGGAACCCCAGCAGCTTCCAGGAACAGCCCCACGGAAACATCACCTTCAACATGGAGCTATACAACACTGAC
CTCTTTTTGGTGCCCTCCCAGGGCGTCTTCTCTGTGCCAGAGAATGGACACGTTTATGTTGAGGTATCTGTTACT
AAGGCTGAACAAGAACTGGGATTTGCCATCCAAACGTGCTTTATCTCTCCATATTCGAACCCTGATAGGATGTCT
CATTACACCATTATTGAGAATATTTGTCCTAAAGATGAATCTGTGAAATTCTACAGTCCCAAGAGAGTGCACTTT
CCTATCCCGCAAGCTGACATGGATAAGAAGCGATTCAGCTTTGTCTTCAAGCCTGTCTTCAACACCTCACTGCTC
TTTCTACAGTGTGAGCTGACGCTGTGTACGAAGATGGAGAAGCACCCCCAGAAGTTGCCTAAGTGTGTGCCTCCT
GACGAAGCCTGCACCTCGCTGGACGCCTCGATAATCTGGGCCATGATGCAGAATAAGAAGACGTTCACTAAGCCC
CTTGCTGTGATCCACCATGAAGCAGAATCTAAAGAAAAAGGTCCAAGCATGAAGGAACCAAATCCAATTTCTCCA
CCAATTTTCCATGGTCTGGACACCCTAACCGTGATGGGCATTGCGTTTGCAGCCTTTGTGATCGGAGCACTCCTG
ACGGGGGCCTTGTGGTACATCTATTCTCACACAGGGGAGACAGCAGGAAGGCAGCAAGTCCCCACCTCCCCGCCA
GCCTCGGAAAACAGCAGTGCTGCCCACAGCATCGGCAGCACGCAGAGCACGCCTTGCTCCAGCAGCAGCACGGCC

(配列番号 591)

ベータグリカンアイソフォームＢのプロセシングされた細胞外ドメインをコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５９２）：

【０５５６】

【化２４３】

GGTCCAGAGCCTGGTGCACTGTGTGAACTGTCACCTGTCAGTGCCTCCCATCCTGTCCAGGCCTTGATGGAGAGC
TTCACTGTTTTGTCAGGCTGTGCCAGCAGAGGCACAACTGGGCTGCCACAGGAGGTGCATGTCCTGAATCTCCGC
ACTGCAGGCCAGGGGCCTGGCCAGCTACAGAGAGAGGTCACACTTCACCTGAATCCCATCTCCTCAGTCCACATC
CACCACAAGTCTGTTGTGTTCCTGCTCAACTCCCCACACCCCCTGGTGTGGCATCTGAAGACAGAGAGACTTGCC
ACTGGGGTCTCCAGACTGTTTTTGGTGTCTGAGGGTTCTGTGGTCCAGTTTTCATCAGCAAACTTCTCCTTGACA
GCAGAAACAGAAGAAAGGAACTTCCCCCATGGAAATGAACATCTGTTAAATTGGGCCCGAAAAGAGTATGGAGCA
GTTACTTCATTCACCGAACTCAAGATAGCAAGAAACATTTATATTAAAGTGGGGGGAAGATCAAGTGTTCCCTCCA
AAGTGCAACATAGGGAAGAATTTTCTCTCACTCAATTACCTTGCTGAGTACCTTCAACCCAAAGCAGCAGAAGGG
TGTGTGATGTCCAGCCAGCCCCAGAATGAGGAAGTACACATCATCGAGCTAATCACCCCCAACTCTAACCCCTAC
AGTGCTTTCCAGGTGGATATAACAATTGATATAAGACCTTCTCAAGAGGATCTTGAAGTGGTCAAAAAICTCATC
CTGATCTTGAAGTGCAAAAAGTCTGTCAACTGGGTGATCAAATCTTTTGATGTTAAGGGAAGCCTGAAAATTATT
GCTCCTAACAGTATTGGCTTTGGAAAAGAGAGTGAAAGATCTATGACAATGACCAAATCAATAAGAGATGACATT
CCTTCAACCCAAGGGAATCTGGTGAAGTGGGCTTTGGACAATGGCTATAGTCCAATAACTTCATACACAATGGCT
CCTGTGGCTAATAGATTTCATCTTCGGCTTGAAAATAATGAGGAGATGGGAGATGAGGAAGTCCACACTATTCCT
CCTGAGCTACGGATCCTGCTGGACCCTGGTGCCCTGCCTGCCCTGCAGAACCCGCCCATCCGGGGAGGGGAAGGC
CAAAATGGAGGCCTTCCGTTTCCTTTCCCAGATATTTCCAGGAGAGTCTGGAATGAAGAGGGAGAAGATGGGCTC
CCTCGGCCAAAGGACCCTGTCATTCCCAGCATACAACTGTTTCCTGGTCTCAGAGAGCCAGAAGAGGTGCAAGGG

【化２４４】

AGCGTGGATATTGCCCTGTCTGTCAAATGTGACAATGAGAAGATGATCGTGGCTGTAGAAAAAGATTCTTTTCAG
GCCAGTGGCTACTCGGGGATGGACGTCACCCTGTTGGATCCTACCTGCAAGGCCAAGATGAATGGCACACACTTT
GTTTTGGAGTCTCCTCTGAATGGCTGCGGTACTCGGCCCCGGTGGTCAGCCCTTGATGGTGTGGTCTACTATAAC
TCCATTGTGATACAGGTTCCAGCCCTTGGGGACAGTAGTGGTTGGCCAGATGGTTATGAAGATCTGGAGTCAGGT
GATAATGGATTTCCGGGAGATATGGATGAAGGAGATGCTTCCCTGTTCACCCGACCTGAAATCGTGGTGTTTAAT
TGCAGCCTTCAGCAGGTGAGGAACCCCAGCAGCTTCCAGGAACAGCCCCACGGAAACATCACCTTCAACATGGAG
CTATACAACACTGACCTCTTTTTGGTGCCCTCCCAGGGCGTCTTCTCTGTGCCAGAGAATGGACACGTTTATGTT
GAGGTATCTGTTACTAAGGCTGAACAAGAACTGGGATTTGCCATCCAAACGTGCTTTATCTCTCCATATTCGAAC
CCTGATAGGATGTCTCATTACACCATTATTGAGAATATTTGTCCTAAAGATGAATCTGTGAAATTCTACAGTCCC
AAGAGAGTGCACTTTCCTATCCCGCAAGCTGACATGGATAAGAAGCGATTCAGCTTTGTCTTCAAGCCTGTCTTC
AACACCTCACTGCTCTTTCTACAGTGTGAGCTGACGCTGTGTACGAAGATGGAGAAGCACCCCCAGAAGTTGCCT
AAGTGTGTGCCTCCTGACGAAGCCTGCACCTCGCTGGACGCCTCGATAATCTGGGCCATGATGCAGAATAAGAAG
ACGTTCACTAAGCCCCTTGCTGTGATCCACCATGAAGCAGAATCTAAAGAAAAAGGTCCAAGCATGAAGGAACCA
AATCCAATTTCTCCACCAATTTTCCATGGTCTGGACACCCTAACCGTG （配列番号　592）

【０５５７】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示の発明に従った使用のためのベータグリカンポリペプチド（例えば、ベータグリカンポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ベータグリカンの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、本開示の発明に従った使用のためのベータグリカンポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８５の２１～２８のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３、４６４、４６５、４６６、４６７、４６８、４６９、４７０、４７１、４７２、４７３、４７４、４７５、４７６、４７７、４７８、４７９、４８０、４８１、４８２、４８３、４８４、４８５、４８６、４８７、４８８、４８９、４９０、４９１、４９２、４９３、４９４、４９５、４９６、４９７、４９８、４９９、５００、５０１、５０２、５０３、５０４、５０５、５０６、５０７、５０８、５０９、５１０、５１１、５１２、５１３、５１４、５１５、５１６、５１７、５１８、５１９、５２０、５２１、５２２、５２３、５２４、５２５、５２６、５２７、５２８、５２９、５３０、５３１、５３２、５３３、５３４、５３５、５３６、５３７、５３８、５３９、５４０、５４１、５４２、５４３、５４４、５４５、５４６、５４７、５４８、５４９、５５０、５５１、５５２、５５３、５５４、５５５、５５６、５５７、５５８、５５９、５６０、５６１、５６２、５６３、５６４、５６５、５６６、

５６７、５６８、５６９、５７０、５７１、５７２、５７３、５７４、５７５、５７６、
５７７、５７８、５７９、５８０、５８１、５８２、５８３、５８４、５８５、５８６、
５８７、５８８、５８９、５９０、５９１、５９２、５９３、５９４、５９５、５９６、
５９７、５９８、５９９、６００、６０１、６０２、６０３、６０４、６０５、６０６、
６０７、６０８、６０９、６１０、６１１、６１２、６１３、６１４、６１５、６１６、
６１７、６１８、６１９、６２０、６２１、６２２、６２３、６２４、６２５、６２６、
６２７、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２、６３３、６３４、６３５、６３５、
６３６、６３７、６３８、６３９、６４０、６４１、６４２、６４３、６４４、６４５、
６４６、６４７、６４８、６４９、６５０、６５１、６５２、６５３、６５４、６５５、
６５６、６５７、６５８、６５９、６６０、６６１、６６２、６６３、６６４、６６５、
６６６、６６７、６６８、６６９、６７０、６７１、６７２、６７３、６７４、６７５、
６７６、６７７、６７８、６７９、６８０、６８１、６８２、６８３、６８４、６８５、
６８６、６８７、６８８、６８９、６９０、６９１、６９２、６９３、６９４、６９５、
６９６、６９７、６９８、６９９、７００、７０１、７０２、７０３、７０４、７０５、
７０６、７０７、７０８、７０９、７１０、７１１、７１２、７１３、７１４、７１５、
７１６、７１７、７１８、７１９、７２０、７２１、７２２、７２３、７２４、７２５、
７２６、７２７、７２８、７２９、７３０、７３１、７３２、７３３、７３４、７３５、
７３６、７３７、７３８、７３９、７４０、７４１、７４２、７４３、７４４、７４５、
７４６、７４７、７４８、７４９、７５０、７５１、７５２、７５３、７５４、７５５、
７５６、７５７、７５８、７５９、７６０、７６１、７６２、７６３、７６４、７６５、
７６６、７６７、７６８、７６９、７７０、７７１、７７２、７７３、７７４、７７５、
７７６、７７７、７７８、７７９、７８０、７８１、７８２、７８３、７８４、７８５、
７８６、または７８７）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、
８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、
９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。
一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８５の２１～３８１のアミノ
酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、
９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも
１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体
は、配列番号５８５の２１～７８７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、
８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、
９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。
一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８５の２８～３８１のアミノ
酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、
９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも
１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体
は、配列番号５８５の２８～７８７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、
８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、
９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。
一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８５の２１～７８１のアミノ
酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、
９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも
１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体
は、配列番号５８５の２８～７８１のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、
８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、
９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。
一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８９の２１～２８のアミノ酸
のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６また
は２７）から始まり、配列番号５８９のアミノ酸３８０～７８６のうちのいずれか１つ（
例えば、アミノ酸残基３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８

７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９
７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０
７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１
７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２
７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３６、４３
７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４
７、４４８、４４９、４５０、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５
７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３、４６４、４６５、４６６、４６
７、４６８、４６９、４７０、４７１、４７２、４７３、４７４、４７５、４７６、４７
７、４７８、４７９、４８０、４８１、４８２、４８３、４８４、４８５、４８６、４８
７、４８８、４８９、４９０、４９１、４９２、４９３、４９４、４９５、４９６、４９
７、４９８、４９９、５００、５０１、５０２、５０３、５０４、５０５、５０６、５０
７、５０８、５０９、５１０、５１１、５１２、５１３、５１４、５１５、５１６、５１
７、５１８、５１９、５２０、５２１、５２２、５２３、５２４、５２５、５２６、５２
７、５２８、５２９、５３０、５３１、５３２、５３３、５３４、５３５、５３６、５３
７、５３８、５３９、５４０、５４１、５４２、５４３、５４４、５４５、５４６、５４
７、５４８、５４９、５５０、５５１、５５２、５５３、５５４、５５５、５５６、５５
７、５５８、５５９、５６０、５６１、５６２、５６３、５６４、５６５、５６６、５６
７、５６８、５６９、５７０、５７１、５７２、５７３、５７４、５７５、５７６、５７
７、５７８、５７９、５８０、５８１、５８２、５８３、５８４、５８５、５８６、５８
７、５８８、５８９、５９０、５９１、５９２、５９３、５９４、５９５、５９６、５９
７、５９８、５９９、６００、６０１、６０２、６０３、６０４、６０５、６０６、６０
７、６０８、６０９、６１０、６１１、６１２、６１３、６１４、６１５、６１６、６１
７、６１８、６１９、６２０、６２１、６２２、６２３、６２４、６２５、６２６、６２
７、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２、６３３、６３４、６３５、６３５、６３
６、６３７、６３８、６３９、６４０、６４１、６４２、６４３、６４４、６４５、６４
６、６４７、６４８、６４９、６５０、６５１、６５２、６５３、６５４、６５５、６５
６、６５７、６５８、６５９、６６０、６６１、６６２、６６３、６６４、６６５、６６
６、６６７、６６８、６６９、６７０、６７１、６７２、６７３、６７４、６７５、６７
６、６７７、６７８、６７９、６８０、６８１、６８２、６８３、６８４、６８５、６８
６、６８７、６８８、６８９、６９０、６９１、６９２、６９３、６９４、６９５、６９
６、６９７、６９８、６９９、７００、７０１、７０２、７０３、７０４、７０５、７０
６、７０７、７０８、７０９、７１０、７１１、７１２、７１３、７１４、７１５、７１
６、７１７、７１８、７１９、７２０、７２１、７２２、７２３、７２４、７２５、７２
６、７２７、７２８、７２９、７３０、７３１、７３２、７３３、７３４、７３５、７３
６、７３７、７３８、７３９、７４０、７４１、７４２、７４３、７４４、７４５、７４
６、７４７、７４８、７４９、７５０、７５１、７５２、７５３、７５４、７５５、７５
６、７５７、７５８、７５９、７６０、７６１、７６２、７６３、７６４、７６５、７６
６、７６７、７６８、７６９、７７０、７７１、７７２、７７３、７７４、７７５、７７
６、７７７、７７８、７７９、７８０、７８１、７８２、７８３、７８４、７８５、また
は７８６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０
％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または
１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形
態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８９の２１～３８０のアミノ酸に、少なく
とも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％
、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグ
リカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５
８９の２１～７８６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％
、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１
００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態

では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８９の２８～３８０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８９の２８～７８６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８９の２１～７８０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８９の２８～７８０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。

【０５５８】

一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８５の２１～２８のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号５８５のアミノ酸７３０～７８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基７３０、７３１、７３２、７３３、７３４、７３５、７３６、７３７、７３８、７３９、７４０、７４１、７４２、７４３、７４４、７４５、７４６、７４７、７４８、７４９、７５０、７５１、７５２、７５３、７５４、７５５、７５６、７５７、７５８、７５９、７６０、７６１、７６２、７６３、７６４、７６５、７６６、７６７、７６８、７６９、７７０、７７１、７７２、７７３、７７４、７７５、７７６、７７７、７７８、７７９、７８０、７８１、７８２、７８３、７８４、７８５、７８６または７８７）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８５の２１～７８７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８５の２８～７３０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８５の２１～２８のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号５８５のアミノ酸７３０～７８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基７３０、７３１、７３２、７３３、７３４、７３５、７３６、７３７、７３８、７３９、７４０、７４１、７４２、７４３、７４４、７４５、７４６、７４７、７４８、７４９、７５０、７５１、７５２、７５３、７５４、７５５、７５６、７５７、７５８、７５９、７６０、７６１、７６２、７６３、７６４、７６５、７６６、７６７、７６８、７６９、７７０、７７１、７７２、７７３、７７４、７７５、７７６、７７７、７７８、７７９、７８０、７８１、７８２、７８３、７８４、７８５、７８６または７８７）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８５の２１～７８７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５

８５の２８～７３０のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８７の２１～２８のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号５８７のアミノ酸７３０～７８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基７２９、７３０、７３１、７３２、７３３、７３４、７３５、７３６、７３７、７３８、７３９、７４０、７４１、７４２、７４３、７４４、７４５、７４６、７４７、７４８、７４９、７５０、７５１、７５２、７５３、７５４、７５５、７５６、７５７、７５８、７５９、７６０、７６１、７６２、７６３、７６４、７６５、７６６、７６７、７６８、７６９、７７０、７７１、７７２、７７３、７７４、７７５、７７６、７７７、７７８、７７９、７８０、７８１、７８２、７８３、７８４、７８５または７８６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８７の２１～７８６のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５８７の２８～７２９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのベータグリカンポリペプチドを含む。

【０５５９】

用語「ＭｕＳＫポリペプチド」は、任意の天然に存在するＭｕＳＫタンパク質（ＭＵＳＫまたはその非ヒトオルソログの１つによってコードされる）のほか、有用な活性を保持するその任意の改変体（変異体、フラグメント、融合物、およびペプチド模倣物形態を含む）を含むポリペプチドを含む。

ヒトＭｕＳＫアイソフォーム１前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ　参照配列　ＮＰ＿００５５８３．１）を次に示す：

【化２４５】

```
  1 MRELVNIPLV HILTLVAFSG TEKLPKAPVI TTPLETVDAL VEEVATFMCA
 51 VESYPQPEIS WTRNKILIKL FDTRYSIREN GQLLTILSVE DSDDGIYCCT
101 ANNGVGGAVE SCGALQVKMK PKITRPPINV KIIEGLKAVL PCTTMGNPKP
151 SVSWIKGDSP LRENSRIAVL ESGSLRIHNV QKEDAGQYRC VAKNSLGTAY
201 SKVVKLEVEV FARILRAPES HNVTFGSFVT LHCTATGIPV PTITWIENGN
251 AVSSGSIQES VKDRVIDSRL QLFITKPGLY TCIATNKHGE KFSTAKAAAT
301 ISIAEWSKPQ KDNKGYCAQY RGEVCNAVLA KDALVFLNTS YADPEEAQEL
351 LVHTAWNELK VVSPVCRPAA EALLCNHIFQ ECSPGVVPTP IPICREYCLA
401 VKELFCAKEW LVMEEKTHRG LYRSEMHLLS VPECSKLPSM HWDPTACARL
451 PHLDYNKENL KTFPPMTSSK PSVDIPNLPS SSSSSFSVSP TYSMTVIISI
501 MSSFAIFVLL TITTLYCCRR RKQWKNKKRE SAAVILTTLP SELLLDRLHP
```

50

【化２４６】

```
 551 NPMYQRMPLL LNPKLLSLEY PRNNIEYVRD IGEGAFGRVF QARAPGLLPY
 601 EPFTMVAVKM LKEEASADMQ ADFQREAALM AEFDNPNIVK LLGVCAVGKP
 651 MCLLFEYMAY GDLNEFLRSM SPHTVCSLSH SDLSMRAQVS SPGPPPLSCA
 701 EQLCIARQVA AGMAYLSERK FVHRDLATRN CLVGENMVVK IADFGLSRNI
 751 YSADYYKANE NDAIPIRWMP PESIFYNRYT TESDVWAYGV VLWEIFSYGL
 801 QPYYGMAHEE VIYYVRDGNI LSCPENCPVE LYNLMRLCWS KLPADRPSFT
 851 SIHRILERMC ERAEGTVSV      ( 配列番号    595)
```

【０５６０】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示し、膜貫通ドメインは、点線の下線によって指し示す。このアイソフォームは、ヒトＭｕＳＫアイソフォーム１、２、および３のうち最長である。

プロセシングされたＭｕＳＫアイソフォーム１ポリペプチド配列（配列番号５９６）を次に示す：

【化２４７】

```
   1 GTEKLPKAPV ITTPLETVDA LVEEVATFMC AVESYPQPEI SWTRNKILIK
  51 LFDTRYSIRE NGQLLTILSV EDSDDGIYCC TANNGVGGAV ESCGALQVKM
 101 KPKITRPPIN VKIIEGLKAV LPCTTMGNPK PSVSWIKGDS PLRENSRIAV
 151 LESGSLRIHN VQKEDAGQYR CVAKNSLGTA YSKVVKLEVE VFARILRAPE
 201 SHNVTFGSFV TLHCTATGIP VPTITWIENG NAVSSGSIQE SVKDRVIDSR
 251 LQLFITKPGL YTCIATNKHG EKFSTAKAAA TISIAEWSKP QKDNKGYCAQ
 301 YRGEVCNAVL AKDALVFLNT SYADPEEAQE LLVHTAWNEL KVVSPVCRPA
 351 AEALLCNHIF QECSPGVVPT PIPICREYCL AVKELFCAKE WLVMEEKTHR
 401 GLYRSEMHLL SVPECSKLPS MHWDPTACAR LPHLDYNKEN LKTFPPMTSS
 451 KPSVDIPNLP SSSSSSFSVS PTYSMT      ( 配列番号    596)
```

【０５６１】

ヒトＭｕＳＫアイソフォーム１のプロセシングされていない前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号５９７）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００５５９２．３のヌクレオチド１３５～２７４４に対応する。シグナル配列は、実線の下線によって指し示し、膜貫通領域は、点線の下線によって指し示す。

【０５６２】

【化２４８】

```
ATGAGAGAGCTCGTCAACATTCCACTGGTACATATTCTTACTCTGGTTGCCTTCAGCGGAACTGAGAAACTTCCA
AAAGCTCCTGTCATCACCACTCCTCTTGAAACAGTGGATGCCTTAGTTGAAGAAGTGGCTACTTTCATGTGTGCA
GTGGAATCCTACCCCCAGCCTGAGATTTCCTGGACTAGAAATAAAATTCTCATTAAACTCTTTGACACCCGGTAC
AGCATCCGGGAGAATGGGCAGCTCCTCACCATCCTGAGTGTGGAAGACAGTGATGATGGCATTTACTGCTGCACG
GCCAACAATGGTGTGGGAGGAGCTGTGGAGAGTTGTGGAGCCCTGCAAGTGAAGATGAAACCTAAAATAACTCGT
CCTCCCATAAATGTGAAAATAATAGAGGGATTAAAAGCAGTCCTACCATGTACTACAATGGGTAATCCCAAACCA
TCAGTGTCTTGGATAAAGGGAGACAGCCCTCTCAGGGAAAATTCCCGAATTGCAGTTCTTGAATCTGGGAGCTTG
AGGATTCATAACGTACAAAAGGAAGATGCAGGACAGTATCGATGTGTGGCAAAAAACAGCCTCGGGACAGCATAT
ICCAAAGTGGTGAAGCTGGAAGTTGAGGTTTTTGCCAGGATCCTGCGGGCTCCTGAATCCCACAATGTCACCTTT
GGCTCCTTTGTGACCCTGCACTGTACAGCAACAGGCATTCCTGTCCCCACCATCACCTGGATTGAAAACGGAAAT
GCTGTTTCTTCTGGGTCCATTCAAGAGAGTGTGAAAGACCGAGTGATTGACTCAAGACTGCAGCTGTTTATCACC
AAGCCAGGACTCTACACATGCATAGCTACCAATAAGCATGGGGAGAAGTTCAGTACTGCCAAGGCTGCAGCCACC
ATCAGCATAGCAGAATGGAGTAAACCACAGAAAGATAACAAAGGCTACTGCGCCCAGTACAGAGGGGAGGTGTGT
```

【化２４９】

AATGCAGTCCTGGCAAAAGATGCTCTTGTTTTTCTCAACACCTCCTATGCGGACCCTGAGGAGGCCCAAGAGCTA
CTGGTCCACACGGCCTGGAATGAACTGAAAGTAGTGAGCCCAGTCTGCCGGCCAGCTGCTGAGGCTTTGTTGTGT
AACCACATCTTCCAGGAGTGCAGTCCTGGAGTAGTGCCTACTCCTATTCCCATTTGCAGAGAGTACTGCTTGGCA
GTAAAGGAGCTCTTCTGCGCAAAAGAATGGCTGGTAATGGAAGAGAAGACCCACAGAGGACTCTACAGATCCGAG
ATGCATTTGCTGTCCGTGCCAGAATGCAGCAAGCTTCCCAGCATGCATTGGGACCCCACGGCCTGTGCCAGACTG
CCACATCTAGATTATAACAAAGAAAACCTAAAAACATTCCCACCAATGACGTCCTCAAAGCCAAGTGTGGACATT
CCAAATCTGCCTTCCTCCTCCTCTTCTTCCTTCTCTGTCTCACCTACATACTCCATGACTGTAATAATCTCCATC
ATGTCCAGCTTTGCAATATTTGTGCTTCTTACCATAACTACTCTCTATTGCTGCCGAAGAAGAAAACAATGGAAA
AATAAGAAAAGAGAATCAGCAGCAGTAACCCTCACCACACTGCCTTCTGAGCTCTTACTAGATAGACTTCATCCC
AACCCCATGTACCAGAGGATGCCGCTCCTTCTGAACCCCAAATTGCTCAGCCTGGAGTATCCAAGGAATAACATT
GAATATGTGAGAGACATCGGAGAGGGAGCGTTTGGAAGGGTGTTTCAAGCAAGGGCACCAGGCTTACTTCCCTAT
GAACCTTTCACTATGGTGGCAGTAAAGATGCTCAAAGAAGAAGCCTCGGCAGATATGCAAGCGGACTTTCAGAGG
GAGGCAGCCCTCATGGCAGAATTTGACAACCCTAACATTGTGAAGCTATTAGGAGTGTGTGCTGTCGGGAAGCCA
ATGTGCCTGCTCTTTGAATACATGGCCTATGGTGACCTCAATGAGTTCCTCCGCAGCATGTCCCCTCACACCGTG
TGCAGCCTCAGTCACAGTGACTTGTCTATGAGGGCTCAGGTCTCCAGCCCTGGGCCCCCACCCCTCTCCTGTGCT
GAGCAGCTTTGCATTGCCAGGCAGGTGGCAGCTGGCATGGCTTACCTCTCAGAACGTAAGTTTGTTCACCGAGAT
TTAGCCACCAGGAACTGCCTGGTGGGCGAGAACATGGTGGTGAAAATTGCCGACTTTGGCCTCTCCAGGAACATC
TACTCAGCAGACTACTACAAAGCTAATGAAAACGACGCTATCCCTATCCGTTGGATGCCACCAGAGTCCATTTTT
TATAACCGCTACACTACAGAGTCTGATGTGTGGGCCTATGGCGTGGTCCTCTGGGAGATCTTCTCCTATGGCCTG
CAGCCCTACTATGGGATGGCCCATGAGGAGGTCATTTACTACGTGCGAGATGGCAACATCCTCTCCTGCCCTGAG
AACTGCCCCGTGGAGCTGTACAATCTCATGCGTCTATGTTGGAGCAAGCTGCCTGCAGACAGACCCAGTTTCACC
AGTATTCACCGAATTCTGGAACGCATGTGTGAGAGGGCAGAGGGAACTGTGAGTGTC
(配列番号 597)

ＭｕＳＫアイソフォーム１のプロセシングされた細胞外ドメインをコードする核酸配列を下記に示す（配列番号５９８）：

【０５６３】

【化２５０】

GGAACTGAGAAACTTCCAAAAGCTCCTGTCATCACCACTCCTCTTGAAACAGTGGATGCCTTAGTTGAAGAAGTG
GCTACTTTCATGTGTGCAGTGGAATCCTACCCCCAGCCTGAGATTTCCTGGACTAGAAATAAAATTCTCATTAAA
CTCTTTGACACCCGGTACAGCATCCGGGAGAATGGGCAGCTCCTCACCATCCTGAGTGTGGAAGACAGTGATGAT
GGCATTTACTGCTGCACGGCCAACAATGGTGTGGGAGGAGCTGTGGAGAGTTGTGGAGCCCTGCAAGTGAAGATG
AAACCTAAAATAACTCGTCCTCCCATAAATGTGAAAATAATAGAGGGATTAAAAGCAGTCCTACCATGTACTACA
ATGGGTAATCCCAAACCATCAGTGTCTTGGATAAAGGGAGACAGCCCTCTCAGGGAAAATTCCCGAATTGCAGTT
CTTGAATCTGGGAGCTTGAGGATTCATAACGTACAAAAGGAAGATGCAGGACAGTATCGATGTGTGGCAAAAAAC
AGCCTCGGGACAGCATATTCCAAAGTGGTGAAGCTGGAAGTTGAGGTTTTTGCCAGGATCCTGCGGGCTCCTGAA
TCCCACAATGTCACCTTTGGCTCCTTTGTGACCCTGCACTGTACAGCAACAGGCATTCCTGTCCCCACCATCACC
TGGATTGAAAACGGAAATGCTGTTTCTTCTGGGTCCATTCAAGAGAGTGTGAAAGACCGAGTGATTGACTCAAGA
CTGCAGCTGTTTATCACCAAGCCAGGACTCTACACATGCATAGCTACCAATAAGCATGGGGAGAAGTTCAGTACT
GCCAAGGCTGCAGCCACCATCAGCATAGCAGAATGGAGTAAACCACAGAAAGATAACAAAGGCTACTGCGCCCAG
TACAGAGGGGAGGTGTGTAATGCAGTCCTGGCAAAAGATGCTCTTGTTTTTCTCAACACCTCCTATGCGGACCCT
GAGGAGGCCCAAGAGCTACTGGTCCACACGGCCTGGAATGAACTGAAAGTAGTGAGCCCAGTCTGCCGGCCAGCT
GCTGAGGCTTTGTTGTGTAACCACATCTTCCAGGAGTGCAGTCCTGGAGTAGTGCCTACTCCTATTCCCATTTGC

【化２５１】

AGAGAGTACTGCTTGGCAGTAAAGGAGCTCTTCTGCGCAAAAGAATGGCTGGTAATGGAAGAGAAGACCCACAGA
GGACTCTACAGATCCGAGATGCATTTGCTGTCCGTGCCAGAATGCAGCAAGCTTCCCAGCATGCATTGGGACCCC
ACGGCCTGTGCCAGACTGCCACATCTAGATTATAACAAAGAAAACCTAAAAACATTCCCACCAATGACGTCCTCA
AAGCCAAGTGTGGACATTCCAAATCTGCCTTCCTCCTCCTCTTCTTCCTTCTCTGTCTCACCTACATACTCCATG
ACT （配列番号 598）

ヒトＭｕＳＫアイソフォーム２前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ 参照配列 ＮＰ＿００１１５９７５２．１）を次に示す：

【化２５２】

1 MRELVNIPLV HILTLVAFSG TEKLPKAPVI TTPLETVDAL VEEVATFMCA
51 VESYPQPEIS WTRNKILIKL FDTRYSIREN GQLLTILSVE DSDDGIYCCT
101 ANNGVGGAVE SCGALQVKMK PKITRPPINV KIIEGLKAVL PCTTMGNPKP
151 SVSWIKGDSP LRENSRIAVL ESGSLRIHNV QKEDAGQYRC VAKNSLGTAY
201 SKVVKLEVEE ESEPEQDTKV FARILRAPES HNVTFGSFVT LHCTATGIPV
251 PTITWIENGN AVSSGSIQES VKDRVIDSRL QLFITKPGLY TCIATNKHGE
301 KFSTAKAAAT ISIAEWREYC LAVKELFCAK EWLVMEEKTH RGLYRSEMHL
351 LSVPECSKLP SMHWDPTACA RLPHLAFPPM TSSKPSVDIP NLPSSSSSSF
401 SVSPTYSMTV IISIMSSFAI FVLLTITTLY CCRRRKQWKN KKRESAAVTL
451 TTLPSELLLD RLHPNPMYQR MPLLLNPKLL SLEYPRNNIE YVRDIGEGAF
501 GRVFQARAPG LLPYEPFTMV AVKMLKEEAS ADMQADFQRE AALMAEFDNP
551 NIVKLLGVCA VGKPMCLLFE YMAYGDLNEF LRSMSPHIVC SLSHSDLSMR
601 AQVSSPGPPP LSCAEQLCIA RQVAAGMAYL SERKFVHRDL ATRNCLVGEN
651 MVVKIADFGL SRNIYSADYY KANENDAIPI RWMPPESIFY NRYTTESDVW
701 AYGVVLWEIF SYGLQPYYGM AHEEVIYYVR DGNILSCPEN CPVELYNLMR
751 LCWSKLPADR PSFTSIHRIL ERMCERAEGT VSV （配列番号 599）

【０５６４】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示し、膜貫通ドメインは、点線の下線によって指し示す。この改変体は、改変体１と比較して、交互のインフレームのエクソンを含有し、コーディング領域の中央部分において交互のインフレームのエクソンを欠く。コードされたアイソフォーム２は、アイソフォーム１より短い。

成熟ＭｕＳＫアイソフォーム２ポリペプチド配列（配列番号６００）を次に示す：

【化２５３】

1 GIEKLPKAPV ITTPLETVDA LVEEVATFMC AVESYPQPEI SWTRNKILIK
51 LFDTRYSIRE NGQLLTILSV EDSDDGIYCC TANNGVGGAV ESCGALQVKM
101 KPKITRPPIN VKIIEGLKAV LPCTTMGNPK PSVSWIKGDS PLRENSRIAV
151 LESGSLRIHN VQKEDAGQYR CVAKNSLGTA YSKVVKLEVE EESEPEQDTK
201 VFARILRAPE SHNVTFGSFV TLHCIATGIP VPTITWIENG NAVSSGSIQE
251 SVKDRVIDSR LQLFITKPGL YTCIATNKHG EKFSTAKAAA TISIAEWREY
301 CLAVKELFCA KEWLVMEEKT HRGLYRSEMH LLSVPECSKL PSMHWDPTAC
351 ARLPHLAFPP MTSSKPSVDI PNLPSSSSSS FSVSPTYSMT

（配列番号 ： 600）

【０５６５】

ヒトＭｕＳＫアイソフォーム２のプロセシングされていない前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号６０１）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１６６２８０．１のヌクレオチド１３５～２４８３に対応する。シグナル配列は、実線の下線によって指し示し、膜貫通領域は、点線の下線によって指し示す。

【０５６６】
【化２５４】

ATGAGAGAGCTCGTCAACATTCCACTGGTACATATTCTTACTCTGGTTGCCTTCAGCGGAACTGAGAAACTTCCA
AAAGCTCCTGTCATCACCACTCCTCTTGAAACAGTGGATGCCTTAGTTGAAGAAGTGGCTACTTTCATGTGTGCA
GTGGAATCCTACCCCCAGCCTGAGATTTCCTGGACTAGAAATAAAATTCTCATTAAACTCTTTGACACCCGGTAC
AGCATCCGGGAGAATGGGCAGCTCCTCACCATCCTGAGTGTGGAAGACAGTGATGATGGCATTTACTGCTGCACG
GCCAACAATGGTGTGGGAGGAGCTGTGGAGAGTTGTGGAGCCCTGCAAGTGAAGATGAAACCTAAAATAACTCGT
CCTCCCATAAATGTGAAAATAATAGAGGGATTAAAAGCAGTCCTACCATGTACTACAATGGGTAATCCCAAACCA
TCAGTGTCTTGGATAAAGGGAGACAGCCCTCTCAGGGAAAATTCCCGAATTGCAGTTCTTGAATCTGGGAGCTTG
AGGATTCATAACGTACAAAAGGAAGATGCAGGACAGTATCGATGTGTGGCAAAAAACAGCCTCGGGACAGCATAT
TCCAAAGTGGTGAAGCTGGAAGTTGAGGAAGAAAGTGAACCCGAACAAGATACTAAAGTTTTTGCCAGGATCCTG
CGGGCTCCTGAATCCCACAATGTCACCTTTGGCTCCTTTGTGACCCTGCACTGTACAGCAACAGGCATTCCTGTC
CCCACCATCACCTGGATTGAAAACGGAAATGCTGTTTCTTCTGGGTCCATTCAAGAGAGTGTGAAAGACCGAGTG
ATTGACTCAAGACTGCAGCTGTTTATCACCAAGCCAGGACTCTACACATGCATAGCTACCAATAAGCATGGGGAG
AAGTTCAGTACTGCCAAGGCTGCAGCCACCATCAGCATAGCAGAATGGAGAGAGTACTGCTTGGCAGTAAAGGAG
CTCTTCTGCGCAAAAGAATGGCTGGTAATGGAAGAGAAGACCCACAGAGGACTCTACAGATCCGAGATGCATTTG
CTGTCCGTGCCAGAATGCAGCAAGCTTCCCAGCATGCATTGGGACCCCACGGCCTGTGCCAGACTGCCACATCTA
GCATTCCCACCAATGACGTCCTCAAAGCCAAGTGTGGACATTCCAAATCTGCCTTCCTCCTCCTCTTCTTCCTTC
TCTGTCTCACCTACATACTCCATGACTGTAATAATCTCCATCATGTCCAGCTTTGCAATATTTGTGCTTCTTACC
ATAACTACTCTCTATTGCTGCCGAAGAAGAAAACAATGGAAAAATAAGAAAAGAGAATCAGCAGCAGTAACCCTC
ACCACACTGCCTTCTGAGCTCTTACTAGATAGACTTCATCCCAACCCCATGTACCAGAGGATGCCGCTCCTTCTG
AACCCCAAATTGCTCAGCCTGGAGTATCCAAGGAATAACATTGAATATGTGAGAGACATCGGAGAGGGAGCGTTT
GGAAGGGTGTTTCAAGCAAGGGCACCAGGCTTACTTCCCTATGAACCTTTCACTATGGTGGCAGTAAAGATGCTC
AAAGAAGAAGCCTCGGCAGATATGCAAGCGGACTTTCAGAGGGAGGCAGCCCTCATGGCAGAATTTGACAACCCT
AACATTGTGAAGCTATTAGGAGTGTGTGCTGTCGGGAAGCCAATGTGCCTGCTCTTTGAATACATGGCCTATGGT
GACCTCAATGAGTTCCTCCGCAGCATGTCCCCTCACACCGTGTGCAGCCTCAGTCACAGTGACTTGTCTATGAGG
GCTCAGGTCTCCAGCCCTGGGCCCCCACCCCTCTCCTGTGCTGAGCAGCTTTGCATTGCCAGGCAGGTGGCAGCT
GGCATGGCTTACCTCTCAGAACGTAAGTTTGTTCACCGAGATTTAGCCACCAGGAACTGCCTGGTGGGCGAGAAC
ATGGTGGTGAAAATTGCCGACTTTGGCCTCTCCAGGAACATCTACTCAGCAGACTACTACAAAGCTAATGAAAAC
GACGCTATCCCTATCCGTTGGATGCCACCAGAGTCCATTTTTTATAACCGCTACACTACAGAGTCTGATGTGTGG
GCCTATGGCGTGGTCCTCTGGGAGATCTTCTCCTATGGCCTGCAGCCCTACTATGGGATGGCCCATGAGGAGGTC
ATTTACTACGTGCGAGATGGCAACATCCTCTCCTGCCCTGAGAACTGCCCCGTGGAGCTGTACAATCTCATGCGT
CTATGTTGGAGCAAGCTGCCTGCAGACAGACCCAGTTTCACCAGTATTCACCGAATTCTGGAACGCATGTGTGAG
AGGGCAGAGGGAACTGTGAGTGTC （配列番号 601）

ＭｕＳＫアイソフォーム２のプロセシングされた細胞外ドメインをコードする核酸配列を下記に示す（配列番号６０２）：

【０５６７】

【化２５５】

GGAACTGAGAAACTTCCAAAAGCTCCTGTCATCACCACTCCTCTTGAAACAGTGGATGCCTTAGTTGAAGAAGTG
GCTACTTTCATGTGTGCAGTGGAATCCTACCCCCAGCCTGAGATTTCCTGGACTAGAAATAAAATTCTCATTAAA
CTCTTTGACACCCGGTACAGCATCCGGGAGAATGGGCAGCTCCTCACCATCCTGAGTGTGGAAGACAGTGATGAT
GGCATTTACTGCTGCACGGCCAACAATGGTGTGGGAGGAGCTGTGGAGAGTTGTGGAGCCCTGCAAGTGAAGATG
AAACCTAAAATAACTCGTCCTCCCATAAATGTGAAAATAATAGAGGGATTAAAAGCAGTCCTACCATGTACTACA
ATGGGTAATCCCAAACCATCAGTGTCTTGGATAAAGGGAGACAGCCCTCTCAGGGAAAATTCCCGAATTGCAGTT
CTTGAATCTGGGAGCTTGAGGATTCATAACGTACAAAAGGAAGATGCAGGACAGTATCGATGTGTGGCAAAAAAC
AGCCTCGGGACAGCATATTCCAAAGTGGTGAAGCTGGAAGTTGAGGAAGAAAGTGAACCCGAACAAGATACTAAA
GTTTTTGCCAGGATCCTGCGGGCTCCTGAATCCCACAATGTCACCTTTGGCTCCTTTGTGACCCTGCACTGTACA
GCAACAGGCATTCCTGTCCCCACCATCACCTGGATTGAAAACGGAAATGCTGTTTCTTCTGGGTCCATTCAAGAG
AGTGTGAAAGACCGAGTGATTGACTCAAGACTGCAGCTGTTTATCACCAAGCCAGGACTCTACACATGCATAGCT
ACCAATAAGCATGGGGAGAAGTTCAGTACTGCCAAGGCTGCAGCCACCATCAGCATAGCAGAATGGAGAGAGTAC
TGCTTGGCAGTAAAGGAGCTCTTCTGCGCAAAAGAATGGCTGGTAATGGAAGAGAAGACCCACAGAGGACTCTAC
AGATCCGAGATGCATTTGCTGTCCGTGCCAGAATGCAGCAAGCTTCCCAGCATGCATTGGGACCCCACGGCCTGT
GCCAGACTGCCACATCTAGCATTCCCACCAATGACGTCCTCAAAGCCAAGTGTGGACATTCCAAATCTGCCTTCC
TCCTCCTCTTCTTCCTTCTCTGTCTCACCTACATACTCCATGACT （配列番号 602）

ヒトＭｕＳＫアイソフォーム３前駆体タンパク質配列（ＮＣＢＩ 参照配列 ＮＰ＿００１１５９７５３．１）を次に示す：

【化２５６】

```
  1  MRELVNIPLV HILTLVAFSG TEKLPKAPVI TTPLETVDAL VEEVATFMCA
 51  VESYPQPEIS WTRNKILIKL FDTRYSIREN GQLLTILSVE DSDDGIYCCT
101  ANNGVGGAVE SCGALQVKMK PKITRPPINV KIIEGLKAVL PCTTMGNPKP
151  SVSWIKGDSP LRENSRIAVL ESGSLRIHNV QKEDAGQYRC VAKNSLGTAY
201  SKVVKLEVEV FARILRAPES HNVTFGSFVT LHCTATGIPV PTITWIENGN
251  AVSSGSIQES VKDRVIDSRL QLFITKPGLY TCIATNKHGE KFSTAKAAAT
301  ISIAEWREYC LAVKELFCAK EWLVMEEKTH RGLYRSEMHL LSVPECSKLP
351  SMHWDPTACA RLPHLAFPPM TSSKPSVDIP NLPSSSSSSF SVSPTYSMTV
401  IISIMSSFAI FVLLTIITLY CCRRRKQWKN KKRESAAVIL TTLPSELLLD
451  RLHPNPMYQR MPLLLNPKLL SLEYPRNNIE YVRDIGEGAF GRVFQARAPG
501  LLPYEPFTMV AVKMLKEEAS ADMQADFQRE AALMAEFDNP NIVKLLGVCA
551  VGKPMCLLFE YMAYGDLNEF LRSMSPHTVC SLSHSDLSMR AQVSSPGPPP
601  LSCAEQLCIA RQVAAGMAYL SERKFVHRDL ATRNCLVGEN MVVKIADFGL
651  SRNIYSADYY KANENDAIPI RWMPPESIFY NRYTIESDVW AYGVVLWEIF
701  SYGLQPYYGM AHEEVIYYVR DGNILSCPEN CPVELYNLMR LCWSKLPADR
751 PSFTSIHRIL ERMCERAEGT VSV （配列番号 603）
```

【０５６８】

シグナルペプチドは、単一の下線によって指し示し、細胞外ドメインは、太字フォントで指し示し、膜貫通ドメインは、点線の下線によって指し示す。この改変体は、改変体１と比較して、コーディング領域の中央部分において交互のインフレームのエクソンを欠く。コードされたアイソフォーム３は、アイソフォーム１より短い。

プロセシングされたＭｕＳＫアイソフォーム３ポリペプチド配列（配列番号６０４）を次に示す：

【化２５７】

```
  1  GTEKLPKAPV ITTPLETVDA LVEEVATFMC AVESYPQPEI SWTRNKILIK
 51  LFDTRYSIRE NGQLLTILSV EDSDDGIYCC TANNGVGGAV ESCGALQVKM
101  KPKITRPPIN VKIIEGLKAV LPCTIMGNPK PSVSWIKGDS PLRENSRIAV
151  LESGSLRIHN VQKEDAGQYR CVAKNSLGTA YSKVVKLEVE VFARILRAPE
201  SHNVTFGSFV TLHCTATGIP VPTIIWIENG NAVSSGSIQE SVKDRVIDSR
251  LQLFITKPGL YTCIATNKHG EKFSTAKAAA TISIAEWREY CLAVKELFCA
301  KEWLVMEEKT HRGLYRSEMH LLSVPECSKL PSMHWDPTAC ARLPHLAFPP
351  MTSSKPSVDI PNLPSSSSSS FSVSPTYSMT    ( 配列番号    604)
```

【０５６９】

ヒトＭｕＳＫアイソフォーム３のプロセシングされていない前駆体タンパク質をコードする核酸配列を下記に示し（配列番号６０５）、これは、ＮＣＢＩ参照配列ＮＭ＿００１１６６２８１．１のヌクレオチド１３５～２４５３に対応する。シグナル配列は、実線の下線によって指し示し、膜貫通領域は、点線の下線によって指し示す。

【０５７０】

【化２５８】

```
ATGAGAGAGCTCGTCAACATTCCACTGGTACATATTCTTACTCTGGTTGCCTTCAGCGGAACTGAGAAACTTCCA
AAAGCTCCTGTCATCACCACTCCTCTTGAAACAGTGGATGCCTTAGTTGAAGAAGTGGCTACTTTCATGTGTGCA
GTGGAATCCTACCCCCAGCCTGAGATTTCCTGGACTAGAAATAAAATTCTCATTAAACTCTTTGACACCCGGTAC
AGCATCCGGGAGAATGGGCAGCTCCTCACCATCCTGAGTGTGGAAGACAGTGATGATGGCATTTACTGCTGCACG
GCCAACAATGGTGTGGGAGGAGCTGTGGAGAGTTGTGGAGCCCTGCAAGTGAAGATGAAACCTAAAATAACTCGT
CCTCCCATAAATGTGAAAATAATAGAGGGATTAAAAGCAGTCCTACCATGTACTACAATGGGTAATCCCAAACCA
TCAGTGTCTTGGATAAAGGGAGACAGCCCTCTCAGGGAAAATTCCCGAATTGCAGTTCTTGAATCTGGGAGCTTG
AGGATTCATAACGTACAAAAGGAAGATGCAGGACAGTATCGATGTGTGGCAAAAAACAGCCTCGGGACAGCATAT
TCCAAAGTGGTGAAGCTGGAAGTTGAGGTTTTTGCCAGGATCCTGCGGGCTCCTGAATCCCACAATGTCACCTTT
GGCTCCTTTGTGACCCTGCACTGTACAGCAACAGGCATTCCTGTCCCCACCATCACCTGGATTGAAAACGGAAAT
GCTGTTTCTTCTGGGTCCATTCAAGAGAGTGTGAAAGACCGAGTGATTGACTCAAGACTGCAGCTGTTTATCACC
AAGCCAGGACTCTACACATGCATAGCTACCAATAAGCATGGGGAGAAGTTCAGTACTGCCAAGGCTGCAGCCACC
ATCAGCATAGCAGAATGGAGAGAGTACTGCTTGGCAGTAAAGGAGCTCTTCTGCGCAAAAGAATGGCTGGTAATG
GAAGAGAAGACCCACAGAGGACTCTACAGATCCGAGATGCATTTGCTGTCCGTGCCAGAATGCAGCAAGCTTCCC
AGCATGCATTGGGACCCCACGGCCTGTGCCAGACTGCCACATCTAGCATTCCCACCAATGACGTCCTCAAAGCCA
AGTGTGGACATTCCAAATCTGCCTTCCTCCTCCTCTTCTTCCTTCTCTGTCTCACCTACATACTCCATGACTGTA
ATAATCTCCATCATGTCCAGCTTTGCAATATTTGTGCTTCTTACCATAACTACTCTCTATTGCTGCCGAAGAAGA
AAACAATGGAAAAATAAGAAAAGAGAATCAGCAGCAGTAACCCTCACCACACTGCCTTCTGAGCTCTTACTAGAT
AGACTTCATCCCAACCCCATGTACCAGAGGATGCCGCTCCTTCTGAACCCCAAATTGCTCAGCCTGGAGTATCCA
AGGAATAACATTGAATATGTGAGAGACATCGGAGAGGGAGCGTTTGGAAGGGTGTTTCAAGCAAGGGCACCAGGC
TTACTTCCCTATGAACCTTTCACTATGGTGGCAGTAAAGATGCTCAAAGAAGAAGCCTCGGCAGATATGCAAGCG
GACTTTCAGAGGGAGGCAGCCCTCATGGCAGAATTTGACAACCCTAACATTGTGAAGCTATTAGGAGTGTGTGCT
GTCGGGAAGCCAATGTGCCTGCTCTTTGAATACATGGCCTATGGTGACCTCAATGAGTTCCTCCGCAGCATGTCC
CCTCACACCGTGTGCAGCCTCAGTCACAGTGACTTGTCTATGAGGGCTCAGGTCTCCAGCCCTGGGCCCCCACCC
CTCTCCTGTGCTGAGCAGCTTTGCATTGCCAGGCAGGTGGCAGCTGGCATGGCTTACCTCTCAGAACGTAAGTTT
GTTCACCGAGATTTAGCCACCAGGAACTGCCTGGTGGGCGAGAACATGGTGGTGAAAATTGCCGACTTTGGCCTC
```

【化２５９】

ICCAGGAACATCTACTCAGCAGACTACTACAAAGCTAATGAAAACGACGCTATCCCTATCCGTTGGATGCCACCA
GAGTCCATTTTTTATAACCGCTACACTACAGAGTCTGATGTGTGGGCCTATGGCGTGGTCCTCTGGGAGATCTTC
TCCTATGGCCTGCAGCCCTACTATGGGATGGCCCATGAGGAGGTCATTTACTACGTGCGAGATGGCAACATCCTC
TCCTGCCCTGAGAACTGCCCCGTGGAGCTGTACAATCTCATGCGTCTATGTTGGAGCAAGCTGCCTGCAGACAGA
CCCAGTTTCACCAGTATTCACCGAATTCTGGAACGCATGTGTGAGAGGGCAGAGGGAACTGTGAGTGTCTAA
（配列番号　605）

ＭｕＳＫアイソフォーム３のプロセシングされた細胞外ドメインをコードする核酸配列を下記に示す（配列番号６０６）：

【０５７１】

【化２６０】

GGAACTGAGAAACTTCCAAAAGCTCCTGTCATCACCACTCCTCTTGAAACAGTGGATGCCTTAGTTGAAGAAGTG
GCTACTTTCATGTGTGCAGTGGAATCCTACCCCCAGCCTGAGATTTCCTGGACTAGAAATAAAATTCTCATTAAA
CTCTTTGACACCCGGTACAGCATCCGGGAGAATGGGCAGCTCCTCACCATCCTGAGTGTGGAAGACAGTGATGAT
GGCATTTACTGCTGCACGGCCAACAATGGTGTGGGAGGAGCTGTGGAGAGTTGTGGAGCCCTGCAAGTGAAGATG
AAACCTAAAATAACTCGTCCTCCCATAAATGTGAAAATAATAGAGGGATTAAAAGCAGTCCTACCATGTACTACA
ATGGGTAATCCCAAACCATCAGTGTCTTGGATAAAGGGAGACAGCCCTCTCAGGGAAAATTCCCGAATTGCAGTT
CTTGAATCTGGGAGCTTGAGGATTCATAACGTACAAAAGGAAGATGCAGGACAGTATCGATGTGTGGCAAAAAAC
AGCCTCGGGACAGCATATTCCAAAGTGGTGAAGCTGGAAGTTGAGGTTTTTGCCAGGATCCTGCGGGCTCCTGAA
TCCCACAATGTCACCTTTGGCTCCTTTGTGACCCTGCACTGTACAGCAACAGGCATTCCTGTCCCCACCATCACC
TGGATTGAAAACGGAAATGCTGTTTCTTCTGGGTCCATTCAAGAGAGTGTGAAAGACCGAGTGATTGACTCAAGA
CTGCAGCTGTTTATCACCAAGCCAGGACTCTACACATGCATAGCTACCAATAAGCATGGGGAGAAGTTCAGTACT
GCCAAGGCTGCAGCCACCATCAGCATAGCAGAATGGAGAGAGTACTGCTTGGCAGTAAAGGAGCTCTTCTGCGCA
AAAGAATGGCTGGTAATGGAAGAGAAGACCCACAGAGGACTCTACAGATCCGAGATGCATTTGCTGTCCGTGCCA
GAATGCAGCAAGCTTCCCAGCATGCATTGGGACCCCACGGCCTGTGCCAGACTGCCACATCTAGCATTCCCACCA
ATGACGTCCTCAAAGCCAAGTGTGGACATTCCAAATCTGCCTTCCTCCTCCTCTTCTTCCTTCTCTGTCTCACCT
ACATACTCCATGACT
（配列番号　606）

（配列番号６０６）

【０５７２】

ある特定の実施形態では、本開示は、そのフラグメント、機能的改変体、および修飾形態を含む、少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含むヘテロ多量体に関する。好ましくは、本開示に従った使用のためのＭｕＳＫポリペプチド（例えば、ＭｕＳＫポリペプチドを含むヘテロ多量体およびその使用）は、可溶性である（例えば、ＭｕＳＫの細胞外ドメイン）。他の好ましい実施形態では、開示に従った使用のためのＭｕＳＫポリペプチドは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合するおよび／またはその活性（例えば、Ｓｍａｄシグナル伝達）を阻害（拮抗）する。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５９５、５９６、５９８、５９９、６００、６０３、および６０４のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５９５の２１～４９のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８または４９）から始まり、配列番号５９５のアミノ酸４４７～４９５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４４７、４４８、４４９、４５０、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３、４６４、４６５、４６６、４６７、４６８、４６

９、４７０、４７１、４７２、４７３、４７４、４７５、４７６、４７７、４７８、４７９、４８０、４８１、４８２、４８３、４８４、４８５、４８６、４８７、４８８、４８９、４９０、４９１、４９２、４９３、４９４または４９５）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５９５の２１～４９５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５９５の４９～４４７のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５９５の２１０～４９５のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５９９の２０～４９のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８または４９）から始まり、配列番号５９９のアミノ酸３６９～４０９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８または４０９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５９９の２０～４０９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５９９の４９～３６９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号５９９の２１０～４０９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号６０３の２０～４９のアミノ酸のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８または４９）から始まり、配列番号６０３のアミノ酸３５９～３９９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３５９、３６０、３６１、３６２、３６３、３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８または３９９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示の

ヘテロ多量体は、配列番号６０３の２０～３９９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号６０３の４９～３５９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含む。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、配列番号６０３の２１０～３９９のアミノ酸に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である少なくとも１つのＭｕＳＫポリペプチドを含む。

【０５７３】

一部の実施形態では、本開示は、治療有効性または安定性（例えば、貯蔵寿命およびインビボにおけるタンパク質分解に対する抵抗性）の増強などの目的のために、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７および／もしくはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩ）ならびに／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体（エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質ＩＢ、ＣＲＩＭ１、ＣＲＩＭ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンポリペプチドおよびＭｕＳＫ）の構造を修飾することによる機能的改変体の作製を考慮する。改変体は、アミノ酸置換、欠失、付加またはこれらの組み合わせによって産生することができる。例えば、イソロイシンもしくはバリンによるロイシンの、グルタミン酸によるアスパラギン酸の、セリンによるスレオニンの単離された置き換え、または構造的に関連するアミノ酸によるアミノ酸の同様の置き換え（例えば、保存的変異）が、その結果得られる分子の生物学的活性に重大な影響を有さないと予想することは妥当である。保存的置き換えは、その側鎖が関係するアミノ酸ファミリー内で行われる置き換えである。本開示のポリペプチドのアミノ酸配列の変化が、機能的ホモログをもたらすか否かは、改変体ポリペプチドが、野生型ポリペプチドと同様の様式で細胞における応答を生じる能力、または例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティーを含む１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する能力を評価することにより容易に決定することができる。

【０５７４】

一部の実施形態では、本開示は、治療有効性または安定性の増強（例えば、貯蔵寿命の増大および／またはタンパク質分解に対する抵抗性の増大）などの目的のために、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドの構造を修飾することによる機能的改変体の作製を考慮する。

【０５７５】

ある特定の実施形態では、本開示は、ポリペプチドのグリコシル化を変更することができるような、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７および／もしくはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩ）な

らびに／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体（エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質ＩＢ、ＣＲＩＭ１、ＣＲＩＭ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンポリペプチドおよびＭｕＳＫ）の特異的な変異を考慮する。このような変異は、Ｏ結合型またはＮ結合型グリコシル化部位など、１つまたは複数のグリコシル化部位を導入または排除することができるように選択され得る。アスパラギン結合型グリコシル化認識部位は一般に、適切な細胞グリコシル化酵素によって特異的に認識されるトリペプチド配列、アスパラギン－Ｘ－スレオニンまたはアスパラギン－Ｘ－セリン（配列中、「Ｘ」は、任意のアミノ酸である）を含む。変更は、ポリペプチドの配列への１つまたは複数のセリンまたはスレオニン残基の付加またはこれによる置換によって作製することもできる（Ｏ結合型グリコシル化部位のため）。グリコシル化認識部位の第１または第３のアミノ酸位置の一方または両方における種々のアミノ酸置換または欠失（および／または第２の位置におけるアミノ酸欠失）は、修飾されたトリペプチド配列における非グリコシル化をもたらす。ポリペプチドにおける炭水化物部分の数を増大する別の手段は、ポリペプチドへのグリコシドの化学的または酵素によるカップリングによる。使用したカップリング様式に応じて、糖（複数可）は、（ａ）アルギニンおよびヒスチジン；（ｂ）遊離カルボキシル基；（ｃ）システイン中など、遊離スルフヒドリル基；（ｄ）セリン、スレオニンもしくはヒドロキシプロリン中など、遊離ヒドロキシル基；（ｅ）フェニルアラニン、チロシンもしくはトリプトファン中など、芳香族残基；または（ｆ）グルタミンのアミド基に取り付けることができる。ポリペプチドに存在する１つまたは複数の炭水化物部分の除去は、化学的におよび／または酵素により達成することができる。化学的脱グリコシル化は、例えば、化合物トリフルオロメタンスルホン酸または等価な化合物へのポリペプチドの曝露が関与し得る。この処理は、アミノ酸配列をインタクトにしたままで、連結糖（Ｎ－アセチルグルコサミンまたはＮ－アセチルガラクトサミン）を除く大部分のまたは全ての糖の切断をもたらす。ポリペプチドにおける炭水化物部分の酵素による切断は、Ｔｈｏｔａｋｕｒａら［Ｍｅｔｈ．　Ｅｎｚｙｍｏｌ．（１９８７年）１３８巻：３５０頁］によって記載されている種々のエンドおよびエキソグリコシダーゼの使用によって達成することができる。哺乳動物、酵母、昆虫および植物細胞は全て、ペプチドのアミノ酸配列によって影響され得る異なるグリコシル化パターンを導入することができるため、ポリペプチドの配列は、必要に応じて、使用した発現系の種類に応じて調整することができる。一般に、ヘテロ多量体は、ＨＥＫ２９３またはＣＨＯ細胞株など、適切なグリコシル化をもたらす哺乳動物細胞株において発現させることができるが、他の哺乳動物発現細胞株も同様に、有用であると予想される。

【０５７６】

本開示は、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７および／もしくはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩ）ならびに／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体（エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質ＩＢ、ＣＲＩＭ１、ＣＲＩＭ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンポリペプチドおよびＭｕＳＫ）の変異体、特に、コンビナトリアル変異体のセット、ならびに切断型変異体を生成する方法をさらに考慮する。コンビナトリアル変異体のプールは、機能的に活性な（例えば、リガンド結合性）ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体および／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体配列の同定に特に有用である。このようなコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングする目的は、例えば、変更された薬物動態または変更されたリガンド結合など、変更された特性を有するポリペプチド改変体を生成することとなり得る。種々のスクリーニングアッセイを下に示し、このようなアッセイを使用して、改変体を評価することができる。例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー

共受容体改変体は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）に結合する能力、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体へのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドの結合を防止する能力、および／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに起因するシグナル伝達に干渉する能力に関してスクリーニングすることができる。

【０５７７】

本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の活性は、例えば、細胞ベースのまたはｉｎ　ｖｉｖｏアッセイにおいて検査することもできる。例えば、筋肉細胞における筋肉産生に関与する遺伝子の発現またはタンパク質の活性におけるヘテロ多量体の効果を評価することができる。これは、必要に応じて、１つまたは複数の組換えＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドタンパク質（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）の存在下で行うことができ、細胞は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体ならびに任意選択で、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを産生することができるようにトランスフェクトすることができる。同様に、本開示のヘテロ多量体は、マウスまたは他の動物に投与することができ、当技術分野で認識されている方法を使用して、筋肉形成および強度など、１つまたは複数の測定値を評価することができる。同様に、ヘテロ多量体またはその改変体の活性は、例えば、本明細書で記載されるアッセイおよび当技術分野で周知のアッセイによって、骨芽細胞、脂肪細胞および／またはニューロン細胞において、これらの細胞の成長におけるいずれかの効果に関して検査することができる。このような細胞株においてＳＭＡＤ応答性レポーター遺伝子を使用して、下流のシグナル伝達における効果をモニターすることができる。

【０５７８】

参照ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体と比べて増大した選択性または全般的に増大した効力を有する、コンビナトリアル由来の改変体を生成することができる。このような改変体は、組換えＤＮＡ構築物から発現されると、遺伝子療法プロトコールにおいて使用することができる。同様に、変異誘発は、対応する無修飾ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体とは劇的に異なる細胞内半減期を有する改変体を生じることができる。例えば、変更されたタンパク質は、無修飾ポリペプチドのタンパク質分解または破壊さもなければ不活性化をもたらす他の細胞過程に対してより安定またはより不安定のいずれかにすることができる。このような改変体およびこれをコードする遺伝子を利用して、ポリペプチドの半減期をモジュレートすることにより、ポリペプチド複合体レベルを変更することができる。例えば、短い半減期は、より一過性の生物学的効果を生じることができ、誘導性発現系の一部の場合、細胞内の組換えポリペプチド複合体レベルのより緊密な制御を可能にすることができる。Ｆｃ融合タンパク質において、変異をリンカー（あるとすれば）および／またはＦｃ部分において生じさせて、例えば、免疫原性、半減期および溶解性を含む、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の１つまたは複数の活性を変更することができる。

【０５７９】
コンビナトリアルライブラリーは、それぞれ潜在的ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ、ＩＩ型受容体および／または共受容体配列の少なくとも部分を含むポリペプチドのライブラリーをコードする遺伝子の縮重ライブラリーとして産生することができる。例えば、潜在的ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体をコードするヌクレオチド配列の縮重セットが、個々のポリペプチドとしてまたは代替的により大型の融合タンパク質のセットとして（例えば、ファージディスプレイ用）発現可能となるように、合成オリゴヌクレオチドの混合物は、遺伝子配列へと酵素によりライゲーションすることができる。

【０５８０】
縮重オリゴヌクレオチド配列から潜在的ホモログのライブラリーを生成することができる、多くの仕方が存在する。縮重遺伝子配列の化学合成は、自動ＤＮＡ合成機で行うことができ、続いて合成遺伝子は、発現のための適切なベクターへとライゲーションすることができる。縮重オリゴヌクレオチドの合成は、当技術分野で周知である。例えば、Ｎａｒａｎｇ、ＳＡ（１９８３年）Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３９巻：３頁；Ｉｔａｋｕｒａら（１９８１年）Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ＤＮＡ、Ｐｒｏｃ． ３ｒｄ ＣｌｅｖｅｌおよびＳｙｍｐｏｓ．Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ、ＡＧ Ｗａｌｔｏｎ編、Ａｍｓｔｅｒｄａｍ：Ｅｌｓｅｖｉｅｒ、２７３～２８９頁；Ｉｔａｋｕｒａら（１９８４年）Ａｎｎｕ． Ｒｅｖ． Ｂｉｏｃｈｅｍ．５３巻：３２３頁；Ｉｔａｋｕｒａら（１９８４年）Ｓｃｉｅｎｃｅ １９８巻：１０５６頁；Ｉｋｅら（１９８３年）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ．１１巻：４７７頁を参照されたい。このような技法は、他のタンパク質の定向進化（ｄｉｒｅｃｔｅｄ ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ）において用いられてきた。例えば、Ｓｃｏｔｔら（１９９０年）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９巻：３８６～３９０頁；Ｒｏｂｅｒｔｓら（１９９２年）ＰＮＡＳ ＵＳＡ ８９巻：２４２９～２４３３頁；Ｄｅｖｌｉｎら（１９９０年）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９巻：４０４～４０６頁；Ｃｗｉｒｌａら（１９９０年）ＰＮＡＳ ＵＳＡ ８７巻：６３７８～６３８２頁；ならびに米国特許第５，２２３，４０９号、同第５，１９８，３４６号および同第５，０９６，８１５号を参照されたい。

【０５８１】
代替的に、他の形態の変異誘発を利用して、コンビナトリアルライブラリーを生成することができる。例えば、アラニンスキャニング変異誘発［例えば、Ｒｕｆら（１９９４年）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３３巻：１５６５～１５７２頁；Ｗａｎｇら（１９９４年）Ｊ． Ｂｉｏｌ． Ｃｈｅｍ．２６９巻：３０９５～３０９９頁；Ｂａｌｉｎｔら（１９９３年）Ｇｅｎｅ １３７巻：１０９～１１８頁；Ｇｒｏｄｂｅｒｇら（１９９３年）Ｅｕｒ． Ｊ． Ｂｉｏｃｈｅｍ．２１８巻：５９７～６０１頁；Ｎａｇａｓｈｉｍａら（１９９３年）Ｊ． Ｂｉｏｌ． Ｃｈｅｍ．２６８巻：２８８８～２８９２頁；Ｌｏｗｍａｎら（１９９１年）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ３０巻：１０８３２～１０８３８頁；およびＣｕｎｎｉｎｇｈａｍら（１９８９年）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４４巻：１０８１～１０８５頁を参照されたい］、リンカースキャニング変異誘発［例えば、Ｇｕｓｔｉｎら（１９９３年）Ｖｉｒｏｌｏｇｙ １９３巻：６５３～６６０頁；およびＢｒｏｗｎら（１９９２年）Ｍｏｌ． Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．１２巻：２６４４～２６５２頁；ＭｃＫｎｉｇｈｔら（１９８２年）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３２巻：３１６頁を参照されたい］、飽和変異誘発［例えば、Ｍｅｙｅｒｓら（１９８６年）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３２巻：６１３頁を参照されたい］；ＰＣＲ変異誘発［例えば、Ｌｅｕｎｇら（１９８９年）Ｍｅｔｈｏｄ Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ １巻：１１～１９頁を参照されたい］；または化学的変異誘発を含むランダム変異誘発［例えば、Ｍｉｌｌｅｒら（１９９２年）Ａ Ｓｈｏｒｔ Ｃｏｕｒｓｅ ｉｎ Ｂａｃｔｅｒｉａｌ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ、ＣＳＨＬ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、ＮＹ；およびＧｒｅｅｎｅｒら（１９９４年）Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ ｉｎ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ７巻：３２～３４頁を参照されたい］を使用してスクリーニングすることにより、例えば、本開示のヘテロ多量体を生成し、ライブラリーから単離され得る。特にコンビナトリアル設定におけるリンカースキャニング変異

誘発が、切断（生物活性）型のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体および／または共受容体ポリペプチドを同定するための魅力的な方法である。

【０５８２】

点変異および切断によって作製されたコンビナトリアルライブラリーの遺伝子産物をスクリーニングするため、また、付け加えて言えば、ある特定の特性を有する遺伝子産物のｃＤＮＡライブラリーをスクリーニングするための広範囲の技法が当技術分野で公知である。このような技法は一般に、本開示のヘテロ多量体のコンビナトリアル変異誘発によって生成された遺伝子ライブラリーの迅速なスクリーニングに適応可能であろう。大型の遺伝子ライブラリーをスクリーニングするために最も広く使用されている技法は典型的に、複製可能な（ｒｅｐｌｉｃａｂｌｅ）発現ベクターへと遺伝子ライブラリーをクローニングするステップと、その結果得られるベクターライブラリーにより適切な細胞を形質転換するステップと、所望の活性の検出が、その産物が検出された遺伝子をコードするベクターの相対的に容易な単離を容易にする条件下で、コンビナトリアル遺伝子を発現させるステップとを含む。好ましいアッセイは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）結合アッセイおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド媒介性細胞シグナル伝達アッセイを含む。

【０５８３】

ある特定の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体または共受容体ポリペプチド内に天然に存在する任意の翻訳後修飾に加えて、翻訳後修飾をさらに含み得る。このような修飾としては、アセチル化、カルボキシル化、グリコシル化、リン酸化、脂質化（ｌｉｐｉｄａｔｉｏｎ）およびアシル化が挙げられるがこれらに限定されない。結果として、ヘテロ多量体は、ポリエチレングリコール、脂質、多糖類または単糖類、およびホスフェートなど、非アミノ酸要素を含み得る。このような非アミノ酸要素の、ヘテロ多量体の機能性に対する影響は、他のヘテロ多量体体改変体について本明細書に記載されるようにして試験され得る。本開示のポリペプチドが、ポリペプチドの新生形態を切断することによって細胞内で生成される場合、翻訳後プロセシングも、タンパク質の正確な折り畳みおよび／または機能にとって重要となり得る。様々な細胞（例えば、ＣＨＯ、ＨｅＬａ、ＭＤＣＫ、２９３、ＷＩ３８、ＮＩＨ－３Ｔ３またはＨＥＫ２９３）が、このような翻訳後の活性のための特定の細胞機構（ｃｅｌｌｕｌａｒ　ｍａｃｈｉｎｅｒｙ）および特徴的な機構（ｍｅｃｈａｎｉｓｍ）を有し、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体および／または共受容体ポリペプチド、ならびにこれらを含むヘテロ多量体の正確な修飾およびプロセシングを保証するように選択され得る。

【０５８４】

ある特定の態様では、本明細書で開示されるポリペプチドは、少なくとも１つのＩ型受容体ポリペプチド、Ｉ型受容体ポリペプチドまたは別の共受容体ポリペプチドと共有結合または非共有結合により会合した、少なくとも１つのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型ポリペプチドを含むヘテロ多量体を形成することができる。好ましくは、本明細書で開示されるポリペプチドは、ヘテロ二量体を形成するが、ヘテロ三量体、ヘテロ四量体およびさらなるオリゴマー構造（例えば、図１、図２および図６～１０を参照されたい）などが挙げられるがこれらに限定されない、より高次のヘテロ多量体も含まれる。一部の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体および／または共受容体ポリペプチドは、少なくとも１つの多量体化ドメインを含む。本明細

書で開示される通り、用語「多量体化ドメイン」は、少なくとも第１のポリペプチドおよび少なくとも第２のポリペプチドの間の共有結合または非共有結合相互作用を促進するアミノ酸またはアミノ酸の配列を指す。本明細書で開示されるポリペプチドは、多量体化ドメインへと共有結合または非共有結合により接続することができる。好ましくは、多量体化ドメインは、第１のポリペプチド（例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド）および第２のポリペプチド（例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチド）の間の相互作用を促進して、ヘテロ多量体形成（例えば、ヘテロ二量体形成）を促進し、任意選択で、ホモ多量体形成（例えば、ホモ二量体形成）を妨げるまたは他の仕方で不利にし、これにより、所望のヘテロ多量体（例えば、図２を参照されたい）の収量を増大する。

【０５８５】

当技術分野で公知の多くの方法を使用して、本開示のヘテロ多量体を生成することができる。例えば、第１のポリペプチド（例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド）および第２のポリペプチド（例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチド）の間にジスルフィド結合が形成されるように、第１のポリペプチドにおいて、遊離チオールが、第２のポリペプチドにおける別の遊離チオール含有残基と相互作用するように、システインなどの遊離チオール含有残基により天然に存在するアミノ酸を置き換えることにより、天然に存在しないジスルフィド結合を構築することができる。ヘテロ多量体形成を促進するための相互作用の追加的な例としては、Ｋｊａｅｒｇａａｒｄら、ＷＯ２００７１４７９０１に記載されているようなイオン性相互作用；Ｋａｎｎａｎら、Ｕ．Ｓ．８，５９２，５６２に記載されているような静電ステアリング（ｅｌｅｃｔｒｏｓｔａｔｉｃ　ｓｔｅｅｒｉｎｇ）効果；Ｃｈｒｉｓｔｅｎｓｅｎら、Ｕ．Ｓ．２０１２０３０２７３７に記載されているようなコイルドコイル相互作用；ＰａｃｋおよびＰｌｕｅｃｋｔｈｕｎ（１９９２年）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　３１巻：１５７９～１５８４頁に記載されているようなロイシンジッパー；およびＰａｃｋら（１９９３年）Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　１１巻：１２７１～１２７７頁に記載されているようなヘリックス・ターン・ヘリックスモチーフが挙げられるがこれらに限定されない。例えば、化学的架橋、ペプチドリンカー、ジスルフィド架橋などによる共有結合により、またはアビジン－ビオチンもしくはロイシンジッパー技術などによるアフィニティー相互作用により、様々なセグメントの連結を得ることができる。

【０５８６】

ある特定の態様では、多量体化ドメインは、相互作用ペアの一方の構成要素を含み得る。一部の実施形態では、本明細書で開示されるポリペプチドは、第２のポリペプチドと共有結合または非共有結合により会合した第１のポリペプチドを含むタンパク質複合体を形成することができ、第１のポリペプチドは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第１のメンバーのアミノ酸配列を含み；第２のポリペプチドは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体、または別の共受容体ポリペプチドのアミノ酸配列および相互作用ペアの第２のメンバーのアミノ酸配列を含む。相互作用ペアは、相互作用して複合体、特に、ヘテロ二量体の複合体を形成する任意の２つのポリペプチド配列の場合もあるが、実効性のある実施形態は、ホモ二量体の複合体を形成することができる相互作用ペアを用いることもできる。相互作用ペアの一方のメンバーは、例えば、配列番号１、２、３、４、５、６、９、１０、１１、１４、１５、１８、１９、２２、２３、２６、２７、３０、３１、３４、３５、３８、３９、４２、４３、４６、４７、５０、５１、６７、６８、７１、７２、７５、７６、７９、８０、８３、８４、８７、８８、９１、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０、３１３、５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０、５１３、５１４、５１７、５１８、５２１、５２２、５２５、５２６、５２９、５３０、５３３、５３４、５３７、５３８、５４１、５４２、５４５、５４６、５４９、５５０、５５３、５５４、５５７、５５８、５６１、５６２、５６５、５６６、５６９、５７０、５７３、５７４、５７７、５７８、５８１、５８２、５８５、５８６、５８９、５９０、５９３、５９４

、５９５、５９６、５９９、６００、６０３および６０４のうちいずれか一配列に、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド配列を含む、本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体または別の共受容体ポリペプチドに融合されていてよい。相互作用ペアは、増大された血清半減期など、改善された特性／活性を付与するように、または改善された特性／活性をもたらす別の部分が取り付けられるアダプターとして作用するように選択され得る。例えば、ポリエチレングリコール部分を、相互作用ペアの一方または両方の構成要素に取り付けて、改善された血清半減期など、改善された特性／活性をもたらすことができる。

【０５８７】

相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、非対称ペアとなることができ、これは、ペアのメンバーが、自己会合するよりもむしろ、互いと優先的に会合することを意味する。したがって、非対称相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、会合して、ヘテロ二量体の複合体（例えば、図２を参照されたい）を形成することができる。代替的に、相互作用ペアは、ガイドされなくてよく、これは、ペアのメンバーが、実質的な優先度なしで、互いと会合しても自己会合してもよく、よって、同じまたは異なるアミノ酸配列を有することができることを意味する。したがって、ガイドされない相互作用ペアの第１および第２のメンバーは、会合して、ホモ二量体の複合体またはヘテロ二量体の複合体を形成することができる。任意選択で、相互作用ペア（例えば、非対称ペアまたはガイドされない相互作用ペア）の第１のメンバーは、相互作用ペアの第２のメンバーと共有結合により会合する。任意選択で、相互作用ペア（例えば、非対称ペアまたはガイドされない相互作用ペア）の第１のメンバーは、相互作用ペアの第２のメンバーと非共有結合により会合する。

【０５８８】

具体例としては、本開示は、免疫グロブリンのＣＨ１、ＣＨ２もしくはＣＨ３ドメインまたはＦｃドメインなど、免疫グロブリンの定常ドメインを含むポリペプチドに融合された、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体または共受容体ポリペプチドを含む融合タンパク質を提供する。ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４に由来するＦｃドメインが、本明細書に提供される。ＣＤＣまたはＡＤＣＣ活性のいずれかを減少させる他の変異が公知であり、まとめると、これらの改変体のいずれかが、本開示に含まれ、本開示のヘテロ多量体の有利な構成要素として使用することができる。任意選択で、配列番号２０８のＩｇＧ１　Ｆｃドメインは、Ａｓｐ－２６５、Ｌｙｓ－３２２およびＡｓｎ－４３４（対応する全長ＩｇＧ１に従って番号付け）など、残基に１つまたは複数の変異を有する。ある特定の場合において、これらの変異のうち１つまたは複数（例えば、Ａｓｐ－２６５変異）を有する変異体Ｆｃドメインは、野生型Ｆｃドメインと比べて、Ｆｃγ受容体への低減した結合能力を有する。他の場合において、これらの変異のうち１つまたは複数（例えば、Ａｓｎ－４３４変異）を有する変異体Ｆｃドメインは、野生型Ｆｃドメインと比べて、ＭＨＣクラスＩ関連Ｆｃ受容体（ＦｃＲＮ）への増大した結合能力を有する。

【０５８９】

ヒトＩｇＧ１のＦｃ部分（Ｇ１Ｆｃ）に使用することができる天然のアミノ酸配列の例を下記に示す（配列番号２０８）。点線の下線は、ヒンジ領域を指し示し、実線の下線は、天然に存在する改変体を有する位置を指し示す。部分的に、本開示は、配列番号２０８に対し、７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一性を有するアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になるポリペプチドを提供する。Ｇ１Ｆｃにおける天然に存在する改変体は、配列番号２０８において使用される番号付け方式に従ったＥ１３４ＤおよびＭ１３６Ｌを含むであろう（Ｕｎｉｐｒｏｔ　Ｐ０１８５７を参照）。

【化２６１】

```
  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK        ( 配列番号     208)
```

【０５９０】

ヒトＩｇＧ２のＦｃ部分（Ｇ２Ｆｃ）に使用することができる天然のアミノ酸配列の例を下記に示す（配列番号２０９）。点線の下線は、ヒンジ領域を指し示し、二重の下線は、配列におけるデータベースの矛盾が存在する位置を指し示す（ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｐ０１８５９に従う）。部分的に、本開示は、配列番号２０９に対し、７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一性を有するアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になるポリペプチドを提供する。

【化２６２】

```
  1  VECPPCPAPP VAGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVQ
 51  FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QFNSTFRVVS VLTVVHQDWL NGKEYKCKVS
101  NKGLPAPIEK TISKTKGQPR EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP
151  SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPMLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS
201  CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK          ( 配列番号     209)
```

【０５９１】

ヒトＩｇＧ３のＦｃ部分（Ｇ３Ｆｃ）に使用することができるアミノ酸配列の２つの例を下記に示す。Ｇ３Ｆｃにおけるヒンジ領域は、他のＦｃ鎖におけるヒンジ領域の最大４倍の長さとなることができ、同様の１７残基セグメントに先行される３つの同一１５残基セグメントを含有する。下記に示される第１のＧ３Ｆｃ配列（配列番号２１０）は、単一１５残基セグメントからなる短いヒンジ領域を含有する一方、第２のＧ３Ｆｃ配列（配列番号２１１）は、全長ヒンジ領域を含有する。いずれの場合でも、点線の下線は、ヒンジ領域を指し示し、実線の下線は、ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｐ０１８５９に従った天然に存在する改変体を有する位置を指し示す。部分的に、本開示は、配列番号２１０および２１１に対し、７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一性を有するアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になるポリペプチドを提供する。

【化２６３】

```
  1  EPKSCDTPPP CPRCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
 51  VSHEDPEVQF KWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTFRVVSV LTVLHQDWLN
101  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKTKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
151  TCLVKGFYPS DIAVEWESSG QPENNYNTTP PMLDSDGSFF LYSKLTVDKS
201  RWQQGNIFSC SVMHEALHNR FTQKSLSLSP GK     ( 配列番号     210)

  1  ELKTPLGDTT HTCPRCPEPK SCDTPPPCPR CPEPKSCDTP PPCPRCPEPK
 51  SCDTPPPCPR CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH
101  EDPEVQFKWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TFRVVSVLTV LHQDWLNGKE
151  YKCKVSNKAL PAPIEKTISK TKGQPREPQV YTLPPSREEM TKNQVSLTCL
201  VKGFYPSDIA VEWESSGQPE NNYNTTPPML DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ
251  QGNIFSCSVM HEALHNRFTQ KSLSLSPGK        ( 配列番号     211)
```

【０５９２】

配列番号２１０において使用される番号付け方式に変換された場合、Ｇ３Ｆｃ（例えば、Ｕｎｉｐｒｏｔ　Ｐ０１８６０を参照）における天然に存在する改変体は、Ｅ６８Ｑ、Ｐ７６Ｌ、Ｅ７９Ｑ、Ｙ８１Ｆ、Ｄ９７Ｎ、Ｎ１００Ｄ、Ｔ１２４Ａ、Ｓ１６９Ｎ、Ｓ１６９ｄｅｌ、Ｆ２２１Ｙを含み、本開示は、これらの変種のうち１つまたは複数を含有するＧ３ＦｃドメインをＧ３Ｆｃドメインを含む融合タンパク質を提供する。加えて、ヒト免疫グロブリンＩｇＧ３遺伝子（ＩＧＨＧ３）は、異なるヒンジ長を特徴とする構造的多型を示す［Ｕｎｉｐｒｏｔ　Ｐ０１８５９を参照］。特に、改変体ＷＩＳは、Ｖ領域の大部分およびＣＨ１領域の全てを欠いている。これは、ヒンジ領域に通常存在する１１個に加えて、７位に余分な鎖間ジスルフィド結合を有する。改変体ＺＵＣは、Ｖ領域の大部分、ＣＨ１領域の全ておよびヒンジの一部を欠く。改変体ＯＭＭは、対立遺伝子型または別のガンマ鎖サブクラスを表すことができる。本開示は、これらの改変体のうち１つまたは複数を含有するＧ３ＦｃドメインをＧ３Ｆｃドメインを含む追加的な融合タンパク質を提供する。

【０５９３】

ヒトＩｇＧ４のＦｃ部分（Ｇ４Ｆｃ）に使用することができる天然のアミノ酸配列の例を下記に示す（配列番号２１２）。点線の下線は、ヒンジ領域を指し示す。部分的に、本開示は、配列番号２１２に対し、７０％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一性を有するアミノ酸配列を含むか、これからなるか、またはこれから本質的になるポリペプチドを提供する。

【化２６４】

```
  1  ESKYGPPCPS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ
 51  EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE
101  YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL
151  VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ
201  EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK       ( 配列番号     212)
```

【０５９４】

Ｆｃドメインにおける種々の操作された変異が、Ｇ１Ｆｃ配列（配列番号２０８）に関して本明細書に提示されており、Ｇ２Ｆｃ、Ｇ３ＦｃおよびＧ４Ｆｃにおける類似の変異は、図５におけるＧ１Ｆｃとそれらとのアラインメントに由来することができる。不等なヒンジ長のため、アイソタイプアラインメント（図５）に基づく類似のＦｃ位置は、配列番号２０８、２０９、２１０および２１２において異なるアミノ酸数を保持する。番号付けが、Ｕｎｉｐｒｏｔデータベースと同様にＩｇＧ１重鎖定常ドメイン全体（C_H1、ヒ

ンジ、C_H2およびC_H3領域からなる）を包含する場合、ヒンジ、C_H2およびC_H3領域からなる免疫グロブリン配列（例えば、配列番号２０８、２０９、２１０、２１１または２１２）における所定のアミノ酸位置が、同じ位置とは異なる番号によって同定されるであろうと認めることもできる。例えば、ヒトＧ１Ｆｃ配列（配列番号２０８）、ヒトＩｇＧ１重鎖定常ドメイン（Ｕｎｉｐｒｏｔ　Ｐ０１８５７）およびヒトＩｇＧ１重鎖における選択されたC_H3位置の間の対応を次に示す。

【表１】

異なる番号付け方式におけるC_H3位置の対応

G1Fc (番号付けは、ヒンジ領域における第1のスレオニンから始まる)	IgG1 重鎖定常ドメイン (番号付けはC_H1から始まる)	I IgG1 重鎖 (Kabat ら、1991 年*の EU 番号付けスキーム)
Y127	Y232	Y349
S132	S237	S354
E134	E239	E356
K138	K243	K360
T144	T249	T366
L146	L251	L368
N162	N267	N384
K170	K275	K392
D177	D282	D399
D179	D284	D401
Y185	Y290	Y407
K187	K292	K409
H213	H318	H435
K217	K322	K439

* Kabat ら(編)1991 年;*Sequences of Proteins of Immunological Interest*、第 5 版、1 巻、NIH, Bethesda, MD.の 688～696 頁

【０５９５】

単一細胞株からの非対称の免疫グロブリンに基づくタンパク質の大規模産生において生じる問題は、「鎖会合課題」として公知である。二重特異性抗体の産生において顕著に直面するように、鎖会合課題は、単一細胞株において異なる重鎖および／または軽鎖が産生される場合に、固有に生じる複数の組み合わせの中から所望の多重鎖タンパク質を効率的に産生するという難題に関係する［例えば、Ｋｌｅｉｎら（２０１２年）ｍＡｂｓ　４巻：６５３～６６３頁を参照］。この問題は、同じ細胞内で２種の異なる重鎖および２種の異なる軽鎖が産生される場合に最も喫緊となり、この場合、１種のみが典型的に望まれるときに、総計１６通りの可能な鎖組み合わせ（これらのいくつかは同一であるが）が存在する。にもかかわらず、同じ原理が、２種の異なる（非対称）重鎖のみを取り込む所望の多重鎖融合タンパク質の収量縮小の原因である。

【０５９６】

単一細胞株においてＦｃ含有融合ポリペプチド鎖の所望のペア形成を増加させて、許容される収量で好ましい非対称融合タンパク質を産生する様々な方法が、当該分野で公知である［例えば、Ｋｌｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ　（２０１２）　ｍＡｂｓ　４：６５３－６６３；

および Ｓｐｉｅｓｓ ｅｔ ａｌ （２０１５） Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ６７（２Ａ）： ９５－１０６参照］。Ｆｃ含有鎖の所望のペア形成を得るための方法として、電荷に基づくペア形成（静電ステアリング）、「ノブ・ホール型（ｋｎｏｂｓ－ｉｎｔｏ－ｈｏｌｅｓ）」立体ペア形成、ＳＥＥＤｂｏｄｙペア形成、およびロイシンジッパーベースのペア形成が挙げられるがこれらに限定されない。例えば、Ｒｉｄｇｗａｙら（１９９６年）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ ９巻：６１７～６２１頁；Ｍｅｒｃｈａｎｔら（１９９８年）Ｎａｔ Ｂｉｏｔｅｃｈ １６巻：６７７～６８１頁；Ｄａｖｉｓら（２０１０年）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ Ｄｅｓ Ｓｅｌ ２３巻：１９５～２０２頁；Ｇｕｎａｓｅｋａｒａｎら（２０１０年）；２８５巻：１９６３７～１９６４６頁；Ｗｒａｎｉｋら（２０１２年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８７巻：４３３３１～４３３３９頁；ＵＳ ５９３２４４８；ＷＯ１９９３／０１１１６２；ＷＯ２００９／０８９００４およびＷＯ２０１１／０３４６０５を参照されたい。本明細書で記載される通り、これらの方法を使用して、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体およびＴＧＦ－ベータＩ型もしくはＩＩ型受容体ポリペプチドまたは別の、任意選択で異なる、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドを含むヘテロ二量体を生成することができる。図６～図１０を参照されたい。

【０５９７】

例えば、特異的なポリペプチドの間の相互作用を促進することのできる一手段は、Ａｒａｔｈｏｏｎら、Ｕ．Ｓ．７，１８３，０７６およびＣａｒｔｅｒら、Ｕ．Ｓ．５，７３１，１６８に記載されているような突起・空洞型（ｐｒｏｔｕｂｅｒａｎｃｅ－ｉｎｔｏ－ｃａｖｉｔｙ）（ノブ・ホール型）相補的領域を作出することによる。「突起」は、より大型の側鎖（例えば、チロシンまたはトリプトファン）により、第１のポリペプチド（例えば、第１の相互作用ペア）の界面から小型のアミノ酸側鎖を置き換えることによって構築される。突起と同一または同様のサイズの相補的な「空洞」は、より小型の側鎖（例えば、アラニンまたはスレオニン）により大型アミノ酸側鎖を置き換えることにより、第２のポリペプチド（例えば、第２の相互作用ペア）の界面に任意選択で作製される。適切に配置され適切な寸法を有する突起または空洞が、第１または第２のポリペプチドのいずれかの界面に存在する場合、隣接する界面にそれぞれ対応する空洞または突起を作出することのみが必要とされる。

【０５９８】

中性ｐＨ（７．０）において、アスパラギン酸およびグルタミン酸は、負に荷電しており、リシン、アルギニンおよびヒスチジンは、正に荷電している。これらの荷電した残基を使用して、ヘテロ二量体形成を促進し、それと同時に、ホモ二量体形成を妨げることができる。誘引性相互作用は、反対の電荷の間で生じ、反発性相互作用は、同様の電荷の間で起こる。部分的に、本明細書で開示されるタンパク質複合体は、荷電した界面残基の部位特異的変異誘発を行うことにより、ヘテロ多量体形成（例えば、ヘテロ二量体形成）を促進するために誘引性相互作用を、また、任意選択で、ホモ二量体形成（例えば、ホモ二量体形成）を妨げるために反発性相互作用を利用する。

【０５９９】

例えば、ＩｇＧ１ ＣＨ３ドメイン界面は、ドメイン－ドメイン相互作用に関与する４つの特有の荷電残基ペアを含む：Ａｓｐ３５６－Ｌｙｓ４３９’、Ｇｌｕ３５７－Ｌｙｓ３７０’、Ｌｙｓ３９２－Ａｓｐ３９９’およびＡｓｐ３９９－Ｌｙｓ４０９’［第２の鎖における残基番号付けは、（’）によって指し示す］。ＩｇＧ１ ＣＨ３ドメインにおける残基を指定するためにここで使用されている番号付けスキームが、ＫａｂａｔのＥＵ番号付けスキームに一致することに留意されたい。ＣＨ３－ＣＨ３ドメイン相互作用に存在する２回対称のため、各特有の相互作用は、構造において２回表されるであろう（例えば、Ａｓｐ－３９９－Ｌｙｓ４０９’およびＬｙｓ４０９－Ａｓｐ３９９’）。野生型配列において、Ｋ４０９－Ｄ３９９’は、ヘテロ二量体およびホモ二量体形成の両方を好む。第１の鎖における電荷極性をスイッチする単一変異（例えば、Ｋ４０９Ｅ；正電荷から
負電荷）は、第１の鎖のホモ二量体の形成に好ましくない相互作用をもたらす。好ましく

ない相互作用は、同じ電荷（負－負；Ｋ４０９Ｅ－Ｄ３９９’およびＤ３９９－Ｋ４０９Ｅ’）の間に起こる反発性相互作用のために生じる。第２の鎖における電荷極性をスイッチする同様の変異（Ｄ３９９Ｋ’；負から正）は、第２の鎖のホモ二量体形成に好ましくない相互作用（Ｋ４０９’－Ｄ３９９Ｋ’およびＤ３９９Ｋ－Ｋ４０９’）をもたらす。しかし、それと同時に、これら２個の変異（Ｋ４０９ＥおよびＤ３９９Ｋ’）は、ヘテロ二量体形成に好ましい相互作用（Ｋ４０９Ｅ－Ｄ３９９Ｋ’およびＤ３９９－Ｋ４０９’）をもたらす。

【０６００】

ヘテロ二量体形成およびホモ二量体抑止（ｄｉｓｃｏｕｒａｇｅｍｅｎｔ）における静電ステアリング効果は、例えば、Ａｒｇ３５５およびＬｙｓ３６０を含む第２の鎖における反対に荷電した残基とペア形成してもしなくてもよい、追加的な荷電残基の変異によってさらに増強され得る。下表は、単独でまたは組み合わせて使用して、本明細書で開示されるヘテロ多量体のヘテロ多量体形成を増強することができる可能な電荷変化変異を収載する。

【表２】

ヘテロ二量体形成を増強するためのペアワイズ荷電残基変異の例

第１の鎖における位置	第１の鎖における変異	第２の鎖における相互作用する位置	第２の鎖における対応する変異
Lys409	Asp または Glu	Asp399’	Lys、Arg、または His
Lys392	Asp または Glu	Asp399’	Lys、Arg、または His
Lys439	Asp または Glu	Asp356’	Lys、Arg、または His
Lys370	Asp または Glu	Glu357’	Lys、Arg、または His
Asp399	Lys、Arg、または His	Lys409’	Asp または Glu
Asp399	Lys、Arg、または His	Lys392’	Asp または Glu
Asp356	Lys、Arg、または His	Lys439’	Asp または Glu
Glu357	Lys、Arg、または His	Lys370’	Asp または Glu

【０６０１】

一部の実施形態では、相互作用が静電的に好ましくなくなるように、本願の融合タンパク質におけるＣＨ３－ＣＨ３界面を構成する１つまたは複数の残基は、荷電したアミノ酸により置き換えられる。例えば、界面における正荷電したアミノ酸（例えば、リシン、アルギニンまたはヒスチジン）は、負に荷電したアミノ酸（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸）により置き換えられる。代替的に、または前述の置換と組み合わせて、界面における負荷電したアミノ酸は、正荷電したアミノ酸により置き換えられる。ある特定の実施形態では、アミノ酸は、所望の電荷特徴を有する天然に存在しないアミノ酸により置き換えられる。負に荷電した残基（ＡｓｐまたはＧｌｕ）をＨｉｓに変異させることが、側鎖体積の増大をもたらし、これが、立体問題を引き起こし得ることに留意されたい。さらに、Ｈｉｓプロトンドナーおよびアクセプター型は、局在化した環境に依存する。これらの問題は、設計戦略による考慮に入れるべきである。界面残基は、ヒトおよびマウスＩｇＧサブクラスにおいて高度に保存されているため、本明細書で開示される静電ステアリング効果は、ヒトおよびマウスＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４に適用することができる。この戦略は、ＣＨ３ドメイン界面における無荷電残基から荷電残基への

修飾へと拡張することもできる。

【０６０２】

部分的に、本開示は、電荷ペア形成（静電ステアリング）に基づいて相補的となるように操作されたＦｃ配列を使用して、非対称Ｆｃ含有ポリペプチド鎖の所望のペア形成を提供する。静電相補性を有するＦｃ配列のペアの一方は、任意選択のリンカーありまたはなしで、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体または共受容体ポリペプチドに任意に融合して、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型、ＩＩ型または共受容体融合ポリペプチドを生成することができる。この単鎖は、第１のＦｃと相補的なＦｃ配列と共に最適な細胞において共発現（ｃｏｅｘｐｒｅｓｓ）させて、所望の多重鎖構築物（例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体）の生成に有利に働くことができる。静電ステアリングに基づくこの例において、配列番号２００［ヒトＧ１Ｆｃ（Ｅ１３４Ｋ／Ｄ１７７Ｋ）］および配列番号２０１［ヒトＧ１Ｆｃ（Ｋ１７０Ｄ／Ｋ１８７Ｄ）］は、操作されたアミノ酸置換に二重の下線が引かれた相補的Ｆｃ配列の例であり、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ／ＩＩ型受容体ポリペプチドまたは共受容体ポリペプチドは、配列番号２００または配列番号２０１のいずれかに融合することができるが、これらの両方には融合できない。天然のｈＧ１Ｆｃ、天然のｈＧ２Ｆｃ、天然のｈＧ３Ｆｃおよび天然のｈＧ４Ｆｃの間の高度なアミノ酸配列同一性を考慮すると、ｈＧ２Ｆｃ、ｈＧ３ＦｃまたはｈＧ４Ｆｃにおける対応する位置のアミノ酸置換（図５を参照）が、下記の相補的ｈＧ１Ｆｃペア（配列番号２００および２０１）の代わりに使用することができる相補的Ｆｃペアを生成するであろうと認めることができる。

【化２６５】

```
  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRKEMTKNQ VSLTCLVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLKSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK        ( 配列番号    200)

  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYD TTPPVLDSDG SFFLYSDLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK        ( 配列番号    201)
```

【０６０３】

部分的に、本開示は、立体相補性のために操作されたＦｃ配列を使用した、非対称Ｆｃ含有ポリペプチド鎖の所望のペア形成を提供する。部分的に、本開示は、立体相補性の例としてノブ・ホール型ペア形成を提供する。立体相補性を有するＦｃ配列のペアの一方は、任意選択のリンカーありまたはなしで、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型ポリペプチドまたは共受容体ポリペプチドに任意に融合して、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型、ＩＩ型または共受容体融合ポリペプチドを生成することができる。この単鎖は、第１のＦｃと相補的なＦｃ配列と共に最適な細胞において共発現されて、所望の多重鎖構築物の生成に有利に働くことができる。ノブ・ホール型ペア形成に基づくこの例において、配列番号２０２［ヒトＧ１Ｆｃ（Ｔ１４４Ｙ）］および配列番号２０３［ヒトＧ１Ｆｃ（Ｙ１８５Ｔ）］は、操作されたアミノ酸置換に二重の下線が引かれた相補的Ｆｃ配列の例であり、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドまたは共受容体ポリペプチド、は、配列番号２０２または配列番号２０３のいずれかに融合することができるが、これらの両方には融合できない。天然のｈＧ１Ｆｃ、天然のｈＧ２Ｆｃ、天然のｈＧ３Ｆｃおよび天然のｈＧ４Ｆｃの間の高度なアミノ酸配列同一性を考慮すると、ｈＧ２Ｆｃ、ｈＧ３ＦｃまたはｈＧ４Ｆｃにおける対応する位置のアミノ酸置換（図５を参照）が、下の相補

的ｈＧ１Ｆｃペア（配列番号２０２および２０３）の代わりに使用することができる相補的ＦｃペアをＴ生成するであろうと認めることができる。

【化２６６】

```
  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
```

【化２６７】

```
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLYCLVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK            ( 配列番号     202)

  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLISKLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK            ( 配列番号     203)
```

【０６０４】

操作されたジスルフィド結合と組み合わせたノブ・ホール型ペア形成に基づくＦｃ相補性の例は、配列番号２０４［ｈＧ１Ｆｃ（Ｓ１３２Ｃ／Ｔ１４４Ｗ）］および配列番号２０５［ｈＧ１Ｆｃ（Ｙ１２７Ｃ／Ｔ１４４Ｓ／Ｌ１４６Ａ／Ｙ１８５Ｖ）］に開示されている。これらの配列における操作されたアミノ酸置換には二重の下線が引かれ、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ／ＩＩ型受容体ポリペプチドまたは共受容体ポリペプチドは、配列番号２０４または配列番号２０５のいずれかに融合することができるが、これらの両方には融合できない。天然のｈＧ１Ｆｃ、天然のｈＧ２Ｆｃ、天然のｈＧ３Ｆｃおよび天然のｈＧ４Ｆｃの間の高度なアミノ酸配列同一性を考慮すると、ｈＧ２Ｆｃ、ｈＧ３ＦｃまたはｈＧ４Ｆｃにおける対応する位置のアミノ酸置換（図５を参照）が、下記の相補的ｈＧ１Ｆｃペア（配列番号２０４および２０５）の代わりに使用することができる相補的ＦｃペアをＴ生成するであろうと認めることができる。

【化２６８】

```
  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PCREEMTKNQ VSLWCLVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK            ( 配列番号     204)

  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVCTLP PSREEMTKNQ VSLSCAVKGF
151  YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLVSKLTV DKSRWQQGNV
201  FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK            ( 配列番号     205)
```

【０６０５】

部分的に、本開示は、ヒトＩｇＧおよびＩｇＡ　C_H3ドメインの指状嵌合型（ｉｎｔｅｒｄｉｇｉｔａｔｉｎｇ）β－ストランドセグメントを生成するように操作されたＦｃ配列を使用した、非対称Ｆｃ含有ポリペプチド鎖の所望のペア形成を提供する。このような方法は、ＳＥＥＤｂｏｄｙ融合タンパク質の形成を可能にするストランド交換操作ドメイン（ｓｔｒａｎｄ－ｅｘｃｈａｎｇｅ　ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ　ｄｏｍａｉｎ）（ＳＥＥＤ）C_H3ヘテロ二量体の使用を含む［例えば、Ｄａｖｉｓら（２０１０年）Ｐｒｏｔｅ

ｉｎ Ｅｎｇ Ｄｅｓｉｇｎ Ｓｅｌ ２３巻：１９５～２０２頁を参照］。ＳＥＥＤｂｏｄｙ相補性を有するＦｃ配列のペアの一方は、任意選択のリンカーありまたはなしで、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドまたは共受容体ポリペプチドに任意に融合して、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー融合ポリペプチドを生成することができる。この単鎖は、第１のＦｃと相補的なＦｃ配列と共に最適な細胞において共発現されて、所望の多重鎖構築物の生成に有利に働くことができる。ＳＥＥＤｂｏｄｙ（Ｓｂ）ペア形成に基づくこの例において、配列番号２０６［ｈＧ１Ｆｃ（Sb_{AG}）］および配列番号２０７［ｈＧ１Ｆｃ（Sb_{GA}）］は、ＩｇＡＦｃに由来する操作されたアミノ酸置換に二重の下線が引かれた相補的ＩｇＧ Ｆｃ配列の例であり、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型ポリペプチドは、配列番号２０６または配列番号２０７のいずれかに融合することができるが、これらの両方には融合できない。天然のｈＧ１Ｆｃ、天然のｈＧ２Ｆｃ、天然のｈＧ３Ｆｃおよび天然のｈＧ４Ｆｃの間の高度なアミノ酸配列同一性を考慮すると、ｈＧ１Ｆｃ、ｈＧ２Ｆｃ、ｈＧ３ＦｃまたはｈＧ４Ｆｃの対応する位置におけるアミノ酸置換（図５を参照）が、下記の相補的ＩｇＧ－ＩｇＡペア（配列番号２０６および２０７）において使用することができるＦｃ単量体を生成するであろうと認めることができる。

【化２６９】

```
  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PFRPEVHLLP PSREEMTKNQ VSLTCLARGF
151  YPKDIAVEWE SNGQPENNYK TTPSRQEPSQ GTTTFAVTSK LTVDKSRWQQ
201  GNVFSCSVMH EALHNHYTQK TISLSPGK      ( 配列番号     206)

  1  THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51  VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101  VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PPSEELALNE LVTLTCLVKG
151  FYPSDIAVEW ESNGQELPRE KYLTWAPVLD SDGSFFLYSI LRVAAEDWKK
201  GDTFSCSVMH EALHNHYTQK SLDRSPGK      ( 配列番号     207)
```

【０６０６】

部分的に、本開示は、Ｆｃ $C_{H}3$ドメインのＣ末端に取り付けられた切断可能なロイシンジッパードメインによる、非対称Ｆｃ含有ポリペプチド鎖の所望のペア形成を提供する。ロイシンジッパーの取り付けは、ヘテロ二量体抗体重鎖の優先的アセンブリを引き起こすのに十分である。例えば、Ｗｒａｎｉｋら（２０１２年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２８７巻：４３３３１～４３３３９頁を参照されたい。本明細書で開示される通り、ロイシンジッパー形成ストランドに取り付けられたＦｃ配列のペアの一方は、任意選択のリンカーありまたはなしで、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体ポリペプチドまたは共受容体ポリペプチドに任意に融合して、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー融合ポリペプチドを生成することができる。この単鎖は、相補的ロイシンジッパー形成ストランドに取り付けられたＦｃ配列と共に、最適な細胞において共発現させて、所望の多重鎖構築物の生成を支持することができる。精製後の細菌エンドプロテイナーゼＬｙｓ－Ｃによる構築物のタンパク分解性消化は、ロイシンジッパードメインを放出させ、その構造が天然のＦｃと同一であるＦｃ構築物をもたらすことができる。ロイシンジッパーペア形成に基づくこの例において、配列番号２１３［ｈＧ１Ｆｃ－Ａｐ１（酸性）］および配列番号２１４［ｈＧ１Ｆｃ－Ｂｐ１（塩基性）］が、相補的ＩｇＧ Ｆｃ配列の例であり、この配列中、操作された相補的ロイシンジッパー配列に下線を引いており、構築物のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型／ＩＩ型ポリペプチドまたは共受容体ポリペプチド、は、配列番号２１３または配列番号２１４のいずれかに融合され得るが、両方には融合できない。天然のｈＧ１Ｆｃ、天然のｈＧ２Ｆｃ、天然のｈＧ３Ｆｃおよび天然のｈＧ４Ｆｃの間の高度なアミノ酸配列同一性を考慮すると、任意選択のリンカー

ありまたはなしで、ｈＧ１Ｆｃ、ｈＧ２Ｆｃ、ｈＧ３ＦｃまたはｈＧ４Ｆｃに取り付けられたロイシンジッパー形成配列（図５を参照）が、下記の相補的ロイシンジッパー形成ペア（配列番号２１３および２１４）において使用することができるＦｃ単量体を生成するであろうと認めることができる。

【化２７０】

```
  1 THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51 VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGKGGSAQ LEKELQALEK ENAQLEWELQ
251 ALEKELAQGA T            ( 配列番号     213)

  1 THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51 VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGKGGSAQ LKKKLQALKK KNAQLKWKLQ
251 ALKKKLAQGA T            ( 配列番号     214)
```

【０６０７】

部分的に、本開示は、所望のヘテロマー種の精製を容易にするＦｃドメインにおける追加的な変異と組み合わせた上記の方法によって、非対称Ｆｃ含有ポリペプチド鎖の所望のペア形成を提供する。１つの例は、配列番号２０４～２０５に開示される操作されたジスルフィド結合と組み合わせたノブ・ホール型ペア形成に加えて、１つのＦｃ含有ポリペプチド鎖における２つの負荷電したアミノ酸（アスパラギン酸またはグルタミン酸）および相補的なＦｃ含有ポリペプチド鎖（配列番号２１５～２１６）における２つの正荷電したアミノ酸（例えば、アルギニン）の追加的な置換に基づくＦｃドメインの相補性である。これらの４つのアミノ酸置換は、等電点または分子の総電荷の差に基づく異種ポリペプチド混合物からの所望のヘテロマー融合タンパク質の選択的な精製を容易にする。これらの配列における操作されたアミノ酸置換は、下記で二重の下線を引いており、構築物のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチド、または共受容体ポリペプチドは、配列番号２１５または配列番号２１６のいずれかに融合することができるが、これらの両方には融合できない。天然のｈＧ１Ｆｃ、天然のｈＧ２Ｆｃ、天然のｈＧ３Ｆｃ、および天然のｈＧ４Ｆｃの間の高度なアミノ酸配列同一性を考慮すると、ｈＧ２Ｆｃ、ｈＧ３ＦｃまたはｈＧ４Ｆｃにおける対応する位置のアミノ酸置換（図５を参照）が、下記の相補的ｈＧ１Ｆｃペア（配列番号２１５～２１６）の代わりに使用することができる相補的Ｆｃペアを生成するであろうと認めることができる。

【化２７１】

```
  1 THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51 VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PCREEMTENQ VSLWCLVKGF
151 YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMHEAL HNHYTQDSLS LSPGK       ( 配列番号     215)

  1 THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51 VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101 VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVCTLP PSREEMTKNQ VSLSCAVKGF
151 YPSDIAVEWE SRGQPENNYK TTPPVLDSRG SFFLVSKLTV DKSRWQQGNV
201 FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK       ( 配列番号     216)
```

【０６０８】

別の例は、配列番号２０４～２０５で開示された通り、操作されたジスルフィド結合と組み合わせたノブ・ホール型ペア形成に加えて、１つのＦｃ含有ポリペプチド鎖（配列番号２１７）の位置２１３におけるヒスチジンからアルギニンへの置換に基づくＦｃドメインの相補性を伴う。この置換（Ｋａｂａｔらの番号付けの方式ではＨ４３５Ｒと示される）は、プロテインＡに対する親和性の差に基づいて所望しないホモ二量体からの所望のヘテロマーの分離を容易にする。操作されたアミノ酸置換は、二重の下線によって指し示し、構築物のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチド、または共受容体ポリペプチドは、配列番号２１７または配列番号２０５のいずれかに融合することができるが、これらの両方には融合できない。天然のｈＧ１Ｆｃ、天然のｈＧ２Ｆｃ、天然のｈＧ３Ｆｃ、および天然のｈＧ４Ｆｃの間の高度なアミノ酸配列同一性を考慮すると、ｈＧ２Ｆｃ、ｈＧ３ＦｃまたはｈＧ４Ｆｃにおける対応する位置のアミノ酸置換（図５を参照）が、配列番号２１７（下記）および配列番号２０５の相補的ｈＧ１ＦｃペアのＦｃペアの代わりに使用することができる相補的Ｆｃペアを生成するであろうと認めることができる。

【化２７２】

```
  1   THTCPPCPAP ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE
 51   VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK
101   VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PCREEMTKNQ VSLWCLVKGF
151   YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV
201   FSCSVMHEAL HNRYTQKSLS LSPGK     (配列番号    217)
```

【０６０９】

Ｆｃドメインにおける種々の操作された変異が、Ｇ１Ｆｃ配列（配列番号２０８）に関して上記に提示されている。Ｇ２Ｆｃ、Ｇ３ＦｃおよびＧ４Ｆｃにおける類似の変異は、図５におけるＧ１Ｆｃとそれらとのアラインメントに由来することができる。不等なヒンジ長のため、アイソタイプアラインメント（図５）に基づく類似のＦｃ位置は、以下の表に要約される通り、配列番号２０８、２０９、２１０および２１２において異なるアミノ酸数を保持する。

【表３】

ヒトFcアイソタイプのC_H3位置の間の対応*			
IgG1	IgG4	IgG2	IgG3
配列番号 208	配列番号 212	配列番号 209	配列番号 210
番号付けはTHT...から始まる	番号付けはESK...から始まる	番号付けはVEC...から始まる	番号付けはEPK...から始まる
Y127	Y131	Y125	Y134
S132	S136	S130	S139
E134	E138	E132	E141
K138	K142	K136	K145
T144	T148	T142	T151
L146	L150	L144	L153
N162	N166	N160	S169
K170	K174	K168	N177
D177	D181	D175	D184
D179	D183	D177	D186
Y185	Y189	Y183	Y192
K187	R191	K185	K194
H213	H217	H211	R220
K217	K221	K215	K224
* 番号付けは、図5に示す複数の配列アラインメントに基づく。			

【０６１０】

上述の通り、単一細胞株においてＦｃ含有融合ポリペプチド鎖の所望のペア形成を増大させて、許容される収量で好ましい非対称融合タンパク質を産生する、様々な方法が当技術分野で公知である［Ｋｌｅｉｎら（２０１２年）ｍＡｂｓ　４巻：６５３～６６３頁；およびＳｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。加えて、本明細書で記載されるヘテロ多量体は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドまたは共受容体ポリペプチドのいずれかを含む重鎖および軽鎖融合タンパク質の組み合わせを使用して生成することができる。例えば、一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、リンカードメインありまたはなしで、C_H1ドメインの少なくとも部分を含む免疫グロブリン重鎖（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１またはＩｇＡ２）に融合されていてよい。同様に、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドは、リンカードメインありまたはなしで、軽鎖定常ドメイン（C_L）の少なくとも部分を含む免疫グロブリン軽鎖（カッパーまたはラムダ）に融合されていてよい。代替的な実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドは、リンカードメインありまたはなしで、C_H1ドメインの少なくとも部分を含む免疫グロブリン重鎖（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１またはＩｇＡ２）に融合されていてよく、ＴＧＦ－ベータスー

パーファミリーＩ型受容体またはＩＩ型受容体ポリペプチドは、リンカードメインありまたはなしで、軽鎖定常ドメイン（C_L）の少なくとも部分を含む免疫グロブリン軽鎖（カッパーまたはラムダ）に融合されていてよい。この設計は、軽鎖とヘテロ二量体化する重鎖の天然の能力を活用する。特に、重鎖および軽鎖のヘテロ二量体化は、C_H1とC_Lの間で起こり、これは一般に、ジスルフィド架橋を介したこの２ドメインの共有結合連結によって安定化される。全長重鎖またはヒンジ領域を含む重鎖の少なくとも部分を用いる構築物は、２本の「軽鎖」および２本の「重鎖」を含む抗体様分子を生じることができる。図７を参照されたい。この設計の潜在的な利点は、天然に存在するＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ／ＩＩ型受容体ポリペプチド－リガンド－ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド複合体にさらに似せて模倣することができ、匹敵する単一ヘテロ二量体よりも高い、リガンドに対するアフィニティーを表示し得ることである。一部の実施形態では、この設計は、例えば、C_H1ドメイン、およびヒンジドメインの一部または全体を含む切断型（$F(ab')_2$様分子を生じる）、ならびにC_H1ドメインまたはそのフラグメントのみを含む切断型（Ｆａｂ様分子を生じる）を含む、様々な重鎖切断型を取り込むことにより修飾することができる。図７Ｇを参照されたい。このようなヘテロ多量体構築物を設計するための様々な方法は、その内容全体を参照により本明細書に組み込む、ＵＳ２００９／００１０８７９、Ｋｌｅｉｎら［（２０１２年）ｍＡｂｓ　４巻：６５３～６６３頁］およびＳｐｉｅｓｓら［（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］に記載されている。

【０６１１】

一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチド－C_L：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド－C_H1ヘテロ二量体ペアを含む複合体の少なくとも１つの分枝、およびＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド－C_L：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチドｒ－C_H1ヘテロ二量体ペアを含む少なくとも第２の分枝を含む抗体様ヘテロ二量体を生成することが望ましい。例えば、図７Ｂを参照されたい。このようなヘテロ二量体の複合体は、例えば、重鎖および軽鎖非対称ペア形成技術の組み合わせを使用して生成することができる［Ｓｐｉｅｓｓら（２０１５年）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　６７巻（２Ａ号）：９５～１０６頁］。例えば、ＣｒｏｓｓＭａｂ技術において［Ｓｃｈａｅｆｅｒら（２０１１年）Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．　Ｕ．Ｓ．Ａ．１０８巻：１１１８７～１１１９２頁］、軽鎖の誤ったペア形成は、ドメインクロスオーバーを使用して克服され、重鎖は、ノブ・ホール型を使用してヘテロ二量体化される［Ｍｅｒｃｈａｎｔら（１９９８年）Ｎａｔ．　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１６巻：６７７～６８１頁］。ドメインクロスオーバーのため、可変ドメインまたは定常ドメインのいずれかが、軽鎖および重鎖の間で取り替えられて、可変ドメインの構造的および機能的な完全性を保存しつつ、同族軽鎖ペア形成を駆動する２本の非対称Ｆａｂ腕を作製する［Ｆｅｎｎら（２０１３年）ＰＬｏＳ　ＯＮＥ　８巻：ｅ６１９５３頁］。軽鎖の誤ったペア形成を克服するための代替的アプローチは、直交性のＦａｂ界面を有する重鎖および軽鎖を設計することである［Ｌｅｗｉｓ（２０１４年）Ｎａｔ．　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．３２巻：１９１～１９８頁］。これは、V_H／V_LおよびC_H1／C_L界面における変異を同定するための、Ｘ線結晶学と組み合わせた、計算的モデリング［Ｄａｓら（２００８年）Ａｎｎｕ．　Ｒｅｖ．　Ｂｉｏｃｈｅｍ．７７巻：３６３～３８２頁］によって達成された。この方法論を使用して生成されるヘテロ二量体のため、V_H／V_LおよびC_H1／C_L界面の両方において変異を作出して、重鎖／軽鎖の誤ったペア形成を最小化することが必要となり得る。設計された直交性Ｆａｂ界面を、重鎖ヘテロ二量体化戦略と併せて使用して、単一宿主細胞における効率的なＩｇＧ産生を容易にすることができる。静電ステアリングを使用して直交性Ｆａｂ界面を生成して、このようなヘテロ二量体の構築を容易にすることもできる。ペプチドリンカーを使用して、「ＬＵＺ－Ｙ」［Ｗｒａｎｉｋら（２０１２年）Ｊ．　Ｂｉｏｌ．　Ｃｈｅｍ．２８７巻：４３３３１～４３３３９頁］として公知の形式で、軽鎖および重鎖の同族ペア形成を確実にすることが

でき、その形式によると、重鎖ヘテロ二量体化は、ロイシンジッパーを使用して達成され、ロイシンジッパーはその後、インビトロでタンパク質分解によって除去することができる。

【０６１２】

代替的に、ヘテロ多量体は、本明細書で記載される１つまたは複数の単鎖リガンドトラップを含み得、これは任意選択で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、Ｉ型受容体ポリペプチドまたは共受容体ポリペプチドのほか、追加的なＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ／ＩＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド単鎖リガンドトラップと共有結合または非共有結合により会合されていてよい［ＵＳ２０１１／０２３６３０９およびＵＳ２００９／００１０８７９］。図９および１０を参照されたい。本明細書で記載される通り、単鎖リガンドトラップは、多価となるために、コイルドコイルＦｃドメインなど、任意の多量体化ドメインへの融合を必要としない。一般に、本開示の単鎖リガンドトラップは、少なくとも１つのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドまたはＩＩ型受容体ポリペプチドドメインおよび１つのＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドドメインを含む。ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドドメインは、一般に、本明細書において、結合ドメイン（ＢＤ）と称され、任意選択で、リンカー領域によって接続することができる。

例えば、一態様では、本開示は、次の構造を有するポリペプチドを含むヘテロ多量体を提供する：

（＜ＢＤ１＞－リンカー１）$_k$－［＜ＢＤ２＞－リンカー２－｛＜ＢＤ３＞－リンカー３｝$_f$］$_n$－（＜ＢＤ４＞）$_m$－（リンカー４－ＢＤ５＞$_d$）$_h$

【０６１３】

（式中、ｎおよびｈは独立して、１を超えるまたはこれに等しく；ｄ、ｆ、ｍおよびｋは独立して、ゼロに等しいまたはこれを超え；ＢＤ１、ＢＤ２、ＢＤ３、ＢＤ４およびＢＤ５は独立して、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ／ＩＩ型受容体ポリペプチドまたはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドドメインであり、ＢＤ１、ＢＤ２、ＢＤ３およびＢＤ４のうち少なくとも１つは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ／ＩＩ型受容体ポリペプチドドメインであり、ＢＤ１、ＢＤ２、ＢＤ３およびＢＤ４のうち少なくとも１つは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドドメインであり、リンカー１、リンカー２、リンカー３およびリンカー４は独立して、ゼロを超えるまたはこれに等しい）。一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ／ＩＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド単鎖トラップは、少なくとも２種の異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ／ＩＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド単鎖トラップは、少なくとも２種の異なるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドポリペプチドを含む。一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド単鎖トラップは、少なくとも２種の異なるリンカーを含む。ｄ、ｆ、ｈ、ｋ、ｍおよびｎに選択された値に応じて、ヘテロ多量体構造は、様々な組み合わせで多数の反復単位を含み得る、または相対的に単純な構造の場合もある。

別の態様では、本開示は、次の構造を有するポリペプチドを含むヘテロ多量体を提供する：

＜ＢＤ１＞－リンカー１－＜ＢＤ２＞

さらに別の態様では、本開示は、次の構造を有するポリペプチドを含むヘテロ多量体を提供する：

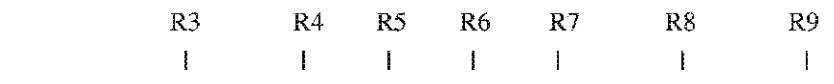
＜ＢＤ１＞－（リンカー２－＜ＢＤ２＞）$_n$

【０６１４】

（式中、ｎは、１を超えるまたはこれに等しい）。
本発明の別の態様は、次の構造を有するポリペプチドを含むヘテロ多量体を提供する：（＜ＢＤ１＞－リンカー１－＜ＢＤ１＞）$_f$－リンカー２－（＜ＢＤ２＞－リンカー３－＜ＢＤ３＞）$_g$
【０６１５】
（式中、ｆおよびｇは、１を超えるまたはこれに等しい）。
【０６１６】
ＢＤ２およびＢＤ３が同じであり、ｆおよびｇが同数である実施形態では、これは、リンカーの差により、リンカー２の周りの実質的に鏡面の対称構造をもたらし得る。ＢＤ２がＢＤ３とは異なる、および／またはｆおよびｇが異なる数である実例では、異なる構造が産生されるであろう。本明細書における開示および当技術分野の知識を踏まえて、適した結合ドメイン、リンカーおよび反復頻度を選択することは、当業者の技能範囲内である。本開示に従ったこのような単鎖リガンドトラップの特異的な非限定例は、図１８に模式的に表す。
【０６１７】
リンカー（１、２、３および４）は、同じであっても異なっていてもよい。リンカー領域は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ／ＩＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドの構造化されたリガンド結合性ドメインとは別個のセグメントを提供することから、結合ドメインを化学修飾する必要なく、アクセサリー分子（例えば、ペグ化部分など、安定性の増大に有用な分子）へのコンジュゲーションに使用することができる。リンカーは、目的のリガンドの受容体またはＴＧＦ－βスーパーファミリーにおける別の受容体の細胞外部分における天然の構造不定の領域の配列への保存的修飾と同じであり得るかまたはこれに由来し得る構造不定のアミノ酸配列を含み得る。他の実例では、このようなリンカーは、組成および起源が完全に人工の場合もあるが、目的のリガンドの極めて近傍に置かれたときに静電的または立体的な妨害の合併症（ｃｏｍｐｌｉｃａｔｉｏｎ）に遭遇する見込みが低い構造不定の可撓性リンカーを提供するために選択されるアミノ酸を含有するであろう。そのように結合した両方の結合ドメインにより、リガンドが、結合ドメインの一方のみの結合によって結合されるよりも高いアフィニティーで結合されるように、リンカーのＮおよびＣ末端のそれぞれに位置する結合ドメインが、その天然リガンドにおけるその天然の結合部位に結合することを可能にする場合、リンカーの長さは、許容されると考慮されるであろう。場合によっては、天然または人工起源のいずれかのリンカーにおけるアミノ酸残基の数は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ／ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドリガンドにおける２つの結合部位への同時（架橋）結合に要求される最小の距離に等しいまたはこれを超えるように選択される。例えば、かついかなる様式であっても限定することを望まないが、リンカーの長さは、約１～１０アミノ酸、１０～２０アミノ酸、１８～８０アミノ酸、２５～６０アミノ酸、３５～４５アミノ酸の間、またはいずれか他の適した長さの場合もある。
【０６１８】
リンカーは、ポリペプチドの精製を容易にするように設計することができる。選択される正確な精製スキームは、いかなる修飾が必要とされているか決定し、例えば、かつ限定することを望まないが、Ｈｉｓタグなど、精製「タグ」の付加が考慮されるであろう；他の例では、リンカーは、カーゴまたはアクセサリー分子の付加を容易にするための領域を含み得る。このような付加が、リンカーの構造不定の性質に影響を与える、または潜在的な静電もしくは立体に関する懸念を導入する場合、リンカーの長さへの適切な増大が為されて、２個の結合ドメインが、リガンドにおけるそれぞれの部位に結合することができることを確実にするであろう。本明細書における方法および教示を踏まえて、当業者であればこのような決定を慣例的に下すことができる。
【０６１９】
加えて、本設計は、他のカーゴ分子（例えば、蛍光分子のような造影剤（ｉｍａｇｉｎ

ｇ ａｇｅｎｔ））、トキシンなどの連結を可能にする。例えば、かついかなる様式であっても限定することを望まないが、単鎖ポリペプチドは、１つまたは複数のカーゴおよび／またはアクセサリー分子（本明細書において、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４などとまとめて呼ばれる）を付加するように修飾することができる：

【化２７３】



【０６２０】

利用できるＲ置換基の一般論を限定することなく、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９は、存在してもしなくてもよい；存在する場合、これらは、同じであっても異なっていてもよく、独立して、次のうち１つまたは複数の場合もある：標的化のための融合タンパク質、例えば、抗体フラグメント（例えば、単鎖Ｆｖ）および／または単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）など、ただし、これらに限定されるものではない；放射線療法剤および／または造影剤、例えば、放射性核種（ｒａｄｉｏｎｕｃｅｏｔｉｄｅ）（例えば、^{123}Ｉ、^{111}Ｉｎ、^{18}Ｆ、^{64}Ｃ、^{68}Ｙ、^{124}Ｉ、^{131}Ｉ、^{90}Ｙ、^{177}Ｌｕ、^{57}Ｃｕ、^{213}Ｂｉ、^{211}Ａｔ）、蛍光色素（例えば、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ、Ｃｙ色素）および／または蛍光タンパク質タグ（例えば、ＧＦＰ、ＤｓＲｅｄ）、ただし、これらに限定されるものではない；化学療法のための細胞傷害性薬剤、例えば、ドキソルビシン、カリチアマイシン、マイタンシノイド誘導体（例えば、ＤＭ１、ＤＭ４）、トキシン（例えば、切断型Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓエンドトキシン Ａ、ジフテリア（ｄｉｐｈｔｅｒｉａ）トキシン）、ただし、これらに限定されるものではない；ナノ粒子に基づくキャリア、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、薬物にコンジュゲートされたポリマー、ナノキャリアもしくは造影剤（例えば、ポリマー、Ｎ－（２－ヒドロキシル（ｈｙｄｏｒｘｙｌ）プロピル）メタクリルアミド（ＨＰＭＡ）、グルタミン酸、ＰＥＧ、デキストラン）、ただし、これらに限定されるものではない；薬物（例えば、ドキソルビシン、カンプトテシン、パクリタキセル、プラチネート（ｐａｌａｔｉｎａｔｅ）、ただし、これらに限定されるものではない）；ナノキャリア、例えば、ナノシェルもしくはリポソーム、ただし、これらに限定されるものではない；造影剤、例えば、超常磁性酸化鉄（Ｓｕｐｅｒｍａｇｎｅｔｉｃ Ｉｒｏｎ Ｏｘｉｄｅ）（ＳＰＩＯ）、ただし、これに限定されるものではない；デンドリマー；および／またはリガンド精製、濃縮もしくは隔離における使用のための固体支持体（例えば、ナノ粒子、不活性樹脂、適したシリカ支持体）。

【０６２１】

一般に、立体的または静電的な合併症を引き起こし得るため、全ての可能な位置にカーゴまたはアクセサリー分子を有することは好ましくないであろう。しかし、結合ドメイン間のリンカーをモデリングし、分子動的シミュレーションを行って、本明細書に教示されている通り、リンカーならびにＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ／ＩＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドの間の分子力学エネルギーを実質的に最小化し、立体的および静電的な不適合性を低減することにより、構造におけるいずれか所定の位置（単数または複数）にカーゴまたはアクセサリー分子を付加することの効果は、本明細書における開示を踏まえて慣例的に決定することができる。

【０６２２】

結合ドメインよりも薬剤のリンカー部分にカーゴまたはアクセサリー分子を付加して、結合機能における干渉の見込みを低減させることが好ましくなる場合がある。しかし、結合ドメインへの付加は可能であり、場合によっては望ましくなることがあり、このような付加の効果は、本明細書で記載される通り、提唱されている付加により結合剤およびリンカーをモデリングすることにより、慣例的に予め決定することができる。

【０６２３】
コンジュゲーション方法論は、一級アミン、スクシニミジル（ＮＨＳ）エステルおよびスルフヒドリル（ｓｕｌｆｈｙｄｒａｌ）反応基など、共通の反応基を介したコンジュゲーションを可能にする市販のキットを使用して実行することができる。いくつかの非限定例を次に示す：Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　４８８タンパク質標識キット（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓ、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ検出技術）およびペグ化キット（Ｐｉｅｒｃｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｉｎｃ．）。
【０６２４】
ある特定の態様では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド単鎖トラップは、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ／ＩＩ型受容体ポリペプチドまたはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド、および追加的なＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ／ＩＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド単鎖リガンドトラップと共有結合または非共有結合により会合して、本明細書で記載される方法に従って使用することができるより高次のヘテロ多量体を形成することができる。例えば、図１０を参照されたい。例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド単鎖リガンドトラップは、本明細書で記載される多量体化ドメインをさらに含み得る。一部の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド単鎖リガンドトラップは、Ｉｇ免疫グロブリンの定常ドメインを含む。このような免疫グロブリン定常ドメインは、少なくとも１つの単鎖ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドトラップを含む対称または非対称の複合体を促進するように選択され得る。
【０６２５】
ある特定の態様では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型またはＩＩ型受容体ポリペプチド：ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド単鎖トラップまたはこのようなトラップの組み合わせは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーアンタゴニストとして使用して、本明細書で記載されるＴＧＦ－ベータスーパーファミリー障害または疾患（例えば、骨関連障害および貧血症）を処置または予防することができる。
【０６２６】
所望の機能性と一貫したいずれかの様式で、融合タンパク質（例えば、免疫グロブリンＦｃ融合タンパク質）の異なるエレメントを配置することができることが理解される。例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドドメインまたは共受容体ポリペプチドは、異種ドメインに対してＣ末端に置くことができる、あるいは代替的に、異種ドメインは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドドメインに対してＣ末端に置くことができる。ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドまたは共受容体ドメインならびに異種ドメインは、融合タンパク質において隣接している必要はなく、追加的なドメインまたはアミノ酸配列が、いずれかのドメインに対してＣもしくはＮ末端に、またはドメイン間に含まれていてよい。
【０６２７】
例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体または共受容体融合タンパク質は、式Ａ－Ｂ－Ｃに示されているアミノ酸配列を含み得る。Ｂ部分は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドまたは共受容体ポリペプチドドメインに対応する。ＡおよびＣ部分は独立して、ゼロ、１つ、または２つ以上のアミノ酸となることができ、ＡおよびＣ部分の両方は、存在する場合、Ｂに対して異種である。Ａおよび／またはＣ部分は、リンカー配列を介してＢ部分に取り付けることができる。リンカーは、グリシン（例えば、２～１０、２～５、２～４、２

～３個のグリシン残基）またはグリシンおよびプロリン残基に富むことができ、例えば、スレオニン／セリンおよびグリシンの単一配列、またはスレオニン／セリンおよび／またはグリシンの反復配列、例えば、ＧＧＧ（配列番号５８）、ＧＧＧＧ（配列番号５９）、ＴＧＧＧＧ（配列番号６０）、ＳＧＧＧＧ（配列番号６１）、ＴＧＧＧ（配列番号６２）またはＳＧＧＧ（配列番号６３）単体（ｓｉｎｇｌｅｔ）または反復を含有することができる。ある特定の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体、または共受容体ポリペプチド融合タンパク質は、式Ａ－Ｂ－Ｃに示されているアミノ酸配列を含み、式中、Ａは、リーダー（シグナル）配列であり、Ｂは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドまたは共受容体ポリペプチドドメインからなり、Ｃは、ｉｎ ｖｉｖｏ安定性、ｉｎ ｖｉｖｏ半減期、取込み／投与、組織局在化もしくは分布、タンパク質複合体の形成、および／または精製のうち１つまたは複数を増強するポリペプチド部分である。ある特定の実施形態では、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体または共受容体融合タンパク質は、式Ａ－Ｂ－Ｃに示されているアミノ酸配列を含み、式中、Ａは、ＴＰＡリーダー配列であり、Ｂは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドまたは共受容体ポリペプチドドメインからなり、Ｃは、免疫グロブリンＦｃドメインである。好ましい融合タンパク質は、配列番号１０１、１０３、１０４、１０６、１０７、１０９、６０１、６０２、６０３、６０４、６０５、６０６、８０１、８０２、８０３、８０４、８０５、８０６、９０１、９０２、９０３、９０４、９０および９０６のうちいずれか一配列に示されているアミノ酸配列を含む。

【０６２８】

一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体は、所望の特性を付与することができるような、１つまたは複数の異種部分（ドメイン）をさらに含む。例えば、一部の融合ドメインは、アフィニティークロマトグラフィーによる融合タンパク質の単離に特に有用である。このような融合ドメインの周知の例としては、ポリヒスチジン、Ｇｌｕ－Ｇｌｕ、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、チオレドキシン、プロテインＡ、プロテインＧ、免疫グロブリン重鎖定常領域（Ｆｃ）、マルトース結合タンパク質（ＭＢＰ）またはヒト血清アルブミンが挙げられるがこれらに限定されない。アフィニティー精製の目的では、グルタチオン、アミラーゼおよびニッケルまたはコバルトがコンジュゲートされた樹脂のような、アフィニティークロマトグラフィーのための関連するマトリクスが使用される。このようなマトリクスの多くは、Ｐｈａｒｍａｃｉａ ＧＳＴ精製システムおよび（ＨＩＳ$_6$）融合パートナーと共に有用なＱＩＡｅｘｐｒｅｓｓ（商標）システム（Ｑｉａｇｅｎ）のような、「キット」の形態で利用可能である。別の例としては、融合ドメインは、リガンドトラップポリペプチドの検出を容易にするように選択され得る。このような検出ドメインの例としては、種々の蛍光タンパク質（例えば、ＧＦＰ）、ならびに、「エピトープタグ」（これは、特定の抗体に利用可能な、通常は短いペプチド配列である）が挙げられる。特定のモノクローナル抗体に容易に利用可能な周知のエピトープタグとしては、ＦＬＡＧ、インフルエンザウイルスヘマグルチニン（ＨＡ）およびｃ－ｍｙｃタグが挙げられる。いくつかの場合、融合ドメインは、関連のプロテアーゼが融合タンパク質を部分的に消化し、それによって、そこから組換えタンパク質を解放させることを可能にする、第Ｘａ因子またはトロンビンのためのもののようなプロテアーゼ切断部位を有する。解放されたタンパク質は、次いで、その後のクロマトグラフィーによる分離によって融合ドメインから単離され得る。

【０６２９】

ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドは、ポリペプチドを安定化することができる１つまたは複数の修飾を含有する。例えば、このような修飾は、ポリペプチドのｉｎ ｖｉｔｒｏ半減期を増強する、ポリペプチドの循環半減期を増強する、および／またはポリペプチドのタンパク質分解を低減する。このような安定化修飾として、融合タンパク質（例えば、Ｉ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプ

チドまたは共受容体ポリペプチドドメインならびにスタビライザードメインを含む融合タンパク質を含む）、グリコシル化部位の修飾（例えば、本開示のポリペプチドへのグリコシル化部位の付加を含む）、および炭水化物部分の修飾（例えば、本開示のポリペプチドからの炭水化物部分の除去を含む）が挙げられるがこれらに限定されない。本明細書で使用される用語「スタビライザードメイン」は、融合タンパク質の場合と同様の融合ドメイン（例えば、免疫グロブリンＦｃドメイン）を指すだけではなく、炭水化物部分などの非タンパク質性修飾またはポリエチレングリコールなどの非タンパク質性部分も含む。

【０６３０】

好ましい実施形態では、ヘテロ多量体は、単離されたポリペプチド複合体である。本明細書で使用される、単離されたタンパク質（またはタンパク質複合体）またはポリペプチド（またはポリペプチド複合体）は、その天然の環境の構成要素から分離されたものである。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体の複合体は、例えば、電気泳動（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、等電点電気泳動（ＩＥＦ）、キャピラリー電気泳動）またはクロマトグラフィー（例えば、イオン交換または逆相ＨＰＬＣ）によって決定される、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％を超える純度まで精製される。抗体純度の評価方法は、当技術分野で周知である［例えば、Ｆｌａｔｍａｎら（２００７年）Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ｂ ８４８巻：７９～８７頁を参照されたい］。一部の実施形態では、本開示のヘテロ多量体調製物は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体および／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドホモ多量体を実質的に含まない。例えば、一部の実施形態では、ヘテロ多量体調製物は、約１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満または１％未満のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。一部の実施形態では、ヘテロ多量体調製物は、約１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満または１％未満のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。一部の実施形態では、ヘテロ多量体調製物は、約１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満または１％未満のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。一部の実施形態では、ヘテロ多量体調製物は、約１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満または１％未満のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体、および約１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満または１％未満のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。一部の実施形態では、ヘテロ多量体調製物は、約１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満または１％未満のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドホモ多量体および約１０％、９％、８％、７％、５％、４％、３％、２％未満または１％未満のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドホモ多量体を含む。

【０６３１】

ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび共受容体ポリペプチド、ならびにそのヘテロ多量体の複合体は、種々の当技術分野で公知の技法によって産生することができる。例えば、本開示のポリペプチドは、Ｂｏｄａｎｓｋｙ，Ｍ．、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇ、Ｂｅｒｌｉｎ（１９９３年）およびＧｒａｎｔ Ｇ．Ａ．（編）、Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ：Ａ Ｕｓｅｒ’ｓ Ｇｕｉｄｅ、Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９２年）に記載されている技法など、標準タンパク質化学技法を使用して合成することができる。加えて、自動ペプチド合成機が市販されている（例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ ＣｈｅｍＴｅｃｈ Ｍｏｄｅｌ ３９６；Ｍｉｌｌｉｇｅｎ／Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ ９６００を参照されたい）。代替的に、それらのフラグメントまたは改変体を含む、本開示のポリペプチドおよび複合体は、当技術分野で周知の通り、様々な発現系［例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、

ＣＯＳ細胞、バキュロウイルス］を使用した組換えにより産生することができる。さらなる実施形態では、本開示の修飾または無修飾ポリペプチドは、例えば、プロテアーゼ、例えば、トリプシン、サーモリシン、キモトリプシン、ペプシンまたはペア形成した塩基性アミノ酸変換酵素（ＰＡＣＥ）を使用することによる、組換えによって産生された全長ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体および／または共受容体ポリペプチドの消化によって産生することができる。コンピュータ解析（市販のソフトウェア、例えば、ＭａｃＶｅｃｔｏｒ、Ｏｍｅｇａ、ＰＣＧｅｎｅ、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｓｉｍｕｌａｔｉｏｎ，Ｉｎｃ．を使用）を使用して、タンパク分解性切断部位を同定することができる。

Ｂ．ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチド、および共受容体ポリペプチドをコードする核酸

【０６３２】

ある特定の実施形態では、本開示は、本明細書で開示される、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体、ＩＩ型受容体および共受容体（そのフラグメント、機能的改変体および融合タンパク質を含む）をコードする単離核酸および／または組換え核酸を提供する。例えば、配列番号１２は、天然に存在するヒトＡｃｔＲＩＩＡ前駆体ポリペプチドをコードする一方、配列番号１３は、ＡｃｔＲＩＩＡの成熟した細胞外ドメインをコードする。対象核酸は、一本鎖でもよく、二本鎖でもよい。このような核酸は、ＤＮＡ分子でもよく、ＲＮＡ分子でもよい。これらの核酸は、例えば、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体を作製するための方法において使用することができる。

【０６３３】

ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドをコードする核酸は、配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、５０３、５０４、５０７、５０８、５１１、５１２、５１５、５１６、５１９、５２０、５２３、５２４、５２７、５２８、５３１、５３２、５３５、５３６、５３９、５４０、５４３、５４４、５４７、５４８、５５１、５５２、５５５、５５６、５５９、５６０、５６３、５６４、５６７、５６８、５７１、５７２、５７５、５７６、５７９、５８０、５８３、５８４、５８７、５８８、５９１、５９２、５９４、５９７、５９８、６０１、６０２、６０５、６０６、１０２、１０５、１０８、８０８および８１１のうちのいずれか一配列の核酸ならびにその改変体を含むと理解されている。改変体ヌクレオチド配列は、対立遺伝子改変体を含む、１つまたは複数のヌクレオチド置換、付加または欠失によって異なる配列を含み、したがって、配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、５０３、５０４、５０７、５０８、５１１、５１２、５１５、５１６、５１９、５２０、５２３、５２４、５２７、５２８、５３１、５３２、５３５、５３６、５３９、５４０、５４３、５４４、５４７、５４８、５５１、５５２、５５５、５５６、５５９、５６０、５６３、５６４、５６７、５６８、５７１、５７２、５７５、５７６、５７９、５８０、５８３、５８４、５８７、５８８、５９１、５９２、５９４、５９７、５９８、６０１、６０２、６０５、６０６、１０２、１０５、１０８、８０８および８１１のうちのいずれか一配列において指定されたヌクレオチド配列とは異なるコード配列を含むであろう。

【０６３４】

ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドは、配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、

３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、５０３、５０４、５０７、５０８、５１１、５１２、５１５、５１６、５１９、５２０、５２３、５２４、５２７、５２８、５３１、５３２、５３５、５３６、５３９、５４０、５４３、５４４、５４７、５４８、５５１、５５２、５５５、５５６、５５９、５６０、５６３、５６４、５６７、５６８、５７１、５７２、５７５、５７６、５７９、５８０、５８３、５８４、５８７、５８８、５９１、５９２、５９４、５９７、５９８、６０１、６０２、６０５、６０６、１０２、１０５、１０８、８０８および８１１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である単離配列または組換え核酸配列によってコードされる。当業者は、配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、５０３、５０４、５０７、５０８、５１１、５１２、５１５、５１６、５１９、５２０、５２３、５２４、５２７、５２８、５３１、５３２、５３５、５３６、５３９、５４０、５４３、５４４、５４７、５４８、５５１、５５２、５５５、５５６、５５９、５６０、５６３、５６４、５６７、５６８、５７１、５７２、５７５、５７６、５７９、５８０、５８３、５８４、５８７、５８８、５９１、５９２、５９４、５９７、５９８、６０１、６０２、６０５、６０６、１０２、１０５、１０８、８０８および８１１に相補的な配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である核酸配列も、本開示の範囲内にあることを察知するであろう。さらなる実施形態では、本開示の核酸配列は、単離され得る、組換えとなり得る、および／または異種ヌクレオチド配列と融合され得る、あるいはＤＮＡライブラリー中に存在し得る。

【０６３５】

他の実施形態では、本開示の核酸は、配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、５０３、５０４、５０７、５０８、５１１、５１２、５１５、５１６、５１９、５２０、５２３、５２４、５２７、５２８、５３１、５３２、５３５、５３６、５３９、５４０、５４３、５４４、５４７、５４８、５５１、５５２、５５５、５５６、５５９、５６０、５６３、５６４、５６７、５６８、５７１、５７２、５７５、５７６、５７９、５８０、５８３、５８４、５８７、５８８、５９１、５９２、５９４、５９７、５９８、６０１、６０２、６０５、６０６、１０２、１０５、１０８、８０８、および８１１において指定されたヌクレオチド配列、配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、５０３、５０４、５０７、５０８、５１１、５１２、５１５、５１６、５１９、５２０、５２３、５２４、５２７、５２８、５３１、５３２、５３５、５３６、５３９、５４０、５４３、５４４、５４７、５４８、５５１、５５２、５５５、５５６、５５９、５６０、５６３、５６４、５６７、５６８、５７１、５７２、５７５、５７６、５７９、５８０、５８３、５８４、５８７、５８８、５９１、５９２、５９４、５９７、５９８、６０１、６０２、６０５、６０６、１０２、１０５、１０８、８０８、および８１１の相補体配列、またはこれらのフラグメントに、高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列も含む。当業者は、ＤＮＡのハイブリダイゼーションを促進する適切なストリンジェンシー条件が変更され得ることを容易に理解する。例えば、約４５℃における６．０×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）でのハイブリダイゼーションの後に、５０℃にお

ける２．０×ＳＳＣの洗浄を行い得る。例えば、洗浄工程における塩濃度は、５０℃における約２．０×ＳＳＣの低ストリンジェンシーから、５０℃における約０．２×ＳＳＣの高ストリンジェンシーまで選択され得る。さらに、洗浄工程における温度は、室温（約２２℃）の低ストリンジェンシー条件から、約６５℃の高ストリンジェンシー条件まで上昇され得る。温度と塩の両方が変更されても、温度または塩濃度が一定に保たれ、他の変数が変更されてもよい。一実施形態では、本開示は、室温における６×ＳＳＣとその後の室温で２×ＳＳＣでの洗浄の低ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズする核酸を提供する。

【０６３６】

遺伝子コードにおける縮重に起因して配列番号７、８、１２、１３、１６、１７、２０、２１、２４、２５、２８、２９、３２、３３、３６、３７、４０、４１、４４、４５、４８、４９、５２、５３、６９、７０、７３、７４、７７、７８、８１、８２、８５、８６、８９、９０、９３、９４、３０３、３０４、３０７、３０８、３１１、３１２、５０３、５０４、５０７、５０８、５１１、５１２、５１５、５１６、５１９、５２０、５２３、５２４、５２７、５２８、５３１、５３２、５３５、５３６、５３９、５４０、５４３、５４４、５４７、５４８、５５１、５５２、５５５、５５６、５５９、５６０、５６３、５６４、５６７、５６８、５７１、５７２、５７５、５７６、５７９、５８０、５８３、５８４、５８７、５８８、５９１、５９２、５９４、５９７、５９８、６０１、６０２、６０５、６０６、１０２、１０５、１０８、８０８、および８１１に示される核酸と異なる単離された核酸もまた、本開示の範囲内である。例えば、多数のアミノ酸が１より多いトリプレットによって示される。同じアミノ酸を特定するコドンまたは同義語（例えば、ＣＡＵおよびＣＡＣはヒスチジンに対する同義語である）は、タンパク質のアミノ酸配列に影響を及ぼさない「サイレント」変異を生じ得る。しかしながら、哺乳動物細胞の中には、本主題のタンパク質のアミノ酸配列に変化をもたらすＤＮＡ配列の多型が存在することが予想される。当業者は、天然の対立遺伝子改変に起因して、所与の種の個体間に、特定のタンパク質をコードする核酸の１または複数のヌクレオチド（約３～５％までのヌクレオチド）におけるこれらのバリエーションが存在し得ることを理解する。任意およびあらゆるこのようなヌクレオチドのバリエーションと、結果として生じるアミノ酸の多型とは、本開示の範囲内である。

【０６３７】

特定の実施形態では、本開示の組換え核酸は、発現構築物において１または複数の調節性ヌクレオチド配列に作動可能に連結され得る。調節性のヌクレオチド配列は、一般に、発現のために使用される宿主細胞に対して適切なものである。種々の宿主細胞について、多数のタイプの適切な発現ベクターおよび適切な調節性配列が当該分野で公知である。代表的には、上記１または複数の調節性ヌクレオチド配列としては、プロモーター配列、リーダー配列もしくはシグナル配列、リボソーム結合部位、転写開始配列および転写終結配列、翻訳開始配列および翻訳終結配列、ならびに、エンハンサー配列もしくはアクチベーター配列が挙げられ得るがこれらに限定されない。当該分野で公知の構成的もしくは誘導性のプロモーターが、本開示によって企図される。プロモーターは、天然に存在するプロモーター、または、１つより多くのプロモーターの要素を組み合わせたハイブリッドプロモーターのいずれかであり得る。発現構築物は、プラスミドのようにエピソーム上で細胞中に存在し得るか、または、発現構築物は、染色体中に挿入され得る。一部の実施形態では、発現ベクターは、形質転換された宿主細胞の選択を可能にするために、選択可能なマーカー遺伝子を含む。選択可能なマーカー遺伝子は、当該分野で周知であり、そして、使用される宿主細胞により変化する。

【０６３８】

本開示のある特定の態様では、本主題の核酸は、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドをコードし、そして、少なくとも１つの調節性配列に作動可能に連結されたヌクレオチド配列を含む発現ベクターにおいて提供される。調節性配列は当該分野で認識され、そして、ＴＧ

ＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドの発現を誘導するように選択される。したがって、用語、調節性配列は、プロモーター、エンハンサーおよび他の発現制御エレメントを含む。例示的な調節性配列は、Ｇｏｅｄｄｅｌ；Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ（１９９０年）に記載される。例えば、作動可能に連結されたときにＤＮＡ配列の発現を制御する広範な種々の発現制御配列のいずれかが、Ｉ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドをコードするＤＮＡ配列を発現させるためにこれらのベクターにおいて使用され得る。このような有用な発現制御配列としては、例えば、ＳＶ４０の初期および後期プロモーター、ｔｅｔプロモーター、アデノウイルスもしくはサイトメガロウイルスの前初期プロモーター、ＲＳＶプロモーター、ｌａｃシステム、ｔｒｐシステム、ＴＡＣもしくはＴＲＣシステム、Ｔ７ ＲＮＡポリメラーゼによってその発現が誘導されるＴ７プロモーター、ファージλの主要なオペレーターおよびプロモーター領域、ｆｄコートタンパク質の制御領域、３－ホスホグリセリン酸キナーゼもしくは他の糖分解酵素のプロモーター、酸性ホスファターゼのプロモーター（例えば、Ｐｈｏ５）、酵母α－接合因子（ｍａｔｉｎｇ ｆａｃｔｏｒ）のプロモーター、バキュロウイルス系の多角体プロモーター、ならびに、原核生物もしくは真核生物の細胞、または、そのウイルスの遺伝子の発現を制御することが公知である他の配列、ならびにこれらの種々の組み合わせが挙げられる。発現ベクターの設計は、形質転換される宿主細胞の選択および／または発現されることが所望されるタンパク質のタイプのような要因に依存し得ることが理解されるべきである。さらに、ベクターのコピー数、コピー数を制御する能力およびベクターによってコードされる任意の他のタンパク質（例えば、抗生物質マーカー）の発現もまた考慮されるべきである。

【０６３９】

本開示の組換え核酸は、クローニングされた遺伝子またはその一部を、原核生物細胞、真核生物細胞（酵母、鳥類、昆虫または哺乳動物）のいずれか、または両方において発現させるために適切なベクター中に連結することによって生成され得る。組換えＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドの生成のための発現ビヒクルとしては、プラスミドおよび他のベクターが挙げられる。例えば、適切なベクターとしては、以下のタイプのプラスミドが挙げられる：原核生物細胞（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ）における発現のための、ｐＢＲ３２２由来のプラスミド、ｐＥＭＢＬ由来のプラスミド、ｐＥＸ由来のプラスミド、ｐＢＴａｃ由来のプラスミドおよびｐＵＣ由来のプラスミド。

【０６４０】

いくつかの哺乳動物発現ベクターは、細菌中でのベクターの増殖を促進するための原核生物の配列と、真核生物細胞において発現される１または複数の真核生物の転写単位との両方を含む。ｐｃＤＮＡＩ／ａｍｐ、ｐｃＤＮＡＩ／ｎｅｏ、ｐＲｃ／ＣＭＶ、ｐＳＶ２ｇｐｔ、ｐＳＶ２ｎｅｏ、ｐＳＶ２－ｄｈｆｒ、ｐＴｋ２、ｐＲＳＶｎｅｏ、ｐＭＳＧ、ｐＳＶＴ７、ｐｋｏ－ｎｅｏおよびｐＨｙｇ由来のベクターは、真核生物細胞のトランスフェクションに適切な哺乳動物発現ベクターの例である。これらのベクターのいくつかは、原核生物細胞および真核生物細胞の両方における複製および薬物耐性選択を容易にするために、細菌プラスミド（例えば、ｐＢＲ３２２）からの配列を用いて改変される。あるいは、ウシパピローマウイルス（ＢＰＶ－１）またはエプスタイン－バーウイルス（ｐＨＥＢｏ、ｐＲＥＰ由来およびｐ２０５）のようなウイルスの誘導体が、真核生物細胞におけるタンパク質の一過的な発現のために使用され得る。他のウイルス（レトロウイルスを含む）発現系の例は、遺伝子治療送達系の説明において以下に見出され得る。プラスミドの調製および宿主生物の形質転換において用いられる種々の方法は、当該分野で周知である。原核生物細胞および真核生物細胞の両方についての他の適切な発現系、ならびに、一般的な組換え手順、例えば、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、３ｒｄ Ｅｄ．、Ｓａｍｂｒｏｏｋ、ＦｒｉｔｓｃｈおよびＭａｎ

ｉａｔｉｓ編（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、２００１年）を参照のこと。いくつかの場合において、バキュロウイルス発現系を用いて組換えポリペプチドを発現させることが望ましくあり得る。このようなバキュロウイルス発現系の例としては、ｐＶＬ由来のベクター（例えば、ｐＶＬ１３９２、ｐＶＬ１３９３およびｐＶＬ９４１）、ｐＡｃＵＷ由来のベクター（例えば、ｐＡｃＵＷｌ）およびｐＢｌｕｅＢａｃ由来のベクター（例えば、β－ｇａｌを含むｐＢｌｕｅＢａｃ ＩＩＩ）が挙げられる。

【０６４１】

好ましい実施形態では、ベクターは、ＣＨＯ細胞における本主題のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドの生成のために設計される（例えば、Ｐｃｍｖ－Ｓｃｒｉｐｔベクター（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ，Ｌａ Ｊｏｌｌａ，Ｃａｌｉｆ．）、ｐｃＤＮＡ４ベクター（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，Ｃａｌｉｆ．）およびｐＣＩ－ｎｅｏベクター（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，Ｗｉｓｃ））。明らかであるように、本主題の遺伝子構築物は、例えば、タンパク質（融合タンパク質または改変体タンパク質を含む）を生成するため、精製のために、培養物において増殖させた細胞において本主題のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドの発現を引き起こすために使用され得る。

【０６４２】

本開示はまた、１または複数の本主題のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドのコード配列を含む組換え遺伝子をトランスフェクトされた宿主細胞に関する。宿主細胞は、任意の原核生物細胞または真核生物細胞であり得る。例えば、本開示のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドは、Ｅ．ｃｏｌｉのような細菌細胞、昆虫細胞（例えば、バキュロウイルス発現系を用いる）、酵母細胞または哺乳動物細胞［例えば、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞株］において発現され得る。他の適切な宿主細胞は、当業者に公知である。

【０６４３】

したがって、本開示はさらに、対象のＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドを産生する方法に関する。例えば、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドをコードする発現ベクターでトランスフェクトされた宿主細胞は、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドの発現を起こすことが可能な適切な条件下で培養され得る。ポリペプチドは、ポリペプチドを含む細胞および培地の混合物から分泌および単離され得る。代替的に、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドは、収集し溶解した細胞から得られる細胞質または膜画分から単離され得る。細胞培養物は、宿主細胞、培地および他の副産物を含む。細胞培養に適切な培地は、当技術分野で周知である。対象のポリペプチドは、タンパク質を精製するための当技術分野で公知の技法であって、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、限外濾過、電気泳動、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドの特定のエピトープに特異的な抗体による免疫アフィニティー精製、ならびにＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドに融合されたドメインに結合する薬剤によるアフィニティー精製（例えば、プロテインＡカラムを使用して、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体－Ｆｃ融合タンパク質、ＩＩ型受容体－Ｆｃ融合タンパク質および／または共受容体－Ｆｃ融合タンパク質を精製することができる）を含む技法を使用して、細胞培養培地、宿主細胞またはこれらの両方から単離することができる。一部の実施形態では、ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドお

よび／または共受容体ポリペプチドは、その精製を容易とするドメインを含有する融合タンパク質である。

【０６４４】

一部の実施形態では、精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成される：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィー。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体－Ｆｃ融合タンパク質、ＩＩ型受容体－Ｆｃ融合タンパク質および／または共受容体－Ｆｃ融合タンパク質は、サイズ排除クロマトグラフィーによって決定される＞９０％、＞９５％、＞９６％、＞９８％または＞９９％、およびＳＤＳ　ＰＡＧＥによって決定される＞９０％、＞９５％、＞９６％、＞９８％または＞９９％の純度まで精製することができる。純度の標的レベルは、哺乳動物の系、特に、非ヒト霊長類、齧歯類（マウス）およびヒトにおける望ましい結果の達成に十分なレベルとなるべきである。

【０６４５】

別の実施形態では、精製用リーダー配列（例えば、組換えＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドの所望の部分のＮ末端に位置するポリ－（Ｈｉｓ）／エンテロキナーゼ切断部位の配列）をコードする融合遺伝子は、Ni^{2+}金属樹脂を用いる親和性クロマトグラフィーによる、発現された融合タンパク質の精製を可能にし得る。その後、精製用リーダー配列は、引き続いて、エンテロキナーゼでの処理によって除去され、精製ＴＧＦβスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／または共受容体ポリペプチドを提供し得る。例えば、Ｈｏｃｈｕｌｉら、（１９８７年）Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ　４１１巻：１７７頁；およびＪａｎｋｎｅｃｈｔら、（１９９１）ＰＮＡＳ　ＵＳＡ　８８巻：８９７２頁を参照のこと。

【０６４６】

融合遺伝子を作製するための技術は周知である。本質的には、異なるポリペプチド配列をコードする種々のＤＮＡフラグメントの接合は、ライゲーションのための平滑末端もしくは突出（ｓｔａｇｇｅｒｅｄ）末端、適切な末端を提供するための制限酵素消化、必要に応じた粘着末端のフィルイン（ｆｉｌｌｉｎｇ－ｉｎ）、所望されない接合を回避するためのアルカリ性ホスファターゼ処理、および酵素によるライゲーション、を用いる従来の技術に従って行われる。別の実施形態では、融合遺伝子は、自動ＤＮＡ合成装置を含む従来の技術によって合成され得る。あるいは、遺伝子フラグメントのＰＣＲ増幅は、２つの連続した遺伝子フラグメント間の相補的なオーバーハング（ｏｖｅｒｈａｎｇ）を生じるアンカープライマーを用いて行われ得、これらのフラグメントは、その後、キメラ遺伝子配列を生じるようにアニーリングされ得る。例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ａｕｓｕｂｅｌら編、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ：１９９２年を参照のこと。

４．スクリーニングアッセイ

【０６４７】

ある特定の態様では、本開示は、ＴＧＦβスーパーファミリー受容体のアゴニストまたはアンタゴニストである化合物（薬剤）を同定するための、ＴＧＦβスーパーファミリーヘテロ多量体（例えば、ＴＧＦβスーパーファミリー共受容体ヘテロ多量体）の使用に関する。このスクリーニングにより同定された化合物を検査して、骨、軟骨、筋肉、脂肪および／またはニューロンなどの組織をモジュレートするその能力を評価し、インビボまたはインビトロにおける組織成長をモジュレートする能力を評価することができる。これらの化合物は、例えば、動物モデルにおいて検査することができる。

【０６４８】

ＴＧＦβスーパーファミリーリガンドシグナル伝達（例えば、ＳＭＡＤシグナル伝達）を標的化することにより、組織成長をモジュレートするための治療剤をスクリーニングす

るための多数のアプローチが存在する。ある特定の実施形態では、化合物のハイスループットスクリーニングを行って、選択された細胞株におけるＴＧＦβスーパーファミリー受容体媒介性効果を撹乱する薬剤を同定することができる。ある特定の実施形態では、アッセイが行われて、ＴＧＦβスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニューレルツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）など、その結合パートナーへのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体体の結合を特異的に阻害または低減する化合物をスクリーニングおよび同定する。代替的に、アッセイを使用して、ＴＧＦβスーパーファミリーリガンドなど、その結合パートナーへのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の結合を増強する化合物を同定することができる。さらなる実施形態では、化合物は、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体と相互作用するその能力によって同定することができる。

【０６４９】

種々のアッセイ形式が十分であり、本開示を踏まえると、本明細書に明確に記載されていないアッセイであっても、当業者によって理解されるであろう。本明細書で記載される通り、本発明の被験化合物（薬剤）は、任意のコンビナトリアル化学方法によって作製することができる。代替的に、対象化合物は、ｉｎ　ｖｉｖｏまたはｉｎ　ｖｉｔｒｏで合成された天然に存在する生体分子の場合もある。組織成長のモジュレーターとして作用するその能力に関して検査しようとする化合物（薬剤）は、例えば、細菌、酵母、植物もしくは他の生物によって産生することができる（例えば、天然の産物）、化学的に産生することができる（例えば、ペプチド模倣物を含む小分子）、または組換えにより産生することができる。本発明によって考慮される被験化合物は、非ペプチジル有機分子、ペプチド、ポリペプチド、ペプチド模倣物、糖、ホルモンおよび核酸分子を含む。ある特定の実施形態では、被験薬剤は、約２，０００ダルトン未満の分子量を有する有機小分子である。

【０６５０】

本開示の被験化合物は、単一の別々の実体として提供することができる、またはコンビナトリアル化学によって作製されるなど、より複雑性の大きいライブラリーにおいて提供することができる。このようなライブラリーは、例えば、アルコール、アルキルハライド、アミン、アミド、エステル、アルデヒド、エーテルおよび他のクラスの有機化合物を含み得る。試験系への被験化合物の提示は、特に、初期スクリーニング工程において、単離された形態または化合物の混合物のいずれかの場合もある。任意選択で、化合物は、他の化合物により任意選択で誘導体化し、化合物の単離を容易にする誘導体化基を有し得る。誘導体化基の非限定例として、ビオチン、フルオレセイン、ジゴキシゲニン（ｄｉｇｏｘｙｇｅｎｉｎ）、緑色蛍光タンパク質、同位体、ポリヒスチジン、磁気ビーズ、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、光活性化可能なクロスリンカーまたはこれらのいずれかの組み合わせが挙げられる。

【０６５１】

化合物および天然抽出物のライブラリーを検査する多くの薬物スクリーニングプログラムにおいて、所定の期間で調査される化合物の数を最大化するためには、ハイスループットアッセイが望ましい。精製または半精製タンパク質により得ることができるものなど、無細胞系において行われるアッセイは、被験化合物によって媒介される分子標的における変更の迅速な発生および相対的に容易な検出を可能にするために生成され得るという点において、「一次」スクリーニングとして好ましいことが多い。さらに、被験化合物の細胞毒性またはバイオアベイラビリティの効果は一般に、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ系において無視することができ、その代わりにこのアッセイは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ

多量体およびその結合パートナー（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）の間の結合アフィニティーの変更において顕在化され得る、分子標的における薬物の効果に主に焦点が置かれている。

【０６５２】

単に例証するために、本開示の例示的なスクリーニングアッセイにおいて、アッセイの意図に適切であるように、目的の化合物は、通常、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合することができる、単離および精製されたＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体と接触させられる。次いで、化合物およびＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の混合物へと、適切なＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンド（例えば、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ＭＩＳおよびレフティー）を含有する組成物が添加される。ヘテロ多量体－スーパーファミリーリガンド複合体の検出および定量化は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体およびその結合タンパク質の間の複合体形成の阻害（または増強）における化合物の有効性を決定するための手段を提供する。化合物の有効性は、種々の濃度の被験化合物を使用して得られるデータから用量応答曲線を作成することにより評価することができる。さらに、対照アッセイを行って、比較のためのベースラインを提供することもできる。例えば、対照アッセイにおいて、単離および精製されたＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドが、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体を含有する組成物に添加され、ヘテロ多量体－リガンド複合体の形成が、被験化合物の非存在下で定量化される。一般に、反応物を混合することができる順序を変動させてよく、同時に混合してよいことが理解されるであろう。さらに、精製されたタンパク質の代わりに、細胞抽出物およびライセートを使用して、適した無細胞アッセイ系を提供することができる。

【０６５３】

別のタンパク質へのＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の結合は、種々の技法によって検出することができる。例えば、複合体の形成のモジュレーションは、例えば、放射標識された（例えば、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{14}Ｃまたは^{3}Ｈ）、蛍光標識された（例えば、ＦＩＴＣ）または酵素により標識されたＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体および／またはその結合タンパク質など、検出可能に標識されたタンパク質を使用して、イムノアッセイによって、あるいはクロマトグラフィー検出によって定量化することができる。

【０６５４】

ある特定の実施形態では、本開示は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体およびその結合タンパク質の間の相互作用の程度の直接的または間接的な測定における、蛍光偏光アッセイおよび蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）アッセイの使用を考慮する。さらに、光導波路（例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ９６／２６４３２および米国特許第５，６７７，１９６号を参照されたい）、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、表面電荷センサおよび表面力センサ（ｓｕｒｆａｃｅ　ｆｏｒｃｅ　ｓｅｎｓｏｒ）に基づく検出方式など、他の検出方式が、本開示の多くの実施形態と適合性である。

【０６５５】
さらに、本開示は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体およびその結合パートナーの間の相互作用を破壊または増強する薬剤を同定するための、「ツーハイブリッドアッセイ」としても公知の、相互作用トラップアッセイの使用を考慮する。例えば、米国特許第５，２８３，３１７号；Ｚｅｒｖｏｓら（１９９３年）Ｃｅｌｌ ７２巻：２２３～２３２頁；Ｍａｄｕｒａら（１９９３年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２６８巻：１２０４６～１２０５４頁；Ｂａｒｔｅｌら（１９９３年）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １４巻：９２０～９２４頁；およびＩｗａｂｕｃｈｉら（１９９３年）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ８巻：１６９３～１６９６頁）を参照されたい。特異的な実施形態では、本開示は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体およびその結合タンパク質の間の相互作用を解離させる化合物（例えば、小分子またはペプチド）を同定するための、リバースツーハイブリッド系（ｒｅｖｅｒｓｅ ｔｗｏ－ｈｙｂｒｉｄ ｓｙｓｔｅｍ）の使用を考慮する［例えば、ＶｉｄａｌおよびＬｅｇｒａｉｎ（１９９９年）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ ２７巻：９１９～２９頁；ＶｉｄａｌおよびＬｅｇｒａｉｎ（１９９９年）Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ １７巻：３７４～８１頁；ならびに米国特許第５，５２５，４９０号；同第５，９５５，２８０号；および同第５，９６５，３６８号を参照されたい］。

【０６５６】
ある特定の実施形態では、対象化合物は、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体と相互作用するその能力によって同定される。化合物およびＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の間の相互作用は、共有結合または非共有結合の場合もある。例えば、このような相互作用は、光架橋、放射標識リガンド結合およびアフィニティークロマトグラフィーを含む、ｉｎ ｖｉｔｒｏの生化学的方法を使用して、タンパク質レベルで同定することができる。例えば、Ｊａｋｏｂｙ ＷＢら（１９７４年）Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ４６巻：１頁を参照されたい。ある特定の場合において、化合物は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体に結合する化合物を検出するためのアッセイなど、機構に基づくアッセイにおいてスクリーニングすることができる。これは、固相または液相結合事象を含み得る。代替的に、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体をコードする遺伝子は、レポーター系（例えば、β－ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼまたは緑色蛍光タンパク質）と共に細胞にトランスフェクトし、好ましくは、ハイスループットスクリーニングによって、またはライブラリーの個々のメンバーにより、ライブラリーに対してスクリーニングすることができる。他の機構に基づく結合アッセイ；例えば、自由エネルギーの変化を検出する結合アッセイを使用することができる。結合アッセイは、ウェル、ビーズもしくはチップへと固定された、または固定化された抗体によって捕捉された標的により行うことができる、あるいはキャピラリー電気泳動によって分離することができる。結合された化合物は、比色定量エンドポイントまたは蛍光もしくは表面プラズモン共鳴を通常使用して検出することができる。

【０６５７】
５．例示的な治療的使用
態様の実施形態では、それを必要とする患者に、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせを投与することができる。一部の実施形態では、本発明は、本明細書で記載される治療有効量のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせを患者に投与することにより、それを必要とする患者における障害または状態を処置する方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、本明細書で記載される治療有効量のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせを患者に投与することにより、それを必要とする患者における障害または状態を予防する方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、本明細書で記載される治療有効量のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせ

を患者に投与することにより、それを必要とする患者における障害または状態の進行または発病を遅延させる方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、本明細書で記載される治療有効量のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせを患者に投与することにより、それを必要とする患者における障害または状態の１つまたは複数の合併症を処置する方法を提供する。一部の実施形態では、障害または状態は、貧血、サラセミア、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、鎌状赤血球症および骨関連の障害（例えば、低い骨密度、低い骨強度、および／または低い骨成長のうち１つまたは複数に関連する骨関連の障害）のうち１つまたは複数である。一部の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする患者において骨成長を増加させることに関する。一部の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする患者において骨強度を増加させることに関する。一部の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする患者において骨密度（例えば、骨塩密度）を増加させることに関する。一部の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする患者における赤血球レベルを増加させることに関する。一部の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする患者においてヘモグロビンレベルを増加させることに関する。任意選択で、本明細書で開示される治療的使用のために本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体のいずれかを個々にまたは組み合わせて用いることができる可能性がある。これらの方法は特に、例えば、齧歯類、霊長類およびヒトを含む、哺乳動物の治療的処置および予防的処置を目的とする。

【０６５８】

本明細書で使用される通り、障害または状態を「予防する」治療薬は、統計学的試料において、無処置対照試料と比べて処置された試料における障害もしくは状態の発生を低減する、または無処置対照試料と比べて障害もしくは状態の１つもしくは複数の症状の発病を遅延させるもしくはその重症度を低減する化合物を指す。本明細書で使用される用語「処置する」は、確立された後の状態の好転（ａｍｅｌｉｏｒａｔｉｏｎ）または排除を含む。いずれの場合でも、予防または処置は、医師または他の医療提供者によって提供される診断および治療剤の投与の意図した結果において識別することができる。

【０６５９】

ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせは、骨および／または軟骨形成を誘導する、骨損失を予防する、骨石灰化を増加させる、骨の脱灰を予防する、および／または骨密度を増加させる方法において使用することができる。ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体は、骨粗鬆症の発症に対する保護対策として、無症状性低骨密度と診断された患者において有用となり得る。

【０６６０】

一部の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせは、ヒトおよび他の動物における骨折および軟骨欠損の治癒における医学的有用性を見出すことができる。対象方法および組成物は、閉鎖骨折および開放骨折の低減と共に、人工関節の固定改善における予防的用途を有することもできる。骨原性薬剤によって誘導されるｄｅ　ｎｏｖｏ骨形成は、先天性である、外傷誘導性であるまたは腫瘍学的切除に起因する頭蓋顔面欠損の修復に有用であり、美容形成外科においても有用である。さらに、本発明の方法および組成物は、歯周病の処置および他の歯修復プロセスにおいて使用することができる。ある特定の場合において、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせは、骨形成細胞を誘引するため、骨形成細胞の成長を刺激するため、または骨形成細胞前駆体の分化を誘導するための環境を提供することができる。本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体は、骨粗鬆症の処置において有用となり得る。さらに、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体は、軟骨欠損の修復および変形性関節症の予防／反転において使用することができる。

【０６６１】

一部の実施形態では、本開示の方法および組成物は、骨粗鬆症（続発性骨粗鬆症を含む）、副甲状腺機能亢進、ミネラル骨障害（ｃｈｒｏｎｉｃ ｋｉｄｎｅｙ ｄｉｓｅａｓｅ ｍｉｎｅｒａｌ ｂｏｎｅ ｄｉｓｏｒｄｅｒ）、性ホルモン欠乏もしくは消失（例えば、アンドロゲンおよび／またはエストロゲン）、グルココルチコイド処置、関節リウマチ、重篤な熱傷、副甲状腺機能亢進、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、骨軟化症（腫瘍誘導性骨軟化症を含む）、高リン酸血症、ビタミンＤ欠乏、副甲状腺機能亢進（家族性副甲状腺機能亢進を含む）および偽性上皮小体機能低下症、骨への腫瘍転移、腫瘍もしくは化学療法の結果としての骨損失、骨および骨髄の腫瘍（例えば、多発性骨髄腫）、虚血性骨障害、歯周病および口腔骨損失、クッシング病、パジェット病、甲状腺中毒症、慢性下痢状態もしくは吸収不良、尿細管性アシドーシス、または神経性食欲不振症など、骨損失を特徴とするか、またはこれを引き起こす状態に適用することができる。本発明の方法および組成物は、偽関節骨折、他の点で治癒を遅くする骨折、胎児および新生児骨異形成（例えば、低カルシウム血症、高カルシウム血症、カルシウム受容体欠損およびビタミンＤ欠乏）、骨壊死（顎骨壊死を含む）ならびに骨形成不全症を含む、骨形成または治癒の不全を特徴とする状態に適用することもできる。その上、同化効果は、このようなアンタゴニストに、骨損傷または侵食に関連する骨痛を縮小させるであろう。吸収抑制効果の結果として、このようなアンタゴニストは、造骨性腫瘍転移（例えば、原発性前立腺または乳がんに関連）、骨原性骨肉腫、大理石骨病、進行性骨幹異形成、骨内膜性骨増殖症（ｅｎｄｏｓｔｅａｌ ｈｙｐｅｒｏｓｔｏｓｉｓ）、骨斑紋症およびメロレオストーシスなど、異常骨形成の障害の処置に有用となり得る。処置することができる他の障害は、線維性異形成および軟骨異形成を含む。

【０６６２】

別の特異的な実施形態では、本開示は、骨折、ならびに軟骨および／または骨欠損、または歯周病に関係する他の状態を修復するための治療方法および組成物を提供する。本発明は、創傷治癒および組織修復のための治療方法および組成物をさらに提供する。創傷の種類として、熱傷、切開および潰瘍が挙げられるがこれらに限定されない。例えば、ＰＣＴ公開番号ＷＯ８４／０１１０６を参照されたい。このような組成物は、薬学的に許容されるビヒクル、キャリアまたはマトリクスとの混合物における、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体のうち少なくとも１つの治療有効量を含む。

【０６６３】

一部の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせは、骨粗鬆症、副甲状腺機能亢進、クッシング病、甲状腺中毒症、慢性下痢状態もしくは吸収不良、尿細管性アシドーシス、または神経性食欲不振症など、骨損失を引き起こす状態に適用することができる。低体重であり、セデンタリー・ライフスタイルを送る女性であることは、骨粗鬆症のリスク因子である（骨折リスクを生じる、骨塩密度（ｂｏｎｅ ｍｉｎｅｒａｌ ｄｅｎｓｉｔｙ）の損失）ことが一般的に認められる。しかし、骨粗鬆症は、ある特定の薬物療法の長期使用に起因する場合もある。薬物または別の医学的状態に起因する骨粗鬆症は、続発性骨粗鬆症として公知である。クッシング病において、身体によって産生される過剰量のコルチゾールは、骨粗鬆症および骨折をもたらす。続発性骨粗鬆症に関連する最も一般的な薬物療法は、副腎によって天然に産生されるホルモンである、コルチゾールのように作用する薬物の１クラスである、副腎皮質ステロイドである。適切なレベルの甲状腺ホルモンが、骨格の発達に必要とされるが、過剰な甲状腺ホルモンは、時間をわたり骨量を減少し得る。アルミニウムを含有する制酸薬は、高用量で服用する場合、骨損失をもたらし得る。続発性骨粗鬆症を引き起こし得る他の薬物療法は、発作予防に使用されるフェニトイン（Ｄｉｌａｎｔｉｎ）およびバルビツレート；関節炎、がんおよび免疫障害のいくつかの形態のための薬物であるメトトレキセート（Ｒｈｅｕｍａｔｒｅｘ、Ｉｍｍｕｎｅｘ、Ｆｏｌｅｘ ＰＦＳ）；いくつかの自己免疫性疾患の処置および器官移植患者における免疫系の抑制に使用される薬物であるシクロスポリン（Ｓａｎｄｉｍｍｕｎｅ、Ｎｅｏｒａｌ）；前立腺がんおよび子宮内膜症の処置に使用される黄体化ホルモン放出ホルモンア

ゴニスト（Ｌｕｐｒｏｎ、Ｚｏｌａｄｅｘ）；抗凝固薬物療法であるヘパリン（Ｃａｌｃｉｐａｒｉｎｅ、Ｌｉｑｕａｅｍｉｎ）；ならびに高コレステロールの処置に使用されるコレスチラミン（Ｑｕｅｓｔｒａｎ）およびコレスチポール（Ｃｏｌｅｓｔｉｄ）を含む。がん療法に起因する骨損失は、広く認識されており、がん療法誘導性骨損失（ＣＴＩＢＬ）と名付けられる。骨転移は、骨の中に空洞を作製し得るが、これは、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体による処置によって補正され得る。骨損失は、歯肉陥凹に位置する細菌がトキシンおよび有害酵素を産生する慢性感染症である、歯肉疾患に起因する場合もある。

【０６６４】

さらなる実施形態では、本開示は、異常なまたは望まれない骨成長に関連する疾患または障害を処置するための方法および治療剤を提供する。例えば、先天性障害の進行性骨化性線維形成異常（ＦＯＰ）の患者は、自発的なまたは組織外傷に応答した、軟部組織における進行性異所性の骨成長を患い、生活の質に大きな影響がある。その上、異常骨成長は、人工股関節置換手術後に起こる場合があり、これにより、外科的転帰が台無しになる。これは、病的骨成長のより一般的な例であり、対象方法および組成物が治療上有用になり得る状況である。同じ方法および組成物が、他の形態の異常骨成長（例えば、外傷、熱傷または脊髄傷害後の骨の病的成長）の処置、および転移性前立腺がんまたは骨肉腫に関連して見られる異常骨成長に関連する望ましくない状態の処置または予防に有用となり得る。

【０６６５】

ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせを使用して、がん患者における骨形成を促進することができる。ある特定の腫瘍を有する患者は、腫瘍誘導性骨損失、骨転移および治療剤による骨損失の高いリスクがある。一般に、ＤＥＸＡスキャンが用いられて、骨密度の変化を評価するが、骨リモデリングの指標を使用して、骨転移の見込みを評価することができる。血清マーカーをモニターすることができる。骨特異的アルカリホスファターゼ（ＢＳＡＰ）は、骨芽細胞に存在する酵素である。ＢＳＡＰの血中レベルは、骨転移および骨リモデリング増加をもたらす他の状態を有する患者において増加される。オステオカルシンおよびプロコラーゲンペプチドも、骨形成および骨転移に関連する。ＢＳＡＰの増加は、前立腺がんに起因する骨転移を有する患者と、より低い程度であるが、乳がんからの骨転移において検出された。ＢＭＰ７レベルは、骨に転移した前立腺がんにおいて高いが、膀胱、皮膚、肝臓または肺がんによる骨転移では高くない。Ｉ型カルボキシ末端テロペプチド（ＩＣＴＰ）は、骨の吸収の際に形成されるコラーゲンにおいて見出される架橋である。骨は、絶えず破壊され再形成されているため、ＩＣＴＰは、身体中の至るところで見出されるであろう。しかし、骨転移の部位では、このレベルは、正常骨の区域よりも有意に高くなるであろう。ＩＣＴＰは、前立腺、肺および乳がんによる骨転移において高レベルで見出された。別のコラーゲン架橋であるＩ型Ｎ末端テロペプチド（ＮＴｘ）は、骨ターンオーバーの際にＩＣＴＰと共に産生される。ＮＴｘの量は、肺、前立腺および乳がんを含む、多くの異なる種類のがんに起因する骨転移において増加される。また、ＮＴｘのレベルは、骨転移の進行と共に増加する。したがって、このマーカーを使用して、転移の検出および疾患程度の測定の両方を行うことができる。吸収の他のマーカーは、ピリジノリンおよびデオキシピリジノリンを含む。吸収マーカーまたは骨転移マーカーのいかなる増加も、患者におけるＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせによる治療法の必要を指し示す。

【０６６６】

本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせは、他の骨活性医薬剤と共同に投与することができる。共同投与（ｃｏｎｊｏｉｎｔ　ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）は、単一の共製剤（ｃｏ－ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）の投与によって、同時投与によって、または別々の時点における投与によって達成することができる。ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテ

ロ多量体の複合体は、他の骨活性剤と共に投与される場合に、特に有利になり得る。患者は、共同で、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を与え、カルシウムサプリメント、ビタミンＤ、適切な運動および／または場合により他の薬物療法を服用することの恩恵を被ることができる。他の薬物療法の例として、ビスホスホネート（アレンドロネート、イバンドロネートおよびリセドロネート）、カルシトニン、エストロゲン、副甲状腺ホルモンおよびラロキシフェンが挙げられる。ビスホスホネート（アレンドロネート、イバンドロネートおよびリセドロネート）、カルシトニン、エストロゲンおよびラロキシフェンは、骨リモデリングサイクルに影響を与え、吸収抑制薬物療法として分類される。骨リモデリングは、２つの別個のステージからなる：骨吸収および骨形成。吸収抑制薬物療法は、骨リモデリングサイクルの骨吸収部分を遅くするまたは停止するが、サイクルの骨形成部分を遅くしない。結果として、骨吸収よりも速い速度で新たな形成が続き、骨密度が時間をわたり増加することができる。副甲状腺ホルモンの一形態であるテリパラチドは、骨リモデリングサイクルにおける骨形成の速度を増加させる。アレンドロネートは、閉経後骨粗鬆症の予防（１日当たり５ｍｇまたは３５ｍｇを１週間に１回）および処置（１日当たり１０ｍｇまたは７０ｍｇを１週間に１回）の両方のために承認されている。アレンドロネートは、骨損失を低減させ、骨密度を増加させ、脊椎、手首および股関節骨折のリスクを低減する。アレンドロネートは、また、これらの薬物療法（すなわち、プレドニゾンおよびコルチゾン）の長期使用の結果としての男性および女性におけるグルココルチコイド誘導性骨粗鬆症の処置、ならびに男性における骨粗鬆症の処置に承認されている。アレンドロネートおよびビタミンＤは、閉経後の女性における骨粗鬆症の処置（７０ｍｇを１週間に１回およびビタミンＤ）、および骨粗鬆症男性における骨量を改善するための処置に承認されている。イバンドロネートは、閉経後骨粗鬆症の予防および処置に承認されている。月に１回の丸剤（１５０ｍｇ）として服用する場合、イバンドロネートは、毎月同日に服用するべきである。イバンドロネートは、骨損失を低減し、骨密度を増加させ、脊椎骨折のリスクを低減する。リセドロネートは、閉経後骨粗鬆症の予防および処置に承認されている。毎日（５ｍｇ用量）または毎週（３５ｍｇ用量または３５ｍｇ用量とカルシウム）服用する場合、リセドロネートは、骨損失を遅くし、骨密度を増加させ、脊椎および非脊椎骨折のリスクを低減する。リセドロネートは、また、これらの薬物療法（すなわち、プレドニゾンまたはコルチゾン）の長期使用に起因するグルココルチコイド誘導性骨粗鬆症を予防および／または処置するための、男性および女性による使用に承認されている。カルシトニンは、カルシウム調節および骨代謝に関与する天然に存在するホルモンである。閉経を過ぎて５年間を超えた女性において、カルシトニンは、骨損失を遅くし、脊椎骨密度を増加させ、また、骨折に関連する疼痛を軽減し得る。カルシトニンは、脊椎骨折のリスクを低減する。カルシトニンは、注射（５０～１００ＩＵを毎日）または鼻スプレー（２００ＩＵを毎日）として利用できる。

【０６６７】

患者は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせ、および追加的な骨活性薬物療法を共同に与えることの恩恵を被ることもできる。エストロゲン療法（ＥＴ）／ホルモン療法（ＨＴ）は、骨粗鬆症の予防に承認されている。ＥＴは、骨損失を低減し、脊椎および股関節の両方において骨密度を増加させ、閉経後の女性における股関節および脊椎骨折のリスクを低減することが示された。ＥＴは、最も一般的には、低用量のおよそ０．３ｍｇを毎日または標準用量のおよそ０．６２５ｍｇを毎日送達する丸剤または皮膚パッチの形態で投与され、７０歳より後に開始した場合であっても有効である。エストロゲンを単独で服用する場合、子宮内層のがん（子宮内膜がん）を発症する女性のリスクを増加し得る。このリスクを排除するために、医療提供者は、インタクトな子宮を有する女性のために、ホルモンのプロゲスチンをエストロゲンと組み合わせて処方する（ホルモン補充療法またはＨＴ）。ＥＴ／ＨＴは、閉経症状を軽減し、骨の健康に有益な効果を有することが示された。副作用は、腟出血、乳房圧痛、気分障害および胆嚢疾患を含む場合がある。ラロキシフェン１日６０ｍｇは、閉経後骨粗鬆症の予防および処置に承認されている。これは、その潜在的な

不利益を伴わずにエストロゲンの有益な効果をもたらすように開発された、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）と呼ばれる薬物クラスに由来する。ラロキシフェンは、骨量を増加させ、脊椎骨折のリスクを低減する。ラロキシフェンが、股関節および他の非脊椎骨折のリスクを低減し得ることを実証するためのデータは、未だ利用することができない。副甲状腺ホルモンの一形態であるテリパラチドは、閉経後の女性および骨折リスクが高い男性における骨粗鬆症の処置に承認されている。この薬物療法は、新たな骨形成を刺激し、骨塩密度を有意に増加させる。閉経後の女性において、脊椎、股関節、足、肋骨および手首における骨折低減が注目された。男性において、脊椎における骨折低減が注目されたが、他の部位における骨折低減を評価するには不十分なデータしかなかった。テリパラチドは、最大２４ヶ月間における毎日の注射として自己投与される。

【０６６８】

ある特定の態様では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせを使用して、それを必要とする被験体における赤血球レベルを増加させ、貧血を処置もしくは予防し、および／または無効な赤血球生成を処置もしくは予防することができる。ある特定の態様では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせは、赤血球レベルを増加させるための従来の治療アプローチ、特に、多因子起源の貧血の処置に使用されるアプローチと組み合わせて使用することができる。赤血球レベルを増加させるための従来の治療アプローチは、例えば、赤血球輸血、１つまたは複数のＥＰＯ受容体アクチベーターの投与、造血幹細胞移植、免疫抑制性生物製剤および薬物（例えば、副腎皮質ステロイド）を含む。ある特定の実施形態では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせを使用して、それを必要とする被験体における無効な赤血球生成および／または無効な赤血球生成に関連する障害を処置または予防することができる。ある特定の態様では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせは、貧血または無効な赤血球生成障害を処置または予防するための従来の治療アプローチ、特に、多因子起源の貧血の処置に使用されるアプローチと組み合わせて使用することができる。

【０６６９】

ある特定の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせを使用して、健康な個体および選択された患者集団における赤血球、ヘモグロビンまたは網状赤血球レベルを増加させることができる。適切な患者集団の例として、貧血患者など、望ましくなく低い赤血球またはヘモグロビンレベルを有する患者集団、および大手術または相当な失血をもたらし得る他の手技を受けようとしている患者など、望ましくなく低い赤血球またはヘモグロビンレベルを発症するリスクがある患者集団が挙げられる。一実施形態では、適切な赤血球レベルを有する患者は、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の組み合わせにより処置されて、赤血球レベルを増加させ、次いで血液が採取され、輸血で後に使用するために貯蔵される。

【０６７０】

ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、本開示の１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体を使用して、貧血患者における赤血球レベル、ヘモグロビンレベルおよび／またはヘマトクリットレベルを増加させることができる。ヒトにおけるヘモグロビンおよび／またはヘマトクリットレベルを観察する場合、適切な年齢および性別カテゴリーにとって正常に満たないレベルは、貧血を指し示すことができるが、個体の変動が考慮に入れられる。例えば、１０～１２．５ｇ／ｄｌ、典型的には約１１．０ｇ／ｄｌのヘモグロビンレベルは、健康な成人における正常範囲内であると考慮されるが、治療法の観点から、より低い標的レベルが、より少ない心血管副作用を引き起こし得る［例えば、Ｊａｃｏｂｓら（２０００年）Ｎｅｐｈｒｏｌ Ｄｉａｌ Ｔｒａｎ

ｓｐｌａｎｔ　１５巻、１５～１９頁を参照されたい］。代替的に、ヘマトクリットレベル（細胞によって占有される血液試料の容量のパーセンテージ）は、貧血の尺度として使用することができる。健康な個体のヘマトクリットレベルは、成人男性で約４１～５１％、成人女性で３５～４５％に及ぶ。ある特定の実施形態では、患者は、赤血球、ヘモグロビンおよび／またはヘマトクリットの標的レベルへと患者を回復することを意図する投薬レジメンにより処置することができる。ヘモグロビンおよびヘマトクリットレベルは、個人間で変動するため、最適には、標的ヘモグロビンおよび／またはヘマトクリットレベルは、患者毎に個別化することができる。

【０６７１】

貧血は、組織傷害、感染および／または慢性疾患、特にがんを有する患者において頻繁に観察される。一部の被験体において、貧血は、低いエリスロポエチンレベルおよび／または骨髄におけるエリスロポエチンに対する不適切な応答によって識別される［例えば、Ａｄａｍｓｏｎ（２００８年）Ｈａｒｒｉｓｏｎ’ｓ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ｏｆ　Ｉｎｔｅｒｎａｌ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、第１７版；ＭｃＧｒａｗ　Ｈｉｌｌ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、６２８～６３４頁を参照されたい］。貧血の潜在的な原因は、例えば、失血、栄養学的欠乏（例えば、タンパク質の食事性摂取低減）、薬物療法反応、骨髄に関連する種々の問題、および多くの疾患を含む。より具体的には、貧血は、例えば、骨髄移植；固形腫瘍（例えば、乳がん、肺がんおよび結腸がん）；リンパ系の腫瘍（例えば、慢性リンパ球白血病、非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫）；造血系の腫瘍（例えば、白血病、骨髄異形成症候群および多発性骨髄腫）；放射線療法；化学療法（例えば、白金含有レジメン）；関節リウマチ、他の炎症性関節炎（ａｒｔｈｒｉｔｉｄｅｓ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、急性または慢性皮膚疾患（例えば、乾癬）、炎症性腸疾患（例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎）が挙げられるがこれらに限定されない、炎症性および自己免疫性疾患；特発性または先天性状態を含む、急性または慢性腎疾患または不全；急性または慢性肝臓疾患；急性または慢性出血；患者の同種抗体もしくは自己抗体のためにおよび／または宗教的な理由（例えば、一部のエホバの証人）から赤血球の輸血が不可能な状況；感染（例えば、マラリアおよび骨髄炎）；例えば、鎌状赤血球症（貧血）、サラセミアを含む異常ヘモグロビン症；薬物使用または乱用（例えば、アルコール濫用）；輸血を回避する何らかの原因による貧血を有する小児患者；ならびに循環過負荷に関する懸念により輸血を受けることができない高齢患者または貧血による根底にある心肺疾患を有する患者を含む、種々の障害および状態に関連付けられた［例えば、Ａｄａｍｓｏｎ（２００８年）Ｈａｒｒｉｓｏｎ’ｓ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ｏｆ　Ｉｎｔｅｒｎａｌ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、第１７版；ＭｃＧｒａｗ　Ｈｉｌｌ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、６２８～６３４頁を参照されたい］。一部の実施形態では、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体を使用して、本明細書で開示される障害または状態のうち１つまたは複数に関連する貧血を処置または予防することができる。

【０６７２】

多くの因子が、がん関連の貧血に寄与し得る。そのいくつかは、疾患プロセスそれ自体、ならびにインターロイキン－１、インターフェロン－ガンマおよび腫瘍壊死因子などの炎症性サイトカインの生成に関連する［Ｂｒｏｎら（２００１年）Ｓｅｍｉｎ　Ｏｎｃｏｌ　２８巻（追補８号）：１～６頁］。その効果のうち、炎症は、重要な鉄調節ペプチドのヘプシジンを誘導し、これにより、マクロファージからの鉄排出を阻害し、一般に、赤血球生成のための鉄利用能を限定する［例えば、Ｇａｎｚ（２００７年）Ｊ　Ａｍ　Ｓｏｃ　Ｎｅｐｈｒｏｌ　１８巻：３９４～４００頁を参照されたい］。種々の経路による失血も、がん関連の貧血に寄与し得る。がん進行による貧血の有病率は、がん型により変動し、前立腺がんにおける５％から多発性骨髄腫における最大９０％に及ぶ。がん関連の貧血は、疲労および生活の質低減、処置有効性低減、ならびに死亡率増加を含む、患者にとって深刻な結果を有する。一部の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体を使用して、がん関連の貧血を処置することができる。

【０６７３】
低増殖性貧血は、骨髄の原発性機能障害または不全に起因し得る。低増殖性貧血は、慢性疾患の貧血、代謝低下状態に関連する貧血、およびがんに関連する貧血を含む。これらの種類のそれぞれにおいて、内在性エリスロポエチンレベルは、観察される貧血の程度に対して不適切に低い。他の低増殖性貧血は、初期鉄欠乏性貧血、および骨髄への損傷に起因する貧血を含む。これらの種類において、内在性エリスロポエチンレベルは、観察される貧血の程度に対して適切に上昇される。顕著な例は、がんおよび／または化学療法薬またはがん放射線療法に起因する骨髄抑制となるであろう。臨床治験の幅広い審査は、化学療法後の患者の１００％において軽度貧血が起こり得るが、このような患者の最大８０％においてより重篤な貧血が起こり得ることを見出した［例えば、Ｇｒｏｏｐｍａｎら（１９９９年）Ｊ Ｎａｔｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ ９１巻：１６１６～１６３４頁を参照されたい］。骨髄抑制薬は、例えば：１）ナイトロジェンマスタード（例えば、メルファラン）およびニトロソウレア（例えば、ストレプトゾシン）など、アルキル化剤；２）葉酸アンタゴニスト（例えば、メトトレキセート）、プリンアナログ（例えば、チオグアニン）およびピリミジンアナログ（例えば、ゲムシタビン）など、代謝拮抗薬；３）アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン）など、細胞傷害性抗生物質；４）キナーゼ阻害剤（例えば、ゲフィチニブ）；５）タキサン（例えば、パクリタキセル）およびビンカアルカロイド（例えば、ビノレルビン）など、有糸分裂阻害剤；６）モノクローナル抗体（例えば、リツキシマブ）；ならびに７）トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポテカンおよびエトポシド）を含む。加えて、低代謝速度をもたらす状態は、軽度から中等度の低増殖性貧血を産生し得る。このような状態の中でもとりわけ、内分泌欠乏状態が挙げられる。例えば、貧血は、アジソン病、甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進、または去勢したもしくはエストロゲンで処置した男性において起こり得る。一部の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体を使用して、過剰増殖貧血を処置することができる。
【０６７４】
外傷または分娩後出血など、十分な容量の急性失血に起因する貧血は、急性出血後貧血として公知である。他の血液成分と共にＲＢＣの比例した枯渇が存在するため、急性失血は最初に、貧血を伴わない血液量減少を引き起こす。しかし、血液量減少は、血管外から血管区画へと流体をシフトする生理学的機構を迅速に誘発し、これは、血液希釈および貧血をもたらすであろう。慢性の場合、失血は、身体の鉄貯蔵を徐々に枯渇させ、最終的に鉄欠乏をもたらす。一部の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体を使用して、急性失血に起因する貧血を処置することができる。
【０６７５】
鉄欠乏性貧血は、中間ステージとして負の鉄バランスおよび鉄欠乏性赤血球生成を含む増加する鉄欠乏の段階的進行における最終ステージである。鉄欠乏は、妊娠、不適切な食事、腸管吸収不良、急性または慢性炎症、および急性または慢性失血などの状態において例証される通り、鉄需要の増加、鉄摂取の減少または鉄損失の増加に起因し得る。この種類の軽度から中等度の貧血により、骨髄は低増殖性のままとなり、ＲＢＣ形態は大部分が正常である；しかし、軽度貧血であっても、一部の小球性低色素性ＲＢＣをもたらすことができ、重篤な鉄欠乏性貧血への移行は、骨髄の過剰増殖ならびにますます蔓延した小球性および低色素性ＲＢＣを伴う［例えば、Ａｄａｍｓｏｎ（２００８年）Ｈａｒｒｉｓｏｎ’ｓ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ、第１７版；ＭｃＧｒａｗ Ｈｉｌｌ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、６２８～６３４頁を参照されたい］。鉄欠乏性貧血に適切な治療法は、その原因および重症度に依存し、主要な従来の選択肢として、経口鉄調製物、非経口的鉄製剤およびＲＢＣ輸血がある。一部の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体を使用して、慢性鉄欠乏を処置することができる。
【０６７６】

骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）は、骨髄系血液細胞の無効な産生および急性骨髄性白血病への変換のリスクを特徴とする、血液学的状態の多様なまとまりである。ＭＤＳ患者において、血液幹細胞は、健康な赤血球、白血球または血小板へと成熟しない。ＭＤＳ障害は、例えば、不応性貧血、環状鉄芽球を伴う不応性貧血、過剰芽細胞を伴う不応性貧血、変換における過剰芽細胞を伴う不応性貧血、多系列異形成を伴う不応性血球減少、および単離された５ｑ染色体異常に関連する骨髄異形成症候群を含む。これらの障害は、造血細胞の含量および質の両方における不可逆的欠損として顕在化するため、大部分のＭＤＳ患者は、慢性貧血を患う。したがって、ＭＤＳ患者は最終的に、赤血球レベルを増加させるための輸血および／または増殖因子（例えば、エリスロポエチンまたはＧ－ＣＳＦ）による処置を必要とする。しかし、多くのＭＤＳ患者は、このような治療法の頻度による副作用を発症する。例えば、高頻度赤血球輸血を受ける患者は、余分な鉄の集積による組織および器官損傷を呈示し得る。したがって、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体を使用して、ＭＤＳを有する患者を処置することができる。ある特定の実施形態では、ＭＤＳを患う患者は、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体を使用して処置することができる。他の実施形態では、ＭＤＳを患う患者は、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体、ならびに例えば、サリドマイド、レナリドマイド、アザシチジン（ａｚａｃｉｔａｄｉｎｅ）、デシタビン、エリスロポエチン、デフェロキサミン、抗胸腺細胞グロブリンおよびフィルグラスチム（ｆｉｌｇｒａｓｔｒｉｍ）（Ｇ－ＣＳＦ）を含むＭＤＳを処置するための１つまたは複数の追加的な治療剤の組み合わせを使用して処置することができる。

【０６７７】

鉄動態研究［例えば、Ｒｉｃｋｅｔｔｓら（１９７８年）Ｃｌｉｎ Ｎｕｃｌ Ｍｅｄ ３巻：１５９～１６４頁を参照されたい］に基づいて再生不良性貧血、出血または末梢溶血から本来識別されて、無効な赤血球生成は、成熟ＲＢＣの産生が、骨髄に存在する赤血球（ｅｒｙｔｈｒｏｉｄ）前駆体（赤芽球）の数を考慮して予想されるものに満たない貧血の多様な群を説明する［Ｔａｎｎｏら（２０１０年）Ａｄｖ Ｈｅｍａｔｏｌ ２０１０巻：３５８２８３頁］。このような貧血において、組織低酸素は、成熟ＲＢＣの無効な産生のため、エリスロポエチンレベル上昇にもかかわらず持続する。エリスロポエチンレベル上昇が、赤芽球の大規模拡大を駆動し、髄外赤血球生成による脾腫（脾臓腫脹）［例えば、Ａｉｚａｗａら（２００３年）Ａｍ Ｊ Ｈｅｍａｔｏｌ ７４巻：６８～７２頁を参照されたい］、赤芽球誘導性骨病理［例えば、Ｄｉ Ｍａｔｔｅｏら（２００８年）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｒｅｇｕｌ Ｈｏｍｅｏｓｔ Ａｇｅｎｔｓ ２２巻：２１１～２１６頁を参照されたい］、および治療的ＲＢＣ輸血の非存在であっても組織鉄過負荷［例えば、Ｐｉｐｐａｒｄら（１９７９年）Ｌａｎｃｅｔ ２巻：８１９～８２１頁を参照されたい］を潜在的にもたらすという、悪循環が最終的に生じる。よって、赤血球新生有効性（ｅｒｙｔｈｒｏｐｏｉｅｔｉｃ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅｎｅｓｓ）をブーストすることにより、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体は、上述の悪循環を打破し、これにより、根底にある貧血のみならず、エリスロポエチンレベル上昇、脾腫、骨病理および組織鉄過負荷の関連する合併症も軽減することができる。一部の実施形態では、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体を使用して、貧血およびＥＰＯレベル上昇、ならびに脾腫、赤芽球誘導性骨病理、鉄過負荷およびそれらの付随する病理などの合併症を含む、無効な赤血球生成を処置または予防することができる。脾腫により、このような病理は、胸部または腹部疼痛および網内系過形成を含む。髄外造血発生は、脾臓のみならず、潜在的に他の組織においても髄外造血偽腫瘍の形態で起こり得る［例えば、Ｍｕｓａｌｌａｍら（２０１２年）Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂ Ｐｅｒｓｐｅｃｔ Ｍｅｄ ２巻：ａ０１３４８２頁を参照されたい］。赤芽球誘導性骨病理により、付随する病理は、低骨塩密度、骨粗鬆症および骨痛を含む［例えば、Ｈａｉｄａｒら（２０１１年）Ｂｏｎｅ ４８巻：４２５～４３２頁を参照されたい］。鉄過負荷により、付随する病理は、ヘプシジン抑制および食事性鉄の過吸収

［例えば、Ｍｕｓａｌｌａｍら（２０１２年）Ｂｌｏｏｄ Ｒｅｖ ２６巻（追補１号）：Ｓ１６～Ｓ１９頁を参照されたい］、複数の内分泌障害および肝臓線維症／硬変［例えば、Ｇａｌａｎｅｌｌｏら（２０１０年）Ｏｒｐｈａｎｅｔ Ｊ Ｒａｒｅ Ｄｉｓ ５巻：１１頁を参照されたい］、ならびに鉄過負荷心筋症［Ｌｅｋａｗａｎｖｉｊｉｔら、２００９年、Ｃａｎ Ｊ Ｃａｒｄｉｏｌ ２５巻：２１３～２１８頁］を含む。

【０６７８】

無効な赤血球生成の最も一般的な原因は、インタクトなアルファ－およびベータ－ヘモグロビン鎖の産生の不均衡が、赤芽球成熟におけるアポトーシス増加をもたらす、遺伝性異常ヘモグロビン症であるサラセミア症候群である［例えば、Ｓｃｈｒｉｅｒ（２００２年）Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｈｅｍａｔｏｌ ９巻：１２３～１２６頁を参照されたい］。サラセミアはまとめると、世界中でとりわけ最も高頻度の遺伝的障害であり、変化する疫学的パターンは、米国および世界中の両方で高まりつつある公衆衛生問題に寄与すると予測される［Ｖｉｃｈｉｎｓｋｙ（２００５年）Ａｎｎ ＮＹ Ａｃａｄ Ｓｃｉ １０５４巻：１８～２４頁］。サラセミア症候群は、その重症度に従って命名される。よって、α－サラセミアは、α－軽症型サラセミア（α－サラセミア形質としても公知；２つの影響されるα－グロビン遺伝子）、ヘモグロビンＨ症（３つの影響されるα－グロビン遺伝子）およびα－重症型サラセミア（胎児水腫としても公知；４つの影響されるα－グロビン遺伝子）を含む。β－サラセミアは、β－軽症型サラセミア（β－サラセミア形質としても公知；１つの影響されるβ－グロビン遺伝子）、β－中間型サラセミア（２つの影響されるβ－グロビン遺伝子）、ヘモグロビンＥサラセミア（２つの影響されるβ－グロビン遺伝子）およびβ－重症型サラセミア（クーリー貧血としても公知；β－グロビンタンパク質の完全な非存在をもたらす２つの影響されるβ－グロビン遺伝子）を含む。β－サラセミアは、複数の器官に影響を与え、相当な罹患率および死亡率に関連し、現在、生涯にわたるケアを必要とする。鉄キレート化と組み合わせた定期的な輸血の使用により、β－サラセミア患者における平均余命は、近年増加したが、輸血および鉄の過剰な胃腸吸収の両方に起因する鉄過負荷は、心臓疾患、血栓症、性腺機能低下症、甲状腺機能低下症、糖尿病、骨粗鬆症および骨減少症など、重大な合併症を引き起こす場合がある［例えば、Ｒｕｎｄら（２００５年）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３５３巻：１１３５～１１４６頁を参照されたい］。ある特定の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体を使用して、サラセミア症候群を処置または予防することができる。

【０６７９】

一部の実施形態では、ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体は、サラセミア症候群に加えて無効な赤血球生成の障害の処置に使用することができる。このような障害は、鉄芽球性貧血（ｓｉｄｅｒｂｌａｓｔｉｃ ａｎｅｍｉａ）（遺伝性または後天性）；赤血球異形成貧血（ＩおよびＩＩ型）；鎌状赤血球貧血；遺伝性球状赤血球症；ピルビン酸キナーゼ欠乏；葉酸欠乏（先天性疾患、摂取減少または必要量増加による）、コバラミン欠乏（先天性疾患、悪性貧血、吸収不良、膵不全症または摂取減少による）、ある特定の薬物または未解明の原因（先天性赤血球異形成貧血、不応性巨赤芽球性貧血または赤白血病）などの状態に潜在的に起因する、巨赤芽球性貧血を含む骨髄癆性貧血；先天性造血性ポルフィリン症；ならびに鉛中毒を含む。

【０６８０】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体は、無効な赤血球生成のための支持療法と組み合わせて使用することができる。このような治療法は、貧血を処置するための赤血球または全血のいずれかによる輸血を含む。慢性または遺伝性貧血において、鉄恒常性のための正常な機構は、反復的な輸血によって圧倒され、最終的に、心臓、肝臓および内分泌腺など、重要組織における毒性および潜在的に致死的な鉄蓄積をもたらす。よって、無効な赤血球生成を慢性的に患う患者のための支持療法は、尿および／または糞便における鉄排泄を促進し、これにより、組

織鉄過負荷を予防または反転するための、１つまたは複数の鉄キレート化分子による処置も含む［例えば、Ｈｅｒｓｈｋｏ（２００６年）Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａ ９１巻：１３０７～１３１２頁；Ｃａｏら（２０１１年）Ｐｅｄｉａｔｒ Ｒｅｐ ３巻（２号）：ｅ１７頁を参照されたい］。有効な鉄キレート化剤は、ヒドロキシルラジカルおよび酸化産物の触媒性の産生により大部分の鉄毒性を説明する可能性がある、非トランスフェリン結合鉄の酸化型である第二鉄を選択的に結合および中和することができる筈である［例えば、Ｅｓｐｏｓｉｔｏら（２００３年）Ｂｌｏｏｄ １０２巻：２６７０～２６７７頁を参照されたい］。これらの薬剤は、構造的に多様であるが、全て、１：１（六座薬剤（ｈｅｘａｄｅｎｔａｔｅ ａｇｅｎｔ））、２：１（三座（ｔｒｉｄｅｎｔａｔｅ））または３：１（二座（ｂｉｄｅｎｔａｔｅ））の化学量論で個々の鉄原子を有する中和性八面体配位錯体を形成することができる酸素または窒素ドナー原子を保有する［Ｋａｌｉｎｏｗｓｋｉら（２００５年）Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｒｅｖ ５７巻：５４７～５８３頁］。一般に、有効な鉄キレート化剤は、また、相対的に低分子量（例えば、７００ダルトン未満）であり、罹患組織にアクセスできるよう、水および脂質の両方に溶解性を有する。鉄キレート化分子の具体例として、毎日の非経口的投与を必要とする細菌起源の六座薬剤であるデフェロキサミン、ならびに経口活性の合成薬剤デフェリプロン（二座）およびデフェラシロクス（三座）が挙げられる。２種の鉄キレート化剤の同日投与からなる併用療法は、キレート化単独療法に無応答性の患者と共に、デフェロキサミン（ｄｅｒｅｒｏｘａｍｉｎｅ）単独による不十分な患者服薬遵守の問題の克服における見込みを示す［Ｃａｏら（２０１１年）Ｐｅｄｉａｔｒ Ｒｅｐ ３巻（２号）：ｅ１７頁；Ｇａｌａｎｅｌｌｏら（２０１０年）Ａｎｎ ＮＹ Ａｃａｄ Ｓｃｉ １２０２巻：７９～８６頁］。

【０６８１】

本明細書で使用される「組合せ物」、「と組み合わせて」または「共同投与」は、身体において第２の治療法が依然として有効となるような、任意の形態の投与を指す（例えば、２種の化合物は、患者において同時に有効であり、これは、この２種の化合物の相乗効果を含み得る）。有効性は、血液、血清または血漿における薬剤の測定可能な濃度に相関しなくてもよい。例えば、異なる治療化合物は、同じ製剤または別々の製剤中のいずれかで、随伴的または逐次的のいずれかで、異なるスケジュールで投与することができる。よって、このような処置を受ける個体は、異なる治療法の組み合わせた効果の恩恵を被ることができる。１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体は、１つまたは複数の他の追加的な薬剤または支持療法と同時発生的に、その前に、またはその後に投与することができる。一般に、各治療剤は、この特定の薬剤のために決定された用量および／または時間スケジュールで投与されるであろう。レジメンにおいて用いるための特定の組み合わせは、治療法および／または達成されるべき所望の治療効果と本開示のアンタゴニストとの適合性を考慮に入れるであろう。

【０６８２】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体は、無効な赤血球生成のためのヘプシジンまたはヘプシジンアゴニストと組み合わせて使用することができる。主に肝臓において産生される循環ポリペプチドであるヘプシジンは、吸収性腸細胞、肝細胞およびマクロファージに局在化する鉄排出タンパク質であるフェロポーチンの分解を誘導するその能力を理由として、鉄代謝のマスター調節因子と考慮される。大まかに言って、ヘプシジンは、細胞外鉄の利用能を低減するため、ヘプシジンアゴニストは、無効な赤血球生成の処置において有益となり得る［例えば、Ｎｅｍｅｔｈ（２０１０年）Ａｄｖ Ｈｅｍａｔｏｌ ２０１０巻：７５０６４３頁を参照されたい］。この見解は、β－サラセミアのマウスモデルにおけるヘプシジン発現増加の有益な効果によって支持される［Ｇａｒｄｅｎｇｈｉら（２０１０年）Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １２０巻：４４６６～４４７７頁］。

【０６８３】

ＥＰＯ受容体アクチベーターと任意選択で組み合わせた、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体は、普通より小さい（小球性）、特大の（

大球性）、いびつな形のまたは異常な色の（低色素性）ＲＢＣによって部分的に特徴付けられる、障害性ＲＢＣ成熟の貧血の処置にも適切となるであろう。

【０６８４】

ある特定の実施形態では、本開示は、治療有効量の１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体およびＥＰＯ受容体アクチベーターを個体に投与することによって、それを必要とする個体における貧血を処置または予防する方法を提供する。ある特定の実施形態では、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体は、ＥＰＯ受容体アクチベーターと組み合わせて使用して、ＥＰＯの有害効果に対し感受性である患者におけるこれらのアクチベーターの要求される用量を低減することができる。これらの方法は、患者の治療的および予防的処置に使用することができる。

【０６８５】

１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体は、ＥＰＯ受容体アクチベーターと組み合わせて使用して、特に、ＥＰＯ受容体アクチベーターのより低い用量範囲で、赤血球の増加を達成することができる。これは、公知オフターゲット効果および高用量のＥＰＯ受容体アクチベーターに関連するリスクの低減において有益となり得る。ＥＰＯの主要有害効果は、例えば、ヘマトクリットまたはヘモグロビンレベルの過剰な増加および赤血球増加症を含む。ヘマトクリットレベル上昇は、高血圧（より具体的には、高血圧の増悪）および血管血栓症をもたらし得る。そのうちいくつかは高血圧に関係する、報告されたＥＰＯの他の有害効果は、頭痛、インフルエンザ様症候群、シャントの閉塞、血栓症による心筋梗塞および大脳痙攣、高血圧性脳症、ならびに赤血球血液細胞無形成（ｒｅｄ ｃｅｌｌ ｂｌｏｏｄ ｃｅｌｌ ａｐｌａｓｉａ）である。例えば、Ｓｉｎｇｉｂａｒｔｉ（１９９４年）Ｊ．Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ ７２巻（追補６号）、Ｓ３６～Ｓ４３頁；Ｈｏｒｌら（２０００年）Ｎｅｐｈｒｏｌ Ｄｉａｌ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ １５巻（追補４号）５１～５６頁；Ｄｅｌａｎｔｙら（１９９７年）Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ ４９巻、６８６～６８９頁；およびＢｕｎｎ（２００２年）Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ３４６巻（７号）５２２～５２３頁）を参照されたい。

【０６８６】

もし本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体が、ＥＰＯとは異なる機構によって作用するであるのであれば、これらのアンタゴニストは、ＥＰＯに十分に応答しない患者における赤血球およびヘモグロビンレベルの増加に有用となり得る。例えば、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体は、正常から増加用量のＥＰＯ（＞３００ＩＵ／ｋｇ／週）の投与が、標的レベルまでヘモグロビンレベルの増加をもたらさない患者に有益となり得る。不適切なＥＰＯ応答を有する患者は、あらゆる種類の貧血において見出されるが、より多数の非応答者は、がん患者および末期腎疾患患者において特に頻繁に観察された。ＥＰＯに対する不適切な応答は、構成的（ＥＰＯによる初回処置において観察）または後天的（ＥＰＯによる反復処置において観察）のいずれかとなり得る。

【０６８７】

ある特定の実施形態では、本開示は、患者における１つまたは複数の血液学的パラメーターを測定することによって、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体により処置された患者、またはこれにより処置される候補である患者を管理するための方法を提供する。血液学的パラメーターを使用して、本開示のアンタゴニストにより処置される候補である患者に適切な投薬を評価する、処置の際の血液学的パラメーターをモニターする、１つもしくは複数の本開示のアンタゴニストによる処置の際に投薬量を調整するべきかどうかを評価する、および／または１つもしくは複数の本開示のアンタゴニストの適切な維持用量を評価することができる。血液学的パラメーターのうち１つまたは複数が、正常レベルの外側にある場合、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体による投薬は、低減、遅延または終結することができる。

【０６８８】
本明細書に提供されている方法に従って測定することができる血液学的パラメーターは、例えば、赤血球レベル、血圧、鉄貯蔵、および当技術分野で認識される方法を使用して、赤血球レベル増加と相関する体液中に見出される他の作用物質を含む。このようなパラメーターは、患者由来の血液試料を使用して決定することができる。赤血球レベル、ヘモグロビンレベルおよび／またはヘマトクリットレベルの増加は、血圧増加を引き起こすことができる。
【０６８９】
一実施形態では、１つまたは複数の血液学的パラメーターが、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体により処置される候補である患者の正常範囲の外側または正常の高い側にある場合、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の投与の開始は、血液学的パラメーターが、天然にまたは治療介入により正常または許容されるレベルに戻るまで、遅延することができる。例えば、候補患者が、高血圧性または前高血圧性である場合、患者の血圧を低減するために、患者を降圧剤により処置することができる。例えば、利尿薬、アドレナリン作動性阻害剤（アルファ遮断薬およびベータ遮断薬を含む）、血管拡張薬、カルシウムチャネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤またはアンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬を含む、個々の患者の状態に適切な任意の降圧剤を使用することができる。血圧は、食事および運動レジメンを使用して代替的に処置することができる。同様に、候補患者が、正常よりも低いまたは正常の低い側にある鉄貯蔵を有する場合、患者の鉄貯蔵が正常または許容されるレベルに戻るまで、患者は、食事および／または鉄サプリメントの適切なレジメンにより処置することができる。正常よりも高い赤血球レベルおよび／またはヘモグロビンレベルを有する患者のため、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の投与は、レベルが正常または許容されるレベルに戻るまで、遅延することができる。
【０６９０】
ある特定の実施形態では、１つまたは複数の血液学的パラメーターが、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体により処置される候補である患者における正常範囲の外側または正常の高い側にある場合、投与の開始は、遅延されなくてよい。しかし、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の投薬の投薬量または頻度は、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の投与により生じる血液学的パラメーターの許容できない増加のリスクを低減するであろう量に設定することができる。代替的に、望ましくないレベルの血液学的パラメーターに取り組む治療剤と、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体とを組み合わせる治療レジメンを、患者のために開発することができる。例えば、患者が、上昇した血圧を有する場合、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体および降圧剤の投与が関与する治療レジメンを設計することができる。所望の鉄貯蔵に満たないものを有する患者のため、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体および鉄補給の治療レジメンを開発することができる。
【０６９１】
一実施形態では、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体により処置される候補である患者のために、１つまたは複数の血液学的パラメーターのベースラインパラメーター（複数可）を確立することができ、該患者のために確立される適切な投薬レジメンは、このベースライン値（複数可）に基づく。代替的に、患者の病歴に基づく確立されたベースラインパラメーターを使用して、患者に適切な投薬レジメンを通知することができる。例えば、健康な患者が、定義された正常範囲を上回る確立されたベースライン血圧読み取り値を有する場合、患者の血圧を、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体による処置に先立つ母集団にとって正常と考慮される範囲に収める必要がない場合がある。１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－

ベータスーパーファミリーヘテロ多量体による処置に先立つ１つまたは複数の血液学的パラメーターの患者ベースライン値は、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体による処置における血液学的パラメーターに対するいずれかの変化をモニターするための関連する比較値として使用することもできる。

【０６９２】

ある特定の実施形態では、１つまたは複数の血液学的パラメーターは、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体により処置されている患者において測定される。血液学的パラメーターを使用して、処置中の患者をモニターし、１つもしくは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体による投薬または別の治療剤による追加的な投薬の調整または終結を可能にすることができる。例えば、本開示の１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の投与が、血圧、赤血球レベルもしくはヘモグロビンレベルの増加または鉄貯蔵の低減をもたらす場合、１つまたは複数の血液学的パラメーターにおける１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の効果を減少させるために、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の用量は、量または頻度を低減することができる。１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の投与が、患者にとって有害である１つまたは複数の血液学的パラメーターの変化をもたらす場合、血液学的パラメーター（複数可）が許容されるレベルに戻るまで一時的に、あるいは永続的に、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の投薬を終結することができる。同様に、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の用量または投与頻度を低減した後に、１つまたは複数の血液学的パラメーターが、許容される範囲内に収まらない場合、投薬を終結することができる。１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体による投薬の低減または終結の代替として、またはそれに加えて、患者に、例えば、降圧剤または鉄サプリメントなど、血液学的パラメーター（複数可）における望ましくないレベルに取り組む追加的な治療剤を投薬することができる。例えば、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体により処置されている患者が、上昇した血圧を有する場合、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体による投薬を同じレベルで続けることができ処置レジメンに降圧剤が加えられる、１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体による投薬を低減する（例えば、量および／または頻度において）ことができ処置レジメンに降圧剤が加えられる、あるいは１つまたは複数の本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体による投薬を終結することができ患者を降圧剤により処置することができる。

【０６９３】

６．医薬組成物

ある特定の態様では、本開示のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体（例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ヘテロ多量体）は、単独で、または医薬製剤（治療用組成物または医薬組成物とも称される）の構成要素として投与することができる。医薬製剤は、その中に含有される活性成分（例えば、本開示の薬剤）の生物学的活性が有効となることを可能にし、製剤が投与されることになる被験体にとって許容できないほどに毒性がある追加的な構成要素を含有しないような形態の調製物を指す。対象化合物は、ヒト医療または獣医科医療における使用のための、任意の好都合な方式による投与のために製剤化することができる。例えば、本開示の１つまたは複数の薬剤は、薬学的に許容されるキャリアと共に製剤化することができる。薬学的に許容されるキャリアは、被験体にとって一般に無毒性である活性成分以外の、医薬製剤中の成分を指す。薬学的に許容されるキャリアとして、緩衝液、賦形剤、安定化剤および／または保存料が挙げられるがこれらに限定されない。一部の実施形態では、本開示における使用のための医薬製剤は、被験体に投与されるときに、発熱物質不含の生理的に許容される形態である。上述の通りの製剤に任意選択で含まれていてよい、本明細書で記載される薬剤以外の治療上有用な

薬剤は、本開示の方法において、対象薬剤と組み合わせて投与することができる。

【０６９４】

ある特定の実施形態では、組成物は、非経口的に［例えば、静脈内（Ｉ．Ｖ．）注射、動脈内注射、骨内注射、筋肉内注射、髄腔内注射、皮下注射または皮内注射により］投与されるであろう。非経口的投与に適する医薬組成物は、１つもしくは複数の薬学的に許容される無菌等張性水性もしくは非水性溶液、分散物、懸濁物もしくはエマルジョン、または使用直前に無菌注射用溶液もしくは注射用分散物に再構成され得る無菌粉末と組み合わせて、１つまたは複数の本開示の薬剤を含み得る。注射用溶液または注射用分散物は、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、懸濁剤、増粘剤、または製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る。本開示の医薬製剤中で利用され得る、適切な水性および非水性のキャリアの例として、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、植物油（例えば、オリーブ油）、注射用有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）およびこれらの適切な混合物が挙げられる。適正な流動性は、例えば、コーティング材料（例えば、レシチン）の使用により、分散物の場合には必要とされる粒子径の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。

【０６９５】

一部の実施形態では、本開示の治療方法は、医薬組成物を、インプラントまたはデバイスから、全身投与する工程、または局所投与する工程を含む。さらに、医薬組成物は、標的組織部位（例えば、骨髄または筋肉）への送達のための形態で、封入されているか、または注射される場合がある。ある特定の実施形態では、本開示の組成物は、本開示の薬剤のうち１つまたは複数を標的組織部位（例えば、骨髄または筋肉）に送達し得、成長中の組織のための構造を提供し得、そして最適には身体内へと吸収され得るマトリクスを含み得る。例えば、マトリクスは、１つまたは複数の本開示の薬剤のゆっくりとした放出を提供し得る。このようなマトリクスは、他の移植医療用途に現在使用される材料から形成され得る。

【０６９６】

マトリクス材料の選択は、次のうち１つまたは複数に基づくことができる：生体適合性、生分解性、機械的特性、美容上の外観および界面の特性。対象組成物の特定の用途が、適切な製剤を定義するであろう。組成物のための可能性のあるマトリクスは、生分解性でかつ既知組成の硫酸カルシウム、リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、ポリ乳酸およびポリ酸無水物であり得る。他の可能性のある材料は、生分解性でかつ生物学的に十分に規定されており、例えば、骨または皮膚コラーゲンを含む。さらに別のマトリクスは、純粋なタンパク質または細胞外マトリクスの成分から構成される。他の可能性のあるマトリクスは、非生分解性でかつ化学的に規定されたものであり、例えば、焼結ヒドロキシアパタイト、バイオガラス、アルミン酸塩または他のセラミクスを含む。マトリクスは、上述の種類の材料の任意の組み合わせで構成されていてよく、例えば、ポリ乳酸およびヒドロキシアパタイトまたはコラーゲンおよびリン酸三カルシウムを含む。バイオセラミクスは、組成（例えば、カルシウム－アルミン酸－リン酸（ｃａｌｃｉｕｍ－ａｌｕｍｉｎａｔｅ－ｐｈｏｓｐｈａｔｅ））中で変化され得、孔径、粒子径、粒子の形状および生分解性のうち１つまたは複数を変更するように加工され得る。

【０６９７】

ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、外用に投与することができる。「外用適用」または「外用に」は、例えば、皮膚、創傷部位および粘膜を含む体表面と医薬組成物との接触を意味する。外用医薬組成物は、種々の適用形態を有することができ、典型的には、組成物の外用投与により組織の付近にまたはそれと直接的接触して置かれるように適応された薬物含有層を含む。外用投与に適した医薬組成物は、液体、ゲル、クリーム、ローション、軟膏、泡、ペースト、パテ、半固体または固体として組み合わせて製剤化された、１つまたは複数の本開示のＴＧＦβスーパーファミリーヘテロ多量体を含み得る。液体、ゲル、クリーム、ローション、軟膏、泡、ペーストまたはパテ形態の組成物は、

標的組織に組成物を展着、噴霧、塗抹、軽く叩くまたは圧延する（ｒｏｌｌｉｎｇ）ことにより適用することができる。組成物は、無菌包帯剤、経皮パッチ、硬膏および絆創膏に含浸させてもよい。パテ、半固体または固体形態の組成物は、変形可能となり得る。これは、弾性であっても非弾性（例えば、可撓性または剛性）であってもよい。ある特定の態様では、組成物は、複合材の一部を形成し、繊維、微粒子または同じまたは異なる組成を有する複数の層を含み得る。

【０６９８】

液体形態の外用組成物は、薬学的に許容される溶液、エマルジョン、マイクロエマルジョンおよび懸濁物を含み得る。活性成分（複数可）に加えて、液体剤形は、例えば、水もしくは他の溶媒、可溶化剤および／または乳化剤［例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコールまたは１，３－ブチレングリコール、油（例えば、綿実油、アメリカホドイモ（ｇｒｏｕｎｄｎｕｔ）油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、およびこれらの混合物］を含む、当技術分野で一般的に使用されている不活性希釈剤を含有し得る。

【０６９９】

外用ゲル、クリーム、ローション、軟膏、半固体または固体組成物は、多糖、合成ポリマーまたはタンパク質に基づくポリマーなど、１つまたは複数の増粘剤を含み得る。本発明の一実施形態では、本明細書におけるゲル化剤は、適切に無毒性であり、所望の粘性を付与するゲル化剤である。増粘剤は、次のもののポリマー、コポリマーおよび単量体を含み得る：ビニルピロリドン、メタクリルアミド、アクリルアミドＮ－ビニルイミダゾール、カルボキシビニル、ビニルエステル、ビニルエーテル、シリコーン、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ビニルアルコール、アクリル酸ナトリウム、アクリレート、マレイン酸、ＮＮ－ジメチルアクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、アクリルアミド、アクリロイルモルホリン、プルロニック、コラーゲン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリビニレン、ポリビニルシリケート、糖（例えば、スクロース、グルコース、グルコサミン、ガラクトース、トレハロース、マンノースまたはラクトース）により置換されたポリアクリレート、アクリルアミドプロパン（ａｃｙｌａｍｉｄｏｐｒｏｐａｎｅ）スルホン酸、テトラメトキシオルトシリケート、メチルトリメトキシオルトシリケート、テトラアルコキシオルトシリケート、トリアルコキシオルトシリケート、グリコール、プロピレングリコール、グリセリン、多糖類、アルギネート、デキストラン、シクロデキストリン、セルロース、修飾セルロース、酸化セルロース、キトサン、キチン、グアー、カラゲナン、ヒアルロン酸、イヌリン、デンプン、修飾デンプン、アガロース、メチルセルロース、植物ガム、ヒアルロナン（ｈｙｌａｒｏｎａｎ）、ヒドロゲル、ゼラチン、グリコサミノグリカン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、低メトキシルペクチン（ｌｏｗ－ｍｅｔｈｏｘｙ　ｐｅｃｔｉｎ）、架橋デキストラン、デンプン－アクリロニトリルグラフトコポリマー、デンプンナトリウムポリアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシルエチルアクリレート、ポリビニレン、ポリエチルビニルエーテル、ポリメチルメタクリレート、ポリスチレン、ポリウレタン、ポリアルカノエート（ｐｏｌｙａｌｋａｎｏａｔｅ）、ポリ乳酸、ポリラクテート、ポリ（３－ヒドロキシブチレート）、スルホン化ヒドロゲル、ＡＭＰＳ（２－アクリルアミド－２－メチル－１－プロパンスルホン酸）、ＳＥＭ（スルホエチルメタクリレート）、ＳＰＭ（スルホプロピルメタクリレート）、ＳＰＡ（スルホプロピルアクリレート）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－メタクリロキシエチル－Ｎ－（３－スルホプロピル）アンモニウムベタイン、メタクリル酸（ｍｅｔｈａｃｒｙｌｌｉｃ　ａｃｉｄ）アミドプロピル－ジメチルアンモニウムスルホベタイン、ＳＰＩ（イタコン酸－ビス（１－プロピルスルホン酸（ｓｕｌｆｏｎｉｚａｃｉｄ）－３）エステル二カリウム塩）、イタコン酸、ＡＭＢＣ（３－アクリルアミド－３－メチルブタン酸）、ベーターカルボキシエチルアクリレート（アクリル酸

二量体）および無水マレイン酸－メチルビニルエーテルポリマー、これらの誘導体、これらの塩、これらの酸、ならびにこれらの組み合わせ。ある特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、既定量の本開示の化合物および任意選択で１つまたは複数の他の活性成分をそれぞれ含有する、例えば、カプセル、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ（スクロースおよびアカシアまたはトラガントなどの矯味矯臭基剤（ｆｌａｖｏｒｅｄ　ｂａｓｉｓ）を使用する）、散剤、顆粒剤、水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁物、水中油型もしくは油中水の液体エマルジョン、あるいはエリキシル剤もしくはシロップまたは香錠（ｐａｓｔｉｌｌｅ）（ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなどの不活性基剤を使用する）として、および／またはうがい薬の形態で経口投与することができる。本開示の化合物および任意選択で１つまたは複数の他の活性成分は、ボーラス、舐剤またはペーストとして投与することもできる。

【０７００】

経口投与のための固体剤形（例えば、カプセル、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤および顆粒剤）において、１つまたは複数の本開示の化合物は、例えば、クエン酸ナトリウム、リン酸二カルシウム、充填剤または増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸）、結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシア）、保湿剤（ｈｕｍｅｃｔａｎｔ）（例えば、グリセロール）、崩壊剤（例えば、アガー－アガー、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、シリケートおよび炭酸ナトリウム）、溶解遅延剤（ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｒｅｔａｒｄｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）（例えば、パラフィン）、吸収加速剤（例えば、四級アンモニウム化合物）、湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール）、吸着剤（例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ）、滑沢剤（例えば、滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム）、着色剤、およびこれらの混合物を含む、１つまたは複数の薬学的に許容されるキャリアと混合され得る。カプセル、錠剤および丸剤の場合、医薬製剤（組成物）は、緩衝剤も含み得る。同様の種類の固体組成物も、例えば、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールを含む、１つまたは複数の賦形剤を使用して、軟質充填ゼラチンカプセル中および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として利用することができる。

【０７０１】

医薬組成物の経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁物、シロップおよびエリキシル剤を含み得る。活性成分（複数可）に加えて、液体剤形は、例えば、水もしくは他の溶媒、可溶化剤および／または乳化剤［例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコールまたは１，３－ブチレングリコール、油（例えば、綿実油、アメリカホドイモ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、およびこれらの混合物］を含む、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有し得る。不活性希釈剤に加えて、経口製剤は、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、芳香剤、保存剤、ならびにこれらの組み合わせを含む、アジュバントも含み得る。

【０７０２】

懸濁物は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、ソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド（ａｌｕｍｉｎｕｍ　ｍｅｔａｈｙｄｒｏｘｉｄｅ）、ベントナイト、アガー－アガー、トラガント、およびこれらの組み合わせを含む懸濁剤を含有し得る。

【０７０３】

微生物の活動および／または成長の予防は、例えば、パラベン、クロロブタノールおよびフェノールソルビン酸を含む、種々の抗細菌剤および抗真菌剤の包含によって確実にすることができる。

【０７０４】
ある特定の実施形態では、例えば、糖または塩化ナトリウムを含む等張化剤を組成物中に組み入れることも望ましいと考えられる。加えて、注射可能な医薬形態の吸収の延長も、例えば、吸収を遅延させる薬剤、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを組み入れることにより、もたらすことができる。
【０７０５】
投与レジメンは、本開示の薬剤のうち１つまたは複数の作用を修飾する種々の因子について考慮する主治医によって決定されることが理解される。赤血球形成を促進するＴＧＦ－ベータスーパーファミリーヘテロ多量体の複合体の場合、種々の因子として、患者の赤血球数、ヘモグロビンレベル、所望の標的赤血球数、患者の年齢、患者の性別、患者の食事、低下した赤血球レベルに寄与し得る任意の疾患の重症度、投与の時間、および他の臨床因子を挙げることができるがこれらに限定されない。最終組成物への他の公知活性薬剤の追加も、投薬量に影響を与え得る。進行は、赤血球レベル、ヘモグロビンレベル、網状赤血球レベル、および造血プロセスの他の指標のうち１つまたは複数の定期的評価によってモニターすることができる。
【０７０６】
ある特定の実施形態では、本開示は、本開示の薬剤のうち１つまたは複数のｉｎ　ｖｉｖｏ産生のための遺伝子療法も提供する。このような治療法は、上に収載されている障害のうち１つまたは複数を有する細胞または組織への薬剤配列の導入により、その治療効果を達成するであろう。薬剤配列の送達は、例えば、キメラウイルスなどの組換え発現ベクターまたはコロイド分散系を使用することにより達成することができる。本開示の薬剤配列のうち１つまたは複数の好ましい治療送達は、標的化リポソームの使用である。
【０７０７】
本明細書中で教示されるような遺伝子治療に利用され得る種々のウイルスベクターとしては、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、ワクシニア、または、ＲＮＡウイルス（例えば、レトロウイルス）が挙げられる。レトロウイルスベクターは、マウスもしくはトリのレトロウイルスの誘導体であり得る。単一の外来遺伝子が挿入され得るレトロウイルスベクターの例としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：モロニーマウス白血病ウイルス（ＭｏＭｕＬＶ）、ハーベーマウス肉腫ウイルス（ＨａＭｕＳＶ）、マウス乳腺癌ウイルス（ＭｕＭＴＶ）およびラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）。多数のさらなるレトロウイルスベクターが多数の遺伝子を組み込み得る。これらのベクターは全て、形質導入された細胞が同定および生成され得るように、選択マーカーについての遺伝子を移送または組み込み得る。レトロウイルスベクターは、例えば、糖、糖脂質またはタンパク質を付着させることによって、標的特異的とされ得る。好ましい標的化は、抗体を用いて達成される。当業者は、本開示の１つまたは複数の薬剤を含むレトロウイルスベクターの標的特異的な送達を可能にするために、特定のポリヌクレオチド配列がレトロウイルスゲノム中に挿入され得るか、または、ウイルスエンベロープに付着され得ることを認識する。
【０７０８】
あるいは、組織培養細胞は、従来のリン酸カルシウムトランスフェクション法によって、レトロウイルスの構造遺伝子（ｇａｇ、ｐｏｌおよびｅｎｖ）をコードするプラスミドを用いて直接トランスフェクトされ得る。これらの細胞は、次いで、関心のある遺伝子を含むベクタープラスミドでトランスフェクトされる。得られた細胞は、培養培地中にレトロウイルスベクターを放出する。
【０７０９】
本開示の薬剤のうち１つまたは複数のための別の標的化送達系は、コロイド分散系である。コロイド分散系としては、例えば、高分子複合体、ナノカプセル、ミクロスフェア、ビーズ、および脂質ベースの系（水中油エマルジョン、ミセル、混合型ミセルおよびリポソームを含む）が挙げられる。ある特定の実施形態では、本開示の好ましいコロイド系は、リポソームである。リポソームは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏで送達ビヒクルとして有用な人工の膜小胞である。ＲＮＡ、ＤＮＡおよびインタクトなビリオンが、水

性の内部に封入され得、そして生物学的に活性な形態で細胞へと送達され得る。例えば、Ｆｒａｌｅｙら（１９８１年）Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｃｈｅｍ． Ｓｃｉ．、６巻：７７頁を参照されたい。リポソームビヒクルを用いた効率的な遺伝子移入のための方法は、当技術分野で公知である。例えば、Ｍａｎｎｉｎｏら（１９８８年）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ、６巻：６８２頁、１９８８年を参照されたい。

【０７１０】

リポソームの組成は、通常、ステロイド（例えば、コレステロール）を含み得るリン脂質の組み合わせである。リポソームの物理的特徴は、ｐＨ、イオン強度および二価カチオンの存在に依存する。例えば、ホスファチジル化合物（例えば、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、スフィンゴ脂質、セレブロシドおよびガングリオシド）、卵ホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリンおよびジステアロイルホスファチジルコリンを含む、他のリン脂質または他の脂質も使用され得る。例えば、器官特異性、細胞特異性および細胞小器官特異性に基づく、リポソームの標的化もまた可能であり、当技術分野で公知である。

【実施例】

【０７１１】

本発明について全般的に記載してきたが、次の実施例を参照することにより、より容易に理解できるであろう。この実施例は、単に本発明のある特定の実施形態を例証する目的で含まれており、本発明の限定を意図するものではない。

【０７１２】

（実施例１）

ＥＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の生成

細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合される、ヒトエンドグリン（ＥＮＧ）のＣ末端切断型細胞外ドメインおよびヒトＡＬＫ１の細胞外ドメインを含む可溶性ＥＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ多量体を生成することができる。個々の構築物は、それぞれ、ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ融合タンパク質およびＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質と呼ばれる。当技術分野において公知の他のＥＮＧ－Ｆｃ構築物を同様に使用してＥＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ多量体を生成してもよい。例えば、米国特許出願第１４／１１２，６２０号および同１４／５２２８９１号（これらの内容の全体は本明細書に援用される）を参照されたい。

【０７１３】

ＥＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃホモ二量体の複合体とは対照的に、ＥＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロマーの複合体の形成を促進するための方法論は、非対称ヘテロマーの形成をガイドするために、Ｆｃドメインのアミノ酸配列に変更を導入することである。Ｆｃドメインを使用して非対称相互作用ペアを作製するための多くの異なるアプローチが、本開示に記載されている。

【０７１４】

１つのアプローチにおいて、それぞれ、配列番号１０１～１０３および１０４～１０６のＥＮＧ－ＦｃおよびＡＬＫ１－Ｆｃポリペプチド配列において例証されている通り、一方のＦｃドメインが、相互作用面にカチオン性アミノ酸を導入するように変更されているが、他方のＦｃドメインは、相互作用面にアニオン性アミノ酸を導入するように変更されている。ＥＮＧ（２６～３４６）－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドは、各々、組織プラスミノゲン活性化因子（ＴＰＡ）リーダー：
ＭＤＡＭＫＲＧＬＣＣＶＬＬＬＣＧＡＶＦＶＳＰ （配列番号１００）
を用いる。

ＥＮＧ（２６～３４６）－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号１０１）を下に示す。

【化２７４】

```
  1 MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAETVHCD LQPVGPERDE VTYTTSQVSK
 51 GCVAQAPNAI LEVHVLFLEF PTGPSQLELT LQASKQNGTW PREVLLVLSV
101 NSSVFLHLQA LGIPLHLAYN SSLVTFQEPP GVNTTELPSF PKTQILEWAA
151 ERGPITSAAE LNDPQSILLR LGQAQGSLSF CMLEASQDMG RTLEWRPRTP
201 ALVRGCHLEG VAGHKEAHIL RVLPGHSAGP RTVTVKVELS CAPGDLDAVL
251 ILQGPPYVSW LIDANHNMQI WTTGEYSFKI FPEKNIRGFK LPDTPQGLLG
301 EARMLNASIV ASFVELPLAS IVSLHASSCG GRLQTSPAPI QTTPPTGGGT
351 HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV
401 KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV
451 SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRKEMTKNQV SLTCLVKGFY
501 PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLKSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF
551 SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK      ( 配列番号      101)
```

【０７１５】

このリーダー配列およびリンカー配列には下線を引く。可能性のあるホモ二量体の複合体のいずれでもなく、ＥＮＧ（２６～３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するため、２個のアミノ酸置換（酸性アミノ酸をリシンにより置き換える）を、上記の二重下線で指し示す通り、ＥＮＧ（２６～３４６）－Ｆｃ融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１０１のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

このＥＮＧ（２６～３４６）－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸配列（配列番号１０２）によってコードされる。

【化２７５】

```
   1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
  51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCGAAACAGT CCATTGTGAC CTTCAGCCTG
 101  TGGGCCCCGA GAGGGACGAG GTGACATATA CCACTAGCCA GGTCTCGAAG
 151  GGCTGCGTGG CTCAGGCCCC CAATGCCATC CTTGAAGTCC ATGTCCTCTT
 201  CCTGGAGTTC CCAACGGGCC CGTCACAGCT GGAGCTGACT CTCCAGGCAT
 251  CCAAGCAAAA TGGCACCTGG CCCCGAGAGG TGCTTCTGGT CCTCAGTGTA
 301  AACAGCAGTG TCTTCCTGCA TCTCCAGGCC CTGGGAATCC CACTGCACTT
 351  GGCCTACAAT TCCAGCCTGG TCACCTTCCA AGAGCCCCCG GGGGTCAACA
 401  CCACAGAGCT GCCATCCTTC CCCAAGACCC AGATCCTTGA GTGGGCAGCT
 451  GAGAGGGGCC CCATCACCTC TGCTGCTGAG CTGAATGACC CCCAGAGCAT
 501  CCTCCTCCGA CTGGGCCAAG CCCAGGGGTC ACTGTCCTTC TGCATGCTGG
 551  AAGCCAGCCA GGACATGGGC CGCACGCTCG AGTGGCGGCC GCGTACTCCA
 601  GCCTTGGTCC GGGGCTGCCA CTTGGAAGGC GTGGCCGGCC ACAAGGAGGC
 651  GCACATCCTG AGGGTCCTGC CGGGCCACTC GGCCGGGCCC CGGACGGTGA
 701  CGGTGAAGGT GGAACTGAGC TGCGCACCCG GGGATCTCGA TGCCGTCCTC
 751  ATCCTGCAGG GTCCCCCCTA CGTGTCCTGG CTCATCGACG CCAACCACAA
 801  CATGCAGATC TGGACCACTG GAGAATACTC CTTCAAGATC TTTCCAGAGA
 851  AAAACATTCG TGGCTTCAAG CTCCCAGACA CACCTCAAGG CCTCCTGGGG
 901  GAGGCCCGGA TGCTCAATGC CAGCATTGTG GCATCCTTCG TGGAGCTACC
 951  GCTGGCCAGC ATTGTCTCAC TTCATGCCTC CAGCTGCGGT GGTAGGCTGC
1001  AGACCTCACC CGCACCGATC CAGACCACTC CTCCCACCGG TGGTGGAACT
1051  CACACATGCC CACCGTGCCC AGCACCTGAA CTCCTGGGGG GACCGTCAGT
1101  CTTCCTCTTC CCCCCAAAAC CCAAGGACAC CCTCATGATC TCCCGGACCC
1151  CTGAGGTCAC ATGCGTGGTG GTGGACGTGA GCCACGAAGA CCCTGAGGTC
1201  AAGTTCAACT GGTACGTGGA CGGCGTGGAG GTGCATAATG CCAAGACAAA
```

【化２７６】

```
1251  GCCGCGGGAG GAGCAGTACA ACAGCACGTA CCGTGTGGTC AGCGTCCTCA
1301  CCGTCCTGCA CCAGGACTGG CTGAATGGCA AGGAGTACAA GTGCAAGGTC
1351  TCCAACAAAG CCCTCCCAGC CCCCATCGAG AAAACCATCT CCAAAGCCAA
1401  AGGGCAGCCC CGAGAACCAC AGGTGTACAC CCTGCCCCCA TCCCGGAAGG
1451  AGATGACCAA GAACCAGGTC AGCCTGACCT GCCTGGTCAA AGGCTTCTAT
1501  CCCAGCGACA TCGCCGTGGA GTGGGAGAGC AATGGGCAGC CGGAGAACAA
1551  CTACAAGACC ACGCCTCCCG TGCTGAAGTC CGACGGCTCC TTCTTCCTCT
1601  ATAGCAAGCT CACCGTGGAC AAGAGCAGGT GGCAGCAGGG GAACGTCTTC
1651  TCATGCTCCG TGATGCATGA GGCTCTGCAC AACCACTACA CGCAGAAGAG
1701  CCTCTCCCTG TCCCCGGGTA AA      ( 配列番号      102)
```

【０７１６】

成熟ＥＮＧ（２６～３４６）－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号１０３）は以下の通りであり、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【化２７７】

```
  1  ETVHCDLQPV GPERDEVTYT TSQVSKGCVA QAPNAILEVH VLFLEFPTGP
 51  SQLELTLQAS KQNGTWPREV LLVLSVNSSV FLHLQALGIP LHLAYNSSLV
101  TFQEPPGVNT TELPSFPKTQ ILEWAAERGP ITSAAELNDP QSILLRLGQA
151  QGSLSFCMLE ASQDMGRTLE WRPRTPALVR GCHLEGVAGH KEAHILRVLP
201  GHSAGPRTVT VKVELSCAPG DLDAVLILQG PPYVSWLIDA NHNMQIWTTG
251  EYSFKIFPEK NIRGFKLPDT PQGLLGEARM LNASIVASFV ELPLASIVSL
301  HASSCGGRLQ TSPAPIQTTP PTGGGTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
351  KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
401  STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
451  VYTLPPSRKE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
501  LKSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
```

（配列番号　103）

相補的な形態のＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号１０４）は、以下の通りである。

【化２７８】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGADPVKPS RGPLVTCTCE SPHCKGPTCR
 51  GAWCTVVLVR EEGRHPQEHR GCGNLHRELC RGRPTEFVNH YCCDSHLCNH
101  NVSLVLEATQ PPSEQPGTDG QLATGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
151  KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
201  YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
251  PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTTP
301  PVLDSDGSFF LYSDLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
```

【化２７９】

```
351  G
```

（配列番号　104）

【０７１７】

リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。上記の配列番号１０１および１０３のＥＮＧ（２６～３４６）－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、２アミノ酸置換（リシンをアスパラギン酸により置き換える）を上記の二重下線で指し示す通りＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１０４のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端でリシンが付加されてもよい。

このＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質は以下の核酸（配列番号１０５）によってコードされる：

【化２８０】

```
   1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
  51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCGACCCTGT GAAGCCGTCT CGGGGCCCGC
 101  TGGTGACCTG CACGTGTGAG AGCCCACATT GCAAGGGGCC TACCTGCCGG
 151  GGGGCCTGGT GCACAGTAGT GCTGGTGCGG GAGGAGGGGA GGCACCCCCA
 201  GGAACATCGG GGCTGCGGGA ACTTGCACAG GGAGCTCTGC AGGGGCCGCC
 251  CCACCGAGTT CGTCAACCAC TACTGCTGCG ACAGCCACCT CTGCAACCAC
 301  AACGTGTCCC TGGTGCTGGA GGCCACCCAA CCTCCTTCGG AGCAGCCGGG
 351  AACAGATGGC CAGCTGGCCA CCGGTGGTGG AACTCACACA TGCCCACCGT
 401  GCCCAGCACC TGAACTCCTG GGGGGACCGT CAGTCTTCCT CTTCCCCCCA
 451  AAACCCAAGG ACACCCTCAT GATCTCCCGG ACCCCTGAGG TCACATGCGT
 501  GGTGGTGGAC GTGAGCCACG AAGACCCTGA GGTCAAGTTC AACTGGTACG
 551  TGGACGGCGT GGAGGTGCAT AATGCCAAGA CAAAGCCGCG GGAGGAGCAG
 601  TACAACAGCA CGTACCGTGT GGTCAGCGTC CTCACCGTCC TGCACCAGGA
 651  CTGGCTGAAT GGCAAGGAGT ACAAGTGCAA GGTCTCCAAC AAAGCCCTCC
 701  CAGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAG CCAAAGGGCA GCCCCGAGAA
 751  CCACAGGTGT ACACCCTGCC CCCATCCCGG GAGGAGATGA CCAAGAACCA
 801  GGTCAGCCTG ACCTGCCTGG TCAAAGGCTT CTATCCCAGC GACATCGCCG
 851  TGGAGTGGGA GAGCAATGGG CAGCCGGAGA ACAACTACGA CACCACGCCT
 901  CCCGTGCTGG ACTCCGACGG CTCCTTCTTC CTCTATAGCG ACCTCACCGT
 951  GGACAAGAGC AGGTGGCAGC AGGGGAACGT CTTCTCATGC TCCGTGATGC
1001  ATGAGGCTCT GCACAACCAC TACACGCAGA AGAGCCTCTC CCTGTCTCCG
1051  GGT          ( 配列番号      105)
```

【０７１８】

プロセシングされたＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１０６）を次に示し、これは任意選択で、Ｃ末端でリシンが付加されてもよい。

【化２８１】

```
   1  DPVKPSRGPL VTCTCESPHC KGPTCRGAWC TVVLVREEGR HPQEHRGCGN
  51  LHRELCRGRP TEFVNHYCCD SHLCNHNVSL VLEATQPPSE QPGTDGQLAT
 101  GGGTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
 151  DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
 201  KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV
 251  KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYDTTPPVLD SDGSFFLYSD LTVDKSRWQQ
 301  GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG          ( 配列番号      106)
```

【０７１９】

それぞれ配列番号１０３および配列番号１０６のＥＮＧ（２６～３４６）－ＦｃおよびＡＬＫ１－Ｆｃタンパク質を共発現させ、ＣＨＯ細胞株から精製して、ＥＮＧ（２６～３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃを含むヘテロマーを生じさせてもよい。

【０７２０】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の形成を促進する第２のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するように変更する。

ＥＮＧ（２６～３４６）－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号８０１）を以下に示す：

【化２８２】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAETVHCD LQPVGPERDE VTYTTSQVSK
 51  GCVAQAPNAI LEVHVLFLEF PTGPSQLELT LQASKQNGTW PREVLLVLSV
101  NSSVFLHLQA LGIPLHLAYN SSLVTFQEPP GVNTTELPSF PKTQILEWAA
151  ERGPITSAAE LNDPQSILLR LGQAQGSLSF CMLEASQDMG RTLEWRPRTP
201  ALVRGCHLEG VAGHKEAHIL RVLPGHSAGP RTVTVKVELS CAPGDLDAVL
251  ILQGPPYVSW LIDANHNMQI WTTGEYSFKI FPEKNIRGFK LPDTPQGLLG
301  EARMLNASIV ASFVELPLAS IVSLHASSCG GRLQTSPAPI QTTPPTGGGT
351  HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV
401  KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV
451  SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP CREEMTKNQV SLWCLVKGFY
501  PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF
551  SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK     ( 配列番号      801)
```

【０７２１】

リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれかではなくＥＮＧ（２６～３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、上の二重の下線で指し示す通り、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインにより、また、スレオニンをトリプトファン（ｔｒｙｔｏｐｈａｎ）により置き換える）を融合タンパク質のＦｃドメインに導入することができる。配列番号８０１のアミノ酸配列は任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。

【０７２２】

プロセシングされたＥＮＧ（２６～３４６）－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号８０２）は以下の通りであり、かつ任意選択でＣ末端からリシン（Ｋ）が取り除かれてもよい。

【化２８３】

```
  1  ETVHCDLQPV GPERDEVTYT TSQVSKGCVA QAPNAILEVH VLFLEFPTGP
 51  SQLELTLQAS KQNGTWPREV LLVLSVNSSV FLHLQALGIP LHLAYNSSLV
101  TFQEPPGVNT TELPSFPKTQ ILEWAAERGP ITSAAELNDP QSILLRLGQA
151  QGSLSFCMLE ASQDMGRTLE WRPRTPALVR GCHLEGVAGH KEAHILRVLP
201  GHSAGPRTVT VKVELSCAPG DLDAVLILQG PPYVSWLIDA NHNMQIWTTG
251  EYSFKIFPEK NIRGFKLPDT PQGLLGEARM LNASIVASFV ELPLASIVSL
301  HASSCGGRLQ TSPAPIQTTP PTGGGTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
351  KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
401  STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
451  VYTLPPCREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
501  LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
      ( 配列番号      802)
```

相補的な形態のＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号８０３）は、以下の通りである：

【化２８４】

```
  1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGADPVKPS RGPLVTCTCE SPHCKGPTCR
 51  GAWCTVVLVR EEGRHPQEHR GCGNLHRELC RGRPTEFVNH YCCDSHLCNH
101  NVSLVLEATQ PPSEQPGTDG QLATGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
151  KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
201  YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
251  PQVCTLPPSR EEMTKNQVSL SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
301  PVLDSDGSFF LVSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP
351  GK       ( 配列番号      803)
```

【０７２３】

リーダー配列およびリンカーには、下線を引く。上記の配列番号８０１および８０２のＥＮＧ（２６～３４６）－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を、上記の二重下線で指し示す通りＡＬＫ１融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。配列番号８０３のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンが取り除かれてもよい。

【０７２４】

プロセシングされたＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号８０４）を次に示し、これは任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。

【化２８５】

```
1  DPVKPSRGPL VTCTCESPHC KGPTCRGAWC TVVLVREEGR HPQEHRGCGN
```

【化２８６】

```
 51  LHRELCRGRP TEFVNHYCCD SHLCNHNVSL VLEATQPPSE QPGTDGQLAT
101  GGGTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
151  DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
201  KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVC TLPPSREEMT KNQVSLSCAV
251  KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLVSK LTVDKSRWQQ
301  GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK       ( 配列番号      804)
```

【０７２５】

それぞれ、配列番号８０２および配列番号８０４のＥＮＧ（２６－３４６）－ＦｃタンパクおよびＡＬＫ１－ＦｃタンパクをＣＨＯ細胞株から共発現および精製して、ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃを含むヘテロ多量体を生じさせることができる。

【０７２６】

非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の複合体の形成を促進するための第３のアプローチは、それぞれ、配列番号８０７～８０９および配列番号８１０～８１２のＥＮＧ－ＦｃおよびＡＬＫ１－Ｆｃポリペプチド配列に図示される。このアプローチでは、Ｆｃドメインを、上記の第２のアプローチにおいて記載される相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するために変更する。さらに、Ｆｃドメインにおいて置換も行って、分子の総電荷を変化させ、それによって所望のタンパク質複合体の精製を容易にする。ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ融合ポリペプチドおよびＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドはそれぞれＴＰＡリーダーを用いる。

ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃポリペプチド配列（配列番号８０７）を以下に示す：

【化２８７】

```
  1   MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAETVHCD LQPVGPERDE VTYTTSQVSK
 51   GCVAQAPNAI LEVHVLFLEF PTGPSQLELT LQASKQNGTW PREVLLVLSV
101   NSSVFLHLQA LGIPLHLAYN SSLVTFQEPP GVNTTELPSF PKTQILEWAA
151   ERGPITSAAE LNDPQSILLR LGQAQGSLSF CMLEASQDMG RTLEWRPRTP
201   ALVRGCHLEG VAGHKEAHIL RVLPGHSAGP RTVTVKVELS CAPGDLDAVL
251   ILQGPPYVSW LIDANHNMQI WTTGEYSFKI FPEKNIRGFK LPDTPQGLLG
301   EARMLNASIV ASFVELPLAS IVSLHASSCG GRLQTSPAPI QTTPPIGGGT
351   HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV
401   KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV
451   SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVCTLPP SREEMTKNQV SLSCAVKGFY
501   PSDIAVEWES RGQPENNYKT TPPVLDSRGS FFLVSKLTVD KSRWQQGNVF
551   SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG      ( 配列番号    807)
```

【０７２７】

リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体のいずれでもなくＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、４個のアミノ酸置換（チロシンをシステインで、スレオニンをセリンで、ロイシンをアラニンで、およびチロシンをバリンで置き換える）を、上記の二重の下線で指し示す通り、ＥＮＧ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。単一の下線で指し示す通り、２個の追加的なアミノ酸置換（アスパラギンおよびアスパラギン酸をアルギニンで置き換える）もこのＦｃドメインに導入して、分子の総電荷に基づく所望のヘテロ二量体の精製を容易にしてもよい。配列番号８０７のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。

このＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸配列（配列番号８０８）によってコードされ、リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く：

【化２８８】

```
   1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
  51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCGAAACAGT CCATTGTGAC CTTCAGCCTG
 101  TGGGCCCCGA GAGGGACGAG GTGACATATA CCACTAGCCA GGTCTCGAAG
 151  GGCTGCGTGG CTCAGGCCCC CAATGCCATC CTTGAAGTCC ATGTCCTCTT
 201  CCTGGAGTTC CCAACGGGCC CGTCACAGCT GGAGCTGACT CTCCAGGCAT
 251  CCAAGCAAAA TGGCACCTGG CCCCGAGAGG TGCTTCTGGT CCTCAGTGTA
 301  AACAGCAGTG TCTTCCTGCA TCTCCAGGCC CTGGGAATCC CACTGCACTT
 351  GGCCTACAAT TCCAGCCTGG TCACCTTCCA AGAGCCCCCG GGGGTCAACA
 401  CCACAGAGCT GCCATCCTTC CCCAAGACCC AGATCCTTGA GTGGGCAGCT
 451  GAGAGGGGCC CCATCACCTC TGCTGCTGAG CTGAATGACC CCCAGAGCAT
 501  CCTCCTCCGA CTGGGCCAAG CCCAGGGGTC ACTGTCCTTC TGCATGCTGG
 551  AAGCCAGCCA GGACATGGGC CGCACGCTCG AGTGGCGGCC GCGTACTCCA
 601  GCCTTGGTCC GGGGCTGCCA CTTGGAAGGC GTGGCCGGCC ACAAGGAGGC
 651  GCACATCCTG AGGGTCCTGC CGGGCCACTC GGCCGGGCCC CGGACGGTGA
 701  CGGTGAAGGT GGAACTGAGC TGCGCACCCG GGGATCTCGA TGCCGTCCTC
 751  ATCCTGCAGG GTCCCCCCTA CGTGTCCTGG CTCATCGACG CCAACCACAA
 801  CATGCAGATC TGGACCACTG GAGAATACTC CTTCAAGATC TTTCCAGAGA
 851  AAAACATTCG TGGCTTCAAG CTCCCAGACA CACCTCAAGG CCTCCTGGGG
 901  GAGGCCCGGA TGCTCAATGC CAGCATTGTG GCATCCTTCG TGGAGCTACC
 951  GCTGGCCAGC ATTGTCTCAC TTCATGCCTC CAGCTGCGGT GGTAGGCTGC
1001  AGACCTCACC CGCACCGATC CAGACCACTC CTCCCACCGG TGGTGGAACT
1051  CACACATGCC CACCGTGCCC AGCACCTGAA CTCCTGGGGG GACCGTCAGT
1101  CTTCCTCTTC CCCCCAAAAC CCAAGGACAC CCTCATGATC TCCCGGACCC
1151  CTGAGGTCAC ATGCGTGGTG GTGGACGTGA GCCACGAAGA CCCTGAGGTC
1201  AAGTTCAACT GGTACGTGGA CGGCGTGGAG GTGCATAATG CCAAGACAAA
1251  GCCGCGGGAG GAGCAGTACA ACAGCACGTA CCGTGTGGTC AGCGTCCTCA
1301  CCGTCCTGCA CCAGGACTGG CTGAATGGCA AGGAGTACAA GTGCAAGGTC
1351  TCCAACAAAG CCCTCCCAGC CCCCATCGAG AAAACCATCT CCAAAGCCAA
1401  AGGGCAGCCC CGAGAACCAC AGGTGTGCAC CCTGCCCCCA TCCCGGGAGG
1451  AGATGACCAA GAACCAGGTC AGCCTGTCCT GCGCCGTCAA AGGCTTCTAT
1501  CCCAGCGACA TCGCCGTGGA GTGGGAGAGC CGCGGGCAGC CGGAGAACAA
1551  CTACAAGACC ACGCCTCCCG TGCTGGACTC CGCGGCTCC TTCTTCCTCG
```

【化２８９】

```
1601  TGAGCAAGCT CACCGTGGAC AAGAGCAGGT GGCAGCAGGG GAACGTCTTC
1651  TCATGCTCCG TGATGCATGA GGCTCTGCAC AACCACTACA CGCAGAAGAG
1701  CCTCTCCCTG TCTCCGGGT      (配列番号    808)
```

【０７２８】

プロセシングされたＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号８０９）を次に示し、これは任意選択で、Ｃ末端でリシンが付加されてもよい。

【化２９０】

```
  1   ETVHCDLQPV GPERDEVTYI TSQVSKGCVA QAPNAILEVH VLFLEFPTGP
 51   SQLELTLQAS KQNGIWPREV LLVLSVNSSV FLHLQALGIP LHLAYNSSLV
101   TFQEPPGVNT TELPSFPKTQ ILEWAAERGP ITSAAELNDP QSILLRLGQA
151   QGSLSFCMLE ASQDMGRTLE WRPRTPALVR GCHLEGVAGH KEAHILRVLP
201   GHSAGPRTVT VKVELSCAPG DLDAVLILQG PPYVSWLIDA NHNMQIWTTG
251   EYSFKIFPEK NIRGFKLPDT PQGLLGEARM LNASIVASFV ELPLASIVSL
301   HASSCGGRLQ TSPAPIQTTP PTGGGTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
351   KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
401   STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
451   VCTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESRGQP ENNYKTTPPV
501   LDSRGSFFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG
      ( 配列番号    809)
```

相補的な形態のＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号８１０）を次に示す：

【化２９１】

```
  1   MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGADPVKPS RGPLVTCTCE SPHCKGPTCR
 51   GAWCTVVLVR EEGRHPQEHR GCGNLHRELC RGRPTEFVNH YCCDSHLCNH
101   NVSLVLEATQ PPSEQPGTDG QLATGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP
151   KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ
201   YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE
251   PQVYTLPPCR EEMTENQVSL WCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
301   PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQDSLSLSP
351   G       ( 配列番号    810)
```

【０７２９】

リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。上記の配列番号８０７および８０９のＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ融合ポリペプチドとのヘテロ二量体形成をガイドするために、２個のアミノ酸置換（セリンをシステインで、およびスレオニンをトリプトファンで置き換える）を上記の二重の下線で指し示すＡＬＫ１－Ｆｃ融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入してもよい。単一の下線で指し示す通り、２個の追加的なアミノ酸置換（リシンをグルタミン酸およびアスパラギン酸で置き換える）もこのＦｃドメインに導入して、分子の総電荷に基づく所望のヘテロ二量体の精製を容易にしてもよい。配列番号８１０のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。

このＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸（配列番号８１１）によってコードされ、リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く：

【化２９２】

```
   1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
  51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCGACCCTGT GAAGCCGTCT CGGGGCCCGC
 101  TGGTGACCTG CACGTGTGAG AGCCCACATT GCAAGGGGCC TACCTGCCGG
 151  GGGGCCTGGT GCACAGTAGT GCTGGTGCGG GAGGAGGGGA GGCACCCCCA
 201  GGAACATCGG GGCTGCGGGA ACTTGCACAG GGAGCTCTGC AGGGGCCGCC
 251  CCACCGAGTT CGTCAACCAC TACTGCTGCG ACAGCCACCT CTGCAACCAC
 301  AACGTGTCCC TGGTGCTGGA GGCCACCCAA CCTCCTTCGG AGCAGCCGGG
 351  AACAGATGGC CAGCTGGCCA CCGGTGGTGG AACTCACACA TGCCCACCGT
 401  GCCCAGCACC TGAACTCCTG GGGGGACCGT CAGTCTTCCT CTTCCCCCCA
 451  AAACCCAAGG ACACCCTCAT GATCTCCCGG ACCCCTGAGG TCACATGCGT
 501  GGTGGTGGAC GTGAGCCACG AAGACCCTGA GGTCAAGTTC AACTGGTACG
 551  TGGACGGCGT GGAGGTGCAT AATGCCAAGA CAAAGCCGCG GGAGGAGCAG
 601  TACAACAGCA CGTACCGTGT GGTCAGCGTC CTCACCGTCC TGCACCAGGA
 651  CTGGCTGAAT GGCAAGGAGT ACAAGTGCAA GGTCTCCAAC AAAGCCCTCC
 701  CAGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAG CCAAAGGGCA GCCCCGAGAA
 751  CCACAGGTGT ACACCCTGCC CCCATGCCGG GAGGAGATGA CCGAGAACCA
 801  GGTCAGCCTG TGGTGCCTGG TCAAAGGCTT CTATCCCAGC GACATCGCCG
 851  TGGAGTGGGA GAGCAATGGG CAGCCGGAGA ACAACTACAA GACCACGCCT
 901  CCCGTGCTGG ACTCCGACGG CTCCTTCTTC CTCTATAGCA AGCTCACCGT
 951  GGACAAGAGC AGGTGGCAGC AGGGGAACGT CTTCTCATGC TCCGTGATGC
1001  ATGAGGCTCT GCACAACCAC TACACGCAGG ACAGCCTCTC CCTGTCTCCG
1051  GGT       ( 配列番号       811)
```

【０７３０】

成熟ＡＬＫ１－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号８１２）を次に示し、これは任意選択で、Ｃ末端でリシンが付加されてもよい。

【化２９３】

```
   1  DPVKPSRGPL VTCTCESPHC KGPTCRGAWC TVVLVREEGR HPQEHRGCGN
  51  LHRELCRGRP TEFVNHYCCD SHLCNHNVSL VLEATQPPSE QPGTDGQLAT
 101  GGGTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE
 151  DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY
 201  KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCREEMT ENQVSLWCLV
 251  KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ
 301  GNVFSCSVMH EALHNHYTQD SLSLSPG      ( 配列番号     812)
```

【０７３１】

それぞれ、配列番号８０９および配列番号８１２のＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃタンパク質およびＡＬＫ１－Ｆｃタンパク質をＣＨＯ細胞株から共発現および精製して、ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃを含むヘテロマー複合体を生じさせることができる。

【０７３２】

様々なＥＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれよりも多くを任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィー、カチオン交換クロマトグラフィー、エピトープベースの親和性クロマトグラフィー（例えば、ＥＮＧまたはＡＬＫ１上のエピトープに対する抗体または機能的に同等のリガンドを用いる）、およびマルチモーダルクロマトグラフィー（例えば、静電性リガンドおよび疎水性リガンドの両方を含有する樹脂を用いる）。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了すること

ができる。

【０７３３】

（実施例２）

ＥＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

２０個の異なるリガンドの予備スクリーニングにおいて、ＢＭＰ９およびＢＭＰ１０のみがＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体の複合体への結合を呈した。次いで、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）ベースの結合アッセイを使用して、ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体のリガンド結合特性を、ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：Ｆｃ単量体、ＡＬＫ１－Ｆｃ：Ｆｃ単量体の複合体、およびＡＬＫ１－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃホモ二量体のリガンド結合特性と比較した。これらのタンパク質複合体は、独立して、抗Ｆｃ抗体を使用してシステムに捕捉した。リガンドを注入して、捕捉された受容体タンパク質の上を流させた。結果を下の表にまとめており、ここでは有効リガンドトラップを最も良く示すリガンド解離速度（k_d）を灰色の陰影で示す。

［Ｔ４］

【表４】

ENG(26-346)-Fc 単量体、ALK1-Fc 単量体、および ALK1-Fc ホモ二量体と比較した ENG(26-346)-Fc:ALK1-Fc ヘテロ二量体のリガンド結合プロファイル

タンパク質	リガンド					
	BMP9			BMP10		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (pM)
ENG(26-346)-Fc:Fc	一過性の結合		>36000	結合しない		
ALK1-Fc:Fc	5.1×10^6	1.1×10^{-3}	210	7.5×10^6	5.1×10^{-4}	69
ALK1-Fc:ALK1-Fc	7.9×10^6	1.3×10^{-4}	16	4.1×10^6	1.6×10^{-4}	37
ENG(26-346)-Fc:ALK1-Fc	1.1×10^7	3.9×10^{-4}	35	1.4×10^7	4.7×10^{-4}	33

【０７３４】

これらの結合データは、ＥＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体が、単量体の複合体のいずれかが呈するものとは異なる有用なリガンド結合特性を有することを実証する。具体的には、ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体は、ＡＬＫ１－Ｆｃ：Ｆｃ複合体と比較して、ＢＭＰ９への増強された結合およびＢＭＰ１０への同様の結合を示した一方で、ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：Ｆｃ複合体は、ＢＭＰ９への一過性の結合のみを示し、ＢＭＰ１０への結合を示さなかった。他方、ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体は、ＡＬＫ１－Ｆｃホモ二量体と同様の解離速度定数（k_d）および平衡解離定数（K_D）でＢＭＰ９およびＢＭＰ１０に結合した。したがって、これらの結果は、ＥＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体がＡＬＫ１－Ｆｃホモ二量体と同様のリガンド結合プロファイルを有することを実証する。したがって、ＥＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ１－Ｆｃヘテロ二量体は、ＢＭＰ９およびＢＭＰ１０への拮抗が望まれる治療応用において有用なものとなる。

【０７３５】

（実施例３）

ＥＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体の生成

細胞外ドメインとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを用いてＦｃドメインにそれぞれが融合される、ヒトエンドグリン（ＥＮＧ）のＣ末端切断型細胞外ドメインおよびヒトＡＬＫ２の細胞外ドメインを含む可溶性ＥＮＧ－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体を生成することができる。個々の構築物は、それぞれ、ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ融合

タンパク質およびＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質と呼ばれる。

【０７３６】

ヘテロマーのＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃの形成を実施例１に記載されたものと同様のアプローチによってガイドしてもよい。

【０７３７】

第１のアプローチでは、ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ融合タンパク質のポリペプチド配列およびそれをコードする核酸配列は、実施例１において配列番号１０１～１０３として提供される。

相補的なＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質は、ＴＰＡリーダーを用い、かつ以下の通りである（配列番号１０７）：

【化２９４】

```
   1  MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAMEDEKP KVNPKLYMCV CEGLSCGNED
  51  HCEGQQCFSS LSINDGFHVY QKGCFQVYEQ GKMTCKTPPS PGQAVECCQG
 101  DWCNRNITAQ LPTKGKSFPG TQNFHLEIGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF
 151  LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
 201  REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG
 251  QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
 301  DTTPPVLDSD GSFFLYSDLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
 351  SLSPG      ( 配列番号      107)
```

【０７３８】

シグナル配列およびリンカー配列には、下線を引く。可能なホモ二量体の複合体のいずれでもなくＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃヘテロ二量体の形成を促進するために、２個のアミノ酸置換（リシンをアスパラギン酸で置き換える）を、上記の二重の下線で指し示す通り、融合タンパク質のＦｃドメインに導入してもよい。配列番号１０７のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端にリシンが付加されてもよい。

このＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質は、以下の核酸（配列番号１０８）によってコードされる：

【化２９５】

```
   1  ATGGATGCAA TGAAGAGAGG GCTCTGCTGT GTGCTGCTGC TGTGTGGAGC
  51  AGTCTTCGTT TCGCCCGGCG CCATGGAAGA TGAGAAGCCC AAGGTCAACC
 101  CCAAACTCTA CATGTGTGTG TGTGAAGGTC TCTCCTGCGG TAATGAGGAC
 151  CACTGTGAAG GCCAGCAGTG CTTTTCCTCA CTGAGCATCA ACGATGGCTT
 201  CCACGTCTAC CAGAAAGGCT GCTTCCAGGT TTATGAGCAG GGAAAGATGA
 251  CCTGTAAGAC CCCGCCGTCC CCTGGCCAAG CTGTGGAGTG CTGCCAAGGG
 301  GACTGGTGTA ACAGGAACAT CACGGCCCAG CTGCCCACTA AAGGAAAATC
 351  CTTCCCTGGA ACACAGAATT TCCACTTGGA GACCGGTGGT GGAACTCACA
 401  CATGCCCACC GTGCCCAGCA CCTGAACTCC TGGGGGGACC GTCAGTCTTC
 451  CTCTTCCCCC CAAAACCCAA GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA
 501  GGTCACATGC GTGGTGGTGG ACGTGAGCCA CGAAGACCCT GAGGTCAAGT
 551  TCAACTGGTA CGTGGACGGC GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCG
 601  CGGGAGGAGC AGTACAACAG CACGTACCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT
 651  CCTGCACCAG GACTGGCTGA ATGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA
 701  ACAAAGCCCT CCCAGCCCCC ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AGCCAAAGGG
 751  CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT
 801  GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTATCCCA
 851  GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACTAC
 901  GACACCACGC CTCCCGTGCT GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTATAG
 951  CGACCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT
1001  GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC
1051  TCCCTGTCTC CGGGT          ( 配列番号      108)
```

【０７３９】

プロセシングされたＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号１０９）を次に示し、これは任意選択で、Ｃ末端でリシンが付加されてもよい。

【化２９６】

```
 1  MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG QQCFSSLSIN DGFHVYQKGC
```

【化２９７】

```
 51  FQVYEQGKMT CKTPPSPGQA VECCQGDWCN RNITAQLPTK GKSFPGTQNF
101  HLETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
151  VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
201  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
251  TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYDTTP PVLDSDGSFF LYSDLTVDKS
301  RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP G    ( 配列番号      109)
```

【０７４０】

それぞれ、配列番号１０３および配列番号１０９のＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ融合タンパク質およびＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質をＣＨＯ細胞株から共発現および精製して、ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃを含むヘテロマー複合体を生じさせることができる。

【０７４１】

それぞれ、配列番号８０１～８０２および配列番号８０５～８０６のＥＮＧ（２６－３４６）－ＦｃおよびＡＬＫ２－Ｆｃポリペプチド配列に図示される、非対称Ｆｃ融合タンパク質を使用するヘテロ多量体の形成を促進するための別のアプローチでは、Ｆｃドメインを、相補的な疎水性相互作用およびさらなる分子間ジスルフィド結合を導入するために変更する。ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ融合ポリペプチド配列は、実施例１に考察されている。

相補的な形態のＡＬＫ２－Ｆｃ融合ポリペプチド（配列番号８０５）は、以下の通りである：

【化２９８】

```
  1 MDAMKRGLCC VLLLCGAVFV SPGAMEDEKP KVNPKLYMCV CEGLSCGNED
 51 HCEGQQCFSS LSINDGFHVY QKGCFQVYEQ GKMTCKTPPS PGQAVECCQG
101 DWCNRNITAQ LPTKGKSFPG TQNFHLETGG GTHTCPPCPA PELLGGPSVF
151 LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
201 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG
251 QPREPQVCTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
301 KTTPPVLDSD GSFFLVSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
351 SLSPGK        ( 配列番号      805)
```

【０７４２】

リーダー配列およびリンカー配列には、下線を引く。上記の配列番号８０１および８０２のＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ融合ポリペプチドのヘテロ二量体形成をガイドするために、４個のアミノ酸置換を上記の二重の下線で指し示すＡＬＫ２融合ポリペプチドのＦｃドメインに導入することができる。配列番号８０５のアミノ酸配列は、任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。

【０７４３】

プロセシングされたＡＬＫ２－Ｆｃ融合タンパク質配列（配列番号８０６）を次に示し、これは任意選択で、Ｃ末端からリシンを除去して提供することができる。

【化２９９】

```
 1 MEDEKPKVNP KLYMCVCEGL SCGNEDHCEG QQCFSSLSIN DGFHVYQKGC
```

【化３００】

```
 51 FQVYEQGKMT CKTPPSPGQA VECCQGDWCN RNITAQLPTK GKSFPGTQNF
101 HLETGGGTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
151 VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
201 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVCTLPPSR EEMTKNQVSL
251 SCAVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LVSKLTVDKS
301 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK    ( 配列番号      806)
```

【０７４４】

それぞれ、配列番号８０２および配列番号８０６のＥＮＧ（２６－３４６）－ＦｃタンパクおよびＡＬＫ２－Ｆｃタンパク質をＣＨＯ細胞株から共発現および精製して、ＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃを含むヘテロマー複合体を生じさせることができる。

【０７４５】

様々なＥＮＧ（２６－３４６）－Ｆｃ：ＡＬＫ２－Ｆｃ複合体の精製は、例えば、次のうち３種またはそれ超を任意の順序で含む一連のカラムクロマトグラフィー工程によって

達成され得る：プロテインＡクロマトグラフィー、Ｑセファロースクロマトグラフィー、フェニルセファロースクロマトグラフィー、サイズ排除クロマトグラフィーおよびカチオン交換クロマトグラフィーおよびエピトープベースの親和性クロマトグラフィー（例えば、ＥＮＧまたはＡＬＫ２上のエピトープに対する抗体または機能的に同等のリガンドを用いる）、およびマルチモーダルクロマトグラフィー（例えば、静電性リガンドおよび疎水性リガンドの両方を含有する樹脂を用いる）。精製は、ウイルス濾過および緩衝液交換により完了することができる。

【０７４６】

（実施例４）

ヘテロマー融合タンパク質の例示的な共受容体ポリペプチドエレメント

少なくとも１つの共受容体ポリペプチドおよび少なくとも１つのＩ型受容体ポリペプチドまたは１つのＩＩ型受容体ポリペプチドを含む追加的なヘテロマー融合タンパク質を生成することができる。このようなヘテロマー融合タンパク質複合体のための例示的な共受容体ポリペプチドは、そのＮＣＢＩ参照配列番号が図１１Ａおよび図１１Ｂに指し示されるＴＧＦβスーパーファミリー共受容体の可溶性フラグメントとして本明細書で提供される。個々の共受容体アイソフォームは、図１１Ａおよび図１１Ｂに示す通り、異なる長さの複数の例示的なポリペプチドを生じさせ得る。

【０７４７】

非ＦｃポリペプチドとＦｃドメインとの間に位置するリンカーを任意選択で用いてＦｃドメインにそれぞれが融合される、可溶性ヒト共受容体ポリペプチド、またはそのフラグメント、およびヒトＩ型またはＩＩ型受容体の細胞外ドメイン、またはそのフラグメントを含む可溶性ヘテロ多量体を生成し、共受容体－Ｆｃ：受容体－Ｆｃタンパク質複合体を得ることができる。望まないホモ多量体とは対照的に、所望のヘテロ多量体の形成を促進するための方法論は、非対称ヘテロ多量体の形成をガイドするために、Ｆｃドメインのアミノ酸配列に変更を導入することである。Ｆｃドメインを使用して非対称相互作用ペアを作製するための多くの異なるアプローチが、本開示に記載されている。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目１)

ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体であって、前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、ＣＲＩＭ１、ＣＲＩＭ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンおよびＭｕＳＫからなる群から選択され、前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体が、ＡＬＫ１、ＡＬＫ２、ＡＬＫ３、ＡＬＫ４、ＡＬＫ５、ＡＬＫ６およびＡＬＫ７からなる群から選択される、組換えヘテロ多量体。

(項目２)

ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体であって、前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂ、ＣＲＩＭ１、ＣＲＩＭ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンおよびＭｕＳＫからなる群から選択され、前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体が、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、ＴＧＦＢＲＩＩ、ＢＭＰＲＩＩおよびＭＩＳＲＩＩからなる群から選択される、組換えヘテロ多量体。

(項目３)

第１のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドおよび第２のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドを含む組換えヘテロ多量体であって、前記第１および第２のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、エンドグリン、ベータグリカン、Ｃｒｉｐｔｏ－１、Ｃｒｙｐｔｉｃ、Ｃｒｙｐｔｉｃファミリ

ータンパク質１Ｂ、ＣＲＩＭ１、ＣＲＩＭ２、ＢＡＭＢＩ、ＢＭＰＥＲ、ＲＧＭ－Ａ、ＲＧＭ－Ｂ、ヘモジュベリンおよびＭｕＳＫからなる群から選択される、組換えヘテロ多量体。

(項目４)

エンドグリンポリペプチドおよびＡＬＫ１ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目５)

エンドグリンポリペプチドおよびＡＬＫ２ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目６)

エンドグリンポリペプチドおよびＡＬＫ３ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目７)

エンドグリンポリペプチドおよびＡＬＫ４ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目８)

エンドグリンポリペプチドおよびＡＬＫ５ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目９)

エンドグリンポリペプチドおよびＡＬＫ６ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目１０)

エンドグリンポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目１１)

ベータグリカンポリペプチドおよびＡＬＫ１ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目１２)

ベータグリカンポリペプチドおよびＡＬＫ２ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目１３)

ベータグリカンポリペプチドおよびＡＬＫ３ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目１４)

ベータグリカンポリペプチドおよびＡＬＫ４ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目１５)

ベータグリカンポリペプチドおよびＡＬＫ５ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目１６)

ベータグリカンポリペプチドおよびＡＬＫ６ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目１７)

ベータグリカンポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目１８)

Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＡＬＫ１ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目１９)

Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＡＬＫ２ポリペプチドを含む、項目１に記載の組

換えヘテロ多量体。
(項目２０)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＡＬＫ３ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２１)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＡＬＫ４ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２２)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＡＬＫ５ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２３)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＡＬＫ６ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２４)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２５)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＡＬＫ１ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２６)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＡＬＫ２ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２７)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＡＬＫ３ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２８)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＡＬＫ４ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２９)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＡＬＫ５ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３０)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＡＬＫ６ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３１)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３２)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびＡＬＫ１ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３３)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびＡＬＫ２ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３４)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびＡＬＫ３ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３５)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびＡＬＫ４ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３６)

Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドおよびａｌｋ５ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３７)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドおよびａｌｋ６ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３８)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドおよびａｌｋ７ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３９)
ＣＲＩＭ１ポリペプチドおよびａｌｋ１ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目４０)
ＣＲＩＭ１ポリペプチドおよびａｌｋ２ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目４１)
ＣＲＩＭ１ポリペプチドおよびａｌｋ３ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目４２)
ＣＲＩＭ１ポリペプチドおよびａｌｋ４ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目４３)
ＣＲＩＭ１ポリペプチドおよびａｌｋ５ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目４４)
ＣＲＩＭ１ポリペプチドおよびａｌｋ６ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目４５)
ＣＲＩＭ１ポリペプチドおよびａｌｋ７ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目４６)
ＣＲＩＭ２ポリペプチドおよびａｌｋ１ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目４７)
ＣＲＩＭ２ポリペプチドおよびａｌｋ２ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目４８)
ＣＲＩＭ２ポリペプチドおよびａｌｋ３ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目４９)
ＣＲＩＭ２ポリペプチドおよびａｌｋ４ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目５０)
ＣＲＩＭ２ポリペプチドおよびａｌｋ５ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目５１)
ＣＲＩＭ２ポリペプチドおよびａｌｋ６ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目５２)
ＣＲＩＭ２ポリペプチドおよびａｌｋ７ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目５３)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＡＬＫ１ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目５４)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＡＬＫ２ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目５５)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＡＬＫ３ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目５６)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＡＬＫ４ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目５７)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＡＬＫ５ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目５８)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＡＬＫ６ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目５９)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目６０)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＡＬＫ１ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目６１)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＡＬＫ２ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目６２)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＡＬＫ３ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目６３)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＡＬＫ４ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目６４)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＡＬＫ５ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目６５)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＡＬＫ６ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目６６)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目６７)
ＲＧＭ－ＡポリペプチドおよびＡＬＫ１ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目６８)
ＲＧＭ－ＡポリペプチドおよびＡＬＫ２ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目６９)
ＲＧＭ－ＡポリペプチドおよびＡＬＫ３ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘ

テロ多量体。
(項目７０)
ＲＧＭ－Ａポリペプチドおよびａｌｋ４ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目７１)
ＲＧＭ－ＡポリペプチドおよびＡＬＫ５ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目７２)
ＲＧＭ－ＡポリペプチドおよびＡＬＫ６ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目７３)
ＲＧＭ－ＡポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目７４)
ＲＧＭ－ＢポリペプチドおよびＡＬＫ１ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目７５)
ＲＧＭ－ＢポリペプチドおよびＡＬＫ２ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目７６)
ＲＧＭ－ＢポリペプチドおよびＡＬＫ３ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目７７)
ＲＧＭ－ＢポリペプチドおよびＡＬＫ４ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目７８)
ＲＧＭ－ＢポリペプチドおよびＡＬＫ５ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目７９)
ＲＧＭ－ＢポリペプチドおよびＡＬＫ６ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目８０)
ＲＧＭ－ＢポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目８１)
ヘモジュベリンポリペプチドおよびＡＬＫ１ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目８２)
ヘモジュベリンポリペプチドおよびＡＬＫ２ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目８３)
ヘモジュベリンポリペプチドおよびＡＬＫ３ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目８４)
ヘモジュベリンポリペプチドおよびＡＬＫ４ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目８５)
ヘモジュベリンポリペプチドおよびＡＬＫ５ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目８６)

ヘモジュベリンポリペプチドおよびＡＬＫ６ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目８７)
ヘモジュベリンポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目８８)
エンドグリンポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目８９)
エンドグリンポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目９０)
エンドグリンポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目９１)
エンドグリンポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目９２)
エンドグリンポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目９３)
ベータグリカンポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目９４)
ベータグリカンポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目９５)
ベータグリカンポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目９６)
ベータグリカンポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目９７)
ベータグリカンポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目９８)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目９９)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１００)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１０１)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１０２)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目１０３)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１０４)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１０５)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１０６)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１０７)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１０８)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１０９)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１１０)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１１１)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１１２)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１１３)
ＣＲＩＭ１ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１１４)
ＣＲＩＭ１ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１１５)
ＣＲＩＭ１ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１１６)
ＣＲＩＭ１ポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１１７)
ＣＲＩＭ１ポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１１８)
ＣＲＩＭ２ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１１９)
ＣＲＩＭ２ポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、項目２に記載の組

換えヘテロ多量体。
(項目１２０)
ＣＲＩＭ２ポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１２１)
ＣＲＩＭ２ポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１２２)
ＣＲＩＭ２ポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１２３)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１２４)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１２５)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１２６)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１２７)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１２８)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１２９)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１３０)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１３１)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１３２)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１３３)
ＲＧＭ－ＡポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１３４)
ＲＧＭ－ＡポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１３５)
ＲＧＭ－ＡポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１３６)

ＲＧＭ－ＡポリペプチドおよびｂＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１３７)
ＲＧＭ－ＡポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１３８)
ＲＧＭ－ＢポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１３９)
ＲＧＭ－ＢポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１４０)
ＲＧＭ－ＢポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１４１)
ＲＧＭ－ＢポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１４２)
ＲＧＭ－ＢポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１４３)
ヘモジュベリンポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１４４)
ヘモジュベリンポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１４５)
ヘモジュベリンポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１４６)
ヘモジュベリンポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１４７)
ヘモジュベリンポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１４８)
エンドグリンポリペプチドおよびベータグリカンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１４９)
エンドグリンポリペプチドおよびＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１５０)
エンドグリンポリペプチドおよびＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１５１)
エンドグリンポリペプチドおよびＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１５２)
エンドグリンポリペプチドおよびＣＲＩＭ１ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目１５３)
エンドグリンポリペプチドおよびＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１５４)
エンドグリンポリペプチドおよびＢＡＭＢＩポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１５５)
エンドグリンポリペプチドおよびＢＭＰＥＲポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１５６)
エンドグリンポリペプチドおよびＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１５７)
エンドグリンポリペプチドおよびＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１５８)
エンドグリンポリペプチドおよびヘモジュベリンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１５９)
ベータグリカンポリペプチドおよびＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１６０)
ベータグリカンポリペプチドおよびＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１６１)
ベータグリカンポリペプチドおよびＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１６２)
ベータグリカンポリペプチドおよびＣＲＩＭ１ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１６３)
ベータグリカンポリペプチドおよびＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１６４)
ベータグリカンポリペプチドおよびＢＡＭＢＩポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１６５)
ベータグリカンポリペプチドおよびＢＭＰＥＲポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１６６)
ベータグリカンポリペプチドおよびＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１６７)
ベータグリカンポリペプチドおよびＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１６８)
ベータグリカンポリペプチドおよびヘモジュベリンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１６９)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドを含む、

項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１７０)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１７１)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＣＲＩＭ１ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１７２)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１７３)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＢＡＭＢＩポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１７４)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＢＭＰＥＲポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１７５)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１７６)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１７７)
Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドおよびヘモジュベリンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１７８)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１７９)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＣＲＩＭ１ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１８０)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１８１)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＢＡＭＢＩポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１８２)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＢＭＰＥＲポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１８３)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１８４)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１８５)
Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドおよびヘモジュベリンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１８６)

Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびｃＲＩＭ１ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１８７)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびｃＲＩＭ２ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１８８)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびＢＡＭＢＩポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１８９)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびＢＭＰＥＲポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１９０)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１９１)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１ＢポリペプチドおよびＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１９２)
Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドおよびヘモジュベリンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１９３)
ｃＲＩＭ１ポリペプチドおよびｃＲＩＭ２ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１９４)
ｃＲＩＭ１ポリペプチドおよびＢＡＭＢＩポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１９５)
ｃＲＩＭ１ポリペプチドおよびＢＭＰＥＲポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１９６)
ｃＲＩＭ１ポリペプチドおよびＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１９７)
ｃＲＩＭ１ポリペプチドおよびＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１９８)
ｃＲＩＭ１ポリペプチドおよびヘモジュベリンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目１９９)
ｃＲＩＭ２ポリペプチドおよびＢＡＭＢＩポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２００)
ｃＲＩＭ２ポリペプチドおよびＢＭＰＥＲポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２０１)
ｃＲＩＭ２ポリペプチドおよびＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２０２)
ｃＲＩＭ２ポリペプチドおよびＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２０３)
ＣＲＩＭ２ポリペプチドおよびヘモジュベリンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２０４)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＢＭＰＥＲポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２０５)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２０６)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２０７)
ＢＡＭＢＩポリペプチドおよびヘモジュベリンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２０８)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２０９)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２１０)
ＢＭＰＥＲポリペプチドおよびヘモジュベリンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２１１)
ＲＧＭ－ＡポリペプチドおよびＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２１２)
ＲＧＭ－Ａポリペプチドおよびヘモジュベリンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２１３)
ＲＧＭ－Ｂポリペプチドおよびヘモジュベリンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２１４)
前記ＡＬＫ１ポリペプチドが、
ａ）配列番号１４または１５のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号１４のアミノ酸２２～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３または３４）から始まり、配列番号１４のアミノ酸９５～１１８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８または１１９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号１４のアミノ酸２２～１１８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｄ）配列番号１４のアミノ酸３４～９５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％

、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目１、４、１１、１８、２５、３２、３９、４６、５３、６０、６７、７４、８１および２９８のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２１５)
前記ＡＬＫ２ポリペプチドが、
ａ）配列番号１８または１９のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号１８のアミノ酸２１～３５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４または３５）から始まり、配列番号１８のアミノ酸９９～１２３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２または１２３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号１８のアミノ酸２１～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｄ）配列番号１８のアミノ酸３５～９９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目１、５、１２、１９、２６、３３、４０、４７、５４、６１、６８、７５、８２および２９９のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２１６)
前記ＡＬＫ３ポリペプチドが、
ａ）配列番号２２または２３のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号２２のアミノ酸２４～６１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０または６１）から始まり、配列番号２２のアミノ酸１３０～１５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号２２のアミノ酸２４～１５２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｄ）配列番号２２のアミノ酸６１～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目１、６、１３、２０、２７、３４、４１、４８、５５、６２、６９、７６、８３および３０９のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２１７)

前記ＡＬＫ４ポリペプチドが、
ａ）配列番号２６、２７、８３または８４のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号２６のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３または３４）から始まり、配列番号２６のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５または１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号２６のアミノ酸２４～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｄ）配列番号２６のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｅ）配列番号８３のアミノ酸２４～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３または３４）から始まり、配列番号８３のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５または１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｆ）配列番号８３のアミノ酸２４～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｇ）配列番号８３のアミノ酸３４～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目１、７、１４、２１、２８、３５、４２、４９、５６、６３、７０、７７、８４および３１０のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２１８)
前記ＡＬＫ５ポリペプチドが、
ａ）配列番号３０、３１、８７または８８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号３０のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５または３６）から始まり、配列番号３０のアミノ酸１０１～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５または１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号３０のアミノ酸２５～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｄ）配列番号３０のアミノ酸３６～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｅ）配列番号８７のアミノ酸２５～３６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５または３６）から始まり、配列番号８７のアミノ酸１０１～１３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９または１３０）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｆ）配列番号８７のアミノ酸２５～１３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｇ）配列番号８７のアミノ酸３６～１０１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目１、８、１５、２２、２９、３６、４３、５０、５７、６４、７１、７８、８５および３１１のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２１９)
前記ＡＬＫ６ポリペプチドが、
ａ）配列番号３４、３５、９１または９２のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号３４のアミノ酸１４～３２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１または３２）から始まり、配列番号３４のアミノ酸１０２～１２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５または１２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号３４のアミノ酸１４～１２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｄ）配列番号３４のアミノ酸３２～１０２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｅ）配列番号９１のアミノ酸２６～６２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１または６２）から始まり、配列番号９１のアミノ酸１３２～１５６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５または１５６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｆ）配列番号９１のアミノ酸２６～１５６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｇ）配列番号９１のアミノ酸６２～１３２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目１、９、１６、２３、３０、３７、４４、５１、５８、６５、７２、７９、８６および３１２のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２２０)
前記ＡＬＫ７ポリペプチドが、
ａ）配列番号３８、３９、３０１、３０２、３０５、３０６、３０９、３１０または３１３のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号３８のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号３８のアミノ酸９２～１１３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２または１１３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号３８のアミノ酸２１～１１３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｄ）配列番号３８のアミノ酸２８～９２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｅ）配列番号３０１のアミノ酸１～１３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２または１３）から始まり、配列番号３０１のアミノ酸４２～６３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２または６３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｆ）配列番号３０１のアミノ酸１～６３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｇ）配列番号３０１のアミノ酸１３～４２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｈ）配列番号３０５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号３０５のアミノ酸４１１～４１３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４１１、４１２または４１３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｉ）配列番号３０５のアミノ酸２８～４１１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｊ）配列番号３０９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号３０９のアミノ酸３３４～３３６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３３４、３３５または３３６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｋ）配列番号３０９のアミノ酸２１～３３６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｌ）配列番号３０９のアミノ酸２８～３３４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目１、１０、１７、２４、３１、３８、４５、５２、５９、６６、７３、８０、８７および３０４のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２２１)
前記ＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドが、
ａ）配列番号９、１０および１１のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号９のアミノ酸１１０～１３５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４または１３５）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号９のアミノ酸２１～１３５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｄ）配列番号９のアミノ酸３０～１１０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目２、８８、９３、９８、１０３、１０８、１１３、１１８、１２３、１２８、１３３、１３８、１４３および３０５のいずれか一項に記載の方法。
(項目２２２)
前記ＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドが、
ａ）配列番号１、２、３、４、５および６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号１のアミノ酸２０～２９に対応する残基から始まり（例えば、アミノ酸２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８または２９のいずれか１つから始まり）、配列番号１のアミノ酸１０９～１３４に対応する位置で終わる（例えば、アミノ酸１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３または１３４のいずれか１つで終わる）ＡｃｔＲＩＩＢの部分に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８

％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、
ｃ）配列番号１のアミノ酸２９～１０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド、ならびに
ｄ）配列番号１のアミノ酸２５～１３１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチド
からなる群から選択される、項目２、８９、９４、９９、１０４、１０９、１１４、１１９、１２４、１２９、１３４、１３９、１４４および３０６のいずれか一項に記載の方法。
(項目２２３)
配列番号１のＬ７９に対応するアミノ酸位置が、酸性アミノ酸ではない、項目２２２に記載のＡｃｔＲＩＩＢポリペプチド。
(項目２２４)
前記ＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドが、
ａ）配列番号４２、４３、６７または６８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号４２のアミノ酸２３～５１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０または５１）から始まり、配列番号４２のアミノ酸１４３～１６６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５または１６６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号４２のアミノ酸２３～１６６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｄ）配列番号４２のアミノ酸５１～１４３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｅ）配列番号６７のアミノ酸２３～４４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３または４４）から始まり、配列番号６７のアミノ酸１６８～１９１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０または１９１）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｆ）配列番号６７のアミノ酸２３～１９１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｇ）配列番号６７のアミノ酸４４～１６８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド

からなる群から選択される、項目２、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５および３０７のいずれか一項に記載の方法。

(項目２２５)

前記ＢＭＰＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号４６、４７、７１または７２のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｂ）配列番号４６のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３または３４）から始まり、配列番号４６のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９または１５０）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｃ）配列番号４６のアミノ酸２７～１５０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｄ）配列番号４６のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｅ）配列番号７１のアミノ酸２７～３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３または３４）から始まり、配列番号７１のアミノ酸１２３～１５０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９または１５０）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｆ）配列番号７１のアミノ酸２７～１５０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および

ｇ）配列番号７１のアミノ酸３４～１２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド

からなる群から選択される、項目２、９１、９６、１０１、１０６、１１１、１１６、１２１、１２６、１３１、１３６、１４１、１４６および３０８のいずれか一項に記載の方法。

(項目２２６)

前記ＭＩＳＲＩＩポリペプチドが、

ａ）配列番号５０、５１、７５、７６、７９または８０のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｂ）配列番号５０のアミノ酸１８～２４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１８、１９、２０、２１、２２、２３または２４）から始まり、配列番号５０のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８また

は１４９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号５０のアミノ酸１８～１４９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｄ）配列番号５０のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｅ）配列番号７５のアミノ酸１８～２４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１８、１９、２０、２１、２２、２３または２４）から始まり、配列番号７５のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８または１４９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｆ）配列番号７５のアミノ酸１８～１４９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｇ）配列番号７５のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｈ）配列番号５０のアミノ酸１８～２４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１８、１９、２０、２１、２２、２３または２４）から始まり、配列番号７９のアミノ酸１１６～１４９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８または１４９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｉ）配列番号７９のアミノ酸１８～１４９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｊ）配列番号７９のアミノ酸２４～１１６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目２、９２、９７、１０２、１０７、１１２、１１７、１２２、１２７、１３２、１３７、１４２、１４７および３０９のいずれか一項に記載の方法。
(項目２２７)
前記エンドグリンポリペプチドが、
ａ）配列番号５０１、５０２、５０５、５０６、５０９、５１０または５９３のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５０１のアミノ酸３３０～３

４６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３３０、３３１、３３２、３３３、３３４、３３５、３３６、３３７、３３８、３３９、３４０、３４１、３４２、３４３、３４４、３４５または３４６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号５０１のアミノ酸３０～３３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｄ）配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５０５のアミノ酸３３０～３４６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３３０、３３１、３３２、３３３、３３４、３３５、３３６、３３７、３３８、３３９、３４０、３４１、３４２、３４３、３４４、３４５または３４６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｅ）配列番号５０５のアミノ酸３０～３３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｆ）配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４または２５）から始まり、配列番号５０９のアミノ酸１４８～１６４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３または１６４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｇ）配列番号５０９のアミノ酸２５～１４８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｈ）配列番号５０１のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５０１のアミノ酸５８２～５８６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５８２、５８３、５８４、５８５または５８６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｉ）配列番号５０１のアミノ酸２６～５８６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｊ）配列番号５０１のアミノ酸３０～５８２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｋ）配列番号５０５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５０５のアミノ酸５８２～５８６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５８２、５８３、５８４、５８５または５８６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｌ）配列番号５０５のアミノ酸２６～５８６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｍ）配列番号５０５のアミノ酸３０～５８２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｎ）配列番号５０９のアミノ酸１～２５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４または２５）から始まり、配列番号５０９のアミノ酸４００～４０４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４０１、４０２、４０３または４０４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｏ）配列番号５０９のアミノ酸１～４０４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｐ）配列番号５０９のアミノ酸２５～４００に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目１～１０、８８～９２、１４８～１５８および３２１のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２２８)
前記ベータグリカンポリペプチドが、
ａ）配列番号５８５、５８６、５８９または５９０のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号５８５のアミノ酸３８１～７８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３、４６４、４６５、４６６、４６７、４６８、４６９、４７０、４７１、４７２、４７３、４７４、４７５、４７６、４７７、４７８、４７９、４８０、４８１、４８２、４８３、４８４、４８５、４８６、４８７、４８８、４８９、４９０、４９１、４９２、４９３、４９４、４９５、４９６、４９７、４９８、４９９、５００、５０１、５０２、５０３、５０４、５０５、５０６、５０７、５０８、５０９、５１０、５１１、５１２、５１３、５１４、５１５、５１６、５１７、５１８、５１９、５２０、５２１、５２２、５２３、５２４、５２５、５２６、５２７、５２８、５２９、５３０、５３１、５３２、５３３、５３４、５３５、５３６、５３７、５３８、５３９、５４０、５４１、５４２、５４３、５４４、５４５、５４６、５４７、５４８、５４９、５５０、５５１、５５２、５５３、５５４、５５５、５５６、５５７、５５８、５５９、５６０、５６１、５６２、５６３、５６４、５６５、５６６、５６７、５６８、５６９、５７０、５７１、５７２、５７３、５７４、５７５、５７６、５７７、５７８、５７９、５８０、５８１、５８２、５８３、５８４、５８５、５８６、５８７、５８８、５８９、５９０、５９１、５９２、５９３、５９４、５９５、５９６、５９７、５９８、５９９、６００、６０１、６０２、６０３、６０４、６０５、６０６、６０７、６０８、６０９、６１０、６１１、６１２、６１３、６１４、６１５、６１６、６１７、６１８、６１９、６２０、６２１、６２２、

６２３、６２４、６２５、６２６、６２７、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２、
６３３、６３４、６３５、６３５、６３６、６３７、６３８、６３９、６４０、６４１、
６４２、６４３、６４４、６４５、６４６、６４７、６４８、６４９、６５０、６５１、
６５２、６５３、６５４、６５５、６５６、６５７、６５８、６５９、６６０、６６１、
６６２、６６３、６６４、６６５、６６６、６６７、６６８、６６９、６７０、６７１、
６７２、６７３、６７４、６７５、６７６、６７７、６７８、６７９、６８０、６８１、
６８２、６８３、６８４、６８５、６８６、６８７、６８８、６８９、６９０、６９１、
６９２、６９３、６９４、６９５、６９６、６９７、６９８、６９９、７００、７０１、
７０２、７０３、７０４、７０５、７０６、７０７、７０８、７０９、７１０、７１１、
７１２、７１３、７１４、７１５、７１６、７１７、７１８、７１９、７２０、７２１、
７２２、７２３、７２４、７２５、７２６、７２７、７２８、７２９、７３０、７３１、
７３２、７３３、７３４、７３５、７３６、７３７、７３８、７３９、７４０、７４１、
７４２、７４３、７４４、７４５、７４６、７４７、７４８、７４９、７５０、７５１、
７５２、７５３、７５４、７５５、７５６、７５７、７５８、７５９、７６０、７６１、
７６２、７６３、７６４、７６５、７６６、７６７、７６８、７６９、７７０、７７１、
７７２、７７３、７７４、７７５、７７６、７７７、７７８、７７９、７８０、７８１、
７８２、７８３、７８４、７８５、７８６、または７８７）で終わるポリペプチドに、少
なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、
９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号５８５のアミノ酸２１～７８７に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８
５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９
９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｄ）配列番号５８５のアミノ酸２８～３８１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８
５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９
９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｅ）配列番号５８９のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基
２１、２２、２３、２４、２５、２６または２７）から始まり、配列番号５８９のアミノ
酸３８０～７８６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３８０、３８１、３８２
、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２
、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２
、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２
、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２
、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２
、４３３、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２
、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１、４５２
、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２
、４６３、４６４、４６５、４６６、４６７、４６８、４６９、４７０、４７１、４７２
、４７３、４７４、４７５、４７６、４７７、４７８、４７９、４８０、４８１、４８２
、４８３、４８４、４８５、４８６、４８７、４８８、４８９、４９０、４９１、４９２
、４９３、４９４、４９５、４９６、４９７、４９８、４９９、５００、５０１、５０２
、５０３、５０４、５０５、５０６、５０７、５０８、５０９、５１０、５１１、５１２
、５１３、５１４、５１５、５１６、５１７、５１８、５１９、５２０、５２１、５２２
、５２３、５２４、５２５、５２６、５２７、５２８、５２９、５３０、５３１、５３２
、５３３、５３４、５３５、５３６、５３７、５３８、５３９、５４０、５４１、５４２
、５４３、５４４、５４５、５４６、５４７、５４８、５４９、５５０、５５１、５５２
、５５３、５５４、５５５、５５６、５５７、５５８、５５９、５６０、５６１、５６２
、５６３、５６４、５６５、５６６、５６７、５６８、５６９、５７０、５７１、５７２
、５７３、５７４、５７５、５７６、５７７、５７８、５７９、５８０、５８１、５８２
、５８３、５８４、５８５、５８６、５８７、５８８、５８９、５９０、５９１、５９２
、５９３、５９４、５９５、５９６、５９７、５９８、５９９、６００、６０１、６０２

、６０３、６０４、６０５、６０６、６０７、６０８、６０９、６１０、６１１、６１２
、６１３、６１４、６１５、６１６、６１７、６１８、６１９、６２０、６２１、６２２
、６２３、６２４、６２５、６２６、６２７、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２
、６３３、６３４、６３５、６３５、６３６、６３７、６３８、６３９、６４０、６４１
、６４２、６４３、６４４、６４５、６４６、６４７、６４８、６４９、６５０、６５１
、６５２、６５３、６５４、６５５、６５６、６５７、６５８、６５９、６６０、６６１
、６６２、６６３、６６４、６６５、６６６、６６７、６６８、６６９、６７０、６７１
、６７２、６７３、６７４、６７５、６７６、６７７、６７８、６７９、６８０、６８１
、６８２、６８３、６８４、６８５、６８６、６８７、６８８、６８９、６９０、６９１
、６９２、６９３、６９４、６９５、６９６、６９７、６９８、６９９、７００、７０１
、７０２、７０３、７０４、７０５、７０６、７０７、７０８、７０９、７１０、７１１
、７１２、７１３、７１４、７１５、７１６、７１７、７１８、７１９、７２０、７２１
、７２２、７２３、７２４、７２５、７２６、７２７、７２８、７２９、７３０、７３１
、７３２、７３３、７３４、７３５、７３６、７３７、７３８、７３９、７４０、７４１
、７４２、７４３、７４４、７４５、７４６、７４７、７４８、７４９、７５０、７５１
、７５２、７５３、７５４、７５５、７５６、７５７、７５８、７５９、７６０、７６１
、７６２、７６３、７６４、７６５、７６６、７６７、７６８、７６９、７７０、７７１
、７７２、７７３、７７４、７７５、７７６、７７７、７７８、７７９、７８０、７８１
、７８２、７８３、７８４、７８５、または７８６）で終わるポリペプチドに、少なくと
も７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％
、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｆ）配列番号５８９のアミノ酸２１～７８６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８
５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９
９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｇ）配列番号５８９のアミノ酸２８～３８０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８
５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９
９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｈ）配列番号５８５のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基
２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号５８５の
アミノ酸７３０～７８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基７３０、７３１、
７３２、７３３、７３４、７３５、７３６、７３７、７３８、７３９、７４０、７４１、
７４２、７４３、７４４、７４５、７４６、７４７、７４８、７４９、７５０、７５１、
７５２、７５３、７５４、７５５、７５６、７５７、７５８、７５９、７６０、７６１、
７６２、７６３、７６４、７６５、７６６、７６７、７６８、７６９、７７０、７７１、
７７２、７７３、７７４、７７５、７７６、７７７、７７８、７７９、７８０、７８１、
７８２、７８３、７８４、７８５、７８６または７８７）で終わるポリペプチドに、少な
くとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９
５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｉ）配列番号５８５のアミノ酸２１～７８７に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８
５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９
９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｊ）配列番号５８５のアミノ酸２８～７３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８
５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９
９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｋ）配列番号５８７のアミノ酸２１～２８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基
２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７または２８）から始まり、配列番号５８７の
アミノ酸７３０～７８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基７２９、７３０、
７３１、７３２、７３３、７３４、７３５、７３６、７３７、７３８、７３９、７４０、
７４１、７４２、７４３、７４４、７４５、７４６、７４７、７４８、７４９、７５０、
７５１、７５２、７５３、７５４、７５５、７５６、７５７、７５８、７５９、７６０、

７６１、７６２、７６３、７６４、７６５、７６６、７６７、７６８、７６９、７７０、７７１、７７２、７７３、７７４、７７５、７７６、７７７、７７８、７７９、７８０、７８１、７８２、７８３、７８４、７８５または７８６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｌ）配列番号５８７のアミノ酸２１～７８６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｍ）配列番号５８７のアミノ酸２８～７２９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目１～３、１１～１７、９３～９７、１４８、１５９～１６８および３１０のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２２９)
前記Ｃｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドが、
ａ）配列番号５１３、５１４、５１７または５１８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１または８２）から始まり、配列番号５１３のアミノ酸１７２～１８８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７または１８８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号５１３のアミノ酸３１～１８８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｄ）配列番号５１３のアミノ酸８２～１７２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｅ）配列番号５１７のアミノ酸１５～６６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５または６６）から始まり、配列番号５１７のアミノ酸１５６～１７２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１または１７２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｆ）配列番号５１７のアミノ酸１５～１７２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｇ）配列番号５１７のアミノ酸６６～１５６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８

５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｈ）配列番号５１３のアミノ酸３１～８２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１または８２）から始まり、配列番号５１３のアミノ酸１８１～１８８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８５、１８７または１８８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｉ）配列番号５１３のアミノ酸３１～１８８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｊ）配列番号５１３のアミノ酸８２～１８１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｋ）配列番号５１７のアミノ酸１～６６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５または６６）から始まり、配列番号５１７のアミノ酸１６５～１７２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１または１７２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｌ）配列番号５１７のアミノ酸１～１７２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｍ）配列番号５１７のアミノ酸６６～１６５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｎ）配列番号５１３のアミノ酸３１～６１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｏ）配列番号５１３のアミノ酸６３～１６１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｐ）配列番号５１７のアミノ酸１～１４５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目１～３、１８～２４、９８～１０２、１４９、１５９、１６９～１７７および３１１のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２３０)
前記Ｃｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドが、
ａ）配列番号５２１、５２２、５２５、５２６、５２９または５３０のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｂ）配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９または９０）から始まり、配列番号５２１のアミノ酸１５７～２３３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０６、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、１２６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２５、２２６、２２７、２２８、２２９、２３０、２３１、２３２または２３３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｃ）配列番号５２１のアミノ酸２６～２３３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｄ）配列番号５２１のアミノ酸９０～１５７に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｅ）配列番号５２５のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５２５のアミノ酸８２～１９１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８２、８３、８４、８５、８６、５７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、または１９１）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｆ）配列番号５２５のアミノ酸２６～１９１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｇ）配列番号５２５のアミノ酸３０～８２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｈ）配列番号５２９のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５２９のアミノ酸８２～１４８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８２、８３、８４、８５、８６、５７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、

１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７または１４８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｉ）配列番号５２９のアミノ酸２６～１４８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｊ）配列番号５２９のアミノ酸３０～８２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｋ）配列番号５２１のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９または９０）から始まり、配列番号５２１のアミノ酸２１４～２２３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１４、２１５、１２６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２または２２３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｌ）配列番号５２１のアミノ酸２６～２２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｍ）配列番号５２１のアミノ酸１０９～２２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｎ）配列番号５２５のアミノ酸２６～１０８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７または１０８）から始まり、配列番号５２５のアミノ酸１８９～１９１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１８９、１９０または１９１）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｏ）配列番号５２５のアミノ酸２６～１９１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｐ）配列番号５２５のアミノ酸１０８～１８９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｑ）配列番号５２９のアミノ酸２６～１０９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、

３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８または１０９）から始まり、配列番号５２９のアミノ酸１３９～１４８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７または１４８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｒ）配列番号５２９のアミノ酸１０９～１３９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および

ｓ）配列番号５２９のアミノ酸２６～９４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド

からなる群から選択される、項目１～３、２５～３１、１０３～１０７、１５０、１６０、１６９、１７８～１８５および３１２のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２３１)

前記Ｃｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドが、

ａ）配列番号５３３または５３４のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｂ）配列番号５３３のアミノ酸２６～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５３３のアミノ酸８２～２２３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８２、８３、８４、８５、８６、５７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０６、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、１２６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２、または２２３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｃ）配列番号５３３のアミノ酸２６～２２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｄ）配列番号５３３のアミノ酸３０～８２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｅ）ｂ）配列番号５３３のアミノ酸２６～９０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸

残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９または９０）から始まり、配列番号５３３のアミノ酸２１４～２２３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１４、２１５、１２６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１、２２２または２２３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｆ）配列番号５３３のアミノ酸２６～２２３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および

ｇ）配列番号５３３のアミノ酸９０～２１４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド

からなる群から選択される、項目１～３、３２～３８、１０８～１１２、１５１、１６１、１７０、１７８、１８６～１９２および３１３のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２３２)

前記ＣＲＩＭ１ポリペプチドが、

ａ）配列番号５３７または５３８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｂ）配列番号５３７のアミノ酸３５～３７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３５、３６または３７）から始まり、配列番号５３７のアミノ酸８７３～９３９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８７３、８７４、８７５、８７６、８７７、８７８、８７９、８８０、８８１、８８２、８８３、８８４、８８５、８８６、８８７、８８８、８８９、８９０、８９１、８９２、８９３、８９４、８９５、８９６、８９７、８９８、８９９、９００、９０１、９０２、９０３、９０４、９０５、９０６、９０７、９０８、９０９、９１０、９１１、９１２、９１３、９１４、９１５、９１６、９１７、９１８、９１９、９２０、９２１、９２２、９２３、９２４、９２５、９２６、９２７、９２８、９２９、９３０、９３１、９３２、９３３、９３４、９３５、９３６、９３７、９３８または９３９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｃ）配列番号５３７のアミノ酸３５～９３９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および

ｄ）配列番号５３７のアミノ酸３７～８７３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド

からなる群から選択される、項目１～３、３９～４５、１１３～１１７、１５２、１６２、１７１、１７９、１８６、１９３～１９８および３１４のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２３３)

前記ＣＲＩＭ２ポリペプチドが、

ａ）配列番号５４１、５４２、５４５または５４６のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｂ）配列番号５４１のアミノ酸２６～１３８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、および１３８）から始まり、配列番号５４１のアミノ酸１２９８～１５０３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１２９８、１２９９、１３００、１３０１、１３０２、１３０３、１３０４、１３０５、１３０６、１３０７、１３０８、１３０９、１３１０、１３１１、１３１２、１３１３、１３１４、１３１５、１３１６、１３１７、１３１８、１３１９、１３２０、１３２１、１３２２、１３２３、１３２４、１３２５、１３２６、１３２７、１３２８、１３２９、１３３０、１３３１、１３３２、１３３３、１３３４、１３３５、１３３５、１３３６、１３３７、１３３８、１３３９、１３４０、１３４１、１３４２、１３４３、１３４４、１３４５、１３４６、１３４７、１３４８、１３４９、１３５０、１３５１、１３５２、１３５３、１３５４、１３５５、１３５６、１３５７、１３５８、１３５９、１３６０、１３６１、１３６２、１３６３、１３６４、１３６５、１３６６、１３６７、１３６８、１３６９、１３７０、１３７１、１３７２、１３７３、１３７４、１３７５、１３７６、１３７７、１３７８、１３７９、１３８０、１３８１、１３８２、１３８３、１３８４、１３８５、１３８６、１３８７、１３８８、１３８９、１３９０、１３９１、１３９２、１３９３、１３９４、１３９５、１３９６、１３９７、１３９８、１３９９、１４００、１４０１、１４０２、１４０３、１４０４、１４０５、１４０６、１４０７、１４０８、１４０９、１４１０、１４１１、１４１２、１４１３、１４１４、１４１５、１４１６、１４１７、１４１８、１４１９、１４２０、１４２１、１４２２、１４２３、１４２４、１４２５、１４２６、１４２７、１４２８、１４２９、１４３０、１４３１、１４３２、１４３３、１４３４、１４３５、１４３５、１４３６、１４３７、１４３８、１４３９、１４４０、１４４１、１４４２、１４４３、１４４４、１４４５、１４４６、１４４７、１４４８、１３４９、１４５０、１４５１、１４５２、１４５３、１４５４、１４５５、１４５６、１４５７、１４５８、１４５９、１４６０、１４６１、１４６２、１４６３、１４６４、１４６５、１４６６、１４６７、１４６８、１４６９、１４７０、１４７１、１４７２、１４７３、１４７４、１４７５、１４７６、１４７７、１４７８、１４７９、１４８０、１４８１、１４８２、１４８３、１４８４、１４８５、１４８６、１４８７、１４８８、１４８９、１４９０、１４９１、１４９２、１４９３、１４９４、１４９５、１４９６、１４９７、１４９８、１４９９、１５００、１５０１、１５０２、または１５０３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｃ）配列番号５４１のアミノ酸２６～１５０３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｄ）配列番号５４１のアミノ酸１３８～１２９８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｅ）配列番号５４５のアミノ酸２４～１３８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５

０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、または１３８）から始まり、配列番号５４５のアミノ酸５３９～８１４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５３９、５４０、５４１、５４２、５４３、５４４、５４５、５４６、５４７、５４８、５４９、５５０、５５１、５５２、５５３、５５４、５５５、５５６、５５７、５５８、５５９、５６０、５６１、５６２、５６３、５６４、５６５、５６６、５６７、５６８、５６９、５７０、５７１、５７２、５７３、５７４、５７５、５７６、５７７、５７８、５７９、５８０、５８１、５８２、５８３、５８４、５８５、５８６、５８７、５８８、５８９、５９０、５９１、５９２、５９３、５９４、５９５、５９６、５９７、５９８、５９９、６００、６０１、６０２、６０３、６０４、６０５、６０６、６０７、６０８、６０９、６１０、６１１、６１２、６１３、４１４、６１５、６１６、６１７、６１８、６１９、６２０、６２１、６２２、６２３、６２４、６２５、６２６、６２７、６２８、６２９、６３０、６３１、６３２、６３３、６３４、６３５、６３５、６３６、６３７、６３８、６３９、６４０、６４１、６４２、６４３、６４４、６４５、６４６、６４７、６４８、６４９、６５０、６５１、６５２、６５３、６５４、６５５、６５６、６５７、６５８、６５９、６６０、６６１、６６２、６６３、６６４、６６５、６６６、６６７、６６８、６６９、６７０、６７１、６７２、６７３、６７４、６７５、６７６、６７７、６７８、６７９、６８０、６８１、６８２、６８３、６８４、６８５、６８６、６８７、６８８、６８９、６９０、６９１、６９２、６９３、６９４、６９５、６９６、６９７、６９８、６９９、７００、７０１、７０２、７０３、７０４、４０５、７０６、７０７、７０８、７０９、７１０、７１１、７１２、７１３、７１４、７１５、７１６、７１７、７１８、７１９、７２０、７２１、７２２、７２３、７２４、７２５、７２６、７２７、７２８、７２９、７３０、７３１、７３２、７３３、７３４、７３５、７３５、７３６、７３７、７３８、７３９、７４０、７４１、７４２、７４３、７４４、７４５、７４６、７４７、７４８、７４９、７５０、７５１、７５２、７５３、７５４、７５５、７５６、７５７、７５８、７５９、７６０、７６１、７６２、７６３、７６４、７６５、７６６、７６７、７６８、７６９、７７０、７７１、７７２、７７３、７７４、７７５、７７６、７７７、７７８、７７９、７８０、７８１、７８２、７８３、７８４、７８５、７８６、７８７、７８８、７８９、７９０、７９１、７９２、７９３、７９４、７９５、７９６、７９７、７９８、７９９、８００、８０１、８０２、８０３、８０４、８０５、８０６、８０７、８０８、８０９、８１０、８１１、８１２、８１３、または８１４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｆ）配列番号５４５のアミノ酸２４～８１４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｇ）配列番号５４５のアミノ酸１３８～５３９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｈ）配列番号５４１のアミノ酸２７～８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８

０、８１、８２、８３、８４、８５、８６および８７）から始まり、配列番号５４１のアミノ酸１４７８～１５０３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１４７９、１４８０、１４８１、１４８２、１４８３、１４８４、１４８５、１４８６、１４８７、１４８８、１４８９、１４９０、１４９１、１４９２、１４９３、１４９４、１４９５、１４９６、１４９７、１４９８、１４９９、１５００、１５０１、１５０２または１５０３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｉ）配列番号５４１のアミノ酸２７～１５０３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｊ）配列番号５４１のアミノ酸８７～１４７８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｋ）配列番号５４５のアミノ酸２４～８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６および８７）から始まり、配列番号５４５のアミノ酸８０４～８１４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８０４、８０５、８０６、８０７、８０８、８０９、８１０、８１１、８１２、８１３または８１４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｌ）配列番号５４５のアミノ酸２４～８１４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および

ｍ）配列番号５４５のアミノ酸８７～８０４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド

からなる群から選択される、項目１～３、４６～５２、１１８～１２２、１５３、１６３、１７２、１８０、１８７、１９３、１９９～２０３および３１５のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２３４)

前記ＢＡＭＢＩポリペプチドが、

ａ）配列番号５４９または５５０のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｂ）配列番号５４９のアミノ酸２１～３０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９または３０）から始まり、配列番号５４９のアミノ酸１０４～１５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１または１５２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｃ）配列番号５４９のアミノ酸２１～１５２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｄ）配列番号５４９のアミノ酸３０～１０４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｅ）配列番号５４９のアミノ酸２７～１５２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目１～３、５３～５９、１２３～１２７、１５４、１６４、１７３、１８１、１８８、１９４、１９９、２０４～２０７および３１６のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２３５)
前記ＢＭＰＥＲポリペプチドが、
ａ）配列番号５５３または５５４のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６４、３６５、３６６、３６７、３６８または３６９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、２８４、３８５または３８６）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６８２、６８３、６８４または６８５）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｄ）配列番号５５３のアミノ酸４０～５０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６８２、６８３、６８４または６８５）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｅ）配列番号５５３のアミノ酸４０～３６９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｆ）配列番号５５３のアミノ酸５０～３６４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｇ）配列番号５５３のアミノ酸４０～６８５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｈ）配列番号５５３のアミノ酸５０～６８２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｉ）配列番号５５３のアミノ酸３７０～６８５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、

９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｊ）配列番号５５３のアミノ酸３８６～６８２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｋ）配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６４、３６５、３６６、３６７、３６８または３６９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、２８４、３８５または３８６）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６８２、６８３、６８４または６８５）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるＢＭＰＥＲタンパク質、ならびに
ｉ）配列番号５５３のアミノ酸３９～５０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸３６４～３６９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６４、３６５、３６６、３６７、３６８または３６９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＢＭＰＥＲポリペプチドドメイン、および配列番号５５３のアミノ酸３７０～３８６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、２８４、３８５または３８６）から始まり、配列番号５５３のアミノ酸６８２～６８５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６８２、６８３、６８４または６８５）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＢＭＰＥＲポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップ
からなる群から選択される、項目１～３、６０～６６、１２８～１３２、１５５、１６５、１７４、１８２、１８９、１９５、２００、２０８～２１０および３１７のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２３６)
前記ＲＧＭ－Ｂポリペプチドが、
ａ）配列番号５５７または５５８のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｂ）配列番号５５７のアミノ酸１～８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６または８７）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸４５２～４７８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３、４６４、４６５、４６

６、４６７、４６８、４６９、４７０、４７１、４７２、４７３、４７４、４７５、４７６、７４７または７４８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１または２２２）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１または４５２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｄ）配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４または９５）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０４、２０５、２０６、２０７、２０８または２０９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｅ）配列番号５５７のアミノ酸８７～２０９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｆ）配列番号５５７のアミノ酸９５～２０４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｇ）配列番号５５７のアミノ酸２１０～４５２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｈ）配列番号５５７のアミノ酸２２２～４１３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｉ）配列番号５５７のアミノ酸１～４７８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｊ）配列番号５５７のアミノ酸８７～４５２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｋ）配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４または９５）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０４、２０５、２０６、２０７、２０８または２０９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１または２２２）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３５、４３６、４３

７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１または４５２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるＲＧＭ－Ｂタンパク質、

ｌ）配列番号５５７のアミノ酸８７～９５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４または９５）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸２０４～２０９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０４、２０５、２０６、２０７、２０８または２０９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメイン、および配列番号５５７のアミノ酸２１０～２２２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１０、２１１、２１２、２１３、２１４、２１５、２１６、２１７、２１８、２１９、２２０、２２１または２２２）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸４１３～４５２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１または４５２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のＲＧＭ－Ｂポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップ、

ｍ）配列番号５５７のアミノ酸８７～８９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基８７、８８または８９）から始まり、配列番号５５７のアミノ酸４７１～４７８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４７１、４７２、４７３、４７４、４７５、４７６、４７７または４７８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｎ）配列番号５５７のアミノ酸８７～４７８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、ならびに

ｏ）配列番号５５７のアミノ酸８９～４７１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド

からなる群から選択される、項目１～３、７４～８０、１３８～１４２、１５７、１６７、１７６、１８４、１９１、１９７、２０２、２０６、２０９、２１１、２１３および３１９のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２３７)

前記ＲＧＭ－Ａポリペプチドが、

ａ）配列番号５６１、５６２、５６５、５６６、５６９または５７０のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｂ）配列番号５６１のアミノ酸１～１７７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９

６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、または１７７）から始まり、配列番号５６１のアミノ酸４３０～４５８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７または４５８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｃ）配列番号５６１のアミノ酸１～４５８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｄ）配列番号５６１のアミノ酸１７７～４３０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｅ）配列番号５６５のアミノ酸１～１５３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、または１５３）から始まり、配列番号５６５のアミノ酸４０６～４３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｆ）配列番号５６５のアミノ酸１５３～４０６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｇ）配列番号５６５のアミノ酸１～４３４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｈ）配列番号５６９のアミノ酸１～１６９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１

７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９）から始まり、配列番号５６９のアミノ酸４２２～４５０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｉ）配列番号５６９のアミノ酸１６９～４２２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｊ）配列番号５６９のアミノ酸１～４５０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｋ）配列番号５６１のアミノ酸５６～６１のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５６、５７、５８、５９、６０または６１）から始まり、配列番号５６１のアミノ酸３６６～４５８のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、または４５８）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｌ）配列番号５６１のアミノ酸５６～４５８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｍ）配列番号５６１のアミノ酸６１～３６６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｎ）配列番号５６５のアミノ酸３２～３７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３２、３３、３４、３５、３６または３７）から始まり、配列番号５６５のアミノ酸３６２～４３４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６２、３６３、３６４、３６

５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３または４３４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｏ）配列番号５６５のアミノ酸３２～４３４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｐ）配列番号５６５のアミノ酸３７～３６２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｑ）配列番号５６９のアミノ酸４８～５３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４８、４９、５０、５１、５２または５３）から始まり、配列番号５６９のアミノ酸３７８～４５０のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２、４２３、４２４、４２５、４２６、４２７、４２８、４２９、４３０、４３１、４３２、４３３、４３４、４３５、４３６、４３７、４３８、４３９、４４０、４４１、４４２、４４３、４４４、４４５、４４６、４４７、４４８、４４９、４５０）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｒ）配列番号５６９のアミノ酸４８～４５０に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および

ｓ）配列番号５６９のアミノ酸５３～３７８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド

からなる群から選択される、項目１～３、６７～７３、１３３～１３７、１５６、１６６、１７５、１８３、１９０、１９６、２０１、２０５、２０８、２１１、２１２および３１８のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２３８)

前記ヘモジュベリンポリペプチドが、

ａ）配列番号５７３、５７４、５７７、５７８、５８１または５８２のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｂ）配列番号５７３のアミノ酸１～３６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５または３６）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸４００～４２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８、４０９、４１０、４１１、４１２、４１３、４１４、４１５、４１６、４１７、４１８、４１９、４２０、４２１、４２２

、４２３、４２４、４２５または４２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６、３７、３８、３９、４０、４１または４２）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１６７、１６８、１６９、１７０、１７１または１７２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｄ）配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４または１８５）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６１、３６２、３６３、３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｅ）配列番号５７３のアミノ酸１～４２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｆ）配列番号５７３のアミノ酸３６～４００に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｇ）配列番号５７３のアミノ酸３６～１７２に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｈ）配列番号５７３のアミノ酸４２～１６７に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｉ）配列番号５７３のアミノ酸１７３～４００に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｊ）配列番号５７３のアミノ酸１８５～３６１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｋ）配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６、３７、３８、３９、４０、４１または４２）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１６７、１６８、１６９、１７０、１７１または１７２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４または１８５）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６１、３６２、３６３、３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、

３９８、３９９、４００）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるヘモジュベリンタンパク質、

ｌ）配列番号５７３のアミノ酸３６～４２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６、３７、３８、３９、４０、４１または４２）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸１６７～１７２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１６７、１６８、１６９、１７０、１７１または１７２）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７３のアミノ酸１７３～１８５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４または１８５）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸３６１～４００のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６１、３６２、３６３、３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップ、

ｍ）配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５または６）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸２８７～３１３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２８７、２８８、２８９、３００、３０１、３０２、３０３、３０４、３０５、３０６、３０７、３０８、３０９、３１０、３１１、３１２または３１３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｎ）配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５または６）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５４、５５、５６、５７、５８または５９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｏ）配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１または７２）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６または２８７）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｐ）配列番号５７７のアミノ酸１～３１３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｑ）配列番号５７７のアミノ酸６～２８７に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｒ）配列番号５７７のアミノ酸１～５９に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｓ）配列番号５７７のアミノ酸６～５４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｔ）配列番号５７７のアミノ酸６０～２８７に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｕ）配列番号５７７のアミノ酸７２～２４８に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｖ）配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５または６）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５４、５５、５６、５７、５８または５９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のポリペプチド、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１または７２）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６または２８７）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のポリペプチドを含む二量体であるヘモジュベリンタンパク質、
ｗ）配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５または６）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸５４～５９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基５４、５５、５６、５７、５８または５９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第１のヘモジュベリンポリペプチドドメイン、および配列番号５７７のアミノ酸６０～７２のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１または７２）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸２４８～２８７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２４８、２４９、２５０、２５１、２５２、２５３、２５４、２５５、２５６、２５７、２５８、２５９、２６０、２６１、２６２、２６３、２６４、２６５、２６６、２６７、２６８、２６９、２７０、２７１、２７２、２７３、２７４、２７５、２７６、２７７、２７８、２７９、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６または２８７）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一である第２のヘモジュベリンポリペプチドドメインを含む単鎖リガンドトラップ、
ｘ）配列番号５８１のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３または４）から始まり、配列番号５８１のアミノ酸１３５～２００のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３５、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７

０、１７１、１７２、１７３、１７４、１７５、１７６、１７７、１７８、１７９、１８０、１８１、１８２、１８３、１８４、１８５、１８６、１８７、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９４、１９５、１９６、１９７、１９８、１９９、２００）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｙ）配列番号５８１のアミノ酸１～２００に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｚ）配列番号５８１のアミノ酸４～１３５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ａａ）配列番号５７３のアミノ酸３６～３７のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６または３７）から始まり、配列番号５７３のアミノ酸４２４～４２６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４２４、４２５または４２６）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｂｂ）配列番号５７３のアミノ酸３６～４２６に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｃｃ）配列番号５７３のアミノ酸３７～４２４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｄｄ）配列番号５８２のアミノ酸１～４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３または４）から始まり、配列番号５８２のアミノ酸１３５～１７４のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１６０、１６１、１６２、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３または１７４）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｅｅ）配列番号５８２のアミノ酸１～１７４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｆｆ）配列番号５８２のアミノ酸４～１３５に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｇｇ）配列番号５７７のアミノ酸１～６のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基１、２、３、４、５または６）から始まり、配列番号５７７のアミノ酸３１１～３１３のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３１１、３１２または３１３）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｈｈ）配列番号５７７のアミノ酸１～３１３に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｉｉ）配列番号５７７のアミノ酸６～３１１に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、

ｊｊ）配列番号５７３のアミノ酸３６～４００に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｋｋ）配列番号５８２のアミノ酸１～１７４に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、ならびに
ｌｌ）配列番号５７７のアミノ酸１～１２７に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド
からなる群から選択される、項目１～３、８１～８７、１４３～１４７、１５８、１６８、１７７、１８５、１９２、１９８、２０３、２０７、２１０、２１２、２１３および３２０のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２３９)

前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、相互作用ペアの第１または第２のメンバーである、項目１、４～８７、２１４～２２０および２９８～３０４のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２４０)

前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、相互作用ペアの第１または第２のメンバーである、項目２、８８～１４７、２２１～２２６および３０５～３０９のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２４１)

前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、相互作用ペアの第１または第２のメンバーである、項目１～２１３、２２７～２３８および３１０～３２２のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２４２)

前記異種ポリペプチドドメインが、ＩｇＧ重鎖由来の定常領域を含む、項目２３９～２４１のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２４３)

ＩｇＧ重鎖由来の前記定常領域が、免疫グロブリンＦｃドメインである、項目２４２に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２４４)

ＩｇＧ重鎖由来の前記定常領域が、配列番号２００～２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、項目２４２または２４３に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２４５)

ＩｇＧ重鎖由来の前記定常領域が、ヘテロ多量体形成を促進する１つまたは複数のアミノ酸変異（例えば、アミノ酸付加、欠失または置換）を含む、項目２４２～２４４のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２４６)

ＩｇＧ重鎖由来の前記定常領域が、ホモ多量体形成を阻害する１つまたは複数のアミノ酸変異（例えば、アミノ酸付加、欠失または置換）を含む、項目２４２～２４５のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２４７)

ａ）前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、配列番号２００、２０２、２０４、２０６、２１３、２１５および２１７のうちのいずれか

１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、
ｂ）前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、２１４のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、
項目１、４～８７、２１４～２２０、２２７～２３８および２９８～３０４のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２４８)
ａ）前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、配列番号２００、２０２、２０４、２０６、２１３、２１５および２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、
ｂ）前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、２１４および２１６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、
項目１、４～８７、２１４～２２０、２２７～２３８および２９８～３０４のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２４９)
ａ）前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、配列番号２００、２０２、２０４、２０６、２１３、２１５および２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、
ｂ）前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、２１４および２１６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、
項目２、８８～１４７、２２１～２２６、２２７～２３８および３０５～３０９のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２５０)
ａ）前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、配列番号２００、２０２、２０４、２０６、２１３、２１５および２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、
ｂ）前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、２１４および２１６のうちのいずれか１つのア

ミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、
項目２、８８～１４７、２２１～２２６、２２７～２３８および３０５～３０９のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２５１)
ａ）前記第１のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、配列番号２００、２０２、２０４、２０６、２１３、２１５および２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、
ｂ）前記第２のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、２１４および２１６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、
項目３、１４８～２１３、２２７～２３８および３１０～３２１のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２５２)
ａ）前記第２のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、配列番号２００、２０２、２０４、２０６、２１３、２１５および２１７のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含み、
ｂ）前記第１のＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、異種ポリペプチドドメインをさらに含む融合タンパク質であり、前記異種ポリペプチドドメインが、配列番号２０１、２０３、２０５、２０７、２１４および２１６のうちのいずれか１つのアミノ酸配列に、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるアミノ酸配列を含む、
項目３、１４８～２１３、２２７～２３８、３１０～３２１のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２５３)
前記融合タンパク質が、前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリー受容体ポリペプチド（例えば、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチド）および前記異種ポリペプチドドメインの間に位置するリンカードメインを含む、項目２３９～２５２のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。(項目２５４)
前記リンカードメインが、配列番号５８～６３のうちのいずれか１つから選択されるアミノ酸配列を含む、項目２５４に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２５５)
前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、グリコシル化アミノ酸、ペグ化アミノ酸、ファルネシル化アミノ酸、アセチル化アミノ酸、ビオチン化アミノ酸および脂質部分にコンジュゲートされたアミノ酸からなる群から選択される１つまたは複数のアミノ酸修飾を含む、項目１～

２５４のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２５６)
前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドが、グリコシル化されており、ＣＨＯ細胞における前記ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩ型受容体ポリペプチド、ＴＧＦ－ベータスーパーファミリーＩＩ型受容体ポリペプチドおよび／またはＴＧＦ－ベータスーパーファミリー共受容体ポリペプチドの発現から得ることができるグリコシル化パターンを有する、項目１～２５４のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２５７)
１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する、項目１～２５６のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２５８)
少なくとも1×10^{-7}ＭのＫ$_D$で、１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドに結合する、項目２５７に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２５９)
前記１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドが、ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ミュラー管阻害物質（ＭＩＳ）およびレフティーからなる群から選択される、項目２５７または２５８に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２６０)
１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する、項目１～２５９のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２６１)
１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドのシグナル伝達を阻害する、項目２６０に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２６２)
１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドのＳｍａｄシグナル伝達を阻害する、項目２６１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２６３)
細胞ベースのアッセイにおいて１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドのシグナル伝達を阻害する、項目２６０～２６２のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２６４)
ＢＭＰ２、ＢＭＰ２／７、ＢＭＰ３、ＢＭＰ４、ＢＭＰ４／７、ＢＭＰ５、ＢＭＰ６、ＢＭＰ７、ＢＭＰ８ａ、ＢＭＰ８ｂ、ＢＭＰ９、ＢＭＰ１０、ＧＤＦ３、ＧＤＦ５、ＧＤＦ６／ＢＭＰ１３、ＧＤＦ７、ＧＤＦ８、ＧＤＦ９ｂ／ＢＭＰ１５、ＧＤＦ１１／ＢＭＰ１１、ＧＤＦ１５／ＭＩＣ１、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２、ＴＧＦ－β３、アクチビンＡ、アクチビンＢ、アクチビンＣ、アクチビンＥ、アクチビンＡＢ、アクチビンＡＣ、アクチビンＡＥ、アクチビンＢＣ、アクチビンＢＥ、ｎｏｄａｌ、グリア細胞由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アルテミン、パーセフィン、ミュラー管阻害物質（ＭＩＳ）およびレフティーからなる群から選択される１つまたは複数のＴＧＦ－ベータスーパーファミリーリガンドを阻害する、項目２６０～２６３のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

(項目２６５)
ヘテロ二量体である、項目１～２６４および２９８～３２２のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２６６)
項目１～２６５および２９８～３２２のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体、および薬学的に許容されるキャリアを含む医薬調製物。
(項目２６７)
約１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％未満のまたは約１％未満のＴＧＦ－ベータ１型受容体ホモ多量体を含む、項目２６６に記載の医薬調製物。
(項目２６８)
約１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％未満のまたは約１％未満のＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ホモ多量体を含む、項目２６６に記載の医薬調製物。
(項目２６９)
約１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％未満のまたは約１％未満のＴＧＦ－ベータ共受容体ホモ多量体を含む、項目２６６～２７０のいずれか一項に記載の医薬調製物。
(項目２７０)
項目２１４～２２０のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータＩ型受容体のコード配列を含む、単離および／または組換え核酸。
(項目２７１)
項目２２１～２２６のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体のコード配列を含む、単離および／または組換え核酸。
(項目２７２)
項目２２７～２３８および３２２のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータ共受容体のコード配列を含む、単離および／または組換え核酸。
(項目２７３)
項目１～２６５および２９８～３２２のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータヘテロ多量体のコード配列を含む、単離および／または組換え核酸。
(項目２７４)
項目２７０～２７３のいずれか一項に記載のコード配列に作動可能に連結されたプロモーター配列を含む組換えポリヌクレオチド配列。
(項目２７５)
項目２７０～２７３のいずれか一項に記載の単離核酸または項目２７４に記載の組換えポリヌクレオチドを含むベクター。
(項目２７６)
項目２７４に記載の組換えポリヌクレオチド配列または項目２７５に記載のベクターを含む細胞。
(項目２７７)
ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で細胞を培養する工程を含み、前記細胞が、項目２１４～２２０のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータＩ型受容体のコード配列を含む第１の核酸、ならびに項目２２７～２３８および３２２のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータ共受容体のコード配列を含む第２の核酸を含む、方法。
(項目２７８)
ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で細胞を培養する工程を含み、前記細胞が、項目２２１～２２６のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体のコード配列を含む第１の核酸、ならびに項目２２７～２３８および３２２のいず

れか一項に記載のＴＧＦ－ベータ共受容体のコード配列を含む第２の核酸を含む、方法。(項目２７９)

第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドおよび第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドおよび第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で細胞を培養する工程を含み、前記細胞が、項目２２７～２３８のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータ共受容体のコード配列を含む第１の核酸、ならびに項目２２７～２３８および３２２のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータ共受容体のコード配列を含む第２の核酸を含む、方法。

(項目２８０)

ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で細胞を培養する工程を含み、前記細胞が、ｉ）項目２１４～２２０のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータＩ型受容体のコード配列ならびにｉｉ）項目２２７～２３８および３２２のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータ共受容体のコード配列を含む核酸を含む、方法。

(項目２８１)

ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で細胞を培養する工程を含み、前記細胞が、ｉ）項目２２１～２２６のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体のコード配列ならびにｉｉ）項目２２７～２３８および３２２のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータ共受容体のコード配列を含む核酸を含む、方法。

(項目２８２)

第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドおよび第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドおよび第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で細胞を培養する工程を含み、前記細胞が、ｉ）項目２２７～２３８のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータ共受容体ならびにｉｉ）項目２２７～２３８および３２２のいずれか一項に記載のＴＧＦ－ベータ共受容体のコード配列を含む核酸を含む、方法。

(項目２８３)

前記ヘテロ多量体を回収するさらなる工程を含む、項目２８６～２９１のいずれか一項に記載の方法。

(項目２８４)

ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、

ａ）ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で第１の細胞を培養する工程であって、前記細胞が、ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸を含む、工程と、

ｂ）前記ＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドを回収する工程と、

ｃ）ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で第２の細胞を培養する工程であって、前記細胞が、ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸を含む、工程と、

ｄ）前記ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを回収する工程と、

ｅ）ヘテロ多量体形成に適した条件下で、前記回収されたＴＧＦ－ベータＩ型受容体ポリペプチドおよび前記ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを組み合わせる工程と

を含む方法。

(項目２８５)

ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドおよびＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、

ａ）ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で第１の細胞を培養する工程であって、前記細胞が、ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸を含む、工程と、
ｂ）前記ＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドを回収する工程と、
ｃ）ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で第２の細胞を培養する工程であって、前記細胞が、ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸を含む、工程と、
ｄ）前記ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを回収する工程と、
ｅ）ヘテロ多量体形成に適した条件下で、前記回収されたＴＧＦ－ベータＩＩ型受容体ポリペプチドおよび前記ＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを組み合わせる工程と
を含む方法。
(項目２８６)
第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドおよび第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを含むヘテロ多量体を作製する方法であって、
ａ）第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で第１の細胞を培養する工程であって、前記細胞が、第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸を含む、工程と、
ｂ）前記第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを回収する工程と、
ｃ）第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドの発現に適した条件下で第２の細胞を培養する工程であって、前記細胞が、第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドのコード配列を含む核酸を含む、工程と、
ｄ）前記第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを回収する工程と、
ｅ）ヘテロ多量体形成に適した条件下で、前記回収された第１のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドおよび前記第２のＴＧＦ－ベータ共受容体ポリペプチドを組み合わせる工程と
を含む方法。
(項目２８７)
前記ヘテロ多量体を回収するさらなる工程を含む、項目２８４～２８６のいずれか一項に記載の方法。
(項目２８８)
貧血を処置または予防する方法であって、貧血の処置または予防を必要とする患者に、有効量の項目１～２６５および２９８～３２２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体または項目２６６～２６９のいずれか一項に記載の医薬調製物を投与する工程を含む、方法。(項目２８９)
患者における赤血球レベルを増加させる方法であって、赤血球レベルの増加を必要とする患者に、有効量の項目１～２６５および２９８～３２２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体または項目２６６～２６９のいずれか一項に記載の医薬調製物を投与する工程を含む、方法。
(項目２９０)
異常ヘモグロビン症を処置する方法であって、異常ヘモグロビン症の処置を必要とする患者に、有効量の項目１～２６５および２９８～３２２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体または項目２６６～２６９のいずれか一項に記載の医薬調製物を投与する工程を
含む、方法。
(項目２９１)
ＭＤＳを処置する方法であって、ＭＤＳの処置を必要とする患者に、有効量の項目１～２６５および２９８～３２２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体または項目２６６～２６９のいずれか一項に記載の医薬調製物を投与する工程を含む、方法。
(項目２９２)
鎌状赤血球症を処置する方法であって、鎌状赤血球症の処置を必要とする患者に、有効量の項目１～２６５および２９８～３２２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体または項目２６６～２６９のいずれか一項に記載の医薬調製物を投与する工程を含む、方法。

(項目２９３)
サラセミアを処置する方法であって、サラセミアの処置を必要とする患者に、有効量の項目１～２６５および２９８～３２２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体または項目２６６～２６９のいずれか一項に記載の医薬調製物を投与する工程を含む、方法。
(項目２９４)
患者におけるＭＤＳ、鎌状赤血球症、サラセミアおよび異常ヘモグロビン症のうちのいずれか１つの１つまたは複数の合併症を処置する、予防するおよび／またはその進行もしくは発病を遅延させる方法であって、ＭＤＳ、鎌状赤血球症、サラセミアおよび異常ヘモグロビン症のうちのいずれか１つの１つまたは複数の合併症の処置、予防および／またはその進行もしくは発病の遅延を必要とする患者に、有効量の項目１～２６５および２９８～３２２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体または項目２６６～２６９のいずれか一項に記載の医薬調製物を投与する工程を含む、方法。
(項目２９５)
骨強度、骨塩密度および／または骨成長を増加させる方法であって、骨強度、骨塩密度および／または骨成長の増加を必要とする患者に、有効量の項目１～２６５および２９８～３２２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体または項目２６６～２６９のいずれか一項に記載の医薬調製物を投与する工程を含む、方法。
(項目２９６)
骨関連障害を処置する方法であって、骨関連障害の処置を必要とする患者に、有効量の項目１～２６５および２９８～３２２のいずれか一項に記載のヘテロ多量体または項目２６６～２６９のいずれか一項に記載の医薬調製物を投与する工程を含む、方法。
(項目２９７)
前記骨関連障害が、骨損失、低い骨塩密度および／または低い骨強度に関連する、項目２９８に記載の方法。
(項目２９８)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＡＬＫ１ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目２９９)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＡＬＫ２ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３００)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＡＬＫ３ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３０１)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＡＬＫ４ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３０２)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＡＬＫ５ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３０３)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＡＬＫ６ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３０４)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＡＬＫ７ポリペプチドを含む、項目１に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３０５)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＡポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３０６)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＡｃｔＲＩＩＢポリペプチドを含む、項目２に記載の組換

えヘテロ多量体。
(項目３０７)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＴＧＦＢＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３０８)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＢＭＰＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３０９)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＭＩＳＲＩＩポリペプチドを含む、項目２に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３１０)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびベータグリカンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３１１)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＣｒｉｐｔｏ－１ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３１２)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＣｒｙｐｔｉｃタンパク質ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３１３)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＣｒｙｐｔｉｃファミリータンパク質１Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３１４)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＣＲＩＭ１ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３１５)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＣＲＩＭ２ポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３１６)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＢＡＭＢＩポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３１７)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＢＭＰＥＲポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３１８)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＲＧＭ－Ａポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３１９)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびＲＧＭ－Ｂポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３２０)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびヘモジュベリンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３２１)
ＭｕＳＫポリペプチドおよびエンドグリンポリペプチドを含む、項目３に記載の組換えヘテロ多量体。
(項目３２２)
前記ＭｕＳＫポリペプチドが、
ａ）配列番号５９５、５９６、５９９、６００、６０３または６０４のアミノ酸配列に、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％

、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、ｂ）配列番号５９５のアミノ酸２１～４９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８または４９）から始まり、配列番号５９５のアミノ酸４４７～４９５のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基４４７、４４８、４４９、４５０、４５１、４５２、４５３、４５４、４５５、４５６、４５７、４５８、４５９、４６０、４６１、４６２、４６３、４６４、４６５、４６６、４６７、４６８、４６９、４７０、４７１、４７２、４７３、４７４、４７５、４７６、４７７、４７８、４７９、４８０、４８１、４８２、４８３、４８４、４８５、４８６、４８７、４８８、４８９、４９０、４９１、４９２、４９３、４９４または４９５）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｃ）配列番号５９５のアミノ酸２１～４９５を含むポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｄ）配列番号５９５のアミノ酸４９～４７７を含むポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｅ）配列番号５９５のアミノ酸２１０～４９５を含むポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｆ）配列番号５９９のアミノ酸２０～４９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８または４９）から始まり、配列番号５９９のアミノ酸３６９～４０９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８、３９９、４００、４０１、４０２、４０３、４０４、４０５、４０６、４０７、４０８または４０９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｇ）配列番号５９９のアミノ酸２０～４０９を含むポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｈ）配列番号５９９のアミノ酸４９～３６９を含むポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｉ）配列番号５９９のアミノ酸２１０～４０９を含むポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｊ）配列番号６０３のアミノ酸２０～４９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８または４９）から始まり、配列番号６０３のアミノ酸３５９～３９９のうちのいずれか１つ（例えば、アミノ酸残基３５９、３６０、３６１、３６２、３６３、３６４、３６５、３６６、３６７、３６８、３６９、３７０、３７１、３７２、３７３、３７４、３７５、３７６、３７７、３７８、３７９、３８０、３８１、３８２、３８３、３８４、３８５、３８６、３８７、３８８、３８９、３９０、３９１、３９２、３９３

、３９４、３９５、３９６、３９７、３９８または３９９）で終わるポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｋ）配列番号６０３のアミノ酸２０～３９９を含むポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、
ｌ）配列番号６０３のアミノ酸４９～３５９を含むポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチド、および
ｍ）配列番号６０３のアミノ酸２１０～３９９を含むポリペプチドに、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％または１００％同一であるポリペプチドからなる群から選択される、項目２９８～３２１のいずれか一項に記載の組換えヘテロ多量体。

【図面】

【図１】

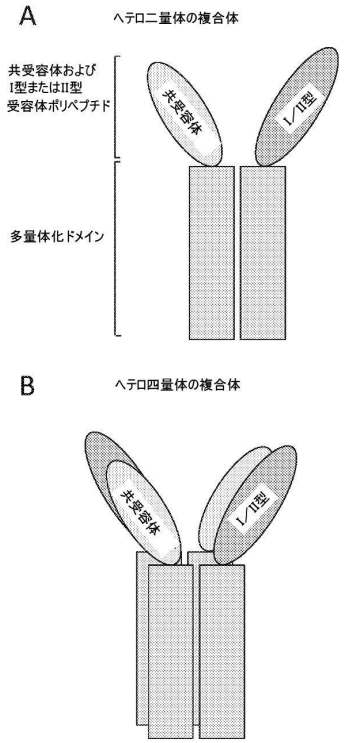


FIGURE 1

【図２】

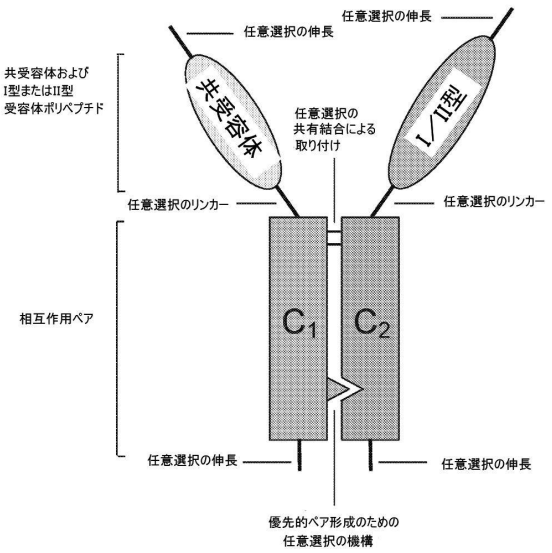


FIGURE 2

【図３】

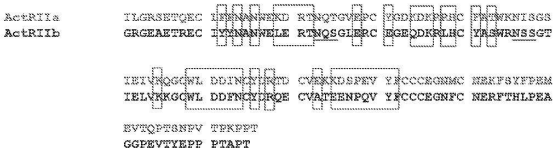


FIGURE 3

【図４】

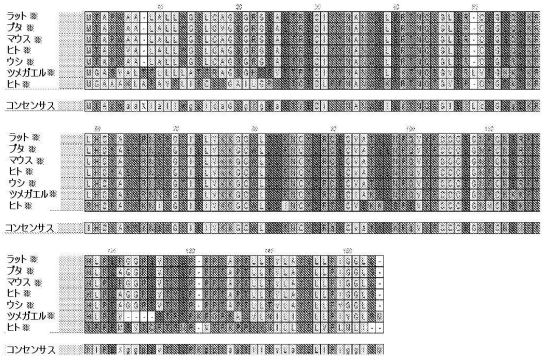


FIGURE 4

【図５】

```
IgG1   -------THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF 53
IgG4   ---ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF 57
IgG2   --------VECPPCPAPPVAG-PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF 51
IgG3   EPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF 60
              ** **** . * ********************************;*****;*

IgG1   NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT 113
IgG4   NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT 117
IgG2   NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKT 111
IgG3   KWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT 120
       :*********************:***:********:******************.**:.****

IgG1   ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP 173
IgG4   ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP 177
IgG2   ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP 171
IgG3   ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTP 180
       ***:***************:****************************.*******:***

IgG1   PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 225
IgG4   PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK 229
IgG2   PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK 223
IgG3   PMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK 232
       *:***********:*********:**:************::******** **
```

FIGURE 5

【図６－１】

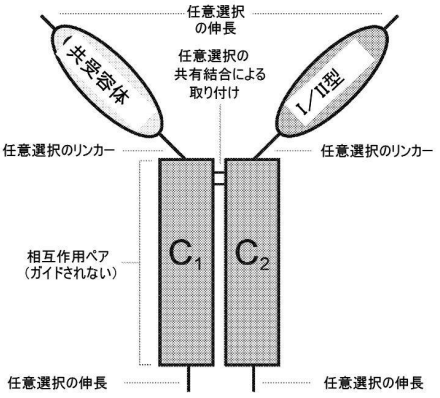


FIGURE 6A

【図６－２】

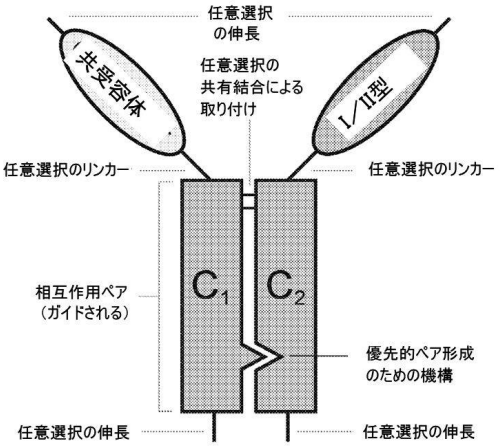


FIGURE 6B

【図６－３】

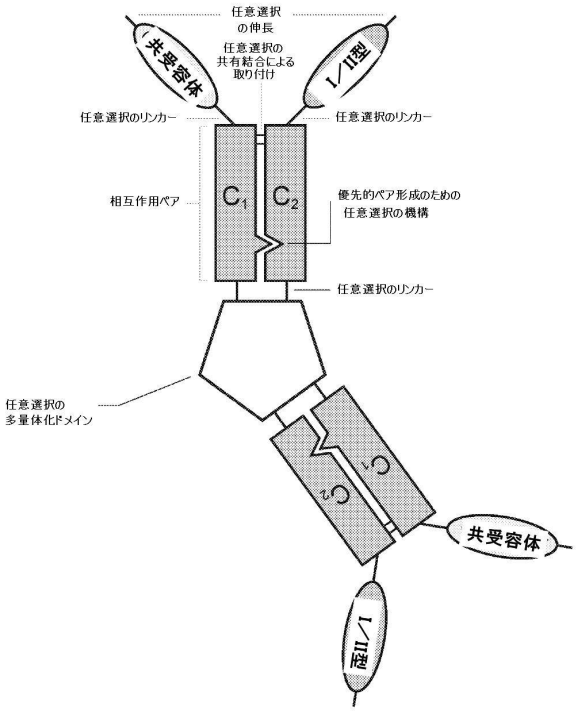


FIGURE 6C

【図６－４】

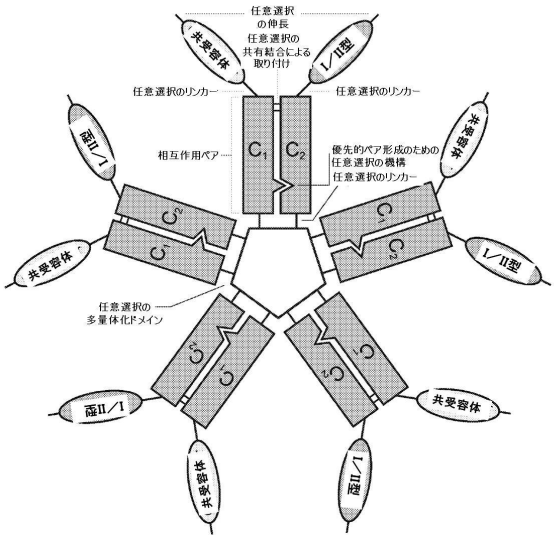


FIGURE 6D

【図７－１】

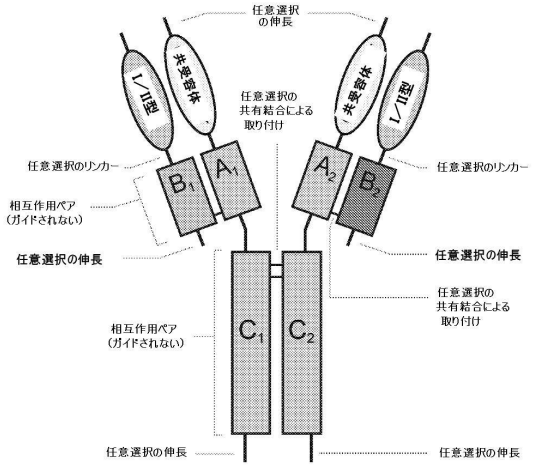


FIGURE 7A

【図７－２】

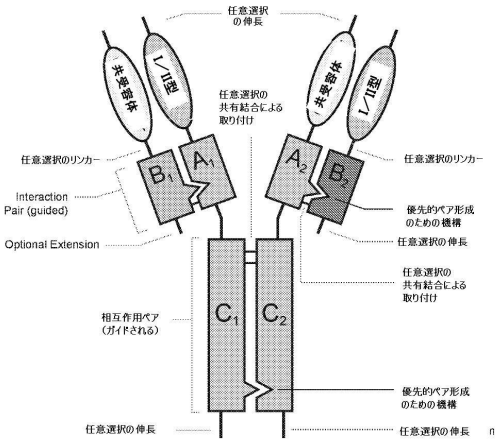


FIGURE 7B

【図７－３】

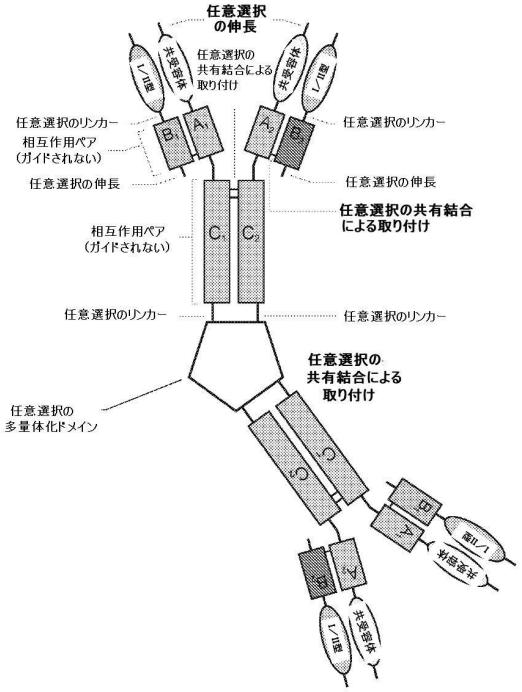


FIGURE 7C

【図７－４】

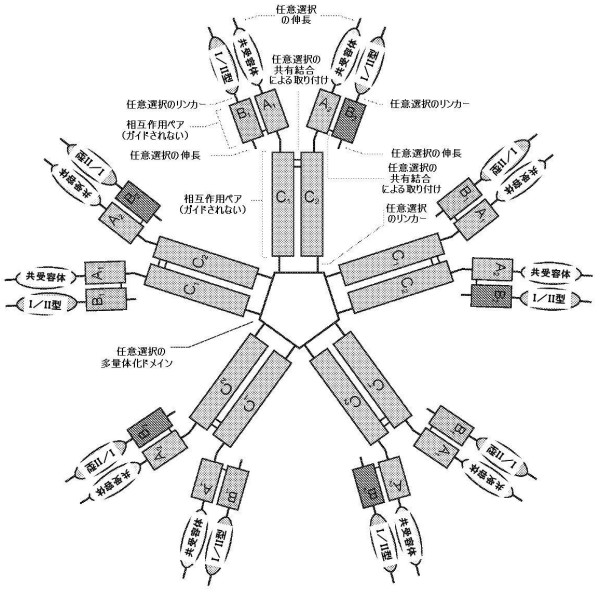


FIGURE 7D

【図７－５】

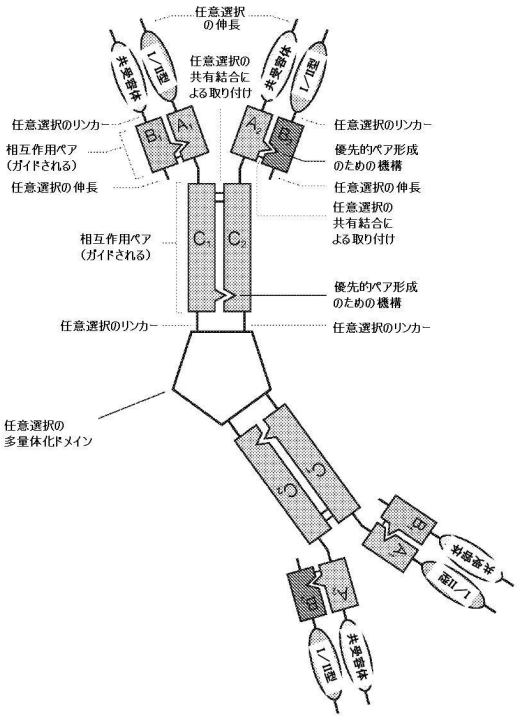


FIGURE 7E

【図７－６】

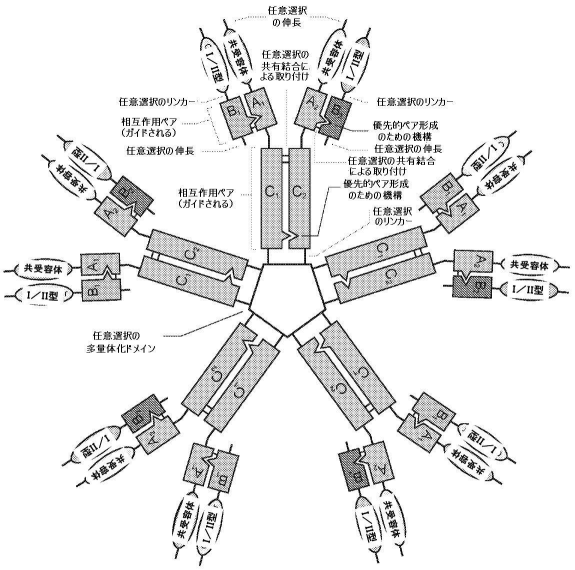


FIGURE 7F

【図７－７】

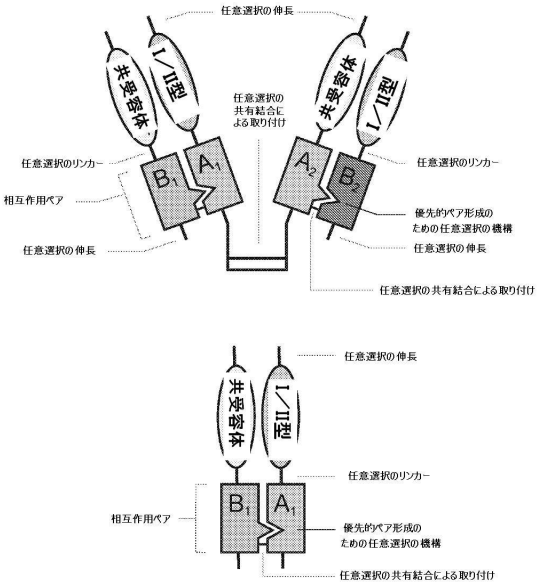


FIGURE 7G

【図８－１】

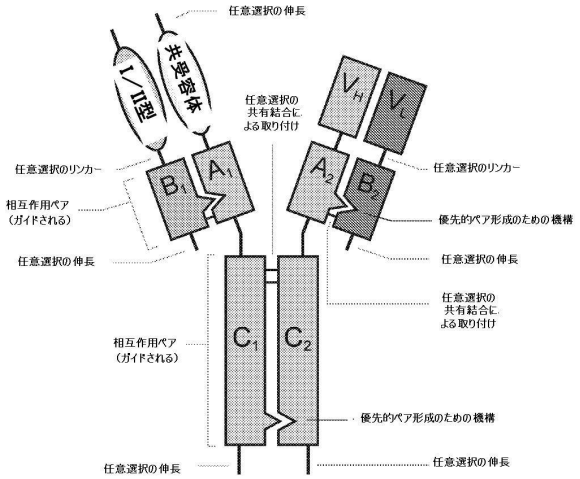


FIGURE 8A

【図８－２】

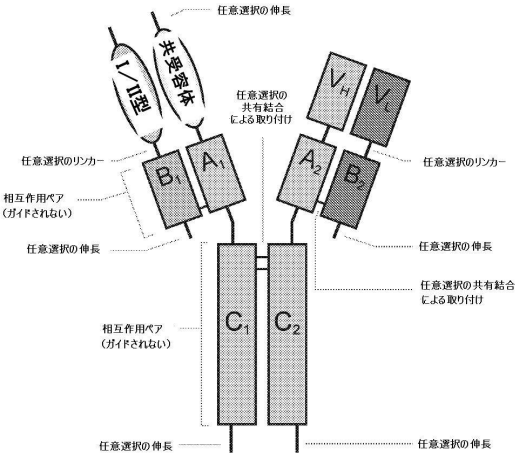


FIGURE 8B

【図９】

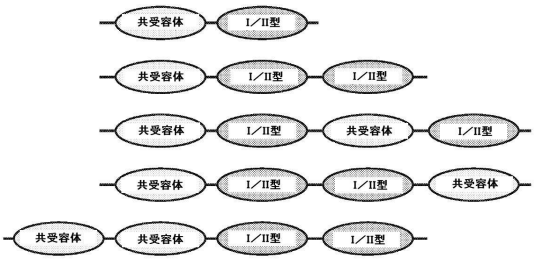


FIGURE 9

【図１０－１】

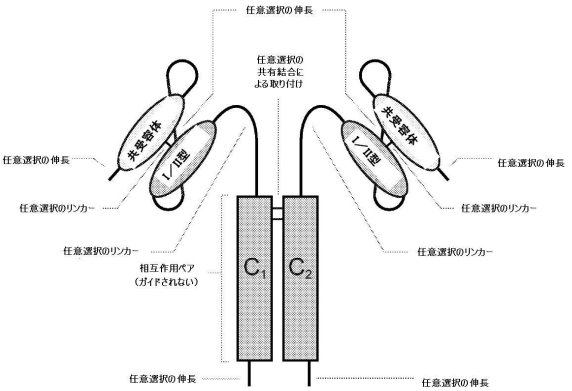


FIGURE 10A

【図１０－２】

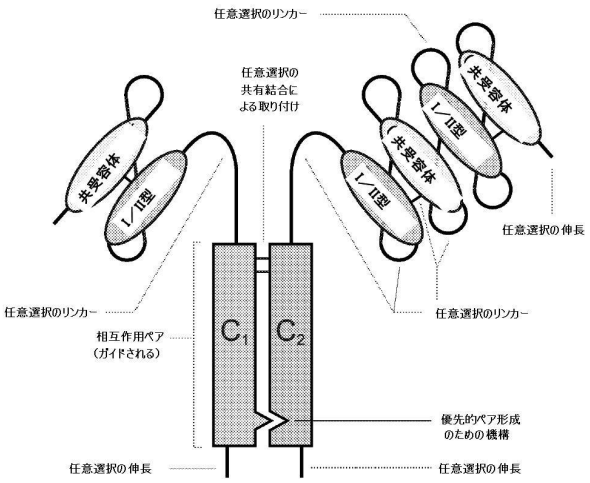


FIGURE 10B

【図１０－３】

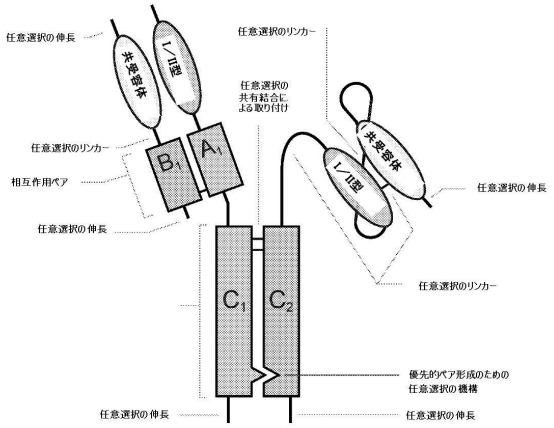


FIGURE 10C

【図１０－４】

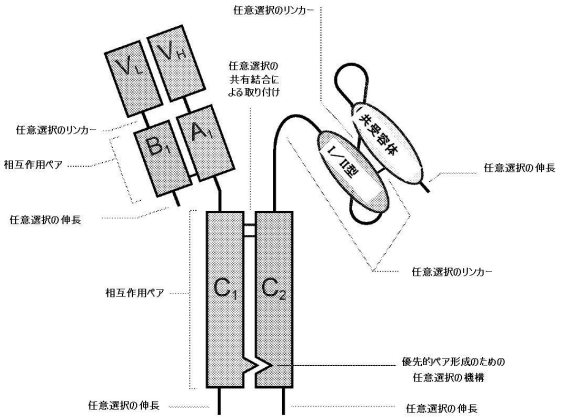


FIGURE 10D

【図１１－１】

ヒトTGFβスーパーファミリー共受容体							
タンパク質	遺伝子	アイソフォーム	NCBI参照配列番号		例示的なポリペプチドの長さ	AA配列番号	
			タンパク質	核酸		プロセシングされていない	成熟
エンドグリン	*ENG*	1	NP_001108225.1	NM_001114753.2	Glu26-Pro346	321 aa	501	502
		2	NP_000109.1	NM_000118.3	Glu26-Pro346	321 aa	505	506
		3	NP_001265097.1	NM_001278168.1	Met1-Gly404	404 aa	509	510
ベータグリカン	*TGFBR3*	A	NP_003234.2	NM_003243.4	Gly21-Val787	767 aa	585	586
		B	NP_001182512.1	NM_001195683.1	Gly21-Val766	766 aa	589	590
			NP_001182513.1	NM_001195684.1				
BAMBI	*BAMBI*	単一	NP_036474.1	NM_012342.2	Glu27-Ala152	126 aa	548	550
Cripto-1	*TDGF1*	1	NP_003203.1	NM_003212.3	Leu31-Ser161 Ser63-Ser161	131 aa 99 aa	513	514
		2	NP_001167607.1	NM_001174136.1	Met1-Thr145	145 aa	517	518
Cryptic タンパク質	*CFC1*	1	NP_115934.1	NM_032545.3	Tyr26-Gly169	144 aa	521	522
		2	NP_001257349.1	NM_001270420.1	Tyr26-K161	166 aa	525	526
		3	NP_001257350.1	NM_001270421.1	Tyr26-Gly64	69 aa	528	530
Cryptic ファミリータンパク質1B	*CFC1B*	単一	NP_001072986.1	NM_001079530.1	Tyr26-Gly169	144 aa	533	534
BMPER	*BMPER*	単一	NP_597725.1	NM_133468.4	Ser40-Arg685	646 aa	553	554
CRIM1	*CRIM1*	単一	NP_057625.1	NM_016441.2	Leu35-Ser839	805 aa	537	538
CRIM2	*KCP*	1	NP_001129386.1	NM_001135914.1	Gly27-Pro1503	1477 aa	541	542
		2	NP_955381.2	NM_199349.2	Ala24-Gln814	791 aa	545	546

FIGURE 11A

【図１１－２】

ヒトTGFβスーパーファミリー共受容体（続き）								
タンパク質	遺伝子	アイソフォーム	NCBI参照配列番号		例示的なポリペプチドの長さ	AA配列番号		
			タンパク質	核酸		プロセシングされていない	成熟	
RGM-A	*RGMA*	1	NP_001159755.1	NM_001166283.1	Cys56-Ser414	359 aa	561	562
		2	NP_001159758.1	NM_001166286.1	Cys32-Ser390	359 aa	565	566
			NP_001159759.1	NM_001166287.1				
			NP_001159760.1	NM_001166288.1				
			NP_001159761.1	NM_001166289.1				
		3	NP_064596.2	NM_020211.2	Cys48 Ser406	359 aa	569	570
RGM-B	*RGMB*	単一	NP_001012779.2	NM_001012761.2	Gly67-Ser452	386 aa	557	558
ヘモジュベリン（RGM-C）	*HFE2*	A	NP_998818.1	NM_213653.3	Gln36-Asp400	365 aa	573	574
		B	NP_660320.3	NM_145277.4	Met1-Asp287	287 aa	577	578
		C	NP_973733.1	NM_202004.3	Met1-Asp174	174 aa	581	582
			NP_998817.1	NM_213652.3				
			NP_001303698.1	NM_001316767.1				

FIGURE 11B

【配列表】

0007159148000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類
Ａ６１Ｋ　38/17　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　7/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　19/08　(2006.01)

ＦＩ
Ａ６１Ｋ　38/17
Ａ６１Ｐ　7/06
Ａ６１Ｐ　19/08

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者　アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４２１， レキシントン， フォレン ロード ３７
サコ， ダイアン エス．
(72)発明者　アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１５５， メドフォード， ミスティック ストリート １４
カストンギー， ロズリーヌ
(72)発明者　アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４７２， ウォータータウン， ジェイムズ ストリート １９

審査官　松田 芳子

(56)参考文献
国際公開第２０１４／０５５８６９（WO，Ａ１）
特表２０１４－５１００８４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１５／１６０９４０（WO，Ａ１）
Molecular Biology of theCell，2015年，vol.26, p.3117-3127
J. Biochem. Mol. Biol.，2011年，vol.286, no.34, p.30034-30046

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ１２Ｎ　１５／０９
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ／ＧｅｎｅＳｅｑ