(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-518260
(P2023-518260A)
(43)公表日　令和5年4月28日(2023.4.28)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	ZNA	4B064
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13		4B065
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z	4C076
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15		4C084
C12N 1/19 (2006.01)		C12N	1/19		4H045

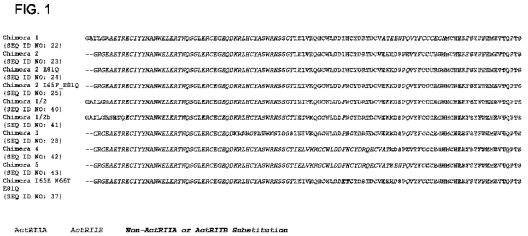
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全207頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-556076(P2022-556076)
(86)(22)出願日　令和3年3月19日(2021.3.19)
(85)翻訳文提出日　令和4年11月10日(2022.11.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/023353
(87)国際公開番号　WO2021/189019
(87)国際公開日　令和3年9月23日(2021.9.23)
(31)優先権主張番号　63/109,821
(32)優先日　令和2年11月4日(2020.11.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/029,443
(32)優先日　令和2年5月23日(2020.5.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/992,839
最終頁に続く

(71)出願人　519165308
ケロス セラピューティクス インコーポレイテッド
ＫＥＲＯＳ ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 ０２４２１ マサチューセッツ州 レキシントン ヘイデン アベニュー ９９ スイート １２０（ビルディング イー）
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　アクチビン受容体ＩＩ型キメラ及びその使用方法

(57)【要約】
本発明は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチドを特徴とする。いくつかの実施形態では、本発明のポリペプチドは、Ｆｃドメイン単量体または部分に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含む。本発明または、筋肉の衰弱と萎縮、骨損傷、低赤血球レベル（例えば、貧血もしくは失血）、低血小板レベル（例えば、血小板減少症）、低好中球レベル（例えば、好中球減少症）、線維症、代謝性疾患、及び／または肺高血圧症を含む、疾患または状態を治療するための医薬組成物及びポリペプチドを使用する方法を特徴とする。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
細胞外アクチビン受容体ＩＩ型（ＡｃｔＲＩＩ）キメラを含むポリペプチドであって、前記キメラが、
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１）、
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号２）、
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号３）、
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号４）、
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号５）、
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号６）、
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＱＥＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号７）、
ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号８）、
ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号９）、
ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１０）、
ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１１）、
ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$

$X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１２）、
$GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１３）、
$GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX_2X_3CYDRQECVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１４）、
$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１５）、
$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１６）、
$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１７）、
$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１８）、
$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１９）、
$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号２０）、及び
$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX_2X_3CYDRQECVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号２１）
のうちのいずれか１つの配列を有し、
式中、X_1は、ＤまたはＲであり、X_2は、Ｉ、Ｆ、Ｅ、Ｄ、Ｙ、Ｓ、Ｎ、Ｑ、またはＴであり、X_3は、ＮまたはＴであり、X_4は、ＡまたはＥであり、X_5は、ＴまたはＫであり、X_6は、ＥまたはＫであり、X_7は、ＥまたはＤであり、X_8は、ＮまたはＳであり、X_9は、Ｑ、Ｅ、Ｋ、Ｒ、Ｄ、またはＮであり、任意選択で前記キメラが１、２、３、４、５、６、７、８、または９個のアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められ、前記キメラは最初のシステインの前の２個のアミノ酸を保持する、前記ポリペプチド。
【請求項２】
前記キメラが、
$GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（

配列番号１）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項３】
前記キメラが、
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1Ｋ
ＲＬＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$
$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（
配列番号２）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項４】
前記キメラが、
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1Ｋ
ＲＬＨＣＹＡＳＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$
$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（
配列番号３）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項５】
前記キメラが、
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1Ｋ
ＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$
$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（
配列番号４）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項６】
前記キメラが、
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1Ｋ
ＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$
$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（
配列番号５）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項７】
前記キメラが、
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1Ｋ
ＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$
$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（
配列番号６）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項８】
前記キメラが、
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1Ｋ
ＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＱＥＣＶ$X_4$
$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（
配列番号７）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項９】
前記キメラが、
ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＲ
ＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$
$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列
番号８）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項１０】
前記キメラが、
ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬ
ＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$
$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列
番号９）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項１１】

前記キメラが、
ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１０）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項１２】
前記キメラが、
ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１１）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項１３】
前記キメラが、
ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１２）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項１４】
前記キメラが、
ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１３）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項１５】
前記キメラが、
ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＱＥＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１４）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項１６】
前記キメラが、
ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１５）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項１７】
前記キメラが、
ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１６）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項１８】
前記キメラが、
ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１７）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項１９】
前記キメラが、
ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$Ｋ

ＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１８）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項２０】

前記キメラが、

ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１９）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項２１】

前記キメラが、

ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号２０）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項２２】

前記キメラが、

ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＱＥＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号２１）の配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。

【請求項２３】

Ｘ$_1$がＤである、請求項１～２２のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項２４】

Ｘ$_1$がＲである、請求項１～２２のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項２５】

Ｘ$_2$がＩである、請求項１～２４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項２６】

Ｘ$_2$がＦである、請求項１～２４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項２７】

Ｘ$_2$がＥである、請求項１～２４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項２８】

Ｘ$_2$がＤである、請求項１～２４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項２９】

Ｘ$_2$がＹである、請求項１～２４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項３０】

Ｘ$_2$がＳである、請求項１～２４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項３１】

Ｘ$_2$がＮである、請求項１～２４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項３２】

Ｘ$_2$がＱである、請求項１～２４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項３３】

Ｘ$_2$がＴである、請求項１～２４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項３４】

Ｘ$_3$がＮである、請求項１～３３のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項３５】

Ｘ$_3$がＴである、請求項１～３３のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項３６】

Ｘ$_4$がＡである、請求項１～３５のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項３７】

X_4がＥである、請求項１～３５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項３８】
X_5がＴである、請求項１～３７のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項３９】
X_5がＫである、請求項１～３７のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項４０】
X_6がＥである、請求項１～３９のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項４１】
X_6がＫである、請求項１～３９のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項４２】
X_7がＥである、請求項１～４１のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項４３】
X_7がＤである、請求項１～４１のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項４４】
X_8がＮである、請求項１～４３のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項４５】
X_8がＳである、請求項１～４３のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項４６】
X_9がＱである、請求項１～４５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項４７】
X_9がＥである、請求項１～４５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項４８】
X_9がＫである、請求項１～４５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項４９】
X_9がＲである、請求項１～４５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項５０】
X_9がＤである、請求項１～４５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項５１】
X_9がＮである、請求項１～４５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項５２】
X_5がＴであり、X_6がＥであり、X_7がＥであり、X_8がＮである、請求項１～５１のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項５３】
X_5がＴであり、X_6がＫであり、X_7がＥであり、X_8がＮである、請求項１～５１のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項５４】
X_2がＥであり、X_3がＴである、請求項１～５３のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項５５】
前記キメラが配列番号２２～４３のうちのいずれか１つの配列を有する、請求項１に記載のポリペプチド。
【請求項５６】
前記キメラが１つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、請求項１～５５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項５７】
前記キメラが２つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、請求項１～５５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項５８】
前記キメラが３つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、請求項１～５５のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項５９】
前記キメラが４つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、請求項１～５５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項６０】
前記キメラが５つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、請求項１～５５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項６１】
前記キメラが６つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、請求項１～５５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項６２】
前記キメラが７つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、請求項１～５５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項６３】
前記キメラが８つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、請求項１～５５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項６４】
前記キメラが９つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、請求項１～５５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項６５】
前記キメラが配列番号１１１～１８３のうちのいずれか１つの配列を有する、請求項１、及び５６～６４のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項６６】
１つ以上のアミノ酸のＣ末端伸長をさらに含む、請求項１～６５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項６７】
前記Ｃ末端伸長がＮＰである、請求項６６に記載のポリペプチド。
【請求項６８】
前記Ｃ末端伸長がＮＰＶＴＰＫ（配列番号１０４）である、請求項６６に記載のポリペプチド。
【請求項６９】
リンカーを介して前記ポリペプチドのＣ末端に融合されたＦｃドメイン単量体をさらに含む、請求項１～６８のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項７０】
前記Ｆｃドメイン単量体が配列番号４８の配列を含む、請求項６９に記載のポリペプチド。
【請求項７１】
前記ポリペプチドが二量体を形成する、請求項６９または７０に記載のポリペプチド。
【請求項７２】
リンカーを介して前記ポリペプチドのＣ末端に融合された野生型Ｆｃドメインをさらに含む、請求項１～６８のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項７３】
前記野生型Ｆｃドメインが配列番号１００または配列番号２６４の配列を含む、請求項７２に記載のポリペプチド。
【請求項７４】
前記ポリペプチドが配列番号１０７～１１０及び配列番号１８４～２６３のうちのいずれか１つの配列を含む、請求項７２または請求項７３に記載のポリペプチド。
【請求項７５】
リンカーを介して前記ポリペプチドのＣ末端に融合された、アミノ酸置換を含むＦｃドメインをさらに含む、請求項１～６８のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項７６】

前記Ｆｃドメインが二量体を形成しない、請求項７５に記載のポリペプチド。
【請求項７７】
リンカーを介して前記ポリペプチドのＣ末端に融合されたアルブミン結合ペプチドをさらに含む、請求項１～６８のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項７８】
前記アルブミン結合ペプチドが配列番号１０１の配列を含む、請求項７７に記載のポリペプチド。
【請求項７９】
リンカーを介して前記ポリペプチドのＣ末端に融合されたフィブロネクチンドメインをさらに含む、請求項１～６８のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項８０】
前記フィブロネクチンドメインが配列番号１０２の配列を含む、請求項７９に記載のポリペプチド。
【請求項８１】
リンカーを介して前記ポリペプチドのＣ末端に融合されたヒト血清アルブミンをさらに含む、請求項１～６８のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項８２】
前記ヒト血清アルブミンが配列番号１０３の配列を含む、請求項８１に記載のポリペプチド。
【請求項８３】
前記リンカーがアミノ酸スペーサーである、請求項６９～８２のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項８４】
前記アミノ酸スペーサーが、ＧＧＧ、ＧＧＧＡ（配列番号４９）、ＧＧＧＧ（配列番号５１）、ＧＧＧＡＧ（配列番号８１）、ＧＧＧＡＧＧ（配列番号８２）、またはＧＧＧＡＧＧＧ（配列番号８３）である、請求項８３に記載のポリペプチド。
【請求項８５】
前記アミノ酸スペーサーが、ＧＧＳ、ＧＧＧＳ（配列番号５０）、ＧＧＧＧＳ（配列番号５３）、ＧＧＳＧ（配列番号５６）、またはＳＧＧＧ（配列番号５８）である、請求項８３に記載のポリペプチド。
【請求項８６】
前記ポリペプチドが、少なくとも７日間の血清半減期を有する、請求項１～８５のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項８７】
前記ポリペプチドが、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはミオスタチンに結合し、ヒトＢＭＰ９に対する減少したかまたは弱い結合を有する、請求項１～８６のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項８８】
前記ポリペプチドが、ヒトＢＭＰ９に実質的に結合しない、請求項８６または８７に記載のポリペプチド。
【請求項８９】
前記ポリペプチドが、８００ｐＭ以下のK_DでヒトアクチビンＡに結合する、請求項１～８８のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項９０】
前記ポリペプチドが、８００ｐＭ以下のK_DでヒトアクチビンＢに結合する、請求項１～８９のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項９１】
前記ポリペプチドが、５ｐＭ以上のK_DでヒトＧＤＦ－１１に結合する、請求項１～９０のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項９２】

請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチドをコードする核酸分子。
【請求項９３】
請求項９２に記載の核酸分子を含むベクター。
【請求項９４】
請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチドを発現する宿主細胞であって、前記宿主細胞が、請求項９２に記載の核酸分子、または請求項９３に記載のベクターを含み、前記核酸分子またはベクターが、前記宿主細胞内で発現する、前記宿主細胞。
【請求項９５】
請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチドを調製する方法であって、前記方法が、
ａ）請求項９２に記載の核酸分子または請求項９３に記載のベクターを含む宿主細胞を提供することと、
ｂ）前記ポリペプチドの形成を可能にする条件下で前記宿主細胞内で前記核酸分子またはベクターを発現させることと、
を含む、前記方法。
【請求項９６】
請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、または請求項９３に記載のベクターと、１つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、医薬組成物。
【請求項９７】
除脂肪体重の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項９８】
筋肉量の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項９９】
前記対象が、神経筋疾患、サルコペニア、悪液質、非活動性萎縮、治療に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮、筋緊張低下、低酸素症に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮、または熱傷に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮を有するか、またはその発症のリスクがある、請求項９７または９８に記載の方法。
【請求項１００】
筋肉の衰弱及び／または萎縮を含む疾患または状態を有するかまたはその発症のリスクがある対象においてミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナルの伝達に影響を及ぼす方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１０１】
前記疾患または状態が、神経筋疾患、サルコペニア、悪液質、非活動性萎縮、治療に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮、筋緊張低下、低酸素症に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮、または熱傷に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮である、請求項１００に記載の方法。
【請求項１０２】
神経筋疾患を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１０３】

前記神経筋疾患が、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、自律神経ニューロパチー、ボツリヌス中毒、シャルコー・マリー・トゥース病（ＣＭＴ）、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、ｃｒａｍｐ－ｆａｓｃｉｃｕｌａｔｉｏｎ症候群、皮膚筋炎、糖尿病性ニューロパチー、遠位型ミオパチー、ジストロフィン異常症、内分泌性ミオパチー、限局性筋萎縮症、糖原病ＩＩ型、ギラン・バレー症候群、遺伝性痙性対麻痺、封入体筋炎（ＩＢＭ）、アイザック症候群、カーンズ・セイヤー症候群、ケネディ病、ランバート・イートン筋無力症症候群、代謝性ミオパチー、代謝性ニューロパチー、ミトコンドリア・ミオパチー、運動ニューロン疾患、多発性硬化症、重症筋無力症、筋緊張性ジストロフィー、壊死性ミオパチー、神経ミオトニー、フリードライヒ運動失調症の神経障害、栄養神経障害、末梢神経障害、多発性筋炎、原発性側索硬化症、シュワルツ・ジャンペル症候群、小線維神経障害、脊髄性及び延髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）、呼吸窮迫症候群１型を伴う脊髄性筋萎縮症、全身硬直症候群、中毒性ニューロパチー、またはトロイアー症候群である、請求項９９、１０１、及び１０２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１０４】

前記神経筋疾患が筋ジストロフィーである、請求項１０３に記載の方法。

【請求項１０５】

前記筋ジストロフィーが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（ＦＳＨＤ）、ベッカー型筋ジストロフィー（ＢＭＤ）、筋緊張性ジストロフィー（ＤＭ）、先天性筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー（ＬＧＭＤ）、遠位型筋ジストロフィー（ＤＤ）、眼咽頭型筋ジストロフィー（ＯＰＭＤ）、またはエメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー（ＥＤＭＤ）である、請求項１０４に記載の方法。

【請求項１０６】

前記筋ジストロフィーがＤＭＤである、請求項１０５に記載の方法。

【請求項１０７】

前記筋ジストロフィーがＦＳＨＤである、請求項１０５に記載の方法。

【請求項１０８】

前記筋ジストロフィーが先天性筋ジストロフィーである、請求項１０５に記載の方法。

【請求項１０９】

前記先天性筋ジストロフィーが、先天性筋ジストロフィー１Ａ型（ＭＤＣ１Ａ）、先天性筋ジストロフィー１Ｃ型（ＭＤＣ１Ｃ）、先天性筋ジストロフィー１Ｄ型（ＭＤＣ１Ｄ）、先天性筋ジストロフィー１Ｂ型（ＭＤＣ１Ｂ）、福山型先天性筋ジストロフィー（ＦＣＭＤ）、筋・眼・脳病（ＭＥＢ）、ウォーカー・ワールブルク症候群（ＷＷＳ）、脊椎強直筋ジストロフィー（ＲＳＭＤ１）、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー（ＵＣＭＤ）、またはインテグリンα７、インテグリンα９、ドッキングタンパク質７、ラミニンＡ／Ｃ、ＳＥＣＩＳ結合タンパク質２、もしくはコリンキナーゼβの変異に関連する筋ジストロフィーである、請求項１０８に記載の方法。

【請求項１１０】

前記先天性筋ジストロフィーがＭＤＣ１Ａである、請求項１０９に記載の方法。

【請求項１１１】

前記神経筋疾患がＣＭＴである、請求項１０３に記載の方法。

【請求項１１２】

前記神経筋疾患がＡＬＳである、請求項１０３に記載の方法。

【請求項１１３】

前記神経筋疾患がＳＭＡである、請求項１０３に記載の方法。

【請求項１１４】

前記神経筋疾患がＩＢＭである、請求項１０３に記載の方法。

【請求項１１５】

非活動性萎縮を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記

載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１１６】

治療に関連する筋肉の喪失または萎縮を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１１７】

前記治療が、グルココルチコイド治療、ＦＧＦ－２１治療、ＧＬＰ－１治療、肥満手術、がん治療、または肥満もしくは２型糖尿病の治療である、請求項９９、１０１、及び１１６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１１８】

筋緊張低下を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１１９】

低酸素症に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１２０】

熱傷に関連する筋肉の喪失または萎縮を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１２１】

サルコペニアを有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１２２】

悪液質を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１２３】

前記悪液質が、がん悪液質、ＨＩＶ関連悪液質、心臓悪液質、慢性腎疾患に関連する悪液質、または肺悪液質である、請求項９９、１０１、及び１２２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２４】

前記方法が筋肉量を増加させる、請求項９７～１２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２５】

前記方法が除脂肪体重を増加させる、請求項９７～１２４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２６】

骨密度の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１２７】
骨吸収の減少を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１２８】
骨形成の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１２９】
骨強度の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１３０】
骨折のリスクまたは発生の減少を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１３１】
前記対象が、骨粗しょう症、骨減少症、大理石骨病、骨折、骨癌またはがん転移に関連する骨量減少、パジェット病、腎性骨ジストロフィー、治療に関連する骨量減少、骨形成不全症、神経筋疾患に関連する骨量減少、火傷による骨量減少、食欲不振症に関連する骨量減少、食事に関連する骨量減少、肥満の治療に関連する骨量減少、低重力に関連する骨量減少、または不動に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある、請求項１２６～１３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３２】
骨損傷を含む疾患または状態を有するかまたはその発症のリスクがある対象においてミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナルの伝達に影響を及ぼす方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１３３】
前記疾患または状態が、骨粗しょう症、骨減少症、大理石骨病、骨折、骨癌またはがん転移に関連する骨量減少、パジェット病、腎性骨ジストロフィー、治療に関連する骨量減少、骨形成不全症、神経筋疾患に関連する骨量減少、火傷による骨量減少、食欲不振症に関連する骨量減少、食事に関連する骨量減少、肥満の治療に関連する骨量減少、低重力に関連する骨量減少、または不動に関連する骨量減少である、請求項１３２に記載の方法。
【請求項１３４】
骨疾患を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１３５】
前記骨疾患が、骨粗しょう症、骨減少症、大理石骨病、骨折、骨癌またはがん転移に関連する骨量減少、パジェット病、腎性骨ジストロフィー、治療に関連する骨量減少、骨形成不全症、神経筋疾患に関連する骨量減少、火傷による骨量減少、食欲不振症に関連する骨量減少、食事に関連する骨量減少、肥満の治療に関連する骨量減少、低重力に関連する骨量減少、または不動に関連する骨量減少である、請求項１３４に記載の方法。

【請求項１３６】
骨粗しょう症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１３７】
骨形成不全症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１３８】
骨減少症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１３９】
骨癌またはがん転移に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１４０】
パジェット病を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１４１】
腎性骨ジストロフィーを有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１４２】
治療に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１４３】
食事に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１４４】
低重力に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１４５】
不動に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１４６】
神経筋疾患に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１４７】
火傷による骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１４８】
食欲不振症に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１４９】
前記骨粗しょう症が原発性骨粗しょう症である、請求項１３１、１３３、１３５、及び１３６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５０】
前記原発性骨粗しょう症が、加齢性骨粗しょう症またはホルモン関連骨粗しょう症である、請求項１４９に記載の方法。
【請求項１５１】
前記骨粗しょう症が続発性骨粗しょう症である、請求項１３１、１３３、１３５、及び１３６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５２】
前記続発性骨粗しょう症が、不動誘発骨粗しょう症またはグルココルチコイド誘発骨粗しょう症である、請求項１５１に記載の方法。
【請求項１５３】
前記がんが多発性骨髄腫である、請求項１３１、１３３、１３５、及び１３９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５４】
前記治療が、ＦＧＦ－２１治療、ＧＬＰ－１治療、がん治療、肥満手術、アンドロゲンもしくはエストロゲンの除去療法、または肥満もしくは２型糖尿病の治療である、請求項１３１、１３３、１３５、及び１４２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５５】
前記食事に関連する骨量減少がくる病である、請求項１３１、１３３、１３５、及び１４３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５６】
前記対象が骨折のリスクのある、請求項１２６～１５５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５７】
前記方法が、前記対象の骨形成を増加させる、請求項１２６～１５６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５８】
前記方法が、前記対象の骨吸収を減少させる、請求項１２６～１５７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５９】
前記方法が、骨芽細胞活性または骨芽細胞形成を増加させる、請求項１２６～１５８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６０】
前記方法が、破骨細胞活性または破骨細胞形成を減少させる、請求項１２６～１５９の

いずれか１項に記載の方法。
【請求項１６１】
前記方法が骨折のリスクまたは発生を減少させる、請求項１２６～１６０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６２】
前記方法が骨強度を増加させる、請求項１２６～１６１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６３】
前記骨が皮質骨である、請求項１２６～１６２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６４】
前記骨が海綿骨である、請求項１２６～１６２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６５】
線維症の減少または予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１６６】
線維症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１６７】
線維症の進行の緩徐化または阻害を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１６８】
線維症または線維症を含む疾患もしくは状態を有するかまたはその発症のリスクがある対象においてミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナルの伝達に影響を及ぼす方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１６９】
前記線維症が、化学療法剤誘発性線維症、放射線誘発線維症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、角膜線維症、心臓線維症、骨髄線維症、骨髄線維症、縦隔線維症、後腹膜線維症、骨関節線維症、関節線維症、組織線維症、腫瘍間質、線維形成性腫瘍、外科的癒着、肥厚性瘢痕、またはケロイドである、請求項１６５～１６８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７０】
前記組織線維症が、筋肉組織、皮膚表皮、皮膚真皮、腱、軟骨、膵臓組織、子宮組織、神経組織、精巣、卵巣、副腎、動脈、静脈、骨髄、結腸、小腸、大腸、胆道、腸からなる群から選択される組織に影響を及ぼす線維症である、請求項１６９に記載の方法。
【請求項１７１】
前記線維症が、創傷、火傷、Ｂ型もしくはＣ型肝炎感染、脂肪肝疾患、住血吸虫感染症、腎疾患、慢性腎疾患、心臓病、黄斑変性症、網膜もしくは硝子体網膜症、クローン病、全身性もしくは局所性強皮症、アテローム性動脈硬化、または再狭窄に関連する線維症である、請求項１６５～１６８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７２】
前記方法が、線維性の組織または器官の機能を改善する、請求項１６５～１７１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７３】
赤血球レベルの増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量

の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１７４】

赤血球産生の促進または増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１７５】

赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１７６】

ヘモグロビンレベルの増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１７７】

ヘマトクリットの増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１７８】

網状赤血球の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１７９】

後期段階の赤血球前駆細胞の成熟の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１８０】

赤血球系統への初期段階の前駆細胞の動員を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１８１】

初期段階の赤血球前駆細胞または前駆細胞の数の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１８２】

赤血球生成による赤血球前駆細胞または前駆細胞の進行の促進を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項１８３】

前記対象が貧血もしくは失血を有するか、またはその発症のリスクがある、請求項１７

３～１８２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８４】
低赤血球レベルまたは低ヘモグロビンレベルを含む疾患または状態を有するかまたはその発症のリスクがある対象においてミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナルの伝達に影響を及ぼす方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１８５】
前記疾患または状態が、貧血または失血である、請求項１８４に記載の方法。
【請求項１８６】
前記貧血または失血が、がん、がん治療、骨髄線維症治療、慢性腎疾患、急性腎疾患もしくは腎不全、慢性腎疾患もしくは腎不全、骨髄異形成症候群、サラセミア、栄養欠乏、無効造血、薬物に対する有害反応、炎症性または自己免疫疾患、脾腫、ポルフィリン症、血管炎、溶血、骨髄欠損、骨髄移植、骨髄線維症、糖尿病、急性肝疾患、慢性肝疾患、急性出血、慢性出血、感染症、異常ヘモグロビン症、薬物使用、アルコール乱用、チャーグ・ストラウス症候群、フェルティ症候群、ピアソン症候群、先天性角化異常症、移植片対宿主病、造血幹細胞移植、骨髄線維症、汎血球減少症、赤芽球癆、シェーンライン・ヘノッホ紫斑病、シュワッハマン症候群、高齢、輸血禁忌、手術、外傷、創傷、潰瘍、尿路出血、消化管出血、頻繁な献血、または月経の多量出血に関連している、請求項１８３または１８５に記載の方法。
【請求項１８７】
貧血を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１８８】
前記貧血が、がん、がん治療、骨髄線維症治療、慢性腎疾患、急性腎疾患もしくは腎不全、慢性腎疾患もしくは腎不全、骨髄異形成症候群、サラセミア、栄養欠乏、薬物に対する有害反応、無効造血、炎症性または自己免疫疾患、脾腫、ポルフィリン症、血管炎、溶血、骨髄欠損、骨髄移植、骨髄線維症、糖尿病、急性肝疾患、慢性肝疾患、急性出血、慢性出血、感染症、異常ヘモグロビン症、薬物使用、アルコール乱用、チャーグ・ストラウス症候群、フェルティ症候群、ピアソン症候群、先天性角化異常症、移植片対宿主病、造血幹細胞移植、骨髄線維症、汎血球減少症、赤芽球癆、シェーンライン・ヘノッホ紫斑病、シュワッハマン・ダイアモンド症候群、高齢、輸血禁忌、手術、外傷、創傷、潰瘍、尿路出血、消化管出血、頻繁な献血、または月経の多量出血に関連している、請求項１８７に記載の方法。
【請求項１８９】
前記貧血が骨髄異形成症候群に関連している、請求項１８６または１８８に記載の方法。
【請求項１９０】
前記貧血が骨髄線維症に関連している、請求項１８６または１８８に記載の方法。
【請求項１９１】
前記貧血が、再生不良性貧血、鉄欠乏性貧血、ビタミン欠乏性貧血、慢性疾患性貧血、骨髄疾患に関連する貧血、溶血性貧血、鎌状赤血球貧血、小球性貧血、低色素性貧血、先天性赤血球異形成貧血、鉄芽球性貧血、ダイアモンドブラックファン貧血、ファンコニ貧血、または過剰な芽球を伴う難治性貧血である、請求項１８３、及び１８５～１９０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９２】
前記鉄芽球性貧血が、後天性鉄芽球性貧血または先天性鉄芽球性貧血である、請求項１

９１に記載の方法。
【請求項１９３】
前記先天性鉄芽球性貧血が、ＡＬＡＳ２、ＳＬＣ２５Ａ３８、ＦＥＣＨ、ＧＬＲＸ５、ＨＳＰＡ９、ＨＳＣＢ、ＳＬＣ２５Ａ３８、またはＡＢＣＢ７の変異に関連している、請求項１９２に記載の方法。
【請求項１９４】
前記先天性鉄芽球性貧血が、ＰＵＳ１、ＹＡＲＳ２、ＬＡＲＳ２、ＴＲＮＴ１、ＭＴ－ＡＴＰ６、ＮＤＵＦＢ１１、もしくはＳＬＣ１９Ａ２の変異、またはｍｔＤＮＡ変異に関連している、請求項１９２に記載の方法。
【請求項１９５】
前記方法が、赤血球産生、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンレベル、赤血球前駆細胞分化及び／または成熟、後期段階の赤血球前駆細胞の成熟、赤血球系統への初期段階の前駆細胞の動員、前赤芽球数、初期段階の赤血球前駆細胞または前駆細胞の数、赤血球生成による赤血球前駆細胞または前駆細胞の進行、及び／または網状赤血球数を増加させる、請求項１７３～１９４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９６】
前記方法が、赤血球前駆細胞の蓄積を減少させる、請求項１７３～１９５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９７】
血小板レベルの増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１９８】
血小板産生の促進または増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項１９９】
巨核球の分化及び／または成熟の増加または誘導の増加または誘導を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２００】
前記対象が、血小板減少症を有するか、またはその発症のリスクがある、請求項１９７～１９９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２０１】
低血小板レベルを含む疾患または状態を有するかまたはその発症のリスクがある対象においてミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナルの伝達に影響を及ぼす方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２０２】
前記疾患または状態が血小板減少症である、請求項２０１に記載の方法。
【請求項２０３】
血小板減少症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２０４】

血小板産生を促進する方法であって、巨核球を、血小板産生の促進に有効な量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、または請求項９３に記載のベクターと接触させることを含む、前記方法。

【請求項２０５】

前記接触させることが、インビトロである、請求項２０４に記載の方法。

【請求項２０６】

血小板減少症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、請求項２０４または２０５に記載の方法によって産生された血小板を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項２０７】

前記血小板減少症が、骨髄欠損、骨髄異形成症候群、骨髄移植、骨髄線維症、骨髄線維症の治療、無効造血、ゴーシェ病、再生不良性貧血、ファンコニ貧血、ダイアモンドブラックファン貧血、シュワッハマン・ダイアモンド症候群、過度の飲酒、肝硬変、がん、自己免疫疾患、ウイルス感染症、細菌感染症、脾腫、ビタミン欠乏症、がん治療、血栓性血小板減少性紫斑病、特発性血小板減少性紫斑病、播種性血管内凝固症候群、溶血性尿毒症症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、薬物による血小板の減少、輸血による血小板の希釈、造血幹細胞移植、後天性無巨核球性血小板減少症、ピアソン症候群、先天性角化異常症、または輸血禁忌に関連している、請求項２００、２０２、２０３、及び２０６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２０８】

前記血小板減少症が骨髄異形成症候群に関連している、請求項２００、２０２、２０３、２０６、及び２０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２０９】

前記血小板減少症が骨髄線維症に関連している、請求項２００、２０２、２０３、２０６、及び２０７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２１０】

前記血小板減少症が家族性血小板減少症である、請求項２００、２０２、２０３、及び２０６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２１１】

前記家族性血小板減少症が、メイ・ヘグリン異常、セバスチャン症候群、フェクトナー症候群、エプスタイン症候群、ウィスコット・アルドリッチ症候群、先天性無巨核球性血小板減少症、血小板貯蔵プール欠乏症、ヘルマンスキー・パドラック症候群、ベルナール・スーリエ症候群、フォン・ヴィルブランド病２Ｂ型、ＡＮＫＲＤ２６関連血小板減少症、血小板減少－橈骨欠損症候群、骨髄悪性腫瘍に関連する家族性血小板異常症（ＦＰＤ／ＡＭＬ）、フィラミン－Ａの変異を伴う血小板減少症、またはＧＡＴＡ－１の変異を伴う血小板減少症である、請求項２１０に記載の方法。

【請求項２１２】

前記血小板減少症が免疫性血小板減少症である、請求項２００、２０２、２０３、及び２０６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２１３】

前記方法が、血小板数、血小板産生、及び／または巨核球の分化及び／または成熟を増加させる、請求項１９７～２１２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２１４】

前記方法が、血小板前駆細胞の蓄積を減少させる、請求項１９７～２１３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２１５】

好中球レベルの増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項２１６】
好中球産生の促進または増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２１７】
前記対象が、好中球減少症を有するか、またはその発症のリスクがある、請求項２１５または２１６に記載の方法。
【請求項２１８】
低好中球レベルを含む疾患または状態を有するかまたはその発症のリスクがある対象においてミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナルの伝達に影響を及ぼす方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２１９】
前記疾患または状態が好中球減少症である、請求項２１８に記載の方法。
【請求項２２０】
好中球減少症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２２１】
前記好中球減少症が、骨髄欠損、骨髄異形成症候群、骨髄移植、骨髄線維症、無効造血、再生不良性貧血、ファンコニ貧血、ダイアモンドブラックファン貧血、シュワッハマン・ダイアモンド症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、ピアソン症候群、先天性角化異常症、がん、ビタミン欠乏症、脾腫、自己免疫疾患、ウイルス感染症、細菌感染症、がん治療、薬物による好中球の減少、炎症、造血幹細胞移植、または輸血禁忌に関連している、請求項２１７、２１９、及び２２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２２】
前記好中球減少症が骨髄異形成症候群に関連している、請求項２１７、及び２１９～２２１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２３】
前記好中球減少症が骨髄線維症に関連している、請求項２１７、及び２１９～２２１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２４】
前記好中球減少症が慢性特発性好中球減少症に関連している、請求項２１７、２１９、及び２２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２５】
前記好中球減少症が家族性好中球減少症である、請求項２１７、２１９、及び２２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２６】
前記家族性好中球減少症が、周期性好中球減少症、慢性良性好中球減少症、または重度の先天性好中球減少症である、請求項２２５に記載の方法。
【請求項２２７】
前記方法が、好中球数、好中球産生、及び／または、前駆細胞の好中球への分化及び／または成熟を増加させる、請求項２１５～２２６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２８】
骨髄異形成症候群を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物

を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２２９】
前記骨髄異形成症候群が、単系統異形成を伴う骨髄異形成症候群、多系統異形成を伴う骨髄異形成症候群、輪状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群、孤立性ｄｅｌ（５ｑ）を伴う骨髄異形成症候群、過剰な芽球を伴う骨髄異形成症候群、骨髄異形成症候群、分類不能型、または輪状鉄芽球及び血小板増加症を伴う骨髄異形成症候群／骨髄増殖性腫瘍である、請求項１８６、１８８、１８９、２０７、２０８、２２１、２２２、及び２２８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３０】
前記骨髄異形成症候群が、非常に低リスク、低リスク、または中程度のリスクの骨髄異形成症候群である、請求項１８６、１８８、１８９、２０７、２０８、２２１、２２２、２２８、及び２２９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３１】
前記骨髄異形成症候群が、輪状鉄芽球陽性骨髄異形成症候群である、請求項１８６、１８８、１８９、２０７、２０８、２２１、２２２、及び２２８～２３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３２】
前記骨髄異形成症候群が、非輪状鉄芽球骨髄異形成症候群である、請求項１８６、１８８、１８９、２０７、２０８、２２１、２２２、及び２２８～２３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３３】
前記骨髄異形成症候群が、造血細胞の最終成熟の欠陥に関連している、請求項１８６、１８８、１８９、２０７、２０８、２２１、２２２、及び２２８～２３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３４】
前記骨髄異形成症候群が、初期段階の造血の欠陥に関連している、請求項１８６、１８８、１８９、２０７、２０８、２２１、２２２、及び２２８～２３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３５】
前記骨髄異形成症候群が、低細胞性骨髄と関連している、請求項１８６、１８８、１８９、２０７、２０８、２２１、２２２、及び２２８～２３４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３６】
骨髄線維症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２３７】
前記対象が、エリスロポエチン（ＥＰＯ）による治療によく反応しない、ＥＰＯの有害作用を受けやすい、または赤血球成熟剤による治療によく反応しない、請求項１７３～２３６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３８】
前記対象が、以前に赤血球生成促進剤（ＥＳＡ）で治療されている、請求項１７３～２３７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３９】
前記対象が、以前にＥＳＡで治療されていない、請求項１７３～２３７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４０】
前記対象が低い輸血負荷を有する、請求項１７３～２３９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２４１】
前記対象が高い輸血負荷を有する、請求項１７３～２３９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４２】
前記方法が、前記対象の輸血の必要性を軽減する、請求項１７３～２４１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４３】
肺高血圧症（ＰＨ）の予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２４４】
ＰＨの進行の緩徐化または阻害を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２４５】
ＰＨを有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２４６】
ＰＨを有するかまたはその発症のリスクがある対象においてミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナルの伝達に影響を及ぼす方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２４７】
前記ＰＨが肺動脈性高血圧症（ＰＡＨ）である、請求項２４３～２４６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４８】
前記ＰＡＨが、特発性ＰＡＨである、請求項２４７に記載の方法。
【請求項２４９】
前記ＰＡＨが、遺伝性ＰＡＨである、請求項２４７に記載の方法。
【請求項２５０】
前記ＰＡＨが、ＨＩＶ感染、住血吸虫症、肝硬変、先天性心臓異常、門脈圧亢進症、肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症、結合組織障害、自己免疫障害、または薬物の使用もしくは乱用に関連している、請求項２４７に記載の方法。
【請求項２５１】
前記ＰＨが静脈性ＰＨである、請求項２４３～２４６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５２】
前記静脈性ＰＨが、左心室収縮機能障害、左心室拡張機能障害、心臓弁膜症、先天性心筋症、または先天性もしくは後天性の肺静脈狭窄に関連している、請求項２５１に記載の方法。
【請求項２５３】
前記ＰＨが低酸素性ＰＨである、請求項２４３～２４６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５４】
前記低酸素性ＰＨが、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、肺線維症、肺胞低換気障害、高地への慢性的な曝露、または発生異常に関連している、請求項２５３に記載の方法。

【請求項２５５】
前記ＰＨが血栓塞栓性ＰＨである、請求項２４３～２４６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５６】
前記血栓塞栓性ＰＨが、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺塞栓、血管肉腫、動脈炎、先天性肺動脈狭窄、または寄生虫感染に関連している、請求項２５５に記載の方法。
【請求項２５７】
前記ＰＨがその他のＰＨである、請求項２４３～２４６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５８】
前記その他のＰＨが、血液疾患、全身性疾患、代謝障害、肺腫瘍性血栓性微小血管症、線維性縦隔炎、慢性腎不全、または分節性肺高血圧症に関連している、請求項２５７に記載の方法。
【請求項２５９】
前記方法が、ＰＨの１つ以上の症状の頻度または重症度を減少させる、請求項２４３～２５８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６０】
前記方法が、対象の心臓における肺血管リモデリングまたは血管リモデリングを減少させる、請求項２４３～２５９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６１】
前記方法が右心室肥大を減少させる、請求項２４３～２６０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６２】
前記方法が肺血管抵抗を減少させる、請求項２４３～２６１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６３】
前記方法が６分間歩行試験でのパフォーマンスを改善する、請求項２４３～２６２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６４】
前記方法が骨量減少を減少させる、請求項２４３～２６３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６５】
前記方法が、肺動脈の筋肉化または肺動脈壁の肥厚を減少させる、請求項２４３～２６４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６６】
前記方法が右心室代償を減少させる、請求項２４３～２６５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６７】
体脂肪の減少を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２６８】
体重の減少を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２６９】
血糖の減少を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与すること

を含む、前記方法。
【請求項２７０】
インスリン感受性の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２７１】
前記対象が、代謝性疾患を有するか、またはその発症のリスクがある、請求項２６７～２７０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７２】
代謝性疾患を有するかまたはその発症のリスクがある対象においてミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナルの伝達に影響を及ぼす方法であって、治療有効量の、請求項１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２７３】
対象において代謝性疾患を治療及び／または予防する方法であって、治療有効量の、請求項１１～９１のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項９２に記載の核酸分子、請求項９３に記載のベクター、または請求項９６に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項２７４】
前記代謝性疾患が、加齢性の代謝性疾患である、請求項２７１～２７３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７５】
前記代謝性疾患が、治療に関連する代謝性疾患である、請求項２７１～２７３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７６】
前記治療が、グルココルチコイド、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン－ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ薬、気分安定剤、抗精神病薬、または糖尿病薬による治療である、請求項２７５に記載の方法。
【請求項２７７】
前記代謝性疾患が、肥満、１型糖尿病、または２型糖尿病である、請求項２７１～２７６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７８】
前記代謝性疾患が肥満である、請求項２７７に記載の方法。
【請求項２７９】
前記代謝性疾患が１型糖尿病である、請求項２７７に記載の方法。
【請求項２８０】
前記代謝性疾患が２型糖尿病である、請求項２７７に記載の方法。
【請求項２８１】
前記方法が、前記対象の体重及び／または体重増加のパーセンテージを低下させる、請求項２６７～２８０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８２】
前記方法が、前記対象の体脂肪の量及び／または体脂肪増加のパーセンテージを低下させる、請求項２６７～２８１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８３】
前記方法が、前記対象の食物摂取に対する食欲に影響を及ぼさない、請求項２６７～２８２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８４】
前記方法が前記対象の脂肪症を軽減する、請求項２６７～２８３のいずれか１項に記載

の方法。
【請求項２８５】
前記方法が、前記対象の精巣上体及び腎周囲の脂肪パッドの重量を減少させる、請求項２６７～２８４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８６】
前記方法が、前記対象の皮下脂肪、内臓脂肪、及び／または肝臓脂肪の量を減少させる、請求項２６７～２８５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８７】
前記方法が前記対象の空腹時インスリンのレベルを低下させる、請求項２６７～２８６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８８】
前記方法が前記対象の血糖レベルを低下させる、請求項２６７～２８７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８９】
前記方法が前記対象のインスリン感受性を増加させる、請求項２６７～２８８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９０】
前記方法が前記対象のグルコースクリアランスの速度を増加させる、請求項２６７～２８９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９１】
前記方法が前記対象の血清脂質プロファイルを改善する、請求項２６７～２９０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９２】
前記方法が、インスリン治療の必要性を遅延させるか、減らすか、または排除する、請求項２６７～２９１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９３】
前記方法が除脂肪体重を減少させない、請求項２６７～２９１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９４】
前記方法が、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはミオスタチンの、それらの受容体に対する結合を減少させるか、または阻害する、請求項９７～２９３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９５】
前記ポリペプチド、核酸、ベクター、または医薬組成物が、筋肉量及び／または筋力を増加させるか、除脂肪体重を増加させるか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、請求項９７～１２５、及び２９４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９６】
前記ポリペプチド、核酸、ベクター、または医薬組成物が、骨密度を増加させるか、骨吸収を減少させるか、骨吸収速度を減少させるか、骨形成を増加させるか、骨形成速度を増加させるか、破骨細胞活性を減少させるか、骨芽細胞活性を増加させるか、骨強度を増加させるか、骨折のリスクもしくはその発症を減少させるか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、請求項１２６～１６４、及び２９４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９７】
前記ポリペプチド、核酸、ベクター、または医薬組成物が、線維症を軽減するか、線維

症を予防するか、線維症の発症のリスクを軽減するか、線維症の発症を遅延させるか、線維症の進行を緩徐化もしくは阻害するか、線維症を治療するか、線維症の１つ以上の症状を軽減するか、線維症の組織もしくは器官の機能を改善するか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、請求項１６５～１７２、及び２９４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２９８】

前記ポリペプチド、核酸、ベクター、または医薬組成物が、赤血球レベルを増加させるか、ヘモグロビンレベルを増加させるか、赤血球産生を増加させるか、赤血球数を増加させるか、ヘマトクリットを増加させるか、輸血の必要性を減少させるか、赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化を増加させるか、後期段階の赤血球前駆細胞の成熟を増加させるか、赤血球系統に初期段階の前駆細胞を動員するか、前赤芽球数を増加させるか、網状赤血球数を増加させるか、赤血球前駆細胞の蓄積を減少させるか、初期段階の赤血球前駆細胞または前駆細胞の数を増加させるか、赤血球生成による赤血球前駆細胞または前駆細胞の進行を促進するか、貧血を治療するか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、請求項１７３～１９６、２２８～２４２、及び２９４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２９９】

前記ポリペプチド、核酸、ベクター、または医薬組成物が、血小板レベルを増加させるか、血小板産生を増加させるか、血小板数を増加させるか、巨核球の分化及び／または成熟を増加させるかもしくは誘導するか、血小板前駆細胞の蓄積を減少させるか、血小板減少症を治療するか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、請求項１９７～２１４、２２８～２４２、及び２９４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３００】

前記ポリペプチド、核酸、ベクター、または医薬組成物が、好中球レベルを増加させるか、好中球産生を増加させるか、好中球数を増加させるか、好中球への前駆細胞の分化及び／または成熟を増加させるかもしくは誘導するか、好中球減少症を治療するか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、請求項２１５～２４２、及び２９４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３０１】

前記ポリペプチド、核酸、ベクター、または医薬組成物が、ＰＨを予防するか、ＰＨを発症するリスクを減少させるか、ＰＨの１つ以上の症状の重症度もしくは頻度を減少させるか、ＰＨの発症を遅延させるか、ＰＨの進行を緩徐化もしくは阻害するか、ＰＨを治療するか、肺血管リモデリングを減少させるか、心臓における血管リモデリングを減少させるか、右心室肥大を減少させるか、肺血管抵抗を減少させるか、６分間歩行試験でのパフォーマンスを改善するか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの内因性受容体への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、請求項２４３～２６６、及び２９４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３０２】

前記ポリペプチド、核酸、ベクター、または医薬組成物が、体脂肪を減少させるか、皮

下脂肪の量を減少させるか、内臓脂肪及び／または肝脂肪の量を減少させるか、脂肪症を軽減するか、精巣上体及び腎周囲の脂肪パッドの重量を減少させるか、体脂肪パーセンテージを減少させるか、体重を減少させるか、体重増加のパーセンテージを低下させるか、空腹時インスリンレベルを低下させるか、血糖値を低下させるか、インスリン感受性を高めるか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、脂肪細胞の増殖を減少させるか、アクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体の結合を減少させるかもしくは阻害するか、ＬＤＬを減少させるか、トリグリセリドを減少させるか、血清脂質プロファイルを改善するか、β細胞からのインスリン生合成及び／または分泌を調節するか、インスリンの必要性の遅延、延期、もしくは減少させるか、またはグルコースクリアランスを増加させるのに十分な量で投与される、請求項２６７～２９４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３０３】

前記方法が、前記対象において血管合併症を引き起こさない、請求項９７～３０２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３０４】

前記方法が、血管の透過性または漏出を増加させない、請求項３０３に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

配列表

本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（ＦＳＨＤ）、封入体筋炎（ＩＢＭ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）は、随意的な筋肉の動きを制御する筋肉及び／または運動ニューロンの衰弱及び萎縮を伴う筋肉疾患の例である。ＤＭＤは、Ｘ連鎖ジストロフィン遺伝子の変異によって引き起こされ、すべての骨格筋における進行性の筋変性及びの筋力低下を特徴とする。ＦＳＨＤは特に顔、肩、上腕、及び下肢の骨格筋に影響を及ぼす。ＩＢＭは主として大腿部の筋肉ならびに指及び手首の屈曲を制御する腕の筋肉に作用する炎症性筋疾患である。ＡＬＳは、運動ニューロンの変性による、体全体の筋硬直、筋けいれん、及び筋萎縮を特徴とする運動ニューロン疾患である。これらの壊滅的な筋疾患を有する対象の治療及び生存を改善するための努力はいまだ成功していない。

【０００３】

健康な骨は、骨破壊と骨成長の両方を含む絶え間ないリモデリングを受けている。骨成長は骨芽細胞種により媒介され、一方、破骨細胞は骨を吸収する。これらのシステムが同化プログラムの下方制御、異化システムの上方制御、またはその両方の組合せによってバランスを欠く場合、病態が発生し、正味の骨量減少がもたらされる。したがって、骨のリモデリングのバランスの制御は、骨損傷の治癒の促進、及び骨量の減少と骨の脱灰を伴う骨粗しょう症などの障害の治療に有用であり得る。

【０００４】

骨損傷は、加齢性またはがん関連の骨量減少、遺伝子的条件、薬物治療の有害副作用を含むさまざまな根本原因から起こり得る。世界保健機関は、骨粗しょう症だけで米国、欧州、及び日本で７千５百万人の罹患があり、骨損傷の重大なリスク因子であると推計している。一般に、骨量減少全体は、有効な治療法がほとんどない病態を表す。代わりに治療は、直接骨成長を促進し、かつ骨密度を増す薬剤よりも、不動、運動、及び食事の改善に焦点を当てている。骨粗しょう症に関しては、エストロゲン、カルシトニン、ビタミンＫ併用のオステオカルシン、または高用量の食事性カルシウムはすべて、治療的介入として使用されている。骨粗しょう症に対する他の治療アプローチとしては、ビスホスホネート、副甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモン関連タンパク質、カルシウム受容体アゴニスト、

スタチン、同化ステロイド、ランタン及びストロンチウム塩、ならびにフッ化ナトリウムが挙げられる。しかしながら、このような治療薬にはしばしば望まない副作用を伴う。

【０００５】

線維症は、器官または組織における過剰な結合組織の形成である。損傷（例えば、損傷）に応答して、または免疫応答（例えば、炎症反応）の一部として形成される結合組織は、それが形成される器官または組織の構造及び機能を破壊し、組織剛性の増加をもたらす。線維症は、とりわけ、肺（例えば、肺線維症、嚢胞性線維症）、肝臓（例えば、肝硬変）、心臓（例えば、心内膜心筋線維症または心筋梗塞後の線維症）、脳（例えば、グリア瘢痕形成）、皮膚（例えば、ケロイドの形成）、腎臓（例えば、腎線維症）、眼（例えば、角膜線維症）を含む体内の多くの器官及び組織で発生し得る。線維症は、特定の医療処置（例えば、化学療法、放射線療法、及び手術）に関連していることが知られている。線維症患者の治療選択肢は限られており、ほとんどの治療は、生活の質を改善するか、疾患の進行を一時的に遅らせることに焦点を当てている。

【０００６】

貧血は、罹患率と死亡率の両方に影響を及ぼす健康への影響を伴う世界的な健康問題である。米国だけでも、貧血の有病率は２００３年から２０１２年にかけてほぼ２倍になった。貧血の症状には、疲労、衰弱、息切れ、動悸、認知能力の低下が含まれ、子供、妊娠中の女性、生殖年齢の女性、及び高齢者は、貧血を発症するリスクが最も高いことがわかっている。貧血の最も一般的な形態は鉄欠乏性貧血であるが、貧血は慢性疾患、失血、赤血球破壊によっても引き起こされる可能性がある。鉄欠乏性貧血は鉄のサプリメントで治療できるが、再生不良性貧血、慢性疾患による貧血、及び溶血性貧血など、他の多くの形態の貧血には輸血が必要になる場合がある。

【０００７】

血小板減少症は、血液中の血小板（ｐｌａｔｅｌｅｔ）（血小板（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅ）とも呼ばれる）のレベルが異常に低いことを特徴とする状態であり、骨髄で作られる血小板が少なすぎる場合、または肥大した脾臓内で血小板が過剰に破壊または蓄積された場合に発生する。血小板減少症の患者は、内出血または外出血、皮下出血、及び／または紫斑を経験する可能性がある。血小板減少症の治療は、その原因と重症度によって異なり、主に出血による死亡や障害の予防に焦点が当てられる。特定の種類の血小板減少症（例えば、免疫性血小板減少症）はコルチコステロイドを使用して治療できるが、他の種類の血小板減少症では脾臓摘出術または血小板輸血が必要になる場合がある。

【０００８】

好中球減少症は、血液中の好中球の数が異常に少ないことを特徴とする状態である。好中球は典型的には、血流中のすべての白血球の４５％～７５％を構成し、感染に対する主要な防御として機能する。好中球の数が減少すると、感染症の制御が困難になり、感染症による死亡のリスクが高まる可能性がある。重度の好中球減少症の患者では、感染症が急速に重症化または致命的になる可能性がある。抗生物質は、好中球減少症の患者の感染症の治療に使用されるが、好中球減少症自体の治療は限定されており、主にコロニー刺激因子などの増殖因子を使用して白血球の産生を刺激することを含む。輸血の効果は証明されていない。

【０００９】

骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）は、機能する血液細胞に成熟することができない前駆細胞の劇的な拡大をしばしば伴う、無効造血を特徴とする骨髄障害の集合体である。米国では、６０，０００～１７０，０００人のＭＤＳ患者がおり、毎年１５，０００～２０，０００人のＭＤＳの新規症例が報告されている。ＭＤＳは主に高齢者に発症し、患者の約７５％が診断時に６０歳以上であった。生存期間中央値は、非常に低リスクの患者の約９年から、高リスクの患者の１年未満までの範囲である。貧血は、ＭＤＳ患者における赤血球産生の低下による無効造血の最も一般的な結果であり、ＭＤＳ患者の９０％に影響を及ぼす。別の結果は、血小板減少症である。ＭＤＳ関連貧血の患者は、一般に赤血球輸血及び赤血球生成促進剤（ＥＳＡ）で治療されるが、これらの治療は承認されていない。ＭＤＳ関

連血小板減少症は、血小板輸血と血小板刺激剤で治療される。

【００１０】

骨髄線維症は、血液細胞の正常な産生を乱すまれなタイプの骨髄癌である。骨髄に広範囲の瘢痕を引き起こし、重度の貧血と血小板数の減少を引き起こす可能性がある。骨髄線維症の症状としては、疲労、骨痛、紫斑ができやすい、出血しやすい、及び発熱が挙げられる。進行性または高リスクの骨髄線維症の患者には、輸血または骨髄移植が必要になる場合がある。他の治療選択肢には、アンドロゲン療法及びサリドマイドまたは関連薬物による治療など、既知のリスクがある療法が含まれる。中間リスクの骨髄線維症患者の場合、治療は典型的には、症状の管理に向けられる。

【００１１】

肺高血圧症（ＰＨ）は、肺と心臓の間の血管内の圧力が通常よりも高いことを特徴とする深刻な状態である。ＰＨは、ＷＨＯグループＩ～Ｖとしても知られている、動脈（ＰＡＨ）、静脈（左側心疾患に続発するＰＨ）、低酸素（肺疾患によって引き起こされるＰＨ）、血栓塞栓（例えば血栓などの慢性動脈閉塞によって引き起こされるＰＨ）、またはその他（不明または多因子メカニズムを伴うＰＨ）の５つの主要なタイプに分類することができる。ＰＡＨは、瘢痕による肺の細い血管の閉塞または狭小化によって引き起こされる、肺の血管内の圧力の上昇を特徴とする。これにより、肺を通る血流に対する抵抗が増加し、心臓の右側がより激しく機能するようになり、心不全、血液酸素化の低下、及び平均余命の短縮をもたらす可能性がある。ＰＡＨは、特発性（例えば、原因が特定できない）、遺伝性（例えば、家族性、しばしば遺伝子変異による）、または薬物使用（例えば、メタンフェタミンまたはコカインの使用）、感染（例えば、ＨＩＶ感染または住血吸虫症）、肝硬変、先天性心臓異常、または結合組織／自己免疫疾患（例えば、強皮症またはループス）であり得る。ＰＨの治療としては、血管拡張剤、抗凝固剤、及び酸素補給が挙げられるが、これらの治療は、疾患を引き起こす生物学的メカニズムを標的にするのではなく、疾患の症状を管理する。

【００１２】

過剰体重は世界の大部分で増加している問題であり、２０１６年には１８歳以上の成人の約３９％が過体重であることが判明し、世界の成人人口の約１３％が肥満であることが判明した。内臓脂肪及び皮下脂肪の増加は、さまざまな器官の機能不全を引き起こす。過剰体重は、糖尿病（例えば、１型糖尿病及び２型糖尿病）、心血管疾患、及びいくつかの形態のがんを含む一連の合併症のリスク因子である。インスリン抵抗性も肥満と関連しており、膵臓組織のインスリン産生の増加をもたらす。膵臓のβ細胞が要求を満たすのに十分なインスリンを産生できなくなると、高血糖が発生し、２型糖尿病が発症する。肥満で増加する脂肪細胞は、このプロセスで役割を果たすと考えられている。肥満や代謝性疾患が蔓延しているにもかかわらず、利用できる治療選択肢はほとんどない。

【００１３】

筋肉疾患、骨疾患、貧血、血小板減少症、好中球減少症、骨髄線維症、骨髄異形成症候群、線維症、ＰＨ、及び代謝性疾患に対する新規かつ有効な治療法の必要性が存在する。

【発明の概要】

【００１４】

本発明は、細胞外アクチビン受容体ＩＩ型（ＡｃｔＲＩＩ）キメラを含むポリペプチドを特徴とする。いくつかの実施形態では、本発明のポリペプチドは、Ｆｃドメイン単量体または別の部分のＮ末端またはＣ末端に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含む。そのような部分は、アミノ酸または他の共有結合によって結合することができ、ポリペプチドの安定性を高めることができる。Ｆｃドメイン単量体に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチドはまた、２つのＦｃドメイン単量体間の相互作用を通じて二量体（例えば、ホモ二量体またはヘテロ二量体）を形成し得る。本発明のポリペプチドは、筋肉の衰弱及び萎縮を含む疾患または状態、例えば、神経筋疾患、サルコペニア、悪液質、非活動性萎縮、治療に関連する筋肉の喪失または萎縮、筋緊張低下、低酸素症、または熱傷に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮を有するか、またはその発症のリスクがある対象

において、除脂肪体重、筋肉量、及び／または筋力を増加させるために使用され得る。本発明のポリペプチドはまた、骨損傷、例えば、骨粗しょう症（例えば、原発性骨粗しょう症または続発性骨粗しょう症）、骨減少症、大理石骨病、骨折、骨癌またはがん転移に関連する骨量減少、パジェット病、腎性骨ジストロフィー、治療に関連する骨量減少、骨形成不全症、神経筋疾患に関連する骨量減少、火傷による骨量減少（例えば、火傷に関連する骨量減少）、食欲不振症に関連する骨量減少、食事に関連する骨量減少、肥満の治療に関連する骨量減少、低重力に関連する骨量減少、または不動を含む、疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、骨量または骨密度を増加させるために使用され得る。さらに、本発明のポリペプチドは、赤血球レベルを上昇させる（例えば、ヘモグロビンレベルを上昇させる、ヘマトクリットを上昇させる、及び／または赤血球数を上昇させる）ため、赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化を促進するかもしくは増加させるため、後期段階の赤血球前駆細胞の成熟を増加させるため、またはそれを必要とする対象、例えば、貧血もしくは失血を有するか、もしくはその発症のリスクがある対象において、赤血球系統への初期段階の前駆細胞を動員するため、それを必要とする対象、例えば、血小板減少症を有するか、もしくはその発症のリスクがある対象において、血小板レベルを増加させる（例えば、血小板数を増加させる）ため、それを必要とする対象、例えば、好中球減少症を有するか、もしくは発症のリスクがある対象において、好中球レベルを増加させる（例えば、好中球数を増加させる）ため、線維症を有するか、もしくはその発症のリスクがある対象において、線維症を予防もしくは軽減するため、または肺高血圧症（例えば、動脈、静脈、低酸素、血栓塞栓症、またはその他の肺高血圧症）を有するか、もしくはその発症するリスクがある対象において、肺高血圧症の発症または進行を治療、予防、もしくは遅延させるために使用され得る。本発明のポリペプチドはまた、代謝性疾患、例えば肥満、１型糖尿病、または２型糖尿病を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、体重を減少させる、体脂肪を減少させる、グルコースクリアランスを増加させる、インスリン感受性を増加させる、または空腹時インスリンレベルを減少させるために使用され得る。さらに、本発明のポリペプチドはまた、筋肉の衰弱と萎縮、骨損傷または骨の脱灰、低血球レベル（例えば、低ヘモグロビンレベル、低ヘマトクリット、及び／または低赤血球数）、低血小板レベル（例えば、低血小板数）、低好中球レベル（例えば、低好中球数）、線維症、肺高血圧症（例えば、動脈、静脈、低酸素、血栓塞栓症、もしくはその他の肺高血圧症）、または代謝性疾患（例えば、肥満、１型糖尿病、もしくは２型糖尿病）を含む、疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビン（例えば、アクチビンＡ及び／またはアクチビンＢ）、及び／または骨形成タンパク質９（ＢＭＰ９）のシグナル伝達に影響を及ぼすために使用され得る。

【００１５】

本発明の例示的な実施形態は、以下に列挙された項目に記載される。

Ｅ１．細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチドであって、前記キメラが、

ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１）、ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号２）、ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号３）、ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号４）、ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮ

ＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号５）、ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号６）、ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＱＥＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号７）、ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号８）、ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号９）、ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１０）、ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１１）、ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１２）、ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１３）、及びＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＱＥＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１４）のうちのいずれか１つの配列を有し、

式中、Ｘ$_1$は、ＤまたはＲであり、Ｘ$_2$は、Ｉ、Ｆ、Ｅ、Ｄ、Ｙ、Ｓ、Ｎ、Ｑ、またはＴであり、Ｘ$_3$は、ＮまたはＴであり、Ｘ$_4$は、ＡまたはＥであり、Ｘ$_5$は、ＴまたはＫであり、Ｘ$_6$は、ＥまたはＫであり、Ｘ$_7$は、ＥまたはＤであり、Ｘ$_8$は、ＮまたはＳであり、Ｘ$_9$は、Ｑ、Ｅ、Ｋ、Ｒ、Ｄ、またはＮであり、任意選択で前記キメラが１、２、３、４、５、６、７、８、または９個のアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められ、前記キメラは最初のシステインの前の２個のアミノ酸を保持する、前記ポリペプチド。

【００１６】

Ｅ２．細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチドであって、前記キメラが、

ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１５）、ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１６）、ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１７）、ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷ

ＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１８）、ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１９）、ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号２０）、及びＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＱＥＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号２１）のうちのいずれか１つの配列を有し、

式中、Ｘ$_1$は、ＤまたはＲであり、Ｘ$_2$は、Ｉ、Ｆ、Ｅ、Ｄ、Ｙ、Ｓ、Ｎ、Ｑ、またはＴであり、Ｘ$_3$は、ＮまたはＴであり、Ｘ$_4$は、ＡまたはＥであり、Ｘ$_5$は、ＴまたはＫであり、Ｘ$_6$は、ＥまたはＫであり、Ｘ$_7$は、ＥまたはＤであり、Ｘ$_8$は、ＮまたはＳであり、Ｘ$_9$は、Ｑ、Ｅ、Ｋ、Ｒ、Ｄ、またはＮであり、任意選択で前記キメラが１、２、３、４、５、６、７、８、または９個のアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められ、前記キメラは最初のシステインの前の２個のアミノ酸を保持する、前記ポリペプチド。

【００１７】

Ｅ３．前記キメラが、

ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００１８】

Ｅ４．前記キメラが、

ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号２）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００１９】

Ｅ５．前記キメラが、

ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号３）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００２０】

Ｅ６．前記キメラが、ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号４）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００２１】

Ｅ７．前記キメラが、

ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＸ$_1$ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＸ$_2$Ｘ$_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶＸ$_4$Ｘ$_5$Ｘ$_6$Ｘ$_7$Ｘ$_8$ＰＸ$_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号５）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００２２】

Ｅ８．前記キメラが、

ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1Ｋ
ＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$
$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（
配列番号６）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００２３】

Ｅ９．前記キメラが、

ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1Ｋ
ＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＱＥＣＶ$X_4$
$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（
配列番号７）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００２４】

Ｅ１０．前記キメラが、

ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＲ
ＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$
$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列
番号８）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００２５】

Ｅ１１．前記キメラが、

ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬ
ＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$
$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列
番号９）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００２６】

Ｅ１２．前記キメラが、

ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬ
ＨＣＹＡＳＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$
$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列
番号１０）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００２７】

Ｅ１３．前記キメラが、

ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬ
ＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$
$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列
番号１１）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００２８】

Ｅ１４．前記キメラが、

ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬ
ＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$
$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列
番号１２）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００２９】

Ｅ１５．前記キメラが、

ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬ
ＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$
$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列
番号１３）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００３０】

Ｅ１６．前記キメラが、

ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬ
ＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＱＥＣＶ$X_4$$X_5$

$X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１４）の配列を有する、Ｅ１に記載のポリペプチド。

【００３１】

Ｅ１７．前記キメラが、

$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１５）の配列を有する、Ｅ２に記載のポリペプチド。

【００３２】

Ｅ１８．前記キメラが、$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１６）の配列を有する、Ｅ２に記載のポリペプチド。

【００３３】

Ｅ１９．前記キメラが、$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１７）の配列を有する、Ｅ２に記載のポリペプチド。

【００３４】

Ｅ２０．前記キメラが、

$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１８）の配列を有する、Ｅ２に記載のポリペプチド。

【００３５】

Ｅ２１．前記キメラが、

$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号１９）の配列を有する、Ｅ２に記載のポリペプチド。

【００３６】

Ｅ２２．前記キメラが、

$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX_2X_3CYDRTDCVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号２０）の配列を有する、Ｅ２に記載のポリペプチド。

【００３７】

Ｅ２３．前記キメラが、

$GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX_1KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX_2X_3CYDRQECVX_4X_5X_6X_7X_8PX_9VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS$（配列番号２１）の配列を有する、Ｅ２に記載のポリペプチド。

【００３８】

Ｅ２４．X_1がＤである、Ｅ１～Ｅ２３のいずれか１つに記載のポリペプチド。

Ｅ２５．X_1がＲである、Ｅ１～Ｅ２３のいずれか１つに記載のポリペプチド。

Ｅ２６．X_2がＩである、Ｅ１～Ｅ２５のいずれか１つに記載のポリペプチド。

【００３９】

Ｅ２７．X_2がＦである、Ｅ１～Ｅ２５のいずれか１つに記載のポリペプチド。

Ｅ２８．X_2がＥである、Ｅ１～Ｅ２５のいずれか１つに記載のポリペプチド。

Ｅ２９．X_2がＤである、Ｅ１～Ｅ２５のいずれか１つに記載のポリペプチド。

【００４０】
Ｅ３０．X_2がＹである、Ｅ１～Ｅ２５のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ３１．X_2がＳである、Ｅ１～Ｅ２５のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ３２．X_2がＮである、Ｅ１～Ｅ２５のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００４１】
Ｅ３３．X_2がＱである、Ｅ１～Ｅ２５のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ３４．X_2がＴである、Ｅ１～Ｅ２５のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ３５．X_3がＮである、Ｅ１～Ｅ３４のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００４２】
Ｅ３６．X_3がＴである、Ｅ１～Ｅ３４のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ３７．X_4がＡである、Ｅ１～Ｅ３６のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ３８．X_4がＥである、Ｅ１～Ｅ３６のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００４３】
Ｅ３９．X_5がＴである、Ｅ１～Ｅ３８のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ４０．X_5がＫである、Ｅ１～Ｅ３８のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ４１．X_6がＥである、Ｅ１～Ｅ４０のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００４４】
Ｅ４２．X_6がＫである、Ｅ１～Ｅ４０のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ４３．X_7がＥである、Ｅ１～Ｅ４２のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ４４．X_7がＤである、Ｅ１～Ｅ４２のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００４５】
Ｅ４５．X_8がＮである、Ｅ１～Ｅ４４のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ４６．X_8がＳである、Ｅ１～Ｅ４４のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ４７．X_9がＱである、Ｅ１～Ｅ４６のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００４６】
Ｅ４８．X_9がＥである、Ｅ１～Ｅ４６のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ４９．X_9がＫである、Ｅ１～Ｅ４６のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ５０．X_9がＲである、Ｅ１～Ｅ４６のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００４７】
Ｅ５１．X_9がＤである、Ｅ１～Ｅ４６のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ５２．X_9がＮである、Ｅ１～Ｅ４６のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ５３．X_5がＴであり、X_6がＥであり、X_7がＥであり、X_8がＮである、Ｅ１～Ｅ５２のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００４８】
Ｅ５４．X_5がＴであり、X_6がＫであり、X_7がＥであり、X_8がＮである、Ｅ１～Ｅ５２のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ５５．X_2がＥであり、X_3がＴである、Ｅ１～Ｅ５４のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００４９】
Ｅ５６．X_2がＩまたはＦであり、X_3がＮである、Ｅ１～Ｅ５４のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ５７．X_2がＩである、Ｅ５６に記載のポリペプチド。
【００５０】
Ｅ５８．X_2がＦである、Ｅ５６に記載のポリペプチド。
Ｅ５９．前記キメラが配列番号２２～４３のうちのいずれか１つの配列を有する、Ｅ１またはＥ２に記載のポリペプチド。
【００５１】
Ｅ６０．前記キメラが配列番号２２の配列を有する、Ｅ５９に記載のポリペプチド。
Ｅ６１．前記キメラが配列番号２３の配列を有する、Ｅ５９に記載のポリペプチド。
Ｅ６２．前記キメラが配列番号２４の配列を有する、Ｅ５９に記載のポリペプチド。

【００５２】
Ｅ６３．前記キメラが配列番号２５の配列を有する、Ｅ５９に記載のポリペプチド。
Ｅ６４．前記キメラが配列番号４０の配列を有する、Ｅ５９に記載のポリペプチド。
Ｅ６５．前記キメラが配列番号４１の配列を有する、Ｅ５９に記載のポリペプチド。
【００５３】
Ｅ６６．前記キメラが配列番号２８の配列を有する、Ｅ５９に記載のポリペプチド。
Ｅ６７．前記キメラが配列番号４２の配列を有する、Ｅ５９に記載のポリペプチド。
Ｅ６８．前記キメラが配列番号４３の配列を有する、Ｅ５９に記載のポリペプチド。
【００５４】
Ｅ６９．前記キメラが配列番号３７の配列を有する、Ｅ５９に記載のポリペプチド。
Ｅ７０．前記キメラが１つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、Ｅ１～Ｅ６９のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００５５】
Ｅ７１．前記キメラが２つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、Ｅ１～Ｅ６９のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ７２．前記キメラが３つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、Ｅ１～Ｅ６９のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００５６】
Ｅ７３．前記キメラが４つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、Ｅ１～Ｅ６９のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ７４．前記キメラが５つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、Ｅ１～Ｅ６９のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００５７】
Ｅ７５．前記キメラが６つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、Ｅ１～Ｅ６９のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ７６．前記キメラが７つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、Ｅ１～Ｅ６９のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００５８】
Ｅ７７．前記キメラが８つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、Ｅ１～Ｅ６９のいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ７８．前記キメラが９つのアミノ酸の欠失によってＮ末端から切り詰められている、Ｅ１～Ｅ６９のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００５９】
Ｅ７９．前記キメラが配列番号１１１～１８３のうちのいずれか１つの配列を有する、Ｅ１、Ｅ２、及びＥ７０～Ｅ７８のうちのいずれか１つに記載のポリペプチド。
Ｅ８０．前記キメラが配列番号１１１の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
【００６０】
Ｅ８１．前記キメラが配列番号１１６の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ８２．前記キメラが配列番号１１７の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ８３．前記キメラが配列番号１１８の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
【００６１】
Ｅ８４．前記キメラが配列番号１１９の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ８５．前記キメラが配列番号１２０の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ８６．前記キメラが配列番号１２１の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
【００６２】
Ｅ８７．前記キメラが配列番号１２２の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ８８．前記キメラが配列番号１２６の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ８９．前記キメラが配列番号１３０の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
【００６３】
Ｅ９０．前記キメラが配列番号１４２の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。

Ｅ９１．前記キメラが配列番号１４３の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ９２．前記キメラが配列番号１４６の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
【００６４】
Ｅ９３．前記キメラが配列番号１４７の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ９４．前記キメラが配列番号１５０の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ９５．前記キメラが配列番号１５１の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
【００６５】
Ｅ９６．前記キメラが配列番号１５２の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ９７．前記キメラが配列番号１５３の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ９８．前記キメラが配列番号１５４の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
【００６６】
Ｅ９９．前記キメラが配列番号１５５の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ１００．前記キメラが配列番号１５６の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
【００６７】
Ｅ１０１．前記キメラが配列番号１５８の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ１０２．前記キメラが配列番号１５９の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
【００６８】
Ｅ１０３．前記キメラが配列番号１６２の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ１０４．前記キメラが配列番号１６３の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
【００６９】
Ｅ１０５．前記キメラが配列番号１６４の配列を有する、Ｅ７９に記載のポリペプチド。
Ｅ１０６．前記ポリペプチド（例えば、前記キメラ）が、１つ以上のアミノ酸（例えば、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＡまたはＡｃｔＲＩＩＢからの１、２、３、４、５、６、またはそれ以上のアミノ酸）のＣ末端伸長をさらに含む、Ｅ１～Ｅ１０５のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００７０】
Ｅ１０７．前記Ｃ末端伸長がＮＰである、Ｅ１０６に記載のポリペプチド。
Ｅ１０８．前記Ｃ末端伸長がＮＰＶＴＰＫ（配列番号１０４）である、Ｅ１０６に記載のポリペプチド。
【００７１】
Ｅ１０９．前記ポリペプチドが、リンカーを介して前記ポリペプチドのＣ末端（例えば、前記キメラのＣ末端）に融合されたＦｃドメイン単量体をさらに含む、Ｅ１～Ｅ１０８のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００７２】
Ｅ１１０．前記Ｆｃドメイン単量体が配列番号４８の配列を有する、Ｅ１０９に記載のポリペプチド。
Ｅ１１１．前記ポリペプチドが二量体を形成する、Ｅ１０９またはＥ１１０に記載のポリペプチド。
【００７３】
Ｅ１１２．前記ポリペプチドが、リンカーを介して前記ポリペプチドのＣ末端（例えば、前記キメラのＣ末端）に融合された野生型Ｆｃドメインをさらに含む、Ｅ１～Ｅ１０８のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００７４】
Ｅ１１３．前記野生型Ｆｃドメインが配列番号１００または配列番号２６４の配列を有

する、Ｅ１１２に記載のポリペプチド。
Ｅ１１４．前記ポリペプチドが配列番号１０７～１１０及び配列番号１８４～２６３のうちのいずれか１つの配列を有する、Ｅ１１２またはＥ１１３に記載のポリペプチド。
【００７５】
Ｅ１１５．前記ポリペプチドが配列番号１０７の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１１６．前記ポリペプチドが配列番号１０８の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００７６】
Ｅ１１７．前記ポリペプチドが配列番号１０９の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１１８．前記ポリペプチドが配列番号１１０の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００７７】
Ｅ１１９．前記ポリペプチドが配列番号１８４の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１２０．前記ポリペプチドが配列番号１８９の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００７８】
Ｅ１２１．前記ポリペプチドが配列番号１９０の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１２２．前記ポリペプチドが配列番号１９１の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００７９】
Ｅ１２３．前記ポリペプチドが配列番号１９２の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１２４．前記ポリペプチドが配列番号１９３の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００８０】
Ｅ１２５．前記ポリペプチドが配列番号１９４の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１２６．前記ポリペプチドが配列番号１９５の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００８１】
Ｅ１２７．前記ポリペプチドが配列番号１９９の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１２８．前記ポリペプチドが配列番号２００の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００８２】
Ｅ１２９．前記ポリペプチドが配列番号２１３の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１３０．前記ポリペプチドが配列番号２１４の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００８３】
Ｅ１３１．前記ポリペプチドが配列番号２１５の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１３２．前記ポリペプチドが配列番号２１６の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００８４】
Ｅ１３３．前記ポリペプチドが配列番号２１７の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリ

ペプチド。
Ｅ１３４．前記ポリペプチドが配列番号２１８の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００８５】
Ｅ１３５．前記ポリペプチドが配列番号２２１の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１３６．前記ポリペプチドが配列番号２２２の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００８６】
Ｅ１３７．前記ポリペプチドが配列番号２２５の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１３８．前記ポリペプチドが配列番号２２６の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００８７】
Ｅ１３９．前記ポリペプチドが配列番号２２９の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１４０．前記ポリペプチドが配列番号２３０の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００８８】
Ｅ１４１．前記ポリペプチドが配列番号２３１の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１４２．前記ポリペプチドが配列番号２３２の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００８９】
Ｅ１４３．前記ポリペプチドが配列番号２３３の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１４４．前記ポリペプチドが配列番号２３４の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００９０】
Ｅ１４５．前記ポリペプチドが配列番号２３５の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１４６．前記ポリペプチドが配列番号２３６の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００９１】
Ｅ１４７．前記ポリペプチドが配列番号２３７の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
Ｅ１４８．前記ポリペプチドが配列番号２３８の配列を有する、Ｅ１１４に記載のポリペプチド。
【００９２】
Ｅ１４９．前記ポリペプチドが、リンカーを介して前記ポリペプチドのＣ末端（例えば、前記キメラのＣ末端）に融合されたアミノ酸置換を含むＦｃドメインをさらに含む、Ｅ１～Ｅ１０８のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００９３】
Ｅ１５０．前記Ｆｃドメインが二量体を形成しない、Ｅ１４９に記載のポリペプチド。
Ｅ１５１．前記ポリペプチドが、リンカーを介して前記ポリペプチドのＣ末端（例えば、前記キメラのＣ末端）に融合されたアルブミン結合ペプチドをさらに含む、Ｅ１～Ｅ１０８のいずれか１つに記載のポリペプチド。
【００９４】
Ｅ１５２．前記アルブミン結合ペプチドが配列番号１０１の配列を有する、Ｅ１５１に記載のポリペプチド。

Ｅ１５３．前記ポリペプチドが、リンカーを介して前記ポリペプチドのＣ末端（例えば、前記キメラのＣ末端）に融合されたフィブロネクチンドメインをさらに含む、Ｅ１～Ｅ１０８のいずれか１つに記載のポリペプチド。

【００９５】

Ｅ１５４．前記フィブロネクチンドメインが配列番号１０２を有する、Ｅ１５３に記載のポリペプチド。

Ｅ１５５．前記ポリペプチドが、リンカーを介して前記ポリペプチドのＣ末端（例えば、前記キメラのＣ末端）に融合されたヒト血清アルブミンをさらに含む、Ｅ１～Ｅ１０８のいずれか１つに記載のポリペプチド。

【００９６】

Ｅ１５６．前記ヒト血清アルブミンが配列番号１０３を有する、Ｅ１５５に記載のポリペプチド。

Ｅ１５７．前記リンカーがアミノ酸スペーサーである、Ｅ１０９～Ｅ１５６のいずれか１つに記載のポリペプチド。

【００９７】

Ｅ１５８．前記アミノ酸スペーサーが、ＧＧＧ、ＧＧＧＡ（配列番号４９）、ＧＧＧＧ（配列番号５１）、ＧＧＧＡＧ（配列番号８１）、ＧＧＧＡＧＧ（配列番号８２）、またはＧＧＧＡＧＧＧ（配列番号８３）である、Ｅ１５７に記載のポリペプチド。

【００９８】

Ｅ１５９．前記アミノ酸スペーサーが、ＧＡ、ＧＳ、ＧＧ、ＧＧＡ、ＧＧＳ、ＧＧＧＳ（配列番号５０）、ＧＧＧＧＡ（配列番号５２）、ＧＧＧＧＳ（配列番号５３）、ＧＧＧＧＧ（配列番号５４）、ＧＧＡＧ（配列番号５５）、ＧＧＳＧ（配列番号５６）、ＡＧＧＧ（配列番号５７）、ＳＧＧＧ（配列番号５８）、ＧＡＧＡ（配列番号５９）、ＧＳＧＳ（配列番号６０）、ＧＡＧＡＧＡ（配列番号６１）、ＧＳＧＳＧＳ（配列番号６２）、ＧＡＧＡＧＡＧＡ（配列番号６３）、ＧＳＧＳＧＳＧＳ（配列番号６４）、ＧＡＧＡＧＡＧＡＧＡ（配列番号６５）、ＧＳＧＳＧＳＧＳＧＳ（配列番号６６）、ＧＡＧＡＧＡＧＡＧＡＧＡ（配列番号６７）、ＧＳＧＳＧＳＧＳＧＳＧＳ（配列番号６８）、ＧＧＡＧＧＡ（配列番号６９）、ＧＧＳＧＧＳ（配列番号７０）、ＧＧＡＧＧＡＧＧＡ（配列番号７１）、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳ（配列番号７２）、ＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＡ（配列番号７３）、及びＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ（配列番号７４）、ＧＧＡＧＧＧＡＧ（配列番号７５）、ＧＧＳＧＧＧＳＧ（配列番号７６）、ＧＧＡＧＧＧＡＧＧＧＡＧ（配列番号７７）、及びＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧ（配列番号７８）、ＧＧＧＧＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＡ（配列番号７９）、ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号８０）、ＡＡＡＬ（配列番号８４）、ＡＡＡＫ（配列番号８５）、ＡＡＡＲ（配列番号８６）、ＥＧＫＳＳＧＳＧＳＥＳＫＳＴ（配列番号８７）、ＧＳＡＧＳＡＡＧＳＧＥＦ（配列番号８８）、ＡＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＡ（配列番号８９）、ＫＥＳＧＳＶＳＳＥＱＬＡＱＦＲＳＬＤ（配列番号９０）、ＧＥＮＬＹＦＱＳＧＧ（配列番号９１）、ＳＡＣＹＣＥＬＳ（配列番号９２）、ＲＳＩＡＴ（配列番号９３）、ＲＰＡＣＫＩＰＮＤＬＫＱＫＶＭＮＨ（配列番号９４）、ＧＧＳＡＧＧＳＧＳＧＳＳＧＧＳＳＧＡＳＧＴＧＴＡＧＧＴＧＳＧＳＧＴＧＳＧ（配列番号９５）、ＡＡＡＮＳＳＩＤＬＩＳＶＰＶＤＳＲ（配列番号９６）、ＧＧＳＧＧＧＳＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号９７）、ＥＡＡＡＫ（配列番号９８）、またはＰＡＰＡＰ（配列番号９９）である、Ｅ１５７に記載のポリペプチド。

【００９９】

Ｅ１６０．前記ポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩキメラ－Ｆｃ融合タンパク質）が、少なくとも７日間の血清半減期を有する、Ｅ１～Ｅ１５９のいずれか１つに記載のポリペプチド。

【０１００】

Ｅ１６１．前記ポリペプチドが、野生型ＡｃｔＲＩＩＡ及び／または野生型ＡｃｔＲＩＩＢ（例えば、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＡ及び／またはＡｃｔＲＩＩＢ）と比較して、

１つ以上のＡｃｔＲＩＩリガンド（例えば、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ミオスタチン、及び／またはＧＤＦ－１１）に対する増加した結合を有する、Ｅ１～Ｅ１６０のいずれか１つに記載のポリペプチド。

【０１０１】

Ｅ１６２．前記ポリペプチドが、野生型ＡｃｔＲＩＩＢ（例えば、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＢ）と比較して、骨形成タンパク質９（ＢＭＰ９、例えばヒトＢＭＰ９）に対する減少した結合を有する、Ｅ１～Ｅ１６１のいずれか１つに記載のポリペプチド。

【０１０２】

Ｅ１６３．前記ポリペプチドが、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはミオスタチンに結合し、（例えば、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＢと比較して）ヒトＢＭＰ９に対する減少したかまたは弱い結合を有する、Ｅ１～Ｅ１６２のいずれか１つに記載のポリペプチド。

【０１０３】

Ｅ１６４．前記ポリペプチドが、ヒトＢＭＰ９に実質的に結合しない、Ｅ１～Ｅ１６３のいずれか１つに記載のポリペプチド。

Ｅ１６５．前記ポリペプチドが、８００ｐＭ以下のK_DでヒトアクチビンＡに結合する、Ｅ１～Ｅ１６４のいずれか１つに記載のポリペプチド。

【０１０４】

Ｅ１６６．前記ポリペプチドが、８００ｐＭ以下のK_DでヒトアクチビンＢに結合する、Ｅ１～Ｅ１６５のいずれか１つに記載のポリペプチド。

Ｅ１６７．前記ポリペプチドが、５ｐＭ以上のK_DでヒトＧＤＦ－１１に結合する、Ｅ１～Ｅ１６６のいずれか１つに記載のポリペプチド。

【０１０５】

Ｅ１６８．Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチドをコードする核酸分子。

Ｅ１６９．Ｅ１６８に記載の核酸分子を含むベクター。

【０１０６】

Ｅ１７０．Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチドを発現する宿主細胞であって、前記宿主細胞が、Ｅ１６８に記載の核酸分子、またはＥ１６９に記載のベクターを含み、前記核酸分子またはベクターが、前記宿主細胞内で発現する、前記宿主細胞。

【０１０７】

Ｅ１７１．Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチドを調製する方法であって、前記方法が、ａ）Ｅ１６８に記載の核酸分子、またはＥ１６９に記載のベクターを含む宿主細胞を提供することと、ｂ）前記ポリペプチドの形成を可能にする条件下で前記宿主細胞内で、前記核酸分子またはベクターを発現させることと、を含む、前記方法。

【０１０８】

Ｅ１７２．Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、またはＥ１６９に記載のベクターと、１つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【０１０９】

Ｅ１７３．前記ポリペプチド、核酸分子、またはベクターが、治療有効量である、Ｅ１７２に記載の医薬組成物。

Ｅ１７４．それぞれがＦｃドメイン単量体（配列番号４８）のＮ末端またはＣ末端に融合されたＥ１～Ｅ１０８のいずれか１つに記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３及び１１１～１８３のうちのいずれか１つの配列を有するＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む２つの同一のポリペプチド（例えば、ホモダイマー）を含む構築物。２つのポリペプチド中の２つのＦｃドメイン単量体は相互作用して構築物中にＦｃドメインを形成する。

【０１１０】

Ｅ１７５．それぞれがＦｃドメイン単量体（配列番号４８）のＮ末端またはＣ末端に融

合されたＥ１～Ｅ１０８のいずれか１つに記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３及び１１１～１８３のうちのいずれか１つの配列を有するＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む２つの異なるポリペプチド（例えば、ヘテロダイマー）を含む構築物。２つのポリペプチド中の２つのＦｃドメイン単量体は相互作用して構築物中にＦｃドメインを形成する。

【０１１１】

Ｅ１７６．除脂肪体重の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【０１１２】

Ｅ１７７．筋肉量の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【０１１３】

Ｅ１７８．筋力の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【０１１４】

Ｅ１７９．前記対象が、神経筋疾患、サルコペニア、悪液質、非活動性萎縮、治療に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮、筋緊張低下、低酸素症に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮、または熱傷に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮を有するか、またはその発症のリスクがある、Ｅ１７６～Ｅ１７８のいずれか１つに記載の方法。

【０１１５】

Ｅ１８０．筋疾患を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【０１１６】

Ｅ１８１．前記筋疾患が、神経筋疾患、サルコペニア、悪液質、非活動性萎縮、治療に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮、筋緊張低下、低酸素症に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮、または熱傷に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮である、Ｅ１８０に記載の方法。

【０１１７】

Ｅ１８２．筋肉の衰弱と萎縮を含む疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼす（例えば、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体に対する結合を低減または阻害する）方法であって、方法が、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【０１１８】

Ｅ１８３．前記疾患または状態が、神経筋疾患、サルコペニア、悪液質、非活動性萎縮、治療に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮、筋緊張低下、低酸素症に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮、または熱傷に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮である、Ｅ１８２に記載の方法。

【０１１９】
Ｅ１８４．神経筋疾患を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【０１２０】
Ｅ１８５．前記対象が、神経筋疾患を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が神経筋疾患である、Ｅ１７９、Ｅ１８１、及びＥ１８３のいずれか１つに記載の方法。
【０１２１】
Ｅ１８６．ＤＭＤを有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１２２】
Ｅ１８７．ＦＳＨＤを有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１２３】
Ｅ１８８．ＩＢＭを有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１２４】
Ｅ１８９．ＡＬＳを有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１２５】
Ｅ１９０．前記対象が、サルコペニアを有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態がサルコペニアである、Ｅ１７９、Ｅ１８１、及びＥ１８３のいずれか１つに記載の方法。
【０１２６】
Ｅ１９１．サルコペニアを有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１２７】
Ｅ１９２．前記対象が、非活動性萎縮を有するか、もしくはその発症するリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が非活動性萎縮である、Ｅ１７９、Ｅ１８１、及びＥ１８３のいずれか１つに記載の方法。
【０１２８】
Ｅ１９３．非活動性萎縮を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方

法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１２９】

Ｅ１９４．前記対象が、治療に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が治療に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮である、Ｅ１７９、Ｅ１８１、及びＥ１８３のいずれか１つに記載の方法。

【０１３０】

Ｅ１９５．治療に関連する筋肉の喪失または萎縮を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１３１】

Ｅ１９６．前記治療が、グルココルチコイド治療、ＦＧＦ－２１治療、ＧＬＰ－１治療、ＦＧＦ－２１もしくはＧＬＰ－１を含む治療薬による治療、肥満手術（例えば、胃バイパス術）、がん治療（例えば、化学療法もしくは放射線）、または肥満もしくは２型糖尿病の治療である、Ｅ１７９、Ｅ１８１、Ｅ１８３、Ｅ１９４、またはＥ１９５のいずれか１つに記載の方法。

【０１３２】

Ｅ１９７．前記対象が、筋緊張低下を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が筋緊張低下である、Ｅ１７９、Ｅ１８１、及びＥ１８３のいずれか１つに記載の方法。

【０１３３】

Ｅ１９８．筋緊張低下を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１３４】

Ｅ１９９．前記対象が、低酸素症に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が低酸素症に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮である、Ｅ１７９、Ｅ１８１、及びＥ１８３のいずれか１つに記載の方法。

【０１３５】

Ｅ２００．低酸素症に関連する筋肉の喪失または萎縮を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１３６】

Ｅ２０１．前記対象が、熱傷に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が熱傷に関連する筋肉の喪失もしくは萎縮である、Ｅ１７９、Ｅ１８１、及びＥ１８３のいずれか１つに記載の方法。

【０１３７】

Ｅ２０２．熱傷に関連する筋肉の喪失または萎縮を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を

前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１３８】
Ｅ２０３．前記対象が、悪液質を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が悪液質である、Ｅ１７９、Ｅ１８１、及びＥ１８３のいずれか１つに記載の方法。
【０１３９】
Ｅ２０４．悪液質を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１４０】
Ｅ２０５．前記悪液質が、がん悪液質、ＨＩＶ関連悪液質、心臓性悪液質（例えば、心不全に関連する悪液質）、慢性腎疾患に関連する悪液質、または肺性悪液質（例えば、ＣＯＰＤに関連する悪液質）である、Ｅ１７９、Ｅ１８１、Ｅ１８３、Ｅ２０３、及びＥ２０４のいずれか１つに記載の方法。
【０１４１】
Ｅ２０６．前記方法が筋肉量を増加させる、Ｅ１７６～Ｅ２０５のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ２０７．前記方法が除脂肪体重を増加させる、Ｅ１７６～Ｅ２０６のいずれか１つに記載の方法。
【０１４２】
Ｅ２０８．前記方法が筋力を増加させる、Ｅ１７６～Ｅ２０７のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ２０９．骨密度の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１４３】
Ｅ２１０．骨吸収の減少を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１４４】
Ｅ２１１．骨形成の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１４５】
Ｅ２１２．骨強度の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１４６】
Ｅ２１３．骨折のリスクまたは発生の減少を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１４７】

Ｅ２１４．前記対象が、骨粗しょう症、骨減少症、大理石骨病、骨折、骨癌またはがん転移に関連する骨量減少、パジェット病、腎性骨ジストロフィー、治療に関連する骨量減少、骨形成不全症、神経筋疾患に関連する骨量減少、火傷による骨量減少、食欲不振症に関連する骨量減少、食事に関連する骨量減少、肥満の治療に関連する骨量減少、低重力に関連する骨量減少、または不動に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある、Ｅ２０９～２１３のいずれか１つに記載の方法。

【０１４８】

Ｅ２１５．骨疾患を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１４９】

Ｅ２１６．前記骨疾患が、骨粗しょう症、骨減少症、大理石骨病、骨折、骨癌またはがん転移に関連する骨量減少、パジェット病、腎性骨ジストロフィー、治療に関連する骨量減少、骨形成不全症、神経筋疾患に関連する骨量減少、火傷による骨量減少、食欲不振症に関連する骨量減少、食事に関連する骨量減少、肥満の治療に関連する骨量減少、低重力に関連する骨量減少、または不動に関連する骨量減少である、Ｅ２１５に記載の方法。

【０１５０】

Ｅ２１７．骨損傷を含む疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼす（例えば、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体に対する結合を低減または阻害する）方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１５１】

Ｅ２１８．前記疾患または状態が、骨粗しょう症、骨減少症、大理石骨病、骨折、骨癌またはがん転移に関連する骨量減少、パジェット病、腎性骨ジストロフィー、治療に関連する骨量減少、骨形成不全症、神経筋疾患に関連する骨量減少、火傷による骨量減少、食欲不振症に関連する骨量減少、食事に関連する骨量減少、肥満の治療に関連する骨量減少、低重力に関連する骨量減少、または不動に関連する骨量減少である、Ｅ２１７に記載の方法。

【０１５２】

Ｅ２１９．前記対象が、骨粗しょう症を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が骨粗しょう症である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、またはＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。

【０１５３】

Ｅ２２０．骨粗しょう症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１５４】

Ｅ２２１．前記対象が、骨形成不全症を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が骨形成不全症である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。

【０１５５】

Ｅ２２２．骨形成不全症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方

法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１５６】

Ｅ２２３．前記対象が、骨減少症を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が骨減少症である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。

【０１５７】

Ｅ２２４．骨減少症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１５８】

Ｅ２２５．前記対象が、骨折を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が骨折である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。

【０１５９】

Ｅ２２６．骨折を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１６０】

Ｅ２２７．前記対象が、骨癌もしくはがん転移に関連する骨量減少を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が骨癌もしくはがん転移に関連する骨量減少である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。

【０１６１】

Ｅ２２８．骨癌またはがん転移に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１６２】

Ｅ２２９．前記対象が、パジェット病を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態がパジェット病である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。

【０１６３】

Ｅ２３０．パジェット病を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１６４】

Ｅ２３１．前記対象が、腎性骨ジストロフィーを有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が腎性骨ジストロフィーである、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。

【０１６５】

Ｅ２３２．腎性骨ジストロフィーを有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１６６】

Ｅ２３３．前記対象が、治療に関連する骨量減少を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が治療に関連する骨量減少である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。

【０１６７】

Ｅ２３４．治療に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１６８】

Ｅ２３５．前記対象が、食事に関連する骨量減少を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が食事に関連する骨量減少である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。

【０１６９】

Ｅ２３６．食事に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１７０】

Ｅ２３７．前記対象が、低重力に関連する骨量減少を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が低重力に関連する骨量減少である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。

【０１７１】

Ｅ２３８．低重力に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１７２】

Ｅ２３９．前記対象が、不動に関連する骨量減少を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が不動に関連する骨量減少である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。

【０１７３】

Ｅ２４０．不動に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１７４】

Ｅ２４１．前記対象が、神経筋疾患に関連する骨量減少を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が神経筋疾患に関連する骨量減少である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。

【０１７５】

Ｅ２４２．神経筋疾患に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０１７６】

Ｅ２４３．前記神経筋疾患が、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、自律神経ニューロパチー、ボツリヌス中毒、シャルコー・マリー・トゥース病（ＣＭＴ）、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、ｃｒａｍｐ－ｆａｓｃｉｃｕｌａｔｉｏｎ症候群、皮膚筋炎、糖尿病性ニューロパチー、遠位型ミオパチー、ジストロフィン異常症、内分泌性ミオパチー、限局性筋萎縮症、糖原病ＩＩ型、ギラン・バレー症候群、遺伝性痙性対麻痺、封入体筋炎（ＩＢＭ）、アイザック症候群、カーンズ・セイヤー症候群、ケネディ病、ランバート・イートン筋無力症症候群、代謝性ミオパチー、代謝性ニューロパチー、ミトコンドリア・ミオパチー、運動ニューロン疾患、多発性硬化症、重症筋無力症、筋緊張性ジストロフィー、壊死性ミオパチー、神経ミオトニー、フリードライヒ運動失調症の神経障害、栄養神経障害、末梢神経障害、多発性筋炎、原発性側索硬化症、シュワルツ・ジャンペル症候群、小線維神経障害、脊髄性及び延髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症（ＳＭＡ）、呼吸窮迫症候群１型を伴う脊髄性筋萎縮症、全身硬直症候群、中毒性ニューロパチー、またはトロイアー症候群である、Ｅ１７９、Ｅ１８１、Ｅ１８３～Ｅ１８５、Ｅ２１４、Ｅ２１６、Ｅ２１８、Ｅ２４１、及びＥ２４２のいずれか１つに記載の方法。

【０１７７】

Ｅ２４４．前記神経筋疾患が筋ジストロフィーである、Ｅ２４３に記載の方法。

Ｅ２４５．前記筋ジストロフィーが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（ＦＳＨＤ）、ベッカー型筋ジストロフィー（ＢＭＤ）、筋緊張性ジストロフィー（ＤＭ）、先天性筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー（ＬＧＭＤ）、遠位型筋ジストロフィー（ＤＤ）、眼咽頭型筋ジストロフィー（ＯＰＭＤ）、またはエメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー（ＥＤＭＤ）である、Ｅ２４４に記載の方法。

【０１７８】

Ｅ２４６．前記筋ジストロフィーがＤＭＤである、Ｅ２４５に記載の方法。

Ｅ２４７．前記筋ジストロフィーがＦＳＨＤである、Ｅ２４５に記載の方法。

Ｅ２４８．前記筋ジストロフィーがＢＭＤである、Ｅ２４５に記載の方法。

【０１７９】

Ｅ２４９．前記筋ジストロフィーがＤＭである、Ｅ２４５に記載の方法。

Ｅ２５０．前記筋ジストロフィーがＬＧＭＤである、Ｅ２４５に記載の方法。

Ｅ２５１．前記筋ジストロフィーがＤＤである、Ｅ２４５に記載の方法。

【０１８０】

Ｅ２５２．前記筋ジストロフィーがＯＰＭＤである、Ｅ２４５に記載の方法。

Ｅ２５３．前記筋ジストロフィーがＥＤＭＤである、Ｅ２４５に記載の方法。

Ｅ２５４．前記筋ジストロフィーが先天性筋ジストロフィーである、Ｅ２４５に記載の方法。

【０１８１】

Ｅ２５５．前記先天性筋ジストロフィーが、先天性筋ジストロフィー１Ａ型（ＭＤＣ１Ａ）、先天性筋ジストロフィー１Ｃ型（ＭＤＣ１Ｃ）、先天性筋ジストロフィー１Ｄ型（ＭＤＣ１Ｄ）、先天性筋ジストロフィー１Ｂ型（ＭＤＣ１Ｂ）、福山型先天性筋ジストロフィー（ＦＣＭＤ）、筋・眼・脳病（ＭＥＢ）、ウォーカー・ワールブルク症候群（ＷＷＳ）、脊椎強直筋ジストロフィー（ＲＳＭＤ１）、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー（ＵＣＭＤ）、またはインテグリンα７、インテグリンα９、ドッキングタンパク質７、ラミニンＡ／Ｃ、ＳＥＣＩＳ結合タンパク質２、もしくはコリンキナーゼβの変異に関連

する筋ジストロフィーである、Ｅ２５４に記載の方法。
【０１８２】
Ｅ２５６．前記先天性筋ジストロフィーがＭＤＣ１Ａである、Ｅ２５５に記載の方法。
Ｅ２５７．前記先天性筋ジストロフィーがＭＤＣ１Ｂである、Ｅ２５５に記載の方法。
Ｅ２５８．前記先天性筋ジストロフィーがＭＤＣ１Ｃである、Ｅ２５５に記載の方法。
【０１８３】
Ｅ２５９．前記先天性筋ジストロフィーがＭＤＣ１Ｄである、Ｅ２５５に記載の方法。
Ｅ２６０．前記先天性筋ジストロフィーがＦＣＭＤである、Ｅ２５５に記載の方法。
Ｅ２６１．前記先天性筋ジストロフィーがＭＥＢである、Ｅ２５５に記載の方法。
【０１８４】
Ｅ２６２．前記先天性筋ジストロフィーがＷＷＳである、Ｅ２５５に記載の方法。
Ｅ２６３．前記先天性筋ジストロフィーがＲＳＭＤ１である、Ｅ２５５に記載の方法。
Ｅ２６４．前記先天性筋ジストロフィーがＵＣＭＤである、Ｅ２５５に記載の方法。
【０１８５】
Ｅ２６５．前記神経筋疾患がＣＭＴである、Ｅ２４３に記載の方法。
Ｅ２６６．前記神経筋疾患がＡＬＳである、Ｅ２４３に記載の方法。
Ｅ２６７．前記神経筋疾患がＳＭＡである、Ｅ２４３に記載の方法。
【０１８６】
Ｅ２６８．前記神経筋疾患がＩＢＭである、Ｅ２４３に記載の方法。
Ｅ２６９．前記神経筋疾患が重症筋無力症である、Ｅ２４３に記載の方法。
Ｅ２７０．前記神経筋疾患が多発性硬化症である、Ｅ２４３に記載の方法。
【０１８７】
Ｅ２７１．前記対象が、火傷による骨量減少を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が火傷による骨量減少である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。
【０１８８】
Ｅ２７２．火傷による骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１８９】
Ｅ２７３．前記対象が、食欲不振症に関連する骨量減少を有するか、もしくはその発症のリスクがあるか、または前記疾患もしくは状態が食欲不振症に関連する骨量減少である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８のいずれか１つに記載の方法。
【０１９０】
Ｅ２７４．食欲不振症に関連する骨量減少を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０１９１】
Ｅ２７５．前記骨粗しょう症が原発性骨粗しょう症である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８～Ｅ２２０のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ２７６．前記原発性骨粗しょう症が、加齢性骨粗しょう症またはホルモン関連骨粗しょう症である、Ｅ２７５に記載の方法。
【０１９２】
Ｅ２７７．前記骨粗しょう症が続発性骨粗しょう症である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、及びＥ２１８～Ｅ２２０のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ２７８．前記続発性骨粗しょう症が、不動誘発骨粗しょう症またはグルココルチコイ

ド誘発骨粗しょう症である、Ｅ２７７に記載の方法。
【０１９３】
Ｅ２７９．前記がんが多発性骨髄腫である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、Ｅ２１８、Ｅ２２７、及びＥ２２８のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ２８０．前記治療が、ＦＧＦ－２１治療、ＧＬＰ－１治療、ＦＧＦ－２１もしくはＧＬＰ－１を含む治療薬による治療、がん治療（例えば、化学療法もしくは放射線）、肥満手術（例えば、胃バイパス術）、アンドロゲンもしくはエストロゲンの除去療法、または肥満もしくは２型糖尿病の治療である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、Ｅ２１８、Ｅ２３３、及びＥ２３４のいずれか１つに記載の方法。
【０１９４】
Ｅ２８１．前記食事に関連する骨量減少がくる病である、Ｅ２１４、Ｅ２１６、Ｅ２１８、Ｅ２３５、及びＥ２３６のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ２８２．前記対象が骨折のリスクのある、Ｅ２０９～Ｅ２８１のいずれか１つに記載の方法。
【０１９５】
Ｅ２８３．前記方法が、前記対象の骨形成を増加させる、Ｅ２０９～Ｅ２８２のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ２８４．前記方法が、前記対象の骨吸収を減少させる、Ｅ２０９～Ｅ２８３のいずれか１つに記載の方法。
【０１９６】
Ｅ２８５．前記方法が、前記対象の骨量減少を減少させる、Ｅ２０９～Ｅ２８４のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ２８６．前記方法が、骨芽細胞活性または骨芽細胞形成を増加させる、Ｅ２０９～Ｅ２８５のいずれか１つに記載の方法。
【０１９７】
Ｅ２８７．前記方法が、破骨細胞活性または破骨細胞形成を減少させる、Ｅ２０９～Ｅ２８６のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ２８８．前記方法が骨折のリスクまたは発生を減少させる、Ｅ２０９～Ｅ２８７のいずれか１つに記載の方法。
【０１９８】
Ｅ２８９．前記方法が骨強度を増加させる、Ｅ２０９～Ｅ２８８のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ２９０．前記骨が皮質骨である、Ｅ２０９～Ｅ２８９のいずれか１つに記載の方法。
【０１９９】
Ｅ２９１．前記骨が海綿骨である、Ｅ２０９～Ｅ２８９のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ２９２．線維症の減少または予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２００】
Ｅ２９３．線維症の進行の遅延または阻害を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２０１】
Ｅ２９４．線維症を発症するリスクの減少を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構

築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２０２】

Ｅ２９５．線維症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２０３】

Ｅ２９６．線維症の逆転を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２０４】

Ｅ２９７．線維症または線維症を含む疾患もしくは状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼす（例えば、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体に対する結合を低減または阻害する）方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２０５】

Ｅ２９８．前記線維症または線維症を含む疾患もしくは状態が、化学療法剤誘発性線維症、放射線誘発線維症、肺線維症、肝線維症、腎線維症（例えば、慢性腎疾患に関連する線維症）、角膜線維症、心臓線維症、骨髄線維症、骨髄線維症、縦隔線維症、後腹膜線維症、関節線維症、骨関節線維症、組織線維症、腫瘍間質、線維形成性腫瘍、外科的癒着、肥厚性瘢痕、またはケロイドである、Ｅ２９２～Ｅ２９７のいずれか１つに記載の方法。

【０２０６】

Ｅ２９９．前記線維症または線維症を含む疾患もしくは状態が、創傷、火傷、Ｂ型もしくはＣ型肝炎感染、脂肪肝疾患、住血吸虫感染症、腎疾患（例えば、慢性腎疾患）、心臓病、黄斑変性症、クローン病、網膜もしくは硝子体網膜症、全身性もしくは局所性強皮症、アテローム性動脈硬化、または再狭窄に関連する線維症である、Ｅ２９２～Ｅ２９７のいずれか１つに記載の方法。

【０２０７】

Ｅ３００．前記線維症が慢性腎疾患に起因する、Ｅ２９２～Ｅ２９８のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ３０１．前記線維症が骨髄線維症に起因する、Ｅ２９２～Ｅ２９８のいずれか１つに記載の方法。

【０２０８】

Ｅ３０２．前記組織線維症が、筋肉組織、皮膚表皮、皮膚真皮、腱、軟骨、膵臓組織、子宮組織、神経組織、精巣、卵巣、副腎、動脈、静脈、骨髄、結腸、小腸、大腸、胆道、腸からなる群から選択される組織に影響を及ぼす線維症である、Ｅ２９８に記載の方法。

【０２０９】

Ｅ３０３．前記方法が、線維性の組織または器官の機能を改善する、Ｅ２９２～Ｅ３０２のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ３０４．前記方法が、線維症の発症または進行を遅延、阻害、または逆転する、Ｅ２９２～Ｅ３０３のいずれか１つに記載の方法。

【０２１０】

Ｅ３０５．前記方法が、線維症の１つ以上の症状を軽減（例えば、線維症の頻度または

重症度を低減）する、Ｅ２９２～Ｅ３０４のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ３０６．赤血球レベルの増加（例えば、ヘモグロビンレベル、赤血球数、またはヘマトクリットの増加）を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２１１】
Ｅ３０７．ヘモグロビンレベルの増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２１２】
Ｅ３０８．赤血球数の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２１３】
Ｅ３０９．ヘマトクリットの増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２１４】
Ｅ３１０．赤血球産生の促進または増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２１５】
Ｅ３１１．赤血球系前駆細胞の成熟及び／または分化（例えば、初期段階または後期（例えば、末期）段階の赤血球系前駆細胞、例えば、赤芽球コロニー形成細胞（ＣＦＵ－Ｅ）及び赤芽球バースト形成単位細胞（ＢＦＵ－Ｅ）などの初期段階の赤血球系前駆細胞の、前赤芽球、網状赤血球、または赤血球への成熟及び／または分化）を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２１６】
Ｅ３１２．前赤芽球（例えば、前赤芽球数または前赤芽球数）の促進または増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２１７】
Ｅ３１３．網状赤血球（例えば、網状赤血球数または網状赤血球数）の促進または増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記

載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２１８】
Ｅ３１４．赤血球系統への初期段階の前駆細胞の動員の促進または増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２１９】
Ｅ３１５．後期赤血球前駆体成熟（例えば、網状赤血球の赤血球への成熟または赤芽球の網状赤血球及び／または赤血球への成熟などの最終成熟）の促進または増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２２０】
Ｅ３１６．赤血球前駆細胞の蓄積の減少を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２２１】
Ｅ３１７．初期段階の赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の数の増加（例えば、初期段階の前駆細胞及び／または前駆細胞集団を拡大）を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２２２】
Ｅ３１８．赤血球生成による赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の進行の促進を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２２３】
Ｅ３１９．前記対象が貧血もしくは失血を有するか、またはその発症のリスクがある、Ｅ３０６～Ｅ３１８のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ３２０．低赤血球レベル（例えば、低ヘモグロビンレベル、低赤血球数、または低ヘマトクリット）を含む疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼす（例えば、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体に対する結合を低減または阻害する）方法であって、前記方法が、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。
【０２２４】
Ｅ３２１．前記疾患または状態が、貧血または失血である、Ｅ３２０に記載の方法。
Ｅ３２２．貧血を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、

またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２２５】

Ｅ３２３．前記貧血または失血が、がん（例えば、乳癌、肺癌、結腸癌などの固形腫瘍；慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫などのリンパ系の腫瘍；もしくは白血病もしくは多発性骨髄腫などの造血系の腫瘍）、がん治療（例えば、化学療法もしくは放射線）、骨髄線維症の治療（例えば、ルキソリチニブもしくはフェドラチニブなどのＪＡＫ阻害剤による治療）、腎疾患もしくは腎不全（例えば、慢性腎疾患もしくは急性の腎疾患もしくは腎不全）、骨髄異形成症候群、サラセミア（例えば、α－サラセミアもしくはβ－サラセミア）、栄養欠乏（例えば、Ｂ－１２などのビタミン欠乏症もしくは葉酸欠乏症）、薬物に対する有害反応、無効造血、炎症性疾患もしくは自己免疫疾患、脾腫、ポルフィリン症、血管炎、溶血、骨髄欠損、骨髄移植、骨髄線維症、糖尿病、肝疾患（例えば、急性肝疾患もしくは慢性肝疾患）、出血（例えば、急性出血もしくは慢性出血）、感染症、異常ヘモグロビン症、薬物使用、アルコール乱用、高齢、チャーグ・ストラウス症候群、フェルティ症候群、ピアソン症候群、先天性角化異常症、移植片対宿主病、造血幹細胞移植、骨髄線維症、汎血球減少症、赤芽球癆、シェーンライン・ヘノッホ紫斑病、シュワッハマン症候群（例えば、シュワッハマン・ダイアモンド症候群）、輸血禁忌、手術、外傷、創傷、潰瘍、尿路出血、消化管出血、頻繁な献血、または月経の多量出血に関連している、Ｅ３１９、Ｅ３２１、またはＥ３２２に記載の方法。

【０２２６】

Ｅ３２４．前記貧血が慢性腎疾患に起因する、Ｅ３１９、及びＥ３２１～Ｅ３２３のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ３２５．前記貧血が骨髄異形成症候群に関連している（例えば、前記対象が骨髄異形成症候群を有する）、Ｅ３１９、及びＥ３２１～Ｅ３２３のいずれか１つに記載の方法。

【０２２７】

Ｅ３２６．前記貧血が骨髄線維症に関連している（例えば、前記対象が骨髄線維症を有する）、Ｅ３１９、及びＥ３２１～Ｅ３２３のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ３２７．貧血が無効造血（例えば、無効赤血球生成）に関連している、維症を有する、Ｅ３１９、及びＥ３２１～Ｅ３２３のいずれか１つに記載の方法。

【０２２８】

Ｅ３２８．前記貧血が、再生不良性貧血、鉄欠乏性貧血、ビタミン欠乏性貧血、慢性疾患性貧血（炎症性貧血とも呼ばれる）、骨髄疾患に関連する貧血、溶血性貧血、鎌状赤血球貧血、小球性貧血、低色素性貧血、鉄芽球性貧血、先天性赤血球異形成貧血、ダイアモンドブラックファン貧血、ファンコニ貧血、または過剰な芽球を伴う難治性貧血である、Ｅ３１９、及びＥ３２１～Ｅ３２３のいずれか１つに記載の方法。

【０２２９】

Ｅ３２９．前記鉄芽球性貧血が、後天性鉄芽球性貧血または先天性鉄芽球性貧血である、Ｅ３２８に記載の方法。

Ｅ３３０．前記鉄芽球性貧血が先天性鉄芽球性貧血である、Ｅ３２９に記載の方法。

【０２３０】

Ｅ３３１．　前記先天性鉄芽球性貧血が、ＡＬＡＳ２、ＳＬＣ２５Ａ３８、ＦＥＣＨ、ＧＬＲＸ５、ＨＳＰＡ９、ＨＳＣＢ、ＳＬＣ２５Ａ３８、またはＡＢＣＢ７の変異に関連している、Ｅ３３０に記載の方法。

【０２３１】

Ｅ３３２．前記先天性鉄芽球性貧血が、ＰＵＳ１、ＹＡＲＳ２、ＬＡＲＳ２、ＴＲＮＴ１、ＭＴ－ＡＴＰ６、ＮＤＵＦＢ１１、もしくはＳＬＣ１９Ａ２の変異、またはｍｔＤＮＡ変異に関連している、Ｅ３３０に記載の方法。

【０２３２】

Ｅ３３３．前記方法が、赤血球産生、赤血球数、ヘモグロビンレベル、ヘマトクリット、赤血球前駆細胞の分化及び／または成熟（例えば、初期及び／または末期の赤血球前駆

細胞の）、後期赤血球前駆細胞成熟、赤血球系統への初期段階の前駆細胞の動員、前赤芽球数、初期段階の赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の数（例えば、初期段階の前駆細胞及び／または前駆細胞集団を増加させる）、赤血球生成による赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の進行、及び／または網状赤血球数を増加させる、Ｅ３０６～Ｅ３３２のいずれか１つに記載の方法。

【０２３３】

Ｅ３３４．前記方法が、赤血球前駆細胞の蓄積を減少させる、Ｅ３０６～Ｅ３３３のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ３３５．前記対象が、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物の投与前に、貧血を有すると同定されている、Ｅ３０６～Ｅ３３４のいずれか１つに記載の方法。

【０２３４】

Ｅ３３６．前記方法が、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物の投与前に、前記対象が貧血を有すると同定することをさらに含む、Ｅ３０６～Ｅ３３４のいずれか１つに記載の方法。

【０２３５】

Ｅ３３７．前記方法が、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物の投与後に、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、及び／または網状赤血球のレベルを評価することをさらに含む、Ｅ３０６～Ｅ３３６のいずれか１つに記載の方法。

【０２３６】

Ｅ３３８．血小板レベル（例えば、血小板数）の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２３７】

Ｅ３３９．血小板数の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２３８】

Ｅ３４０．血小板産生の促進または増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２３９】

Ｅ３４１．巨核球の分化及び／または成熟（例えば、血小板を産生するため）の促進または増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２４０】

Ｅ３４２．血小板前駆細胞の蓄積の減少を、それを必要とする対象において行う方法で

あって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２４１】

Ｅ３４３．前記対象が、血小板減少症を有するか、またはその発症のリスクがある、Ｅ３３８～Ｅ３４２のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ３４４．低血小板レベルを含む疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼす（例えば、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体に対する結合を低減または阻害する）方法であって、前記方法が、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【０２４２】

Ｅ３４５．前記疾患または状態が血小板減少症である、Ｅ３４４に記載の方法。

Ｅ３４６．血小板減少症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２４３】

Ｅ３４７．血小板産生を促進する方法であって、巨核球を、血小板産生の促進に有効な量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、またはＥ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物と接触させることによる、前記方法。

【０２４４】

Ｅ３４８．前記接触させることが、インビトロである、Ｅ３４７に記載の方法。

Ｅ３４９．血小板減少症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、Ｅ３４７またはＥ３４８に記載の方法によって産生された血小板を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２４５】

Ｅ３５０．前記血小板減少症が、骨髄欠損、骨髄異形成症候群、骨髄移植、骨髄線維症、骨髄線維症の治療（例えば、ルキソリチニブもしくはフェドラチニブなどのＪＡＫ阻害剤による治療）、無効造血、ゴーシェ病、再生不良性貧血、ファンコニ貧血、ダイアモンドブラックファン貧血、シュワッハマン・ダイアモンド症候群、過度の飲酒、肝硬変、がん（例えば、白血病もしくはリンパ腫）、自己免疫疾患、ウイルス感染症、細菌感染症、脾腫、ビタミン欠乏症、がん治療、血栓性血小板減少性紫斑病、特発性血小板減少性紫斑病、播種性血管内凝固症候群、溶血性尿毒症症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、薬物による血小板の減少（薬剤誘発性血小板減少症、例えば、ヘパリン、キニーネ、バンコマイシン、リファンピン、もしくはトリメトプリムなどのサルファ含有抗生物質、もしくはフェニトインなどの抗けいれん薬による治療によって引き起こされる血小板減少症）、輸血による血小板の希釈、造血幹細胞移植、後天性無巨核球性血小板減少症、ピアソン症候群、先天性角化異常症、または輸血禁忌に関連している、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、及びＥ３４９のいずれか１つに記載の方法。

【０２４６】

Ｅ３５１．前記血小板減少症が骨髄異形成症候群に関連している（例えば、前記対象が骨髄異形成症候群を有する）、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、Ｅ３４９、及びＥ３５０のいずれか１つに記載の方法。

【０２４７】
Ｅ３５２．前記血小板減少症が骨髄線維症に関連している（例えば、前記対象が骨髄線維症を有する）、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、Ｅ３４９、及びＥ３５０のいずれか１つに記載の方法。
【０２４８】
Ｅ３５３．前記血小板減少症が骨髄欠損に関連している、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、Ｅ３４９、及びＥ３５０のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ３５４．前記血小板減少症が骨髄移植に関連している、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、Ｅ３４９、及びＥ３５０のいずれか１つに記載の方法。
【０２４９】
Ｅ３５５．前記血小板減少症ががんに関連している、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、Ｅ３４９、及びＥ３５０のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ３５６．前記血小板減少症ががん治療（例えば、化学療法または放射線）に関連している、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、Ｅ３４９、及びＥ３５０のいずれか１つに記載の方法。
【０２５０】
Ｅ３５７．前記血小板減少症が造血幹細胞移植に関連している、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、Ｅ３４９、及びＥ３５０のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ３５８．前記血小板減少症が自己免疫疾患に関連している、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、Ｅ３４９、及びＥ３５０のいずれか１つに記載の方法。
【０２５１】
Ｅ３５９．前記血小板減少症が輸血禁忌に関連している、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、Ｅ３４９、及びＥ３５０のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ３６０．前記血小板減少症が骨髄線維症治療に関連している、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、Ｅ３４９、及びＥ３５０のいずれか１つに記載の方法。
【０２５２】
Ｅ３６１．前記血小板減少症が無効造血に関連している、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、Ｅ３４９、及びＥ３５０のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ３６２．前記血小板減少症が家族性血小板減少症である、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、及びＥ３４９のいずれか１つに記載の方法。
【０２５３】
Ｅ３６３．前記家族性血小板減少症が、メイ・ヘグリン異常、セバスチャン症候群、フェクトナー症候群、エプスタイン症候群、ウィスコット・アルドリッチ症候群、先天性無巨核球性血小板減少症、血小板貯蔵プール欠乏症、ヘルマンスキー・パドラック症候群、ベルナール・スーリエ症候群、フォン・ヴィルブランド病２Ｂ型、ＡＮＫＲＤ２６関連血小板減少症、血小板減少－橈骨欠損症候群、骨髄悪性腫瘍に関連する家族性血小板異常症（ＦＰＤ／ＡＭＬ）、フィラミン－Ａの変異を伴う血小板減少症、またはＧＡＴＡ－１の変異を伴う血小板減少症である、Ｅ３６２に記載の方法。
【０２５４】
Ｅ３６４．前記血小板減少症が免疫性血小板減少症である、Ｅ３４３、Ｅ３４５、Ｅ３４６、及びＥ３４９のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ３６５．前記方法が、血小板数、血小板産生、及び／または巨核球の分化及び／または成熟を増加させる、Ｅ３３８～Ｅ３６４のいずれか１つに記載の方法。
【０２５５】
Ｅ３６６．前記方法が、血小板前駆細胞の蓄積を減少させる、Ｅ３３８～Ｅ３６５のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ３６７．前記方法が、血液凝固を改善し、出血事象を減少させ（例えば、出血事象の発生率を減少させ）、及び／または前記対象の皮膚における出血を減少させる、Ｅ３３８～Ｅ３６６のいずれか１つに記載の方法。
【０２５６】

Ｅ３６８．前記対象が、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物、またはＥ３４７もしくはＥ３４８に記載の方法によって産生される血小板の投与前に、血小板減少症を有すると同定されている、Ｅ３３８～Ｅ３４７及びＥ３４９～Ｅ３６７のいずれか１つに記載の方法。

【０２５７】

Ｅ３６９．前記方法が、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物、またはＥ３４７もしくはＥ３４８に記載の方法によって産生される血小板の投与前に、前記対象が血小板減少症を有すると同定することをさらに含む、Ｅ３３８～Ｅ３４７及びＥ３４９～Ｅ３６７のいずれか１つに記載の方法。

【０２５８】

Ｅ３７０．前記方法が、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物、またはＥ３４７もしくはＥ３４８に記載の方法によって産生される血小板の投与後に、血小板レベルを評価することをさらに含む、Ｅ３３８～Ｅ３４７及びＥ３４９～Ｅ３６９のいずれか１つに記載の方法。

【０２５９】

Ｅ３７１．好中球レベル（例えば、好中球数）の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２６０】

Ｅ３７２．好中球数の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２６１】

Ｅ３７３．好中球産生の促進または増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２６２】

Ｅ３７４．前駆細胞（例えば、骨髄前駆細胞、骨髄芽球、及び／または骨髄細胞）の好中球への分化及び／または成熟の促進または増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２６３】

Ｅ３７５．前記対象が、好中球減少症を有するか、またはその発症のリスクがある、Ｅ３７１～Ｅ３７４のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ３７６．低好中球レベルを含む疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼす（例えば、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ

、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体に対する結合を低減または阻害する）方法であって、前記方法が、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【０２６４】

Ｅ３７７．前記疾患または状態が好中球減少症である、Ｅ３７６に記載の方法。

Ｅ３７８．好中球減少症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２６５】

Ｅ３７９．前記好中球減少症が、骨髄欠損、骨髄異形成症候群、骨髄移植、骨髄線維症、無効造血、再生不良性貧血、ファンコニ貧血、ダイアモンドブラックファン貧血、シュワッハマン・ダイアモンド症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、ピアソン症候群、先天性角化異常症、がん（例えば白血病）、ビタミン欠乏症、脾腫、自己免疫疾患、ウイルス感染症、細菌感染症、がん治療、薬物（例えば、メチマゾール及びプロピルチオウラシルなど、甲状腺機能亢進症の治療に使用される薬物；バンコマイシン、ペニシリンＧ、トリメトプリム、及びオキサシリンなどの抗生物質；ガンシクロビル及びバルガンシクロビルなどの抗ウイルス薬；スルファサラジンなどの潰瘍性大腸炎または関節リウマチの抗炎症薬；キニジン及びプロカインアミドなどの不整脈の治療に使用される薬物；フェニトイン及びバルプロ酸塩などの抗けいれん薬；クロザピンなどの抗精神病薬；またはレバミゾール）による好中球の減少、炎症、造血幹細胞移植、または輸血禁忌に関連している、Ｅ３７５、Ｅ３７７、またはＥ３７８に記載の方法。

【０２６６】

Ｅ３８０．前記好中球減少症が骨髄異形成症候群に関連している（例えば、前記対象が骨髄異形成症候群を有する）、Ｅ３７５、及びＥ３７７～Ｅ３７９のいずれか１つに記載の方法。

【０２６７】

Ｅ３８１．前記好中球減少症が骨髄線維症に関連している（例えば、前記対象が骨髄線維症を有する）、Ｅ３７５、及びＥ３７７～Ｅ３７９のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ３８２．前記好中球減少症が骨髄欠損に関連している、Ｅ３７５及びＥ３７７～Ｅ３７９のいずれか１つに記載の方法。

【０２６８】

Ｅ３８３．前記好中球減少症が骨髄移植に関連している、Ｅ３７５及びＥ３７７～Ｅ３７９のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ３８４．前記好中球減少症ががんに関連している、Ｅ３７５、及びＥ３７７～Ｅ３７９のいずれか１つに記載の方法。

【０２６９】

Ｅ３８５．前記好中球減少症ががん治療（例えば、化学療法または放射線）に関連している、Ｅ３７５及びＥ３７７～Ｅ３７９のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ３８６．前記好中球減少症が造血幹細胞移植に関連している、Ｅ３７５及びＥ３７７～Ｅ３７９のいずれか１つに記載の方法。

【０２７０】

Ｅ３８７．前記好中球減少症が炎症に関連している、Ｅ３７５、及びＥ３７７～Ｅ３７９のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ３８８．前記好中球減少症が輸血禁忌に関連している、Ｅ３７５、及びＥ３７７～Ｅ３７９のいずれか１つに記載の方法。

【０２７１】

Ｅ３８９．前記好中球減少症が無効造血に関連している、Ｅ３７５、及びＥ３７７～Ｅ３７９のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ３９０．前記好中球減少症が、慢性特発性好中球減少症である、Ｅ３７５、Ｅ３７７、またはＥ３７８に記載の方法。
【０２７２】
Ｅ３９１．前記好中球減少症が、家族性好中球減少症である、Ｅ３７５、Ｅ３７７、またはＥ３７８に記載の方法。
Ｅ３９２．前記家族性好中球減少症が、周期性好中球減少症、慢性良性好中球減少症、または重度の先天性好中球減少症（例えば、ＥＬＡＮＥ（ＳＣＮ１に関連する）、ＨＡＸ１（ＳＣＮ３に関連する）、Ｇ６ＰＣ３（ＳＣＮ４に関連する）、ＧＦＩ１（ＳＣＮ２に関連する）、ＣＳＦ３Ｒ、ＷＡＳ（Ｘ連鎖好中球減少症／Ｘ連鎖ＳＣＮに関連する）、ＣＸＣＲ４、ＶＰＳ４５Ａ（ＳＣＮ５に関連する）、またはＪＡＧＮ１の遺伝子の変異に関連する好中球減少症）である、Ｅ３９１に記載の方法。
【０２７３】
Ｅ３９３．前記方法が、好中球数、好中球産生、及び／または、前駆細胞の好中球への分化及び／または成熟を増加させる、Ｅ３７１～Ｅ３９２のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ３９４．前記方法が、感染に対する前記対象の感受性を低下させる、Ｅ３７１～Ｅ３９３のいずれか１つに記載の方法。
【０２７４】
Ｅ３９５．前記対象が、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物の投与前に、好中球減少症を有すると同定されている、Ｅ３７１～Ｅ３９４のいずれか１つに記載の方法。
【０２７５】
Ｅ３９６．前記方法が、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物の投与前に、前記対象が好中球減少症を有すると同定することをさらに含む、Ｅ３７１～Ｅ３９４のいずれか１つに記載の方法。
【０２７６】
Ｅ３９７．前記方法が、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物の投与後に、好中球レベルを評価することをさらに含む、Ｅ３７１～Ｅ３９６のいずれか１つに記載の方法。
【０２７７】
Ｅ３９８．骨髄異形成症候群を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０２７８】
Ｅ３９９．赤血球数を増加させるか、ヘモグロビンレベルを増加させるか、ヘマトクリットを増加させるか、赤血球産生を増加させるか、赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化を増加させるかもしくは誘導するか、後期段階の赤血球前駆体成熟を増加させるかもしくは誘導するか、赤血球系統への初期段階の前駆細胞の動員を促進するかもしくは増加させるか、前赤芽球の増加、初期段階の赤血球前駆体数を増加（例えば、初期段階の前駆体集団を増加）させるか、赤血球生成による赤血球前駆体の進行を促進させるか、網状赤血球を増加させるか、血小板数を増加させるか、血小板産生を増加させるか、巨核球の分化及び／または成熟を増加させるかもしくは誘導するか、血小板前駆細胞の蓄積を減少させるか、好中球数を増加させるか、好中球産生を増加させるか、好中球への前駆細胞の分化

及び／または成熟を増加させるかもしくは誘導するか、血液凝固を改善するか、出血イベントを減少させるか、皮膚の出血を減少させるか、及び／または骨髄異形成症候群を有するかもしくはその発症のリスクがある対象における感染に対する感受性を低下させる方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０２７９】

Ｅ４００．前記骨髄異形成症候群が、単系統異形成を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＳＬＤ）、多系統異形成を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＭＬＤ）、輪状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＲＳ、単系統異形成（ＭＤＳ－ＲＳ－ＳＬＤ）及び多系統異形成（ＭＤＳ－ＲＳ－ＭＬＤ）を含む）、孤立性ｄｅｌ染色体異常を伴う骨髄異形成症候群（孤立性ｄｅｌ（５ｑ）を伴う骨髄異形成症候群）、過剰な芽球を伴う骨髄異形成症候群（例えば、過剰な芽球を伴う骨髄異形成症候群－１型（ＭＤＳ－ＥＢ－１）、もしくは過剰な芽球を伴う骨髄異形成症候群－２型（ＭＤＳ－ＥＢ－２））、骨髄異形成症候群、分類不能型（ＭＤＳ－Ｕ）、または輪状鉄芽球及び血小板増加症を伴う骨髄異形成症候群／骨髄増殖性腫瘍（ＭＤＳ／ＭＰＮ－ＲＳ－Ｔ）である、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、Ｅ３９８、及びＥ３９９のいずれか１つに記載の方法。

【０２８０】

Ｅ４０１．前記骨髄異形成症候群がＭＤＳ－ＳＬＤである、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４００のいずれか１つに記載の方法。

【０２８１】

Ｅ４０２．前記骨髄異形成症候群がＭＤＳ－ＭＬＤである、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４００のいずれか１つに記載の方法。

【０２８２】

Ｅ４０３．前記骨髄異形成症候群がＭＤＳ－ＲＳ－ＳＬＤである、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４００のいずれか１つに記載の方法。

【０２８３】

Ｅ４０４．前記骨髄異形成症候群がＭＤＳ－ＲＳ－ＭＬＤである、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４００のいずれか１つに記載の方法。

【０２８４】

Ｅ４０５．前記骨髄異形成症候群が孤立性ｄｅｌ（５ｑ）を伴う骨髄異形成症候群である、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４００のいずれか１つに記載の方法。

【０２８５】

Ｅ４０６．前記骨髄異形成症候群がＭＤＳ－ＥＢ－１である、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４００のいずれか１つに記載の方法。

【０２８６】

Ｅ４０７．前記骨髄異形成症候群がＭＤＳ－ＥＢ－２である、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４００のいずれか１つに記載の方法。

【０２８７】

Ｅ４０８．前記骨髄異形成症候群がＭＤＳ－Ｕである、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４００のいずれか１つに記載の方法

。
【０２８８】
Ｅ４０９．前記骨髄異形成症候群がＭＤＳ／ＭＰＮ－ＲＳ－Ｔである、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４００のいずれか１つに記載の方法。
【０２８９】
Ｅ４１０．前記骨髄異形成症候群が、輪状鉄芽球陽性骨髄異形成症候群（ＲＳ陽性ＭＤＳ、例えば前記対象が輪状鉄芽球を有する）である、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４０９のいずれか１つに記載の方法。
【０２９０】
Ｅ４１１．前記ＲＳ陽性骨髄異形成症候群が、スプライシング因子の変異に関連している、Ｅ４１０に記載の方法。
Ｅ４１２．前記スプライシング因子の変異が、スプライシング因子３ｂサブユニット１（ＳＦ３Ｂ１）の変異である、Ｅ４１１に記載の方法。
【０２９１】
Ｅ４１３．前記骨髄異形成症候群が、非輪状鉄芽球骨髄異形成症候群（非ＲＳ、例えば前記対象が輪状鉄芽球を欠く）である、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、Ｅ３９８～Ｅ４０２、及びＥ４０５～Ｅ４０９のいずれか１つに記載の方法。
【０２９２】
Ｅ４１４．前記骨髄異形成症候群が、非常に低リスク、低リスク、または中程度のリスクの骨髄異形成症候群である（例えば、改訂された国際予後スコアリングシステム（Ｒｅｖｉｓｅｄ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ　Ｓｃｏｒｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ）によって決定される場合）、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４１３のいずれか１つに記載の方法。
【０２９３】
Ｅ４１５．前記骨髄異形成症候群が、非常に低リスクの骨髄異形成症候群である（例えば、改訂された国際予後スコアリングシステムによって決定される場合）、Ｅ４１４に記載の方法。
【０２９４】
Ｅ４１６．前記骨髄異形成症候群が、低リスクの骨髄異形成症候群である（例えば、改訂された国際予後スコアリングシステムによって決定される場合）、Ｅ４１４に記載の方法。
【０２９５】
Ｅ４１７．前記骨髄異形成症候群が、中程度のリスクの骨髄異形成症候群である（例えば、改訂された国際予後スコアリングシステムによって決定される場合）、Ｅ４１４に記載の方法。
【０２９６】
Ｅ４１８．前記骨髄異形成症候群が、最終成熟の欠陥に関連している、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４１７のいずれか１つに記載の方法。
【０２９７】
Ｅ４１９．前記骨髄異形成症候群が、初期段階の造血（例えば、前駆細胞の拘束または分化）の欠陥に関連している、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４１７のいずれか１つに記載の方法。
【０２９８】
Ｅ４２０．前記骨髄異形成症候群が、内因性エリスロポエチンレベルの上昇に関連している、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４１９のいずれか１つに記載の方法。
【０２９９】

Ｅ４２１．前記骨髄異形成症候群が、低細胞性骨髄に関連している（例えば、前記対象が低細胞性骨髄を有する）、Ｅ３２３、Ｅ３２５、Ｅ３５０、Ｅ３５１、Ｅ３７９、Ｅ３８０、及びＥ３９８～Ｅ４２０のいずれか１つに記載の方法。

【０３００】

Ｅ４２２．骨髄線維症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０３０１】

Ｅ４２３．赤血球数を増加させるか、ヘモグロビンレベルを増加させるか、ヘマトクリットを増加させるか、赤血球産生を増加させるか、赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化を増加させるかもしくは誘導するか、後期段階の赤血球前駆体成熟を増加させるかもしくは誘導するか、赤血球系統への初期段階の前駆細胞の動員を促進するかもしくは増加させるか、前赤芽球の増加、初期段階の赤血球前駆体数を増加（例えば、初期段階の前駆体集団を増加）させるか、赤血球生成による赤血球前駆体の進行を促進させるか、網状赤血球を増加させるか、血小板数を増加させるか、血小板数を増加させるか、血小板産生を増加させるか、巨核球の分化及び／または成熟を増加させるかもしくは誘導するか、血小板前駆細胞の蓄積を減少させるか、好中球数を増加させるか、好中球産生を増加させるか、好中球への前駆細胞の分化及び／または成熟を増加させるかもしくは誘導するか、血液凝固を改善するか、出血イベントを減少させるか、皮膚の出血を減少させるか、及び／または骨髄線維症を有するかもしくは発症のリスクがある対象における感染に対する感受性を低下させる方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０３０２】

Ｅ４２４．前記対象が、エリスロポエチン（ＥＰＯ）による治療によく反応しない、ＥＰＯの有害作用を受けやすい、または赤血球成熟剤による治療によく反応しない、Ｅ３０６～Ｅ４２３のいずれか１つに記載の方法。

【０３０３】

Ｅ４２５．前記対象が、以前に赤血球生成促進剤（ＥＳＡ）で治療されている、Ｅ３０６～Ｅ４２４のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４２６．前記対象が、以前に赤血球生成促進剤（ＥＳＡ）で治療されていない、Ｅ３０６～Ｅ４２４のいずれか１つに記載の方法。

【０３０４】

Ｅ４２７．前記対象が低い輸血負荷を有する、Ｅ３０６～Ｅ４２６のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４２８．前記対象が、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物による治療の開始前の８週間以内に、１～３単位のＲＢＣ（１～３回のＲＢＣ輸血）を受けている、Ｅ４２７に記載の方法。

【０３０５】

Ｅ４２９．前記対象が、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物による治療の開始前の８週間以内に、０単位のＲＢＣ（０回のＲＢＣ輸血）を受けている、Ｅ４２７に記載の方法。

【０３０６】

Ｅ４３０．前記対象が高い輸血負荷を有する、Ｅ３０６～Ｅ４２６のいずれか１つに記

載の方法。
Ｅ４３１．前記方法が、前記対象の輸血の必要性を軽減する（例えば、輸血負荷を軽減する）、Ｅ３０６～Ｅ４３０のいずれか１つに記載の方法。
【０３０７】
Ｅ４３２．肺高血圧症（ＰＨ）の予防（例えば、その発症の予防）を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０３０８】
Ｅ４３３．ＰＨを発症するリスクの減少を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０３０９】
Ｅ４３４．ＰＨの進行の遅延または阻害を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０３１０】
Ｅ４３５．ＰＨを有するか、またはその発症のリスクがある対象を治療する方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０３１１】
Ｅ４３６．ＰＨを有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼす（例えば、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体に対する結合を低減または阻害する）方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０３１２】
Ｅ４３７．ＰＨを有するか、またはその発症のリスクがある対象における血管リモデリングを減少させる方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０３１３】
Ｅ４３８．ＰＨを有するか、またはその発症のリスクがある対象における右室肥大を減少させる方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。
【０３１４】
Ｅ４３９．ＰＨを有するか、またはその発症のリスクがある対象における肺血管抵抗を減少させる方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペ

プチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０３１５】

Ｅ４４０．前記ＰＨが肺動脈性高血圧症（ＰＡＨ）である、Ｅ４３２～Ｅ４３９のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４４１．前記ＰＡＨが、特発性ＰＡＨである、Ｅ４４０に記載の方法。

【０３１６】

Ｅ４４２．前記ＰＡＨが、遺伝性ＰＡＨである、Ｅ４４０に記載の方法。

Ｅ４４３．前記ＰＡＨが、ＨＩＶ感染、住血吸虫症、肝硬変、先天性心臓異常、門脈圧亢進症、肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症、結合組織障害、自己免疫障害（例えば、強皮症もしくはループス）、または薬物の使用もしくは乱用（例えば、コカインもしくはメタンフェタミンの使用）に関連している、Ｅ４４０に記載の方法。

【０３１７】

Ｅ４４４．前記ＰＨが静脈性ＰＨである、Ｅ４３２～Ｅ４３９のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４４５．前記静脈性ＰＨが、左心室収縮機能障害、左心室拡張機能障害、心臓弁膜症、先天性心筋症、または先天性もしくは後天性の肺静脈狭窄に関連している、Ｅ４４４に記載の方法。

【０３１８】

Ｅ４４６．前記ＰＨが低酸素性ＰＨである、Ｅ４３２～Ｅ４３９のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４４７．前記低酸素性ＰＨが、慢性閉塞性肺疾患（例えば、肺気腫）、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害（例えば、睡眠時無呼吸）、肺疾患（例えば、肺線維症）、肺胞低換気障害、高地への慢性的な曝露、または発生異常に関連している、Ｅ４４６に記載の方法。

【０３１９】

Ｅ４４８．前記ＰＨが血栓塞栓性ＰＨである、Ｅ４３２～Ｅ４３９のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４４９．前記血栓塞栓性ＰＨが、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺塞栓、血管肉腫、動脈炎、先天性肺動脈狭窄、または寄生虫感染に関連している、Ｅ４４８に記載の方法。

【０３２０】

Ｅ４５０．前記ＰＨがその他のＰＨである、Ｅ４３２～Ｅ４３９のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４５１．前記その他のＰＨが、血液疾患（例えば、慢性溶血性貧血、鎌状赤血球症）、全身性疾患（例えば、サルコイドーシス、肺ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、神経線維腫症、もしくは血管炎）、代謝障害（例えば、糖原病、ゴーシェ病、もしくは甲状腺疾患）、肺腫瘍性血栓性微小血管症、線維性縦隔炎、慢性腎不全、または分節性肺高血圧症に関連している、Ｅ４５０に記載の方法。

【０３２１】

Ｅ４５２．前記方法が、ＰＨの１つ以上の症状の頻度または重症度を減少させる（例えば、息切れ（呼吸困難）、疲労、脚、足、腹（腹水）、もしくは首の腫れ（例えば、浮腫）、または胸の疼痛または圧迫感、速い脈拍または心臓の動悸、唇もしくは皮膚の青みがかった色（チアノーゼ）、めまい、または失神のうちの１つ以上の重症度または頻度を減少させる）、Ｅ４３２～Ｅ４５１のいずれか１つに記載の方法。

【０３２２】

Ｅ４５３．前記方法が肺血管リモデリングを減少させる、Ｅ４３２～Ｅ４５２のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４５４．前記方法が、心臓における血管リモデリングを減少させる、Ｅ４３２～Ｅ４５３のいずれか１つに記載の方法。

【０３２３】

Ｅ４５５．前記方法が右心室肥大を減少させる、Ｅ４３２～Ｅ４５４のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４５６．前記方法が、肺血管抵抗を減少させる（例えば、治療前の測定値と比較して肺血管抵抗を減少させる）、Ｅ４３２～Ｅ４５５のいずれか１つに記載の方法。

【０３２４】

Ｅ４５７．前記方法が、６分間歩行試験でのパフォーマンスを向上させる（例えば、治療前に行った測定値と比較してパフォーマンスを向上させる）、Ｅ４３２～Ｅ４５６のいずれか１つに記載の方法。

【０３２５】

Ｅ４５８．前記方法が骨量減少を減少させる、Ｅ４３２～Ｅ４５７のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４５９．前記方法が、肺動脈の筋肉化または肺動脈壁の肥厚を減少させる、Ｅ４３２～Ｅ４５８のいずれか１つに記載の方法。

【０３２６】

Ｅ４６０．前記方法が右心室代償を減少させる、Ｅ４３２～Ｅ４５９のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４６１．体脂肪の減少を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０３２７】

Ｅ４６２．体重の減少を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０３２８】

Ｅ４６３．血糖の減少を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０３２９】

Ｅ４６４．インスリン感受性の増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０３３０】

Ｅ４６５．前記対象が、代謝性疾患を有するか、またはその発症のリスクがある、Ｅ４６１～Ｅ４６４のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４６６．代謝性疾患を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼす（例えば、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のそれらの受容体に対する結合を低減または阻害する）方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０３３１】

Ｅ４６７．代謝性疾患の治療及び／または予防を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、Ｅ１～Ｅ１６７のいずれか１つに記載のポリペプチド、Ｅ１６８に記載の核酸分子、Ｅ１６９に記載のベクター、Ｅ１７４もしくはＥ１７５に記載

の構築物、またはＥ１７２もしくはＥ１７３に記載の医薬組成物を前記対象に投与することによる、前記方法。

【０３３２】

Ｅ４６８．前記代謝性疾患が、加齢性の代謝性疾患である、Ｅ４６５～Ｅ４６７のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４６９．前記代謝性疾患が、治療に関連する代謝性疾患である、Ｅ４６５～Ｅ４６７のいずれか１つに記載の方法。

【０３３３】

Ｅ４７０．前記治療が、グルココルチコイド（例えば、プレドニゾンなどのコルチコステロイド）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ、例えば、パロキセチン、ミルタザピン、フルオキセチン、エスシタロプラム、もしくはセルトラリン）、セロトニン－ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（ＳＮＲＩ）、三環系抗うつ薬（例えば、アミトリプチリン）、気分安定剤（例えば、バルプロ酸もしくはリチウム）、抗精神病薬（例えば、オランザピン、クロルプロマジン、もしくはクロザピン）、または糖尿病薬（例えば、インスリン、クロルプロパミド）による治療である、Ｅ４６９に記載の方法。

【０３３４】

Ｅ４７１．前記代謝性疾患が、肥満、１型糖尿病、及び２型糖尿病からなる群から選択される、Ｅ４６５～Ｅ４７０のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４７２．前記代謝性疾患が肥満である、Ｅ４７１に記載の方法。

【０３３５】

Ｅ４７３．前記代謝性疾患が１型糖尿病である、Ｅ４７１に記載の方法。

Ｅ４７４．前記代謝性疾患が２型糖尿病である、Ｅ４７１に記載の方法。

Ｅ４７５．前記方法が、前記対象の体重及び／または体重増加のパーセンテージを低下させる、Ｅ４６１～Ｅ４７４のいずれか１つに記載の方法。

【０３３６】

Ｅ４７６．前記方法が、前記対象の体脂肪の量及び／または体脂肪増加のパーセンテージを低下させる、Ｅ４６１～Ｅ４７５のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４７７．前記方法が、前記対象の食物摂取に対する食欲に影響を及ぼさない、Ｅ４６１～Ｅ４７６のいずれか１つに記載の方法。

【０３３７】

Ｅ４７８．前記方法が前記対象の脂肪症を軽減する、Ｅ４６１～Ｅ４７７のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４７９．前記方法が、前記対象の精巣上体及び腎周囲の脂肪パッドの重量を減少させる、Ｅ４６１～Ｅ４７８のいずれか１つに記載の方法。

【０３３８】

Ｅ４８０．前記方法が、前記対象の皮下脂肪、内臓脂肪、及び／または肝臓脂肪の量を減少させる、Ｅ４６１～Ｅ４７９のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４８１．前記方法が前記対象の空腹時インスリンのレベルを低下させる、Ｅ４６１～Ｅ４８０のいずれか１つに記載の方法。

【０３３９】

Ｅ４８２．前記方法が前記対象の血糖レベルを低下させる、Ｅ４６１～Ｅ４８１のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４８３．前記方法が前記対象のインスリン感受性を増加させる、Ｅ４６１～Ｅ４８２のいずれか１つに記載の方法。

【０３４０】

Ｅ４８４．前記方法が前記対象のグルコースクリアランスの速度を増加させる、Ｅ４６１～Ｅ４８３のいずれか１つに記載の方法。

Ｅ４８５．前記方法が前記対象の血清脂質プロファイルを改善する、Ｅ４６１～Ｅ４８４のいずれか１つに記載の方法。

【０３４１】

Ｅ４８６．前記方法が、インスリン治療の必要性を遅延させるか、減らすか、または排除する、Ｅ４６１～Ｅ４８５のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ４８７．前記方法が除脂肪体重を減少させない、Ｅ４６１～Ｅ４８６のいずれか１つに記載の方法。
【０３４２】
Ｅ４８８．前記方法が、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはミオスタチンの、それらの受容体（例えば、それらの内因性受容体）に対する結合を減少させるか、または阻害する、Ｅ１７６～Ｅ４８７のいずれか１つに記載の方法。
【０３４３】
Ｅ４８９．前記ポリペプチド、核酸、ベクター、構築物、または医薬組成物が、筋肉量及び／または筋力を増加させるか、除脂肪体重を増加させるか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体（例えば、それらの内因性受容体）への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、Ｅ１７６～Ｅ２０８、Ｅ２４３～Ｅ２７０、及びＥ４８８のいずれか１つに記載の方法。
【０３４４】
Ｅ４９０．前記ポリペプチド、核酸、ベクター、構築物、または医薬組成物が、骨密度を増加させるか、骨吸収を減少させるか、骨量減少を減少させるか、骨吸収速度を減少させるか、骨形成を増加させるか、骨形成速度を増加させるか、破骨細胞活性を減少させるか、骨芽細胞活性を増加させるか、骨強度を増加させるか、骨折のリスクもしくは発症を減少させるか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体（例えば、それらの内因性受容体）への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、Ｅ２０９～Ｅ２９１、及びＥ４８８のいずれか１つに記載の方法。
【０３４５】
Ｅ４９１．前記ポリペプチド、核酸、ベクター、構築物、または医薬組成物が、線維症を軽減するか、線維症の発生を予防するか、線維症の発症のリスクを軽減するか、線維症の発症を遅延させるか、線維症の進行を緩徐化もしくは阻害するか、線維症を治療するか、線維症の１つ以上の症状を軽減するか、線維症の組織もしくは器官の機能を改善するか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体（例えば、それらの内因性受容体）への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、Ｅ２９２～Ｅ３０５、及びＥ４８８のいずれか１つに記載の方法。
【０３４６】
Ｅ４９２．前記ポリペプチド、核酸、ベクター、構築物、または医薬組成物が、赤血球レベルを増加させるか、ヘモグロビンレベルを増加させるか、赤血球産生を増加させるか、赤血球数を増加させるか、ヘマトクリットを増加させるか、輸血の必要性を減少させるか、赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化を増加させるか（例えば、初期段階及び／または後期段階の赤血球前駆細胞）、後期段階の赤血球前駆細胞の成熟を増加させるか、赤血球系統に初期段階の前駆細胞を動員するか、網状赤血球を増加させるか、前赤芽球数を増加させるか、網状赤血球数を増加させるか、赤血球前駆細胞の蓄積を減少させるか、初期段階の赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の数を増加させるか、赤血球生成による赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の進行を促進するか、貧血を治療するか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体（例えば、それらの内因性受容体）への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、Ｅ３０６～Ｅ３３７、Ｅ３９８～Ｅ４３１、及びＥ４８８のいず

れか１つに記載の方法。
【０３４７】
Ｅ４９３．前記ポリペプチド、核酸、ベクター、構築物、または医薬組成物が、血小板レベルを増加させるか、血小板産生を増加させるか、血小板数を増加させるか、巨核球の分化及び／または成熟を増加させるかもしくは誘導するか、血小板前駆細胞の蓄積を減少させるか、血液凝固を改善するか、出血イベントを減少させるか、皮膚の出血を減少させるか、血小板減少症を治療するか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体（例えば、それらの内因性受容体）への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、Ｅ３３８～Ｅ３７０、Ｅ９８～Ｅ４３１、及びＥ４８８のいずれか１つに記載の方法。
【０３４８】
Ｅ４９４．前記ポリペプチド、核酸、ベクター、構築物、または医薬組成物が、好中球レベルを増加させるか、好中球産生を増加させるか、好中球数を増加させるか、好中球への前駆細胞の分化及び／または成熟を増加させるかもしくは誘導するか、好中球減少症を治療するか、感染に対する感受性を低下させるか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体（例えば、それらの内因性受容体）への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、Ｅ３７１～Ｅ４３１、及びＥ４８８のいずれか１つに記載の方法。
【０３４９】
Ｅ４９５．前記ポリペプチド、核酸、ベクター、構築物、または医薬組成物が、ＰＨを予防するか、ＰＨを発症するリスクを減少させるか、ＰＨの１つ以上の症状の重症度もしくは頻度を減少させるか、ＰＨの発症を遅延させるか、ＰＨの進行を緩徐化もしくは阻害するか、ＰＨを治療するか、肺血管リモデリングを減少させるか、心臓における血管リモデリングを減少させるか、右心室肥大を減少させるか、肺血管抵抗を減少させるか、６分間歩行試験でのパフォーマンスを改善するか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、またはアクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体（例えば、それらの内因性受容体）への結合を減少させるかもしくは阻害するのに十分な量で投与される、Ｅ４３２～Ｅ４６０、及びＥ４８８のいずれか１つに記載の方法。
【０３５０】
Ｅ４９６．前記ポリペプチド、核酸、ベクター、構築物、または医薬組成物が、体脂肪を減少させるか、皮下脂肪の量を減少させるか、内臓脂肪及び／または肝脂肪の量を減少させるか、脂肪症を軽減するか、精巣上体及び腎周囲の脂肪パッドの重量を減少させるか、体脂肪パーセンテージを減少させるか、体重を減少させるか、体重増加のパーセンテージを低下させるか、空腹時インスリンレベルを低下させるか、血糖値を低下させるか、インスリン感受性を高めるか、前記対象のミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすか、脂肪細胞の増殖を減少させるか、アクチビンＡ、アクチビンＢ及び／またはミオスタチンのそれらの受容体（例えば、それらの内因性受容体）への結合を減少させるかもしくは阻害するか、ＬＤＬを減少させるか、トリグリセリドを減少させるか、血清脂質プロファイルを改善するか、β細胞からのインスリン生合成及び／または分泌を調節するか、インスリンの必要性の遅延、延期、もしくは減少させるか、またはグルコースクリアランスを増加させるのに十分な量で投与される、Ｅ４６１～Ｅ４８８のいずれか１つに記載の方法。
【０３５１】
Ｅ４９７．前記方法が、前記対象において血管合併症を引き起こさない、Ｅ１７６～Ｅ４９６のいずれか１つに記載の方法。
Ｅ４９８．前記方法が、血管の透過性または漏出を増加させない、Ｅ４９７に記載の方法。

【０３５２】
Ｅ４９９．前記対象が、ヒトである、Ｅ１７６～Ｅ４９８のいずれか１つに記載の方法。
定義
本発明の理解を促進するために、多数の用語及び語句を以下に定義する。本明細書で定義される用語は、本発明に関連する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」などの用語は、単数の実体のみを指すことを意図したものではなく、特定の例を説明のために使用できる一般的なクラスを含む。本明細書における用語は、本発明の特定の実施形態を説明するために使用されるが、それらの使用は、特許請求の範囲で概説される場合を除き、本発明を限定しない。
【０３５３】
本明細書中で使用される場合、「約」という用語は、記載されている値から１０％以内で上回るかまたは下回る値を指す。
本明細書で使用される場合、値の範囲で提供される任意の値は、上限と下限の両方、及び上限と下限の内に含まれる任意の値を含む。
【０３５４】
本明細書で使用される場合、「細胞外アクチビン受容体ＩＩ型（ＡｃｔＲＩＩ）キメラ」、「細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ」、及び「ＡｃｔＲＩＩキメラ」という用語は、単一の膜貫通受容体ＡｃｔＲＩＩＢの可溶性細胞外部分及び単一の膜貫通受容体ＡｃｔＲＩＩＡの可溶性細胞外部分を含むペプチドを指す。本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラは、細胞外ＡｃｔＲＩＩＢのＮ末端部分を細胞外ＡｃｔＲＩＩＡのＣ末端部分に結合して、配列が連続するようにすることから生じる（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ配列は、ＡｃｔＲＩＩＢ配列が中断したところから、ＡｃｔＲＩＩＡの対応する位置にあるアミノ酸の次から始まって続く）。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラはまた、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＢと比較して、ＡｃｔＲＩＩＢの配列に対応するキメラの部分に１つ以上のアミノ酸置換（例えば、以下の配列番号４６の配列の太字部分）、及び野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＡと比較して、ＡｃｔＲＩＩＡの配列に対応するキメラの部分に１つ以上のアミノ酸置換（例えば、以下の配列番号４７の配列の太字部分）を含み得る。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラはまた、ＡｃｔＲＩＩＢまたはＡｃｔＲＩＩＡの細胞外部分に対して、１～９個のアミノ酸のＮ末端切り詰めを有し得る。野生型ヒトＡｃｔＲＩＩＢ（配列番号４６）及び野生型ヒトＡｃｔＲＩＩＡ（配列番号４７）の配列は、以下に示され、シグナルペプチドはイタリック体であり、細胞外部分は太字である。
【０３５５】

【化１】

野生型ヒトＡｃｔＲＩＩＢ（配列番号４６）：

*MTAPWVALALLWGSLCAG*SGRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHCYAS
WRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQECVATEENPQVYFCCCEGNFCNERFTHLPEAGGPEV
TYEPPPTAPTLLTVLAYSLLPIGGLSLIVLLAFWMYRHRKPPYGHVDIHEDPGPPP
PSPLVGLKPLQLLEIKARGRFGCVWKAQLMNDFVAVKIFPLQDKQSWQSEREIFSTPGMK
HENLLQFIAAEKRGSNLEVELWLITAFHDKGSLTDYLKGNIITWNELCHVAETMSRGLSY
LHEDVPWCRGEGHKPSIAHRDFKSKNVLLKSDLTAVLADFGLAVRFEPGKPPGDTHGQVG
TRRYMAPEVLEGAINFQRDAFLRIDMYAMGLVLWELVSRCKAADGPVDEYMLPFEEEIGQ
HPSLEELQEVVVHKKMRPTIKDHWLKHPGLAQLCVTIEECWDHDAEARLSAGCVEERVSL
IRRSVNGTTSDCLVSLVTSVTNVDLPPKESSI

野生型ヒトＡｃｔＲＩＩＡ前駆体タンパク質（配列番号４７）：

*MGAAAKLAFAVFLISCSS*GAILGRSETQECLFFNANWEKDRTNQTGVEPCYGDKDKRRHCFAT
WKNISGSIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPT
SNPVTPKPPYYNILLYSLVPLMLIAGIVICAFWVYRHHKMAYPPVLVPTQDPGPPPPSPLLGLKPL
QLLEVKARGRFGCVWKAQLLNEYVAVKIFPIQDKQSWQNEYEVYSLPGMKHENILQFIGAEKRG
TSVDVDLWLITAFHEKGSLSDFLKANVVSWNELCHIAETMARGLAYLHEDIPGLKDGHKPAISHR
DIKSKNVLLKNNLTACIADFGLALKFEAGKSAGDTHGQVGTRRYMAPEVLEGAINFQRDAFLRID
MYAMGLVLWELASRCTAADGPVDEYMLPFEEEIGQHPSLEDMQEVVVHKKKRPVLRDYWQKH
AGMAMLCETIEECWDHDAEARLSAGCVGERITQMQRLTNIITTEDIVTVVTMVTNVDFPPKESSL

【０３５６】

細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、配列番号１～４３のうちのいずれか１つの配列を有し得る。特定の実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは配列番号２２～４３（表２）のうちのいずれか１つの配列を有する。

【０３５７】

本明細書で使用される場合、「Ｎ末端切り詰め」という用語は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）のＮ末端からの１～９個のアミノ酸（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、または９個のアミノ酸）の欠失を指す。Ｎ末端切り詰めは、最初のシステインの前の２個までのアミノ酸を除去できる（例えば、最初のシステインの前の２つのアミノ酸（ＲＥまたはＱＥ）が、Ｎ末端が切り詰められたＡｃｔＲＩＩキメラに保持される）。

【０３５８】

本明細書で使用される場合、「リンカー」という用語は、例えばペプチドまたはタンパク質ドメインなどの２つの要素間の連結を指す。本明細書に記載のポリペプチドは、部分に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含み得る。部分は、ポリペプチドの安定性を高めるか、または薬物動態特性を改善することができる。部分（例えば、Ｆｃドメイン単量体、野生型Ｆｃドメイン、アミノ酸置換（例えば、二量体化を減少させる１つ以上の置換）を含むＦｃドメイン、アルブミン結合ペプチド、フィブロネクチンドメイン、またはヒト血清アルブミン）は、リンカーによってポリペプチドに融合され得る。リンカーは、共有結合またはスペーサーであり得る。「結合」という用語は、化学結合、例えばアミド結合もしくはジスルフィド結合、または化学反応から生成される任意の種類の結合、例えば化学コンジュゲーションを指す。「スペーサー」という

用語は、２つの要素間のスペース及び／または柔軟性をもたらすための、例えばペプチドまたはタンパク質ドメインなどの２つの要素間に存在する部分（例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）ポリマー）またはアミノ酸配列（例えば、１～２００個のアミノ酸配列）を指す。アミノ酸スペーサーは、ポリペプチドの一次配列の一部である（例えば、ポリペプチド主鎖を介して間隔を隔てたペプチドに融合される）。例えば、Ｆｃドメインを形成する２つのヒンジ領域間のジスルフィド結合の形成は、リンカーとはみなされない。

【０３５９】

本明細書で使用される場合、「Ｆｃドメイン」という用語は、２つのＦｃドメイン単量体の二量体を指す。Ｆｃドメインは、少なくともC_H2ドメイン及びC_H3ドメインを含むヒトＦｃドメインに対して、少なくとも８０％の配列同一性（例えば、少なくとも８５％、９０％、９５％、９７％、または１００％の配列同一性）を有する。Ｆｃドメイン単量体は、第２及び第３の抗体定常ドメイン（C_H2及びC_H3）を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメイン単量体はヒンジドメインも含む。Ｆｃドメインは、抗原認識領域、例えば可変ドメインまたは相補性決定領域（ＣＤＲ）として作用することができる免疫グロブリンのいかなる部分も含まない。野生型Ｆｃドメインでは、２つのＦｃドメイン単量体は、２つのC_H3抗体定常ドメイン間の相互作用、及び２つの二量体化Ｆｃドメイン単量体のヒンジドメイン間に形成される１つ以上のジスルフィド結合によって二量体化する。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、「デッドＦｃドメイン」に典型的な、エフェクター機能を欠くように変異され得る。特定の実施形態では、Ｆｃドメイン中のＦｃドメイン単量体のそれぞれは、ＦｃドメインとＦｃγ受容体との間の相互作用または結合を低減するために、C_H2抗体定常ドメイン中にアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、Ｆｃドメイン二量体化を減少させるかまたは阻害する１つ以上のアミノ酸置換を含む。Ｆｃドメインは、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、またはＩｇＤを含む、任意の免疫グロブリン抗体アイソタイプであり得る。さらに、Ｆｃドメインは、ＩｇＧサブタイプ（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＧ２ｂ、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４）であり得る。Ｆｃドメインはまた、天然に存在しないＦｃドメイン、例えば組換えＦｃドメインであってもよい。

【０３６０】

本明細書で使用される場合、「アルブミン結合ペプチド」という用語は、血清アルブミンに対する親和性を有し、結合する機能を有する１２～１６個のアミノ酸のアミノ酸配列を指す。アルブミン結合ペプチドは、異なる起源、例えば、ヒト、マウス、またはラットのものであり得る。いくつかの実施形態では、アルブミン結合ペプチドは、配列ＤＩＣＬＰＲＷＧＣＬＷ（配列番号１０１）を有する。

【０３６１】

本書で使用されるとき、「内因性」という用語は、特定の生物（例えば、ヒト）または生物の体内の特定の位置（例えば、器官、組織、またはヒト細胞などの細胞、例えば、ヒトの赤血球、血小板、好中球、もしくは筋肉細胞）に自然に見られる分子（例えば、ポリペプチド、核酸、または補因子）を指す。

【０３６２】

本明細書で使用される場合、「フィブロネクチンドメイン」という用語は、例えば、インテグリンなどの膜貫通受容体タンパク質及びコラーゲン及びフィブリンなどの細胞外マトリックス成分に結合する、細胞外マトリックスの高分子量糖タンパク質またはその断片を指す。いくつかの実施形態では、フィブロネクチンドメインは、ＵｎｉＰｒｏｔ　ＩＤ番号Ｐ０２７５１の配列のアミノ酸６１０～７０２を有するフィブロネクチンＩＩＩ型ドメイン（配列番号１０２）である。他の実施形態では、フィブロネクチンドメインはアドネクチンタンパク質である。

【０３６３】

本明細書で使用される場合、「ヒト血清アルブミン」という用語は、ヒト血漿中に存在するアルブミンタンパク質を指す。ヒト血清アルブミンは、血液中の最も豊富なタンパク質である。血清タンパク質の約半分を占めている。いくつかの実施形態では、ヒト血清ア

ルブミンは、ＵｎｉＰｒｏｔ ＩＤ番号Ｐ０２７６８（配列番号１０３）の配列を有する。
【０３６４】
本明細書で使用する場合、「融合された」という用語は、化学コンジュゲーション、組換え手段、及び化学結合、例えば、アミド結合を含む手段による、２つ以上の要素、成分、またはタンパク質ドメイン、例えば、ペプチドもしくはポリペプチドの組合せまたは結合を記載するのに使用される。例えば、タンデムに連なった２つの単一ペプチドを融合させて、化学コンジュゲーション、化学結合、ペプチドリンカー、または任意の他の共有結合の手段により、１つの連続したタンパク質構造、例えばポリペプチドを形成することができる。本明細書に記載のポリペプチドのいくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）は、リンカーによって、部分（例えば、Ｆｃドメイン単量体（例えば、配列番号４８の配列）野生型Ｆｃドメイン（例えば、配列番号１００、もしくは配列番号２６４の配列）、アミノ酸置換（例えば、二量体化を減少させる１つ以上の置換）を含むＦｃドメイン、アルブミン結合ペプチド（例えば、配列番号１０１の配列）、フィブロネクチンドメイン（例えば、配列番号１０２の配列）、またはヒト血清アルブミン（例えば、配列番号１０３の配列））のＮ末端またはＣ末端にタンデムな連なりで融合され得る。例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、ペプチドリンカーによって、部分（例えば、Ｆｃドメイン単量体、野生型Ｆｃドメイン、アミノ酸置換（例えば、二量体化を減少させる１つ以上の置換）を含むＦｃドメイン、アルブミン結合ペプチド、フィブロネクチンドメイン、またはヒト血清アルブミン）に融合され、ペプチドリンカーのＮ末端は、化学結合、例えば、ペプチド結合によって細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラのＣ末端に融合され、ペプチドリンカーのＣ末端は、化学結合、例えば、ペプチド結合によって部分（例えば、Ｆｃドメイン単量体、野生型Ｆｃドメイン、アミノ酸置換（例えば、二量体化を減少させる１つ以上の置換）を含むＦｃドメイン、アルブミン結合ペプチド、フィブロネクチンドメイン、またはヒト血清アルブミン）のＮ末端に融合される。
【０３６５】
本明細書で使用される用語「骨密度（ＢＭＤ）」、「骨密度」、及び「骨量」は、骨組織中の骨ミネラル（例えば、カルシウム）の量の尺度を指す。ＢＭＤは、当業者に知られている十分に確立された臨床技術によって（例えば、単一エネルギー光子または二重エネルギー光子またはＸ線吸収法によって）測定され得る。ＢＭＤの概念は、骨の体積あたりのミネラルの質量に関連するが、臨床的には、イメージング時に骨表面の１平方センチメートルあたりの光学密度に従って代理によって測定される。ＢＭＤ測定は、骨粗しょう症及び骨折リスクの間接的な指標として臨床医学で使用される。いくつかの実施形態では、ＢＭＤ検査結果は、Ｔスコアとして提供され、Ｔスコアは、健康な３０歳の成人の理想的またはピークの骨密度と比較した対象のＢＭＤを表す。スコア０は、ＢＭＤが健康な若年成人の正常な参照値に等しいことを示す。対象の測定されたＢＭＤと健康な若年成人の参照値の差は、標準偏差単位（ＳＤ）で測定される。したがって、＋１　ＳＤと－１　ＳＤの間のＴスコアは正常なＢＭＤを示し得、－１　ＳＤと－２．５　ＳＤの間のＴスコアは低骨量（例えば、骨減少症）を示し得、－２．５　ＳＤ未満のＴスコアは、骨粗しょう症または重度の骨粗しょう症を示し得る。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む本発明のポリペプチド、そのようなポリペプチドをコードする核酸、またはそのような核酸分子を含むベクターは、それを必要とする対象に投与され、患者は、低骨量（例えば、－１　ＳＤ～－２．５　ＳＤのＴスコア）を有する。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む本発明のポリペプチド、そのようなポリペプチドをコードする核酸、またはそのような核酸分子を含むベクターは、それを必要とする対象に投与され、患者は、骨粗しょう症（例えば、－２．５　ＳＤ未満のＴスコア）を有する。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３

）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む本発明のポリペプチド、そのようなポリペプチドをコードする核酸、またはそのような核酸分子を含むベクターの投与は、ＢＭＤを増加させることによって対象を治療する。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む本発明のポリペプチド、そのようなポリペプチドをコードする核酸、またはそのような核酸分子を含むベクターの投与は、対象のＢＭＤを増加して、対象のＴスコアにおける改善をもたらす（例えば、０．１以上、０．２以上、０．３以上、０．４以上、０．５以上、１．０以上、または２．０以上の対象のＴスコアの増加をもたらす）。

【０３６６】

本明細書で使用される場合、「骨強度」という用語は、骨密度に加えて骨の質によって決定される骨の測定値を指す。骨の質は、骨の形状、微細構造、及び構成組織の特性の影響を受ける。骨強度は、骨の骨折リスクを評価するために使用できる。

【０３６７】

本明細書で使用される場合、「骨疾患」という用語は、骨の損傷（例えば、骨密度の低下、骨強度の低下、及び／または骨量減少）を特徴とする状態を指す。そのような疾患または状態は、骨芽細胞及び／または破骨細胞活性の不均衡（例えば、骨吸収の増加または骨形成の減少）によって引き起こされる可能性がある。骨疾患としては、原発性骨粗しょう症、続発性骨粗しょう症、骨減少症、大理石骨病、骨折、骨癌またはがん転移に関連する骨量減少（例えば、多発性骨髄腫に関連する骨量減少）、パジェット病、腎性骨異栄養症、骨形成不全症、神経筋疾患に関連する骨量減少、火傷による骨量減少（例えば、火傷に関連する骨量減少）、食欲不振症に関連する骨量減少、治療に関連する骨量減少、食事に関連する骨量減少、肥満の治療に関連する骨量減少、低重力に関連する骨量減少、及び不動に関連する骨量減少が挙げられる。

【０３６８】

本明細書で使用される場合、「神経筋疾患に関連する骨量減少」という用語は、神経筋疾患を有する対象に生じる骨量減少を指す。劣悪な骨の健康状態は、神経筋疾患の患者にとってしばしば重大な問題となる。例えば、骨密度の欠乏と骨折の発生率の増加は、ＤＭＤ、ＡＬＳ、及びＳＭＡなどの疾患の臨床的結果としてよく知られている。

【０３６９】

本明細書で使用される場合、「骨リモデリング」または「骨代謝」という用語は、古い骨の個々の部分を新たに合成されたタンパク質性マトリックスのパケットで置き換えることによって、骨強度及びイオン恒常性を維持するためのプロセスを指す。骨は破骨細胞によって再吸収され、骨化と呼ばれるプロセスで骨芽細胞によって沈着する。骨細胞の活動は、このプロセスで重要な役割を果たす。骨量減少をもたらす状態は、吸収の増加または骨化の減少のいずれかによって引き起こされる可能性がある。健康な人では、小児期には骨形成が吸収を上回る。老化プロセスが発生すると、吸収が形成を上回る。また、更年期に関連するエストロゲン欠乏症のため、閉経後の年配の女性では典型的には、骨吸収速度がはるかに高くなる。

【０３７０】

本明細書で使用される場合、「骨吸収」または「骨異化活性」という用語は、破骨細胞が骨の組織を分解してミネラルを放出し、骨組織から血液へのミネラル（例えばカルシウム）の移動をもたらすプロセスを指す。骨吸収速度の増加は、閉経後の女性を含めた老化に関連している。高い骨吸収速度、または骨化速度を超える骨吸収速度は、骨減少症及び骨粗しょう症を含む骨密度の低下などの骨障害に関連しており、骨量減少を引き起こす可能性がある。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む本発明のポリペプチド、そのようなポリペプチドをコードする核酸、またはそのような核酸分子を含むベクターは、それを必要とする対象に投与され、対象における骨吸収（例えば、対象における骨吸収の量または速度）を減少させる（例えば、骨量

減少を減少させる）。

【０３７１】

本明細書で使用される場合、「骨形成」、「骨化」、「骨形成」、または「骨同化活性」という用語は、骨芽細胞による新しい骨組織の形成プロセスを指す。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む本発明のポリペプチド、そのようなポリペプチドをコードする核酸、またはそのような核酸分子を含むベクターは、それを必要とする対象に投与され、対象における骨形成を増加させる（例えば、骨形成または骨形成の量または速度を増加させる）。骨形成速度の低下、または骨形成速度が骨吸収速度を超えると、骨量減少をもたらす可能性がある。

【０３７２】

本明細書で使用される場合、「増加する」及び「減少する」という用語は、参照と比較して、測定基準の機能、発現、または活性の量がそれぞれ、より多くまたはより少なくなることをもたらす調節を指す。例えば、本明細書に記載の方法での細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含む本発明のポリペプチドの投与に続いて、本明細書に記載の測定基準マーカー（例えば、除脂肪体重）の量を、対象において、投与前のマーカーの量に対して、増加または減少させることができる。一般的に、測定基準は、投与によって記載の効果が得られる時点、例えば、治療レジメンを開始してから、少なくとも１週間、１ヶ月、３ヶ月、または６ヶ月後に投与の後に測定する。

【０３７３】

本明細書で使用される場合、「線維症」という用語は、線維性結合組織の過剰な形成の病理学的過程を指す。線維症は、線維芽細胞の蓄積と、いずれかの特定の組織における通常の沈着を超えるコラーゲンの沈着によって特徴付けられる。炎症または組織の損傷に応答して、近くの線維芽細胞が創傷の中に移動し、増殖し、大量のコラーゲン性の細胞外マトリックスを生成する。損傷に反応して線維症が発生する場合、「瘢痕化」という用語は同義語として使用できる。線維症は、例えば、肺、皮膚、肝臓、腎臓、心臓、目、腱、軟骨、膵臓組織、子宮組織、神経組織、精巣、卵巣、副腎、動脈、静脈、骨髄、結腸、小腸と大腸、胆道、及び腸を含む体の多くの組織で起こり得る。

【０３７４】

本明細書で使用される場合、「肺高血圧症」または「ＰＨ」という用語は、心臓と肺との間の血圧の上昇を特徴とする疾患を指し、肺動脈（肺動脈高血圧症）、肺静脈、または肺毛細血管における血圧の上昇を含み得る。肺高血圧症には、多くの症状、すなわち、息切れ（呼吸困難）、疲労、脚、足、腹（腹水）、もしくは首の腫れ（例えば、浮腫）、または胸の疼痛もしくは圧迫感、速い脈拍もしくは動悸、青みがかった唇もしくは皮膚の色（チアノーゼ）、めまい、または失神がある。ＰＨはまた、運動耐性を低下させ、心不全をもたらす可能性がある。

【０３７５】

本明細書で使用される場合、「肺動脈高血圧症」または「ＰＡＨ」という用語は、しばしば瘢痕によって引き起こされる小肺動脈の狭窄または閉塞、及び肺動脈血圧の上昇を特徴とする肺高血圧症の形態を指す。ＰＡＨは、ＷＨＯグループＩ　ＰＨとしても知られる。ＰＡＨは、正常な肺動脈毛細血管楔入圧で、安静時の平均肺動脈圧が２５ｍｍＨｇを超える肺動脈の血圧の上昇に基づいて診断できる。ＰＡＨは、息切れ、めまい、失神、及びその他の症状を引き起こす可能性があり、これらはすべて運動によって悪化する。ＰＡＨは、運動耐性の著しい低下と心不全を伴う重篤な疾患となる可能性がある。ＰＡＨの２つの主要なタイプには、特発性ＰＡＨ（例えば、素因が特定されていないＰＡＨ）と遺伝性ＰＡＨ（例えば、ＢＭＰＲ２、ＡＬＫ１、ＳＭＡＤ９、カベオリン１、ＫＣＮＫ３、またはＥＩＦ２ＡＫ４の変異に関連するＰＡＨなど）が含まれる。家族性ＰＡＨ症例の７０％で、ＢＭＰＲ２遺伝子に変異がある。ＰＡＨ発症のリスク因子としては、ＰＡＨの家族歴、薬物使用（例えば、メタンフェタミンもしくはコカインの使用）、感染（例えば、ＨＩＶ感染もしくは住血吸虫症）、肝硬変、先天性心臓異常、門脈圧亢進症、静脈閉塞症、肺

毛細血管腫症、または結合組織／自己免疫疾患（例えば、強皮症もしくはループス）が挙げられる。

【０３７６】

本明細書で使用される場合、「静脈性肺高血圧症」及び「静脈性ＰＨ」という用語は、左心疾患に続発する肺高血圧症の形態を指す。静脈性ＰＨは、ＷＨＯグループＩＩ　ＰＨとしても知られる。静脈性ＰＨは、左心室収縮機能障害（例えば、左心室不全）、左心室拡張機能障害、心臓弁膜症（例えば、僧帽弁もしくは大動脈弁疾患）、先天性心筋症、または先天性／後天性肺静脈狭窄に関連するか、またはそれらによって引き起こされる可能性がある。

【０３７７】

本明細書で使用される場合、「低酸素性肺高血圧症」及び「低酸素性ＰＨ」という用語は、肺疾患または慢性低酸素症に起因する肺高血圧症の形態を指す。この形態のＰＨは、ＷＨＯグループＩＩＩ　ＰＨとしても知られている。低酸素性ＰＨは、慢性閉塞性肺疾患（例えば、肺気腫）、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害（例えば、睡眠時無呼吸）、肺疾患（例えば、肺線維症）、肺胞低換気障害、高地への慢性的な曝露、または発生異常に関連するか、またはそれらによって引き起こされる可能性がある。

【０３７８】

本明細書で使用される場合、「血栓塞栓性肺高血圧症」及び「血栓塞栓性ＰＨ」という用語は、慢性動脈閉塞（例えば、血栓）に関連する肺高血圧症の形態を指す。血栓塞栓性ＰＨは、ＷＨＯグループＩＶ　ＰＨとしても知られる。血栓塞栓性ＰＨは、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、またはその他の肺動脈閉塞（例えば、肺塞栓、血管肉腫、動脈炎、先天性肺動脈狭窄、または寄生虫感染）に関連するか、またはそれらによって引き起こされる可能性がある。

【０３７９】

本明細書で使用される場合、「その他の肺高血圧症」及び「その他のＰＨ」という用語は、機序が不明または多因子性の肺高血圧症の形態を指す。この形態のＰＨは、ＷＨＯグループＶ　ＰＨ　に分類される。その他のＰＨは、血液疾患（例えば、慢性溶血性貧血、鎌状赤血球症）、全身性疾患（例えば、サルコイドーシス、肺ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、神経線維腫症、もしくは血管炎）、代謝障害（例えば、糖原病、ゴーシェ病、もしくは甲状腺疾患）、肺腫瘍性血栓性微小血管症、線維性縦隔炎、慢性腎不全、または分節性肺高血圧症に関連するか、またはそれらによって引き起こされる可能性がある。

【０３８０】

本明細書で使用される場合、「赤血球レベルを増加させる」及び「赤血球形成を促進する」という用語は、ヘマトクリット、赤血球数、及びヘモグロビン測定値などの臨床的に観察可能な測定基準を指し、そのような変化が起こるメカニズムに関して中立であることを意図している。本明細書で使用される場合、「低赤血球レベル」という用語は、赤血球数、ヘマトクリット、及びヘモグロビンの測定値が、対象の年齢及び性別で正常とみなされる値の範囲を下回ることを指す。

【０３８１】

本明細書で使用される場合、「赤血球形成」及び「赤血球産生」という用語は、赤血球が骨髄で産生される赤血球生成のプロセスなどの赤血球の生成を指す。

本明細書で使用される場合、「血小板レベルを増加させる」及び「血小板形成を促進する」という用語は、血小板数などの臨床的に観察可能な測定基準を指し、そのような変化が起こるメカニズムに関して中立であることを意図している。本明細書で使用される場合、「低血小板レベル」という用語は、血小板数が、対象の年齢及び性別で正常とみなされる値の範囲を下回ることを指す。「血小板形成」及び「血小板産生」という用語は、血小板が巨核球から産生されるプロセスなど、血小板の生成を指す。

【０３８２】

本明細書で使用される場合、「好中球レベルを増加させる」及び「好中球形成を促進す

る」という用語は、好中球数などの臨床的に観察可能な測定基準を指し、そのような変化が起こるメカニズムに関して中立であることを意図している。本明細書で使用される場合、「低好中球レベル」という用語は、好中球数が、対象の年齢及び性別で正常とみなされる値の範囲を下回ることを指す。「好中球形成」及び「好中球産生」という用語は、好中球が骨髄で産生されるプロセスなどの好中球の生成を指す。

【０３８３】

本明細書で使用される場合、「貧血」という用語は、血液中の酸素レベルの低下をもたらすヘモグロビンまたは赤血球の異常を指す。貧血は、赤血球及び／またはヘモグロビンの異常な産生、処理、またはパフォーマンスに関連し得る。貧血という用語は、正常な血中レベルと比較して、血液中の赤血球の数及び／またはヘモグロビンのレベルの任意の減少を指す。

【０３８４】

本明細書で使用される場合、「血小板減少症」という用語は、血小板産生の欠乏、脾腫内の血小板の蓄積、または血小板の破壊が原因であり得る、血液に含まれる血小板の数が通常よりも少ない状態を指す。正常な血小板レベルは、ヒトの血液１マイクロリットルあたり約１５０，０００～４５０，０００の範囲である。１マイクロリットルあたり１５０，０００血小板未満の血小板数は正常よりも少ない。血小板数が血液１マイクロリットルあたり５０，０００血小板を下回ると、比較的軽度の損傷の後に出血が発生する可能性があり、血小板数が血液１マイクロリットルあたり１０，０００～２０，０００血小板を下回ると、損傷を認識せずに重度の出血が発生する可能性がある。

【０３８５】

本明細書で使用される場合、「免疫性血小板減少症」という用語は、本明細書では、個人自身の血小板に対する自己免疫応答から生じるあらゆるタイプの血小板減少症を指すために使用される。免疫性血小板減少症としては、原発性免疫性血小板減少症が含まれ、ここで、自己免疫反応が、特発性血小板減少性紫斑病などの血小板数の減少の元の原因である。免疫性血小板減少症としてはまた、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、抗リン脂質症候群（ＡＰＳ）、エバンス症候群、免疫性甲状腺疾患、白血病（例えば、慢性リンパ性白血病もしくは大顆粒Ｔリンパ球性白血病）、または慢性感染症（例えば、Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ　ｐｙｌｏｒｉ、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、もしくはＣ型肝炎）など、血小板数の減少が個人の体に自身の血小板に対する自己免疫応答を引き起こす原因となる１つ以上の他の疾患に関連している、二次性免疫性血小板減少症が挙げられる。

【０３８６】

本明細書で使用される場合、「好中球減少症」という用語は、血液に含まれる好中球の数が異常に少ない状態を指す。好中球数の典型的な下限は、血液１マイクロリットルあたり約１５００細胞である。このレベルを下回ると、感染のリスクが高まる。好中球減少症の重症度は、軽度（血液１マイクロリットルあたり１０００～１５００好中球）、中等度（血液１マイクロリットルあたり５００～１０００好中球）、重度（血液１マイクロリットルあたり５００未満好中球）に分類される。好中球減少症には多くの原因があるが、典型的には２つの主要なカテゴリに分類される：骨髄が新しい好中球を生成するよりも速く好中球が破壊もしくは枯渇すること、または骨髄での好中球の生成が減少すること。

【０３８７】

本明細書で使用される場合、「低い輸血負荷」という用語は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラで治療する前の８週間以内に４単位未満の赤血球（ＲＢＣ）（例えば、８週間以内に３、２、１、または０単位のＲＢＣ）を受け取った対象の状態を指す。低い輸血負荷の対象は、平均ヘモグロビン濃度の測定値に基づいて貧血であると特定され得る。本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療前の、低い輸血負荷及び少なくとも１週間離れて実施された２回の測定（例えば、治療前１日以内に実施された１回の測定及び測定の７日以内のＲＢＣ輸血による影響を受けない７～２８日前に実施された他のもの）での１０．０ｇ／ｄＬ未満の平均ヘモグロビン濃度は、貧血があると定義される。いくつかの実施形態では、低い輸血負荷の対象は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療

前の８週間以内に１～３単位のＲＢＣ（１～３回のＲＢＣ輸血）を受ける。いくつかの実施形態では、低い輸血負荷の対象は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療前の８週間以内にＲＢＣをいっさい受けない（０回のＲＢＣ輸血）。

【０３８８】

本明細書で使用される場合、「高い輸血負荷」という用語は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療前の８週間以内に４単位以上のＲＢＣ（例えば、４、５、６、７、８単位、またはそれ以上）を必要とする対象の状態を指す。高い輸血負荷の対象は、平均ヘモグロビン濃度の測定値に基づいて貧血であると特定され得る。高い輸血負荷であり、平均ヘモグロビン濃度が９．０ｇ／ｄＬ以下の対象は、貧血であると定義される。

【０３８９】

本明細書で使用される場合、「無効造血」という用語は、完全に成熟した造血細胞の産生の失敗（例えば、赤血球、血小板、及び好中球の産生の失敗）を指す。無効造血は、前駆細胞の過剰増殖または不足を引き起こし得る前駆細胞の異常な増殖及び／または分化（例えば、分化を完了することができない前駆細胞の過剰産生）などの単一または複数の欠陥が原因であり得る。

【０３９０】

本明細書で使用される場合、「赤血球生成促進剤」及び「ＥＳＡ」という用語は、初期段階の前駆細胞のプールを拡大することによって赤血球発生の増殖段階に作用する薬物のクラスを指す。赤血球生成促進剤の例は、エポエチンアルファ及びダルベポエチンアルファである。

【０３９１】

本明細書で使用される場合、「代謝性疾患」という用語は、食品中の炭水化物、タンパク質、及び脂肪を分解してエネルギーを放出すること、化学物質を他の物質に変換してエネルギー利用及び／または貯蔵のためにそれらを細胞内に輸送するなど、対象の代謝に関連する疾患、障害、または症候群を指す。代謝性疾患のいくつかの症状としては、高い血清トリグリセリド、高い低密度コレステロール（ＬＤＬ）、低い高密度コレステロール（ＨＤＬ）、及び／または高い空腹時インスリンレベル、上昇した空腹時血糖、腹部（中央）肥満、ならびに上昇した血圧が挙げられる。代謝性疾患は、心血管疾患などの他の疾患を発症するリスクを増加させる。本発明において、代謝性疾患としては、肥満、１型糖尿病、及び２型糖尿病が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３９２】

本明細書で使用される場合、「治療に関連する代謝疾患」という用語は、対象が摂取した薬物に関連する代謝性疾患（例えば、肥満、１型糖尿病、または２型糖尿病）を指す（例えば、薬物による治療中に発症した代謝性疾患）。薬物は、対象が継続して服用するもの、または代謝性疾患の発症を引き起こすより前に服用したものである可能性がある。肥満の発症に関連する薬物としては、グルココルチコイド（例えば、プレドニゾンなどのコルチコステロイド）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ、例えば、パロキセチン、ミルタザピン、フルオキセチン、エスシタロプラム、セルトラリン）、三環系抗うつ薬（例えば、アミトリプチリン）、気分安定薬（例えば、バルプロ酸、リチウム）、抗精神病薬（例えば、オランザピン、クロルプロマジン、クロザピン）、及び糖尿病薬（例えば、インスリン、クロルプロパミド）が挙げられる。糖尿病の発症に関連する薬物としては、グルココルチコイド（例えば、グルココルチコイド誘発性糖尿病を引き起こす可能性のあるコルチコステロイド）、ＳＳＲＩ、セロトニン－ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（ＳＮＲＩ）、気分安定薬（例えば、リチウム及びバルプロ酸）、ならびに抗精神病薬（例えば、オランザピン及びクロザピン）が挙げられる。いくつかの実施形態では、肥満の発症は糖尿病の発症を引き起こす可能性がある。

【０３９３】

本明細書で使用される場合、「加齢関連代謝性疾患」という用語は、加齢とともに発症する代謝性疾患（例えば、肥満、１型糖尿病、または２型糖尿病）を指す。例えば、糖尿病のリスクは年齢とともに増加し、高齢者に多く見られ、６０歳を超える成人の約２５％

が糖尿病を有している。成人は、２型糖尿病または新たに発症した１型糖尿病を発症する可能性がある。肥満率も年齢とともに増加し、米国での肥満率が最も高いのは４０～５９歳の成人である（肥満の有病率は４５％）。老化はまた、脂肪を燃焼する体の能力を低下させ、内臓の周囲の脂肪の増加を引き起こす。

【０３９４】

本明細書で使用される場合、「体重増加パーセンテージ」という用語は、対象の以前の体重と比較した増加体重のパーセンテージを指す。体重増加パーセンテージは、次のように計算できる：

１００×［（後の体重－前の体重）／（前の体重）］

本発明において、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチド、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチドをコードする核酸分子、またはそのような核酸分子を含むベクターの対象への投与は、対象の体重増加パーセンテージを減少させることができる。

【０３９５】

本明細書で使用される場合、「食物摂取に対する食欲」という用語は、食物に対する対象の自然な欲求または必要性を指す。対象の食物摂取に対する食欲は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチドが投与された後に、消費された食物の量を測定することによってモニターすることができる。本発明において、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチド、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチドをコードする核酸分子、またはそのような核酸分子を含むベクターの対象への投与は、対象の食物摂取に対する食欲に影響を及ぼさない。

【０３９６】

本明細書で使用される場合、「脂肪症」という用語は、対象の脂肪組織に貯蔵された脂肪を指す。本発明において、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチド、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチドをコードする核酸分子、またはそのような核酸分子を含むベクターの対象への投与は、除脂肪体重に影響を及ぼすことなく、対象の肥満を減少させることができる。

【０３９７】

本明細書で使用される「精巣上体及び腎周囲の脂肪パッド」という用語は、精巣上体及び腎臓の周囲に密集した脂肪細胞を指す。本発明において、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチド、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチドをコードする核酸分子、またはそのような核酸分子を含むベクターの対象への投与は、対象の精巣上体及び腎周囲の脂肪パッドの重量を減少させることができる。

【０３９８】

本明細書で使用される場合、「空腹時インスリン」という用語は、対象が長期間（すなわち、１２～２４時間）食物を摂取していない間の対象のインスリンレベルを指す。空腹時インスリンレベルは、代謝性疾患の診断に使用される。空腹時インスリンレベルは、対象が代謝性疾患を発症するリスクがあるかどうかの指標としても使用される。通常、１型糖尿病患者の空腹時インスリンレベルは、健康な対象のレベルと比較して低い。インスリ

ン抵抗性（すなわち、２型糖尿病）を患っている対象では、対象の空腹時インスリンレベルは、健康な対象のレベルと比較して高い。本発明において、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチド、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチドをコードする核酸分子、またはそのような核酸分子を含むベクターの対象への投与は、対象の空腹時インスリンレベルを調節することができる。

【０３９９】

本明細書で使用される「グルコースクリアランス速度」という用語は、グルコースが血液から除去される速度を指す。グルコースクリアランス速度は、糖負荷試験（ＧＴＴ）で測定できる。ＧＴＴでは、対象に一定量のグルコースを投与し、その後血液試料を採取して、血液からグルコースが除去される速度を測定する。グルコースクリアランス速度は、肥満、糖尿病、及びインスリン抵抗性などの代謝性疾患を診断及び／または発症するリスクを判定する際のパラメーターとして使用できる。

【０４００】

本明細書で使用される場合、「血清脂質プロファイル」という用語は、対象の血清中のさまざまな種類の脂質及びリポタンパク質の分布を測定することである。このような測定は、一連の血液検査によって行うことができる。対象の血清中の脂質及びリポタンパク質の種類としては、コレステロール（例えば、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）及び低密度リポタンパク質（ＬＤＬ））、トリグリセリド、ならびに遊離脂肪酸（ＦＦＡ）が挙げられるが、これらに限定されない。さまざまな種類の脂質及びリポタンパク質の分布は、肥満、糖尿病、及びインスリン抵抗性などの代謝性疾患を診断及び／または発症するリスクを判定する際のパラメーターとして使用できる。高レベルのコレステロール、特に低密度リポタンパク質は、一般に、特定の代謝性疾患、または一部の重度の医学的ケースでは心血管疾患を発症する兆候またはリスク険因子とみなされている。本発明において、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチド、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチドをコードする核酸分子、またはそのような核酸分子を含むベクターの対象への投与は、コレステロール（特に低密度リポタンパク質）及びトリグリセリドのレベルが低下するように、対象の血清脂質プロファイルを改善する。

【０４０１】

本明細書で使用される「Ｃ末端伸長」という用語は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）のＣ末端への１つ以上のアミノ酸の付加を指す。Ｃ末端伸長は、１～６個のアミノ酸（例えば、１、２、３、４、５、６、またはそれ以上のアミノ酸）などの１つ以上のアミノ酸であり得る。Ｃ末端伸長は、野生型のＡｃｔＲＩＩＡまたはＡｃｔＲＩＩＢの対応する位置からのアミノ酸を含み得る。例示的なＣ末端伸長は、アミノ酸配列ＮＰ（２アミノ酸Ｃ末端伸長）及びアミノ酸配列ＮＰＶＴＰＫ（配列番号１０４）（６アミノ酸Ｃ末端伸長）である。ポリペプチドの活性を妨害しない任意のアミノ酸配列を使用することができる。

【０４０２】

本明細書で使用される場合、「同一性パーセント（％）」という用語は、最大の同一性パーセントを達成するために配列をアライメントし、必要に応じてギャップを導入した後、候補配列のアミノ酸（または核酸）残基が、参照配列のアミノ酸（または核酸）残基と同一であるパーセンテージを指す（すなわち、最適なアライメントのために候補配列と参照配列の一方または両方にギャップを導入することができ、比較目的のために非相同配列を無視することができる）。同一性パーセントを決定する目的のためのアラインメントは

、例えばＢＬＡＳＴ、ＡＬＩＧＮ、またはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェア等の公的に入手可能なコンピューターソフトウェアを使用して、当該技術分野の範囲内であるさまざまな方法で達成できる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大のアラインメントを達成するために必要とされる任意のアルゴリズムを含む、アラインメントを測定するための適切なパラメーターを決定することができる。いくつかの実施形態では、所与の参照配列に対する、所与の参照配列との、または所与の参照配列に対する、所与の候補配列のアミノ酸（または核酸）配列同一性パーセント（これは、所与の参照配列に対する、所与の参照配列との、または所与の参照配列に対する特定のパーセントのアミノ酸（または核酸）配列同一性を有する、または含む所与の候補配列として言い換えることができる）は、以下のように計算される：

１００×（Ａ／Ｂの分数）

式中、Ａは候補配列と参照配列のアラインメントで同一と評価されたアミノ酸（または核酸）残基の数であり、Ｂは参照配列のアミノ酸（または核酸）残基の総数である。候補配列の長さが参照配列の長さに等しくないいくつかの実施形態では、参照配列に対する候補配列のアミノ酸（または核酸）配列同一性パーセントは、候補配列に対する参照配列のアミノ酸（または核酸）配列同一性パーセントと等しくない。

【０４０３】

特定の実施形態では、候補配列との比較のためにアラインされた参照配列は、候補配列が候補配列の全長または候補配列の連続したアミノ酸（または核酸）残基の選択された部分にわたって、５０％～１００％の同一性を示すことを示し得る。比較の目的のためにアラインされた候補配列の長さは、例えば、参照配列の長さの少なくとも３０％、例えば、少なくとも４０％、例えば、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％であり得る。候補配列での位置が、参照配列の対応する位置と同一のアミノ酸（または核酸）残基により占められている場合、分子はその位置で同一である。

【０４０４】

本明細書で使用される場合、「血清半減期」という用語は、治療用タンパク質を対象に投与する文脈において、対象中のタンパク質の血漿濃度が半分減少するのに必要な時間を指す。タンパク質は、血流から再分配されるか除去されるか、または例えばタンパク質分解によって分解される可能性がある。血清半減期の比較は、Ｆｃ融合タンパク質の血清半減期を比較することによって行うことができる。

【０４０５】

本明細書で使用される場合、「除脂肪体重」という用語は、例えば、除脂肪体重、体脂肪、及び体液を含む体組成の成分を指す。通常、除脂肪体重は、総体重から体脂肪と体液の重量を差し引いて計算される。典型的には、対象の除脂肪体重は、全体重の６０％～９０％である。本発明において、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチドをコードする核酸分子、またはそのような核酸分子を含むベクターの対象への投与は、対象の除脂肪体重を増加させる。

【０４０６】

本明細書で使用される場合、「親和性」または「結合親和性」という用語は、２つの分子間の結合相互作用の強度を指す。一般に、結合親和性とは、分子とその結合パートナー、例えば細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラと、ＢＭＰ９またはアクチビンＡとの間の非共有相互作用の合計の強度を指す。別段示されない限り、結合親和性は、結合ペアのメンバー間の１：１の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。２つの分子間の結合親和性は、通常、解離定数（K_D）または親和性定数（K_A）によって記述される。互いに低い結合親和性を有する２つの分子は、一般的に結合が遅く、容易に解離する傾向があり、大きなK_Dを示す。互いに高い親和性を有する２つの分子は、一般に容易に結合し、より長く結合したままになる傾向があり、小さなK_Dを示す。２つの相互作用する分子のK_Dは、当該

技術分野で周知の方法及び技術、例えば表面プラズモン共鳴を使用して決定することができる。K_Dは、k_{off}／k_{on}の比として計算される。

【０４０７】

本明細書で使用される「筋肉量」という用語は、除脂肪体重の一次成分を指す。筋肉量は、筋肉の重量を測定することによって実験的に測定できる。

本明細書で使用される場合、「神経筋疾患」という用語は、神経及び筋肉の問題により随意または不随意の筋肉機能に影響を及ぼし、典型的には筋力低下をもたらす疾患を指す。例示的な神経筋疾患としては、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、自律神経ニューロパチー、ボツリヌス中毒、シャルコー・マリー・トゥース病（ＣＭＴ）、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、ｃｒａｍｐ－ｆａｓｃｉｃｕｌａｔｉｏｎ症候群、皮膚筋炎、糖尿病性ニューロパチー、遠位型ミオパチー、ジストロフィン異常症、内分泌性ミオパチー、限局性筋萎縮症、糖原病ＩＩ型、ギラン・バレー症候群、遺伝性痙性対麻痺、封入体筋炎（ＩＢＭ）、アイザック症候群、カーンズ・セイヤー症候群、ケネディ病、ランバート・イートン筋無力症症候群、代謝性ミオパチー、代謝性ニューロパチー、ミトコンドリア・ミオパチー、運動ニューロン疾患、多発性硬化症、筋ジストロフィー（例えば、デュシェンヌ型（ＤＭＤ）、ベッカー型（ＢＭＤ）、筋緊張性（ＤＭ）、顔面肩甲上腕型（ＦＳＨＤ）、肢帯型（ＬＧＭＤ）、遠位型（ＤＤ）、眼咽頭型（ＯＰＭＤ）、エメリ・ドレフュス型（ＥＤＭＤ）、及び先天性（例えば、ＭＤＣ１Ａ、ＭＤＣ１Ｂ、ＭＤＣ１Ｃ、ＦＣＭＤ、ＷＷＳ、ＲＳＭＤ１、ＭＥＢ、及びＵＣＭＤ））、重症筋無力症、筋緊張性ジストロフィー、壊死性ミオパチー、神経ミオトニー、フリードライヒ運動失調症の神経障害、栄養神経障害、末梢神経障害、多発性筋炎、原発性側索硬化症、シュワルツ・ジャンペル症候群、小線維神経障害、脊髄性及び延髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、呼吸窮迫症候群１型を伴う脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳失調症、全身硬直症候群、中毒性ニューロパチー、ならびにトロイアー症候群が挙げられる。神経筋疾患は、常染色体優性または劣性パターンで遺伝する場合もあれば、変異が自然発生する場合もある。

【０４０８】

本明細書で使用される場合、「ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼす」という語句は、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のそれらの受容体、例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、及びＢＭＰＲＩＩ（例えば、内因性受容体）への結合を変化させることを意味する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチドは、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のそれらの受容体、例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、及びＢＭＰＲＩＩ（例えば、内因性ＡｃｔＲＩＩＡ及び／またはＡｃｔＲＩＩＢ）への結合を減少させるかまたは阻害する。

【０４０９】

本明細書で使用される場合、「血管合併症」という用語は、血管障害、または血管壁への損傷などの血管への任意の損傷を指す。血管壁への損傷は、血管透過性または血管漏出の増加を引き起こす可能性がある。「血管透過性または血管漏出」という用語は、血管内外への小分子、タンパク質、及び細胞の流れを可能にする血管壁の能力を指す。血管透過性または血管漏出の増加は、血管壁の内側を覆う内皮細胞間のギャップの増加（例えば、ギャップのサイズ及び／または数の増加）及び／または血管壁の薄化によって引き起こされる可能性がある。

【０４１０】

本明細書で使用される場合、「ポリペプチド」という用語は、単量体がアミド結合を介して互いに共有結合しているアミノ酸残基である単一ポリマーを表す。ポリペプチドは、天然に存在する、組換え、または合成的に生成された任意のアミノ酸配列を包含することを意図している。

【０４１１】

本明細書で使用される場合、「ホモ二量体」という用語は、タンパク質または核酸などの２つの同一の巨大分子によって形成される分子構築物を指す。２つの同一の単量体は、共有結合または非共有結合によってホモ二量体を形成し得る。例えば、Ｆｃドメインは、２つのＦｃドメイン単量体が同じ配列を含む場合、２つのＦｃドメイン単量体のホモ二量体であり得る。別の例では、Ｆｃドメイン単量体に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含む本明細書に記載のポリペプチドは、ホモ二量体においてＦｃドメインを形成する２つのＦｃドメイン単量体の相互作用を通じてホモ二量体を形成し得る。

【０４１２】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ二量体」という用語は、タンパク質または核酸などの２つの異なる巨大分子によって形成される分子構築物を指す。２つの単量体は、共有結合または非共有結合によってヘテロ二量体を形成し得る。例えば、Ｆｃドメイン単量体に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含む本明細書に記載のポリペプチドは、ヘテロ二量体においてＦｃドメインを形成する、異なるＡｃｔＲＩＩキメラにそれぞれ融合された２つのＦｃドメイン単量体の相互作用を通じてヘテロ二量体を形成し得る。

【０４１３】

本明細書で使用される場合、「宿主細胞」という用語は、対応する核酸からタンパク質を発現するために必要な、必要な細胞成分、例えばオルガネラを含むビヒクルを指す。核酸は、典型的には、当該技術分野で知られている従来の技術（形質転換、トランスフェクション、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム沈殿、直接マイクロインジェクションなど）によって宿主細胞に導入できる核酸ベクターに含まれる。宿主細胞は、原核細胞、例えば細菌細胞、または真核細胞、例えば哺乳動物細胞（例えば、ＣＨＯ細胞もしくはＨＥＫ２９３細胞）であり得る。

【０４１４】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、筋疾患、筋肉の衰弱と萎縮を伴う状態（例えば、筋ジストロフィーなどの神経筋疾患、ＩＢＭ、ＡＬＳ、ＳＭＡ、ＣＭＴ、重症筋無力症、もしくは多発性硬化症；サルコペニア；もしくは悪液質）、骨損傷を伴う疾患もしくは状態（例えば、骨粗しょう症、もしくは骨損傷を伴う状態、例えば、原発性骨粗しょう症、続発性骨粗しょう症、骨減少症、大理石骨病、骨折、骨癌またはがん転移に関連する骨量減少、パジェット病、腎性骨ジストロフィー、治療に関連する骨損失、骨形成不全症、神経筋疾患に関連する骨量減少、火傷による骨量減少、食欲不振症に関連する骨量減少、食事に関連する骨量減少、肥満の治療に関連する骨量減少、低重力に関連する骨量減少、もしくは不動に関連する骨量減少）、低赤血球レベルを伴う疾患もしくは状態（例えば、貧血もしくは失血）、低血小板レベルに関連する疾患または状態（例えば、血小板減少症）、低好中球レベルに関連する疾患または状態（例えば、好中球減少症）、線維症に関連する疾患もしくは状態、代謝性疾患、またはＰＨ（例えば、ＰＡＨ、静脈性ＰＨ、低酸素性ＰＨ、血栓塞栓性ＰＨ、もしくはその他のＰＨ）などの疾患を有するか、またはその発症のリスクがある患者の治療において、本発明のポリペプチド、核酸、またはベクター、または本発明のポリペプチド、核酸、またはベクターを含む医薬組成物が所望の治療効果を達成するのに有効な量を指す。特に、ポリペプチド、核酸、またはベクターの治療有効量は、有害な副作用を回避する。

【０４１５】

本明細書で使用する場合、「医薬組成物」という用語は、活性成分、ならびに活性成分を投与方法に適したものにするための賦形剤及び希釈剤を含む医薬または医薬製剤を指す。本発明の医薬組成物は、ポリペプチド、核酸、またはベクターと適合する薬学的に許容される成分を含む。医薬組成物は、経口投与用の錠剤もしくはカプセルの形態、または静脈内もしくは皮下の投与用の水性形態であり得る。

【０４１６】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体または賦形剤」という用語は、医薬組成物中の賦形剤または希釈剤を指す。薬学的に許容される担体は、製剤の他の成分と適合しなければならず、受容者に有害であってはならない。本発明において、薬学的に

許容される担体または賦形剤は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド、ポリペプチドをコードする核酸分子（複数可）、またはそのような核酸分子（複数可）を含むベクターに適切な薬学的安定性を提供しなければならない。担体または賦形剤の性質は、投与方法によって異なる。例えば、静脈内投与の場合、一般に水溶液担体が使用される。経口投与の場合、固体担体が好ましい。

【０４１７】

本明細書で使用される場合、「治療及び／または予防」という用語は、本発明の方法及び組成物を使用する、疾患、例えば筋肉疾患（例えば、筋ジストロフィー、ＩＢＭ、ＳＭＡ、ＣＭＴ、ＡＬＳ、重症筋無力症、または多発性硬化症；サルコペニア；もしくは悪液質などの神経筋疾患）、骨疾患（例えば、骨の損傷を伴う疾患または状態、例えば、骨粗しょう症、骨減少症、大理石骨病、骨折、骨癌もしくはがん転移に関連する骨量減少、パジェット病、腎性骨ジストロフィー、治療に関連する骨量減少、骨形成不全症、神経筋疾患に関連する骨量減少、火傷による骨量減少、食欲不振症に関連する骨量減少、食事に関連する骨量減少、肥満の治療に関連する骨量減少、低重力に関連する骨量減少、もしくは不動に関連する骨量減少）、低血球レベルを含む疾患（例えば、貧血もしくは失血）、低血小板レベルを含む疾患（例えば、血小板減少症）、低好中球レベルを含む疾患（例えば、好中球減少症）、線維症、代謝性疾患、またはＰＨ（例えば、ＰＡＨ、静脈性ＰＨ、低酸素性ＰＨ、血栓塞栓性ＰＨ、もしくはその他のＰＨ）の治療及び／または予防を指す。一般に、筋肉、骨、低血球、低血小板、低好中球、代謝性、または線維性の疾患、またはＰＨを治療することは、対象が筋肉、骨、低血球、低血小板、低好中球、代謝性、または線維性の疾患、またはＰＨを発症した後か、及び／または筋肉、骨、低血球、低血小板、低好中球、代謝性、または線維性の疾患、またはＰＨとすでに診断されている後に起こる。筋肉、骨、低血球、低血小板、低好中球、代謝性、または線維性の疾患、またはＰＨを予防することは、対象が筋肉、骨、低血球、低血小板、低好中球、代謝性、または線維性の疾患、またはＰＨの発症のリスクがあるときとられるステップまたは処置を指す。対象は、筋肉、骨、低血球、低血小板、低好中球、代謝性、もしくは線維性の疾患、もしくはＰＨを発症する兆候もしくはリスク因子であると医師によって判断される徴候または軽度の症状を示す可能性があるか、筋肉、骨、低血球、低血小板、低好中球、代謝性、もしくは線維性の疾患、もしくはＰＨの発生に関連する別の疾患もしくは状態を有する可能性があるか、貧血、血小板減少症、好中球減少症、線維症、肥満もしくは糖尿病、もしくは骨密度の減少を引き起こす可能性のある治療（例えば、手術、化学療法、もしくは放射線）を受けている可能性があるか、または筋肉、骨、低血球、低血小板、低好中球、代謝性、もしくは線維性の疾患、もしくはＰＨを発症する家族歴もしくは遺伝的素因があるが、いまだ疾患を発症していない可能性がある。

【０４１８】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、哺乳動物、例えば、好ましくはヒトを指す。哺乳動物としては、サル（例えば、カニクイザル）、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ウサギ、及びウシなどのヒト及び飼育動物及び家畜が挙げられるが、これらに限定されない。

【図面の簡単な説明】

【０４１９】

【図１】例示的な細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラのアミノ酸配列を示す概略図である。野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＡに対応する配列は太字で示され、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＢに対応する配列はイタリック体で示されている。ＡｃｔＲＩＩＡまたはＡｃｔＲＩＩＢの配列に由来しないアミノ酸置換は、太字イタリック体で示されている。

【図２】体重に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す棒グラフである。マウスは、示されたＡｃｔＲＩＩキメラをコードするプラスミド構築物またはビヒクルの単一の流体力学的注射を受けた。

【図３】除脂肪体重に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す棒グラフである。マウスは、示されたＡｃｔＲＩＩキメラをコードするプラスミド構築物またはビヒクルの単

一の流体力学的注射を受けた。
【図４】体重に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す棒グラフである。マウスは、示された組換えＡｃｔＲＩＩキメラまたはビヒクル対照の腹腔内注射を週２回、４週間受けた。
【図５】除脂肪体重に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す棒グラフである。マウスは、示された組換えＡｃｔＲＩＩキメラまたはビヒクル対照の腹腔内注射を週２回、４週間受けた。
【図６Ａ】血液学パラメーターに対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す一連の棒グラフである。１０週齢の野生型オスＣ５７Ｂｌ／６マウスは、ビヒクル（ｎ＝７）、またはキメラ１／２－Ｆｃ（ｎ＝９）、キメラ１／２ｂ－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ３－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ４－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ５－Ｆｃ（ｎ＝８）、もしくはキメラ２Ｉ６５Ｅ　Ｎ６６Ｔ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（ｎ＝９）のいずれかの発現ベクターを含むビヒクルを、０．７５ｍｇ／ｋｇの用量で含む流体力学的尾部静脈注射（ＨＤＩ）を受けた。ＨＤＩの７日後、拘束された意識のあるマウスの顎下静脈から血液を採取した。ＥＤＴＡを抗凝固剤として使用し、Ｈｅｓｋａ　ＨＴ５獣医用血液分析装置を使用して血液を分析した。赤血球レベルに対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す。データは、平均±ＳＥＭとして示す。統計は、フィッシャーのＬＳＤ事後検定で一元配置ＡＮＯＶＡを使用して、ビヒクル処理と比較して示される。＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。
【図６Ｂ】血液学パラメーターに対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す一連の棒グラフである。１０週齢の野生型オスＣ５７Ｂｌ／６マウスは、ビヒクル（ｎ＝７）、またはキメラ１／２－Ｆｃ（ｎ＝９）、キメラ１／２ｂ－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ３－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ４－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ５－Ｆｃ（ｎ＝８）、もしくはキメラ２Ｉ６５Ｅ　Ｎ６６Ｔ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（ｎ＝９）のいずれかの発現ベクターを含むビヒクルを、０．７５ｍｇ／ｋｇの用量で含む流体力学的尾部静脈注射（ＨＤＩ）を受けた。ＨＤＩの７日後、拘束された意識のあるマウスの顎下静脈から血液を採取した。ＥＤＴＡを抗凝固剤として使用し、Ｈｅｓｋａ　ＨＴ５獣医用血液分析装置を使用して血液を分析した。ヘモグロビンレベルに対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す。データは、平均±ＳＥＭとして示す。統計は、フィッシャーのＬＳＤ事後検定で一元配置ＡＮＯＶＡを使用して、ビヒクル処理と比較して示される。＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。
【図６Ｃ】血液学パラメーターに対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す一連の棒グラフである。１０週齢の野生型オスＣ５７Ｂｌ／６マウスは、ビヒクル（ｎ＝７）、またはキメラ１／２－Ｆｃ（ｎ＝９）、キメラ１／２ｂ－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ３－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ４－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ５－Ｆｃ（ｎ＝８）、もしくはキメラ２Ｉ６５Ｅ　Ｎ６６Ｔ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（ｎ＝９）のいずれかの発現ベクターを含むビヒクルを、０．７５ｍｇ／ｋｇの用量で含む流体力学的尾部静脈注射（ＨＤＩ）を受けた。ＨＤＩの７日後、拘束された意識のあるマウスの顎下静脈から血液を採取した。ＥＤＴＡを抗凝固剤として使用し、Ｈｅｓｋａ　ＨＴ５獣医用血液分析装置を使用して血液を分析した。ヘマトクリットレベルに対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す。データは、平均±ＳＥＭとして示す。統計は、フィッシャーのＬＳＤ事後検定で一元配置ＡＮＯＶＡを使用して、ビヒクル処理と比較して示される。＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。
【図６Ｄ】血液学パラメーターに対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す一連の棒グラフである。１０週齢の野生型オスＣ５７Ｂｌ／６マウスは、ビヒクル（ｎ＝７）、またはキメラ１／２－Ｆｃ（ｎ＝９）、キメラ１／２ｂ－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ３－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ４－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ５－Ｆｃ（ｎ＝８）、もしくはキメラ２Ｉ６５Ｅ　Ｎ６６Ｔ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（ｎ＝９）のいずれかの発現ベクターを含むビヒクルを、０．７５ｍｇ／ｋｇの用量で含む流体力学的尾部静脈注射（ＨＤＩ）を受けた。ＨＤＩの７日後、拘束された意識のあるマウスの顎下静脈から血液を採取した。ＥＤＴＡを

抗凝固剤として使用し、Ｈｅｓｋａ　ＨＴ５獣医用血液分析装置を使用して血液を分析した。網状赤血球絶対値に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す。データは、平均±ＳＥＭとして示す。統計は、フィッシャーのＬＳＤ事後検定で一元配置ＡＮＯＶＡを使用して、ビヒクル処理と比較して示される。＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。

【図７】除脂肪体重に対するＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す棒グラフである。１０週齢の野生型オスＣ５７Ｂｌ／６マウスは、ビヒクル（ｎ＝７）、またはキメラ１／２－Ｆｃ（ｎ＝９）、キメラ１／２ｂ－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ３－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ４－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ５－Ｆｃ（ｎ＝８）、もしくはキメラ２　Ｉ６５Ｅ　Ｎ６６Ｔ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（ｎ＝９）のいずれかの発現ベクターを含むビヒクルを、０．７５ｍｇ／ｋｇの用量で含む流体力学的尾部静脈注射（ＨＤＩ）を受けた。投与前に、小型齧歯類核磁気共鳴（ＮＭＲ）分析器（Ｂｒｕｋｅｒ，Ｍｉｎｉｓｐｅｃ　ＬＦ５０）を使用して、マウスの体重及び除脂肪体重を測定した。研究は２８日後に終了し、最終の体重と除脂肪体重が測定された。除脂肪体重に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す。データは、平均±ＳＥＭとして示す。統計は、フィッシャーのＬＳＤ事後検定で一元配置ＡＮＯＶＡを使用して、ビヒクル処理と比較して示される。＊Ｐ≦０．０５及び＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。

【図８Ａ】骨密度及び構造に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す一連の棒グラフである。１０週齢の野生型オスＣ５７Ｂｌ／６マウスは、ビヒクル（ｎ＝７）、またはキメラ１／２－Ｆｃ（ｎ＝９）、キメラ１／２ｂ－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ３－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ４－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ５－Ｆｃ（ｎ＝８）、もしくはキメラ２　Ｉ６５Ｅ　Ｎ６６Ｔ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（ｎ＝９）のいずれかの発現ベクターを含むビヒクルを、０．７５ｍｇ／ｋｇの用量で含む流体力学的尾部静脈注射（ＨＤＩ）を受けた。μＣＴ分析は、脛骨骨梁の形態計測と脛骨密度を定量化するために使用された。脛骨骨密度、脛骨の近位端の骨梁体積分率、脛骨の近位端内の骨梁間隔、及び脛骨の近位端の骨梁数に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す。データは、平均±ＳＥＭとして示す。統計は、フィッシャーのＬＳＤ事後検定で一元配置ＡＮＯＶＡを使用して、ビヒクル処理と比較して示される。＊Ｐ≦０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。

【図８Ｂ】骨密度及び構造に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す一連の棒グラフである。１０週齢の野生型オスＣ５７Ｂｌ／６マウスは、ビヒクル（ｎ＝７）、またはキメラ１／２－Ｆｃ（ｎ＝９）、キメラ１／２ｂ－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ３－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ４－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ５－Ｆｃ（ｎ＝８）、もしくはキメラ２　Ｉ６５Ｅ　Ｎ６６Ｔ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（ｎ＝９）のいずれかの発現ベクターを含むビヒクルを、０．７５ｍｇ／ｋｇの用量で含む流体力学的尾部静脈注射（ＨＤＩ）を受けた。μＣＴ分析は、脛骨骨梁の形態計測と脛骨密度を定量化するために使用された。脛骨骨密度、脛骨の近位端の骨梁体積分率、脛骨の近位端内の骨梁間隔、及び脛骨の近位端の骨梁数に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す。データは、平均±ＳＥＭとして示す。統計は、フィッシャーのＬＳＤ事後検定で一元配置ＡＮＯＶＡを使用して、ビヒクル処理と比較して示される。＊Ｐ≦０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。

【図８Ｃ】骨密度及び構造に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す一連の棒グラフである。１０週齢の野生型オスＣ５７Ｂｌ／６マウスは、ビヒクル（ｎ＝７）、またはキメラ１／２－Ｆｃ（ｎ＝９）、キメラ１／２ｂ－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ３－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ４－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ５－Ｆｃ（ｎ＝８）、もしくはキメラ２　Ｉ６５Ｅ　Ｎ６６Ｔ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（ｎ＝９）のいずれかの発現ベクターを含むビヒクルを、０．７５ｍｇ／ｋｇの用量で含む流体力学的尾部静脈注射（ＨＤＩ）を受けた。μＣＴ分析は、脛骨骨梁の形態計測と脛骨密度を定量化するために使用された。脛骨骨密度、脛骨の近位端の骨梁体積分率、脛骨の近位端内の骨梁間隔、及び脛骨の近位端の骨梁数に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す。データは、平均±ＳＥＭとして示す。統

計は、フィッシャーのＬＳＤ事後検定で一元配置ＡＮＯＶＡを使用して、ビヒクル処理と比較して示される。＊Ｐ≦０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。

【図８Ｄ】骨密度及び構造に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す一連の棒グラフである。１０週齢の野生型オスＣ５７Ｂｌ／６マウスは、ビヒクル（ｎ＝７）、またはキメラ１／２－Ｆｃ（ｎ＝９）、キメラ１／２ｂ－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ３－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ４－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ５－Ｆｃ（ｎ＝８）、もしくはキメラ２　Ｉ６５Ｅ　Ｎ６６Ｔ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（ｎ＝９）のいずれかの発現ベクターを含むビヒクルを、０．７５ｍｇ／ｋｇの用量で含む流体力学的尾部静脈注射（ＨＤＩ）を受けた。μＣＴ分析は、脛骨骨梁の形態計測と脛骨密度を定量化するために使用された。脛骨骨密度、脛骨の近位端の骨梁体積分率、脛骨の近位端内の骨梁間隔、及び脛骨の近位端の骨梁数に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す。データは、平均±ＳＥＭとして示す。統計は、フィッシャーのＬＳＤ事後検定で一元配置ＡＮＯＶＡを使用して、ビヒクル処理と比較して示される。＊Ｐ≦０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。

【発明を実施するための形態】

【０４２０】

本発明は、細胞外アクチビン受容体ＩＩ型（ＡｃｔＲＩＩ）キメラを含むポリペプチドを特徴とする。いくつかの実施形態では、本発明のポリペプチドは、部分（例えば、Ｆｃドメイン単量体、野生型Ｆｃドメイン、アミノ酸置換（例えば、二量体化を減少させる１つ以上の置換）を含むＦｃドメイン、アルブミン結合ペプチド、フィブロネクチンドメイン、またはヒト血清アルブミン）に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含む。Ｆｃドメイン単量体に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチドはまた、２つのＦｃドメイン単量体間の相互作用を通じて二量体（例えば、ホモ二量体またはヘテロ二量体）を形成し得る。本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラは、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＢと比較して骨形成タンパク質９（ＢＭＰ９）への結合が減少していてもよく、またはアクチビン（例えば、アクチビンＡ及び／またはアクチビンＢ）及びミオスタチンに対する結合親和性と比較してＢＭＰ９に対する結合親和性が弱い、または全くなくてもよい。本発明はまた、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチドを対象に投与することによる、筋肉量、除脂肪体重、及び／または筋力を増加させることによって筋肉の衰弱及び萎縮を伴う疾患及び状態を治療する方法、骨密度を増加させること、骨形成を増加させること、もしくは骨吸収を減少させることによって骨損傷を治療もしくは予防する方法、線維症を治療もしくは予防する方法、赤血球レベル（例えば、赤血球数、ヘモグロビンレベル、もしくはヘマトクリット）、赤血球産生、もしくは赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化（例えば、初期段階もしくは後期（例えば、末期）段階の赤血球前駆細胞の前赤芽球、網状赤血球、もしくは赤血球への成熟及び／または分化）、後期前駆体（赤血球前駆体）成熟（例えば、網状赤血球の赤血球への成熟もしくは赤芽球の網状赤血球及び／または赤血球への成熟などの最終成熟）、初期段階の前駆細胞の赤血球系統への動員によって、赤血球前駆細胞の蓄積を減少させることによって（例えば、前駆細胞を刺激して成熟へと進行させることによって）、初期段階の赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の数を増加させることによって（例えば、初期段階の前駆細胞及び／または前駆細胞集団を拡大して、多染性赤芽球を補充し、成熟した網状赤血球の継続的な供給を可能にする前駆体の継続的な供給を提供することによって）、もしくは赤血球生成による赤血球前駆体及び／または前駆細胞の進行を促進することによって、低赤血球レベル（例えば、貧血もしくは失血）を治療もしくは予防する方法、血小板レベルを増加させること（例えば、血小板数、巨核球の分化及び／または成熟、及び／または血小板産生）によって、もしくは血小板前駆細胞の蓄積を減少させることによって（例えば、前駆細胞を刺激して成熟を促進することによって）、低血小板レベル（例えば、血小板減少症）を治療または予防する方法、好中球レベル（例えば、好中球数、例えば、好中球産生）もしくは前駆細胞（例えば、骨髄前駆細胞、骨髄芽球、もしくは骨髄細胞）の好中球への分化及び／または成

熟を増加させることにより、低好中球レベル（例えば、好中球減少症）を治療または予防する方法、肺高血圧症（ＰＨ）（例えば、ＰＡＨ、静脈性ＰＨ、低酸素性ＰＨ、血栓塞栓性ＰＨ、またはその他のＰＨ）を治療もしくは予防する方法、代謝性疾患（例えば、肥満、１型糖尿病、もしくは２型糖尿病）を治療もしくは予防する方法、または、対象におけるミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼす方法を含む。

【０４２１】

Ｉ．細胞外アクチビン受容体ＩＩ型キメラ

アクチビンＩＩ型受容体は、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のリガンドのシグナルを調節する単一膜貫通ドメイン受容体である。ＴＧＦ－βスーパーファミリーのリガンドは、筋肉の成長、血管の成長、細胞分化、恒常性、造血、骨形成などの多くの生理学的プロセスに関与している。ＴＧＦ－βスーパーファミリーのリガンドの例としては、例えば、アクチビン（例えば、アクチビンＡ及びアクチビンＢ）、インヒビン、増殖分化因子（ＧＤＦ）（例えば、ミオスタチンとしても知られるＧＤＦ８、及びＧＤＦ１１）、ならびに骨形成タンパク質（ＢＭＰ）（例えば、ＢＭＰ９）が挙げられる。

【０４２２】

ミオスタチンとアクチビンは、骨格筋の成長の調節に関与することが知られている。例えば、ミオスタチンを持たないマウスは、骨格筋量の大幅な増加を示す。ミオスタチンは、線維症の促進にも関与している。ミオスタチンを欠くマウスは筋線維症の減少を示し、ミオスタチンでコーティングされたビーズの注射はマウスの筋線維症を誘発する。拡散性アクチビンＡの産生をもたらすアクチビンサブユニットを過剰発現するマウスも、線維症を示す。さらに、アクチビンは骨組織で豊富に発現し、骨芽細胞と破骨細胞の両方の機能を制御することによって骨形成を調節する。アクチビンＡは、骨疾患で上方制御され、骨芽細胞の活性を阻害することが報告されている。ミオスタチンは、骨形成の増加と骨芽細胞の活性の阻害を通じて、骨の恒常性にも関与している。ＴＧＦ－βシグナル伝達経路も造血を調節し、アクチビンが関与するシグナル伝達経路は、前駆細胞を静止状態に維持するために赤血球、血小板、及び好中球前駆細胞の分化を防止し、ＢＭＰが関与するシグナル伝達経路は前駆細胞の分化を促進する。このプロセスの恒常性は、赤血球、白血球、血小板を含むすべての細胞型が血液中に適切に補充されることの確保に不可欠である。関連して、アクチビン受容体リガンドＧＤＦ１１は、溶血性貧血のマウスモデルで過剰発現し、赤血球産生の欠陥に関連していることが見出されている。アクチビンＡの上昇は、臨床的及び実験的な肺高血圧症でも観察されている。さらに、アクチビンは脂肪組織で高度に発現され、ミオスタチンレベルとアクチビン受容体レベルの増加が肥満マウスの皮下脂肪と内臓脂肪で観察されている。さらに、ミオスタチンは、肥満及びインスリン抵抗性の女性の骨格筋及び血漿で上昇していることが示されており、Ｉ型及びＩＩ型のアクチビン受容体の両方が膵臓機能及び糖尿病に関連している。これらのデータは、アクチビン受容体リガンド（例えば、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ミオスタチン）の発現の増加、またはアクチビン受容体自体の発現の増加のいずれかによる、アクチビン受容体を介したシグナル伝達の増加が、筋肉の萎縮または衰弱、線維症、骨疾患、貧血、血小板減少症、好中球減少症、肺高血圧症、及び代謝性疾患を含むさまざまな疾患及び状態に寄与する可能性があることを示唆している。したがって、アクチビンＡ、アクチビンＢ、またはミオスタチンのシグナル伝達を減少させるかまたは阻害する方法は、筋肉の萎縮または衰弱、線維症、骨損傷、低赤血球レベル（例えば、貧血）、低血小板レベル（例えば、血小板減少症）、低好中球レベル（例えば、好中球減少症）、肺高血圧症（例えば、ＰＡＨ、静脈性ＰＨ、低酸素性ＰＨ、血栓塞栓性ＰＨ、もしくはその他のＰＨ）、または代謝性障害（例えば、肥満、１型糖尿病、もしくは２型糖尿病）を含む疾患及び状態の治療において使用できる可能性がある。

【０４２３】

アクチビンＩＩ型受容体には、次の２種類がある：ＡｃｔＲＩＩＡ及びＡｃｔＲＩＩＢ

。研究によると、ＢＭＰ９はＡｃｔＲＩＩＡよりも約３００倍高い結合親和性でＡｃｔＲＩＩＢに結合することが示されている（例えば、Ｔｏｗｎｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２８７：２７３１３，２０１２を参照されたい）。ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃは、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃに比べて半減期が長いことが知られている。本発明は、ＡｃｔＲＩＩリガンド（例えば、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ミオスタチン、及びＧＤＦ１１）に結合し、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩタンパク質の機能（例えば、筋肉量及び／または除脂肪体重または赤血球レベルを増加させる能力）を保持するタンパク質を生成することを目的として、細胞外ＡｃｔＲＩＩＡ及びＡｃｔＲＩＩＢの部分を組み合わせることによって構築される細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを記載する。いくつかの実施形態では、ＡｃｔＲＩＩキメラは、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＢと比較して減少したＢＭＰ９結合を示し、内因性ＢＭＰ９シグナル伝達の破壊を防止または減少させることができる。いくつかの実施形態では、キメラは、ＡｃｔＲＩＩＡ（例えば、ＢＭＰ９に対する低い結合親和性、赤血球レベルを増加させる能力、及び／またはＦｃ融合タンパク質としてより長い血清半減期）とＡｃｔＲＩＩＢ（例えば、筋肉量を増やす能力）の両方の特性を有する。一例では、ＡｃｔＲＩＩキメラは、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＢと比較してＢＭＰ９に対する結合親和性が低下しており、除脂肪体重、筋肉量、骨密度、及び／または赤血球レベルの増加（例えば、赤血球産生及び／または赤血球の質量もしくは体積の増加）、体重及び／または体脂肪の減少、及び／または筋肉疾患（例えば、筋ジストロフィー、ＩＢＭ、ＳＭＡ、ＣＭＴ、ＡＬＳ、重症筋無力症、または多発性硬化症；サルコペニア；もしくは悪液質などの神経筋疾患）、骨疾患（例えば、骨損傷を伴う疾患もしくは状態、例えば、骨粗しょう症、骨減少症、大理石骨病、骨折、骨癌もしくはがん転移に関連する骨量減少、パジェット病、腎性骨ジストロフィー、治療に関連する骨量減少、骨形成不全症、神経筋疾患に関連する骨量減少、火傷による骨量減少、食欲不振症に関連する骨量減少、食事に関連する骨量減少、肥満の治療に関連する骨量減少、低重力に関連する骨量減少、もしくは不動に関連する骨量減少）、貧血、血小板減少症、好中球減少症、代謝性疾患（例えば、肥満、１型糖尿病、もしくは２型糖尿病）、線維症、またはＰＨの治療をもたらす。

【０４２４】

ＡｃｔＲＩＩキメラは、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＡ及び／またはＡｃｔＲＩＩＢと比較して、アクチビン（例えば、アクチビンＡ及び／またはアクチビンＢ）及び／またはミオスタチンへの類似または改善された結合を示し、リガンド結合について内因性アクチビン受容体と競合するようにされ、内因性アクチビン受容体シグナル伝達を減少または阻害する。その結果、キメラは、骨疾患、筋肉疾患、線維症、ＰＨ、代謝性疾患、血小板減少症、好中球減少症、及び／または貧血などのアクチビン受容体シグナル伝達が上昇している傷害の治療に使用でき、骨吸収もしくは破骨細胞活性の減少、骨形成もしくは骨密度の増加、筋肉量、除脂肪体重、もしくは筋力の増加、線維症の減少（例えば、線維症の減少もしくは線維症の進行の緩徐化もしくは停止）、赤血球レベルの増加（例えば、ヘモグロビンレベル、ヘマトクリット、もしくは赤血球数の増加、例えば、赤血球産生及び／または赤血球質量または体積の増加）、赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化の増加（例えば、初期段階または後期（例えば、末期）段階の赤血球前駆細胞、例えば、初期段階の赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化、例えば、コロニー形成単位赤血球細胞（ＣＦＵ－Ｅ）及びバースト形成単位赤血球細胞（ＢＦＵ－Ｅ）の前赤芽球、網状赤血球、もしくは赤血球への成熟及び／または分化）、初期段階の前駆細胞の赤血球系統への動員、後期段階の赤血球前駆細胞の成熟の増加（例えば、網状赤血球の赤血球への成熟、もしくは赤芽球の網状赤血球及び／または赤血球への成熟などの最終成熟）、赤血球前駆細胞の蓄積の減少（例えば、前駆細胞を刺激して成熟に進行させることによる）、初期段階の赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の数の増加（例えば、初期段階の前駆細胞及び／または前駆細胞集団の拡大）、赤血球生成による（例えば、赤血球生成経路による）赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の進行、血小板レベルの増加（例えば、血小板数、巨核球の分化及び／または成熟、及び／または血小板産生の増加）、血小板前駆細胞の蓄積の減少（例えば、成熟に進行するように前駆細胞を刺激することによる）、好中球レベルの増加（例え

ば、好中球数の増加、例えば、好中球産生の増加）、前駆細胞（例えば、骨髄前駆細胞、骨髄芽球、もしくは骨髄細胞）の好中球への分化及び／または成熟の増加、ＰＨの症状もしくは進行の減少、または体脂肪、体重、血糖値、もしくはインスリン抵抗性の減少（例えば、インスリン感受性の増加をもたらす）をもたらす。

【０４２５】

ヒトのＡｃｔＲＩＩＡ及びＡｃｔＲＩＩＢの細胞外部分の野生型アミノ酸配列を以下に示す。

ヒトＡｃｔＲＩＩＡ、細胞外部分（配列番号４４）：

ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＬＦＦＮＡＮＷＥＫＤＲＴＮＱＴＧＶＥＰＣＹＧＤＫＤＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

ヒトＡｃｔＲＩＩＢ、細胞外部分（配列番号４５）：

ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＦＣＮＥＲＦＴＨＬＰＥＡＧＧＰＥＶＴＹＥＰＰＰＴＡＰＴ

本明細書に記載のポリペプチドは、ＡｃｔＲＩＩＢの細胞外部分とＡｃｔＲＩＩＡの細胞外部分の両方からの配列を含む細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含む。本明細書に記載されるＡｃｔＲＩＩキメラは、細胞外ＡｃｔＲＩＩＢのＮ末端部分（上に示す配列番号４５）を細胞外ＡｃｔＲＩＩＡのＣ末端部分（上に示す配列番号４４）に結合させて、配列が連続するように（例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ配列は、ＡｃｔＲＩＩＡの対応する位置にあるアミノ酸の次から始まり、ＡｃｔＲＩＩＢ配列が中断したところから続く）することから生じる。いくつかの実施形態では、ＡｃｔＲＩＩキメラのＮ末端は、細胞外ＡｃｔＲＩＩＢの５番目のアミノ酸に連結された細胞外ＡｃｔＲＩＩＡのＮ末端に見出される６個のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、ＡｃｔＲＩＩキメラのＮ末端は、細胞外ＡｃｔＲＩＩＢのＮ末端に位置する１番目のアミノ酸から始まる。したがって、いくつかの実施形態では、ＡｃｔＲＩＩＢのＮ末端部分は、配列番号４５の５番目の位置のアミノ酸（Ａ）で始まるが、他の実施形態では（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩＡのＮ末端で見られる６つのアミノ酸がキメラに含まれない実施形態では）、ＡｃｔＲＩＩＢのＮ末端部分は、配列番号４５の最初の位置のアミノ酸（Ｇ）から始まる。いくつかの実施形態では、ＡｃｔＲＩＩキメラのＮ末端は、細胞外ＡｃｔＲＩＩＢの９番目のアミノ酸に連結された細胞外ＡｃｔＲＩＩＡのＮ末端に見出される最初の１０個のアミノ酸を含み、この場合、ＡｃｔＲＩＩＢのＮ末端部分は、配列番号４５の９番目のアミノ酸（Ｅ）から始まる。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラはまた、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＢ（例えば、上記の配列番号４５）と比較して、ＡｃｔＲＩＩＢの配列に対応するキメラの部分に１つ以上のアミノ酸置換、及び野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＡ（例えば、上記の配列番号４４）の配列と比較して、ＡｃｔＲＩＩＡの配列に対応するキメラの部分に１つ以上のアミノ酸置換を含み得る。９つの異なる位置でのアミノ酸置換が、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラに導入され得る（表１）。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、野生型配列の配列に対して（例えば、キメラの部分が野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＢの領域に対応する場合、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＢの配列（配列番号４５）に対して、あるいはキメラの部分が野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＡの領域に対応する場合、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＡの配列（配列番号４４）に対して）、１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、または９）のアミノ酸置換を有し得る。アミノ酸置換を行うことができる位置、及びこれらの位置で置換することができるアミノ酸を表１に列挙する。

【０４２６】

アミノ酸置換は、本発明の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの活性及び／または結合親和性を変えることができる。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ミオスタチン、及び／またはＧＤＦ１１に、これらのリガンドの１つ以上への結合について内因性アクチビン受容体と競合するのに十分な親和性で結合する。いくつかの実施形態では、本発明の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、（例えば、野生型Ａ

ｃｔＲＩＩＢと比較して）ＢＭＰ９への結合が減少するか、弱いか、または実質的に結合しない。ＢＭＰ９結合は、X_3、X_4、X_5、及びX_6の位置にアミノ酸配列ＴＥＥＮまたはＴＫＥＮを含む細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラで減少し得る。いくつかの実施形態では、X_3、X_4、X_5、及びX_6の位置に配列ＴＥＥＮを含む細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つ）を含む本発明のポリペプチドは、X_4位のアミノ酸Ｅをアミノ酸Ｋに置換することができる。いくつかの実施形態では、X_3、X_4、X_5、及びX_6の位置に配列ＴＫＥＮを含む細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つ）を含む本発明のポリペプチドは、X_4位のアミノ酸Ｋをアミノ酸Ｅに置換することができる。配列ＴＥＥＮとＴＫＥＮは、本発明の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、表１及び２のキメラ、例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３））において交換可能に使用できる。本発明の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、Ｃ末端伸長（例えば、Ｃ末端における追加のアミノ酸）をさらに含み得る。Ｃ末端伸長は、表１及び２に示されるキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３））のいずれかに、Ｃ末端に１つ以上の追加のアミノ酸（例えば、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の追加のアミノ酸）を付加することができる。Ｃ末端伸長は、野生型のＡｃｔＲＩＩＡまたはＡｃｔＲＩＩＢにおける同じ位置からの配列に対応し得る。例えば、本発明の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラに含めることができるＣ末端伸長は、アミノ酸配列ＮＰ及びアミノ酸配列ＮＰＶＴＰＫ（配列番号１０４）であり、これらは野生型ＡｃｔＲＩＩＡの同じ位置に見られる配列に対応する。

【０４２７】

【表１－１】

表１．　配列番号１～２１のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラにおけるアミノ酸置換

ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１）
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号２）
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号３）
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号４）
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号５）
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号６）
ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＱＥＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号７）
ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤ$X_2$$X_3$ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$Ｐ$X_9$ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号８）

【０４２８】

【表１－２】

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS（配列番号９）

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS（配列番号１０）

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS（配列番号１１）

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS（配列番号１２）

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS（配列番号１３）

GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRQECVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS（配列番号１４）

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS（配列番号１５）

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS（配列番号１６）

GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQX$_1$KRLHCYASWKNISGSIEIVKQGCWLDDX$_2$X$_3$CYDRTDCVX$_4$X$_5$X$_6$X$_7$X$_8$PX$_9$VYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPTS（配列番号１７）

【０４２９】

【表１－３】

ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤX_2X_3ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4X_5X_6X_7X_8$ＰX_9ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１８）
ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤX_2X_3ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4X_5X_6X_7X_8$ＰX_9ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号１９）
ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤX_2X_3ＣＹＤＲＴＤＣＶ$X_4X_5X_6X_7X_8$ＰX_9ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号２０）
ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱX_1ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤX_2X_3ＣＹＤＲＱＥＣＶ$X_4X_5X_6X_7X_8$ＰX_9ＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ（配列番号２１）

X_1	ＤまたはＲ	X_6	ＥまたはＫ
X_2	Ｉ、Ｆ、Ｅ、Ｄ、Ｙ、Ｓ、Ｎ、Ｑ、またはＴ	X_7	ＥまたはＤ
X_3	ＮまたはＴ	X_8	ＮまたはＳ
X_4	ＡまたはＥ	X_9	Ｑ、Ｅ、Ｋ、Ｒ、Ｄ、またはＮ
X_5	ＴまたはＫ		

【０４３０】

いくつかの実施形態では、配列番号１～２１（表１に示される）の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラにおいて、X_1はＤであり、X_2は、Ｉ、Ｆ、またはＥであり、X_3は、ＮまたはＴであり、X_4は、ＡまたはＥであり、X_5は、ＴまたはＫであり、X_6は、ＥまたはＫであり、X_7は、ＥまたはＤであり、X_8は、ＮまたはＳであり、X_9は、ＥまたはＱである。いくつかの実施形態では、配列番号１～２１の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラにおいて、X_1はＤであり、X_2は、ＩまたはＦであり、X_3はＮであり、X_4は、ＡまたはＥであり、X_5は、ＴまたはＫであり、X_6は、ＥまたはＫであり、X_7は、ＥまたはＤであり、X_8は、ＮまたはＳであり、X_9は、ＥまたはＱである。

【０４３１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドは、配列番号２２～４３（表２）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含む。

【０４３２】
【表２－１】

表２．　配列番号２２～４３の配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ

配列番号	アミノ酸配列
２２	ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
２３	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
２４	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
２５	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
２６	ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
２７	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４３３】

【表２－２】

配列番号	アミノ酸配列
２８	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥ ＱＤＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹ ＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥ ＭＥＶＴＱＰＴＳ
２９	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥ ＱＤＫＲＬＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹ ＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥ ＭＥＶＴＱＰＴＳ
３０	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥ ＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹ ＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥ ＭＥＶＴＱＰＴＳ
３１	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥ ＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹ ＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥ ＭＥＶＴＱＰＴＳ
３２	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥ ＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹ ＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥ ＭＥＶＴＱＰＴＳ
３３	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥ ＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹ ＤＲＱＥＣＶＡＴＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥ ＭＥＶＴＱＰＴＳ
３４	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥ ＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹ ＤＲＱＥＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥ ＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４３４】

【表２－３】

配列番号	アミノ酸配列
３５	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＮＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
３６	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＴＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
３７	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＥＴＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
３８	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＲＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
３９	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＴＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
４０	ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４３５】

【表２－４】

配列番号	アミノ酸配列
４１	ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
４２	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
４３	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４３６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、１～９個のアミノ酸（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、または９個のアミノ酸）のＮ末端切り詰めを有する。Ｎ末端切り詰めは、表１及び２に示されるキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３））のいずれかのＮ末端からの１～９個のアミノ酸の除去を含み得る。Ｎ末端切り詰めは、最初のシステインの前の２個までのアミノ酸を除去できる（例えば、最初のシステインの前の２つのアミノ酸（ＲＥまたはＱＥ）が、Ｎ末端が切り詰められたＡｃｔＲＩＩキメラに保持される）。Ｎ末端切り詰めを有する例示的なＡｃｔＲＩＩキメラは表３に提示される。

【０４３７】

【表３－１】

表３．　Ｎ末端切り詰めを有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ

配列番号	アミノ酸配列
１１１	ＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１１２	ＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１１３	ＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１１４	ＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１１５	ＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１１６	ＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４３８】

【表３－２】

配列番号	アミノ酸配列
１１７	ＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１１８	ＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１１９	ＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１２０	ＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１２１	ＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１２２	ＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４３９】

【表３－３】

配列番号	アミノ酸配列
１２３	ＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１２４	ＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１２５	ＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１２６	ＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１２７	ＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１２８	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４４０】

【表３－４】

配列番号	アミノ酸配列
１２９	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１３０	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１３１	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１３２	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１３３	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１３４	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４４１】

【表３－５】

配列番号	アミノ酸配列
１３５	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１３６	ＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１３７	ＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１３８	ＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１３９	ＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１４０	ＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４４２】

【表３－６】

配列番号	アミノ酸配列
１４１	ＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＥＴＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１４２	ＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１４３	ＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１４４	ＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１４５	ＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１４６	ＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４４３】

【表３－７】

配列番号	アミノ酸配列
１４７	ＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＥＴＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１４８	ＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１４９	ＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１５０	ＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１５１	ＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１５２	ＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４４４】

【表３－８】

配列番号	アミノ酸配列
１５３	ＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＥＴＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１５４	ＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１５５	ＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１５６	ＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１５７	ＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１５８	ＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４４５】

【表３－９】

配列番号	アミノ酸配列
１５９	ＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＥＴＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１６０	ＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１６１	ＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１６２	ＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１６３	ＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１６４	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４４６】

【表３－１０】

配列番号	アミノ酸配列
１６５	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＥＴＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１６６	ＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１６７	ＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１６８	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１６９	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１７０	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４４７】

【表３－１１】

配列番号	アミノ酸配列
１７１	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＥＴＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１７２	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１７３	ＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１７４	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１７５	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１７６	ＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４４８】

【表３－１２】

配列番号	アミノ酸配列
１７７	ＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＥＴＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１７８	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１７９	ＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１８０	ＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１８１	ＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１８２	ＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ
１８３	ＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳ

【０４４９】

いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含む本発明のポリペプチドは、リンカーまたは他の共有結合によって細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラのＮ末端またはＣ末端（例えば、Ｃ末端）に融合され得る部分（例えば、Ｆｃドメイン単量体、野生型Ｆｃドメイン、アミノ酸置換（例えば、二量体化を減少させる１つ以上の置換）を含むＦｃドメイン、アルブミン結合ペプチド、フィブロネクチンドメイン、またはヒト血清アルブミン）をさらに含み得る。Ｆｃドメイン単量体に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチドは、結合して二量体のＦｃドメインを形成する２つのＦｃドメイン単量体間の相互作用を通じて二量体（例えば、ホモ二量体またはヘテロ二量体）を形成し得る。ＡｃｔＲＩＩキメラ、Ｆｃドメイン、及びリンカーを含む例示的なポリペプチドは以下の表４に

提示される。いくつかの実施形態では、末端リジンは、Ｆｃドメインアミノ酸配列には見られない。

【０４５０】

【表４－１】

表４．　リンカーを介してＦｃドメインに融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド

配列番号	アミノ酸配列
１０７	ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥ ＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮ ＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦ ＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶ ＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶ ＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬ ＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡ ＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦ ＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦ ＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱ ＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
１０８	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥ ＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹ ＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥ ＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬ ＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦ ＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶ ＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧ ＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰ ＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹ ＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳ ＬＳＬＳＰＧＫ

【０４５１】

【表４－２】

配列番号	アミノ酸配列
１０９	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGE QDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCY DRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPE MEVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
１１０	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGE QDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCY DRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPE MEVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

【０４５２】

【表４－３】

配列番号	アミノ酸配列
１８４	ＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
１８５	ＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【０４５３】

【表４－４】

配列番号	アミノ酸配列
１８６	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYD RTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM EVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
１８７	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCYD RTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM EVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK

【０４５４】

【表４－５】

配列番号	アミノ酸配列
１８８	LGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYD RTDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM EVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
１８９	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDR TDCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEME VTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK

【０４５５】

【表４－６】

配列番号	アミノ酸配列
１９０	ＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤ ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲ ＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥ ＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰ ＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨ ＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰ ＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤ ＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫ ＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳ ＬＳＰＧＫ
１９１	ＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤ ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲ ＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥ ＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰ ＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨ ＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰ ＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤ ＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫ ＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳ ＬＳＰＧＫ

【０４５６】

【表４－７】

配列番号	アミノ酸配列
１９２	GRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDR TDCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEME VTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
１９３	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDK RLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRT DCVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEV TQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

【０４５７】

【表４－８】

配列番号	アミノ酸配列
１９４	ＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫ ＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴ ＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶ ＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰ ＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹ ＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱ ＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲ ＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩ ＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬ ＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ ＳＰＧＫ
１９５	ＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫ ＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴ ＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶ ＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰ ＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹ ＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱ ＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲ ＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩ ＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬ ＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ ＳＰＧＫ

【０４５８】

【表４－９】

配列番号	アミノ酸配列
１９６	RAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDK RLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRT DCVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEV TQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
１９７	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKR LHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRTD CVEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVT QPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK

【０４５９】

【表４－１０】

配列番号	アミノ酸配列
１９８	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKR LHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRTD CVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVT QPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
１９９	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKR LHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCYDRTD CVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVT QPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK

【０４６０】

【表４－１１】

配列番号	アミノ酸配列
２００	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKR LHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRTD CVATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVT QPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
２０１	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRL HCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRTDC VEKKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQ PTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK

【０４６１】

【表４－１２】

配列番号	アミノ酸配列
２０２	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬ ＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣ ＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱ ＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰ ＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤ ＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷ ＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰ ＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶ ＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶ ＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰ ＧＫ
２０３	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬ ＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣ ＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱ ＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰ ＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤ ＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷ ＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰ ＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶ ＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶ ＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰ ＧＫ

【０４６２】

【表４－１３】

配列番号	アミノ酸配列
２０４	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
２０５	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【０４６３】

【表４－１４】

配列番号	アミノ酸配列
２０６	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨ ＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶ ＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰ ＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫ ＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧ ＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬ ＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱ ＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤ ＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ Ｋ
２０７	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨ ＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶ ＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰ ＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫ ＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧ ＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬ ＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱ ＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤ ＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ Ｋ

【０４６４】

【表４－１５】

配列番号	アミノ酸配列
２０８	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLH CYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCV ATEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQP TSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
２０９	RECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVE KKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPT SGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０４６５】

【表４－１６】

配列番号	アミノ酸配列
２１０	REC I YYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDINCYDRTDCVE KKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPT SGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
２１１	REC I YYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCYDRTDCVE KKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPT SGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０４６６】

【表４－１７】

配列番号	アミノ酸配列
２１２	REC I YYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWRNSSGT I E I VKQGCWLDD I NCYDRTDCVA TEENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPT SGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
２１３	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGE QDKRRHCFATWKNI SGS I E I VKQGCWLDDFNCY DRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPE MEVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP I EKT I SKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SD I AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

【０４６７】

【表４－１８】

配列番号	アミノ酸配列
２１４	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGE QDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDETCY DRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPE MEVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
２１５	GAILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCE GEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFN CYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYF PEMEVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK

【０４６８】

【表４－１９】

配列番号	アミノ酸配列
２１６	GAILGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCE GEQDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFN CYDRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYF PEMEVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
２１７	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGE QDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCY DRQECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPE MEVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

【０４６９】

【表４－２０】

配列番号	アミノ酸配列
２１８	GRGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGE QDKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCY DRQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPE MEVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
２１９	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDFNCYD RTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM EVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK

【０４７０】

【表４－２１】

配列番号	アミノ酸配列
２２０	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDETCYD RTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM EVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
２２１	ILGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGE QDKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCY DRTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPE MEVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

【０４７１】

【表４－２２】

配列番号	アミノ酸配列
２２２	ＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥ ＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹ ＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥ ＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬ ＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦ ＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶ ＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧ ＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰ ＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹ ＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳ ＬＳＬＳＰＧＫ
２２３	ＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱ ＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤ ＲＱＥＣＶＡＴＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭ ＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦ ＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮ ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬ ＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱ ＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳ ＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳ ＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬ ＳＬＳＰＧＫ

【０４７２】

【表４－２３】

配列番号	アミノ酸配列
２２４	RGEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYD RQECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM EVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
２２５	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDFNCYDR TDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEME VTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK

【０４７３】

【表４－２４】

配列番号	アミノ酸配列
２２６	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDETCYDR TDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEME VTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
２２７	LGRAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCYD RTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM EVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK

【０４７４】

【表４－２５】

配列番号	アミノ酸配列
２２８	LGRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQ DKRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCYD RTDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEM EVTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
２２９	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDR QECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEME VTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK

【０４７５】

【表４－２６】

配列番号	アミノ酸配列
２３０	GEAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDR QECVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEME VTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
２３１	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDK RRHCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDFNCYDRT DCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEV TQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

【０４７６】

【表４－２７】

配列番号	アミノ酸配列
２３２	ＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫ ＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＥＴＣＹＤＲＴ ＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶ ＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰ ＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹ ＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱ ＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲ ＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩ ＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬ ＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ ＳＰＧＫ
２３３	ＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤ ＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲ ＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥ ＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰ ＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨ ＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰ ＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤ ＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫ ＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳ ＬＳＰＧＫ

【０４７７】

【表４－２８】

配列番号	アミノ酸配列
２３４	GRSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQD KRLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCYDR TDCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEME VTQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
２３５	EAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDK RLHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQ ECVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEV TQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

【０４７８】

【表４－２９】

配列番号	アミノ酸配列
２３６	ＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫ ＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱ ＥＣＶＡＴＫＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶ ＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰ ＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹ ＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱ ＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲ ＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩ ＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬ ＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬ ＳＰＧＫ
２３７	ＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲ ＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤ ＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴ ＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫ ＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶ ＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤ ＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥ ＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡ ＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴ ＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳ ＰＧＫ

【０４７９】

【表４－３０】

配列番号	アミノ酸配列
２３８	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKR LHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDETCYDRTD CVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVT QPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
２３９	RAETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDK RLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCYDRT DCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEV TQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

【０４８０】

【表４－３１】

配列番号	アミノ酸配列
２４０	RSETQECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDK RLHCYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCYDRT DCVEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEV TQPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
２４１	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKR LHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQE CVATKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVT QPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK

【０４８１】

【表４－３２】

配列番号	アミノ酸配列
２４２	AETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKR LHCYASWRNSSGTIELVKKGCWLDDFNCYDRQE CVATKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVT QPTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
２４３	ETRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRR HCFATWKNISGSIEIVKQGCWLDDFNCYDRTDC VEKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQ PTSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK

【０４８２】

【表４－３３】

配列番号	アミノ酸配列
２４４	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＥＴＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
２４５	ＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【０４８３】

【表４－３４】

配列番号	アミノ酸配列
２４６	ＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
２４７	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【０４８４】

【表４－３５】

配列番号	アミノ酸配列
２４８	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬ ＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣ ＶＡＴＫＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱ ＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰ ＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤ ＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷ ＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰ ＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶ ＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶ ＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰ ＧＫ
２４９	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＲＨ ＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶ ＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰ ＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫ ＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧ ＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬ ＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱ ＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤ ＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ Ｋ

【０４８５】

【表４－３６】

配列番号	アミノ酸配列
２５０	TRECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLH CYASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDETCYDRTDCV EKKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQP TSGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
２５１	QECIYYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWRNSSGTIEIVKQGCWLDDFNCYDRTDCVE KKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPT SGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０４８６】

【表４－３７】

配列番号	アミノ酸配列
２５２	ＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬ ＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣ ＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱ ＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰ ＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤ ＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷ ＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰ ＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶ ＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶ ＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰ ＧＫ
２５３	ＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬ ＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣ ＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱ ＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰ ＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤ ＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷ ＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰ ＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶ ＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶ ＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰ ＧＫ

【０４８７】

【表４－３８】

配列番号	アミノ酸配列
２５４	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨ ＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶ ＡＴＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰ ＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫ ＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧ ＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬ ＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱ ＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤ ＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ Ｋ
２５５	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨ ＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶ ＡＴＫＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰ ＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫ ＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧ ＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬ ＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱ ＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤ ＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ Ｋ

【０４８８】

【表４－３９】

配列番号	アミノ酸配列
２５６	REC I YYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRRHC FATWKN I SGS I E I VKQGCWLDDFNCYDRTDCVE KKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPT SGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
２５７	REC I YYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWRNSSGT I E I VKQGCWLDDETCYDRTDCVE KKDSPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPT SGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLM I SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０４８９】

【表４－４０】

配列番号	アミノ酸配列
２５８	ＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨ ＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶ ＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰ ＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫ ＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧ ＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬ ＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱ ＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤ ＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ Ｋ
２５９	ＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨ ＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶ ＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰ ＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫ ＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧ ＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬ ＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱ ＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤ ＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ Ｋ

【０４９０】

【表４－４１】

配列番号	アミノ酸配列
２６０	REC I YYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWRNSSGT I ELVKKGCWLDDFNCYDRQECVA TKDSPEVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPT SGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
２６１	REC I YYNANWELERTNQSGLERCEGEQDKRLHC YASWRNSSGT I ELVKKGCWLDDFNCYDRQECVA TKENPQVYFCCCEGNMCNEKFSYFPEMEVTQPT SGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAP I EKT I SKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０４９１】

【表４－４２】

配列番号	アミノ酸配列
２６２	ＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣ ＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥ ＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴ ＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤ ＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶ ＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮ ＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶ ＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷ ＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫ ＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
２６３	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥ ＱＲＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹ ＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥ ＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬ ＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦ ＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶ ＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧ ＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰ ＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹ ＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳ ＬＳＬＳＰＧＫ

【０４９２】

さらに、いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩキメラ－Ｆｃ融合タンパク質）は、ヒトにおいて少なくとも７日間の血清半減期を有する。ポリペプチドは、１０ｐＭ以上のK_DでアクチビンＡに結合し得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはミオスタチンに結合し、（例えば、野生型細胞外ＡｃｔＲＩＩＢと比較して）ＢＭＰ９への結合の減少（例えば、弱い）を示す。いくつかの実施形態では、ＢＭＰ９への結合が減少または弱いポリペプチドは、位置X_3、X_4、X_5、及びX_6に配列ＴＥＥＮまたはＴＫＥＮを有する。いくつかの実施形態では、ＢＭＰ９への結合が減少または弱いポリペプチドは、位置X_3、X_4、X_5、及びX_6に配列ＫＫＤＳまたはＴＫＤＳを有する。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、ヒトＢＭＰ９に実質的に結合しない。

【０４９３】

いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、約８００ｐＭ以下のK_D（例えば、約８００、７００、６００、５００、４００、３００、２００、１００、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１ｐＭ以下のK_D、例えば、約８００ｐＭ～約３０ｐＭのK_D）でヒトアクチビンＡに結合し得る。いくつかの実施形態では、ポリペプチドは、８００ｐＭ以下のK_D（例えば、約８００、７００、６００、５００、４００、３００、２００、１００、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１ｐＭ以下

のK$_D$、例えば、約８００ｐＭ～約５ｐＭのK$_D$）でヒトアクチビンＢに結合し得る。ポリペプチドはまた、約５ｐＭ以上のK$_D$（例えば、約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、１９５、または２００ｐＭ以上のK$_D$）で増殖及び分化因子１１（ＧＤＦ－１１）に結合し得る。

【０４９４】

ＩＩ．Ｆｃドメイン

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドは、ポリペプチドの血清半減期を増加させるために、免疫グロブリンのＦｃドメイン単量体またはＦｃドメインの断片に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含み得る。Ｆｃドメイン単量体に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチドは、二量体のＦｃドメインを形成する２つのＦｃドメイン単量体間の相互作用を通じて二量体（例えば、ホモ二量体またはヘテロ二量体）を形成し得る。当該技術分野で従来から知られているように、Ｆｃドメインは免疫グロブリンのＣ末端に見られるタンパク質構造である。Ｆｃドメインは、C$_H$３抗体定常ドメイン間の相互作用によって二量体化される２つのＦｃドメイン単量体を含む。野生型Ｆｃドメインは、Ｆｃ受容体、例えば、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩａ、ＦｃγＲＩＩｂ、ＦｃγＲＩＩＩａ、ＦｃγＲＩＩＩｂ、ＦｃγＲＩＶに結合する最小構造を形成する。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、「デッド」Ｆｃドメインに典型的な、エフェクター機能を欠くように変異され得る。例えば、Ｆｃドメインは、ＦｃドメインとＦｃγ受容体との間の相互作用を最小化することが知られている特定のアミノ酸置換を含み得る。いくつかの実施形態では、ＦｃドメインはＩｇＧ１抗体由来であり、アミノ酸置換Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ、及びＧ２３７Ａを含む。いくつかの実施形態では、ＦｃドメインはＩｇＧ１抗体由来であり、アミノ酸置換Ｄ２６５Ａ、Ｋ３２２Ａ、及びＮ４３４Ａを含む。上述のアミノ酸位置はＫａｂａｔ（Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ．（１９９１））に従って定義される。アミノ酸残基のＫａｂａｔナンバリングは、「標準の」Ｋａｂａｔナンバリング配列との抗体の配列の相同性領域でのアラインメントによって所与の抗体について決定され得る。さらに、いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、免疫系関連応答を全く誘導しない。例えば、Ｆｃドメイン単量体に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチドの二量体中のＦｃドメインを改変して、ＦｃドメインとＦｃγ受容体との間の相互作用または結合を低下させることができる。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラに融合され得るＦｃドメイン単量体の配列を以下に示す（配列番号４８）：

ＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＶＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＰＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、ＩｇＧ１抗体由来であり、配列番号４８の配列に対して、アミノ酸置換Ｌ１２Ａ、Ｌ１３Ａ、及びＧ１５Ａを含む。いくつかの実施形態では、ＦｃドメインはＩｇＧ１抗体由来であり、配列番号４８の配列に対して、アミノ酸置換Ｄ４３Ａ、Ｋ１００Ａ、及びＮ２１２Ａを含む。いくつかの実施形態では、末端リジンは、配列番号４８の配列を有するＦｃドメイン単量体には見られない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）は、従来の遺伝的または化学的手段、例えば、化学的コンジュゲーションを介して、Ｆｃドメイン単量体（例えば、配列番号４８）のＮ末端またはＣ末端に融合され得る。必

要に応じて、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラとＦｃドメイン単量体との間にリンカー（例えば、スペーサー）を挿入することができる。Ｆｃドメイン単量体は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラのＮ末端またはＣ末端（例えば、Ｃ末端）に融合することができる。

【０４９５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドは、Ｆｃドメインに融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含み得る。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、Ｆｃドメイン二量体化を減少させるかまたは阻害する１つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインはヒンジドメインを含む。Ｆｃドメインは、任意の免疫グロブリン抗体アイソタイプ、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、またはＩｇＤであり得る。さらに、Ｆｃドメインは、ＩｇＧサブタイプ（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＧ２ｂ、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４）であり得る。Ｆｃドメインはまた、天然に存在しないＦｃドメイン、例えば組換えＦｃドメインであってもよい。

【０４９６】

二量体化が減少したＦｃドメインを操作する方法は、当該技術分野で知られている。いくつかの実施形態では、大きな側鎖を有する１つ以上のアミノ酸（例えば、チロシンまたはトリプトファン）をC_H3-C_H3二量体界面に導入して、立体衝突によって二量体形成を妨げてもよい。他の実施形態では、好ましい相互作用を除去するために、小さい側鎖を有する１つ以上のアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、またはトレオニン）をC_H3-C_H3二量体界面に導入することができる。C_H3ドメインに大きな側鎖または小さな側鎖を有するアミノ酸を導入する方法は、例えば、Ｙｉｎｇ　ｅｔ　ａｌ．（Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．２８７：１９３９９－１９４０８，２０１２）、米国特許出願公開第２００６／００７４２２５号、米国特許第８，２１６，８０５号、及び同第５，７３１，１６８号、Ｒｉｄｇｗａｙ　ｅｔ　ａｌ．（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｅｎｇ．９：６１７－６１２，１９９６）、Ａｔｗｅｌｌ　ｅｔ　ａｌ．（Ｊ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ．２７０：２６－３５，１９９７）、及びＭｅｒｃｈａｎｔ　ｅｔ　ａｌ．（Ｎａｔ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１６：６７７－６８１，１９９８）に記載され、これらのすべては参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０４９７】

さらに他の実施形態では、２つのＦｃドメイン間のC_H3-C_H3界面を構成するC_H3ドメイン内の１つ以上のアミノ酸残基が、正に荷電したアミノ酸残基（例えば、リジン、アルギニン、もしくはヒスチジン）、または負に荷電したアミノ酸残基（例えば、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸）で置換され、導入された特定の荷電アミノ酸に応じて、相互作用が静電気的に不利になるようにされる。C_H3ドメインに荷電アミノ酸を導入して、二量体形成を嫌うまたは防止する方法は、例えば、Ｙｉｎｇ　ｅｔ　ａｌ．（Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．２８７：１９３９９－１９４０８，２０１２）、米国特許出願公開第２００６／００７４２２５号、同第２０１２／０２４４５７８号、及び同第２０１４／００２４１１１号に記載され、それらのすべては参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０４９８】

本発明のいくつかの実施形態では、Ｆｃドメインは、以下のアミノ酸置換のうちの１つ以上を含む：ヒトＩｇＧ１の配列に対して、Ｔ３６６Ｗ、Ｔ３６６Ｙ、Ｔ３９４Ｗ、Ｆ４０５Ｗ、Ｙ３４９Ｔ、Ｙ３４９Ｅ、Ｙ３４９Ｖ、Ｌ３５１Ｔ、Ｌ３５１Ｈ、Ｌ３５１Ｎ、Ｌ３５２Ｋ、Ｐ３５３Ｓ、Ｓ３５４Ｄ、Ｄ３５６Ｋ、Ｄ３５６Ｒ、Ｄ３５６Ｓ、Ｅ３５７Ｋ、Ｅ３５７Ｒ、Ｅ３５７Ｑ、Ｓ３６４Ａ、Ｔ３６６Ｅ、Ｌ３６８Ｔ、Ｌ３６８Ｙ、Ｌ３６８Ｅ、Ｋ３７０Ｅ、Ｋ３７０Ｄ、Ｋ３７０Ｑ、Ｋ３９２Ｅ、Ｋ３９２Ｄ、Ｔ３９４Ｎ、Ｐ３９５Ｎ、Ｐ３９６Ｔ、Ｖ３９７Ｔ、Ｖ３９７Ｑ、Ｌ３９８Ｔ、Ｄ３９９Ｋ、Ｄ３９９Ｒ、Ｄ３９９Ｎ、Ｆ４０５Ｔ、Ｆ４０５Ｈ、Ｆ４０５Ｒ、Ｙ４０７Ｔ、Ｙ４０７Ｈ、Ｙ４０７Ｉ、Ｋ４０９Ｅ、Ｋ４０９Ｄ、Ｋ４０９Ｔ、及びＫ４０９Ｉ。いくつかの実施形態では、末端リジンは、Ｆｃドメインアミノ酸配列には見られない。１つの特定の実施形態では、Ｆｃドメインは、ヒトＩｇＧ１の配列に対して、アミノ酸置換Ｔ３６６Ｗを含む。野

生型Ｆｃドメインの配列を以下の配列番号１００に示す。

【０４９９】

ＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

末端リジンを欠く野生型Ｆｃドメインの例示的な配列は以下に提供される（配列番号２６４）。

【０５００】

ＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ

ＩＩＩ．アルブミン結合ペプチド

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドは、血清タンパク質結合ペプチドに融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含み得る。血清タンパク質結合ペプチドへの結合は、タンパク質医薬品の薬物動態を改善することができる。

【０５０１】

一例として、本明細書に記載の方法及び組成物で使用できるアルブミン結合ペプチドは、当該技術分野で一般に知られている。一実施形態では、アルブミン結合ペプチドは、配列ＤＩＣＬＰＲＷＧＣＬＷ（配列番号１０１）を含む。

【０５０２】

本発明において、アルブミン結合ペプチドは、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）のＮ末端またはＣ末端（例えば、Ｃ末端）に結合されて、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの血清半減期を増加することができる。いくつかの実施形態では、アルブミン結合ペプチドは、直接またはリンカーを介して、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラのＮ末端またはＣ末端に結合される。

【０５０３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）は、従来の遺伝的または化学的手段、例えば、化学的コンジュゲーションを介して、アルブミン結合ペプチド（例えば、配列番号１０１）のＮ末端またはＣ末端に融合され得る。必要に応じて、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラとアルブミン結合ペプチドとの間にリンカー（例えば、スペーサー）を挿入することができる。理論に束縛されることを望むものではないが、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラにアルブミン結合ペプチドを含めることにより、血清アルブミンへの結合を通じて治療用タンパク質の保持を延長できると予想される。

【０５０４】

ＩＶ．フィブロネクチンドメイン

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドは、フィブロネクチンドメインに融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含み得る。フィブロネクチンドメインへの結合は、タンパク質医薬品の薬物動態を改善することができる。

【０５０５】

フィブロネクチンドメインは、例えば、インテグリンなどの膜貫通受容体タンパク質及びコラーゲン及びフィブリンなどの細胞外マトリックス成分に結合する、細胞外マトリッ

クスの高分子量糖タンパク質またはその断片である。本発明のいくつかの実施形態では、フィブロネクチンドメインは、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）のＮ末端またはＣ末端（例えば、Ｃ末端）に結合されて、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの血清半減期を増加することができる。フィブロネクチンドメインは、直接またはリンカーを介して、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラのＮ末端またはＣ末端に結合され得る。

【０５０６】

一例として、本明細書に記載の方法及び組成物で使用できるフィブロネクチンドメインは、当該技術分野で一般に知られている。一実施形態では、フィブロネクチンドメインは、ＵｎｉＰｒｏｔ　ＩＤ番号Ｐ０２７５１（以下に示す配列番号１０２）のアミノ酸６１０～７０２を有するフィブロネクチンＩＩＩ型ドメインである：

ＧＰＶＥＶＦＩＴＥＴＰＳＱＰＮＳＨＰＩＱＷＮＡＰＱＰＳＨＩＳＫＹＩＬＲＷＲＰＫＮＳＶＧＲＷＫＥＡＴＩＰＧＨＬＮＳＹＴＩＫＧＬＫＰＧＶＶＹＥＧＱＬＩＳＩＱＱＹＧＨＱＥＶＴＲＦＤＦＴＴＴＳＴ

別の実施形態では、フィブロネクチンドメインはアドネクチンタンパク質である。

【０５０７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）は、従来の遺伝的または化学的手段、例えば、化学的コンジュゲーションを介して、フィブロネクチンドメイン（例えば、配列番号１０２）のＮ末端またはＣ末端に融合され得る。必要に応じて、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラとフィブロネクチンドメインとの間にリンカー（例えば、スペーサー）を挿入することができる。理論に束縛されることを望むものではないが、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラにフィブロネクチンドメインを含めることにより、インテグリンならびにコラーゲン及びフィブリンなどの細胞外マトリックス成分への結合を通じて治療用タンパク質の保持を延長できると予想される。

【０５０８】

Ｖ．血清アルブミン

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドは、血清アルブミンに融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含み得る。血清アルブミンへの結合は、タンパク質医薬品の薬物動態を改善することができる。

【０５０９】

血清アルブミンは、哺乳動物で最も豊富な血液タンパク質である球状タンパク質である。血清アルブミンは肝臓で産生され、血清タンパク質の約半分を構成する。それは単量体であり、血液に可溶性である。血清アルブミンの最も重要な機能としては、体内のホルモン、脂肪酸、その他のタンパク質を輸送すること、ｐＨを緩衝すること、血管と体組織間の体液の適切な分布に必要な浸透圧を維持することが挙げられる。好ましい実施形態では、血清アルブミンはヒト血清アルブミンである。本発明のいくつかの実施形態では、ヒト血清アルブミンは、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）のＮ末端またはＣ末端（例えば、Ｃ末端）に結合されて、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの血清半減期を増加することができる。ヒト血清アルブミンは、直接またはリンカーを介して、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラのＮ末端またはＣ末端に結合され得る。

【０５１０】

一例として、本明細書に記載の方法及び組成物で使用できるヒト血清アルブミンは、当該技術分野で一般に知られている。一実施形態では、血清アルブミンは、ＵｎｉＰｒｏｔＩＤ番号Ｐ０２７６８（配列番号１０３、以下に示す）の配列を含む。

【０５１１】

ＭＫＷＶＴＦＩＳＬＬＦＬＦＳＳＡＹＳＲＧＶＦＲＲＤＡＨＫＳＥＶＡＨＲＦＫＤＬＧ

EENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVA
DESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQE
PERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFL
KKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKA
ACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWA
VARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECAD
DRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEN
DEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYA
RRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFD
EFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKV
PQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSV
VLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDE
TYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKH
KPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKL
VAASQAALGL

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）は、従来の遺伝的または化学的手段、例えば、化学的コンジュゲーションを介して、ヒト血清アルブミン（例えば、配列番号１０３）のＮ末端またはＣ末端に融合され得る。必要に応じて、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラとヒト血清アルブミンとの間にリンカー（例えば、スペーサー）を挿入することができる。理論に束縛されることを望むものではないが、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラにヒト血清アルブミンを含めることにより、治療用タンパク質の保持を延長できると予想される。

【０５１２】

ＶＩ．リンカー

本明細書に記載のポリペプチドは、リンカーによって部分に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含み得る。いくつかの実施形態では、部分はポリペプチドの安定性を高める。例示的な部分としては、Ｆｃドメイン単量体、野生型Ｆｃドメイン、アミノ酸置換（例えば、二量体化を減少させる１つ以上の置換）を含むＦｃドメイン、アルブミン結合ペプチド、フィブロネクチンドメイン、またはヒト血清アルブミンが挙げられる。本発明では、部分（例えば、Ｆｃドメイン単量体（例えば、配列番号４８の配列）野生型Ｆｃドメイン（例えば、配列番号１００、もしくは配列番号２６４の配列）、アミノ酸置換（例えば、二量体化を減少させる１つ以上の置換）を含むＦｃドメイン、アルブミン結合ペプチド（例えば、配列番号１０１の配列）、フィブロネクチンドメイン（例えば、配列番号１０２の配列）、またはヒト血清アルブミン（例えば、配列番号１０３の配列））と、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）との間のリンカーは、１～２００個のアミノ酸を含むアミノ酸スペーサーであり得る。適切なペプチドスペーサーは当該技術分野で知られており、例えば、グリシン、アラニン、及びセリンなどの柔軟なアミノ酸残基を含むペプチドリンカーが含まれる。いくつかの実施形態では、スペーサーは、ＧＡ、ＧＳ、ＧＧ、ＧＧＡ、ＧＧＳ、ＧＧＧ、ＧＧＧＡ（配列番号４９）、ＧＧＧＳ（配列番号５０）、ＧＧＧＧ（配列番号５１）、ＧＧＧＧＡ（配列番号５２）、ＧＧＧＧＳ（配列番号５３）、ＧＧＧＧＧ（配列番号５４）、ＧＧＡＧ（配列番号５５）、ＧＧＳＧ（配列番号５６）、ＡＧＧＧ（配列番号５７）、またはＳＧＧＧ（配列番号５８）のモチーフ、例えば、複数または繰り返しのモチーフを含み得る。いくつかの実施形態では、スペーサーは、ＧＡまたはＧＳ、例えば、ＧＡ、ＧＳ、ＧＡＧＡ（配列番号５９）、ＧＳＧＳ（配列番号６０）、ＧＡＧＡＧＡ（配列番号６１）、ＧＳＧＳＧＳ（配列番号６２）、ＧＡＧＡＧＡＧＡ（配列番号６３）、ＧＳＧＳＧＳＧＳ（配列番号６４）、ＧＡＧＡＧＡＧＡＧＡ（配列番号６５）、ＧＳＧＳＧＳＧＳＧＳ（配列番号６

６）、ＧＡＧＡＧＡＧＡＧＡ（配列番号６７）、及びＧＳＧＳＧＳＧＳＧＳＧＳ（配列番号６８）のモチーフを含む２～１２個のアミノ酸を含み得る。いくつかの実施形態では、スペーサーは、ＧＧＡまたはＧＧＳ、例えば、ＧＧＡ、ＧＧＳ、ＧＧＡＧＧＡ（配列番号６９）、ＧＧＳＧＧＳ（配列番号７０）、ＧＧＡＧＧＡＧＧＡ（配列番号７１）、ＧＧＳＧＧＳＧＧＳ（配列番号７２）、ＧＧＡＧＧＡＧＧＡＧＧＡ（配列番号７３）、及びＧＧＳＧＧＳＧＧＳＧＧＳ（配列番号７４）のモチーフを含む、３～１２個のアミノ酸を含み得る。さらなるいくつかの実施形態では、スペーサーは、ＧＧＡＧ（配列番号５５）、ＧＧＳＧ（配列番号５６）、例えば、ＧＧＡＧ（配列番号５５）、ＧＧＳＧ（配列番号５６）、ＧＧＡＧＧＧＡＧ（配列番号７５）、ＧＧＳＧＧＧＳＧ（配列番号７６）、ＧＧＡＧＧＧＡＧＧＧＡＧ（配列番号７７）、及びＧＧＳＧＧＧＳＧＧＧＳＧ（配列番号７８）のモチーフを含む、４～１２個のアミノ酸を含み得る。いくつかの実施形態では、スペーサーは、ＧＧＧＧＡ（配列番号５２）、またはＧＧＧＧＳ（配列番号５３）、例えば、ＧＧＧＧＡＧＧＧＧＡＧＧＧＧＡ（配列番号７９）及びＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ（配列番号８０）のモチーフを含み得る。本発明のいくつかの実施形態では、部分（例えば、Ｆｃドメイン単量体、野生型Ｆｃドメイン、アミノ酸置換（例えば、二量体化を減少させる１つ以上の置換）を含むＦｃドメイン、アルブミン結合ペプチド、フィブロネクチンドメイン、またはヒト血清アルブミン）と、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）との間のアミノ酸スペーサーは、ＧＧＧ、ＧＧＧＡ（配列番号４９）、ＧＧＧＧ（配列番号５１）、ＧＧＧＡＧ（配列番号８１）、ＧＧＧＡＧＧ（配列番号８２）、またはＧＧＧＡＧＧＧ（配列番号８３）であり得る。

【０５１３】

いくつかの実施形態では、スペーサーはまた、グリシン、アラニン、及びセリン以外のアミノ酸を含み得、例えばＡＡＡＬ（配列番号８４）、ＡＡＡＫ（配列番号８５）、ＡＡＡＲ（配列番号８６）、ＥＧＫＳＳＧＳＧＳＥＳＫＳＴ（配列番号８７）、ＧＳＡＧＳＡＡＧＳＧＥＦ（配列番号８８）、ＡＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＡ（配列番号８９）、ＫＥＳＧＳＶＳＳＥＱＬＡＱＦＲＳＬＤ（配列番号９０）、ＧＥＮＬＹＦＱＳＧＧ（配列番号９１）、ＳＡＣＹＣＥＬＳ（配列番号９２）、ＲＳＩＡＴ（配列番号９３）、ＲＰＡＣＫＩＰＮＤＬＫＱＫＶＭＮＨ（配列番号９４）、ＧＧＳＡＧＧＳＧＳＧＳＳＧＧＳＳＧＡＳＧＴＧＴＡＧＧＴＧＳＧＳＧＴＧＳＧ（配列番号９５）、ＡＡＡＮＳＳＩＤＬＩＳＶＰＶＤＳＲ（配列番号９６）、またはＧＧＳＧＧＧＳＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳＥＧＧＧＳＧＧＧＳ（配列番号９７）であり得る。いくつかの実施形態では、スペーサーは、ＥＡＡＡＫ（配列番号９８）の複数のモチーフまたは繰り返しモチーフなどのモチーフを含み得る。いくつかの実施形態では、スペーサーは、（ＸＰ）ｎ（式中、Ｘが任意のアミノ酸（例えば、Ａ、Ｋ、またはＥ）であってもよく、ｎが１～５である）のプロリンリッチ配列、及びＰＡＰＡＰ（配列番号９９）の複数のモチーフまたは繰り返しモチーフなどのモチーフを含み得る。

【０５１４】

ペプチドスペーサーの長さと使用されるアミノ酸は、含まれる２つのタンパク質と、最終的なタンパク質融合ポリペプチドに望まれる柔軟性の程度に応じて調整できる。スペーサーの長さは、適切なタンパク質の折り畳みを確保し、凝集体の形成を避けるために調整できる。

【０５１５】

ＶＩＩ．ベクター、宿主細胞、及びタンパク質産生

本発明のポリペプチドは、宿主細胞から産生することができる。宿主細胞とは、本明細書に記載のポリペプチド及び融合ポリペプチドをそれらの対応する核酸から発現するために必要な細胞成分、例えばオルガネラを含むビヒクルを指す。核酸は、当該技術分野で知られている従来の技術（例えば、形質転換、トランスフェクション、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム沈殿、直接マイクロインジェクション、感染など）によって宿主細胞に導入できる核酸ベクターに含まれ得る。核酸ベクターの選択は、使用される宿主細

胞に部分的に依存する。一般に、好ましい宿主細胞は、真核生物（例えば、哺乳動物）起源または原核生物（例えば、細菌）起源のいずれかのものである。

【０５１６】

核酸ベクター構築物及び宿主細胞

本発明のポリペプチドのアミノ酸配列をコードする核酸配列は、当該技術分野で知られているさまざまな方法によって調製することができる。これらの方法としては、オリゴヌクレオチド媒介（または部位特異的）変異導入、ＰＣＲ変異導入、ライゲーション、及びオーバーラップ伸長ＰＣＲが挙げられるが、これらに限定されない。本発明のポリペプチドをコードする核酸分子は、標準的な技術、例えば遺伝子合成を用いて得ることができる。代替的に、野生型の細胞外ＡｃｔＲＩＩＡまたは細胞外ＡｃｔＲＩＩＢをコードする核酸分子は、当該技術分野における標準的な技術、例えば、ＱｕｉｋＣｈａｎｇｅ（登録商標）変異導入を使用して、特定のアミノ酸置換を含むように変異され得る。核酸分子は、ヌクレオチドシンセサイザーまたはＰＣＲ技術を使用して合成できる。

【０５１７】

本発明のポリペプチドをコードする核酸配列は、原核宿主細胞または真核宿主細胞において核酸分子を複製及び発現することができるベクターに挿入することができる。多くのベクターが当該技術分野で利用可能であり、本発明の目的のために使用され得る。それぞれのベクターは、特定の宿主細胞との適合性のために調整及び最適化され得るさまざまな成分を含み得る。例えば、ベクター成分としては、複製起点、選択マーカー遺伝子、プロモーター、リボソーム結合部位、シグナル配列、目的のタンパク質をコードする核酸配列、及び転写終結配列が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【０５１８】

いくつかの実施形態では、哺乳動物細胞を本発明の宿主細胞として使用することができる。哺乳動物細胞型の例としては、ヒト胎児腎臓（ＨＥＫ）（例えば、ＨＥＫ２９３、ＨＥＫ２９３Ｆ）、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）、ＨｅＬａ、ＣＯＳ、ＰＣ３、Ｖｅｒｏ、ＭＣ３Ｔ３、ＮＳ０、Ｓｐ２／０、ＶＥＲＹ、ＢＨＫ、ＭＤＣＫ、Ｗ１３８、ＢＴ４８３、Ｈｓ５７８Ｔ、ＨＴＢ２、ＢＴ２０、Ｔ４７Ｄ、ＮＳ０（免疫グロブリン鎖を内因的にいっさい産生しないマウス骨髄腫細胞株）、ＣＲＬ７Ｏ３Ｏ、及びＨｓＳ７８Ｂｓｔの細胞が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、Ｅ．ｃｏｌｉ細胞も本発明の宿主として使用することができる。Ｅ．ｃｏｌｉ株の例としては、Ｅ．ｃｏｌｉ　２９４（ＡＴＣＣ（登録商標）３１，４４６）、Ｅ．ｃｏｌｉ　λ　１７７６（ＡＴＣＣ（登録商標）３１，５３７）、Ｅ．ｃｏｌｉ　ＢＬ２１（ＤＥ３）（ＡＴＣＣ（登録商標）ＢＡＡ－１０２５）、及びＥ．ｃｏｌｉ　ＲＶ３０８（ＡＴＣＣ（登録商標）３１，６０８）が挙げられるが、これらに限定されない。異なる宿主細胞は、タンパク質産物の翻訳後のプロセシング及び修飾（例えば、グリコシル化）のための特徴的かつ特異的なメカニズムを有する。適切な細胞株または宿主システムを選択して、発現されたポリペプチドの正しい修飾及び加工を保証することができる。上記の発現ベクターは、当該技術分野における従来の技術、例えば、形質転換、トランスフェクション、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム沈殿、及び直接マイクロインジェクションを使用して、適切な宿主細胞に導入することができる。タンパク質産生のためにベクターが宿主細胞に導入されると、宿主細胞は、プロモーターの誘導、形質転換体の選択、または所望の配列をコードする遺伝子の増幅に適切になるように改変された従来の栄養素培地で培養される。治療用タンパク質を発現するための方法は当該技術分野で知られており、例えば、Ｐａｕｌｉｎａ　Ｂａｌｂａｓ，Ａｒｇｅｌｉａ　Ｌｏｒｅｎｃｅ（ｅｄｓ．）Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ　Ｇｅｎｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ：Ｒｅｖｉｅｗｓ　ａｎｄ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ（Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ），Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ；２ｎｄ　ｅｄ．２００４及びＶｌａｄｉｍｉｒ　Ｖｏｙｎｏｖ　ａｎｄ　Ｊｕｓｔｉｎ　Ａ．Ｃａｒａｖｅｌｌａ（ｅｄｓ．）Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ（Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ）Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ；２ｎｄ　ｅｄ．２０１２

を参照されたい。

【０５１９】

タンパク質産生、回収、及び精製

本発明のポリペプチドを産生するために使用される宿主細胞は、当該技術分野で既知の、選択された宿主細胞を培養するのに好適な培地で増殖させることができる。哺乳動物宿主細胞に適した培地の例としては、最少必須培地（ＭＥＭ）、ダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）、Ｅｘｐｉ２９３（登録商標）発現培地、ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）が補充されたＤＭＥＭ、及びＲＰＭＩ－１６４０が挙げられる。細菌宿主細胞に適した培地の例としては、アンピシリンなどの選択剤などの必要な補充成分が含まれるルリア培養液（ＬＢ）が挙げられる。宿主細胞は、約２０℃～約３９℃、例えば２５℃～約３７℃、好ましくは３７℃などの適切な温度、及び５～１０％などのCO_2レベルで培養される。培地のｐＨは、主に宿主生物に応じて、一般に約６．８～７．４、例えば７．０である。誘導性プロモーターが本発明の発現ベクターに使用される場合、タンパク質発現は、プロモーターの活性化に好適な条件下で誘導される。

【０５２０】

いくつかの実施形態では、使用される発現ベクター及び宿主細胞に応じて、発現されたタンパク質は、宿主細胞（例えば、哺乳動物宿主細胞）から細胞培養培地に分泌され得る。タンパク質の回収には、細胞培養培地を濾過して細胞残屑を除去することを含み得る。タンパク質はさらに精製することができる。本発明のポリペプチドは、タンパク質精製の技術分野で知られている任意の方法によって、例えば、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、アフィニティー、及びサイズ排除カラムクロマトグラフィー）、遠心分離、吸収率較差溶解度、またはタンパク質の精製のための任意の他の標準的な技術によって精製され得る。例えば、タンパク質は、プロテインＡカラム（例えば、ＰＯＲＯＳプロテインＡクロマトグラフィー）などのアフィニティーカラムとクロマトグラフィーカラム（例えば、ＰＯＲＯＳ　ＨＳ－５０陽イオン交換クロマトグラフィー）、濾過、限外濾過、塩析、及び透析手順とを適切に選択及び組み合わせることによって、単離及び精製され得る。

【０５２１】

他の実施形態では、発現したタンパク質を回収するために、例えば浸透圧ショック、超音波処理、または溶解によって宿主細胞を破壊することができる。細胞が破壊されると、細胞残屑は、遠心分離または濾過によって除去され得る。場合によっては、精製を容易にするために、ペプチドなどのマーカー配列にポリペプチドをコンジュゲートさせることができる。マーカーアミノ酸配列の例は、マイクロモル濃度の親和性でニッケル官能化アガロースアフィニティーカラムに結合するヘキサヒスチジンペプチド（Ｈｉｓタグ）である。精製に有用な他のペプチドタグとしては、インフルエンザ血球凝集素タンパク質由来のエピトープに対応する血球凝集素「ＨＡ」タグが挙げられるが、これに限定されない（Ｗｉｌｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　３７：７６７，１９８４）。

【０５２２】

代替的に、本発明のポリペプチドは、例えば、遺伝子治療の文脈において、本発明のポリペプチドをコードする核酸分子を含む、ベクター（例えば、ウイルスベクター（例えば、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、ポックスウイルスベクター（例えば、改変ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）などのワクシニアウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、及びアルファウイルスベクター））を投与することによって、対象（例えば、ヒト）の細胞によって産生することができる。ベクターは、（例えば、形質転換、トランスフェクション、エレクトロポレーション、リン酸カルシウム沈殿、直接マイクロインジェクション、感染などによって）対象の細胞内に入るとポリペプチドの発現を促進し、次いで細胞から分泌される。疾患または障害の治療が望ましい結果である場合、それ以上の処置は必要ない可能性がある。タンパク質の採取が望まれる場合、対象から血液を採取し、当該技術分野で知られている方法によって血液からタンパク質を精製することができる。

【０５２３】

ＶＩＩＩ．医薬組成物及び調製

本発明は、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）を含む、医薬組成物を特徴とする。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、部分（例えば、Ｆｃドメイン単量体、またはその二量体、野生型Ｆｃドメイン、アミノ酸置換（例えば、二量体化を減少させる１つ以上の置換）を含むＦｃドメイン、アルブミン結合ペプチド、フィブロネクチンドメイン、またはヒト血清アルブミン）に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチドを治療用タンパク質として含む。いくつかの実施形態では、本発明のポリペプチドを含む本発明の医薬組成物は、治療において他の薬剤（例えば、治療用生物製剤及び／または小分子）または組成物と組み合わせて使用され得る。治療有効量のポリペプチドに加えて、医薬組成物は、当業者に公知の方法によって製剤化することができる、１つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤を含み得る。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、本発明のポリペプチドをコードする核酸分子（ＤＮＡもしくはＲＮＡ、例えば、ｍＲＮＡ）、またはそのような核酸分子を含むベクターを含む。

【０５２４】

医薬組成物中において許容される担体及び賦形剤は、使用される投与量及び濃度においてレシピエントに対して無毒である。許容される担体及び賦形剤としては、リン酸塩、クエン酸塩、ＨＥＰＥＳ、及びＴＡＥなどの緩衝剤、アスコルビン酸及びメチオニンなどの抗酸化剤、塩化ヘキサメトニウム、塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、レゾルシノール、及び塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤、ヒト血清アルブミン、ゼラチン、デキストラン、及び免疫グロブリンなどのタンパク質、ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー、グリシン、グルタミン、ヒスチジン、アルギニン、及びリジンなどのアミノ酸、ならびにグルコース、マンノース、スクロース、及びソルビトールなどの炭水化物が挙げられ得る。本発明の医薬組成物は、注射用製剤の形態で非経口投与することができる。注射用の医薬組成物は、ビヒクルとして無菌溶液または任意の薬学的に許容される液体を使用して製剤化され得る。薬学的に許容されるビヒクルとしては、滅菌水、生理食塩水、及び細胞培養培地（例えば、ダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）、α－改変イーグル培地（α－ＭＥＭ）、Ｆ－１２培地）が挙げられるが、これらに限定されない。調製方法は当該技術分野で知られている。例えば、Ｂａｎｇａ（ｅｄ．）Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ，Ｐｒｏｃｅｓｓｉｎｇ ａｎｄ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ（３ｒｄ ｅｄ．）Ｔａｙｌｏｒ ＆ Ｆｒａｎｃｉｓ Ｇｒｏｕｐ，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ（２０１５）を参照されたい。

【０５２５】

本発明の医薬組成物は、ヒドロキシルメチルセルロースまたはゼラチンマイクロカプセル及びポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセルなどのマイクロカプセルで調製することができる。本発明の医薬組成物は、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、及びナノカプセルなどの他の薬物送達システムで製剤化することもできる。このような手法は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ ２２ｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ（２０１２）に記載される。インビボ投与に使用される医薬組成物は、滅菌でなければならない。これは、滅菌濾過膜を通じた濾過によって容易に達成される。

【０５２６】

本発明の医薬組成物は、持続放出製剤として調製することもできる。持続放出製剤の適切な例としては、本発明のポリペプチドを含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられる。持続放出マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル、ポリラクチド、Ｌ－グルタミン酸とＬ－グルタミン酸γエチルとのコポリマー、非分解性エチレ

ン－酢酸ビニル、分解性乳酸－グリコール酸コポリマー、例えば、ＬＵＰＲＯＮ　ＤＥＰＯＴ（商標）、及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が挙げられる。いくつかの持続放出製剤は、数ヶ月、例えば１～６ヶ月にわたる分子の放出を可能にするが、他の製剤は、より短い期間、例えば、数日から数週間、本発明の医薬組成物を放出する。

【０５２７】

医薬組成物は、必要に応じて単位用量形態で形成され得る。医薬製剤に含まれる活性成分、例えば本発明のポリペプチドの量は、指定された範囲内の適切な用量が提供されるような量である（例えば、体重１ｋｇあたり０．０１～１００ｍｇの範囲内の用量）。

【０５２８】

遺伝子治療用の医薬組成物は、許容される希釈剤中に存在するか、または遺伝子送達ビヒクルが埋め込まれた徐放性マトリックスを含むことができる。流体力学的注射が送達方法として使用される場合、本明細書に記載のポリペプチドをコードする核酸分子または核酸分子を含むベクター（例えば、ウイルスベクター）を含む医薬組成物は、静脈内に大量の液体で迅速に送達される。インビボ遺伝子送達ビヒクルとして使用できるベクターとしては、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、ポックスウイルスベクター（例えば、改変ワクシニアアンカラなどのワクシニアウイルスベクター）、アデノ随伴ウイルスベクター、及びアルファウイルスベクターが挙げられるが、これらに限定されない。

【０５２９】

ＩＸ．経路、投与量、及び投与

治療用タンパク質として本発明のポリペプチドを含む医薬組成物は、例えば、静脈内投与、非経口投与、皮下投与、筋肉内投与、動脈内投与、髄腔内投与、または腹腔内投与のために製剤化され得る。医薬組成物は、経口、経鼻、スプレー、エアロゾル、直腸、または膣の投与のために製剤化または投与することもできる。注射可能な製剤については、さまざまな有効な薬学的担体が当該技術分野で知られている。例えば、ＡＳＨＰ　Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｎ　Ｉｎｊｅｃｔａｂｌｅ　Ｄｒｕｇｓ，Ｔｏｉｓｓｅｌ，１８ｔｈ　ｅｄ．（２０１４）を参照されたい。

【０５３０】

いくつかの実施形態では、本発明のポリペプチドをコードする核酸分子またはそのような核酸分子を含むベクターを含む医薬組成物は、遺伝子送達によって投与され得る。遺伝子送達の方法は、当業者に周知である。インビボ遺伝子送達及び発現のために使用できるベクターとしては、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、ポックスウイルスベクター（例えば、改変ワクシニアアンカラ（ＭＶＡ）などのワクシニアウイルスベクター）、アデノ随伴ウイルスベクター、及びアルファウイルスベクターが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本発明のポリペプチドをコードするｍＲＮＡ分子を対象に直接投与することができる。

【０５３１】

本発明のいくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドをコードする核酸分子またはそのような核酸分子を含むベクターは、流体力学的注射プラットフォームを使用して投与され得る。流体力学的注入法では、本明細書に記載のポリペプチドをコードする核酸分子は、操作されたプラスミド（例えば、ウイルスプラスミド）内の強力なプロモーターの制御下に置かれる。プラスミドは、多くの場合、大量の液体で急速に静脈内に送達される。流体力学的注入は、静脈内の制御された流体力学的圧力を使用して細胞透過性を高め、大量の流体量の急速な注入による圧力上昇により、静脈からの流体及びプラスミドの血管外漏出が生じるようにする。核酸分子の発現は、主に肝臓によって駆動される。マウスでは、しばしば尾静脈にプラスミドを注射することにより、流体力学的注射を行う。特定の実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドをコードするｍＲＮＡ分子は、流体力学的注射を使用して投与され得る。

【０５３２】

本発明の医薬組成物の投与量は、投与経路、治療される疾患、及び身体的特徴、例えば対象の年齢、体重、全体的な健康状態を含む因子に依存する。本発明の医薬組成物は、０

．０１～５００ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．０１、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．２５、４．５、４．７５、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、または５００ｍｇ／ｋｇ）、より具体的な実施形態では、約０．１～約３０ｍｇ／ｋｇであり、より具体的な実施形態では、約０．３～約３０ｍｇ／ｋｇの範囲の本発明のポリペプチドの投与量を含み得る。投与量は、疾患の程度及び対象の異なるパラメーターなどの従来の因子に従って、医師によって適合され得る。

【０５３３】

医薬組成物は、投与製剤に適合する方法で、症状の改善または修復をもたらすのに治療上有効である量で投与される。医薬組成物は、さまざまな剤形、例えば、静脈内剤形、皮下剤形、及び経口剤形（例えば、摂取可能な溶液、薬物放出カプセル）で投与される。一般に、治療用タンパク質は、０．１～１００ｍｇ／ｋｇ、例えば０．５～５０ｍｇ／ｋｇで投与される。本発明のポリペプチドを含む医薬組成物は、それを必要とする対象に、例えば、毎日、毎週、２週間ごと、４週間ごと、毎月、２月ごと、四半期ごと、半年ごと、毎年１回以上（例えば、１～１０回以上）、または医学的に必要な場合に投与され得る。いくつかの実施形態では、本発明のポリペプチドを含む医薬組成物は、それを必要とする対象に毎週、２週間ごと、４週間ごと、毎月、２月ごと、または四半期ごとに投与され得る。投与量は、単回または複数回の投与レジメンで提供され得る。投与間隔は、病状が改善するにつれて短くなる場合もあれば、患者の健康状態が悪化するにつれて長くなる場合もある。

【０５３４】

Ｘ．治療方法

本発明は、ＡｃｔＲＩＩＡ及びＡｃｔＲＩＩＢの細胞外部分を組み合わせると、野生型の細胞外ＡｃｔＲＩＩＡ及び細胞外ＡｃｔＲＩＩＢと比較して改善された特性（例えば、改善されたリガンド結合特性）を有するＡｃｔＲＩＩキメラが得られるという発見に基づく。ＡｃｔＲＩＩＡとＡｃｔＲＩＩＢの細胞外部分を組み合わせることによって生成されるＡｃｔＲＩＩキメラは、ＡｃｔＲＩＩＢ（例えば、筋肉量を増加させる能力ならびにアクチビンＡ及びＢへの強い結合親和性）とＡｃｔＲＩＩＡ（例えば、ＢＭＰ９への結合親和性の低下及び／またはＦｃ融合タンパク質としてのより長い血清半減期（例えば、ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃと比較して）、及び／または赤血球レベルを増加させる能力）との両方の有益な特性を有し得る。ＡｃｔＲＩＩキメラはＡｃｔＲＩＩＡとＡｃｔＲＩＩＢの細胞外部分を含むため、可溶性であり、細胞内シグナル伝達経路を活性化することなく、リガンド（例えば、アクチビンＡ及びＢ、ミオスタチン、ＧＤＦ１１）に結合して隔離することにより、内因性アクチビン受容体と競合することができる。したがって、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを使用して、アクチビンシグナル伝達の上昇が病因に関与している疾患または状態（例えば、アクチビン受容体またはアクチビン受容体リガンドの発現増加が観察されている疾患または状態）を治療することができる。例えば、ミオスタチンは、線維症を促進すること、骨格筋の成長を阻害すること、骨の恒常性を調節することに関与しており、ミオスタチンの上昇は、肥満マウスの皮下脂肪と内臓脂肪、及び肥満とインスリン抵抗性の女性の血漿で観察されている。さらに、アクチビンＡは、骨疾患、臨床的及び実験的肺高血圧症、脂肪組織、肥満マウスの皮下脂肪及び内臓脂肪で上方制御されることが報告されており、骨芽細胞の活性を阻害し、線維症を促進することが判明している。別のアクチビン受容体リガンドであるＧＤＦ１１は、溶血性貧血のマウスモデルで過剰発現し、赤血球産生の欠陥と関連していることが判明しており、Ｉ型とＩＩ型の両方のアクチビン受容体が膵臓機能と糖尿病に関連付けられている。理論に束縛されることを望むものではないが、アクチビン受容体リガンド（例えば、ＧＤＦ１１、ミオスタチン、及び／またはアクチビン）に結合し、内因性アクチビン受容体へのそれらの結合または相互作用を減少させる（例えば、内因性リガンドを隔離することによって）治療薬は、筋肉疾患、骨疾患、線維症、貧血、血小板減少症、好中球減少症、代謝性疾患（例えば、肥

満、１型糖尿病、もしくは２型糖尿病）、またはＰＨ（例えば、ＰＡＨ、静脈性ＰＨ、低酸素性ＰＨ、血栓塞栓性ＰＨ、またはその他のＰＨ）などのさまざまな疾患または状態を治療または予防するのに治療上の有用性を有し得る。

【０５３５】

本明細書に記載の組成物及び方法は、医学的状態、例えば、筋疾患（例えば、骨格筋の衰弱もしくは萎縮）、骨疾患、低赤血球レベル（例えば、低ヘモグロビンレベルもしくは低赤血球数、例えば貧血）、線維症、血小板減少症（例えば、低血小板数）、好中球減少症（例えば、低好中球数）、代謝性疾患（例えば、肥満、１型糖尿病、もしくは２型糖尿病）、またはＰＨ（例えば、ＰＡＨ、静脈性ＰＨ、低酸素性ＰＨ、血栓塞栓性ＰＨ、またはその他のＰＨ）などの病状を治療及び／または予防する（例えば、発症を予防する、または診断された対象を治療する）ために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ、例えば、有効量のＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）を、筋肉量及び筋力を増加させるためにそれを必要とする対象において投与することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドは、除脂肪体重を増加させるために投与され得る。本明細書に記載のポリペプチドは、治療前に得られた測定値と比較して、筋肉量及び／または除脂肪量を増加させ得る。いくつかの実施形態では、対象は、筋肉の衰弱または萎縮をもたらす疾患または状態（例えば、神経筋疾患、悪液質、サルコペニア、または治療に関連する筋力の低下または萎縮）を有するか、またはその発症のリスクがある可能性がある。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、筋肉の衰弱及び萎縮を伴う疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすこと（例えば、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ミオスタチン、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体への結合を減少させるかまたは阻害すること）を目的とする。

【０５３６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ、例えば、有効量のＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）を、骨密度を増加させるか、骨形成を増加させるか、骨強度を増加させるか、骨折のリスクまたは発生を減少させるか、または骨吸収を減少させるためにそれを必要とする対象において投与することができる。本明細書に記載のポリペプチドは、治療前に得られた測定値と比較して、骨密度を増加させるか、骨形成を増加させるか、または骨吸収を減少させ得る。いくつかの実施形態では、対象は、骨の損傷をもたらす疾患（例えば、骨粗しょう症または骨減少症）を有するか、またはその発症のリスクがある可能性がある。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、骨の損傷を伴う疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすこと（例えば、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ミオスタチン、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体への結合を減少させるかまたは阻害すること）を目的とする。

【０５３７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ、例えば、有効量のＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）は、赤血球レベルを増加させる（例えば、ヘモグロビンレベルを増加させる、赤血球数を増加させる、赤血球体積を増加させる、赤血球量を増加させる、ヘマトクリットを増加させる、もしくは赤血球の形成または産生を増加させる）、赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化を増加させる（初期段階または後期（例えば、末期）段階の前駆細胞、例えば、初期段階の赤血球前駆細胞、例えば、バースト形成単位赤血球細胞（ＢＦＵ－Ｅ）及び／またはコロニー形成単位赤血球細胞（ＣＦＵ－Ｅ）、例えば、ＢＦＵ－Ｅ及び／また

はＣＦＵ－Ｅの前赤芽球、網状赤血球、または赤血球への成熟及び／または分化を増加させる、例えば、前赤芽球及び／または網状赤血球数を増加させる）、後期段階の前駆細胞（赤血球前駆細胞）の成熟（例えば、網状赤血球の赤血球への成熟、または赤芽球の網状赤血球及び／または赤血球への成熟などの最終成熟）を増加させる、初期段階の前駆細胞を赤血球系統に動員する、初期段階の赤血球前駆体及び／または前駆細胞の数を増加させる（例えば、初期段階の前駆体集団を拡大して、多染性赤芽球を補充し、成熟した網状赤血球の継続的な供給を可能にする前駆体の継続的な供給を提供する）、赤血球生成による赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の進行を促進する、及び／または赤血球前駆細胞の蓄積を減少させる（例えば、成熟に進行するように前駆細胞を刺激することによって）ためにそれを必要とする対象において投与することができる。本明細書に記載のポリペプチドは、治療前に得られた測定値と比較して、赤血球レベルを増加させるか、赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化を増加させるか、後期段階の赤血球前駆細胞の成熟を増加させるか、初期段階の前駆細胞を赤血球系統に動員するか、初期段階の赤血球前駆細胞の数を増加させるか、赤血球生成による赤血球前駆細胞の進行を促進するか、または赤血球前駆細胞の蓄積を減らすことができる。いくつかの実施形態では、対象は、低赤血球レベルに関連する疾患または状態（例えば、貧血または失血）を有し得る。いくつかの実施形態では、対象は、貧血または失血を有するか、またはその発症のリスクがある可能性がある（例えば、対象は、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、慢性腎疾患、関節リウマチ、無効造血、がん、または炎症性疾患（例えば、クローン病、ＳＬＥ、もしくは潰瘍性大腸炎）などの他の疾患または状態に起因するか、または化学療法、放射線療法、または手術などの医学的治療に起因する貧血を有するか、またはその発症のリスクがあり得る）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、低赤血球レベルを伴う疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすこと（例えば、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ミオスタチン、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体への結合を減少させるかまたは阻害すること）を目的とする。

【０５３８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ、例えば、有効量のＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）は、血小板レベルを増加させる（例えば、血小板数を増加させる）、巨核球の分化及び／または成熟を促進する（例えば、血小板を産生する）、血小板前駆細胞の蓄積を減少させる、血液凝固を改善する、出血イベントを減少させる、皮膚の出血（例えば、点状出血もしくは紫斑）を減少させる、及び／または血小板形成もしくは産生を促進もしくは増加させるためにそれを必要とする対象において投与することができる。本明細書に記載のポリペプチドは、治療前に得られた測定値と比較して、血小板レベルを増加させ得る、巨核球の分化及び／または成熟を促進し得る、血小板前駆細胞の蓄積を減少させ得る（例えば、前駆細胞を刺激して成熟へと進行させることにより）、血液凝固を改善し得る、出血イベントを減少させ得る、皮膚における出血を減少させ得る、及び／または、血小板の形成もしくは産生を促進もしくは増加させ得る。いくつかの実施形態では、対象は、低血小板レベルに関連する疾患または状態（例えば、血小板減少症）を有し得る。いくつかの実施形態では、巨核球を本明細書に記載のポリペプチド、ポリペプチドをコードする核酸、または核酸を含むベクターとインビトロで接触させて血小板減少症の治療のための血小板を生成することができる。いくつかの実施形態では、対象は、血小板減少症を有するか、またはその発症のリスクがある可能性がある（例えば、対象は、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、骨髄線維症治療（例えば、ルキソリチニブもしくはフェドラチニブなどのＪＡＫ阻害剤による治療）、造血不全、ゴーシェ病、再生不良性貧血、ファンコニ貧血、ダイアモンドブラックファン貧血、シュワックマンダイアモンド症候群、過度のアルコール摂取、肝硬変、がん（例えば、白血病またはリンパ腫）、免疫性血小板減少症、自己免疫疾患（例えば、関節リウマチまたはループス（例えば、ＳＬＥ））、ウイルス感染（例えば、

Ｃ型肝炎、ＨＩＶ、水痘、おたふくかぜ、風疹、パルボウイルス、またはエプスタイン－バーウイルス）、細菌感染（例えば、菌血症）、ビタミン欠乏症（例えば、ビタミンＢ－１２欠乏症、葉酸欠乏症、もしくは鉄欠乏症）、がん治療（例えば、化学療法もしくは放射線療法）、脾腫、血栓性血小板減少性紫斑病、特発性血小板減少性紫斑病、播種性血管内凝固症候群、溶血性尿毒症症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、後天性無巨核球性血小板減少症、ピアソン症候群、先天性角化異常症、遺伝性疾患（例えば、Ｗｉｓｋｏｔｔ－Ａｌｄｒｉｃｈもしくはｍａｙ－Ｈｅｇｇｌｉｎ症候群）、輸血による血小板の希釈、または薬物療法（例えば、ヘパリン、キニーネ、バンコマイシン、リファンピン、トリメトプリムなどのサルファ剤含有抗生物質、もしくはフェニトインなどの抗けいれん薬）による血小板減少などの他の疾患または状態に起因する血小板減少症を有するかまたはその発症のリスクがある可能性がある）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、低血小板レベルを伴う疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすこと（例えば、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ミオスタチン、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体への結合を減少させるかまたは阻害すること）を目的とする。

【０５３９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ、例えば、有効量のＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）は、好中球レベルを増加させる（例えば、好中球数を増加させる）、前駆細胞（例えば、骨髄前駆細胞、骨髄芽球、または骨髄細胞）の好中球への分化及び／または成熟を促進する、及び／または好中球の形成または産生を促進または増加させるためにそれを必要とする対象において投与することができる。本明細書に記載のポリペプチドは、治療前に得られた測定値と比較して、好中球レベルを増加させ、前駆細胞の好中球への分化及び／または成熟を増加または促進し、及び／または好中球の形成または産生を促進または増加させ得る。いくつかの実施形態では、対象は、低好中球レベルに関連する疾患または状態（例えば、好中球減少症）を有し得る。いくつかの実施形態では、対象は、好中球減少症を有するか、またはその発症のリスクがある可能性がある（例えば、対象は、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、無効造血、再生不良性貧血、ファンコニ貧血、ダイアモンドブラックファン貧血、シュワックマンダイアモンド症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、ピアソン症候群、先天性角化異常症、がん（例えば白血病）、ビタミン欠乏症（例えば、Ｂ－１２欠乏症もしくは葉酸欠乏症）、脾腫、自己免疫疾患（例えば、多発血管炎性肉芽腫症、ループス（例えば、ＳＬＥ）、エバンス症候群、フェルティ症候群、クローン病、もしくは関節リウマチ）、ウイルス感染（例えば、水痘、エプスタイン－バー、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ／エイズ、サイトメガロウイルス、デング熱、麻疹）、細菌感染症（例えば、結核、サルモネラ感染症、または敗血症）、がん治療（例えば、化学療法もしくは放射線療法）、または他の薬物（例えば、メチマゾール及びプロピルチオウラシルなどの甲状腺機能亢進症の治療に使用される薬物、バンコマイシン、ペニシリンＧ、トリメトプリム、及びオキサシリンなどの抗生物質、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルなどの抗ウイルス薬、スルファサラジンなどの潰瘍性大腸炎または関節リウマチのための抗炎症薬、キニジン及びプロカインアミドなどの不整脈の治療に使用される薬物、フェニトイン及びバルプロ酸塩などの抗けいれん薬、クロザピンなどの抗精神病薬、もしくはレバミゾール）による治療などの他の疾患または状態に起因する好中球減少症を有するか、またはその発症のリスクがある可能性がある）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、低好中球レベルを伴う疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすこと（例えば、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ミオスタチン、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体への結合を減少させるかまたは阻害すること）を目的とする。

【０５４０】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ、例えば、有効量のＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）を、線維症を予防するかもしくは減少させるためにそれを必要とする対象において投与することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドは、線維症の進行を緩徐化するかもしくは停止させるため、線維症を発症するリスクを減少させるため、または線維症の１つ以上の症状を軽減する（例えば、頻度または重症度を軽減する）ために投与され得る。本明細書に記載のポリペプチドは、少なくとも治療前の線維症の進行と比較して、または未治療の対象における線維症の進行と比較して、線維症を減少させるか、または線維症の進行を緩徐化することができる。いくつかの実施形態では、対象は、線維症を有するか、またはその発症のリスクがある可能性がある（例えば、対象は、創傷、Ｂ型肝炎もしくはＣ型肝炎、脂肪肝疾患、腎疾患（例えば、慢性腎腎疾患）、心臓病、もしくはアテローム性動脈硬化症などの線維症に関連する疾患もしくは状態を有する可能性があるか、または化学療法、放射線、または手術などの線維症の発症に関連する治療を受けている可能性がある）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドは、線維症の発症のリスクがある対象（例えば、化学療法、放射線療法、もしくは手術で治療されている対象、または、創傷、Ｂ型肝炎もしくはＣ型肝炎、脂肪肝疾患、腎疾患（例えば、慢性腎疾患）、心臓病、もしくはアテローム性動脈硬化症などの線維症に関連する疾患もしくは状態を有する対象）において、線維症の発症を予防するかまたは遅延させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、線維症または線維症に関連する疾患もしくは状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすこと（例えば、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ミオスタチン、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体への結合を減少させるかまたは阻害すること）を目的とする。

【０５４１】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ、例えば、有効量のＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）は、ＰＨを治療するか、ＰＨを軽減するか（例えば、息切れ（呼吸困難）、疲労、脚、足、腹（腹水）、もしくは首の腫れ（例えば、浮腫）、または胸の疼痛または圧迫感、速い脈拍または心臓の動悸、唇または皮膚の青みがかった色（チアノーゼ）、めまい、または失神などのＰＨの１つ以上の症状の重症度もしくは頻度を減少させるか）、ＰＨを予防するか（例えば、ＰＨの発症を予防するか）、ＰＨの発症のリスクを軽減するか、またはＰＨの進行を緩徐化もしくは停止するためにそれを必要とする対象において投与することができる。本明細書に記載のポリペプチドは、治療前に観察された症状もしくは進行と比較して、または未治療の対象におけるＰＨの症状もしくは進行と比較して、ＰＨの症状を軽減するか、またはＰＨの進行を緩徐化することができる。いくつかの実施形態では、対象は、ＰＨを有するか、もしくはその発症のリスクがある可能性がある（例えば、対象は、特発性ＰＡＨを有する可能性がある；対象は、ＰＡＨに関連する疾患もしくは状態（例えば、ＰＡＨの発症のリスクの増加をもたらす疾患もしくは状態）、例えば、ＨＩＶ感染、住血吸虫症、門脈圧亢進症、肺静脈閉塞症、肺毛細血管腫症、肝硬変、先天性心臓異常、結合組織／自己免疫疾患（例えば、強皮症もしくはループス）、もしくは薬物使用もしくは乱用（例えば、メタンフェタミンもしくはコカインの使用）を有する可能性がある；対象はＰＨの家族歴を有する可能性がある（例えば、遺伝性ＰＡＨ）；対象は、静脈性ＰＨに関連する疾患もしくは状態（例えば、静脈性ＰＨの発症のリスクの増加をもたらす疾患もしくは状態）、例えば、左心室収縮機能障害、左心室拡張機能障害、心臓弁膜症、先天性心筋症、もしくは先天性／後天性肺静脈狭窄症などを有する可能性がある；対象は、低酸素性ＰＨに関連する疾患もしくは状態（例えば、低酸素性ＰＨの発症のリスクの増加をもたらす疾患もしくは状態）、例えば慢性閉塞性肺疾患（例えば、肺気腫）、間質性

肺疾患、睡眠呼吸障害（例えば、睡眠時無呼吸）、肺疾患（例えば、肺線維症）、肺胞低換気障害、高地への慢性的な曝露、もしくは発達異常などを有する可能性がある；対象は、血栓塞栓性ＰＨに関連する疾患もしくは状態（例えば、血栓塞栓性ＰＨの発症のリスクの増加をもたらす疾患もしくは状態）、例えば、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、もしくは肺動脈閉塞（例えば、肺塞栓症、血管肉腫、動脈炎、先天性肺動脈狭窄症、もしくは寄生虫感染症）などを有する可能性がある；または対象は、その他のＰＨに関連する疾患または状態（例えば、その他のＰＨの発症のリスクの増加をもたらす疾患または状態）、例えば、血液疾患（例えば、慢性溶血性貧血、鎌状赤血球症）、全身性疾患（例えば、サルコイドーシス、肺ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ管平滑筋腫症、神経線維腫症、または血管炎）、代謝障害（例えば、糖原病、ゴーシェ病、もしくは甲状腺疾患）、肺腫瘍性血栓性微小血管症、線維性縦隔炎、慢性腎不全、もしくは分節性肺高血圧症（肺の１つ以上の葉に限定された肺高血圧症）を有する可能性がある）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドは、ＰＨの発症のリスクがある対象（例えば、ＰＨの家族歴（例えば、遺伝性ＰＡＨ）を有する対象、またはＰＡＨ、静脈性ＰＨ、低酸素性ＰＨ、血栓塞栓性ＰＨ、もしくはその他のＰＨの発症のリスクの増加をもたらす疾患もしくは障害を有する対象）におけるＰＨの発症を予防または遅延させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、ＰＨまたはＰＨに関連する疾患もしくは状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすこと（例えば、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ミオスタチン、及び／またはＢＭＰ９のそれらの受容体への結合を減少させるかまたは阻害すること）を目的とする。いくつかの実施形態では、ＰＨは、ＰＡＨ、静脈性ＰＨ、低酸素性ＰＨ、血栓塞栓性ＰＨ、またはその他のＰＨである。

【０５４２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ、例えば、有効量のＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）は、体脂肪（例えば、体脂肪の量または体脂肪パーセンテージ）を減少させるか、体重または体重増加を減少させるか、空腹時インスリンレベルを減少させるか、グルコースクリアランスを増加させるか、ＬＤＬを減少させるか、トリグリセリドを減少させるか、血清脂質プロファイルを改善するか、またはインスリン感受性を増加させる（例えば、インスリン抵抗性を減少させる）ためにそれを必要とする対象において投与することができる。本明細書に記載のポリペプチドは、治療前に得られた測定値と比較して、体脂肪（例えば、体脂肪の量または体脂肪パーセンテージ）を減少させるか、体重または体重増加を減少させるか、空腹時インスリンレベルを減少させるか、グルコースクリアランスを増加させるか、ＬＤＬを減少させるか、トリグリセリドを減少させるか、血清脂質プロファイルを改善するか、またはインスリン感受性を増加させる（例えば、インスリン抵抗性を減少させる）ことができる。いくつかの実施形態では、対象は、肥満または糖尿病（例えば、１型糖尿病または２型糖尿病）に関連する疾患または状態を有し得る。いくつかの実施形態では、対象は、代謝性疾患（例えば、肥満、１型糖尿病、または２型糖尿病）を有するか、またはその発症のリスクがある可能性があり、例えば、対象は、過体重である可能性があり、肥満の家族歴を有する可能性があり、または肥満または糖尿病の発症のリスクの増加に関連する他の病状またはリスク因子（例えば、高齢、またはグルココルチコイド、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ）、三環系抗うつ薬、気分安定剤、抗精神病薬、セロトニン－ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（ＳＮＲＩ）による治療）があり、糖尿病の家族歴がある、または前糖尿病がある。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、代謝性疾患（例えば、肥満、１型糖尿病、または２型糖尿病）を有するか、またはその発症のリスクがある対象において、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすこと（例えば、アクチビンＡ、アクチビンＢ、ミオスタチン、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体への結合を減少させるかまたは阻害すること）を目的とする。

【０５４３】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチドは、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体、例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、及び／またはＢＭＰＲＩＩへの結合を減少させるかまたは阻害する。本明細書に記載のポリペプチドは、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体への結合を、本発明のポリペプチドの非存在下でのミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体への結合と比較して減少させ得る。いくつかの実施形態では、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすこと（例えば、ミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のそれらの内因性受容体、例えば、ＡｃｔＲＩＩＡ、ＡｃｔＲＩＩＢ、及び／またはＢＭＰＲＩＩへの結合を減少させるかまたは阻害すること）は、対象の筋肉量の増加、対象の除脂肪体重の増加、対象の骨密度もしくは骨形成の増加、対象の骨吸収の減少、対象の赤血球レベルの増加（例えば、ヘモグロビンレベル、ヘマトクリット、赤血球数、赤血球体積、もしくは赤血球質量、例えば、赤血球の形成または産生を促進もしくは増加させる）、赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化の増加、後期赤血球前駆細胞の成熟の増加、赤血球系統への初期前駆細胞の動員、赤血球前駆細胞の蓄積の減少、初期段階の赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の数の増加、赤血球生成による赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の進行、対象の血小板レベルの増加（例えば、血小板数、巨核球の分化及び／または成熟、及び／または血小板の形成もしくは産生の増加）、血小板前駆細胞の蓄積の減少、血液凝固の改善、出血イベントの減少、皮膚での出血の減少、対象の好中球レベルの増加（例えば、好中球数の増加、例えば、好中球産生の増加もしくは形成の増加）、好中球への前駆細胞の分化及び／または成熟の増加、対象の線維症または線維症の発症のリスクの減少、線維症の発症の遅延、線維症の進行の減少（例えば、緩徐化または阻害）、体脂肪の減少（例えば、体脂肪の量または体脂肪パーセンテージ）、体重または体重増加の減少、空腹時インスリンレベルの減少、グルコースクリアランスの増加、血清脂質プロファイルの改善、インスリン感受性の増加（例えば、インスリン抵抗性の減少）、ＰＨの症状の軽減、ＰＨを発症するリスクの減少、ＰＨの発症の遅延、及び／またはＰＨの進行の減少（例えば、緩徐化または阻害）をもたらす。ＰＨは、ＰＡＨ、静脈性ＰＨ、低酸素性ＰＨ、血栓塞栓性ＰＨ、またはその他のＰＨであり得る。

【０５４４】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ、例えば、有効量のＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）は、治療前に得られた測定値と比較して、または同じ疾患もしくは状態を有する未治療の対象から得られた測定値と比較して、筋肉量または筋力を増加させるか、除脂肪体重を増加させるか、骨密度を増加させるか、骨形成を増加させるか、骨強度を増加させるか、骨折のリスクまたは発生を減少させるか、骨吸収を減少させるか、赤血球レベルを増加させるか、赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化を増加させるか、後期段階の赤血球前駆細胞の成熟を増加させるか、初期段階の前駆細胞を赤血球系統へと動員するか、赤血球前駆細胞の蓄積を減少させるか、初期段階の赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の数を増加させるか、赤血球生成による赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の進行を促進させるか、対象の血小板レベルを増加させるか、巨核球分化及び／または成熟を増加させるか、血小板の形成もしくは産生を増加させるか、血小板前駆細胞の蓄積を減少させるか、血液凝固を改善するか、出血イベントを減少させるか、皮膚の出血を減少させるか、対象の好中球レベルを増加させるか、好中球の産生もしくは形成を増加させるか、好中球への前駆細胞の分化及び／または成熟を増加もしくは促進させるか、線維症を予防もしくは軽減するか（線維症を軽減するか、線維症の発症を予防するまたは遅延させるか、線維症の進行を緩徐化または停止するか）、代謝性疾患を治療するか、体脂肪を減少させるか（例えば、体脂肪の量もしくは体脂肪パーセンテージ）、体重もしくは体重増加を減少

させるか、空腹時インスリンレベルを減少させるか、グルコースクリアランスを増加させるか、血清脂質プロファイルを改善するか、ＰＨを予防もしくは治療するか（例えば、ＰＨの症状を軽減するか、ＰＨの発症を防止するまたは遅延させるか、ＰＨの進行を緩徐化または停止するか）、またはミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼすためにそれを必要とする対象において投与することができる。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ、例えば、有効量のＡｃｔＲＩＩキメラ）は、治療前に得られた測定値と比較して、または同じ疾患もしくは状態を有する未治療の対象から得られた測定値と比較して、筋肉量または筋力を増加させ得るか、除脂肪体重を増加させ得るか、骨密度を増加させ得るか、骨形成を増加させ得るか、骨強度を増加させ得るか、骨折のリスクまたは発生を減少させ得るか、骨吸収を減少させ得るか、赤血球レベルを増加させ得るか、赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化を増加させ得るか、後期段階の赤血球前駆細胞の成熟（例えば、網状赤血球の赤血球への成熟、もしくは赤芽球の網状赤血球及び／または赤血球への成熟などの最終成熟）を増加させ得るか、初期段階の前駆細胞を赤血球系統へと動員し得るか、赤血球前駆細胞の蓄積を減少させ得るか、初期段階の赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の数を増加させ得るか、赤血球生成による赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の進行を促進させ得るか、対象の血小板レベルを増加させ得るか、巨核球分化及び／または成熟を増加させ得るか、血小板の形成もしくは産生を増加させ得るか、血小板前駆細胞の蓄積を減少させ得るか、血液凝固を改善し得るか、出血イベントを減少させ得るか、皮膚の出血を減少させ得るか、対象の好中球レベルを増加させ得るか、好中球への前駆細胞の分化及び／または成熟を増加もしくは促進させ得るか、好中球の産生もしくは形成を増加させ得るか、線維症を予防もしくは軽減し得るか、代謝性疾患を治療し得るか、体脂肪を減少させ得るか（例えば、体脂肪の量もしくは体脂肪パーセンテージ）、体重もしくは体重増加を減少させ得るか、空腹時インスリンレベルを減少させ得るか、グルコースクリアランスを増加させ得るか、血清脂質プロファイルを改善し得るか、ＰＨを予防もしくは治療し得るか、またはミオスタチン、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及び／またはＢＭＰ９のシグナル伝達に影響を及ぼし得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、血管透過性または血管漏出の増加などの血管合併症を対象に引き起こさない。

【０５４５】

本発明はまた、筋肉の衰弱または萎縮を含む疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象を、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）の有効量を対象に投与することにより治療する方法を含む。本明細書に記載の方法のいずれにおいても、筋肉の衰弱または萎縮を含む疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある対象は、神経筋疾患（例えば、筋ジストロフィー、ＩＢＭ、ＳＭＡ、ＣＭＴ、ＡＬＳ、重症筋無力症、もしくは多発性硬化症）、サルコペニア、悪液質（例えば、がん悪液質、ＨＩＶ関連悪液質、心臓性悪液質（例えば、心不全に関連する悪液質）、慢性腎疾患に関連する悪液質、もしくは肺性悪液質（例えば、ＣＯＰＤに関連する悪液質））、非活動性萎縮；治療に関連する筋肉の損失もしくは萎縮（例えば、グルココルチコイド治療、ＦＧＦ－２１治療、ＧＬＰ－１治療、肥満手術、がん治療、もしくは肥満または２型糖尿病の治療）、筋緊張低下、低酸素症、または火傷に関連する筋肉の損失または萎縮を含む疾患または症状を有するか、またはその発症のリスクがある。筋ジストロフィーとしては、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（ＤＭＤ）、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（ＦＳＨＤ）、ベッカー型筋ジストロフィー（ＢＭＤ）、筋緊張性ジストロフィー（ＤＭ）、先天性筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー（ＬＧＭＤ）、遠位型筋ジストロフィー（ＤＤ）、眼咽頭型筋ジストロフィー（ＯＰＭＤ）、及びエメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー（ＥＤＭＤ）が挙げられる。先天性筋ジストロフィーには３３種類あり、先天性筋ジストロフィー１Ａ型（ＭＤＣ１Ａ、ラミニンα２の変異に関連）、先天性筋ジストロフィー１Ｃ型（ＭＤＣ１Ｃ、

ＦＫＲＰの変異に関連）、先天性筋ジストロフィー１Ｄ型（ＭＤＣ１Ｄ、ＬＡＲＧＥの変異に関連）、先天性筋ジストロフィー１Ｂ型（ＭＤＣ１Ｂ）、福山型先天性筋ジストロフィー（ＦＣＭＤ、フクチンの変異に関連）、筋・眼・脳病（ＭＥＢ、ＰＯＭＧｎＴ１の変異に関連する可能性がある）、Ｗａｌｋｅｒ－Ｗａｒｂｕｒｇ症候群（ＷＷＳ、Ｂ３ＧＮＴ１（ＭＤＤＧＡ型）、ＰＯＭＴ１（ＭＤＤＧＡ１型）、ＰＯＭＴ２（ＭＤＤＧＡ２型）、ＩＳＰＤ（ＭＤＤＧＡ７型）、ＧＴＤＣ２（ＭＤＤＧＡ８型）、ＴＭＥＭ５（ＭＤＤＧＡ１０型）、Ｂ３ＧＡＬＮＴ２（ＭＤＤＧＡ１１型）、またはＳＧＫ１９６（ＭＤＤＧＡ１２型）の変異に関連）、硬直性脊椎筋ジストロフィー（ＲＳＭＤ１、ＳＥＰＮ１の変異に関連）、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー（ＵＣＭＤ、ＣＯＬＧＡ１、ＣＯＬ６Ａ２、またはＣＯＬ６Ａ３の変異に関連）、及びインテグリンα７、インテグリンα９、ＤＯＫ７、ラミニンＡ／Ｃ、ＳＢＰ２、またはコリンキナーゼβの変異に関連する筋ジストロフィーを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、筋肉量を増加させる、例えば、筋肉量、除脂肪体重、及び／または筋力を増加させる、例えば、治療前に得られた測定値と比較してまたは同じ疾患もしくは状態を有する未治療の対象で典型的に観察される測定値と比較して、筋肉量、除脂肪体重、及び／または筋力を増加させる。いくつかの実施形態では、筋肉は骨格筋である。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療の前に、筋肉の衰弱及び萎縮をもたらす疾患または状態を有すると特定される。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療の前に、対象が筋肉の衰弱または萎縮をもたらす疾患または状態を有することを特定するステップを含む（例えば、除脂肪体重、筋肉量、もしくは筋力を評価することによって、または先天性筋ジストロフィーの遺伝子検査によって）。方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラの投与の後（例えば、治療開始後１２時間、２４時間、１、２、３、４、５、６、もしくは７日、１、２、３、４、５、６、７、もしくは８週間、または１、２、３、４、５、もしくは６ヶ月、またはそれ以上）に、除脂肪体重、筋肉量、または筋力を評価することをさらに含むことができる。

【０５４６】

本発明はまた、骨疾患（例えば、骨損傷）を有する、またはその発症のリスクがある対象を、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）の有効量を対象に投与することにより治療する方法を含む。本明細書に記載の方法のいずれにおいても、骨疾患（例えば、骨損傷）を有する、またはその発症のリスクがある対象は、原発性骨粗しょう症、続発性骨粗しょう症、骨減少症、大理石骨病、骨形成不全症、骨折、骨癌またはがん転移に関連する骨量減少、パジェット病、腎性骨ジストロフィー、治療に関連する骨量減少、神経筋疾患に関連する骨量減少、火傷による骨量減少、食欲不振症に関連する骨量減少、食事に関連する骨量減少、肥満の治療に関連する骨量減少、低重力に関連する骨量減少、または不動に関連する骨量減少を含む、疾患または状態を有するか、またはその発症のリスクがある。いくつかの実施形態では、原発性骨粗しょう症は、加齢に関連するかまたはホルモンに関連する骨粗しょう症（例えば、エストロゲンの減少に関連する）である。いくつかの実施形態では、続発性骨粗しょう症は、不動誘発骨粗しょう症またはグルココルチコイド誘発骨粗しょう症である。いくつかの実施形態では、骨癌は多発性骨髄腫であるか、またはがん転移に関連する骨量減少は多発性骨髄腫によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、治療に関連する骨量減少は、ＦＧＦ－２１またはＧＬＰ－１による治療によるか、ＦＧＦ－２１またはＧＬＰ－１を含有する治療剤による治療によるか、２型糖尿病及び／または肥満の治療によるか、肥満手術によるか、アンドロゲンまたはエストロゲン除去療法によるか、またはがん治療（例えば、化学療法または放射線）により発生する。いくつかの実施形態では、食事に関連する骨量減少はくる病（例えば、ビタミンＤ欠乏症）である。いくつかの実施形態では、低重力に関連する骨量減少は、負荷喪失に関連する骨量減少である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療前に得られた測定値と比較して、または同じ疾患もしくは状態を有する未治療の対象で典型的に観察される測定値と比較して、

骨密度を増加させ（例えば、骨量を増加させ）、骨吸収を減少させ（例えば、骨異化活性を減少させ）、骨形成を増加させ（例えば、骨同化活性を増加させ、もしくは骨形成を増加させ）、骨芽細胞活性もしくは骨芽細胞形成を増加させ、及び／または破骨細胞活性もしくは破骨細胞形成を減少させる。いくつかの実施形態では、骨は皮質骨または海綿骨である。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラで治療する前に骨疾患を有すると特定される。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラで治療する前に、対象が骨疾患を有すると特定するステップを含む。方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラの投与の後（例えば、治療開始後１２時間、２４時間、１、２、３、４、５、６、もしくは７日、１、２、３、４、５、６、７、もしくは８週間、または１、２、３、４、５、もしくは６ヶ月、またはそれ以上）に、骨密度、骨形成、または骨吸収を評価することをさらに含むことができる。

【０５４７】

本発明はまた、貧血または失血を有するか、またはその発症のリスクがある対象を、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）の有効量を対象に投与することによって治療する方法を含む。本明細書に記載の方法のいずれにおいても、低赤血球レベル（例えば、低ヘモグロビンレベル、低ヘマトクリット、または低赤血球数）を有するか、またはその発症のリスクがある対象は、貧血または失血を有するか、またはその発症のリスクがある。いくつかの実施形態では、貧血は、栄養欠乏症（例えば、ビタミンＢ－１２欠乏症、葉酸欠乏症などのビタミン欠乏症）、骨髄欠損（例えば、発作性夜間ヘモグロビン尿症）、薬物に対する有害作用（例えば、抗レトロウイルスＨＩＶ薬）、骨髄異形成症候群、骨髄移植、骨髄線維症、無効造血、がん（例えば、乳癌、肺癌、結腸癌などの固形腫瘍、慢性リンパ球性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫などのリンパ系の腫瘍；もしくは白血病もしくは多発性骨髄腫などの造血系の腫瘍）、がん治療（例えば、放射線または化学療法、例えば、白金含有薬剤による化学療法）、骨髄線維症治療（例えば、ルキソリチニブもしくはフェドラチニブなどのＪＡＫ阻害剤による治療）、炎症性疾患もしくは自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ、その他の炎症性関節炎、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、急性または慢性の皮膚疾患（例えば、乾癬）、もしくは炎症性腸疾患（例えば、クローン病もしくは潰瘍性大腸炎）、膀胱炎、胃炎）、特発性もしくは先天性疾患を含む急性もしくは慢性の腎疾患もしくは腎不全（例えば、慢性腎疾患）、糖尿病、急性もしくは慢性の肝疾患、急性もしくは慢性の出血、感染症（例えば、マラリア、骨髄炎）、脾腫、ポルフィリン症、血管炎、溶血、尿路感染症、異常ヘモグロビン症（例えば、鎌状赤血球症）、サラセミア（例えば、αサラセミアもしくはβサラセミア）、Ｃｈｕｒｇ－Ｓｔｒａｕｓｓ症候群、フェルティ症候群、ピアソン症候群、先天性角化異常症、移植片対宿主病、造血幹細胞移植、骨髄線維症、汎血球減少症、赤芽球癆、シェーンライン・ヘノッホ紫斑病、シュワッハマン症候群（例えば、シュワッハマン・ダイアモンド症候群）、薬物使用または乱用（例えば、アルコール乱用）、または輸血禁忌（例えば、高齢の患者、同種抗体または自己抗体を有する患者、小児患者、心肺疾患の患者、宗教上の理由で輸血に反対する患者（例えば、一部のエホバの証人））に関連している。骨髄異形成症候群は、単系統異形成を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＳＬＤ）、多系統異形成を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＭＬＤ）、輪状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＲＳ、単系統異形成（ＭＤＳ－ＲＳ－ＳＬＤ）及び多系統異形成（ＭＤＳ－ＲＳ－ＭＬＤ）を含む）、孤立性ｄｅｌ染色体異常を伴う骨髄異形成症候群（孤立性ｄｅｌ（５ｑ）を伴うＭＤＳ）、過剰な芽球を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＥＢ、過剰な芽球を伴う骨髄異形成症候群－１型（ＭＤＳ－ＥＢ－１）、及び過剰な芽球を伴う骨髄異形成症候群－２型（ＭＤＳ－ＥＢ－２）を含む）、骨髄異形成症候群、分類不能型（ＭＤＳ－Ｕ）、または輪状鉄芽球及び血小板増加症を伴う骨髄異形成症候群／骨髄増殖性腫瘍（ＭＤＳ／ＭＰＮ－ＲＳ－Ｔ））であり得る。骨髄異形成症候群は、改訂された国際予後スコアリングシステム（ＩＰＳＳ－Ｒ）によって決定される、非常に低リスク、低リスク、または中リスクのＭＤＳであり得る。

骨髄異形成症候群は、ＲＳ陽性骨髄異形成症候群（例えば、骨髄異形成症候群を有する対象は環状鉄芽球を有し得る）または非ＲＳ骨髄異形成症候群（例えば、骨髄異形成症候群を有する対象は環状鉄芽球を欠き得る）であり得る。いくつかの実施形態では、ＲＳ陽性骨髄異形成症候群は、ＳＦ３Ｂ１における変異などのスプライシング因子変異に関連する。いくつかの実施形態では、ＭＤＳは、最終成熟の欠陥に関連する（ＲＳ陽性ＭＤＳ及びスプライシング因子変異を有する対象においてしばしば観察され、そのような対象は、健康な対象と比較して骨髄中の赤血球前駆細胞が増加している可能性がある）。いくつかの実施形態では、ＭＤＳは、初期段階の造血の欠陥に関連している（例えば、コミットメントまたは初期分化などの初期段階の赤血球系細胞の発生の欠陥に関連し、そのような対象は、健康な対象または最終成熟に欠陥のある対象と比較して骨髄中の赤血球系前駆細胞が少ない可能性がある）。いくつかの実施形態では、ＭＤＳは内因性エリスロポエチンレベルの上昇と関連している。いくつかの実施形態では、骨髄異形成症候群は、低細胞骨髄に関連する（例えば、ＭＤＳを有する対象は低細胞骨髄を有する）。対象は、低い輸血負荷または高い輸血負荷であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療前の８週間で、低い輸血負荷であり、１～３ＲＢＣ単位を受けた。いくつかの実施形態では、対象は、低い輸血負荷であり、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療前の８週間以内に輸血を受けなかった（０単位のＲＢＣを受けた）。いくつかの実施形態では、貧血は、再生不良性貧血、鉄欠乏性貧血、ビタミン欠乏性貧血、慢性疾患性貧血（炎症性貧血とも呼ばれる）、骨髄疾患に関連する貧血、溶血性貧血、鎌状赤血球貧血、小球性貧血、低色素性貧血、鉄芽球性貧血、先天性赤血球異形成貧血、ダイアモンドブラックファン貧血、ファンコニ貧血、または過剰な芽球を伴う難治性貧血である。鉄芽球性貧血は、後天性鉄芽球性貧血または先天性鉄芽球性貧血であり得る。いくつかの実施形態では、先天性鉄芽球性貧血は、ＡＬＡＳ２、ＳＬＣ２５Ａ３８、ＦＥＣＨ、ＧＬＲＸ５、ＨＳＰＡ９、ＨＳＣＢ、ＳＬＣ２５Ａ３８、またはＡＢＣＢ７の変異に関連している。いくつかの実施形態では、先天性鉄芽球性貧血は、ＰＵＳ１、ＹＡＲＳ２、ＬＡＲＳ２、ＴＲＮＴ１、ＭＴ－ＡＴＰ６、ＮＤＵＦＢ１１、もしくはＳＬＣ１９Ａ２の変異、またはｍｔＤＮＡ変異に関連している。本明細書に記載の組成物及び方法はまた、エリスロポエチン（ＥＰＯ）によく応答しない、またはＥＰＯの有害作用（例えば、高血圧、頭痛、血管血栓症、インフルエンザ様症候群、シャントの閉塞、及び心筋梗塞）を受けやすい対象を治療するため、または赤血球成熟剤に応答しない対象を治療するために使用することができる。いくつかの実施形態では、対象は以前にＥＳＡで治療されている。いくつかの実施形態では、対象は以前にＥＳＡで治療されていない。いくつかの実施形態では、失血は、手術、外傷、創傷、潰瘍、尿路出血、消化管出血、頻繁な献血、または多量の月経出血（例えば、月経過多）によるものである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療前に得られた測定値と比較して、または同じ疾患もしくは状態を持つ未治療の対象で典型的に観察される測定値と比較して、赤血球レベル（例えば、ヘモグロビンレベル、ヘマトクリット、赤血球数、赤血球体積、及び／または赤血球量）を増加させ、赤血球の形成もしくは産生を増加させるかもしくは誘導し、赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化を増加させ（例えば、ＢＦＵ－Ｅ及び／またはＣＦＵ－Ｅなどの初期段階の赤血球前駆細胞、例えば、ＢＦＵ－Ｅ及び／またはＣＦＵ－Ｅの前赤芽球、網状赤血球、または赤血球への成熟及び／または分化を増加させ、例えば、前赤芽球及び／または網状赤血球の数を増加させ）、後期段階の赤血球前駆細胞の成熟を増加させ、初期段階の前駆細胞を赤血球系統へ動員し、初期段階の赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の数を増加させ、赤血球生成による赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の進行を促進し、及び／または赤血球前駆細胞の蓄積を減少させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法は、対象の輸血の必要性を減少させる（例えば、輸血負荷を減少させる、例えば、対象がもはや輸血を必要としない、または対象が、本明細書に記載の組成物及び方法による治療の前よりも、少ない頻度で輸血を必要とする）。正常な赤血球レベルを有する対象はまた、本明細書に記載の方法及び組成物を使用して治療され、赤血球レベルを増加させて、血液を採取し、後で輸血に使用するために保存することができる

ようになる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物及び方法は、低リスクＭＤＳからより高いリスクＭＤＳ及び／または急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）への進行を緩徐化または阻害する。例えば、非常に低いリスク、低いリスク、または中リスクのＭＤＳと低い輸血負荷を有する対象の貧血の治療は、ベースラインまたは治療前（例えば、治療中の少なくとも１日、２日、３日、４日、５日、６日、１週間、２週間、３週間、１ヶ月、２ヶ月、またはそれ以上）の測定値から１．５ｇ／ｄＬ以上のヘモグロビン増加をもたらす可能性がある。別の例では、非常に低いリスク、低いリスク、または中リスクのＭＤＳと高い輸血負荷を有する対象の貧血の治療は、治療前と比較して（例えば、治療中の８週間と治療前の８週間を比較して）、輸血されるＲＢＣ単位が５０％以上または４つ以上の減少をもたらす可能性がある。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療の前に、貧血（例えば、骨髄異形成症候群または骨髄線維症に関連する貧血）を有すると特定される。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療の前に、対象が貧血を有すると特定する（例えば、赤血球、ヘモグロビン、またはヘマトクリットのレベルを評価することによって）ステップを含む。方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラの投与の後（例えば、治療開始後１２時間、２４時間、１、２、３、４、５、６、もしくは７日、１、２、３、４、５、６、７、もしくは８週間、または１、２、３、４、５、もしくは６ヶ月、またはそれ以上）に、赤血球、ヘモグロビン、またはヘマトクリットのレベルを評価することをさらに含むことができる。

【０５４８】

本発明はまた、血小板減少症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）の有効量を対象に投与することによって治療する方法を含む。本明細書に記載の方法のいずれにおいても、低血小板レベル（例えば、低血小板数）を有するか、またはその発症のリスクがある対象は、血小板減少症を有するか、またはその発症のリスクがある。いくつかの実施形態では、血小板減少症は、骨髄欠損、骨髄異形成症候群、骨髄移植、骨髄線維症、骨髄線維症治療（例えば、ルキソリチニブもしくはフェドラチニブなどのＪＡＫ阻害剤による治療）、無効造血、ゴーシェ病、再生不良貧血、ファンコニ貧血、ダイアモンドブラックファン貧血、シュワックマンダイアモンド症候群、過度のアルコール摂取、肝硬変、がん（例えば、白血病もしくはリンパ腫）、自己免疫疾患（関節リウマチ、ループス（例えば、ＳＬＥ）、抗リン脂質症候群（ＡＰＳ）、エバンス症候群、もしくは免疫性甲状腺疾患）、ウイルス感染（例えば、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ、水痘、おたふくかぜ、風疹、パルボウイルス、もしくはエプスタイン－バーウイルス）、細菌感染（例えば、菌血症）、脾腫、ビタミン欠乏症（例えば、ビタミンＢ－１２欠乏症、葉酸欠乏症、もしくは鉄欠乏症）、がん治療（例えば、化学療法もしくは放射線療法）、血栓性血小板減少性紫斑病、特発性血栓血球減少性紫斑病、播種性血管内凝固症候群、溶血性尿毒症症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、または薬物によって引き起こされる血小板の減少（薬物誘発性血小板減少症、例えば、ヘパリン、キニーネ、バンコマイシン、リファンピン、もしくはトリメトプリムなどのサルファ含有抗生物質、もしくはフェニトインなどの抗けいれん薬による治療によって引き起こされる血小板減少症）、輸血による血小板の希釈、造血幹細胞移植、後天性無巨核球性血小板減少症、ピアソン症候群、先天性角化異常症、または輸血禁忌（例えば、高齢者、同種抗体または自己抗体を有する患者、小児患者、心肺疾患の患者、宗教上の理由で輸血に反対する患者（例えば、一部のエホバの証人））に関連している。骨髄異形成症候群は、単系統異形成を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＳＬＤ）、多系統異形成を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＭＬＤ）、輪状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＲＳ、単系統異形成（ＭＤＳ－ＲＳ－ＳＬＤ）及び多系統異形成（ＭＤＳ－ＲＳ－ＭＬＤ）を含む）、孤立性ｄｅｌ染色体異常を伴う骨髄異形成症候群（孤立性ｄｅｌ（５ｑ）を伴うＭＤＳ）、過剰な芽球を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＥＢ、過剰な芽球を伴う骨髄異形成症候群－１型（ＭＤＳ－ＥＢ－１）、及び過剰

な芽球を伴う骨髄異形成症候群－２型（ＭＤＳ－ＥＢ－２）を含む）、骨髄異形成症候群、分類不能型（ＭＤＳ－Ｕ）、または輪状鉄芽球及び血小板増加症を伴う骨髄異形成症候群／骨髄増殖性腫瘍（ＭＤＳ／ＭＰＮ－ＲＳ－Ｔ））であり得る。骨髄異形成症候群は、改訂された国際予後スコアリングシステム（ＩＰＳＳ－Ｒ）によって決定される、非常に低リスク、低リスク、または中リスクのＭＤＳであり得る。骨髄異形成症候群は、ＲＳ陽性骨髄異形成症候群（例えば、骨髄異形成症候群を有する対象は環状鉄芽球を有し得る）または非ＲＳ骨髄異形成症候群（例えば、骨髄異形成症候群を有する対象は環状鉄芽球を欠き得る）であり得る。いくつかの実施形態では、ＲＳ陽性骨髄異形成症候群は、ＳＦ３Ｂ１における変異などのスプライシング因子変異に関連する。いくつかの実施形態では、ＭＤＳは、最終成熟の欠陥に関連する（ＲＳ陽性ＭＤＳ及びスプライシング因子変異を有する対象においてしばしば観察される）。いくつかの実施形態では、ＭＤＳは、造血の初期段階（例えば、コミットメントまたは初期分化）の欠陥に関連する。いくつかの実施形態では、ＭＤＳは内因性エリスロポエチンレベルの上昇と関連している。いくつかの実施形態では、骨髄異形成症候群は、低細胞骨髄に関連する（例えば、ＭＤＳを有する対象は低細胞骨髄を有する）。対象は、低い輸血負荷または高い輸血負荷であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療前の８週間で、低い輸血負荷であり、１～３ＲＢＣ単位を受けた。いくつかの実施形態では、対象は、低い輸血負荷であり、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療前の８週間以内に輸血を受けなかった（０単位のＲＢＣを受けた）。いくつかの実施形態では、対象は、エリスロポエチン（ＥＰＯ）に十分に応答しないか、またはＥＰＯの有害作用（例えば、高血圧、頭痛、血管血栓症、インフルエンザ様症候群、シャントの閉塞、及び心筋梗塞）を受けやすい。本明細書に記載の組成物及び方法は、赤血球成熟剤に応答しない対象を治療するためにも使用することができる。いくつかの実施形態では、対象は以前にＥＳＡで治療されている。いくつかの実施形態では、対象は以前にＥＳＡで治療されていない。いくつかの実施形態では、血小板減少症は、家族性血小板減少症（遺伝性血小板減少症とも呼ばれる、例えば、遺伝的変異に関連する血小板減少症、例えば、メイ・ヘグリン異常、セバスチャン症候群、フェクトナー症候群、エプスタイン症候群、ウィスコット・アルドリッチ症候群、先天性無巨核球性血小板減少症、血小板貯蔵プール欠乏症、ヘルマンスキー・パドラック症候群、ベルナール・スーリエ症候群、フォン・ヴィルブランド病２Ｂ型、ＡＮＫＲＤ２６関連血小板減少症、血小板減少－橈骨欠損症候群、骨髄悪性腫瘍に関連する家族性血小板異常症（ＦＰＤ／ＡＭＬ、ＲＵＮＸ１の変異に関連）、フィラミン－Ａの変異を伴う血小板減少症、またはＧＡＴＡ－１の変異を伴う血小板減少症）である。いくつかの実施形態では、血小板減少症は免疫性血小板減少症である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療前に得られた測定値と比較して、または同じ疾患もしくは状態を有する未治療の対象で典型的に観察される測定値と比較して、血小板レベルを増加させ、巨核球の分化及び／または成熟を増加させるかもしくは誘導し、血小板の形成もしくは産生を促進するかもしくは増加させ、血小板前駆細胞の蓄積を減少させ、及び／または血液凝固を改善し、出血イベントを減少させ、及び／または皮膚の出血（点状出血またはあざ）を減少させる。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラで治療する前に血小板減少症を有すると特定される。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療の前に、対象が血小板減少症を有すると特定する（例えば、血小板レベルを評価することによって）ステップを含む。方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラの投与の後（例えば、治療開始後１２時間、２４時間、１、２、３、４、５、６、もしくは７日、１、２、３、４、５、６、７、もしくは８週間、または１、２、３、４、５、もしくは６ヶ月、またはそれ以上）に、血小板レベルを評価することをさらに含むことができる。

【０５４９】

本発明はまた、好中球減少症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを

含むポリペプチド）の有効量を対象に投与することによって治療する方法を含む。本明細書に記載の方法のいずれにおいても、低好中球レベル（例えば、低好中球数）を有するか、またはその発症のリスクがある対象は、好中球減少症を有するか、またはその発症のリスクがある。いくつかの実施形態では、好中球減少症は、骨髄欠損、骨髄異形成症候群、骨髄移植、骨髄線維症、無効造血、再生不良性貧血、ファンコニ貧血、ダイアモンドブラックファン貧血、シュワックマンダイアモンド症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、ピアソン症候群、先天性角化異常症、がん（例えば白血病）、ビタミン欠乏症（例えば、Ｂ－１２欠乏症もしくは葉酸欠乏症）、脾腫、自己免疫疾患（例えば、多発血管炎性肉芽腫症、ループス（例えば、ＳＬＥ）、エバンス症候群、フェルティ症候群、クローン病、もしくは関節リウマチ）、ウイルス感染（例えば、水痘、エプスタイン－バー、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ／エイズ、サイトメガロウイルス、デング熱、麻疹）、細菌感染症（例えば、結核、サルモネラ感染症、または敗血症）、がん治療（例えば、化学療法もしくは放射線療法）、他の薬物（例えば、メチマゾール及びプロピルチオウラシルなどの甲状腺機能亢進症の治療に使用される薬物、バンコマイシン、ペニシリンＧ、トリメトプリム、及びオキサシリンなどの抗生物質、ガンシクロビル及びバルガンシクロビルなどの抗ウイルス薬、スルファサラジンなどの潰瘍性大腸炎または関節リウマチのための抗炎症薬、キニジン及びプロカインアミドなどの不整脈の治療に使用される薬物、フェニトイン及びバルプロ酸塩などの抗けいれん薬、クロザピンなどの抗精神病薬、もしくはレバミゾール）による治療、炎症、造血幹細胞移植、または輸血禁忌（例えば、高齢の患者、同種抗体または自己抗体を有する患者、小児患者、心肺疾患の患者、宗教上の理由で輸血に反対する患者（例えば、一部のエホバの証人））に関連している。骨髄異形成症候群は、単系統異形成を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＳＬＤ）、多系統異形成を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＭＬＤ）、輪状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＲＳ、単系統異形成（ＭＤＳ－ＲＳ－ＳＬＤ）及び多系統異形成（ＭＤＳ－ＲＳ－ＭＬＤ）を含む）、孤立性ｄｅｌ染色体異常を伴う骨髄異形成症候群（孤立性ｄｅｌ（５ｑ）を伴うＭＤＳ）、過剰な芽球を伴う骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－ＥＢ、過剰な芽球を伴う骨髄異形成症候群－１型（ＭＤＳ－ＥＢ－１）、及び過剰な芽球を伴う骨髄異形成症候群－２型（ＭＤＳ－ＥＢ－２）を含む）、骨髄異形成症候群、分類不能型（ＭＤＳ－Ｕ）、または輪状鉄芽球及び血小板増加症を伴う骨髄異形成症候群／骨髄増殖性腫瘍（ＭＤＳ／ＭＰＮ－ＲＳ－Ｔ））であり得る。骨髄異形成症候群は、改訂された国際予後スコアリングシステム（ＩＰＳＳ－Ｒ）によって決定される、非常に低リスク、低リスク、または中リスクのＭＤＳであり得る。骨髄異形成症候群は、ＲＳ陽性骨髄異形成症候群（例えば、骨髄異形成症候群を有する対象は環状鉄芽球を有し得る）または非ＲＳ骨髄異形成症候群（例えば、骨髄異形成症候群を有する対象は環状鉄芽球を欠き得る）であり得る。いくつかの実施形態では、ＲＳ陽性骨髄異形成症候群は、ＳＦ３Ｂ１における変異などのスプライシング因子変異に関連する。いくつかの実施形態では、ＭＤＳは、最終成熟の欠陥に関連する（ＲＳ陽性ＭＤＳ及びスプライシング因子変異を有する対象においてしばしば観察される）。いくつかの実施形態では、ＭＤＳは、造血の初期段階（例えば、コミットメントまたは初期分化）の欠陥に関連する。いくつかの実施形態では、ＭＤＳは内因性エリスロポエチンレベルの上昇と関連している。いくつかの実施形態では、骨髄異形成症候群は、低細胞骨髄に関連する（例えば、ＭＤＳを有する対象は低細胞骨髄を有する）。対象は、低い輸血負荷または高い輸血負荷であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療前の８週間で、低い輸血負荷であり、１～３ＲＢＣ単位を受けた。いくつかの実施形態では、対象は、低い輸血負荷であり、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療前の８週間以内に輸血を受けなかった（０単位のＲＢＣを受けた）。いくつかの実施形態では、対象は、エリスロポエチン（ＥＰＯ）に十分に応答しないか、またはＥＰＯの有害作用（例えば、高血圧、頭痛、血管血栓症、インフルエンザ様症候群、シャントの閉塞、及び心筋梗塞）を受けやすい。本明細書に記載の組成物及び方法は、赤血球成熟剤に応答しない対象を治療するためにも使用することができる。いくつかの実施形態では、対象は以前にＥＳＡで治療されている。いくつかの実施形態では、

対象は以前にＥＳＡで治療されていない。いくつかの実施形態では、好中球減少症は慢性特発性好中球減少症である。いくつかの実施形態では、好中球減少症は家族性好中球減少症（遺伝性好中球減少症、例えば、周期性好中球減少症、慢性良性好中球減少症、または重度の先天性好中球減少症（ＳＣＮ）とも呼ばれ、これは、ＥＬＡＮＥ（ＳＣＮ１に関連する）、ＨＡＸ１（ＳＣＮ３に関連する）、Ｇ６ＰＣ３（ＳＣＮ４に関連する）、ＧＦＩ１（ＳＣＮ２に関連する）、ＣＳＦ３Ｒ、ＷＡＳ（Ｘ連鎖好中球減少症／Ｘ連鎖ＳＣＮに関連する）、ＣＸＣＲ４、ＶＰＳ４５Ａ（ＳＣＮ５に関連する）、またはＪＡＧＮ１の遺伝子の変異に関連し得る）である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療前に得られた測定値と比較して、または同じ疾患もしくは状態を有する未治療の対象で典型的に観察される測定値と比較して、好中球レベルを増加させるか、好中球の形成もしくは産生を増加させるかもしくは誘導するか、及び／または前駆細胞（例えば、骨髄前駆細胞、骨髄芽球、または骨髄細胞）の好中球への分化及び／または成熟を増加させるかもしくは誘導する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象の感染に対する感受性を低下させる。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラで治療する前に好中球減少症を有すると特定される。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療の前に、対象が好中球減少症を有すると特定する（例えば、好中球レベルを評価することによって）ステップを含む。方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラの投与の後（例えば、治療開始後１２時間、２４時間、１、２、３、４、５、６、もしくは７日、１、２、３、４、５、６、７、もしくは８週間、または１、２、３、４、５、もしくは６ヶ月、またはそれ以上）に、好中球レベルを評価することをさらに含むことができる。

【０５５０】

本発明はまた、線維症を有するか、またはその発症のリスクがある対象を、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）の有効量を対象に投与することによって治療する方法を含む。本明細書に記載の方法のいずれにおいても、対象は、線維症を有するか、またはその発症のリスクがある。いくつかの実施形態では、線維症は、化学療法剤誘発線維症、放射線誘発線維症、肺線維症（例えば、嚢胞性線維症、特発性線維症、または結核、肺炎、または石炭粉塵に関連する線維症）、肝線維症（例えば、肝硬変、胆道閉鎖症）、腎線維症（例えば、慢性腎疾患に関連する線維症）、角膜線維症、心臓線維症（例えば、心内膜線維症、または心筋梗塞に関連する線維症）、骨髄線維症、骨髄線維症、縦隔線維症、後腹膜線維症、関節線維症、骨関節線維症、組織線維症（例えば、筋肉組織、皮膚表皮、皮膚真皮、腱、軟骨、膵臓組織、子宮組織、神経組織、精巣、卵巣、副腎、動脈、静脈、骨髄、結腸、小腸、大腸、胆道、または腸の組織に影響を及ぼす線維症）、腫瘍間質、線維形成性腫瘍、外科的癒着、肥厚性瘢痕、またはケロイドである。いくつかの実施形態では、線維症は、創傷、火傷、Ｂ型もしくはＣ型肝炎感染、脂肪肝疾患、住血吸虫感染症、腎疾患（例えば、慢性腎疾患）、心臓病、黄斑変性症、網膜もしくは硝子体網膜症、クローン病、全身性もしくは局所性強皮症、アテローム性動脈硬化、または再狭窄に関連している。いくつかの実施形態では、対象は、がん治療（化学療法もしくは放射線）、疾患または感染（例えば、結核、肺炎、心筋梗塞、Ｂ型肝炎もしくはＣ型肝炎の感染、脂肪肝疾患、住血吸虫感染、腎疾患（例えば、慢性腎臓疾患）、心臓病、黄斑変性症、網膜もしくは硝子体の網膜症、クローン病、全身性または局所の強皮症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、手術、創傷、または火傷に関連する線維症の発症のリスクがある。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療前に得られた測定値と比較して、または未治療の対象における線維症と比較して、線維症を軽減する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、線維症の発症を予防するか、または線維症の発症のリスクを減少させる（例えば、未治療の対象における線維症の発症と比較して、線維症の発症のリスクを減少させる）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、線維症の進行を緩徐化するかまたは停止させる（例えば、治療前の進行と比較して、または治療なしまたは未治療の対象における進

行と比較して、線維症の進行を緩徐化する）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、線維症の１つ以上の症状の頻度または重症度を軽減する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療前の器官または組織の機能と比較して、器官または組織の機能（例えば、線維症を有する器官または組織の機能）を改善する。組織及び器官の機能は、組織及び器官の機能を評価するために一般的に使用されるいずれかの標準的な臨床試験を使用して評価することができる。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラで治療する前に線維症を有すると特定される。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療の前に、対象が線維症を有すると特定する（例えば、イメージングを使用して瘢痕形成を視覚化することによって）ステップを含む。方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラの投与の後（例えば、治療開始後１２時間、２４時間、１、２、３、４、５、６、もしくは７日、１、２、３、４、５、６、７、もしくは８週間、または１、２、３、４、５、もしくは６ヶ月、またはそれ以上）に、線維症を評価することをさらに含むことができる。

【０５５１】

本発明はまた、ＰＨ（例えば、ＰＡＨ、静脈性ＰＨ、低酸素性ＰＨ、血栓塞栓性ＰＨ、もしくはその他のＰＨ）を有するか、またはその発症のリスクがある対象を、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）の有効量を対象に投与することによって治療する方法を含む。本明細書に記載の方法のいずれにおいても、対象はＰＨを有するか、またはその発症のリスクがあり得る。いくつかの実施形態では、ＰＨはＰＡＨである。いくつかの実施形態では、ＰＡＨは特発性ＰＡＨである。いくつかの実施形態では、ＰＡＨは遺伝性ＰＡＨである。いくつかの実施形態では、ＰＡＨは、ＨＩＶ感染、住血吸虫症、門脈圧亢進症、肺静脈閉塞性疾患、肺毛細血管腫症、肝硬変、先天性心臓異常、結合組織／自己免疫疾患（例えば、強皮症もしくはループス）、または薬物使用もしくは乱用（例えば、メタンフェタミンもしくはコカインの使用）に関連している（例えば、それらによって引き起こされるかまたはそれらに関連している）ＰＡＨである。いくつかの実施形態では、ＰＨは静脈性ＰＡである。いくつかの実施形態では、静脈性ＰＨは、左心室収縮機能障害、左心室拡張機能障害、心臓弁膜症、先天性心筋症、または先天性もしくは後天性の肺静脈狭窄に関連している（例えば、それらによって引き起こされるかまたはそれらに関連している）静脈性ＰＨである。いくつかの実施形態では、ＰＨは低酸素性ＰＨである。いくつかの実施形態では、低酸素性ＰＨは、慢性閉塞性肺疾患（例えば、肺気腫）、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害（例えば、睡眠時無呼吸）、肺疾患（例えば、肺線維症）、肺胞低換気障害、高地への慢性的な曝露、または発生異常に関連している（例えば、それらによって引き起こされるかまたはそれらに関連している）低酸素性ＰＨである。いくつかの実施形態では、ＰＨは血栓塞栓性ＰＨである。いくつかの実施形態では、血栓塞栓性ＰＨは、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、またはその他の肺動脈閉塞（例えば、肺塞栓、血管肉腫、動脈炎、先天性肺動脈狭窄、または寄生虫感染に関連している（例えば、それらによって引き起こされるかまたはそれらに関連している）血栓塞栓性ＰＨである。いくつかの実施形態では、ＰＨはその他のＰＨである。いくつかの実施形態では、その他のＰＨは、血液疾患（例えば、慢性溶血性貧血、鎌状赤血球症）、全身性疾患（例えば、サルコイドーシス、肺ランゲルハンス細胞組織球症、リンパ脈管筋腫症、神経線維腫症、もしくは血管炎）、代謝障害（例えば、糖原病、ゴーシェ病、もしくは甲状腺疾患）、肺腫瘍性血栓性微小血管症、線維性縦隔炎、慢性腎不全、または分節性肺高血圧症に関連している（例えば、それらによって引き起こされるかまたはそれらに関連している）その他のＰＨである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療前の症状の頻度または重症度と比較してＰＨの症状を軽減する（例えば、息切れ（呼吸困難）、疲労、脚、足、腹（腹水）、もしくは首の腫れ（例えば、浮腫）、または胸の疼痛または圧迫感、速い脈拍または動悸、唇または皮膚の青みがかった色（チアノーゼ）、めまい、または失神などの症状の重症度または頻度を軽減する）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、ＰＨの発症を予防するか、また

はＰＨの発症のリスクを減少させる（例えば、未治療の対象におけるＰＨの発症と比較して、ＰＨの発症のリスクを減少させる）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、ＰＨの進行を緩徐化するかまたは停止させる（例えば、治療前の進行と比較して、または治療なしまたは未治療の対象における進行と比較して、ＰＨの進行を緩徐化する）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療前の血管リモデリングと比較して、または未治療の対象肺血管リモデリングと比較して、対象の肺血管リモデリングまたは心臓における血管リモデリング（例えば、心臓または肺における血管リモデリングの開始または進行）を減少させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療前の右心室肥大と比較して、または未治療の対象における右心室肥大と比較して、右心室肥大を減少させる（例えば、右心室肥大または右心室肥大の進行を減少させる）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療前の骨損失と比較して、または未治療の対象の骨量減少と比較して、ＰＨに関連する骨量減少を減少させる（例えば、ＰＡＨを有する対象において生じる骨密度の減少を防止するかまたは減少させるなど、ＰＡＨに関連する骨量減少を減少させる）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療前の肺動脈筋化及び／または肺動脈壁肥厚と比較して、または未治療の対象の肺動脈筋化及び／または肺動脈壁肥厚と比較して、肺動脈筋化及び／または肺動脈壁肥厚を減少させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療前の右心室補償と比較して、または未治療の対象における右心室補償と比較して、右心室補償を減少させる。ＰＨの症状は、標準的な臨床検査を使用して治療前及び治療後に評価できる。ＰＨを評価するために一般的に使用される検査としては、心電図、肺機能検査、心エコー検査、右心カテーテル法、コンピューター断層撮影スキャン、肺血管抵抗の測定、及び６分間歩行試験が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、肺血管抵抗を低下させる（例えば、治療前の肺血管抵抗と比較して肺血管抵抗の低下をもたらす）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療前の６分間歩行試験におけるパフォーマンスと比較して、６分間歩行試験におけるパフォーマンスを改善する。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラで治療する前にＰＨを有すると特定される。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療の前に、対象がＰＨを有すると特定する（例えば、ＰＨの症状を評価することによって）ステップを含む。方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラの投与の後（例えば、治療開始後１２時間、２４時間、１、２、３、４、５、６、もしくは７日、１、２、３、４、５、６、７、もしくは８週間、または１、２、３、４、５、もしくは６ヶ月、またはそれ以上）に、ＰＨの症状を評価することをさらに含むことができる。

【０５５２】

本発明はまた、代謝性疾患（例えば、肥満、１型糖尿病、もしくは２型糖尿病）を有するか、またはその発症のリスクがある対象を、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）の有効量を対象に投与することによって治療する方法を含む。いくつかの実施形態では、対象は、肥満をもたらす疾患を有し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドは、肥満の発症を予防するため（例えば、肥満の発症のリスクがある対象、例えば、過体重である対象、肥満の家族歴を有する対象、または肥満のリスクの増加に関連する他の医学的状態またはリスク因子がある対象（例えば、高齢、またはグルココルチコイド（例えば、プレドニゾンなどのコルチコステロイド）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ、例えばパロキセチン、ミルタザピン、フルオキセチン、エスシタロプラム、セルトラリン）、三環系抗うつ薬（例えば、アミトリプチリン）、気分安定薬（例えば、バルプロ酸、リチウム）、抗精神病薬（例えば、オランザピン、クロルプロマジン、クロザピン）、及び糖尿病薬（例えば、インスリン、クロルプロパミド）などの肥満の発症に関連する薬物による治療））において）、及び／またはすでに肥満と診断された対象を治療するために、対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、対象は、加齢性肥満または代謝性疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は、治療に関連する肥満または代謝

性疾患を有する。本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラの投与は、体脂肪の量を減少させることによって体重を減少させ得る。いくつかの実施形態では、ＡｃｔＲＩＩキメラは、除脂肪体重の量を維持または増加させながら、体脂肪の量を減少させる。

【０５５３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドは、糖尿病（例えば、１型または２型糖尿病、例えば、高齢に関連する糖尿病、または糖尿病の発症に関連する薬物（グルココルチコイド（例えば、コルチコステロイド、例えば、グルココルチコイド誘発糖尿病）、ＳＳＲＩ、セロトニン－ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（ＳＮＲＩ）、気分安定剤（例えば、リチウム及びバルプロ酸）、ならびに抗精神病薬（例えば、オランザピン及びクロザピン））による治療に関連する糖尿病の発症のリスクがある対象において）の発症を予防するために、及び／またはすでに糖尿病と診断された対象を治療するために、対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、対象は、加齢性糖尿病または代謝性疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は、治療に関連する糖尿病または代謝性疾患を有する。糖尿病を発症する可能性が高い対象、例えば、糖尿病の遺伝的素因を有する対象、糖尿病の家族歴、前糖尿病、糖尿病に関連する自己免疫疾患、別の代謝性疾患、高齢の対象、または糖尿病の発症に関連する薬物で治療された対象に、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ、例えば、有効量のＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）を予防的に投与して、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラが、β細胞の正常な機能と健康を維持し得、及び／またはβ細胞への自己免疫炎症性損傷を防止または遅延できるようにできる。他の実施形態では、本明細書に記載のポリペプチド（例えば、ＡｃｔＲＩＩキメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ、例えば、有効量のＡｃｔＲＩＩキメラを含むポリペプチド）は、糖尿病（例えば、１型糖尿病及び２型糖尿病）と診断される前、または糖尿病の臨床症状、例えば、高血糖レベル、高空腹時インスリン値、インスリン抵抗性、多尿症、多飲症、及び多食症の発症前の個人に投与され得る。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、患者がインスリンを必要とする前に患者に投与することができる。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの投与は、糖尿病患者におけるインスリン治療の必要性を遅延させるか、減少させるか、または排除することができる。例えば、本発明の細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの対象への投与は、血液からのグルコースクリアランスの速度を増加させるのに役立ち得る。

【０５５４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、体脂肪を減少させる（例えば、皮下脂肪、内臓脂肪、及び／または肝臓脂肪の量を減少させるか、肥満を減少させるか、精巣上体及び腎周囲の脂肪パッドの重量を減少させるか、または体脂肪パーセンテージを減少させる）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、体重を減少させるか、または体重増加を減少させる（例えば、体重増加のパーセンテージを減少させる）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、脂肪細胞の増殖を減少させる。いくつかの実施形態では、本明細書において記載される方法は、ＬＤＬを減少させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、トリグリセリドを減少させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象の血清脂質プロファイルを改善する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、体脂肪を減少させ、筋肉量を増加させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、血糖値（例えば、空腹時血糖値）を減少させるか、及び／またはグルコースクリアランスを増加させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、空腹時インスリンレベルを減少させ、及び／またはインスリン感受性を改善する（例えば、インスリン抵抗性を低下させる）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、β細胞からのインスリン生合成及び／または分泌を調節する。これらの結果は、治療後に得られた測定値を治療前に測定した測定値と比較することで評価できる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、食物摂取に対する食欲に影響を及ぼさない。本明細書に記載のポリペプチド（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩ

キメラ（配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチド）は、筋肉量を増加させることにより、体脂肪を減少させるか、体重を減少させるか、またはインスリン感受性及び／またはグルコースクリアランスを増加させることができる。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラで治療する前に代謝性疾患を有すると特定される。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラによる治療の前に、対象が代謝性疾患を有することを（例えば、体重、体脂肪、グルコースクリアランス、またはインスリン感受性を評価することによって）特定するステップを含む。この方法は、本明細書に記載のＡｃｔＲＩＩキメラの投与の後（例えば、治療開始後１２時間、２４時間、１、２、３、４、５、６、もしくは７日、１、２、３、４、５、６、７、もしくは８週間、または１、２、３、４、５、もしくは６ヶ月、またはそれ以上）に、体脂肪（例えば、体脂肪の量もしくは体脂肪パーセンテージ）、体重もしくは体重増加、空腹時インスリンレベル、グルコースクリアランス、血清脂質プロファイル、またはインスリン感受性を評価することをさらに含むことができる。

【０５５５】

本明細書に記載の方法のいずれにおいても、１～６個のアミノ酸のＣ末端伸長（例えば、細胞外ＡｃｔＲＩＩＡまたは細胞外ＡｃｔＲＩＩＢから１、２、３、４、５、６、またはそれ以上のアミノ酸）をさらに含む、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチドは、治療用タンパク質として使用することができる。本明細書に記載の方法のいずれにおいても、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチドにそれぞれ融合された２つのＦｃドメイン単量体間の相互作用によって形成される二量体（例えば、ホモ二量体またはヘテロ二量体）は、治療用タンパク質として使用することができる。本明細書に記載の方法のいずれにおいても、部分（例えば、野生型Ｆｃドメイン、アミノ酸置換（例えば、二量体化を減少させる１つ以上の置換）を含むＦｃドメイン、アルブミン結合ペプチド、フィブロネクチンドメイン、または血清アルブミン）に融合された細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含むポリペプチドは、治療用タンパク質として使用することができる。本明細書に記載のポリペプチドをコードする核酸、または当該核酸を含むベクターも、本明細書に記載の方法のいずれかに従って投与することができる。本明細書に記載の方法のいずれにおいても、ポリペプチド、核酸、またはベクターは、医薬組成物の一部として投与することができる。

【実施例】

【０５５６】

以下の実施例は、本発明のいくつかの実施形態をさらに説明するために提供されるが、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。それらの例示的な性質から、当業者に知られている他の手順、方法、または技術を代わりに使用できることが理解されるであろう。

【０５５７】

実施例１　－　ＡｃｔＲＩＩキメラの結合親和性の評価

融合タンパク質をコードする発現プラスミドをＨＥＫ２９３またはＣＨＯ細胞で一過性に発現させ、培養上清を回収した。培養上清をプロテインＡカラムにロードし、標的タンパク質を低ｐＨ緩衝液で溶出した。ＴＢＳ、ｐＨ７．４へのバッファー交換に続いて、ＬａｂＣｈｉｐ　ＧＸＩＩ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を用いるＣＥ－ＳＤＳによって、精製されたタンパク質を特徴付けた。これらのタンパク質の配列は以下の表５に提示される。

【０５５８】

【表５－１】

表５．試験されたＡｃｔＲＩＩ－ＦｃとＡｃｔＲＩＩのキメラ－Ｆｃのタンパク質の配列

配列番号	アミノ酸配列
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ（配列番号１０５）	ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＬＦＦＮＡＮＷＥＫＤＲＴＮＱＴＧＶ ＥＰＣＹＧＤＫＤＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱ ＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣ ＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨ ＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩ ＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶ ＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱ ＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫ ＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬ ＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶ ＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ（配列番号１０６）	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲ ＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣ ＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧ ＮＦＣＮＥＲＦＴＨＬＰＥＡＧＧＰＥＶＴＹＥＰＰＰＴＡＰＴＧ ＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰ ＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮ ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶ ＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫ ＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶ ＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫ ＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮ ＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ

【０５５９】

【表５－２】

配列番号	アミノ酸配列
キメラ１－Ｆｃ （配列番号１０７）	ＧＡＩＬＧＲＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬ ＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱ ＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＡＴＥＥＮＰＱＶＹＦＣＣＣ ＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨ ＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩ ＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶ ＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱ ＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫ ＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶ ＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬ ＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶ ＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
キメラ２－Ｆｃ （配列番号１０８）	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲ ＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣ ＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧ ＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣ ＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲ ＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶ ＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷ ＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱ ＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧ ＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳ ＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨ ＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【０５６０】

【表５－３】

配列番号	アミノ酸配列
キメラ２　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（配列番号１０９）	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＩＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
キメラ２　Ｉ６５Ｆ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（配列番号１１０）	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【０５６１】

【表５－４】

配列番号	アミノ酸配列
キメラ１／２ｂ－Ｆｃ（配列番号２１６）	ＧＡＩＬＧＲＳＥＴＱＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
キメラ３－Ｆｃ（配列番号２１３）	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＲＨＣＦＡＴＷＫＮＩＳＧＳＩＥＩＶＫＱＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＴＤＣＶＥＫＫＤＳＰＱＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ
キメラ４－Ｆｃ（配列番号２１７）	ＧＲＧＥＡＥＴＲＥＣＩＹＹＮＡＮＷＥＬＥＲＴＮＱＳＧＬＥＲＣＥＧＥＱＤＫＲＬＨＣＹＡＳＷＲＮＳＳＧＴＩＥＬＶＫＫＧＣＷＬＤＤＦＮＣＹＤＲＱＥＣＶＡＴＫＤＳＰＥＶＹＦＣＣＣＥＧＮＭＣＮＥＫＦＳＹＦＰＥＭＥＶＴＱＰＴＳＧＧＧＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

【０５６２】

ＧＥ Ｂｉａｃｏｒｅ ３０００を使用して、ＡｃｔＲＩＩ－Ｆｃタンパク質及びキメラ－Ｆｃタンパク質と、アクチビンＡ／アクチビンＢ／増殖分化因子１１（ＧＤＦ－１１）／ＢＭＰ－９／ＢＭＰ－１０との間の相互作用の動力学を測定した。Ｂｉａｃｏｒｅ Ｈｕｍａｎ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｃａｐｔｕｒｅ Ｋｉｔ（ＧＥ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）の試薬及びプロトコールを使用して、ＣＭ４またはＣＭ５チップの４つのフローセルすべてに抗ヒト捕捉抗体を固定化した。簡潔に述べると、抗ヒトＩｇＧを固定バッファーで２５μｇ／ｍＬに希釈した。センサーのカルボキシル化された表面は、ＥＤＣとＮＨＳの混合物を注入することによって活性化された。チップが９０００応答単位（ＲＵ）

の固定化レベルに達するまで、抗ヒトＩｇＧを活性化センサーチップフローセルに１０ｍＬ／分で合計７分間注入した。センサー表面を不活性化するためにエタノールアミンが注入された。フローセル１は空のままにして、非特異的結合を測定して差し引く参照セルとして使用した。ＡｃｔＲＩＩ－Ｆｃタンパク質及びキメラ－Ｆｃタンパク質は、１００共鳴単位の最大分析物結合応答まで、フローセル２～４で捕捉された。これは、２μｇ／ｍＬの濃度でＡｃｔＲＩＩ－ＦＣタンパク質及びキメラ－ＦＣタンパク質５～１０ｍＬをフローセルに２００ＲＵまで注入することによって行われた。それぞれのリガンドは、重複した一連の濃度で実行された。ＢｉｏＬｏｇｉｃ　ＳｏｆｔｗａｒｅのＳｃｒｕｂｂｅｒ２を使用してデータを分析し、それぞれの相互作用のK_Dを計算した（表６）。

【０５６３】

【表６】

表６．さまざまなリガンドに対するＡｃｔＲＩＩキメラの結合親和性（K_D）の比較

構築物	アクチビンＡ	アクチビンＢ	ＧＤＦ－１１	ＢＭＰ－９	ＢＭＰ－１０
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ（配列番号１０５）	１０００ｐＭ	３７３ｐＭ	８１ｐＭ	２５ｎＭ	１１５ｐＭ
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ（配列番号１０６）	６３ｐＭ	２３ｐＭ	１１５ｐＭ	２７８ｐＭ	６７ｐＭ
キメラ１－Ｆｃ（配列番号１０７）	５２ｐＭ	５１ｐＭ	９ｐＭ	１．８ｎＭ	３７ｐＭ
キメラ２－Ｆｃ（配列番号１０８）	２９６ｐＭ	８ｐＭ	５ｐＭ	６９５ｐＭ	２０ｐＭ
キメラ２　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（配列番号１０９）	４２ｐＭ	２４ｐＭ	７ｐＭ	３．７ｎＭ	５ｐＭ
キメラ２　Ｉ６５ＦＥ８１Ｑ－Ｆｃ（配列番号１１０）	１０６ｐＭ	１５ｐＭ	１５ｐＭ	７０４ｐＭ	３１ｐＭ
キメラ１／２ｂ－Ｆｃ（配列番号２１６）	１７ｐＭ	＜２ｐＭ	４ｐＭ	８２０ｐＭ	不検出
キメラ３－Ｆｃ（配列番号２１３）	５６ｐＭ	＜２ｐＭ	１３ｐＭ	１．６ｎＭ	不検出
キメラ４－Ｆｃ（配列番号２１７）	４８ｐＭ	＜２ｐＭ	１．８ｐＭ	２００ｐＭ	不検出

【０５６４】

実施例２　－　遺伝子ルシフェラーゼレポーターアッセイを用いるＡｃｔＲＩＩキメラの評価

この実験では、ＡｃｔＲＩＩ－Ｆｃタンパク質及びキメラ－Ｆｃタンパク質が、ＢＭＰ－９、ＢＭＰ－１０、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及びＧＤＦ－１１のシグナル伝達を

阻害するそれらの能力についてアッセイされた。簡潔に述べると、リガンド（ＢＭＰ－９、ＢＭＰ－１０、アクチビンＡ、アクチビンＢ、またはＧＤＦ－１１）が、ルシフェラーゼレポーターを発現する細胞とともにインキュベートされ、これはルシフェラーゼ発現をもたらす下流のシグナル伝達を活性化した。細胞に添加される前に、リガンドが機能的阻害剤（例えば、ＡｃｔＲＩＩ－Ｆｃタンパク質及びキメラ－Ｆｃタンパク質）とともに予めインキュベートされた場合、リガンド阻害の程度に対応するルシフェラーゼシグナルの喪失が起こった。

【０５６５】

２つの安定してトランスフェクトされたルシフェラーゼレポーターシステムを使用して、同じリガンドによるシグナル伝達の細胞阻害を評価した。ＢＭＰ応答性ＢＲＥ－ルシフェラーゼ構築物を含むＣ２Ｃ１２細胞（Ｚｉｌｂｅｒｂｅｒｇ，２００７のプロトコールを使用して作成）を使用して、ＢＭＰ－９及びＢＭＰ－１０のシグナル伝達の阻害を評価し、Ｓｍａｄ結合要素ＳＢＥ－ルシフェラーゼを含むＨＥＫ２９３細胞（ＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）を使用して、アクチビンＡ、アクチビンＢ、及びＧＤＦ－１１のシグナル伝達の阻害を評価した。細胞を、２％ＦＢＳを補充したＤＭＥＭ中で９６ウェルプレートに播種し、インキュベーターに一晩置き、プレート表面に順応させた。それぞれのキメラ－Ｆｃまたは陽性対照（ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ及びＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ）の１０ｎｇ／ｍＬ～１００μｇ／ｍＬにわたる希釈系列を、IC_{50}にわたる濃度で２％ＤＭＥＭで作成し、アクチビンＡ（１ｎＭ）、アクチビンＢ（１ｎＭ）、ＧＤＦ－１１（２ｎＭ）、ＢＭＰ－９（０．２ｎＭ）、またはＢＭＰ１０（０．４ｎＭ）とともに３７℃で６０分間インキュベートした。リガンドのみを含み、ＡｃｔＲＩＩ－Ｆｃまたはキメラ－Ｆｃを含まないウェルを、陽性対照として使用し、それに対して阻害を計算した。プレート上の培地を吸引し、培地交換としてキメラ－Ｆｃ／リガンド混合物をプレートに添加した。残りのウェルは、陽性対照と背景の複製に使用された。プレートを３７℃で一晩インキュベートし、キットの使用説明書に従ってＰｒｏｍｅｇａ　Ｓｔｅａｄｙ　Ｇｌｏをプレートに加え、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ｓｐｅｃｔｒａｍａｘ　Ｍ５ｅでウェルの ＯＤを読み取った。阻害パーセントは、観察されたルシフェラーゼシグナルを陽性対照によって生成されたシグナルと比較することにより、それぞれのウェルについて計算された。阻害なしから完全阻害までの一連のＡｃｔＲＩＩ濃度を試験することにより、４パラメーター非線形回帰モデルでＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用してIC_{50}濃度を計算した。細胞ベースのアッセイは、内因性細胞表面受容体でシグナル伝達を阻害するキメラの能力を示す（表７）。

【０５６６】

【表７－１】

表７．さまざまなリガンドに対するルシフェラーゼレポーター応答のＡｃｔＲＩＩキメラによる細胞阻害（IC_{50}）

構築物	アクチビンA	アクチビンB	ＧＤＦ－１１	ＢＭＰ－９	ＢＭＰ－１０
ＡｃｔＲＩＩＡ－Ｆｃ（配列番号１０５）	３９０ｎｇ／ｍＬ	２１４ｎｇ／ｍＬ	３９０ｎｇ／ｍＬ	２１５μｇ／ｍＬ	７４９ｎｇ／ｍＬ
ＡｃｔＲＩＩＢ－Ｆｃ（配列番号１０６）	６５ｎｇ／ｍＬ	２３１ｎｇ／ｍＬ	１３８ｎｇ／ｍＬ	０．２μｇ／ｍＬ	１７．８ｎｇ／ｍＬ
キメラ１－Ｆｃ（配列番号１０７）	６９．２ｎｇ／ｍＬ	７２．０ｎｇ／ｍＬ	３７．２ｎｇ／ｍＬ	２７．２μｇ／ｍＬ	１１．６ｎｇ／ｍＬ
キメラ２－Ｆｃ（配列番号１０８）	１１７．１ｎｇ／ｍＬ	２１．８ｎｇ／ｍＬ	５４．８ｎｇ／ｍＬ	１４．２μｇ／ｍＬ	６．９ｎｇ／ｍＬ
キメラ２　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（配列番号１０９）	７８．３ｎｇ／ｍＬ	３８．２ｎｇ／ｍＬ	５０．２ｎｇ／ｍＬ	４４．２μｇ／ｍＬ	６．７ｎｇ／ｍＬ
キメラ２　Ｉ６５ＦＥ８１Ｑ－Ｆｃ（配列番号１１０）	１０３．７ｎｇ／ｍＬ	３０．０ｎｇ／ｍＬ	１１７．５ｎｇ／ｍＬ	５．０μｇ／ｍＬ	１０．９ｎｇ／ｍＬ
キメラ１／２－Ｆｃ（配列番号２１５）	不検出	８９ｎｇ／ｍＬ	不検出	７．６μｇ／ｍＬ	不検出
キメラ１／２ｂ－Ｆｃ（配列番号２１６）	６１ｎｇ／ｍＬ	１５０ｎｇ／ｍＬ	３８ｎｇ／ｍＬ	３．２μｇ／ｍＬ	不検出
キメラ３－Ｆｃ（配列番号２１３）	９１ｎｇ／ｍＬ	７４ｎｇ／ｍＬ	３４ｎｇ／ｍＬ	５．８μｇ／ｍＬ	不検出
キメラ４－Ｆｃ（配列番号２１７）	１７０ｎｇ／ｍＬ	９４ｎｇ／ｍＬ	４１ｎｇ／ｍＬ	１．３μｇ／ｍＬ	不検出

【０５６７】

【表７－２】

構築物	アクチビンA	アクチビンB	GDF－11	BMP－9	BMP－10
キメラ５－Ｆｃ（配列番号２１８）	不検出	１８０ｎｇ／ｍＬ	不検出	＞５０μｇ／ｍＬ	不検出
キメラ２　Ｉ６５ＥＮ６６Ｔ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（配列番号２１４）	不検出	７９ｎｇ／ｍＬ	不検出	＞５０μｇ／ｍＬ	不検出
キメラ２　Ｄ３７Ｒ　Ｉ６５Ｆ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（配列番号２６３）	不検出	＞５００ｎｇ／ｍＬ	不検出	＞５０μｇ／ｍＬ	不検出

【０５６８】

実施例３　－　細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの流体力学的注入が体重と除脂肪体重に及ぼす影響

オスのＣ５７ＢＬ／６マウス（ｎ＝１０／群）に、外側尾静脈（１５μｇ／マウス）に単一の流体力学的注入を介して、プラスミドＤＮＡ（キメラ１－Ｆｃ、キメラ２－Ｆｃ、キメラ２　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ、またはキメラ２　Ｉ６５Ｆ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ）またはビヒクルのボーラス（０．７５ｍｇ／ｋｇ）を投与した。注射全体が静脈にスムーズに流れなかった場合、注射に８秒超かかった場合、またはマウスが投与から１０分以内に完全に回復しなかった場合、マウスは除外された。体重と除脂肪体重（ＮＭＲによる）は、２８日間の研究全体にわたって長期的に測定された。図２に示すように、キメラ１－Ｆｃ、キメラ２－Ｆｃ、キメラ２　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ、及びキメラ２　Ｉ６５Ｆ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃの流体力学的送達は、ビヒクル対照と比較してマウスの体重を有意に増加させた（＊＊＊＊ビヒクルコホートと比較してｐ＜０．０００１）。さらに、キメラ１－Ｆｃ、キメラ２－Ｆｃ、キメラ２　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ、及びキメラ２　Ｉ６５Ｆ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃの流体力学的送達は、対照と比較してマウスの除脂肪体重を有意に増加させた（図３、＊＊＊＊ビヒクルコホートと比較してｐ＜０．０００１）。

【０５６９】

実施例４　－　組換え細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの用量反応の評価

８週齢のオスＣ５７ＢＬ／６マウス（ｎ＝１０／群）に、ビヒクル（Ｔｒｉｓ緩衝生理食塩水、ｐＨ７．４）、キメラ１－Ｆｃ、キメラ２－Ｆｃ、キメラ２　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ、またはキメラ２　Ｉ６５Ｆ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃのいずれかを、３、１０、及び２０ｍｇ／ｋｇ（体重１ｋｇあたりの組換えタンパク質のｍｇ）で投与した。治療は週２回、４週間にわたって腹腔内に投与され（８回投与）、試験は試験２８日目に終了した。試験中の投与日に体重を記録し、試験の終了時に、除脂肪量及び脂肪量の分析のために群をＮＭＲ画像化した。図４に示すように、組換えタンパク質、キメラ１－Ｆｃ、キメラ２－Ｆｃ、キメラ２　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ、及びキメラ２　Ｉ６５Ｆ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃは、ビヒクル対照と比較して野生型マウスの体重を有意に増加させた（ビヒクルコホートと比較して、ｎｓ＝有意ではない；＊ｐ＜０．０５；＊＊ｐ＜０．０１；＊＊＊ｐ＜０．００１；＊＊＊＊ｐ＜０．０００１）。さらに、組換えタンパク質キメラ１－Ｆｃ、キメラ２－Ｆｃ、キメラ２　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ、及びキメラ２　Ｉ６５Ｆ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃは、対照と比較して野生型マウスの除脂肪体重を有意に増加させた（図５、ビヒクルコホートと比較して、ｎｓ＝有意ではない；＊ｐ＜０．０５；＊＊ｐ＜０．０１；＊＊＊ｐ＜０．００１；＊＊＊＊ｐ＜０

．０００１）。

【０５７０】

実施例５　－　除脂肪体重、血液学、及び骨密度と構造に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果

除脂肪体重、血液学、及び骨密度と構造に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を評価するために、１０週齢の野生型オスＣ５７Ｂｌ／６マウスを研究に登録した。投与前に、小型齧歯類核磁気共鳴（ＮＭＲ）分析器（Ｂｒｕｋｅｒ，Ｍｉｎｉｓｐｅｃ　ＬＦ５０）を使用して、マウスの体重及び除脂肪体重を測定した。ベースラインレベルが決定されたら、それぞれのマウスに流体力学的尾部静脈注射（ＨＤＩ）を介して、ビヒクル（ｎ＝７）、またはキメラ１／２－Ｆｃ（ｎ＝９）、キメラ１／２ｂ－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ３－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ４－Ｆｃ（ｎ＝８）、キメラ５－Ｆｃ（ｎ＝８）、またはキメラ２　Ｉ６５Ｅ　Ｎ６６Ｔ　Ｅ８１Ｑ－Ｆｃ（ｎ＝９）のいずれかの発現ベクターを含むビヒクルを０．７５ｍｇ／ｋｇの用量で注射した。ＨＤＩの７日後、拘束された意識のあるマウスの顎下静脈から血液を採取した。ＥＤＴＡを抗凝固剤として使用し、Ｈｅｓｋａ　ＨＴ５獣医用血液分析装置を使用して血液を分析した。研究は２８日後に終了し、最終の体重と除脂肪体重が測定された。それぞれのキメラの血清曝露レベルは、最終採血からのＥＬＩＳＡによって決定された。μＣＴ分析は、脛骨骨梁の形態計測と脛骨密度を定量化するために使用された。

【０５７１】

赤血球、ヘモグロビン、及びヘマトクリットレベルならびに網状赤血球絶対値に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を、図６Ａ～６Ｄに示す。データは、平均±ＳＥＭとして示す。統計は、フィッシャーのＬＳＤ事後検定で一元配置ＡＮＯＶＡを使用して、ビヒクル処理と比較して示される。＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。図７は、除脂肪体重に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を示す。データは、平均±ＳＥＭとして示す。統計は、フィッシャーのＬＳＤ事後検定で一元配置ＡＮＯＶＡを使用して、ビヒクル処理と比較して示される。＊Ｐ≦０．０５及び＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。脛骨骨密度、脛骨の近位端の骨梁体積分率、脛骨の近位端内の骨梁間隔、及び脛骨の近位端の骨梁数に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果を、図８Ａ～８Ｄに示す。データは、平均±ＳＥＭとして示す。統計は、フィッシャーのＬＳＤ事後検定で一元配置ＡＮＯＶＡを使用して、ビヒクル処理と比較して示される。＊Ｐ≦０．０５、＊＊Ｐ＜０．０１、＊＊＊Ｐ＜０．００１、＊＊＊＊Ｐ＜０．０００１。

【０５７２】

実施例６　－　腎線維症に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果

腎線維症に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果は、腎線維症の片側尿管閉塞（ＵＵＯ）マウスモデルを使用して決定される。ＵＵＯモデルでは、右腎機能を損なわずに左尿管の完全な結紮を伴う。簡潔に述べると、ＵＵＯは、麻酔下でマウスに対して実行され、これにより、左尿管は側腹部切開を介してアクセスされ、２つの結紮糸が５ｍｍ離して絹糸を使用して尿管の近位３分の１に配置される。偽手術は、尿管に結紮を配置せずに同様の方法で実行される。このモデルでは、ＵＵＯ後１４日以内に腎臓に重度の線維症が発生し、試料中のヒドロキシプロリンの量を直接測定して腎臓コラーゲンを測定することによって評価される。ＵＵＯの１４日後、実質損傷の結果、乾燥した腎臓の重量が減少する。偽手術またはＵＵＯ手術は、１６週齢のオスＣ５７ＢＬ／６マウスで行われ、ＵＵＯ手術マウスは２つの群に分けられる。それぞれのＵＵＯ群は、手術の前日から開始して、手術後１、３、６、８、１０、及び１３日目に、既知のマウスタンパク質に結合しない、ＡｃｔＲＩＩキメラ（１０ｍｇ／ｋｇ）またはビヒクル（投与された体重量）のいずれかの皮下注射を投与される。偽手術マウスは、ＵＵＯ群と同じスケジュールを使用して、この時間中にビヒクル（滅菌ＰＢＳ）を投与される。すべてのマウスは、手術後１４日目に　殺される。腎臓の重量を測定し、腎臓を液体窒素を使用して急速冷凍し、ヒドロキシプロリンの量を測定してコラーゲン含有量を測定し、線維化を評価するまで－８０℃に保つ。

【０５７３】

実施例７　－　ＰＡＨに対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果

ある実験では、モノクロタリン（ＭＣＴ、４０ｍｇ／ｋｇ）の単回皮下注射を使用してオスラットにＰＡＨを誘導する。ＡｃｔＲＩＩキメラによる治療がＰＡＨの発症を予防できるかどうかを判定するために、ＰＡＨ誘導の２４時間後にラットをビヒクルまたはＡｃｔＲＩＩキメラによる処置群に無作為化し、週に２回、ＡｃｔＲＩＩキメラ（５もしくは１５ｍｇ／ｋｇ）またはビヒクルで２１日間処置する。心室機能と右心室（ＲＶ）リモデリングは、１．５％イソフルランでラットを麻酔し、動物を仰臥位で保持したまま小動物用高周波超音波プローブを使用して１４日目に心電図で調べ、肺血流の加速、右心室機能と肥大、及び左心室機能を検出する。僧帽弁と三尖弁を横切るドップラーは、ＡｃｔＲＩＩキメラによる治療が明らかな逆流または病変を誘発するかどうかを判定するために使用される。２１日目に、ラットをペントバルビタールで麻酔し、気管から挿管し、齧歯類人工呼吸器を使用して機械的に換気する。血行動態は、右室心尖部を介して流体で満たされたカテーテルを使用して評価される。ラットをＰＢＳで灌流し、続いて１％ホルムアルデヒドで灌流する。ＲＶ肥大（ＲＶＨ）を測定するために、心臓を摘出し、ＲＶ自由壁を左心室と中隔（ＬＶ＋Ｓ）から切断し、別々に計量する。ＲＶＨの程度は、ＲＶ／（ＬＶ＋Ｓ）比から決定される。

【０５７４】

２番目の実験では、モノクロタリン（ＭＣＴ、４０ｍｇ／ｋｇ）の単回皮下注射を使用してオスラットにＰＡＨを誘導する。ＡｃｔＲＩＩキメラによる治療がＰＡＨの進行を緩徐化するか、または減少させることができるかどうかを判断するために、１８日目にラットにＭＣＴを再度注射し、ビヒクルまたはＡｃｔＲＩＩキメラの処置群に無作為化する。ラットには、ＡｃｔＲＩＩキメラ（１５ｍｇ／ｋｇ）またはビヒクルを週３回注射する。上述のように、血行動態及びＲＶＨを３５日目に検査する。

【０５７５】

実施例８　－　肥満に対する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの効果

成体のオスのＣ５７ＢＬ／６マウスを、体重が一致した処置群に割り当てる（ｎ＝１０／群）。すべての動物は、通常の固形飼料（Ｃｈｏｗ；Ｐｕｒｉｎａ　ＬａｂＤｉｅｔ　５００１；Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）または高脂肪食（ＨＦＤ；Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｄｉｅｔｓ　Ｄ１２３３１；Ｎｅｗ　Ｂｒｕｎｓｗｉｃｋ，ＮＪ）のいずれかで維持される。固形飼及びＨＦＤの給餌群は、ＡｃｔＲＩＩキメラまたはビヒクルのいずれかを週に２回、６０日間投与される群にさらに分けられる。体重は、処置時に週に２回測定される。体組成は、ＭｉｎｉＳｐｅｃ　ＬＦ５０を使用して、ベースライン（処置の投与及びＨＦＤへの移行前）で測定され、次いで、研究の終了まで隔週で測定される。試験終了日に、目的の組織（血清、血漿、筋肉、及び脂肪蓄積）を外科的に取り出し、秤量する。続いて、血清試料を脂肪症のバイオマーカーについて評価し、血漿をＨｂａ１ｃレベルについて評価した。

【０５７６】

実施例９　－　細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの投与による筋疾患の治療

本明細書に開示される方法によれば、当業者の医師は、筋疾患（例えば、筋ジストロフィー、ＩＢＭ、ＳＭＡ、ＣＭＴ、ＡＬＳ、重症筋無力症、もしくは多発性硬化症などの神経筋疾患；サルコペニア；または悪液質）を有するヒト患者などの対象を治療して、筋肉量を増加させるか、または筋力を維持もしくは改善（例えば、筋力低下を軽減）するようにできる。治療方法は、筋疾患の標準的な臨床検査（例えば、血液検査、筋生検、遺伝子検査、及び／または筋電図）に基づいて、対象を治療の候補として診断または特定することを含むことができる。対象を治療するために、当業者の医師は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む組成物を対象に投与することができる。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含む組成物は、筋肉疾患を治療するために、例えば、非経口注射（例えば、静脈内もしくは皮下注射）または局所投与（例えば、筋肉への注射）によって対象に投与され得る。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、

配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）は、０．０１～５００ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．０１、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．２５、４．５、４．７５、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、または５００ｍｇ／ｋｇ）などの治療有効量で投与される。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、隔月、月に１回、４週間に１回、２週間に１回、または少なくとも１週間に１回以上（例えば、１週間に１、２、３、４、５、６、または７回以上）投与される。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、筋肉量を増加させるか、または筋力を維持もしくは改善する（例えば、筋力低下を軽減する）のに十分な量で投与される。

【０５７７】

組成物を患者に投与した後、当該技術分野の医師であれば、治療に応答した患者の改善をさまざまな方法によってモニターすることができる。例えば、医師は患者の筋肉量、筋力、運動機能をモニターできる。患者が、組成物の投与前の試験結果と比較して、組成物の投与後に増加した筋肉量を示すか、または筋力を維持もしくは改善するという所見は、患者が治療に対して好ましく応答していることを示す。その後の用量を必要に応じて決定し、投与することができる。

【０５７８】

実施例１０　－　細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの投与による骨疾患の治療

本明細書に開示される方法に従って、当業者の医師は、骨疾患（例えば、骨粗しょう症、骨形成不全症、または骨減少症）を有するヒト患者などの対象を治療して、骨密度を増加させるか、骨形成を増加させるか、骨吸収を減少させるか、骨量減少を減少させるか、または骨折のリスクもしくは発生を減少させるようにできる。治療方法は、骨密度の標準的な臨床試験（例えば、二重Ｘ線吸収法）に基づいて、対象を治療の候補として診断または特定することを含むことができる。対象を治療するために、当業者の医師は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む組成物を対象に投与することができる。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含有する組成物は、骨疾患を治療するために、例えば、非経口注射（例えば、静脈内または皮下注射）によって対象に投与され得る。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）は、０．０１～５００ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．０１、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．２５、４．５、４．７５、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、または５００ｍｇ／ｋｇ）などの治療有効量で投与される。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、隔月、月に１回、４週間に１回、２週間に１回、または少なくとも１週間に１回以上（例えば、１週間に１、２、３、４、５、６、または７回以上）投与される。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、骨密度を増加させるか、骨形成を増加させるか、骨吸収を減少させるか、骨量減少を減少させるか、または骨折のリスクもしくは発生を減少させるのに十分な量で投与される。

【０５７９】

組成物を患者に投与した後、当該技術分野の医師であれば、治療に応答した患者の改善をさまざまな方法によってモニターすることができる。例えば、医師は二重Ｘ線吸収法を実行することにより、患者の骨密度をモニターすることができる。患者が、組成物の投与前の試験結果と比較して、組成物の投与後に、骨密度の増加、骨形成の増加、骨吸収の減少、骨量減少の減少、または骨折のリスクもしくは発生の減少を示すという所見は、患者が治療に好ましく応答していることを示す。その後の用量を必要に応じて決定し、投与することができる。

【０５８０】
実施例１１　－　細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの投与による貧血の治療
本明細書に開示される方法に従って、当業者の医師は、貧血（例えば、炎症性貧血、骨髄線維症に関連する貧血、骨髄異形成症候群に関連する貧血、または慢性腎疾患に関連する貧血）を有するヒト患者などの対象を治療して、赤血球数、ヘモグロビンレベル、もしくはヘマトクリットなどの赤血球量のパラメーターを増加させるか、または赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化を増加させるか、後期赤血球前駆細胞の成熟を増加させるか、初期段階の赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の数を増加させるか、赤血球生成による赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の進行を促進するか、または赤血球系統に初期段階の前駆細胞を動員するようにできる。治療方法は、血液学的パラメーターを測定する血液検査に基づいて、対象を治療の候補として診断または特定することを含むことができる。対象を治療するために、当業者の医師は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む組成物を対象に投与することができる。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含有する組成物は、貧血を治療するために、例えば、非経口注射（例えば、静脈内または皮下注射）によって対象に投与され得る。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）は、０．０１～５００ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．０１、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．２５、４．５、４．７５、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、または５００ｍｇ／ｋｇ）などの治療有効量で投与される。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、隔月、月に１回、４週間に１回、２週間に１回、または少なくとも１週間に１回以上（例えば、１週間に１、２、３、４、５、６、または７回以上）投与される。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、ヘモグロビンレベルを増加させるか、赤血球数を増加させるか、ヘマトクリットを増加させるか、赤血球前駆細胞の成熟及び／または分化を増加させるか、後期段階の赤血球前駆細胞の成熟を増加させるか、初期段階の赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の数を増加させるか、赤血球生成による赤血球前駆細胞及び／または前駆細胞の進行を促進するか、または赤血球系統に初期段階の前駆細胞を動員するに十分な量で投与される。
【０５８１】
組成物を患者に投与した後、当該技術分野の医師であれば、治療に応答した患者の改善をさまざまな方法によってモニターすることができる。例えば、医師は血液検査を実施して、患者のヘモグロビンレベル、赤血球数、またはヘマトクリットをモニターすることができる。患者が、組成物の投与前の試験結果と比較して、組成物の投与後に改善したヘモグロビンレベル、赤血球数、またはヘマトクリットを示すという所見は、患者が治療に対して好ましく応答していることを示す。その後の用量を必要に応じて決定し、投与することができる。
【０５８２】
実施例１２　－　細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの投与による線維症の治療
本明細書に開示される方法によれば、当業者の医師は、線維症（例えば、肺線維症、骨髄線維症、または慢性腎疾患に関連する線維症）を有する対象、例えばヒト患者を治療して、線維症の症状を軽減するか、または線維症の進行を緩徐化もしくは停止するようにできる。治療方法は、線維症の臨床試験（例えば、Ｘ線またはＣＴスキャンなどの画像検査）に基づいて、対象を治療の候補として診断または特定することを含むことができる。対象を治療するために、当業者の医師は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む組成物を対象に投与することができる。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含む組成物は、線維症を治療するために、例えば、非経口注射（例えば、静脈内もしくは皮下注射）または線維性組織または器官への局所投与（例えば、注射）によって対象に投与

され得る。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）は、０．０１～５００ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．０１、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．２５、４．５、４．７５、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、または５００ｍｇ／ｋｇ）などの治療有効量で投与される。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、隔月、月に１回、４週間に１回、２週間に１回、または少なくとも１週間に１回以上（例えば、１週間に１、２、３、４、５、６、または７回以上）投与される。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、線維症の症状を軽減するか、または線維症の進行を緩徐化もしくは停止するのに十分な量で投与される。

【０５８３】

組成物を患者に投与した後、当該技術分野の医師であれば、治療に応答した患者の改善をさまざまな方法によってモニターすることができる。例えば、医師は画像検査を実施して患者の線維化をモニターすることができ、標準的な臨床検査を使用して患者の症状をモニターすることができる。患者が、組成物の投与前の試験結果と比較して、組成物の投与後に患者の症状が軽減されるか、または患者の線維症の進行が緩徐化されるかもしくは停止されるという所見は、患者が治療に対して好ましく応答していることを示す。その後の用量を必要に応じて決定し、投与することができる。

【０５８４】

実施例１３　－　細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの投与による肺高血圧症の治療

本明細書に開示される方法によれば、当業者の医師は、肺高血圧症（ＰＨ、例えば、ＰＡＨ）を有する対象、例えばヒト患者を治療して、ＰＨの症状を軽減するか、またはＰＨの進行を緩徐化もしくは停止するようにできる。治療方法は、ＰＨの標準的な臨床試験（例えば、心エコー図、心電図、胸部Ｘ線、または右心カテーテル法）に基づいて、対象を治療の候補として診断または特定することを含むことができる。対象を治療するために、当業者の医師は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む組成物を対象に投与することができる。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）は、０．０１～５００ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．０１、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．２５、４．５、４．７５、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、または５００ｍｇ／ｋｇ）などの治療有効量で投与される。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、隔月、月に１回、４週間に１回、２週間に１回、または少なくとも１週間に１回以上（例えば、１週間に１、２、３、４、５、６、または７回以上）投与される。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、ＰＨの症状を軽減するか、またはＰＨの進行を緩徐化もしくは停止するのに十分な量で投与される。

【０５８５】

組成物を患者に投与した後、当該技術分野の医師であれば、治療に応答した患者の改善をさまざまな方法によってモニターすることができる。例えば、医師は、標準的な臨床検査と患者の自己申告を使用して、患者の症状をモニターできる。患者が、組成物の投与前の試験結果と比較して、組成物の投与後に患者の症状がＰＨの症状を軽減させるか、または患者のＰＨの進行が緩徐化されるかもしくは停止されるという所見は、患者が治療に対して好ましく応答していることを示す。その後の用量を必要に応じて決定し、投与することができる。

【０５８６】

実施例１４　－　細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの投与による代謝性疾患の治療

本明細書に開示される方法によれば、当業者の医師は、代謝性疾患（例えば、肥満）を有する対象、例えばヒト患者を治療して、対象の体重、体脂肪、もしくは体脂肪パーセントを減少させるか、または血清脂質プロファイルを改善するようにできる。対象を治療するために、当業者の医師は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む組成物を対象に投与することができる。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含有する組成物は、肥満を治療するために、例えば、非経口注射（例えば、静脈内または皮下注射）によって対象に投与され得る。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）は、０．０１～５００ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．０１、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．２５、４．５、４．７５、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、または５００ｍｇ／ｋｇ）などの治療有効量で投与される。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、隔月、月に１回、４週間に１回、２週間に１回、または少なくとも１週間に１回以上（例えば、１週間に１、２、３、４、５、６、または７回以上）投与される。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、対象の体重、体脂肪、もしくは体脂肪パーセントを減少させるか、または血清脂質プロファイルを改善するのに十分な量で投与される。

【０５８７】

組成物を患者に投与した後、当該技術分野の医師であれば、治療に応答した患者の改善をさまざまな方法によってモニターすることができる。例えば、医師は、標準的な臨床検査と患者の自己申告を使用して、患者の症状をモニターできる。患者が、組成物の投与前の試験結果と比較して、組成物の投与後に患者の体重、体脂肪、もしくは体脂肪パーセントが減少するか、または患者の血清脂質プロファイルが改善するという所見は、患者が治療に対して好ましく応答していることを示す。その後の用量を必要に応じて決定し、投与することができる。

【０５８８】

実施例１５　－　細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの投与による血小板減少症の治療

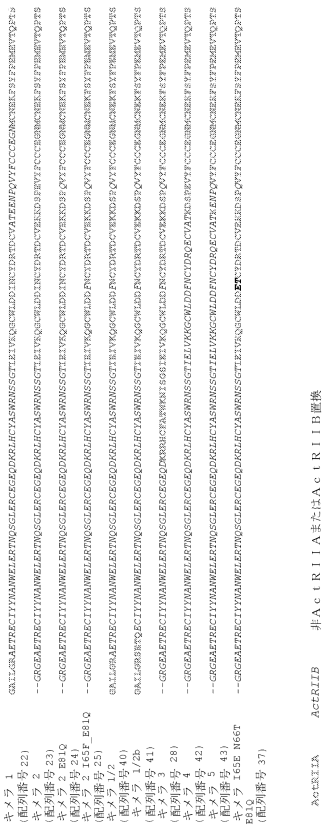
本明細書に開示される方法によれば、当業者の医師は、血小板減少症（例えば、骨髄異形成症候群または骨髄線維症に関連する血小板減少症）を有する対象、例えばヒト患者を治療して、血小板レベルを増加させる（例えば、血小板数を増加させる）か、血小板産生を増加させるか、及び／または巨核球の分化及び／または成熟を増加させるようにできる。対象を治療するために、当業者の医師は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む組成物を対象に投与することができる。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含有する組成物は、血小板減少症を治療するために、例えば、非経口注射（例えば、静脈内または皮下注射）によって対象に投与され得る。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）は、０．０１～５００ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．０１、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．２５、４．５、４．７５、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、または５００ｍｇ／ｋｇ）などの治療有効量で投与される。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、隔月、月に１回、４週間に１回、２週間に１回、または少なくとも１週間に１回以上（例えば、１週間に１、２、３、４、５、６、または７回以上）投与される。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、血小板レベルを増加させる（例えば、血小板数を増加させる）、血小板産生を増加させる、及び／または巨核球の分化及び／または成熟を増加させるのに十分な量で投与される。

【０５８９】
組成物を患者に投与した後、当該技術分野の医師であれば、治療に応答した患者の改善をさまざまな方法によってモニターすることができる。例えば、医師は血液検査を使用して患者の血小板数をモニターできる。患者が、組成物の投与前の試験結果と比較して、組成物の投与後に患者の血小板レベルが増加するという所見（例えば、増加した血小板数の所見）は、患者が治療に対して好ましく応答していることを示す。その後の用量を必要に応じて決定し、投与することができる。
【０５９０】
実施例１６　－　細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラの投与による好中球減少症の治療
本明細書に開示される方法によれば、当業者の医師は、好中球減少症（例えば、骨髄異形成症候群または骨髄線維症に関連する好中球減少症）を有する対象、例えばヒト患者を治療して、好中球レベルを増加させる（例えば、好中球数を増加させる）か、好中球産生を増加させるか、及び／または前駆細胞（例えば、骨髄前駆細胞、骨髄芽球、または骨髄球）の好中球への分化及び／または成熟を増加させるようにできる。対象を治療するために、当業者の医師は、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）を含む組成物を対象に投与することができる。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラを含有する組成物は、好中球減少症を治療するために、例えば、非経口注射（例えば、静脈内または皮下注射）によって対象に投与され得る。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ（例えば、配列番号１～４３（例えば、配列番号２２～４３）のいずれか１つの配列を有する細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラ）は、０．０１～５００ｍｇ／ｋｇ（例えば、０．０１、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．７５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．２５、２．５、２．７５、３、３．２５、３．５、３．７５、４、４．２５、４．５、４．７５、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、または５００ｍｇ／ｋｇ）などの治療有効量で投与される。いくつかの実施形態では、細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、隔月、月に１回、４週間に１回、２週間に１回、または少なくとも１週間に１回以上（例えば、１週間に１、２、３、４、５、６、または７回以上）投与される。細胞外ＡｃｔＲＩＩキメラは、好中球レベルを増加させる（例えば、好中球数を増加させる）、好中球産生を増加させる、及び／または前駆細胞（例えば、骨髄前駆細胞、骨髄芽球、または骨髄球）の好中球への分化及び／または成熟を増加させるのに十分な量で投与される。
【０５９１】
組成物を患者に投与した後、当該技術分野の医師であれば、治療に応答した患者の改善をさまざまな方法によってモニターすることができる。例えば、医師は血液検査を使用して患者の好中球数をモニターできる。患者が、組成物の投与前の試験結果と比較して、組成物の投与後に患者の好中球レベルが増加するという所見（例えば、増加した好中球数の所見）は、患者が治療に対して好ましく応答していることを示す。その後の用量を必要に応じて決定し、投与することができる。
【０５９２】
他の実施形態
本発明は、その具体的実施形態と関連して記載されているが、本発明はさらなる修正が可能であり、この出願は、概して本発明の原理に従い、既知または慣行に含まれ、本発明が関係する技術の範囲内であり、前述の本質的な特徴に適用することができる本開示からのそのような逸脱を含む、本発明のあらゆる変形、使用、または適応を包含することを意図していることを理解されたい。
【０５９３】
すべての刊行物、特許及び特許出願は、個々の刊行物、特許または特許出願が、その全体が参照により本明細書に組み入れられるように具体的かつ個別に示されているかのようにと同程度まで、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。
【０５９４】

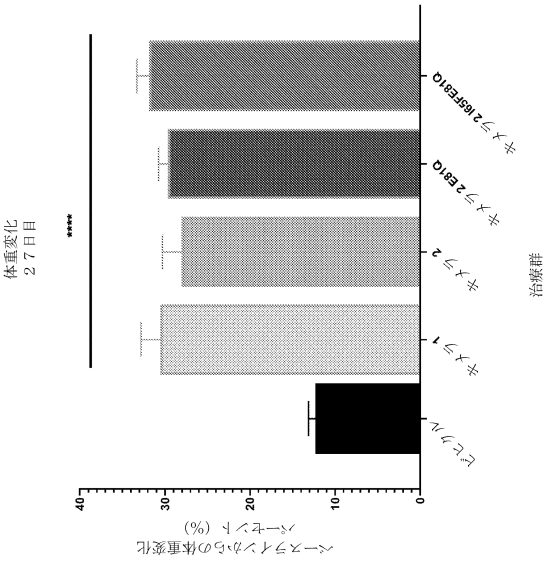
他の実施形態は、特許請求の範囲内にある。

【図面】

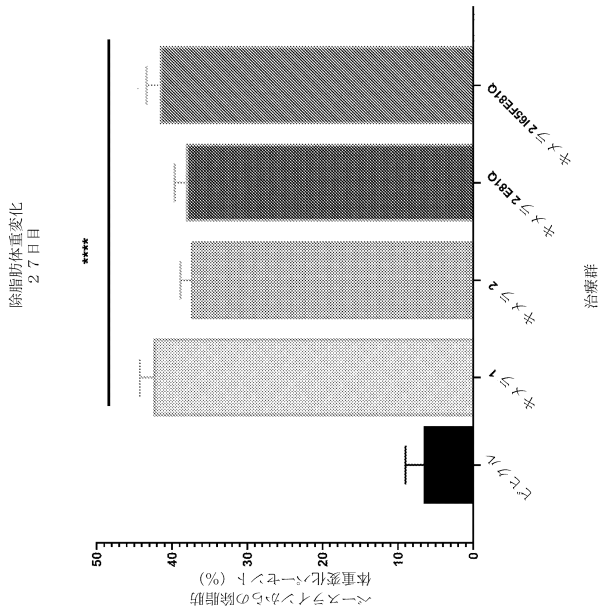
【図１】



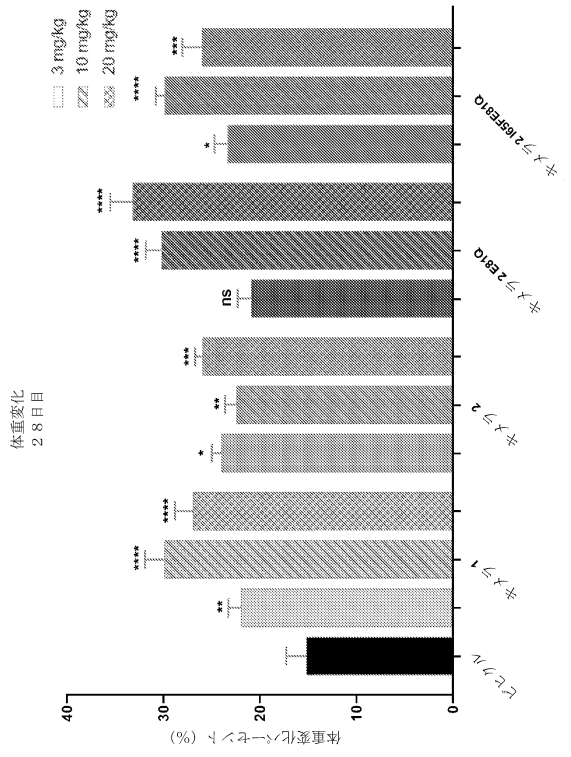
【図２】



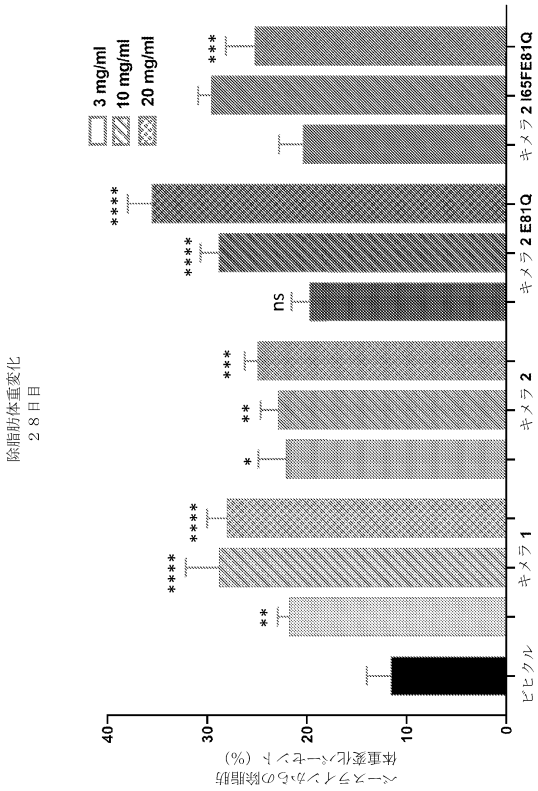
【図３】



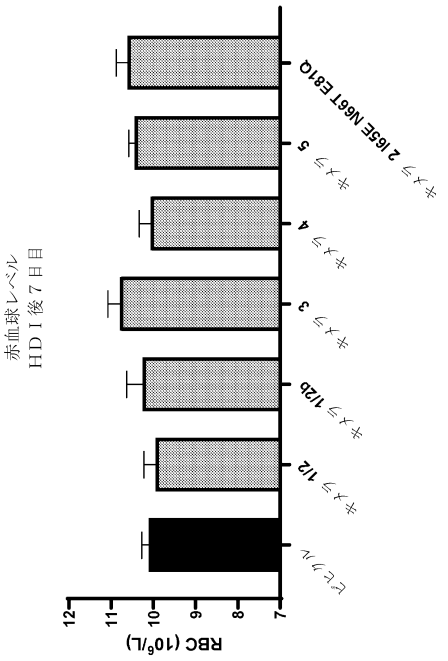
【図４】



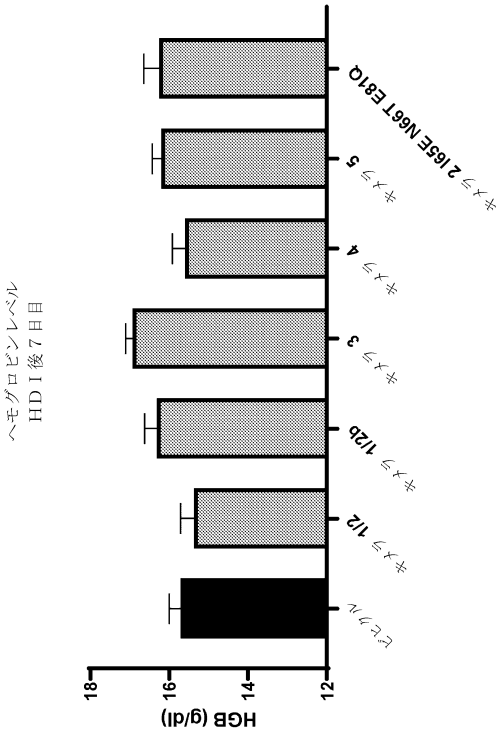
【図５】



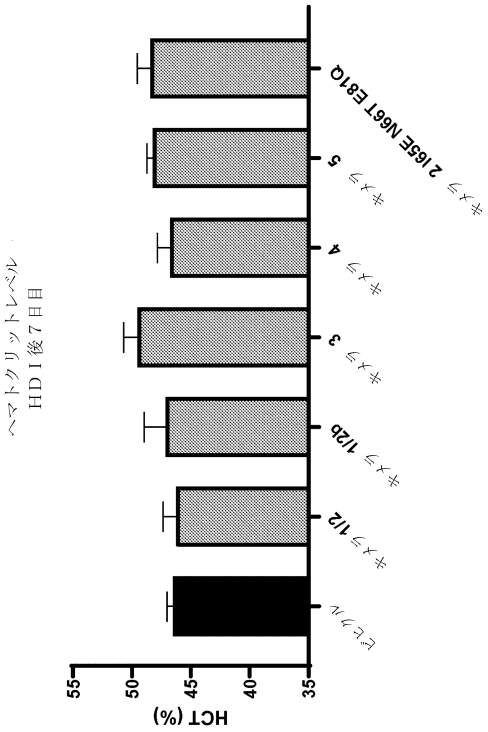
【図６Ａ】



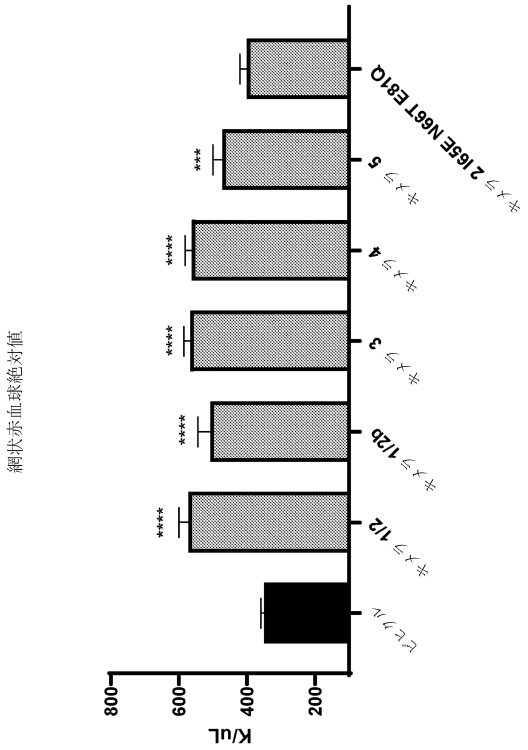
【図６Ｂ】



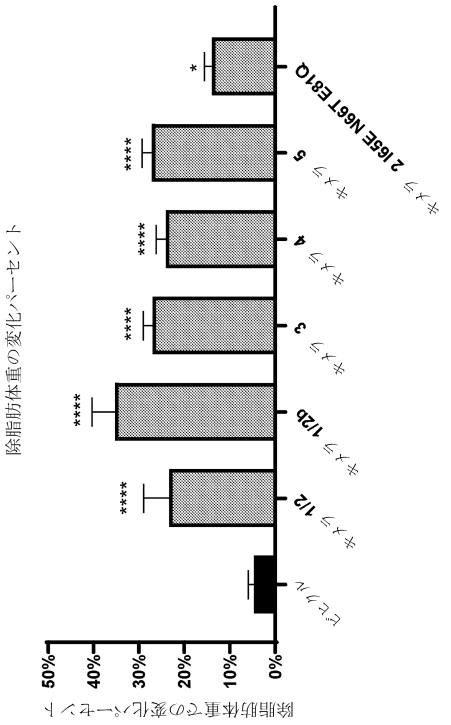
【図６Ｃ】



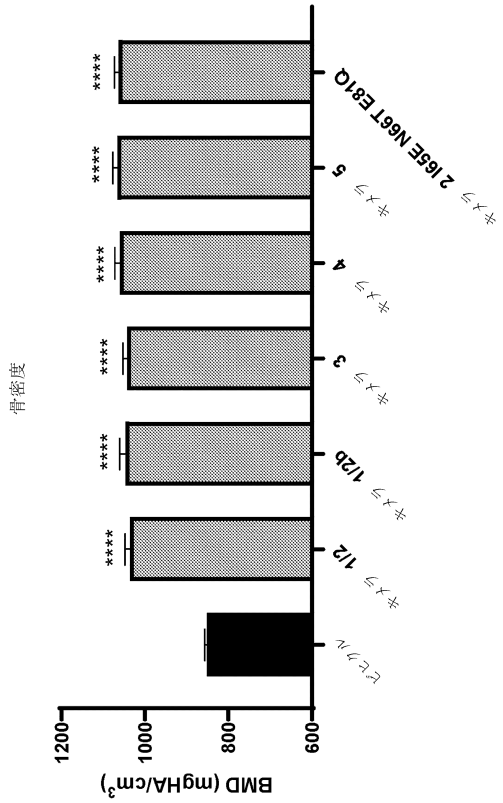
【図６Ｄ】



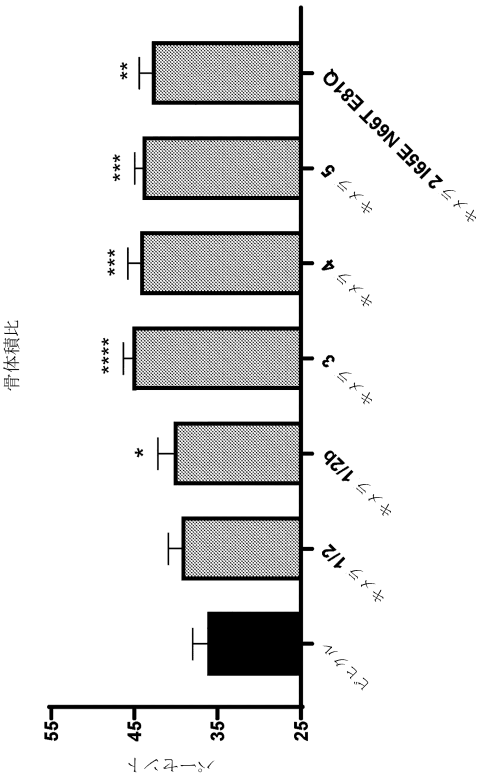
【図７】



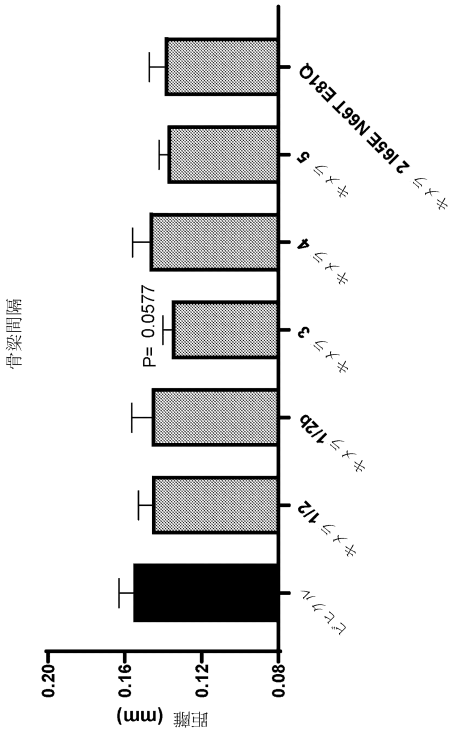
【図８Ａ】



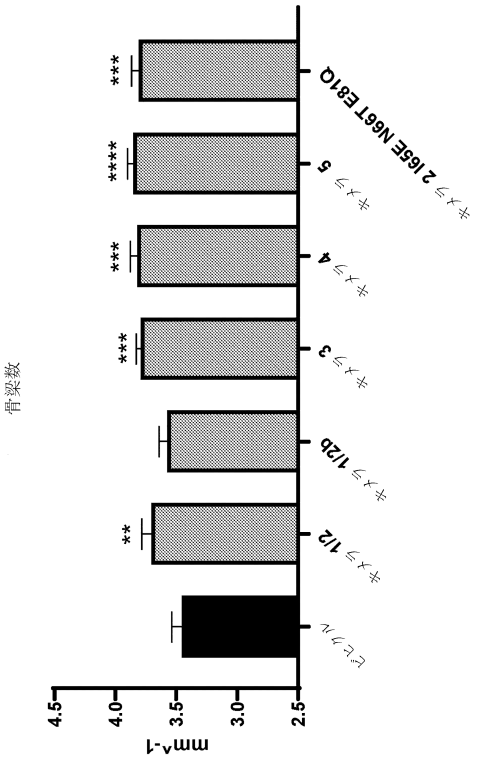
【図８Ｂ】



【図８Ｃ】



【図８Ｄ】



【配列表】

2023518260000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/023353

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 38/00; A61K 38/16; A61K 38/17; A61K 38/18; A61K 47/68; C07K 14/705 (2021.01)
CPC - A61K 38/00; A61K 38/18; A61K 47/64; C07K 14/71; C07K 2319/30 (2021.05)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2018/0148491 A1 (ALIVEGEN USA, INC.) 31 May 2018 (31.05.2018) entire document	1-24, 55
A	US 2019/0330307 A1 (BIOGEN MA INC.) 31 October 2019 (31.10.2019) entire document	1-24, 55
A	US 2018/0161426 A1 (CAPPELLINI et al) 14 June 2018 (14.06.2018) entire document	1-24, 55
A	US 2019/0345225 A1 (KEROS THERAPEUTICS, INC.) 14 November 2019 (14.11.2019) entire document	1-24, 55
A	WO 2019/094751 A1 (KEROS THERAPEUTICS, INC.) 16 May 2019 (16.05.2019) entire document	1-24, 55

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 June 2021	JUL 20 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Harry Kim Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/023353

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 1-18 and 22-43 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/023353

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 25-54, 56-304
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C12N 1/21 (2006.01)		C12N 1/21		
C12N 5/10 (2006.01)		C12N 5/10		
A61K 38/16 (2006.01)		A61K 38/16		
A61K 48/00 (2006.01)		A61K 48/00		
A61K 47/68 (2017.01)		A61K 47/68		
A61P 21/00 (2006.01)		A61P 21/00		
A61P 17/02 (2006.01)		A61P 17/02		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P 43/00	105	
A61P 21/04 (2006.01)		A61P 21/04		
A61P 31/04 (2006.01)		A61P 31/04		
A61P 3/10 (2006.01)		A61P 3/10		
A61P 3/00 (2006.01)		A61P 3/00		
A61P 25/00 (2006.01)		A61P 25/00		
A61P 25/02 (2006.01)		A61P 25/02		
A61P 5/38 (2006.01)		A61P 5/38		
A61P 3/04 (2006.01)		A61P 3/04		
A61P 35/00 (2006.01)		A61P 35/00		
A61P 31/18 (2006.01)		A61P 31/18		
A61P 9/00 (2006.01)		A61P 9/00		
A61P 13/12 (2006.01)		A61P 13/12		
A61P 11/00 (2006.01)		A61P 11/00		
A61P 19/08 (2006.01)		A61P 19/08		
A61P 19/10 (2006.01)		A61P 19/10		
A61P 35/04 (2006.01)		A61P 35/04		
A61P 7/00 (2006.01)		A61P 7/00		
A61P 1/16 (2006.01)		A61P 1/16		
A61P 27/02 (2006.01)		A61P 27/02		
A61P 19/02 (2006.01)		A61P 19/02		
A61P 17/00 (2006.01)		A61P 17/00		
A61P 1/18 (2006.01)		A61P 1/18		
A61P 15/00 (2006.01)		A61P 15/00		
A61P 1/00 (2006.01)		A61P 1/00		
A61P 33/12 (2006.01)		A61P 33/12		
A61P 1/04 (2006.01)		A61P 1/04		
A61P 9/10 (2006.01)		A61P 9/10	101	
A61P 7/04 (2006.01)		A61P 7/04		
A61P 7/06 (2006.01)		A61P 7/06		
A61P 29/00 (2006.01)		A61P 29/00		
A61P 37/06 (2006.01)		A61P 37/06		
A61P 31/00 (2006.01)		A61P 31/00		
A61P 25/32 (2006.01)		A61P 25/32		
A61P 31/12 (2006.01)		A61P 31/12		
A61P 25/24 (2006.01)		A61P 43/00	111	
A61P 25/18 (2006.01)		A61P 25/24		
A61P 1/14 (2006.01)		A61P 25/18		
A61P 3/06 (2006.01)		A61P 1/14		
A61P 33/00 (2006.01)		A61P 3/06		
C07K 19/00 (2006.01)		A61P 33/00		
C12P 21/02 (2006.01)		A61P 9/10		

(51)国際特許分類
Ｃ１２Ｎ 15/12 (2006.01)
Ｃ１２Ｎ 15/14 (2006.01)
Ｃ０７Ｋ 14/71 (2006.01)
Ｃ０７Ｋ 16/00 (2006.01)
Ｃ０７Ｋ 14/765 (2006.01)

ＦＩ
Ｃ０７Ｋ 19/00
Ｃ１２Ｐ 21/02 Ｃ
Ｃ１２Ｎ 15/12
Ｃ１２Ｎ 15/14
Ｃ０７Ｋ 14/71
Ｃ０７Ｋ 16/00
Ｃ０７Ｋ 14/765

テーマコード（参考）

(32)優先日 令和2年3月20日(2020.3.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100152489
弁理士 中村 美樹
(72)発明者 シーラ、ジャスバー エス.
アメリカ合衆国 ０２４２１ マサチューセッツ州 レキシントン リンカーン テラス ３
(72)発明者 ラシェイ、ジェニファー
アメリカ合衆国 ０１７７３ マサチューセッツ州 リンカーン タワー ロード ９９
(72)発明者 ツェン、クレア
アメリカ合衆国 ０２４６５ マサチューセッツ州 ニュートン グリーナフ ストリート ４５
(72)発明者 オニール、ジェイソン
アメリカ合衆国 ９８１５５ ワシントン州 レイク フォレスト パーク フォーティセブンス アベニュー エヌイー １９８１０
(72)発明者 トーガーセン、ヘニング
デンマーク国 ３５２０ ファールム グレガースミンデヴァイ ８
(72)発明者 フルタニ、エリッサ
アメリカ合衆国 ０２４７８ マサチューセッツ州 ベルモント ホルト ストリート ３０

Ｆターム（参考） 4B064 AG20 CA02 CA05 CA06 CA10 CA11 CA19 CC24 CE12 DA01
4B065 AA01X AA57X AA72X AA88X AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA44
4C076 AA95 CC01 CC04 CC07 CC10 CC11 CC14 CC15 CC16 CC17 CC18 CC21 CC26 CC27 CC29 CC31 CC34 CC35 CC41 EE41 EE59 FF70
4C084 AA02 AA07 AA13 BA01 BA23 BA41 DB52 NA14 ZA02 ZA12 ZA18 ZA20 ZA22 ZA33 ZA36 ZA45 ZA51 ZA53 ZA55 ZA59 ZA66 ZA68 ZA69 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11 ZB21 ZB26 ZB31 ZB33 ZB35 ZB37 ZB39 ZC08 ZC21 ZC33 ZC35 ZC39 ZC41 ZC55
4H045 AA10 AA20 AA30 BA41 CA40 DA50 EA20 FA74 GA26