

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-507611

(P2015-507611A)

(43) 公表日 平成27年3月12日 (2015.3.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 5/065 (2006.01)	C O 7 K 5/065 Z N A	4 C O 8 4
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 H O 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	
C 0 7 K 5/068 (2006.01)	C O 7 K 5/068	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-546031 (P2014-546031)	(71) 出願人	512044909
(86) (22) 出願日	平成24年12月5日 (2012.12.5)		ステルス ペプチドズ インターナショナル インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成26年8月4日 (2014.8.4)		モナコ エムシー 98000 アヴェニュー
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/067984		デ シトロニエ 3-5 ル プランス
(87) 国際公開番号	W02013/086020		ドゥ ガル セカンド フロア
(87) 国際公開日	平成25年6月13日 (2013.6.13)	(74) 代理人	100092093
(31) 優先権主張番号	61/569, 120		弁理士 辻居 幸一
(32) 優先日	平成23年12月9日 (2011.12.9)	(74) 代理人	100082005
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 芳香族カチオン性ペプチドおよびその使用

(57) 【要約】

本開示は、芳香族カチオン性ペプチドに関する組成物と方法を提供する。この方法は有効量の芳香族カチオン性ペプチドを、これを必要とする対象に投与することを含む。例えば、このペプチドはミトコンドリアを標的とする抗酸化剤を必要とする対象に投与され得る。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

【表1】

6-酪酸C o Q 0-P h e-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
6-デカン酸C o Q 0-P h e-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
A r g-A r g-Dm t-P h e	
A r g-C h a-L y s	
A r g-Dm t	
A r g Dm t A r g	
A r g-Dm t-L y s	10
A r g-Dm t-L y s-P h e	
A r g-Dm t-L y s-P h e-C y s	
A r g-Dm t-P h e	
A r g-Dm t-P h e-L y s	
A r g-L y s Dm t-P h e	
A r g-L y s-P h e-Dm t	
A r g-P h e-Dm t-L y s	
A r g-P h e-L y s	
A r g-T r p-L y s	
A r g-T y r-L y s	
A r g-T y r-L y s-P h e	20
D-A r g-D-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-D-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
D-A r g-D-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-D-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
D-A r g-Dm t-D-L y s-NH ₂	
D-A r g-Dm t-D-L y s-P h e-NH ₂	
D-A r g-Dm t-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-Dm t-L y s-NH ₂	
D-A r g-Dm t-L y s-P h e-C y s	
D-A r g-Dm t-NH ₂	
D-A r g-L-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	30
D-A r g-L-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
D-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
D-A r g-T r p-L y s-NH ₂	
D-A r g-T y r-L y s-NH ₂	
Dm t-A r g	
Dm t-L y s	
Dm t L y s D-P h e-NH ₂	
Dm t-L y s-NH ₂	
Dm t-L y s-P h e	
Dm t-L y s-P h e	
Dm t-L y s-P h e-NH ₂	40
Dm t-P h e-A r g-L y s	
H-A r g-D-Dm t-A r g-NH ₂	
H-A r g-D-Dm t-L y s-NH ₂	
H-A r g-D-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-A r g-D-Dm t-NH ₂	
H-A r g-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジクロロ-L-チロシン-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジクロロチロシン-L y s-P h e-NH ₂	

H-D-A r g-2, 6-ジフルオロ-L-チロシン-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジフルオロチロシン-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジメチル-L-フェニルアラニン-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジメチルフェニルアラニン-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-4-メトキシ-2, 6-ジメチル-L-チロシン-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-4-メトキシ-2, 6-ジメチルチロシン-L y s-P h e-NH ₂	10
H-D-A r g-A r g-Dm t-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-C h a-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-D-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-Dm t-NH ₂	
H-D-A r g-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-Dm t-L y s-2, 6-ジメチルフェニルアラニン-NH ₂	
H-D-A r g-Dm t-L y s-3-ヒドロキシフェニルアラニン-NH ₂	
H-D-A r g-Dm t-L y s-NH ₂	20
H-D-A r g-Dm t-L y s-OH	
H-D-A r g-Dm t-L y s-P h e-OH	
H-D-A r g-Dm t-N6-アセチルリジン-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-Dm t-OH	
H-D-A r g-Dm t-P h e-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-Dm t-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-P h e-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-T r p-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-T y r-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-2, 6-ジメチル-L-フェニルアラニン-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン-NH ₂	30
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-Dm t-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-T r p-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-T y r-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-L-Dm t-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-L-Dm t-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-L-T r p-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-L-T y r-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-P h e-L-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-N6-アセチル-L-リジン-L-P h e-NH ₂	40
H-D-A r g-L-L y s-L-Dm t-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-L-L y s-L-P h e-L-Dm t-NH ₂	
H-D-A r g-L-P h e-L-Dm t-L-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-L-P h e-L-L y s-L-Dm t-NH ₂	
H-D-A r g-L-P h e-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-L-T r p-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-L-T y r-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-L y s-Dm t-P h e-NH ₂	

10

20

30

40

50

H-D-Ar g-L y s-P h e-Dm t-NH ₂	
H-D-Ar g-P h e-Dm t-L y s-NH ₂	
H-D-Ar g-P h e L y s-Dm t-NH ₂	
H-D-Ar g-T y r-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-Dm t-Ar g-NH ₂	
H-D-H i s-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-L y s-L-Dm t-L L y s-L-P h e-NH ₂	
H-Dm t-D-Ar g-L y s-P h e-NH ₂	
H-Dm t-D-Ar g-NH ₂	
H-Dm t-D-Ar g-P h e-L y s-NH ₂	
H-Dm t-D-P h e-Ar g-L y s-NH ₂	
H-Dm t-L y s-D-Ar g-P h e-NH ₂	
H-Dm t-L y s-P h e-D-Ar g-NH ₂	
H-Dm t-P h e-D-Ar g-L y s-NH ₂	
H-Dm t-P h e-L y s-D-Ar g-NH ₂	
H-D-N2-アセチルアルギニン-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-N8-アセチルアルギニン-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-P h e-D-Ar g-D-P h e-D-L y s-NH ₂	
H-L-Dm t-D-Ar g-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-L-Dm t D Ar g-L-P h e-L-L y s-NH ₂	
H-L-Dm t-L-L y s-D-Ar g-L P h e-NH ₂	
H-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-D-Ar g-NH ₂	
H-L-Dm t-L-P h e-D-Ar g-L-L y s-NH ₂	
H-L-Dm t-L-P h e-L L y s-D-Ar g-NH ₂	
H-L-H i s-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-L-L y s-D-Ar g-L-Dm t-L-P h e-NH ₂	
H-L-L y s-D-Ar g-L-P h e-L-Dm t-NH ₂	
H-L-L y s-L-Dm t-D-Ar g-L-P h e NH ₂	
H-L-L y s-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H L-L y s-L-Dm t-L-P h e-D-Ar g-NH ₂	
H-L-L y s-L-P h e-D-Ar g-L-Dm t-NH ₂	
H-L-L y s-L-P h e-L-Dm t-D-Ar g-NH ₂	
H-L-P h e-D-Ar g-L-Dm t-L-L y s-NH ₂	
H-L-P h e D-Ar g-L-L y s-L-Dm t-NH ₂	
H-L-P h e-L-Dm t-D-Ar g-L L y s-NH ₂	
H-L-P h e-L-Dm t-L-L y s-D-Ar g-NH ₂	
H-L-P h e-L-L y s L-Dm t-D-Ar g-NH ₂	
H-L y s-D-Ar g-Dm t-P h e-NH ₂	
H-L y s-D-Ar g-P h e-Dm t-NH ₂	
H-L y s-Dm t-D-Ar g P h e-NH ₂	
H-L y s-Dm t-P h e-D-Ar g-NH ₂	
H-L y s-D-P h e-Ar g-Dm t-NH ₂	
H-L y s-P h e-D-Ar g-Dm t-NH ₂	
H-L y s-P h e-Dm t-D-Ar g-NH ₂	
H-N2-アセチル-N-D-アルギニン-L-Dm t-L L y s-L-P h e-NH ₂	
H-N7-アセチル-N-D-アルギニン-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-P h e (d5)-D-Ar g-P h e (d5)-L y s-NH ₂	
H-P h e-Ar g-P h e-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-Ar g-Dm t-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-Ar g-Dm t-L y s-NH ₂	

10

20

30

40

H-P h e-D-A r g-D-P h e-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-L y s-Dm t-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-P h e-D-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-P h e-L y s-G l u-C y s-G l y-NH ₂	
H-P h e-D-Dm t-A r g-L y s-NH ₂	
H-P h e-Dm t-D-A r g-L y s-NH ₂	
H-P h e-Dm t-L y s-D-A r g-NH ₂	
H-P h e-L y s-D-A r g-Dm t-NH ₂	
H-P h e-L y s-Dm t-D-A r g-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	10
L-A r g-D-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	20
L-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
L y s-Dm t-A r f	
L y s-Dm t-D-A r g-NH ₂	
L y s-P h e	
L y s-P h e-A r g-Dm t	
L y s-P h e-NH ₂	
L y s-T r p-A r g	
L y s-T r p-D-A r g-NH ₂	30
P h e-A r g-Dm t-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s-G l u-C y s-G l y	
P h e-Dm t-A r g-L y s	
P h e-L y s-Dm t	
P h e-L y s-Dm t-NH ₂	
コハク酸モノエステルC o Q 0-P h e-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	40

から成る群から選択された芳香族カチオン性ペプチド。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の 1 つまたは複数の芳香族カチオン性ペプチドおよび薬学的に許容できるそれらの塩を含む医薬組成物。

【請求項 3】

薬学的に許容できる担体をさらに含む請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

ミトコンドリア膜透過性遷移 (MPT) を受けるミトコンドリアの数の減少、またはミトコンドリア膜透過性遷移の防止を必要とする哺乳類における防止の方法であって、請求項 1 に記載の、有効量の 1 つまたは複数の芳香族カチオン性ペプチドを前記哺乳類に投与することを含む、方法。

【請求項 5】

酸化損傷を減少させる必要がある哺乳類におけるその減少のための方法であって、請求項 1 に記載の、有効量の 1 つまたは複数の芳香族カチオン性ペプチドを前記哺乳類に投与することを含む、方法。

【請求項 6】

ATP 合成速度を増加させる必要がある哺乳類におけるその増加のための方法であって、請求項 1 に記載の、有効量の 1 つまたは複数の芳香族カチオン性ペプチドを前記哺乳類に投与することを含む、方法。

10

【請求項 7】

対象において投与された芳香族カチオン性ペプチドの有無の決定または量を測定するための方法であって、前記対象の生体試料において前記投与された芳香族カチオン性ペプチドを検出することを含み、前記芳香族カチオン性ペプチドは、

【表 2】

6-酪酸C o Q 0-P h e-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
6-デカン酸C o Q 0-P h e-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
A r g-A r g-Dm t-P h e	
A r g-C h a-L y s	
A r g-Dm t	
A r g-Dm t-A r g	
A r g-Dm t-L y s	
A r g-Dm t-L y s-P h e	
A r g-Dm t-L y s-P h e-C y s	10
A r g-Dm t-P h e	
A r g-Dm t-P h e-L y s	
A r g-L y s-Dm t-P h e	
A r g-L y s-P h e-Dm t	
A r g-P h e-Dm t-L y s	
A r g-P h e-L y s	
A r g-T r p-L y s	
A r g-T y r-L y s	
A r g-T y r-L y s-P h e	
D-A r g-D-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	20
D-A r g-D-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
D-A r g-D-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-D-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
D-A r g-Dm t-D-L y s-NH ₂	
D-A r g-Dm t-D-L y s-P h e-NH ₂	
D-A r g-Dm t-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-Dm t-L y s-NH ₂	
D-A r g-Dm t-L y s-P h e-C y s	
D-A r g-Dm t-NH ₂	
D-A r g-L-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-L-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	30
D-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
D-A r g-T r p-L y s-NH ₂	
D-A r g-T y r-L y s-NH ₂	
Dm t-A r g	
Dm t-L y s	
Dm t-L y s-D-P h e-NH ₂	
Dm t-L y s-NH ₂	
Dm t-L y s-P h e	
Dm t-L y s-P h e	
Dm t-L y s-P h e-NH ₂	40
Dm t-P h e-A r g-L y s	
H-A r g-D-Dm t-A r g-NH ₂	
H-A r g-D-Dm t-L y s-NH ₂	
H-A r g-D-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-A r g-D-Dm t-NH ₂	
H-A r g-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジクロロー-L-チロシン-L-L y s-L-P h e-NH ₂	

H-D-A r g-2, 6-ジクロロチロシン-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジフルオロ-L チロシン L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジフルオロチロシン-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジメチル-L-フェニルアラニン-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジメチルフェニルアラニン-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-4-メトキシ-2, 6-ジメチル-L-チロシン-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-4-メトキシ-2, 6-ジメチルチロシン-L y s-P h e-NH ₂	10
H-D-A r g-A r g-Dm t-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-C h a-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-D-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-Dm t-NH ₂	
H-D-A r g-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-Dm t-L y s-2, 6-ジメチルフェニルアラニン-NH ₂	
H-D-A r g-Dm t-L y s-3-ヒドロキシフェニルアラニン-NH ₂	
H-D-A r g-Dm t-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-Dm t-L y s-OH	20
H-D-A r g-Dm t-L y s-P h e-OH	
H-D-A r g-Dm t-N6-アセチルリジン-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-Dm t-OH	
H-D-A r g-Dm t-P h e-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-Dm t-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-P h e-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-T r p-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-T y r-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-2, 6-ジメチル-L-フェニルアラニン-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン-NH ₂	30
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-Dm t-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-T r p-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-T y r-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-L-Dm t-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-L-Dm t-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-L-T r p-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-L-T y r-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-L-P h e-L-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-L-Dm t-N6-アセチル-L-リジン-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-L-L y s-L-Dm t-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-L-L y s-L-P h e-L-Dm t-NH ₂	40
H-D-A r g-L-P h e-L-Dm t-L-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-L-P h e-L-L y s-L-Dm t-NH ₂	
H-D-A r g-L-P h e-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-L-T r p-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-L-T y r-L-L y s-L-P h e-NH ₂	

H-D A r g L y s D m t-P h e-NH ₂
H-D-A r g-L y s-P h e-D m t-NH ₂
H-D-A r g-P h e-D m t-L y s-NH ₂
H-D-A r g-P h e-L y s-D m t-NH ₂
H-D-A r g-T y r-L y s-P h e-NH ₂
H-D-D m t-A r g-NH ₂
H-D-H i s-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-D-L y s-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-D m t-D-A r g-L y s-P h e-NH ₂
H-D m t-D-A r g-NH ₂
H-D m t-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂
H-D m t-D-P h e-A r g-L y s-NH ₂
H-D m t-L y s-D-A r g-P h e-NH ₂
H-D m t-L y s-P h e-D-A r g-NH ₂
H-D m t-P h e-D-A r g-L y s-NH ₂
H-D m t-P h e-L y s-D-A r g-NH ₂
H-D-N2-アセチルアルギニン-D m t-L y s-P h e-NH ₂
H-D-N8-アセチルアルギニン-D m t-L y s-P h e-NH ₂
H-D-P h e-D-A r g-D-P h e-D-L y s-NH ₂
H-L-D m t-D-A r g-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-L-D m t-D-A r g-L-P h e-L-L y s-NH ₂
H-L-D m t-L-L y s-D-A r g-L-P h e-NH ₂
H-L-D m t-L-L y s-L-P h e-D-A r g-NH ₂
H-L-D m t-L-P h e-D-A r g-L-L y s-NH ₂
H-L-D m t-L-P h e-L-L y s-D-A r g-NH ₂
H-L-H i s-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-L-L y s-D-A r g-L-D m t-L-P h e-NH ₂
H-L-L y s-D-A r g-L-P h e-L-D m t-NH ₂
H-L-L y s-L-D m t-D-A r g-L-P h e-NH ₂
H-L-L y s-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-L-L y s-L-D m t-L-P h e-D-A r g-NH ₂
H-L-L y s-L-P h e-D-A r g-L-D m t-NH ₂
H-L-L y s-L-P h e-L-D m t-D-A r g-NH ₂
H-L-P h e-D-A r g-L-D m t-L-L y s-NH ₂
H-L-P h e-D-A r g-L-L y s-L-D m t-NH ₂
H-L-P h e-L-D m t-D-A r g-L-L y s-NH ₂
H-L-P h e-L-D m t-L-L y s-D-A r g-NH ₂
H-L-P h e-L-L y s-D-A r g-L-D m t-NH ₂
H-L-P h e-L-L y s-L-D m t-D-A r g-NH ₂
H-L y s-D-A r g-D m t-P h e-NH ₂
H-L y s-D-A r g-P h e-D m t-NH ₂
H-L y s-D m t-D-A r g-P h e-NH ₂
H-L y s-D m t-P h e-D-A r g-NH ₂
H-L y s-D-P h e-A r g-D m t-NH ₂
H-L y s-P h e-D-A r g-D m t-NH ₂
H-L y s-P h e-D m t-D-A r g-NH ₂
H-N2-アセチル-N-D-アルギニン-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-N7-アセチル-N-D-アルギニン-D m t-L y s-P h e-NH ₂
H-P h e(d5)-D-A r g-P h e(d5)-L y s-NH ₂
H-P h e-A r g-P h e-L y s-NH ₂
H-P h e-D-A r g-D m t-L y s-NH ₂

10

20

30

40

H-P h e-D-A r g-D m t-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-D-P h e-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-L y s-D m t-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-P h e-D-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-P h e-L y s-G l u-C y s-G l y-NH ₂	
H-P h e-D-D m t-A r g-L y s-NH ₂	
H-P h e-D m t-D-A r g-L y s-NH ₂	
H-P h e-D m t-L y s-D-A r g-NH ₂	
H-P h e-L y s-D-A r g-D m t-NH ₂	
H-P h e-L y s-D m t-D-A r g-NH ₂	10
L-A r g-D-D m t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-D m t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-D m t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-D m t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-D m t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-D m t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-D m t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-D m t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	20
L-A r g-L-D m t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-D m t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-D m t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-D m t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
L y s-D m t-A r f	
L y s-D m t-D-A r g-NH ₂	
L y s-P h e	
L y s-P h e-A r g-D m t	
L y s-P h e-NH ₂	30
L y s-T r p-A r g	
L y s-T r p-D-A r g-NH ₂	
P h e-A r g-D m t-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s-G l u-C y s-G l y	
P h e-D m t-A r g-L y s	
P h e-L y s-D m t	40
P h e-L y s-D m t-NH ₂	
コハク酸モノエステルC o Q 0-P h e-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	

から成る群から選択される、方法。

【請求項 8】

前記ペプチドが投与される間に検出が実施される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記ペプチドが投与された後に検出が実施される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

検出が H P L C を含む、請求項 7 のいずれか 1 つの方法。

【請求項 11】

前記 H P L C が逆相 H P L C を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記 H P L C がイオン交換 H P L C を含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

検出が質量分析法を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 14】

前記生体試料が体液を含む、請求項 7 に記載の方法。

10

【請求項 15】

前記生体試料が細胞を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 16】

前記生体試料が組織を含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 17】

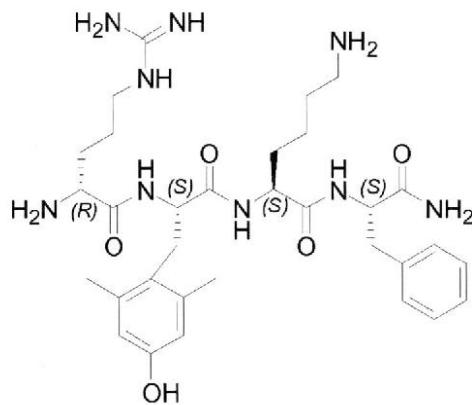
前記生体試料が生検を含む、請求項 7 のいずれか 1 つの方法。

【請求項 18】

式 V I I またはその立体異性体を含む芳香族カチオン性ペプチドであって、

【化 1】

20



30

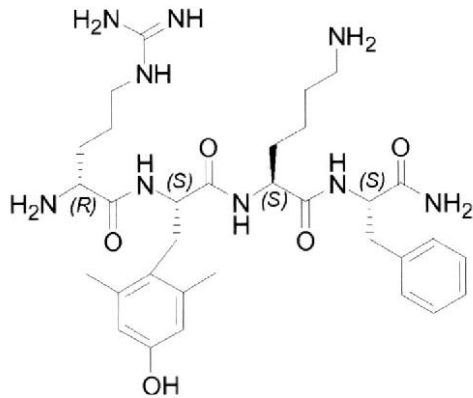
式 I I I のキラル中心は $H-(R)-Arg-(S)-DMT-(S)-Lys-(S)-Phe-NH_2$ として定義され、立体異性体は、式、 $R-S-S-S$ 、 $S-R-R-R$ 、 $S-S-S-S$ 、 $R-R-R-R$ 、 $R-R-S-S$ 、 $S-S-R-R$ 、 $S-R-S-S$ 、 $R-S-R-R$ 、 $R-S-R-S$ 、 $S-R-S-R$ 、 $R-R-S-R$ 、 $S-S-R-S$ 、 $R-R-R-S$ 、 $S-S-S-R$ 、 $R-S-S-R$ 、および $S-R-R-S$ により記述される、芳香族カチオン性ペプチド。

【請求項 19】

式 V I I

40

【化 2】



10

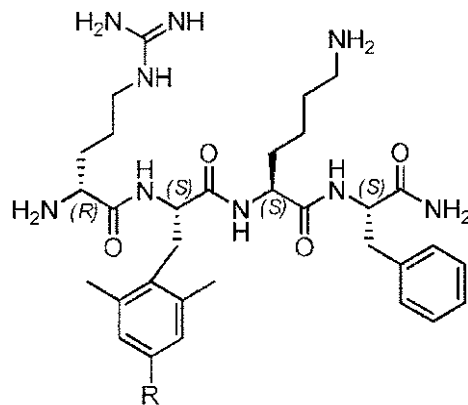
または、 $\text{Arg-Dmt-Lys-Phe-NH}_2$ 、 $\text{Phe-Dmt-Arg-Lys-NH}_2$ 、 $\text{Phe-Lys-Dmt-Arg-NH}_2$ 、 $\text{Dmt-Arg-Lys-Phe-NH}_2$ 、 $\text{Lys-Dmt-Arg-Phe-NH}_2$ 、 $\text{Phe-Dmt-Lys-Arg-NH}_2$ 、 $\text{Arg-Lys-Dmt-Phe-NH}_2$ 、または $\text{Arg-Dmt-Phe-Lys-NH}_2$ から成る群から選択される、その構造を含む芳香族カチオン性ペプチド。

【請求項 20】

20

式 V I I I を含み、

【化 3】



30

式中、R が

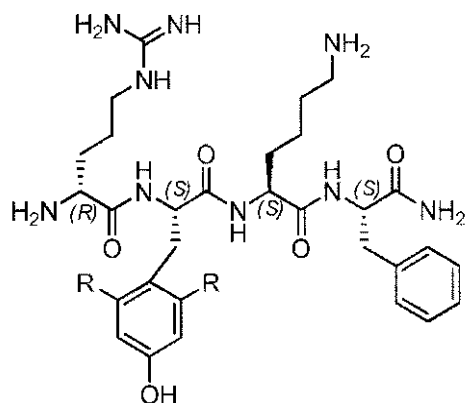
(i) OMe および、

(i i) H から選択される芳香族カチオン性ペプチド。

【請求項 21】

式 I X を含み、

【化 4】



10

式中、Rは

(i) F、

(ii) Clおよび、

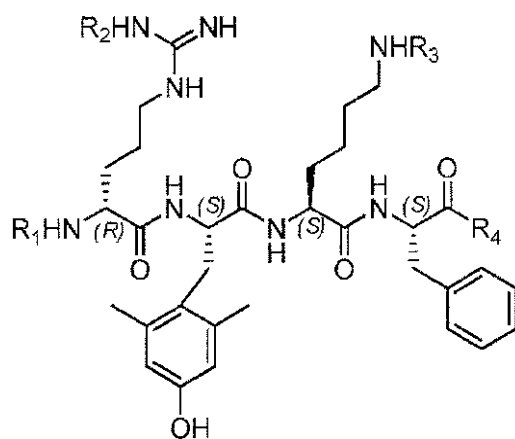
(iii) Hから選択される芳香族カチオン性ペプチド。

【請求項 2 2】

式 X を含み、

20

【化 5】



30

式中、R 1 ～ R 4 は

(i) Ac、(ii) H、(iii) H、(iv) H、

(i) H、(ii) Ac、(iii) H、(iv) H、

(i) H、(ii) H、(iii) Ac、(iv) H、および

(i) H、(ii) H、(iii) H、(iv) OHから選択される芳香族カチオン性

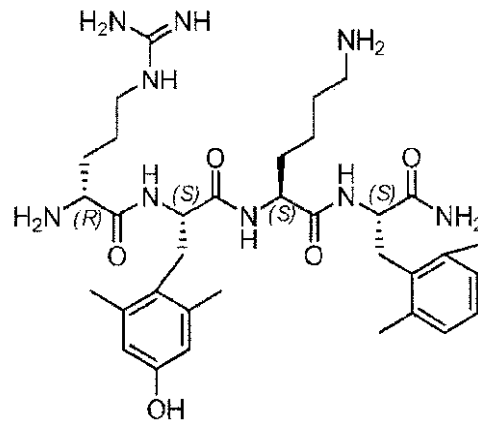
40

ペプチド。

【請求項 2 3】

式 X I

【化 6】



10

を含む芳香族カチオン性ペプチド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連案件の相互参照

本出願は、2011年12月9日出願された米国仮出願第61/569、120号の利益及び優先権を主張し、これらの出願の全内容を引用により本明細書に組み込む。

20

【0002】

本技術は、一般に疾病を予防または治療する組成物および方法に関する。本方法は特に、芳香族カチオン性ペプチドを、それらを必要とする対象に投与することに関する。

【背景技術】

【0003】

本明細書に開示された芳香族カチオン性ペプチドは、酸化的損傷および細胞死に関する治療適用に有益である。それらを必要とする哺乳類に投与した場合、ペプチドはミトコンドリアに局在し、細胞器官の保全および機能を向上させる。それらを必要とする対象へのペプチドの投与により、ミトコンドリア膜透過性遷移を受けるミトコンドリアの数が減少し、細胞および組織への酸化的損傷のレベルが減少し、ミトコンドリアのATP合成速度が増加する。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

一態様において本発明は、芳香族カチオン性ペプチドまたは薬学的に許容できるそれらの塩を提供する。いくつかの実施形態では、塩はトリフルオロ酢酸塩または酢酸塩を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは以下から成る群から選択され：

【表 1】

6-酪酸C o Q 0 - P h e - D - A r g - P h e - L y s - N H ₂
6-デカン酸C o Q 0 - P h e - D - A r g - P h e - L y s - N H ₂
A r g - A r g - D m t - P h e
A r g - C h a - L y s
A r g - D m t
A r g - D m t - A r g
A r g - D m t - L y s
A r g - D m t - L y s - P h e
A r g - D m t - L y s - P h e - C y s
A r g - D m t - P h e
A r g - D m t - P h e - L y s
A r g - L y s - D m t - P h e
A r g - L y s - P h e - D m t
A r g - P h e - D m t - L y s
A r g - P h e - L y s
A r g - T r p - L y s
A r g - T y r - L y s
A r g - T y r - L y s - P h e
D - A r g - D - D m t - D - L y s - D - P h e - N H ₂
D - A r g - D - D m t - D - L y s - L - P h e - N H ₂
D - A r g - D - D m t - L - L y s - D - P h e - N H ₂
D - A r g - D - D m t - L - L y s - L - P h e - N H ₂
D - A r g - D m t - D - L y s - N H ₂
D - A r g - D m t - D - L y s - P h e - N H ₂
D - A r g - D m t - L y s - D - P h e - N H ₂
D - A r g - D m t - L y s - N H ₂
D - A r g - D m t - L y s - P h e - C y s
D - A r g - D m t - N H ₂
D - A r g - L - D m t - D - L y s - D - P h e - N H ₂
D - A r g - L - D m t - D - L y s - L - P h e - N H ₂
D - A r g - L - D m t - L - L y s - D - P h e - N H ₂
D - A r g - P h e - L y s - N H ₂
D - A r g - T r p - L y s - N H ₂
D - A r g - T y r - L y s - N H ₂
D m t - A r g
D m t - L y s
D m t - L y s - D - P h e - N H ₂
D m t - L y s - N H ₂
D m t - L y s - P h e
D m t - L y s - P h e
D m t - L y s - P h e - N H ₂
D m t - P h e - A r g - L y s
H - A r g - D - D m t - A r g - N H ₂
H - A r g - D - D m t - L y s - N H ₂
H - A r g - D - D m t - L y s - P h e - N H ₂
H - A r g - D - D m t - N H ₂
H - A r g - D m t - L y s - P h e - N H ₂
H - D - A r g - 2, 6 - ジクロロ - L - チロシン - L - L y s - L - P h e - N H ₂
H - D - A r g - 2, 6 - ジクロロチロシン - L y s - P h e - N H ₂

10

20

30

40

H-D-A r g - 2, 6-ジフルオロ-L-チロシン-L-L y s -L-P h e -NH ₂	
H-D-A r g - 2, 6-ジフルオロチロシン-L y s -P h e -NH ₂	
H-D-A r g - 2, 6-ジメチル-L-フェニルアラニン-L-L y s -L-P h e -NH ₂	
H-D-A r g - 2, 6-ジメチルフェニルアラニン-L y s -P h e -NH ₂	
H-D-A r g - 4-メトキシ-2, 6-ジメチル-L-チロシン-L-L y s -L-P h e -NH ₂	
H-D-A r g - 4-メトキシ-2, 6-ジメチルチロシン-L y s -P h e -NH ₂	10
H-D-A r g -A r g -Dm t -P h e -NH ₂	
H-D-A r g -C h a -L y s -NH ₂	
H-D-A r g -D-Dm t -D-L y s -D-P h e -NH ₂	
H-D-A r g -D-Dm t -L y s -P h e -NH ₂	
H-D-A r g -D-Dm t -NH ₂	
H-D-A r g -Dm t -D-L y s -D-P h e -NH ₂	
H-D-A r g -Dm t -L y s -2, 6-ジメチルフェニルアラニン-NH ₂	
H-D-A r g -Dm t -L y s -3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン-NH ₂	
H-D-A r g -Dm t -L y s -NH ₂	20
H-D-A r g -Dm t -L y s -OH	
H-D-A r g -Dm t -L y s -P h e -OH	
H-D-A r g -Dm t -N6 アセチルリジン-P h e -NH ₂	
H-D-A r g -Dm t -OH	
H-D-A r g -Dm t -P h e -L y s -NH ₂	
H-D-A r g -Dm t -P h e -NH ₂	
H-D-A r g -D-P h e -L-L y s -L-P h e -NH ₂	
H-D-A r g -D-T r p -L-L y s -L-P h e -NH ₂	
H-D-A r g -D-T y r -L-L y s -L-P h e -NH ₂	
H-D-A r g -L-Dm t -L-L y s -2, 6-ジメチル-L-フェニルアラニン-NH ₂	
H-D-A r g -L-Dm t -L-L y s -3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン-NH ₂	30
H-D-A r g -L-Dm t -L-L y s -D-Dm t -NH ₂	
H-D-A r g -L-Dm t -L-L y s -D-T r p -NH ₂	
H-D-A r g -L-Dm t -L-L y s -D-T y r -NH ₂	
H-D-A r g -L-Dm t -L-L y s -L-Dm t -NH ₂	
H-D-A r g -L-Dm t -L-L y s -L-Dm t -NH ₂	
H-D-A r g -L-Dm t -L-L y s -L-T r p -NH ₂	
H-D-A r g -L-Dm t -L-L y s -L-T y r -NH ₂	
H-D-A r g -L-Dm t -L-P h e -L-L y s -NH ₂	
H-D-A r g -L-Dm t -N6-アセチル-L-リジン-L-P h e -NH ₂	
H-D-A r g -L-L y s -L-Dm t -L-P h e -NH ₂	40
H-D-A r g -L-L y s -L-P h e -L-Dm t -NH ₂	
H-D-A r g -L-P h e -L-Dm t -L-L y s -NH ₂	
H-D-A r g -L-P h e -L-L y s -L-Dm t -NH ₂	
H-D-A r g -L-P h e -L-L y s -L-P h e -NH ₂	
H-D-A r g -L-T r p -L-L y s -L-P h e -NH ₂	
H-D-A r g -L-T y r -L-L y s -L-P h e -NH ₂	

H-D-A r g-L y s-D m t-P h e-NH ₂
H-D-A r g-L y s-P h e-D m t-NH ₂
H-D-A r g-P h e-D m t-L y s-NH ₂
H-D-A r g-P h e-L y s-D m t-NH ₂
H-D-A r g-T y r-L y s-P h e-NH ₂
H-D-D m t-A r g-NH ₂
H-D-H i s-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-D-L y s-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-D m t-D-A r g-L y s-P h e-NH ₂
H-D m t-D-A r g-NH ₂
H-D m t-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂
H-D m t-D-P h e-A r g-L y s-NH ₂
H-D m t-L y s-D-A r g-P h e-NH ₂
H-D m t-L y s-P h e-D-A r g-NH ₂
H-D m t-P h e-D-A r g-L y s-NH ₂
H-D m t-P h e-L y s-D-A r g-NH ₂
H-D-N2-アセチルアルギニン-D m t-L y s-P h e-NH ₂
H-D-N8-アセチルアルギニン-D m t-L y s-P h e-NH ₂
H-D-P h e-D-A r g-D-P h e-D-L y s-NH ₂
H-L-D m t-D-A r g-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-L-D m t-D-A r g-L-P h e-L-L y s-NH ₂
H-L-D m t-L-L y s-D-A r g-L-P h e-NH ₂
H-L-D m t-L-L y s-L-P h e-D-A r g-NH ₂
H-L-D m t-L-P h e-D-A r g-L-L y s-NH ₂
H-L-D m t-L-P h e-L-L y s-D-A r g-NH ₂
H-L-H i s-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-L-L y s-D-A r g-L-D m t-L-P h e-NH ₂
H-L-L y s-D-A r g-L-P h e-L-D m t-NH ₂
H-L-L y s-L-D m t-D-A r g-L-P h e-NH ₂
H-L-L y s-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-L-L y s-L-D m t-L-P h e-D-A r g-NH ₂
H-L-L y s-L-P h e-D-A r g-L-D m t-NH ₂
H-L-L y s-L-P h e-L-D m t-D-A r g-NH ₂
H-L-P h e-D-A r g-L-D m t-L-L y s-NH ₂
H-L-P h e-D-A r g-L-L y s-L-D m t-NH ₂
H-L-P h e-L-D m t-D-A r g-L-L y s-NH ₂
H-L-P h e-L-D m t-L-L y s-D-A r g-NH ₂
H-L-P h e-L-L y s-D-A r g-L-D m t-NH ₂
H-L-P h e-L-L y s-L-D m t-D-A r g-NH ₂
H-L y s-D-A r g-D m t-P h e-NH ₂
H-L y s-D-A r g-P h e-D m t-NH ₂
H-L y s-D m t-D-A r g-P h e-NH ₂
H-L y s-D m t-P h e-D-A r g-NH ₂
H-L y s-D-P h e-A r g-D m t-NH ₂
H-L y s-P h e-D-A r g-D m t-NH ₂
H-L y s-P h e-D m t-D-A r g-NH ₂
H-N2-アセチル-L-アルギニン-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-N7-アセチル-L-アルギニン-D m t-L y s-P h e-NH ₂
H-P h e(d5)-D-A r g-P h e(d5)-L y s-NH ₂
H-P h e-A r g-P h e-L y s-NH ₂
H-P h e-D-A r g-D m t-L y s-NH ₂

10

20

30

40

H-P h e-D-A r g-Dm t-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-D-P h e-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-L y s-Dm t-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-P h e-D-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-P h e-L y s-G l u-C y s-G l y-NH ₂	
H-P h e-D-Dm t-A r g-L y s-NH ₂	
H-P h e-Dm t-D-A r g-L y s-NH ₂	
H-P h e-Dm t-L y s-D-A r g-NH ₂	
H-P h e-L y s-D-A r g-Dm t-NH ₂	
H-P h e-L y s-Dm t-D-A r g-NH ₂	10
L-A r g-D-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	20
L-A r g-L-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
L y s-Dm t-A r f	
L y s-Dm t-D-A r g-NH ₂	
L y s-P h e	
L y s-P h e-A r g-Dm t	
L y s-P h e-NH ₂	30
L y s-T r p-A r g	
L y s-T r p-D-A r g-NH ₂	
P h e-A r g-Dm t-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s-G l u-C y s-G l y	
P h e-Dm t-A r g-L y s	
P h e-L y s-Dm t	40
P h e-L y s-Dm t-NH ₂	
コハク酸モノエステルC o Q 0-P h e-D-A r g-P h e-L y s-NH	

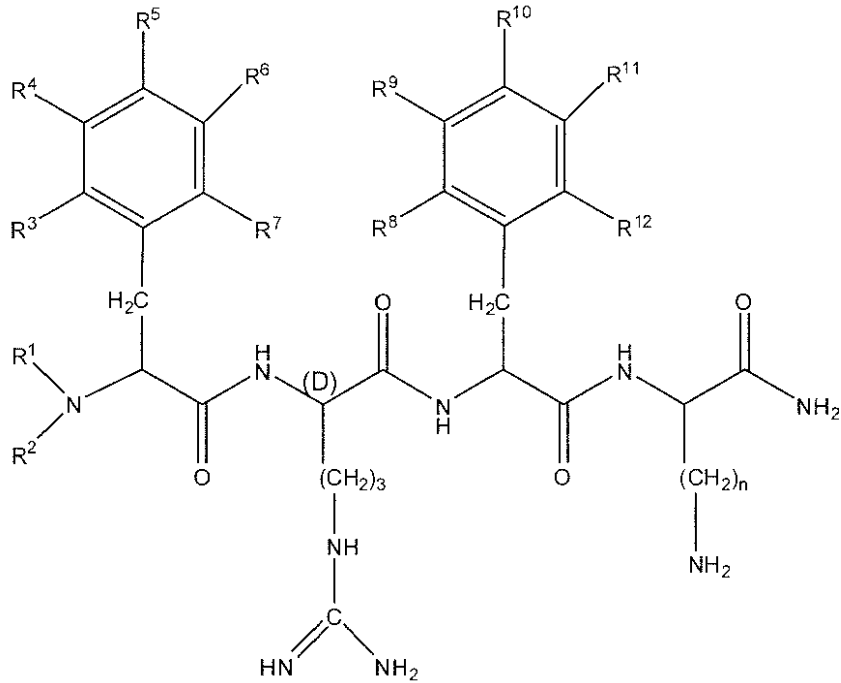
2

ここでは、C h aはシクロヘキシルアラニンである。

【0005】

一実施形態において、ペプチドは式 I により定義される：

【化 1】



10

式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、

20

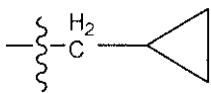
- (i) 水素
- (ii) 直鎖または分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル
- (iii)

【化 2】



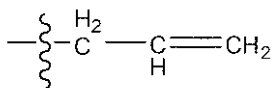
(iv)

【化 3】



(v)

【化 4】



から選択され；

40

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、それぞれ独立して

- (i) 水素；
- (ii) 直鎖または分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル；
- (iii) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；
- (iv) アミノ；
- (v) $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ；
- (vi) $C_1 \sim C_4$ ジアルキルアミノ；
- (vii) ニトロ；
- (viii) ヒドロキシル；

50

(ix) ハロゲン、
から選択され、
式中、「ハロゲン」はクロロ、フルオロ、ブロモ、およびヨードを包含し、 n は 1 から 5 の整数である。

【0006】

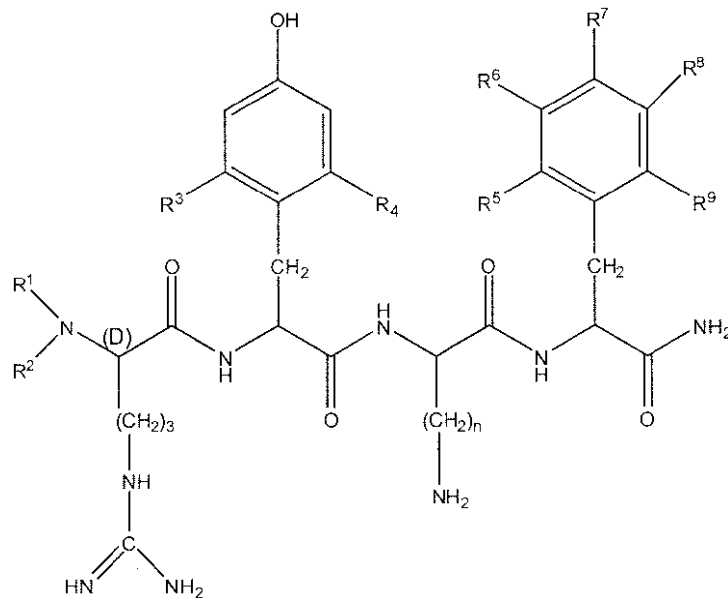
特定の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、すべて水素であり、 n は 4 である。別の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{11} は、すべて水素であり、 R^8 および R^{12} はメチルであり、 R^{10} がヒドロキシルであり、 n は 4 である。

10

【0007】

一実施形態において、ペプチドは式 II により定義され、

【化 5】



20

30

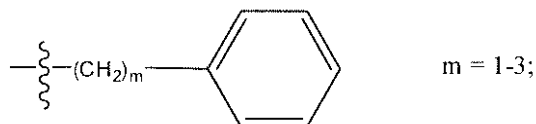
式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して

(i) 水素；

(ii) 直鎖または分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル

(iii)

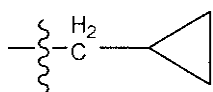
【化 6】



(iv)

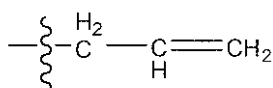
40

【化 7】



(v)

【化 8】



50

から選択され；

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、

- (i) 水素；
- (ii) 直鎖または分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル；
- (iii) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；
- (iv) アミノ；
- (v) $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ；
- (vi) $C_1 \sim C_4$ ジアルキルアミノ；
- (vii) ニトロ；
- (viii) ヒドロキシル；
- (ix) ハロゲン、

から選択され、式中、「ハロゲン」はクロロ、フルオロ、ブロモ、およびヨードを包含し；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、

- (i) 水素；
- (ii) 直鎖または分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル；
- (iii) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；
- (iv) アミノ；
- (v) $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ；
- (vi) $C_1 \sim C_4$ ジアルキルアミノ；
- (vii) ニトロ；
- (viii) ヒドロキシル；
- (ix) ハロゲン、

から選択され、式中、「ハロゲン」はクロロ、フルオロ、ブロモ、およびヨードを包含し、 n は 1 から 5 の整数である。

【0008】

特定の実施形態において、 R^1 および R^2 は水素であり、 R^3 および R^4 はメチルであり、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 はすべて水素であり、 n は 4 である。

【0009】

一実施形態において、芳香族カチオン性ペプチドには芳香族アミノ酸およびカチオン性アミノ酸が交互になった中核となる構造モチーフがある。例えば、ペプチドは、下に示した式 I I I から V I のうちのいずれかにより定義されたテトラペプチドであってもよい：

芳香族－カチオン性－芳香族－カチオン性（式 I I I）

カチオン性－芳香族－カチオン性－芳香族（式 I V）

芳香族－芳香族－カチオン性－カチオン性（式 V）

カチオン性－カチオン性－芳香族－芳香族（式 V I）

ここで、芳香族アミノ酸は P h e (F)，T y r (Y)，T r p (W)，およびシクロヘキシルアラニン (C h a) から成る群から選択される残基であり、カチオン性アミノ酸は A r g (R)，L y s (K)，ノルロイシン (N l e)、および 2－アミノヘプタン酸 (A h e) から成る群から選択される残基である。

【0010】

いくつかの実施形態では、ペプチドは式 V I I

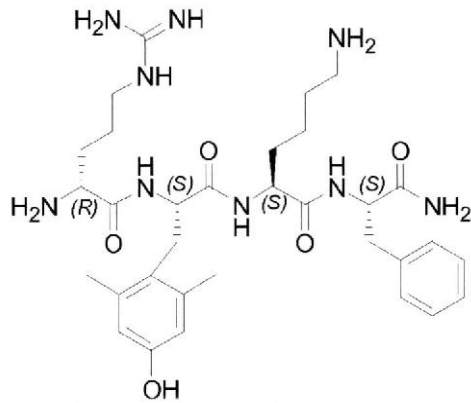
10

20

30

40

【化 9】



10

により定義される。

【0011】

いくつかの実施形態では、ペプチドは式V I Iの異性体であり、ここで、式I I Iのキラル中心はH-(R)-A r g-(S)-D M T-(S)-L y s-(S)-P h e-NH₂として定義され、ここで、立体異性体は、

R-S-S-S

20

S-R-R-R

S-S-S-S

R-R-R-R

R-R-S-S

S-S-R-R

S-R-S-S

R-S-R-R

R-S-R-S

S-R-S-R

R-R-S-R

30

S-S-R-S

R-R-R-S

S-S-S-R

R-S-S-R

S-R-R-S

の式により記述される。

【0012】

いくつかの実施形態では、ペプチドは、

A r g-D m t-L y s-P h e-NH₂

P h e-D m t-A r g-L y s-NH₂

40

P h e-L y s-D m t-A r g-NH₂

D m t-A r g-L y s-P h e-NH₂

L y s-D m t-A r g-P h e-NH₂

P h e-D m t-L y s-A r g-NH₂

A r g-L y s-D m t-P h e-NH₂

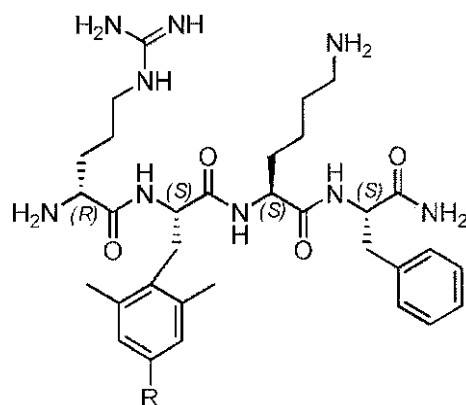
A r g-D m t-P h e-L y s-NH₂

から成る群から選択される式V I Iの構造異性体である。

【0013】

いくつかの実施形態では、ペプチドは式V I I Iにより定義され、

【化 1 0】



10

式中、Rは、

(i) OMe、および

(ii) H

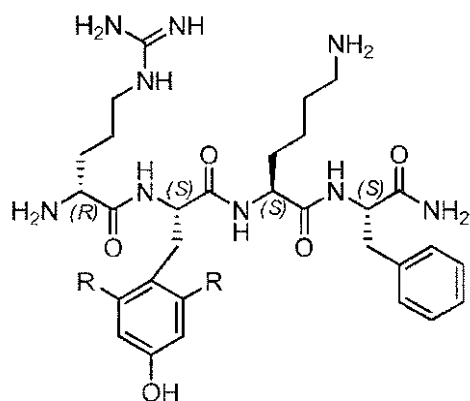
から選択される。

【0014】

いくつかの実施形態では、ペプチドは式IXにより定義され、

【化 1 1】

20



30

式中、Rは、

(i) F、

(ii) Cl、および

(iii) H

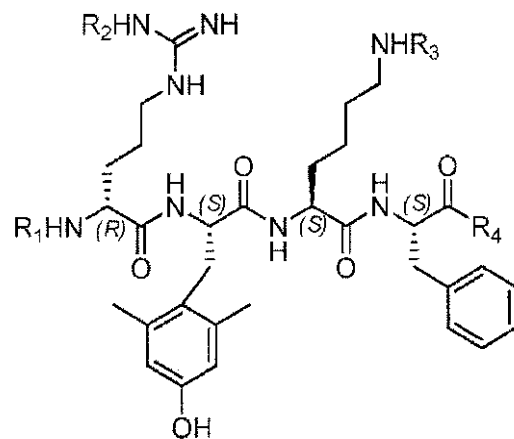
から選択される。

【0015】

いくつかの実施形態では、ペプチドは式Xにより定義され、

40

【化 1 2】



10

式中、 $R^1 \sim R^4$ は、

- (i) Ac、(ii) H、(iii) H、(iv) H、
- (i) H、(ii) Ac、(iii) H、(iv) H、
- (i) H、(ii) H、(iii) Ac、(iv) H、および
- (i) H、(ii) H、(iii) H、(iv) OH

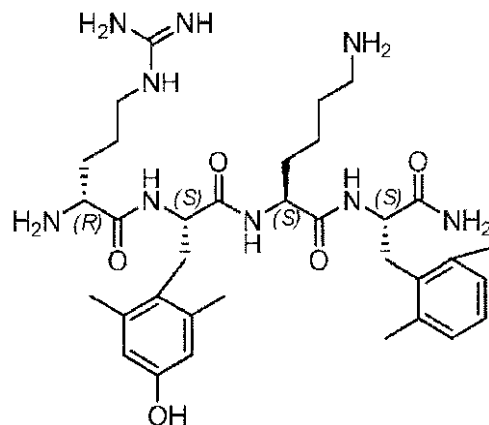
20

から選択される。

【0016】

一実施形態において、ペプチドは式 X I により定義される。

【化 1 3】



30

【0017】

いくつかの態様において、医薬組成物が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、医薬組成物としては、1つまたは複数の芳香族カチオン性ペプチド、またはそれらの薬学的に許容できる塩、例えば、酢酸塩またはトリフルオロ酢酸塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は1つまたは複数の薬学的に許容できる担体を含む。

40

【0018】

一態様において本開示は、ミトコンドリア膜透過性遷移 (MPT) を受けるミトコンドリアの数を減少させる方法、またはミトコンドリア膜透過性遷移を防ぐ方法を、これらが必要とする哺乳類において提供し、この方法は、本明細書に記述された1つまたは複数の芳香族カチオン性ペプチドの有効量、または酢酸塩もしくはトリフルオロ酢酸塩等の薬学的なそれらの塩を哺乳類に投与することを含む。別の態様において、本開示は、ATP合成速度を増加させるための方法を、これを必要とする哺乳類において提供し、この方法は、本明細書に記述された1つまたは複数の芳香族カチオン性ペプチドの有効量、または酢

50

酸塩もしくはトリフルオロ酢酸塩等の薬学的なそれらの塩を哺乳類に投与することを含む。また別の態様において本開示は、酸化損傷を減少させる方法をこれを必要とする哺乳類において提供し、この方法は、本明細書に記述された1つまたは複数の芳香族カチオン性ペプチドの有効量、または酢酸塩もしくはトリフルオロ酢酸塩等の薬学的なそれらの塩を哺乳類に投与することを含む。

【0019】

いくつかの態様において、対象における芳香族カチオン性ペプチドの有無の決定または量を測定する方法が提供される。この方法は、一般的には、対象から得た生体試料内のペプチドを検出することを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、対象へペプチドを投与する間に検出され、いくつかの実施形態では、ペプチドは対象へのペプチドの投与後に検出される。いくつかの実施形態では、検出にはHPLC、例えば逆相HPLC、イオン交換HPLCが含まれる。いくつかの実施形態では、検出には質量分析を含む。

【0020】

いくつかの実施形態では、生体試料は液体を含む。いくつかの実施形態では、生体試料は細胞を含む。いくつかの実施形態では、生体試料は組織を含む。他の実施形態では、生体試料は生検を含む。

【0021】

いくつかの実施形態では、検出される芳香族カチオン性ペプチドは次の1つまたは複数から成る群から選択され：

【表 2】

D-A r g-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
Dm t-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
P h e-D-A r g-Dm t-L y s-NH ₂	
6-酪酸C o Q 0-P h e-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
6-デカン酸C o Q 0-P h e-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
A r g-A r g-Dm t-P h e	
A r g-C h a-L y s	
A r g-Dm t	
A r g-Dm t-A r g	
A r g-Dm t-L y s	10
A r g-Dm t-L y s-P h e	
A r g-Dm t-L y s-P h e-C y s	
A r g-Dm t-P h e	
A r g-Dm t-P h e-L y s	
A r g-L y s-Dm t-P h e	
A r g-L y s-P h e-Dm t	
A r g-P h e-Dm t-L y s	
A r g-P h e-L y s	
A r g-T r p-L y s	
A r g-T y r-L y s	
A r g-T y r-L y s-P h e	20
D-A r g-D-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-D-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
D A r g D Dm t L L y s D P h e NH ₂	
D-A r g-D-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
D-A r g-Dm t-D-L y s-NH ₂	
D-A r g-Dm t-D-L y s-P h e-NH ₂	
D-A r g-Dm t-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-Dm t-L y s-NH ₂	
D-A r g-Dm t-L y s-P h e-C y s	
D-A r g-Dm t-NH ₂	
D-A r g-L-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-L-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	30
D-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g P h e L y s-NH ₂	
D-A r g-T r p-L y s-NH ₂	
D-A r g-T y r-L y s-NH ₂	
Dm t-A r g	
Dm t-L y s	
Dm t-L y s-D-P h e-NH ₂	
Dm t-L y s-NH ₂	
Dm t-L y s-P h e	
Dm t-L y s-P h e	
Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
Dm t-P h e-A r g-L y s	40
H-A r g-D-Dm t-A r g-NH ₂	
H-A r g-D-Dm t-L y s-NH ₂	
H-A r g-D-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-A r g-D-Dm t-NH ₂	
H-A r g-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	

H-D-A r g-2, 6-ジクロロ-L-チロシン-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジクロロチロシン-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジフルオロ-L-チロシン-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジフルオロチロシン-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジメチル-L-フェニルアラニン-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジメチルフェニルアラニン-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-4-メトキシ-2, 6-ジメチル-L-チロシン-L-L y s-L-P h e-NH ₂	10
H-D-A r g-4-メトキシ-2, 6-ジメチルチロシン-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-A r g-D m t-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-C h a-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-D-D m t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-D m t-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-D m t-NH ₂	
H-D-A r g-D m t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D m t-L y s-2, 6-ジメチルフェニルアラニン-NH ₂	20
H-D-A r g-D m t-L y s-3-ヒドロキシフェニルアラニン-NH ₂	
H-D-A r g-D m t-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-D m t-L y s-OH	
H-D-A r g-D m t-L y s-P h e-OH	
H-D-A r g-D m t-N6-アセチルリジン-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D m t-OH	
H-D-A r g-D m t-P h e-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-D m t-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-P h e-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-T r p-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-D-T y r-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-L-D m t-L-L y s-2, 6-ジメチル-L-フェニルアラニン-NH ₂	30
H-D-A r g-L-D m t-L-L y s-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン-NH ₂	
H-D-A r g-L-D m t-L-L y s-D-D m t-NH ₂	
H-D-A r g-L-D m t-L-L y s-D-T r p-NH ₂	
H-D-A r g-L-D m t-L-L y s-D-T y r-NH ₂	
H-D-A r g-L-D m t-L-L y s-L-D m t-NH ₂	
H-D-A r g-L-D m t-L-L y s-L-D m t-NH ₂	
H-D-A r g-L-D m t-L-L y s-L-T r p-NH ₂	
H-D-A r g-L-D m t-L-L y s-L-T y r-NH ₂	
H-D-A r g-L-D m t-L-P h e-L-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-L-D m t-N6-アセチル-L-リジン-L-P h e-NH ₂	40
H-D-A r g-L-L y s-L-D m t-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-L-L y s-L-P h e-L-D m t-NH ₂	
H-D-A r g-L-P h e-L-D m t-L-L y s-NH ₂	
H-D-A r g-L-P h e-L-L y s-L-D m t-NH ₂	

H-D-A r g-L-P h e-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-D-A r g-L-T r p-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-D-A r g-L-T y r-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-D-A r g-L y s-D m t-P h e-NH ₂
H-D-A r g-L y s-P h e-D m t-NH ₂
H-D-A r g-P h e-D m t-L y s-NH ₂
H-D-A r g-P h e-L y s-D m t-NH ₂
H-D-A r g-T y r-L y s-P h e-NH ₂
H-D-D m t-A r g-NH ₂
H-D-H i s-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-D-L y s-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-D m t-D-A r g-L y s-P h e-NH ₂
H-D m t-D-A r g-NH ₂
H-D m t-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂
H-D m t-D-P h e-A r g-L y s-NH ₂
H-D m t-L y s-D-A r g-P h e-NH ₂
H-D m t-L y s-P h e-D-A r g-NH ₂
H-D m t-P h e-D-A r g-L y s-NH ₂
H-D m t-P h e-L y s-D-A r g-NH ₂
H-D-N2-アセチルアルギニン-D m t-L y s-P h e-NH ₂
H-D-N8-アセチルアルギニン-D m t-L y s-P h e-NH ₂
H-D-P h e-D-A r g-D-P h e-D-L y s-NH ₂
H-L-D m t-D-A r g-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-L-D m t-D-A r g-L-P h e-L-L y s-NH ₂
H-L-D m t-L-L y s-D-A r g-L-P h e-NH ₂
H-L-D m t-L-L y s-L-P h e-D-A r g-NH ₂
H-L-D m t-L-P h e-D-A r g-L-L y s-NH ₂
H-L-D m t-L-P h e-L-L y s-D-A r g-NH ₂
H-L-H i s-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-L-L y s-D-A r g-L-D m t-L-P h e-NH ₂
H-L-L y s-D-A r g-L-P h e-L-D m t-NH ₂
H-L-L y s-L-D m t-D-A r g-L-P h e-NH ₂
H-L-L y s-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-L-L y s-L-D m t-L-P h e-D-A r g-NH ₂
H-L-L y s-L-P h e-D-A r g-L-D m t-NH ₂
H-L-L y s-L-P h e-L-D m t-D-A r g-NH ₂
H-L-P h e-D-A r g-L-D m t-L-L y s-NH ₂
H-L-P h e-D-A r g-L-L y s-L-D m t-NH ₂
H-L-P h e-L-D m t-D-A r g-L-L y s-NH ₂
H-L-P h e-L-D m t-L-L y s-D-A r g-NH ₂
H-L-P h e-L-L y s-D-A r g-L-D m t-NH ₂
H-L-P h e-L-L y s-L-D m t-D-A r g-NH ₂
H-L y s-D-A r g-D m t-P h e-NH ₂
H-L y s-D-A r g-P h e-D m t-NH ₂
H-L y s-D m t-D-A r g-P h e-NH ₂
H-L y s-D m t-P h e-D-A r g-NH ₂
H-L y s-D-P h e-A r g-D m t-NH ₂
H-L y s-P h e-D-A r g-D m t-NH ₂
H-L y s-P h e-D m t-D-A r g-NH ₂
H-N2-アセチル-N-D-アルギニン-L-D m t-L-L y s-L-P h e-NH ₂
H-N7-アセチル-N-D-アルギニン-D m t-L y s-P h e-NH ₂

10

20

30

40

H-P h e (d 5) -D-A r g-P h e (d 5) -L y s-NH ₂	
H-P h e-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-Dm t-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-Dm t-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-D-P h e-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-L y s-Dm t-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-P h e-D-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-P h e-L y s-G l u-C y s-G l y-NH ₂	
H-P h e-D-Dm t-A r g-L y s-NH ₂	10
H-P h e-Dm t-D-A r g-L y s-NH ₂	
H-P h e-Dm t-L y s-D-A r g-NH ₂	
H-P h e-L y s-D-A r g-Dm t-NH ₂	
H-P h e-L y s-Dm t-D-A r g-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-D-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	20
L-A r g-D-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
L-A r g-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
L y s-Dm t-A r f	
L y s-Dm t-D-A r g-NH ₂	30
L y s-P h e	
L y s-P h e-A r g-Dm t	
L y s-P h e-NH ₂	
L y s-T r p-A r g	
L y s-T r p-D-A r g-NH ₂	
P h e-A r g-Dm t-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s	40
P h e-A r g-P h e-L y s	
P h e-A r g-P h e-L y s-G l u-C y s-G l y	
P h e-Dm t-A r g-L y s	
P h e-L y s-Dm t	
P h e-L y s-Dm t-NH ₂	
コハク酸モノエステルC o Q 0-P h e-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	

ここでC h aはシクロヘキシルアラニンである。

【0022】

いくつかの態様において、芳香族カチオン性ペプチドの検出のためのキットが提供される。いくつかの実施形態では、キットとしては、対象から試料を採取するための生体試料コレクター、および生体試料を保存するための試料保管装置が挙げられる。いくつかの実施形態では、生体試料は液体を含む。いくつかの実施形態では、生体試料は細胞を含む。いくつかの実施形態では、生体試料は組織試料を含む。いくつかの実施形態では、生体試料は生検を含む。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明を本質的に理解してもらうために、本発明のある態様、様式、実施形態、変形および特徴が、様々な詳細レベルで以下に記述されていることが理解されよう。

10

【0024】

本発明を実施する際に、分子生物学、タンパク質生化学、細胞生物学、免疫学、微生物学および組み換えDNAにおける多くの従来技術が使用される。これらの技術はよく知られており、例えば、Current Protocols in Molecular Biology, 第I巻～第III巻、Ausubel編(1997年); Sambrookら, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第二版編(Cold Spring Harbor Laboratory Press, ニューヨーク州、コールドスプリングハーバー、1989年); DNA Cloning: A Practical Approach, Vols. IおよびII, Glover編(1985年); Oligonucleotide Synthesis, Gait編(1984年); Nucleic Acid Hybridization, Hames&Higgins編(1985年); Transcription and Translation, Hames&Higgins編(1984年); Animal Cell Culture, Freshney編(1986年); Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press, 1986年); Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning; the series, Meth. Enzymol., (Academic Press, Inc., 1984年); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells, Miller&Calos, 編(Cold Spring Harbor Laboratory, ニューヨーク、1987年); ならびに Meth. Enzymol., 第154巻および第155巻、Wu&Grossman、およびWu編においてそれぞれ説明されている。

20

30

【0025】

本明細書において使用される用語の定義を以下に示す。別段の定めがない限り、本明細書に使用する技術的および科学的用語は、一般に、すべてこの発明が属する当該分野の当業者により一般に理解されるのと同じの意味を有する。

【0026】

本明細書または添付の特許請求の範囲において使用する場合、文脈で別段の指図がない限り、単数形「a」、「an」、および「the」には、複数の指示対象を含む。例えば「1つ又はそれ以上の細胞」とする場合、例えば、2個以上の細胞の組み合わせを含む。

40

【0027】

本明細書で使用する場合、対象に対する薬剤、薬物またはペプチドの「投与」は、その意図した機能を実行するために対象に化合物を導入する、または送達する任意の経路も含む。投与は、経口的、鼻腔内、非経口的(静脈内、筋肉内、腹腔内または皮下)または局所的投与等の任意の好適な経路により実行することができる。投与には自己投与および他による投与を含む。

【0028】

本明細書で 사용되는場合、用語「アミノ酸」は、天然のアミノ酸および合成アミノ酸、ならびに天然のアミノ酸に類似した様式で機能するアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣体を含む。天然のアミノ酸は、遺伝暗号によりコードされたもの、および後に修飾される

50

アミノ酸、例えばヒドロキシプロリン、 γ -カルボキシグルタミン酸およびO-フォスホセリンである。アミノ酸類似体は、天然のアミノ酸と同じ基本的化学構造を有する化合物を指し、すなわち水素に結合される α -炭素、カルボキシル基、アミノ基、およびR基を有する化合物、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチルメチオニンスルホニウムを指す。このような類似体は修飾されたR基（例えば、ノルロイシン）を有する、または改変されたペプチド骨格を有するが、天然のアミノ酸と同じ基本的化学構造を保持する。アミノ酸模倣体は、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが、天然のアミノ酸に類似の様式で機能する化学化合物を指す。アミノ酸は、IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commissionが推奨する一般に公知の3文字記号または1文字記号のいずれかによって、呼称できる。

【0029】

本明細書で使用される場合、用語「生体試料」は生細胞に由来する、または生細胞が接触した物質を指す。本用語は対象から分離された組織、細胞、および体液、ならびに対象内に存在する組織、細胞および液体を包含する。生体試料には全血、分画した血液、精液、唾液、涙、尿、糞便物質、汗、頬粘膜、皮膚、脳脊髄液、および毛髪が挙げられるが、これらに限定しない。生体試料としては、さらに内部臓器及び癌の生検が挙げられる。生体試料は診断または研究のために対象から得ることができ、また、疾患を患っていない個人から、対照として、または基礎研究のために得ることができる。

【0030】

本明細書で使用される場合、用語「有効量」は所望の治療および／または予防効果を達成するのに十分な量を指す。治療または予防のための適用という文脈において、対象に投与される組成物の量は、疾患のタイプおよび重症度、ならびに健康状態、年齢、性別、体重および薬剤に対する忍容性等の個人の特質によって決まる。さらに、疾患の程度、重症度およびタイプによっても決定することになる。当業者は、これらおよび他の因子に応じて適切な用量を決定できるであろう。本組成物はまた、1つまたは複数の治療用化合物を追加し組み合わせて投与できる。

【0031】

「単離された」または「精製された」ポリペプチドまたはペプチドは、薬剤が誘導される細胞もしくは組織からの細胞物質または他の夾雑ポリペプチドを実質上含まない、または、化学的に合成する場合、化学前駆体または他の化学物質を実質上含まない。例えば、単離した芳香族カチオン性ペプチドは、薬剤の診断または治療用途に干渉する物質を含まない。このような干渉物質には酵素、ホルモンおよび他のタンパク質性および非タンパク質性溶質を含むこともある。

【0032】

本明細書で使用される場合、用語「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」は、本明細書で同義的に使用され、ペプチド結合または修飾されたペプチド結合、すなわちペプチドイソスター、によって相互に連結された2つ以上のアミノ酸を含むポリマーを意味する。ポリペプチドは、一般にペプチド、糖ペプチドまたはオリゴマーと呼ばれる短鎖、および一般にタンパク質と呼ばれる長鎖の両者を指す。ポリペプチドは、20個の遺伝子によってコードされるアミノ酸以外のアミノ酸を含んでもよい。ポリペプチドは、翻訳後プロセッシングのような天然のプロセス、または当該分野において周知の化学修飾技術のいずれかにより修飾されたアミノ酸配列を含む。

【0033】

本明細書で使用される場合、用語「治療する」または「治療」または「緩和」は治療上の処置および予防または防止手段の両方を指し、その目的はターゲットとされた病理学的状態または疾患を予防する、または進行を遅らせる（軽減する）ことである。また、記載したような医学的状态の治療または予防には様々な様式があるが、これらは「実質的な」もの、つまり、完全な治療または予防だけでなく、完全には満たない部分的なものも含むことが意図され、それによりある生物学上または医学上適切な結果が達成されることが理

解されよう。

【0034】

本明細書で使用される場合、疾患もしくは状態の「予防」もしくは「予防する」は、統計的な試料において、治療していない対照試料と比較して、治療した試料では疾患または状態の発生を減少させる、または治療していない対照試料と比較して、発病を遅らせる、または疾患もしくは状態の1つもしくは複数の重症度を軽減する化合物を指す。

【0035】

予防または治療の方法

本技術は、ある芳香族カチオン性ペプチドの投与による疾病の治療または予防に関する

。

【0036】

芳香族カチオン性ペプチドは水溶性で、高極性である。これらの特性にもかかわらず、このペプチドは容易に細胞膜を通過できる。芳香族カチオン性ペプチドは、一般的に、ペプチド結合により共有結合された、最低2つまたは3つのアミノ酸または最低4つのアミノ酸を含む。芳香族カチオン性ペプチド中に存在するアミノ酸の最大数は、ペプチド結合により共有結合された約20個のアミノ酸である。好適なアミノ酸の最大数は約12個であり、好ましい最大数は約9個であり、もっとも好ましい最大数は約6個である。

【0037】

芳香族カチオン性ペプチドのアミノ酸は任意のアミノ酸であってもよい。本明細書で使用される場合、用語「アミノ酸」は少なくとも1つのアミノ基および少なくとも1つのカルボキシル基を含むあらゆる有機分子を指すために使用される。一般的には、少なくとも1つのアミノ基はカルボキシル基に対して α 位にある。アミノ酸は天然のものであってもよい。天然のアミノ酸としては、例えば、通常、哺乳類のタンパク質中に見られる20個の最も一般的な左旋性(L)アミノ酸、すなわち、アラニン(Ala)、アルギニン(Arg)、アスパラギン(Asn)、アスパラギン酸(Asp)、システイン(Cys)、グルタミン(Gln)、グルタミン酸(Glu)、グリシン(Gly)、ヒスチジン(His)、イソロイシン(Ile)、ロイシン(Leu)、リジン(Lys)、メチオニン(Met)、フェニルアラニン(Phe)、プロリン(Pro)、セリン(Ser)、トレオニン(Thr)、トリプトファン、(Trp)、チロシン(Tyr)およびバリン(Val)が挙げられる。天然のアミノ酸としては他に、例えば、タンパク質合成に関連しない代謝過程で合成されるアミノ酸が挙げられる。例えば、アミノ酸であるオルニチンおよびシトルリンは、哺乳類の代謝における尿素生成中に合成される。天然のアミノ酸の他の例にはヒドロキシプロリン(Hyp)が挙げられる。

【0038】

ペプチドは1つまたは複数の非天然アミノ酸を任意で包む。ペプチドが天然のアミノ酸を有しないのが最適である。非天然アミノ酸は左旋性(L)、右旋性(D)またはそれらの混合物であってもよい。非天然アミノ酸は、生体での正常な代謝過程において通常は合成されないアミノ酸であり、本来タンパク質中には存在しない。加えて、非天然アミノ酸は、一般的なプロテアーゼにより認識されないのが好ましい。非天然アミノ酸はペプチド内の任意の位置に存在し得る。例えば、非天然アミノ酸はN末端、C末端、またはN末端とC末端との間の任意の位置に存在し得る。

【0039】

非天然アミノ酸は、例えば、天然のアミノ酸では認められないアルキル、アリールまたはアルキルアリール基を含み得る。非天然のアルキルアミノ酸の例としては、 α -アミノ酪酸、 β -アミノ酪酸、 γ -アミノ酪酸、 δ -アミノ吉草酸、および ϵ -アミノカプロン酸が挙げられる。非天然のアリールアミノ酸の例としては、オルトー、メター、およびパラアミノ安息香酸が挙げられる。非天然のアルキルアリールアミノ酸の例としては、オルトー、メター、およびパラアミノフェニル酢酸、および γ -フェニル β -アミノ酪酸が挙げられる。非天然アミノ酸は、天然のアミノ酸の誘導体を含む。天然のアミノ酸の誘導体は、例えば、天然のアミノ酸への1つまたは複数の化学基の付加を含み得る。

10

20

30

40

50

【0040】

例えば、1つまたは複数の化学基は、フェニルアラニンまたはチロシン残基の芳香環の2'、3'、4'、5'もしくは6'の位置、または、トリプトファン残基のベンゾ環の4'、5'、6'もしくは7'の位置の1つまたは複数に付加できる。この基は芳香環に付加できる任意の化学基であってよい。そのような基の例としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、または α -ブチル等の分枝、または未分枝C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルキルオキシ（すなわち、アルコキシ）、アミノ、C₁~C₄アルキルアミノ、およびC₁~C₄ジアルキルアミノ（例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ）、ニトロ、ヒドロキシル、ハロ（すなわちフルオロ、クロロ、ブromoまたはヨード）が挙げられる。天然アミノ酸の非天然誘導体の具体例としては、ノルバリン（Nva）およびノルロイシン（Nle）が挙げられる。

10

【0041】

ペプチドにおけるアミノ酸の修飾の別の例は、ペプチドのアスパラギン酸またはグルタミン酸残基のカルボキシル基の誘導体化である。誘導体化の一例には、アンモニア、または、例えばメチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミンなど、第1級もしくは第2級アミンによるアミド化が挙げられる。誘導体化の別の例には、例えばメチルまたはエチルアルコールによるエステル化が挙げられる。このような修飾の別の例には、リジン、アルギニンまたはヒスチジン残基のアミノ基の誘導体化が挙げられる。例えば、このようなアミノ基はアシル化できる。好適なアシル基としては、例えば、アセチルまたはプロピオニル基等の、上で言及したC₁~C₄アルキル基のうちのいずれかを含むベンゾイル基またはアルカノイル基が挙げられる。

20

【0042】

非天然アミノ酸は、一般的なプロテアーゼに対して耐性を有することが好ましく、非感受性であるのがより好ましい。プロテアーゼに対して耐性がある、または非感受性である非天然アミノ酸の例には、上述の天然のL-アミノ酸の任意の右旋性（D-）型、ならびに非天然のL-および/またはD-アミノ酸が挙げられる。D-アミノ酸は通常タンパク質中には存在しないが、細胞の正常なリボソームによるタンパク質合成機構以外の手段によって合成されるあるペプチド抗生物質中に見られる。本明細書で使用される場合、D-アミノ酸は非天然アミノ酸であると考えられる。

【0043】

プロテアーゼに対する感受性を最小限にするために、ペプチドは、アミノ酸が天然か否かに関係なく、一般的なプロテアーゼによって認識される、5つ未満、好ましくは4つ未満、より好ましくは3つ未満、もっとも好ましくは2つ未満の連続するL-アミノ酸を有すべきである。このペプチドにはD-アミノ酸だけがあり、L-アミノ酸が存在しないのが最適である。ペプチドがプロテアーゼ感受性アミノ酸配列を含む場合、アミノ酸の少なくとも1つは非天然のD-アミノ酸であることが好ましく、これによりプロテアーゼ耐性が付与される。プロテアーゼ感受性配列の一例には、エンドペプチダーゼおよびトリプシン等の一般のプロテアーゼにより容易に切断される、2つ以上の隣接する塩基性アミノ酸が含まれる。塩基性アミノ酸の例には、アルギニン、リジンおよびヒスチジンが挙げられる。

30

40

【0044】

芳香族カチオン性ペプチドは、ペプチド内のアミノ酸残基の総数に対して生理学的pHで最小の正味の正電荷を有しているべきである。生理学的pHでの正味の正電荷の最小数を、以下に（ p_m ）として言及する。ペプチド内のアミノ酸残基の総数は、以下に（ r ）として言及する。下で議論される正味の正電荷の最小数はすべて生理学的pHにおける電荷である。用語「生理学的pH」は、本明細書で使用される場合、哺乳類の体の組織および器官の細胞での正常なpHを指す。例えば、ヒトの生理学的pHは通常、約7.4であるが、哺乳類の正常な生理学的pHは約7.0から約7.8の間の任意のpHであり得る。

【0045】

50

「正味の電荷」は、本明細書で使用される場合、ペプチド中に存在するアミノ酸により担持される正電荷の数と負電荷の数との均衡を指す。本明細書において、正味の電荷は生理学的 pH で測定されることが理解される。生理学的 pH で正に荷電する天然のアミノ酸には L-リジン、L-アルギニンおよび L-ヒスチジンが挙げられる。生理学的 pH で負に荷電する天然のアミノ酸としては、L-アスパラギン酸および L-グルタミン酸が挙げられる。

【0046】

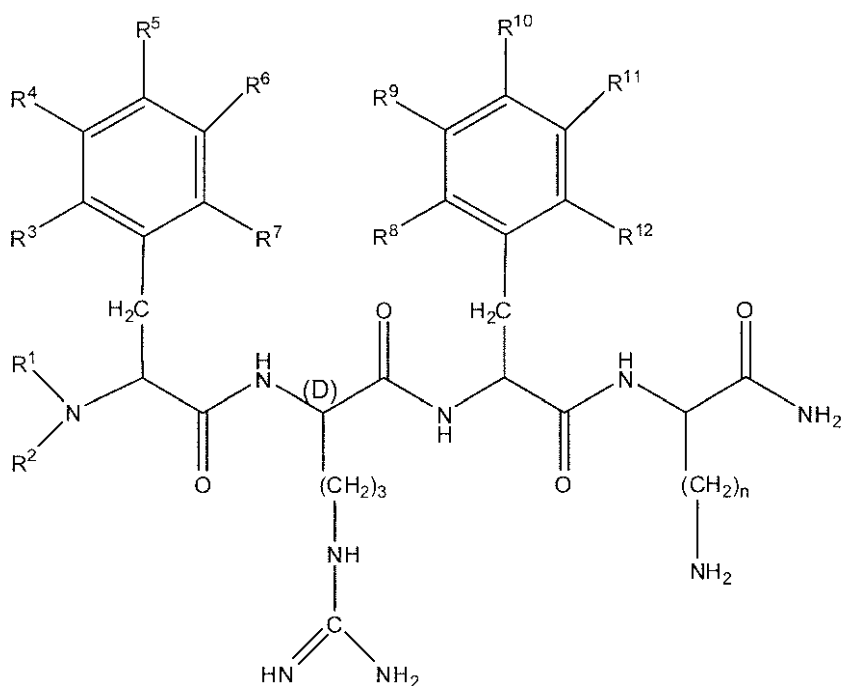
通常、ペプチドは、正に荷電する N 末端アミノ基および負に荷電する C 末端カルボキシル基を有する。電荷は、生理学的 pH で互いに相殺し合う。正味の電荷を計算する例として、ペプチド Tyr-Arg-Phe-Lys-Glu-His-Trp-D-Arg に

10

【0047】

一実施形態において、ペプチドは式 I により定義され、

【化 14】



20

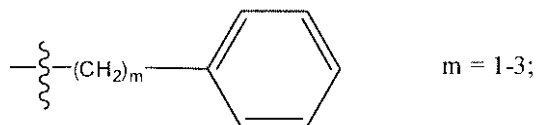
30

式中、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して

- (i) 水素；
- (ii) 直鎖または分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル
- (iii)

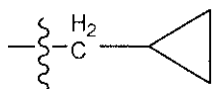
【化 15】

40



- (iv)

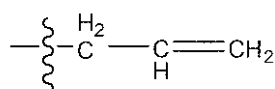
【化 16】



50

(v)

【化 1 7】



から選択され；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、それぞれ、独立して

(i) 水素；

(i i) 直鎖または分枝 C₁ ~ C₆ アルキル ;

(i i i) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ ;

(i v) ア ミ ノ ；

(v) $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ；

(v i) C₁ ~ C₄ ジアルキルアミノ ;

$$(v \ i \ i) \text{ニト口};$$

(v i i i) ヒドロキシル ;

(i x) ハロゲン、

から選択され、

式中、「ハロゲン」はクロロ、フルオロ、ブロモ、およびヨードを包含し、 n は1から5の整数である。

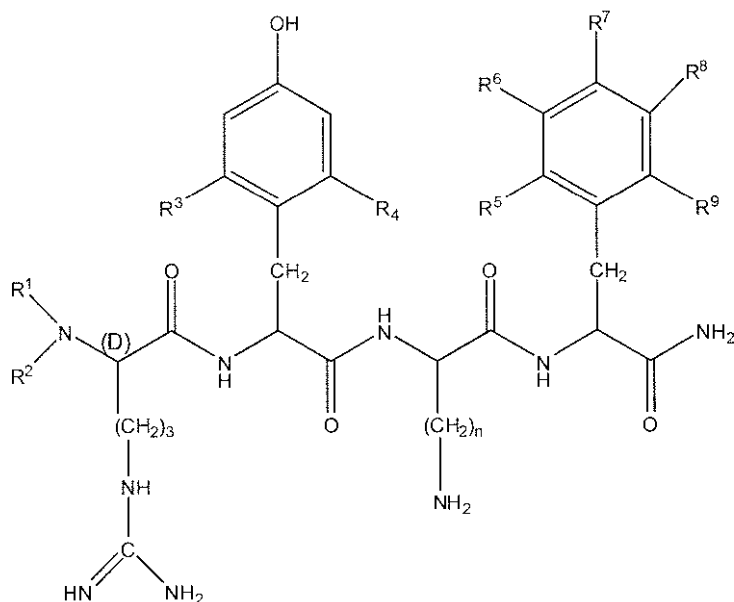
【 0 0 4 8 】

特定の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、すべて水素であり、 n は 4 である。別の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{11} は、すべて水素であり、 R^8 および R^{12} はメチルであり、 R^{10} がヒドロキシルであり、 n は 4 である。

【 0 0 4 9 】

一実施形態において、ペプチドは式 I I により定義される：

【化 1 8】



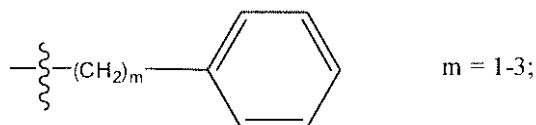
式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して

(i) 水素；

(i i) 直鎖または分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル、

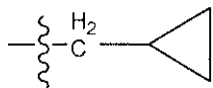
(i i i)

【化 1 9】



(i v)

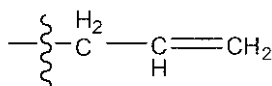
【化 2 0】



10

(v)

【化 2 1】



から選択され；

R³ および R⁴ はそれぞれ独立して、

20

- (i) 水素；
- (i i) 直鎖または分枝 C₁ ~ C₆ アルキル；
- (i i i) C₁ ~ C₆ アルコキシル；
- (i v) アミノ；
- (v) C₁ ~ C₄ アルキルアミノ；
- (v i) C₁ ~ C₄ ジアルキルアミノ；
- (v i i) ニトロ；
- (v i i i) ヒドロキシル；
- (i x) ハロゲン、

から選択され、

30

式中、「ハロゲン」はクロロ、フルオロ、ブロモ、およびヨードを包含し、

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ は、それぞれ独立して、

- (i) 水素；
- (i i) 直鎖または分枝 C₁ ~ C₆ アルキル；
- (i i i) C₁ ~ C₆ アルコキシ；
- (i v) アミノ；
- (v) C₁ ~ C₄ アルキルアミノ；
- (v i) C₁ ~ C₄ ジアルキルアミノ；
- (v i i) ニトロ；
- (v i i i) ヒドロキシル；
- (i x) ハロゲン、

40

から選択され、式中、「ハロゲン」はクロロ、フルオロ、ブロモ、およびヨードを包含し、
n は 1 から 5 の整数である。

【0050】

特定の実施形態において、R¹ および R² は水素であり、R³ および R⁴ はメチルであり、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ はすべて水素であり、n は 4 である。

【0051】

一実施形態において、芳香族カチオン性ペプチドには芳香族アミノ酸およびカチオン性アミノ酸が交互になった中核となる構造モチーフがある。例えば、ペプチドは、下に示した式 I I I から V I のうちのいずれかにより定義されたテトラペプチドであってもよく、

50

芳香族－カチオン性－芳香族－カチオン性（式ⅠⅠⅠ）

カチオン性－芳香族－カチオン性－芳香族（式ⅠⅤ）

芳香族－芳香族－カチオン性－カチオン性（式Ⅴ）

カチオン性－カチオン性－芳香族－芳香族（式ⅤⅠ）

式中、芳香族アミノ酸はPhe（F）、Tyr（Y）、Trp（W）、およびシクロヘキシルアラニン（Cha）から成る群から選択される残基であり、カチオン性アミノ酸はArg（R）、Lys（K）、ノルロイシン（Nle）、および2－アミノヘプタン酸（Ahe）から成る群から選択される残基である。

【0052】

一態様において、本開示は、ミトコンドリア膜透過性遷移（MPT）を受けるミトコンドリアの数を減少させる方法、またはミトコンドリア膜透過性遷移を防ぐ方法をこれらが必要とする哺乳類において提供し、この方法は、本明細書に記述された1つまたは複数の芳香族カチオン性ペプチドの有効量を哺乳類に投与することを含む。別の態様において、本開示は、ATP合成速度を増加させるための方法を、これを必要とする哺乳類において提供し、この方法は、本明細書に記述された1つまたは複数の芳香族カチオン性ペプチドの有効量を哺乳類に投与することを含む。また別の態様において、本開示は、酸化損傷を減少させる方法をこれを必要とする哺乳類において提供し、この方法は、本明細書に記述された1つまたは複数の芳香族カチオン性ペプチドの有効量を哺乳類に投与することを含む。

【0053】

一実施形態において、芳香族カチオン性ペプチドでは生理学的pHでの正味の正電荷の最小数（ p_m ）とアミノ酸残基の総数（ r ）との間で、 $3p_m$ は、 $r+1$ 以下の最大数であるという関係がある。この実施形態において、正味の正電荷の最小数（ p_m ）とアミノ酸残基の総数（ r ）との間の関係は、以下のとおりである。

【表3】

アミノ酸数および正味の正電荷（ $3p_m \leq p+1$ ）

(r)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
(p_m)	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	7

【0054】

別の実施形態において、芳香族カチオン性ペプチドには正味の正電荷の最小数（ p_m ）とアミノ酸残基の総数（ r ）との間で $2p_m$ は、 $r+1$ 以下の最大数であるという関係がある。この実施形態において、正味の正電荷の最小数（ p_m ）とアミノ酸残基の総数（ r ）との間の関係は、以下のとおりである。

【表4】

アミノ酸数および正味の正電荷（ $2p_m \leq p+1$ ）

(r)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
(p_m)	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	10	10

【0055】

一実施形態において、正味の正電荷の最小数（ p_m ）とアミノ酸残基の総数（ r ）とが等しい。別の実施形態において、ペプチドは、3つまたは4つのアミノ酸残基を有し、また正味の正電荷を最低1つ有し、正味の正電荷を最低2つ有するのが好適であり、正味の正電荷を最低3つ有するのがより好ましい。

【0056】

また、芳香族カチオン性ペプチドが正味の正電荷の総数（ p_t ）に比して最小数の芳香族基を有することが重要である。芳香族基の最小数は、以下に（a）として言及される。

芳香族基を有する天然のアミノ酸には、アミノ酸ヒスチジン、トリプトファン、チロシンおよびフェニルアラニンが挙げられる。例えば、ヘキサペプチド $\text{Lys-Gln-Tyr-D-Arg-Phe-Trp}$ には正味の正電荷が 2 つ（リジンおよびアルギニン残基による）および芳香族基が 3 つ（チロシン、フェニルアラニンおよびトリプトファン残基による）がある。

【0057】

芳香族カチオン性ペプチドにはさらに芳香族基の最小数（ a ）と生理学的 pH での正味の正電荷の総数（ p_t ）との間に、 $3a$ は $p_t + 1$ 以下の最大数であり、ただし p_t が 1 である場合を除き、 a も 1 となり得る、という関係があるべきである。この実施形態において、芳香族基の最小数（ a ）と正味の正電荷の総数（ p_t ）との関係は、以下のとおりである：

10

【表 5】

芳香族基および正味の正電荷（ $3a \leq p_t + 1$ または $a = p_t = 1$ ）

(p_t)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
(a)	1	1	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	7

【0058】

別の実施形態において、芳香族カチオン性ペプチドにはさらに芳香族基の最小数（ a ）と正味の正電荷の総数（ p_t ）との間に、 $2a$ は、 $p_t + 1$ 以下の最大数である、という関係を有する。この実施形態において、芳香族アミノ酸残基の最小数（ a ）と正味の正電荷の総数（ p_t ）との関係は、以下のとおりである。

20

【表 6】

芳香族基および正味の正電荷（ $2a \leq p_t + 1$ または $a = p_t = 1$ ）

(p_t)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
(a)	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	10	10

【0059】

別の実施形態において、芳香族基の数（ a ）と正味の正電荷の総数（ p_t ）とは等しい。一実施形態において、芳香族カチオン性ペプチドは、

30

(a) 少なくとも 1 つの正味の正電荷；

(b) 最低 3 個のアミノ酸；

(c) 最高約 20 個のアミノ酸；

(d) 正味の正電荷の最小数（ p_m ）とアミノ酸残基の総数（ r ）との間の、 $3p_m$ は、 $r + 1$ 以下の最大数であるという関係および

(e) 芳香族基の最小数（ a ）と正味の正電荷の総数（ p_t ）との間の、 $3a$ は、 $p_t + 1$ 以下の最大数であるという関係を有する。ただし a が 1 であるとき、 p_t も 1 であり得る場合を除く。

40

【0060】

カルボキシル基、特に C 末端アミノ酸の末端カルボキシル基は、例えばアンモニアで好適にアミノ化され、C 末端アミドを形成する。あるいは、C 末端アミノ酸の末端カルボキシル基は任意の第一級または第二級アミンでアミノ化し得る。第一級または第二級アミンは、例えばアルキル、特に分枝、または未分枝 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはアリルアミンであり得る。従って、ペプチドの C 末端でのアミノ酸は、アミド、N-メチルアミド、N-エチルアミド、N, N-ジメチルアミド、N, N-ジエチルアミド、N-メチル-N-エチルアミド、N-フェニルアミドまたは N-フェニル-N-エチルアミド基に変換され得る。芳香族カチオン性ペプチドの C 末端には発生しないアスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、およびグルタミン酸残基の遊離カルボン酸基も、ペプチド内の位置にかかわ

50

らずアミノ化され得る。これらの内部位置でのアミド化は、上述のアンモニアまたは第一級または第二級アミンのいずれかによってもよい。

【0061】

芳香族カチオン性ペプチドとしては、次の典型的なペプチドが挙げられるが、これらに限定するものではない。

【表 7】

6-酪酸C o Q 0-P h e-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
6-デカン酸C o Q 0-P h e-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
A r g-A r g-Dm t-P h e	
A r g-C h a-L y s	
A r g-Dm t	
A r g-Dm t-A r g	
A r g-Dm t-L y s	
A r g-Dm t-L y s-P h e	
A r g-Dm t-L y s-P h e-C y s	10
A r g-Dm t-P h e	
A r g-Dm t-P h e-L y s	
A r g-L y s-Dm t-P h e	
A r g-L y s-P h e-Dm t	
A r g-P h e-Dm t-L y s	
A r g-P h e-L y s	
A r g-T r p-L y s	
A r g-T y r-L y s	
A r g-T y r-L y s-P h e	
D-A r g-D-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	20
D-A r g-D-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	
D-A r g-D-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-D-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
D-A r g-Dm t-D-L y s-NH ₂	
D-A r g-Dm t-D-L y s-P h e-NH ₂	
D-A r g-Dm t-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-Dm t-L y s-NH ₂	
D-A r g-Dm t-L y s-P h e-C y s	
D-A r g-Dm t-NH ₂	
D-A r g-L-Dm t-D-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-L-Dm t-D-L y s-L-P h e-NH ₂	30
D-A r g-L-Dm t-L-L y s-D-P h e-NH ₂	
D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
D-A r g-T r p-L y s-NH ₂	
D-A r g-T y r-L y s-NH ₂	
Dm t-A r g	
Dm t-L y s	
Dm t-L y s-D-P h e-NH ₂	
Dm t-L y s-NH ₂	
Dm t-L y s-P h e	
Dm t-L y s-P h e	
Dm t-L y s-P h e-NH ₂	40
Dm t-P h e-A r g-L y s	
H-A r g-D-Dm t-A r g-NH ₂	
H-A r g-D-Dm t-L y s-NH ₂	
H-A r g-D-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-A r g-D-Dm t-NH ₂	
H-A r g-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジクロロ-L-チロシン-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-A r g-2, 6-ジクロロチロシン-L y s-P h e-NH ₂	

10

20

30

40

50

II D Arg 2, 6 ジフルオロ-L-チロシン-L-Lys-L-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-2, 6-ジフルオロチロシン-Lys-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-2, 6-ジメチル-L-フェニルアラニン-L-Lys-L-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-2, 6-ジメチルフェニルアラニン-Lys-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-4-メトキシ-2, 6-ジメチル-L-チロシン-L-Lys-L-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-4-メトキシ-2, 6-ジメチルチロシン-Lys-Phe-NH ₂	
II D Arg-Arg-Dmt-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-Cha-Lys-NH ₂	
H-D-Arg-D-Dmt-D-Lys-D-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-D-Dmt-Lys-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-D-Dmt-NH ₂	
H-D-Arg-Dmt-D-Lys-D-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-Dmt-Lys-2, 6-ジメチルフェニルアラニン-NH ₂	
H-D-Arg-Dmt-Lys-3-ヒドロキシフェニルアラニン-NH ₂	
H-D-Arg-Dmt-Lys-NH ₂	
H-D-Arg-Dmt-Lys-OH	
H-D-Arg-Dmt-Lys-Phe-OH	
II D-Arg-Dmt-N6 アセチルリジン-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-Dmt-OH	
H-D-Arg-Dmt-Phe-Lys-NH ₂	
II D-Arg-Dmt-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-D-Phe-L-Lys-L-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-D-Trp-L-Lys-L-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-D-Tyr-L-Lys-L-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-L-Dmt-L-Lys-2, 6-ジメチル-L-フェニルアラニン-NH ₂	
H-D-Arg-L-Dmt-L-Lys-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニン-NH ₂	
H-D-Arg-L-Dmt-L-Lys-D-Dmt-NH ₂	
II D-Arg-L-Dmt-L-Lys-D-Trp-NH ₂	
H-D-Arg-L-Dmt-L-Lys-D-Tyr-NH ₂	
H-D-Arg-L-Dmt-L-Lys-L-Dmt-NH ₂	
II D-Arg-L-Dmt-L-Lys-L-Dmt-NH ₂	
H-D-Arg-L-Dmt-L-Lys-L-Trp-NH ₂	
H-D-Arg-L-Dmt-L-Lys-L-Tyr-NH ₂	
H-D-Arg-L-Dmt-L-Phe-L-Lys-NH ₂	
H-D-Arg-L-Dmt-N6 アセチル-L-リジン-L-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-L-Lys-L-Dmt-L-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-L-Lys-L-Phe-L-Dmt-NH ₂	
H-D-Arg-L-Phe-L-Dmt-L-Lys-NH ₂	
H-D-Arg-L-Phe-L-Lys-L-Dmt-NH ₂	
H-D-Arg-L-Phe-L-Lys-L-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-L-Trp-L-Lys-L-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-L-Tyr-L-Lys-L-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-Lys-Dmt-Phe-NH ₂	
H-D-Arg-Lys-Phe-Dmt-NH ₂	
H-D-Arg-Phe-Dmt-Lys-NH ₂	
II D-Arg-Phe-Lys-Dmt-NH ₂	

10

20

30

40

H-D-A r g-T y r-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-Dm t-A r g-NH ₂	
H-D-H i s-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-D-L y s-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-Dm t-D-A r g-L y s-P h e-NH ₂	
H-Dm t-D-A r g-NH ₂	
H-Dm t-D-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
H-Dm t-D-P h e-A r g-L y s-NH ₂	
H-Dm t-L y s-D-A r g-P h e-NH ₂	
H-Dm t-L y s-P h e-D-A r g-NH ₂	
H-Dm t-P h e-D-A r g-L y s-NH ₂	
H-Dm t-P h e-L y s-D-A r g-NH ₂	
H-D-N2-アセチルアルギニン-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-N8-アセチルアルギニン-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-D-P h e-D-A r g-D-P h e-D-L y s-NH ₂	
H-L-Dm t-D-A r g-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-L-Dm t-D-A r g-L-P h e-L-L y s-NH ₂	
H-L-Dm t-L-L y s-D-A r g-L-P h e-NH ₂	
H-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-D-A r g-NH ₂	
H-L-Dm t-L-P h e-D-A r g-L-L y s-NH ₂	
H-L-Dm t-L-P h e-L-L y s-D-A r g-NH ₂	
H-L-H i s-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-L-L y s-D-A r g-L-Dm t-L-P h e-NH ₂	
H-L-L y s-D-A r g-L-P h e-L-Dm t-NH ₂	
H-L-L y s-L-Dm t-D-A r g-L-P h e-NH ₂	
H-L-L y s-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-L-L y s-L-Dm t-L-P h e-D-A r g-NH ₂	
H-L-L y s-L-P h e-D-A r g-L-Dm t-NH ₂	
H-L-L y s-L-P h e-L-Dm t-D-A r g-NH ₂	
H-L-P h e-D-A r g-L-Dm t-L-L y s-NH ₂	
H-L-P h e-D-A r g-L-L y s-L-Dm t-NH ₂	
H-L-P h e-L-Dm t-D-A r g-L-L y s-NH ₂	
H-L-P h e-L-Dm t-L-L y s-D-A r g-NH ₂	
H-L-P h e-L-L y s-D-A r g-L-Dm t-NH ₂	
H-L-P h e-L-L y s-L-Dm t-D-A r g-NH ₂	
H-L y s-D-A r g-Dm t-P h e-NH ₂	
H-L y s-D-A r g-P h e-Dm t-NH ₂	
H-L y s-Dm t-D-A r g-P h e-NH ₂	
H-L y s-Dm t-P h e-D-A r g-NH ₂	
H-L y s-D-P h e-A r g-Dm t-NH ₂	
H-L y s-P h e-D-A r g-Dm t-NH ₂	
H-L y s-P h e-Dm t-D-A r g-NH ₂	
H-N2-アセチル-D-アルギニン-L-Dm t-L-L y s-L-P h e-NH ₂	
H-N7-アセチル-D-アルギニン-Dm t-L y s-P h e-NH ₂	
H-P h e(d5)-D-A r g-P h e(d5)-L y s-NH ₂	
H-P h e-A r g-P h e-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-Dm t-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-Dm t-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-D-P h e-L y s-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-L y s-Dm t-NH ₂	
H-P h e-D-A r g-P h e-D-L y s-NH ₂	

10

20

30

40

H-Phe-D-Arg-Phe-Lys-Glu-Cys-Gly-NH ₂
H-Phe-D-Dmt-Arg-Lys-NH ₂
H-Phe-Dmt-D-Arg-Lys-NH ₂
H-Phe-Dmt-Lys-D-Arg-NH ₂
H-Phe-Lys-D-Arg-Dmt-NH ₂
H-Phe-Lys-Dmt-D-Arg-NH ₂
L-Arg-D-Dmt-D-Lys-D-Phe-NH ₂
L-Arg-D-Dmt-D-Lys-D-Phe-NH ₂
L-Arg-D-Dmt-D-Lys-L-Phe-NH ₂
L-Arg-D-Dmt-D-Lys-L-Phe-NH ₂
L-Arg-D-Dmt-L-Lys-D-Phe-NH ₂
L-Arg-D-Dmt-L-Lys-D-Phe-NH ₂
L-Arg-D-Dmt-L-Lys-L-Phe-NH ₂
L-Arg-D-Dmt-L-Lys-L-Phe-NH ₂
L-Arg-L-Dmt-D-Lys-D-Phe-NH ₂
L-Arg-L-Dmt-D-Lys-D-Phe-NH ₂
L-Arg-L-Dmt-D-Lys-L-Phe-NH ₂
L-Arg-L-Dmt-L-Lys-D-Phe-NH ₂
L-Arg-L-Dmt-L-Lys-D-Phe-NH ₂
L-Arg-L-Dmt-L-Lys-L-Phe-NH ₂
L-Arg-L-Dmt-L-Lys-L-Phe-NH ₂
Lys-Dmt-Arg
Lys-Dmt-D-Arg-NH ₂
Lys-Phe
Lys-Phe-Arg-Dmt
Lys-Phe-NH ₂
Lys-Trp-Arg
Lys-Trp-D-Arg-NH ₂
Phe-Arg-Dmt-Lys
Phe-Arg-Phe-Lys
Phe-Arg-Phe-Lys
Phe-Arg-Phe-Lys
Phe-Arg-Phe-Lys
Phe-Arg-Phe-Lys
Phe-Arg-Phe-Lys-Glu-Cys-Gly
Phe-Dmt-Arg-Lys
Phe-Lys-Dmt
Phe-Lys-Dmt-NH ₂
コハク酸モノエステルCoQ0-Phe-D-Arg-Phe-Lys-NH ₂

10

20

30

40

50

ここでChaはシクロヘキシルアラニンである。

【0062】

一実施形態において、ペプチドにはμ-オピオイド受容体アゴニスト活性を有する（すなわち、本ペプチドはμ-オピオイド受容体を活性化させる）。μ-オピオイド活性はクローニングされたμ-オピオイド受容体に結合する放射リガンド、またはモルモット回腸を使用する生物検定により評価できる（Schillerら，Eur J Med Chem，35：895～901頁、2000年；Zhaoら，J Pharmacol Exp Ther，307：947～954頁、2003年）。μ-オピオイド受容体の活性化は一般の鎮痛効果を誘発する。ある事例において、μ-オピオイド受容体アゴニスト活性を有する芳香族カチオン性ペプチドが好ましい。例えば、急性疾患または状態のように短期治療においては、μ-オピオイド受容体を活性化する芳香族カチオン性ペプチドを使用することが有益となり得る。そのような急性疾患および状態は中程度、または重度の

疼痛を伴う場合が多い。これら症例において、芳香族カチオン性ペプチドの鎮痛効果は、ヒト患者または他の哺乳類の治療計画において有益となり得る。しかしながら、 μ -オピオイド受容体を活性化しない芳香族カチオン性ペプチドも臨床的必要性に応じて鎮痛剤と併用して、または併用せずに使用してよい。 μ -オピオイド受容体アゴニスト活性を有するペプチドは、一般的に、N末端（すなわち第1のアミノ酸位置）でチロシン残基またはチロシン誘導体を有するペプチドである。

【0063】

あるいは、他の例では、 μ -オピオイド受容体アゴニスト活性を有しない芳香族カチオン性ペプチドが好ましい。例えば、慢性病態または状態等の長期治療中に、 μ -オピオイド受容体を活性化する芳香族カチオン性ペプチドの使用が禁忌となる場合がある。これらの例においては、芳香族カチオン性ペプチドの潜在的副作用、または中毒作用のために、ヒト患者または他の哺乳類の治療計画において μ -オピオイド受容体を活性化する芳香族カチオン性ペプチドの使用が排除され得る。潜在的な副作用には鎮静作用、便秘および呼吸抑制を含み得る。このような例では、 μ -オピオイド受容体を活性化しない芳香族カチオン性ペプチドが適切な治療となる場合がある。 μ -オピオイド受容体アゴニスト活性を有しないペプチドは、一般的にN末端（すなわちアミノ酸位置1）でチロシン残基またはチロシン誘導体を有しない。N末端のアミノ酸はチロシン以外の任意の天然または非天然アミノ酸であり得る。一実施形態において、N末端のアミノ酸はフェニルアラニンまたはその誘導体である。フェニルアラニンの典型的な誘導体としては、2'-メチルフェニルアラニン（Mmp）、2', 6'-ジメチルフェニルアラニン（2', 6'-Dmp）、N, 2', 6'-トリメチルフェニルアラニン（Tmp）および2'-ヒドロキシ-6'-メチルフェニルアラニン（Hmp）が挙げられる。

【0064】

本明細書で言及したペプチドおよびそれらの誘導体にはさらに、機能的変異体を含むことができる。変異体が明示したペプチドと同一の機能を有する場合、ペプチドは機能的変異体と考えられる。類似体は、例えばペプチドの置換変異体である場合があり、ここでは1つまたは複数のアミノ酸は別のアミノ酸により置換される。ペプチドの好適な置換変異体は保存的アミノ酸置換を含む。アミノ酸は、それらの物理化学的特性により以下のようにグループ化され得る：

- (a) 非極性アミノ酸：A l a (A) S e r (S) T h r (T) P r o (P) G l y (G) C y s (C) ;
- (b) 酸性アミノ酸：A s n (N) A s p (D) G l u (E) G l n (Q) ;
- (c) 塩基性アミノ酸：H i s (H) A r g (R) L y s (K) ;
- (d) 疎水性アミノ酸：M e t (M) L e u (L) I l e (I) V a l (V) ;
- および
- (e) 芳香族アミノ酸：P h e (F) T y r (Y) T r p (W) H i s (H)

【0065】

ペプチド内のアミノ酸が同じグループの別のアミノ酸で置換されることを保存的置換と呼び、元のペプチドの物理化学的特性が保存され得る。対照的に、ペプチド内のアミノ酸が異なるグループの別のアミノ酸で置換されると、一般に元のペプチドの特性が変更される傾向にある。

【0066】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されたペプチドは、ペプチド前駆体のような前駆体から誘導される。例えば、実施形態のいくつかにおいて、前駆体は治療薬または薬剤でもある芳香族カチオン性であるものを含む。

【0067】

芳香族カチオン性ペプチドの合成

本明細書で開示された芳香族カチオン性ペプチドは、当該分野において周知の任意の方法によって合成され得る。化学的なタンパク質合成に好適な方法には、例えば、液相合成および固相合成が挙げられ、これらの方法は、S t u a r t と Y o u n g によって、S o

olid Phase Peptide Synthesis, 第二版、Pierce Chemical Company (1984年) および Methods Enzymol., 289, Academic Press, Inc, ニューヨーク州 (1997年) において記述されている。組み換えペプチドは、分子生物学、タンパク質生化学、細胞生物学および微生物学における従来の技術を使用して生成されてもよく、このような方法は、Current Protocols in Molecular Biology, 第I巻～第III巻、Ausubel編、(1997年); Sambrookら, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第二版 (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, ニューヨーク、1989年); DNA Cloning: A Practical Approach, Vols. IおよびII, Glover編 (1985年); Oligonucleotide Synthesis, Gait編 (1984年); Nucleic Acid Hybridization, Hames & Higgins, Eds. (1985); Transcription and Translation, Hames & Higgins編 (1984年); Animal Cell Culture, Freshney編 (1986年); Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press, 1986年); Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning; the series, Meth. Enzymol., (Academic Press, Inc., 1984年); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells, Miller & Calos編 (Cold Spring Harbor Laboratory, ニューヨーク、1987年); ならびに Meth. Enzymol., Vols. 154および155, それぞれ Wu & Grossman and Wu編において説明されている。

【0068】

芳香族カチオン性ペプチドの検出および特徴付け

本明細書に記述された芳香族カチオン性ペプチドは当該分野において既知の方法を利用して、検出および／または特徴付けが可能である。試料内のペプチドは、例えば、Aguiar, HPLC of Peptides and Proteins: Methods and Protocols, Humana Press, ニュージャージー州 (2004年) に記述されるような、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の方法を使用して検出され得る。ペプチドは、例えば、逆相HPLC (RP-HPLC) またはイオン交換HPLCを使用して検出されてもよい。高速液体クロマトグラフィー (または高圧液体クロマトグラフィー、HPLC) は、混合化合物を分離できるクロマトグラフ法であり、混合物の個々の構成要素を同定し、定量し、精製するために生化学及び分析化学において使用される。HPLCは一般に、異なるタイプの固定相、移動相および検体をカラムを通して移動させるポンプ、および検体に特有の保持時間を提供する検出器を利用する。検出器により、検体に関する他の情報も得られる場合がある (例えば、UV/Vの装備がある場合、検体に対する分光分析データである)。検体の保持時間は、固定相との相互作用の強さ、使用される溶剤の比／組成および移動相の流速によって変化する。典型的には、HPLCでは、ポンプ (重力でなく) で、移動相および検体に対して、比較的密に充填したカラムを通して移動させるのに必要な高圧力を加える。より小さな粒径のものをを用いることにより、密度が増加する。これにより、通常のカラムクロマトグラフィーと比較した場合、より短いカラムでより優れた分離が可能となる。

【0069】

いくつかの実施形態では、ペプチドは逆相HPLC (RP-HPLC) を使用して検出され、かつ／または特徴付けられる。逆相HPLC (RP-HPLCまたはRPC) は一般に無極性固定相および水系で極性が中程度の移動相を含む。一般的な固定相の1つはRMe2SiClで処理されたシリカであり、RがC₁₈H₃₇またはC₈H₁₇等の直鎖アルキル基である。これらの固定相を用いると、低極性分子の保持時間は長くなり、一方

で極性分子は容易に溶出する。

【0070】

いくつかの実施形態では、ペプチドはイオン交換HPLCを使用して検出されかつ／または特徴付けられる。イオン交換クロマトグラフィーでの保持は一般に、溶質イオンと固定相に結合された荷電部位との間の引力に基づく。電荷が同じイオンが溶出される。典型的なタイプのイオン交換器には以下が挙げられるが、これらに限定しない。ポリスチロール樹脂：これらの樹脂により、鎖の安定性を増加させる架橋がもたらされる。一般に、架橋度が高くなると方向の変化（swerving）が減少して平衡時間が長くなり、最終的には選択性が改善する。セルロースとデキストランのイオン交換器（ゲル）：これらは、タンパク質分離に好適な、大きい孔径および低い電荷密度を有する。細孔ガラスまたは多孔シリカで制御される。

10

【0071】

イオン交換器は一般に高荷電で半径が小さいイオンの結合に適している。通常、（樹脂の官能基に対する）対イオン濃度の増加により、保持時間が短縮する。pHが増加すると、陽イオン交換における保持時間が短縮し、一方pHが低下すると、陰イオン交換における保持時間が短縮するのが一般的である。

【0072】

さらに、試料内のペプチドは、例えば質量分析（MS）法を使用して特徴付けられ得る。質量分析法に関しては、一般に、Sparkman, Mass Spectrometry Desk Reference, Pittsburgh: Global View Pub（2000年）が参照される。

20

【0073】

当業者は、本明細書に記述された芳香族カチオン性ペプチドが、当該分野において数多くある既知の生化学的方法を使用して、検出されかつ／または特徴付けられるだろうことを理解するだろう。本明細書に記述されたHPLCおよびMSの方法は例として記載されており、いかなる点においても限定として解釈されない。

【0074】

芳香族カチオン性ペプチドの予防的および治療的使用法

本明細書に記述された芳香族カチオン性ペプチドは疾病を予防する、または治療するのに有用である。具体的には、本開示は、本明細書に記述された芳香族カチオン性ペプチドの投与により疾病のリスクがある（または疾病に対する感受性を有する）対象を治療する予防的および治療的方法の両方を提供する。従って、本方法は、治療を必要とする患者に芳香族カチオン性ペプチドの有効量を投与することにより、対象における疾病の予防および／または治療を提供する。

30

【0075】

一実施形態において、上述のペプチドは、ミトコンドリア膜透過性遷移（MPT）に関するあらゆる疾病または状態を治療するのに有用である。MPTは哺乳類の一般的な疾病および状態のいくつかに関係しているため、MPTを受けるミトコンドリアの数を減少させること、およびMPTを防ぐことは重要である。そのような疾病および状態には、組織または器官の虚血および／または再灌流、低酸素症、神経変性疾患等があるが、これらに限定するものではない。MPTの治療または予防を必要とする哺乳類は、これらの疾病または状態を発症している哺乳類である。

40

【0076】

哺乳類の組織または器官における虚血は、酸素欠乏（低酸素症）および／またはグルコース（例えば、基質）欠乏を原因とする広範囲な病理学的症状である。組織または器官の細胞における酸素および／またはグルコースの欠乏は、エネルギー生成能力の低下および全喪失につながり、細胞膜を透過するイオンの能動輸送機能の喪失に至る。酸素および／またはグルコース欠乏はさらに、ミトコンドリア膜における透過性遷移等の、他の細胞膜における病理変化につながる。さらに、ミトコンドリア内で通常区画化されているアポトーシス性タンパク質等の他の分子が細胞質へ漏れ出し、アポトーシス性細胞死を引き起こ

50

す可能性がある。虚血が重度である場合には、壊死性細胞死につながる場合がある。特定の組織または器官における虚血または低酸素症は、組織または器官への血液供給の喪失または大幅な減少を原因とする場合がある。血液供給の喪失または大幅な減少は、例えば、血栓塞栓性脳卒中、冠アテローム硬化症または末梢血管疾患が原因となり得る。虚血または低酸素症によって影響を受ける組織は、一般的には、心筋、骨格筋または平滑筋等の筋肉である。虚血または低酸素症によって影響を受ける器官は、虚血または低酸素症を発症する任意の器官であり得る。虚血または低酸素症によって影響を受ける器官の例には、脳、心臓、腎臓および前立腺が挙げられる。例えば、心筋虚血または低酸素症は、一般的に、心動脈および毛細血管への供給により心組織への酸素供給量の減少または損失を招く、アテローム性動脈硬化または血栓症による閉塞が原因である。このような心臓の虚血または低酸素症は、疼痛および症状を起こした心筋の壊死の原因となり得、最終的には心不全に至る場合もある。骨格筋または平滑筋における虚血または低酸素症は同様の原因により発症する場合がある。例えば、腸の平滑筋または四肢の骨格筋における虚血または低酸素症も、アテローム性動脈硬化または血栓症による閉塞が原因となる場合がある。

10

【0077】

再灌流は血流が減少または遮断された任意の器官または組織への血流の回復である。例えば、虚血または低酸素症を起こした任意の器官または組織へ血流を回復させる。血流の回復（再灌流）は当業者に既知の任意の方法により達成される。例えば、虚血症状を呈する心組織への再灌流は、血管形成、冠状動脈バイパス術または血栓溶解薬の使用により可能となる。

20

【0078】

本明細書に記述された方法は、また、MPTに関連した神経変性疾患の治療または予防に使用できる。MPTに関連した神経変性疾患には、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、および筋萎縮性側索硬化症（ALS、Lou Gehrig病としても知られる）が挙げられる。本明細書に開示された方法は、これらの疾病、またはMPTに関連した他の神経変性疾患の発病を遅らせる、または進行を遅らせるために使用できる。本明細書に開示された方法は、MPTに関連した神経変性疾患の初期段階にあるヒトの治療、およびこのような疾患にかかりやすいヒトにおいて特に有用である。

【0079】

さらに、上述の芳香族カチオン性ペプチドは、インスリン抵抗性、代謝異常症候群、熱傷および二次性合併症、心不全、糖尿病合併症（糖尿病性網膜症等）、眼の症状（脈絡膜血管新生、網膜変性および酸素誘発網膜症等）の予防または治療に有用である。

30

【0080】

さらに、上述の芳香族カチオン性ペプチドは、治療の必要のある哺乳類における酸化的損傷の軽減に有用である。酸化的損傷の軽減を必要とする哺乳類は、酸化的損傷に関連した疾病、状態を呈する、または治療を受けている哺乳類である。一般的に酸化的損傷は、活性酸素種（ROS）および／または活性窒素種（RNS）等の遊離基が原因となる。ROSとRNSの例にはヒドロキシルラジカル（HO・）、超酸化物陰イオンラジカル（O₂⁻）、一酸化窒素（NO・）、過酸化水素（H₂O₂）、次亜塩素酸（HOCl）および過酸化亜硝酸陰イオン（ONOO⁻）がある。一実施形態において、それらを必要とする哺乳類は酸化的損傷に関する治療を受けている哺乳類であり得る。例えば、哺乳類は再灌流、虚血または低酸素症を発症している可能性がある。

40

【0081】

別の実施形態では、芳香族カチオン性ペプチドは脂質過酸化および／または炎症過程を予防するために使用できる。脂質過酸化および／または炎症過程の疾病または症状は酸化的損傷に関連している。脂質過酸化は、脂質の酸化的修飾を指す。脂質は細胞膜中に存在し得る。この膜脂質の修飾により、細胞膜機能が変化および／または損傷を受けるのが一般的である。さらに脂質過酸化は、細胞にとって外因性の脂質またはリポタンパク質においても生じる場合がある。例えば、低密度リポタンパク質は脂質過酸化を受けやすい。脂質過酸化に関連した状態の一例として、アテローム性動脈硬化症が挙げられる。アテロー

50

ム性動脈硬化症は例えば心臓発作および冠動脈疾患と関連しているため、アテローム性動脈硬化症に関連した酸化的損傷を減少させることが重要である。

【0082】

炎症過程には免疫系の活性化がある。一般に免疫系は抗原性物質によって活性化される。抗原性物質は免疫系によって認識される任意の物質であり、自己由来の微小物質および外来性の微小物質が挙げられる。自己由来の微小物質に対する炎症過程による疾病または状態の例には、関節炎と多発性硬化症が挙げられる。外来性の微小物質の例にはウイルスおよび細菌が挙げられる。ウイルスは、炎症過程を活性化し、酸化的損傷に関連する任意のウイルスであり得る。ウイルスの例には、A、BまたはC型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、インフルエンザウイルスおよびウシ下痢症ウイルスが挙げられる。例えば、肝炎ウイルスは炎症過程および遊離基の形成を誘発し、肝臓に損傷を与える。細菌は任意の細菌であり、グラム陰性またはグラム陽性菌も含まれる。グラム陰性菌は細菌壁にリポ多糖類を含む。グラム陰性菌の例には、大腸菌、肺炎杆菌、プロテウス属種、緑膿菌、セラチアおよびバクテロイデスが挙げられる。グラム陽性菌の例には肺炎球菌および連鎖球菌が挙げられる。細菌が原因の酸化的ストレスに関連した炎症過程の例には敗血症がある。一般的に、グラム陰性菌が血流に侵入した場合、敗血症が生じる。

10

【0083】

毒物が原因の肝損傷は炎症過程および酸化的ストレスに関連した別の状態である。毒物は肝臓に損傷をもたらすあらゆる物質であり得る。例えば、毒物は肝細胞のアポトーシスおよび／または壊死の原因となり得る。そのような物質の例には、アルコール、および疾病または状態を治療するために摂取された処方薬および非処方薬等の薬物が挙げられる。

20

【0084】

本明細書に開示された方法を、任意の神経変性疾患または状態に関連する酸化的損傷を減少させるのに使用してもよい。神経変性疾患は、中枢神経系および末梢神経系の任意の細胞、組織または器官に影響する場合がある。そのような細胞、組織および器官の例には、脳、脊髄、ニューロン、神経節、シュワン細胞、星状細胞、乏突起膠細胞、およびグリア細胞が挙げられる。神経変性の状態は、脳卒中または外傷性脳損傷、または脊髄損傷などの急性状態であり得る。別の実施形態において、神経変性疾患または状態は、慢性の神経変性症状であり得る。慢性の神経変性症状では、遊離基は、例えば、タンパク質に損傷をもたらす得る。そのようなタンパク質の一例としては、アミロイドβ-タンパク質が挙げられる。遊離基による損傷に関連した慢性の神経変性疾患の例には、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病および筋萎縮性側索硬化症（Lou Gehrig病としても知られる）が挙げられる。

30

【0085】

芳香族カチオン性ペプチドに基づいた治療の生物学的作用の測定

様々な実施形態において、好適な *in vitro* アッセイまたは *in vivo* アッセイを実施して、特定の芳香族カチオン性ペプチドに基づいた治療の効果およびその投与が治療に適応するかどうかを決定する。様々な実施形態において、*in vitro* アッセイは代表的な動物モデルを用いて、所与の芳香族カチオン性ペプチドに基づいた治療が疾病または病状の予防または治療に所望の効果を及ぼすかどうか決定するために実施され得る。治療に使用する化合物は、ヒト対象においてテストする前に好適な動物モデル系、例えばこれに限定するものではないが、ネズミ、マウス、ニワトリ、ブタ、ウシ、サル、ウサギ等でテストできる。同様に、*in vivo* 試験では、ヒト対象へ投与する前に、当該分野において既知の任意の動物モデル系を使用できる。

40

【0086】

予防的方法

一態様において、本発明は、状態の発症または進行を防止する芳香族カチオン性ペプチドを対象に投与することによる、疾病を予防するための方法を提供する。予防的な適用においては、芳香族カチオン性ペプチドの医薬組成物または薬物を、これらのリスクを除去する若しくは減少させる、重症度を低減する、又は、疾病の生化学的、組織学的および／

50

または行動上の症状などの疾病、その合併症および疾病が発現する間に存在する病理学的中間体の発生を遅らせるために十分な量で、疾病または状態に対する感受性がある、また、さもなければそれらに罹患するリスクがある対象に投与する。予防的な芳香族カチオン性ペプチドの投与は、疾患または病気を防ぐように、あるいはその進行を遅らせるように、病気の症状や異常な状態の特徴が発現するより前に実施され得る。好適な化合物は上述のスクリーニング検査に基づいて決定できる。

【0087】

治療方法

本技術の別の態様は、治療目的のため、対象において疾病を治療するための方法を含む。治療適用では、組成物または薬剤は、疾病が疑われる、またはそのような疾病に既に罹患している対象に、疾病の進行に伴う合併症および病理学的な中間表現型を含むその疾病の症状を治療するのに十分な量、または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で投与する。そのため、本発明は、疾病または病状を呈する個人を治療する方法を提供する。

10

【0088】

投与方法および有効量

細胞、器官または組織とペプチドとを接触させるため当該分野で既知の任意の方法が使用され得る。好適な方法としては *in vitro*、*ex vivo*、または *in vivo* の方法が挙げられる。*In vivo* 法には、一般に、上述したような芳香族カチオン性ペプチドを哺乳類、好適にはヒトに投与することを含む。治療に *in vivo* 法を使用する場合、有効量（つまり、所望の治療効果を有する量）の芳香族カチオン性ペプチドを対象に投与する。用量および投与計画は、対象の損傷の程度、使用される特定の芳香族カチオン性ペプチドの特性、例えば、その治療指数、対象、対象の病歴によって決定することとなる。

20

【0089】

有効量は医師や臨床医に既知の方法によって、臨床前試験、および臨床試験中に決定され得る。本方法において有用なペプチドの有効量は、医薬品を投与するための数多くある既知の方法のいずれかにより、治療を必要とする哺乳類に投与され得る。このペプチドは、全身にも、または局所的にも投与され得る。

【0090】

ペプチドは薬剤的に許容できる塩として調合され得る。用語「薬学的に許容できる塩」は、哺乳類等、患者への投与が認められている塩基または酸から調製される塩（例えば、所与の投薬計画に対して、哺乳類への安全性が認められている塩）を意味する。しかしながら、患者への投与を目的としない中間化合物の塩等、薬学的に許容される塩である必要がないことは理解されよう。薬学的に許容できる塩は、薬学的に許容できる無機または有機塩基由来であっても、薬学的に許容できる無機または有機酸由来であってもよい。さらにペプチドがアミン、ピリジンまたはイミダゾール等の塩基性部分、およびカルボン酸またはテトラゾールのような酸性部分の両方を含む場合、両性イオンが形成され得、本明細書で使用される用語「塩」に含まれる。薬学的に許容できる無機塩基由来の塩としては、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩等が挙げられる。薬学的に許容できる有機塩基由来の塩には、置換アミン、環状アミン、天然のアミン等の第一級、第二級および第三級アミン、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン (*piperazine*)、ピペラジン (*piperidine*)、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等が挙げられる。薬学的に許容できる無機酸由来の塩としては、ホウ酸、炭酸、ハロゲン化水素酸（臭化水素酸、塩酸、フッ化水素酸、ヨウ化水素酸）、硝酸、リン酸、スル

30

40

50

ファミン酸、および硫酸の塩がある。薬学的に許容できる有機酸由来の塩としては、脂肪酸のヒドロキシル酸（例えば、クエン酸、グルコン酸、グリコール酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸および酒石酸）、脂肪酸モノカルボン酸（例えば、酢酸、酪酸、ギ酸、プロピオン酸およびトリフルオロ酢酸）、アミノ酸（例えばアスパラギン酸およびグルタミン酸）、芳香族カルボン酸（例えば、安息香酸、p-クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸、ゲンチジン酸、馬尿酸およびトリフェニル酢酸）芳香族ヒドロキシル酸（例えばo-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボキシル酸および3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボキシル酸）、アスコルビン酸、ジカルボン酸（例えばフマル酸、マレイン酸、シュウ酸およびコハク酸）、グルクロン酸、マンデル酸、粘液酸、ニコチン酸、オロチン酸、パモ酸、パントテン酸、スルホン酸（例えばベンゼンスルホン酸、カンホスルホン酸、エジシル酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン-1, 5-二スルホン酸、ナフタレン-2, 6-二スルホン酸およびp-トルエンスルホン酸）、キシナホン酸等の塩が挙げられる。いくつかの実施形態では、塩はトリフルオロ酢酸塩または酢酸塩を含む。

10

【0091】

本明細書に記述された芳香族カチオン性ペプチド、または酢酸塩もしくはトリフルオロ酢酸塩等のそれらの薬学的塩は、本明細書に記述された疾病または病状の治療または予防のために対象へ投与される医薬組成物に、単独でまたは併用で組み入れることができる。そのような組成物には、一般に、活性剤および薬学的に許容できる担体が挙げられる。本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容できる担体」としては、薬剤投与と適合する生理食塩水、溶媒、分散媒、被膜剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤等が挙げられる。補助的な活性化化合物も組成物に組み入れることができる。

20

【0092】

医薬組成物は、一般的に意図した投与ルートに適合するように調合される。投与経路の例には、非経口投与（例えば、静脈内、皮内、腹腔内、または皮下）、経口、吸入、経皮（局所）、眼内、イオン導入、および、経粘膜投与を含む。非経口、皮内、または皮下投与に使用される溶液または懸濁液は、下記の成分を含むことができる：注射用蒸留水、食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒等の滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベン等の抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム等の抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸等のキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩等の緩衝液、および塩化ナトリウムまたはデキストロース等の張度調整のための薬剤。pHは、塩酸または水酸化ナトリウム等の酸または塩基で調節できる。非経口製剤はガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨て注射器または複数回投与用バイアルに封入できる。患者または治療医師の便宜のために、投与製剤は、治療コース（例えば、7日間の治療）に必要なすべての器具（例えば、薬剤のバイアル、希釈剤のバイアル、注射器および針）を含むキットで提供され得る。

30

【0093】

注射での用途に好適な医薬組成物としては、無菌溶液注射剤（水溶性の場合）または無菌注射剤溶液または分散剤を即時調整するための分散剤および無菌粉末剤が挙げられる。静脈内投与では、好適な担体には生理学的塩類、静菌水、Cremophor EL（登録商標）（BASF、ニュージャージー州、パーシッパニー）またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）がある。すべての場合で、非経口投与用組成物は無菌でなくてはならず、容易に注入可能な状態が持続する程度に流動的であるべきである。それは製造および貯蔵条件下で安定的であるべきで、細菌および菌類等の微生物汚染作用から保護されなくてはならない。

40

【0094】

芳香族カチオン性ペプチド組成物または酢酸塩もしくはトリフルオロ酢酸塩等、これらの薬学的塩は任意の担体を含み得るが、この担体は、例えば水、エタノール、多価アルコール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール等）およびそれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒であり得る。例えば、レシチン

50

のようなコーティングの使用、分散剤の場合には、要求される粒径の維持、および界面活性剤の使用によって、適切な流動性を維持できる。微生物の作用に対する予防は様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チオメロサル等によって達成できる、グルタチオンおよび他の抗酸化剤を酸化予防のため含み得る。多くの場合で、例えば糖等の等張剤、マンニトール、ソルビトール等の多価アルコール、または塩化ナトリウムを組成物に含むことが好ましいであろう。組成物に吸収を遅らせる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを含めることで注射用組成物の持続的吸収が可能となる。

【0095】

滅菌注射液は、上に列挙した成分の1つまたは組み合わせて必要な量の活性化化合物を適切な溶媒に取り込み、必要ならば、その後、ろ過滅菌することにより調製できる。一般に、分散剤は、滅菌賦形剤に活性化化合物を取り込むことによって調製されるが、滅菌賦形剤には基本的な分散媒および上に列挙したもののうち必要な他の成分を含む。滅菌注射液の調製に使用する滅菌粉末剤の場合、一般的な調製法には、真空乾燥および凍結乾燥があり、これにより、活性成分にさらに所望の任意の成分を追加した粉末を、あらかじめ滅菌ろ過したそれらの溶液から生成できる。

【0096】

経口組成物には、一般に、不活性の希釈剤または可食担体が挙げられる。経口治療投与の目的で、活性化化合物を賦形剤と共に取り込み、錠剤、トローチまたはカプセル剤、例えば、ゼラチンカプセル剤の形態で使用できる。また、経口組成物は、口内洗浄液として使用するために、流動性の担体を使用して調製できる。薬学的に適合する結合剤、および／またはアジュバント材料を、組成物の一部として含み得る。錠剤、ピル、カプセル剤、トローチ等は、次の成分のいずれか、または類似の性質の化合物を含むことができる：結晶セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチン等の結合剤；デンプンまたはラクトース等の賦形剤、アルギン酸、プリモゲル（*Primogel*）またはコーンスターチ等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムまたはステロート（*Sterote*）等の潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素等の流動促進剤；ショ糖またはサッカリン等の甘味料；またはセイヨウハッカ、サリチル酸メチルまたはオレンジ香料等の香料。

【0097】

吸入による投与に関しては、化合物は、好適な噴霧剤、例えば、二酸化炭素等のガスを含む加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーからエアゾルスプレーの形態で送達できる。このような方法は、米国特許第6,468,798号に記述されるものを含む。

【0098】

本明細書に記述された治療化合物の全身投与は、さらに経粘膜、または経皮的手段によることもできる。経粘膜または経皮的投与においては、浸透させる障壁に適切な浸透剤が製剤内で使用される。このような浸透剤は当該分野において一般に既知のものであり、例えば、経粘膜投与用の洗浄剤、胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、鼻内噴霧器を使用して実施できる。経皮的投与については、活性化化合物は、当該分野において一般に既知の軟膏剤、軟膏、ゲルまたはクリームに調合される。一実施形態において、経皮的投与はイオン導入法により実施され得る。

【0099】

治療用ペプチドまたはその薬学的塩、例えば、酢酸塩またはトリフルオロ酢酸塩は、担体系に調合できる。担体はコロイド系であり得る。コロイド系はリン脂質二重層賦形剤であるリポソームであり得る。一実施形態において、治療用ペプチドはペプチドの完全性を保ちつつリポソームに封入される。当業者には知られているように、リポソームを調製する様々な方法が存在する（*Lichtenberg*ら，*Methods Biochem. Anal.*，33：337～462頁（1988年）；*Anselme*ら，*Liposome Technology*，CRC Press（1993年）参照のこと）。リポソーム製剤はクリアランスを遅延させ、細胞取り込みを増加させることができる（*Red*

10

20

30

40

50

dy, Ann. Pharmacother., 34 (7~8): 915~923頁(2000年)を参照のこと)。また、活性薬剤は、これに限定するものではないが、可溶性、不溶性、浸透性、不浸透性、生物分解性、または胃保持性のポリマーまたはリポソーム等の薬剤的に許容できる成分から調製された粒子に充填できる。このような粒子としては、これに限定するものではないが、ナノ粒子、生物分解性ナノ粒子、微粒子、生物分解性微粒子、ナノスフェア、生物分解性ナノスフェア、マイクロスフェア、生物分解性マイクロスフェア、カプセル、エマルジョン、リポソーム、ミセルおよびウイルスベクター系が挙げられる。

【0100】

担体はさらにポリマー、例えば、生物分解性、生体適合性ポリマーマトリックスであり得る。一実施形態において、治療用ペプチドは、タンパク質の完全性を維持しつつ、ポリマーマトリックスに封入できる。ポリマーはポリペプチド、タンパク質または多糖等の天然のものでも、またはポリ α -ヒドロキシ酸等の合成のものでもよい。例としては、例えば、コラーゲン、フィブロネクチン、エラスチン、酢酸セルロース、ニトロセルロース、多糖、フィブリン、ゼラチンおよびこれらの組み合わせで作られた担体が挙げられる。一実施形態において、ポリマーは、ポリ乳酸(PLA)またはコポリ乳酸/グリコール酸(PGLA)である。ポリマーマトリックスはマイクロスフェアおよびナノスフェアを含む様々な形態およびサイズで調製され単離できる。ポリマー製剤は長期にわたる治療効果をもたらし得る(Reddy, Ann. Pharmacother., 34 (7~8): 915~923頁(2000年)を参照のこと)。ヒト成長ホルモン(hGH)のポリマー製剤は臨床試験に使用されてきた(Kozarich and Rich, Chemical Biology, 2: 548~552頁(1998年)を参照のこと)。

【0101】

ポリマーマイクロスフェア徐放性製剤の例は、国際公開第99/15154号(トレーシーら)、米国特許第5,674,534号および第5,716,644号(共にZaleら)、国際公開第96/40073号(Zaleら)および国際公開第00/38651号(Shahら)に記載されている。米国特許第5,674,534号および第5,716,644号、ならびに国際公開第96/40073号は、塩との凝集に対して安定化された、エリトロポイエチン粒子を含むポリマーマトリックスについて記述している。

【0102】

いくつかの実施形態では、治療用化合物は、身体から急速に除去されないよう治療用化合物を保護する担体、例えば、インプラントおよびマイクロカプセル化送達システムをなど、放出制御製剤で調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸等の生物分解性、生体適合性ポリマーを使用できる。そのような製剤は既知の技術を使用して調製できる。これらの物質は、Alza Corporation及びNova Pharmaceuticals, Inc. から入手できる。リポソーム懸濁液(細胞特異的抗原に対するモノクローナル抗体で特異的細胞を標的とするリポソームを含む)も、薬剤的に許容できる担体として使用できる。これらは例えば、米国特許第4,522,811号に記述されているように、当業者に既知の方法によって調製できる。

【0103】

治療用化合物も細胞内送達を増強するために調合できる。例えば、リポソーム送達システムは当該分野において既知であり、例えば、ChonnおよびCullis、“Recent Advances in Liposome Drug Delivery Systems,” Current Opinion in Biotechnology 6: 698~708頁(1995年); Weiner, “Liposomes for Protein Delivery: Selecting Manufacture and Development Processes,” Immunomethods, 4(3): 201~9頁(1994年); およびGregoriadis, “Engineering Liposomes for Drug Delivery: Pro

gress and Problems, " Trends Biotechnol., 13 (12) : 527~37年 (1995年) を参照のこと。Mizguchiら, Cancer Lett., 100 : 63~69頁 (1996年) では、in vivo と in vitro の両方でタンパク質を細胞へ送達するための融合性リボソームの使用が記載されている。

【0104】

治療剤の用量、毒性および治療上の有効性は、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的方法によって決定できる。これには、LD50 (母集団の50%が死亡する量)、およびED50 (母集団の50%で治療上有効な量) を決定する方法がある。毒性作用と治療効果との用量比が治療指数であり、比率LD50/ED50と表記できる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。毒性の副作用を示す化合物が使用されてもよいが、罹患組織部位へこのような化合物を送達させる送達システムの設計は、非感染細胞への潜在的な損傷を最小限にし、これによって副作用を低減するよう留意しなくてはならない。

【0105】

細胞培養分析、および動物研究から得られたデータは、ヒトで使用される用量範囲の決定に使用し得る。このような化合物の用量は、毒性がほとんどまたは全く無いED50を含む循環濃度の範囲内にあることが好ましい。用量は、使用する剤形および使用する投与経路に応じてこの範囲内で変化させてもよい。本方法において使用される任意の化合物については、治療上有効量は、最初に細胞培養分析から推定できる。1回の用量は、細胞培養で決定したIC50 (すなわち症状の最大半減を阻害できる試験化合物の濃度) を含む循環血漿中濃度範囲を達成するよう動物モデルにおいて調合できる。そのような情報はヒトでの有用な用量をさらに正確に決定するため使用できる。血漿中濃度は、例えば高速液体クロマトグラフィーによって測定され得る。

【0106】

用量はまた、対象の生体試料における芳香族カチオン性ペプチドの検出により経験的に決定され得る。芳香族カチオン性ペプチドを投与した患者から得られた生体試料を、HPLCおよび/またはMSにかけ、対象の体液および組織中にある芳香族カチオン性ペプチドを検出し特徴付けてもよい。生体試料は生細胞に由来する、または生細胞が接触する任意の物質を含む。生体試料の例には全血、分画した血液、精液、唾液、涙、尿、糞便物質、汗、頬粘膜、皮膚、脳脊髄液、および毛髪が挙げられるが、これらに限定しない。生体試料にはさらに内部臓器または移植もしくは癌のために摘出された器官を含む。生体試料における芳香族カチオン性ペプチドの存在は、実施例6に記載したように対照試料として得たデータとの比較によって確立される。試料中の芳香族カチオン性ペプチドの濃度は、所与の対象に投与される芳香族カチオン性ペプチドまたはその前駆体の用量の増減の基準として機能し、この前駆体は治療剤または薬剤でもある芳香族カチオン性であってもよい。

【0107】

治療上または予防的な効果を達成するために十分な芳香族カチオン性ペプチドの有効量は一般に、約0.000001mg/キログラム体重/日から約10,000mg/キログラム体重/日の範囲にある。用量範囲は、約0.0001mg/キログラム体重/日から約100mg/キログラム体重/日であるのが好ましい。例えば、用量は、毎日、2日毎もしくは3日毎に、1mg/kg体重または10mg/kg体重であり得、または毎週、2週毎もしくは3週毎に、1~10mg/kg体重の範囲でもよい。一実施形態において、ペプチドの単回用量は0.1~10,000マイクログラム/キログラム体重の範囲である。一実施形態において、担体中の芳香族カチオン性ペプチド濃度は、送達される1ミリリットル当たり0.2~2000マイクログラムの範囲である。典型的な治療計画では、1日に1回、または週に1回の投与が必要である。治療適用では、疾病の進行が遅くなるか停止するまで、および、好ましくは対象において疾病の症状が部分的に、または完全に回復を見せるまで、比較的短い間隔で比較的高用量を投与することが必要となる場合がある。その後、患者は予防的計画で投与され得る。

【0108】

いくつかの実施形態では、芳香族カチオン性ペプチドの治療有効量は目的組織でのペプチド濃度として定義してもよく、濃度は 10^{-11} から 10^{-6} モル、例えば 10^{-7} モルであり得る。この濃度は、 $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ の全身用量または体表面積による等価用量で送達してもよい。投与スケジュールは、目的組織で治療濃度を維持するために最も好ましくは1日1回または週1回の投与により、また連続投与（例えば、非経口注入または経皮適用）により、最適化される。

【0109】

いくつかの実施形態では、芳香族カチオン性ペプチドの用量は、「低」、「中」、または「高」投与量レベルで提供される。一実施形態において、低用量は、約 $0.01 \sim 0.5 \text{ mg/kg/h}$ の範囲で、好適には約 $0.01 \sim 0.1 \text{ mg/kg/h}$ の範囲で提供される。一実施形態において、中程度の投与量は、約 $0.1 \sim 1.0 \text{ mg/kg/h}$ の範囲で、好適には約 $0.1 \sim 0.5 \text{ mg/kg/h}$ の範囲で提供される。一実施形態において、高用量は、約 $0.5 \sim 10 \text{ mg/kg/h}$ の範囲で、好適には約 $0.5 \sim 2 \text{ mg/kg/h}$ の範囲で提供される。

【0110】

当業者は、これらに限定するものではないが、例えば、対象の疾病または障害の重症度、これまでの治療、健康状態、年齢および他の疾病の存在等の特定の因子が、対象を有効に治療するために必要な用量および時期に影響し得ることを認識するであろう。さらに、本明細書に記述された治療用組成物の治療有効量での対象の治療には、単独の治療または一連の治療を含み得る。

【0111】

いくつかの実施形態では、芳香族カチオン性ペプチドは複数回、または量を変化させて対象に投与される。いくつかの実施形態では、ペプチドの複数回投与または量を変化させた投与は、処置（例えば、手術）の間にわたって、または疾病または状態の過程にわたって実施される。例えば、いくつかの実施形態では、ペプチドは、例えば手術中に静脈内投与され、対象に投与されるペプチドの量は処置の間に調節される。他の実施形態では、対象は、約10分毎、約15分毎、約30分毎、約1時間毎、約2時間毎、約4時間毎、約6時間毎、約8時間毎、約10時間毎、約12時間毎に1回、1日1回、1日おきに1回、または週に1回、ある用量のペプチドを（例えば、経口により、または、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、骨内、および腹腔内などの注射により）投与される。いくつかの実施形態では、対象において所望のペプチド濃度を維持するために必要な適切な用量およびスケジュールを決定するために、対象内のペプチドの量（対象のペプチド濃度）をモニターする。いくつかの実施形態では、ペプチド濃度を投与の間に周期的に測定する、かつ／または投与後1回または複数の時点で測定する。例えばいくつかの実施形態では、ペプチド濃度は投与の数分内に、投与後の約10分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間、2日、3日、5日、7日または14日後に測定される。他の実施形態では、対象のペプチド濃度を、例えば、外科手術中、10分毎、15分毎、20分毎、30分毎、1時間毎、2時間毎、4時間毎、6時間毎、または12時間毎、所定時間の間測定する。測定されたペプチド濃度によって、治療効果を維持するために、1回または複数回、追加で投与し、所望のペプチド濃度を達成することができる。いくつかの実施形態では、ペプチド濃度は、追加の投与（複数可）を遅らせるのに十分であることが判明されてもよい。

【0112】

いくつかの実施形態では、芳香族カチオン性ペプチドの検出レベルを、対照である健康な対象（例えば、ペプチドを実質上同じ投与経路から実質上同量投与された対象）の芳香族カチオン性ペプチド濃度と比較する。加えて、または代わりに、いくつかの実施形態では、ペプチド濃度は、対象の異なる器官、系および／または体液で測定される。いくつかの実施形態では、ペプチド濃度は、対象の異なる器官、系および／または体液で測定され、対照の比較可能な系、器官および／または体液のペプチド濃度と比較する。いくつかの

実施形態では、このような分析では対照と比較した、ペプチドの有効性および対象の全身にわたるペプチドの運搬に関する情報を提供する。例えば、投与経路は特定の組織または器官へのペプチドの送達を最適化するために（例えば、ペプチドのさらに局所的な送達を可能とするために）、特定の対象に応じて変更され得る。加えて、またはその代わりに、投与経路は、ペプチドがさらに全身に分布するために特定の対象に応じて変更され得る。

【0113】

対象試料における芳香族カチオン性ペプチドの有無または量（濃度）の確認または測定方法は、当該分野において既知であり、HPLCや質量分析法が挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0114】

先に述べたように、いくつかの実施形態では、ペプチド濃度は対象の生体試料で測定されるが、生体試料には、これらに限定するものではないが、血液試料、組織試料（例えば、器官または腫瘍生検試料）、尿及び唾液がある。

【0115】

さらに本明細書では、芳香族カチオン性ペプチドを検出するためのキットが開示される。いくつかの実施形態では、キットは、対象から試料を採取するための試料回収装置、および生体試料を保存するための試料保管装置を含む。意図した検出方法により、試料は、適切な緩衝剤または保存剤内に保管され、また、キット内に供給される。いくつかの実施形態では、試料コレクターとしては、（例えば血液、血液製剤、尿用の）バイアルまたはチューブ等の液体用の容器が挙げられる。他の実施形態では、試料コレクターは滅菌綿棒（例えば、頬粘膜試料採取用、唾液、鼻腔用綿棒等）、スライド、滅菌紙、カード、注射器等の吸収材料である。試料保管装置は、運搬、出荷および／または保管中に試料を入れ、保護する任意の装置であり得る。例えば、いくつかの実施形態では、試料保管装置は密封可能なチューブである。

【0116】

いくつかの実施形態では、キットはさらに、試料を入手し、分析まで試料を適切に保管するための指示を含む。いくつかの実施形態では、試料には体液、1つまたは複数の細胞、器官の組織またはその一部、生検試料、および／および腫瘍の一部を含む。

【0117】

本方法により治療される哺乳類は任意の哺乳類であり、例えば、ヒツジ、ブタ、ウシおよびウマ等の家畜；イヌ及びネコ等のペット動物；ラット、マウスおよびウサギ等の実験動物が挙げられる。好適な実施形態では、哺乳類はヒトである。

【0118】

実施例

本発明は、次の実施例によってさらに説明されるが、これはいかなる点においても限定の意味で解釈されるべきでない。

【0119】

実施例1 本技術の芳香族カチオン性ペプチドは単離ミトコンドリアによる H_2O_2 の生成を抑制する。

この実施例において、単離したミトコンドリアによる H_2O_2 生成に及ぼす本発明の芳香族カチオン性ペプチドの影響が調査される。 H_2O_2 は、Y. Li, H. Zhu, M. A. Trush, Biochim. Biophys. Acta 1428, 1~12 (1999年)に記載されているようなルミノール化学発光を使用して測定される。手短に言えば、0.1mgのミトコンドリアタンパク質を芳香族カチオン性ペプチドの存在下、または非存在下の0.5mlのリン酸カリウム緩衝液(100mM、pH8.0)に添加する。ルミノール(25mM)および0.7IUホースラディッシュペルオキシダーゼを添加し、化学発光をChronologモデル560血小板凝集計(Havertown, PA)を用いて37℃で20分間モニターする。生成された H_2O_2 の量は20分間にわたる曲線下面積(AUC)として定量化し、データをすべてミトコンドリアのみで生成されたAUCに正規化する。

【0120】

芳香族カチオン性ペプチドは単離ミトコンドリアによる H_2O_2 の自然生成を減少させるであろうことが予測される。そのため、芳香族カチオン性ペプチドは酸化的障害の減少に有用であり、酸化的損傷に関係する疾病または状態の治療または予防に有用である。

【0121】

実施例2 本技術の芳香族カチオン性ペプチドは細胞内のROSを減少させ細胞生存性を増強する。

請求項に記載のペプチドが細胞全体に適用される場合、有効な酸化防止剤であることを示すため、N₂A細胞を96ウェルプレートに 1×10^4 /ウェルの密度で播種し、2日間増殖させ、その後tBHP(0.5または1mM)で40分間処理した。細胞を2回洗浄し、培地のみまたは種々の濃度の芳香族カチオン性ペプチド(10^{-12} Mから 10^{-9} M)を含む培地中に4時間置いた。細胞内ROSはカルボキシー- H_2 DCFDA(Molecular Probes製、オレゴン州、ポートランド)により測定した。細胞死は細胞増殖分析(MTS分析、Promega製、ウィスコンシン州、マディソン)によって評価される。

【0122】

tBHPによるインキュベーションにより細胞内ROSが増加し、細胞の生存率は減少する。しかしながら、芳香族カチオン性ペプチドとこれらの細胞とのインキュベーションにより、細胞内のROSは減少し、細胞の生存は増加することが予測される。そのため、芳香族カチオン性ペプチドは酸化的損傷の減少に有用であり、酸化的損傷に関係する疾病または状態の治療または予防に役立つ。

【0123】

実施例3 本技術の芳香族カチオン性ペプチドは Ca^{2+} および3-ニトロプロピオン酸により誘導されたMPTに対して保護する。

マウスの肝臓からミトコンドリアを分離するために、マウスを断頭術により屠殺する。肝臓を摘出し、速やかに冷却肝臓均質化培地に入れる。肝臓をハサミを使用して、細かく刻み、その後、ガラスホモジナイザーを使用して、手で均質化する。均質にしたものを1000g、4℃で10分間、遠心分離する。上清を吸引し、ポリカーボネートチューブに移し、3000g、4℃で10分間、再び遠心分離する。得られた上清を除去し、チューブ側壁の脂肪脂質を注意深く拭き取る。ペレットは肝臓均質化培地に再懸濁させ、均質化を2回繰り返す。最終的に精製されたミトコンドリアペレットを、培地に再懸濁させる。ミトコンドリア調製物中のタンパク質濃度はBradford法により測定する。

【0124】

本発明の芳香族カチオン性ペプチドの局在化を調査するため、400 μ l緩衝液中約1.5mgのミトコンドリアを、標識した芳香族カチオン性ペプチドと一緒に37℃で5から30分間インキュベートする。その後、ミトコンドリアを遠心分離し標識の量をミトコンドリア分画および緩衝液分画で測定する。タンパク質のミトコンドリア基質容積を0.7 μ l/mgと仮定すると(Limら, J Physiol 545:961~974、2002年)、ミトコンドリア中のペプチド濃度が決定できる。請求項に記載の芳香族カチオン性ペプチドは、緩衝液分画と比較して、ミトコンドリアにより集中していることが予測される。

【0125】

ミトコンドリア膜電位に及ぼす本発明の芳香族カチオン性ペプチドの影響を調査するため、単離したマウスの肝臓のミトコンドリアを、100~200 μ Mの芳香族カチオン性ペプチドでインキュベートする。ミトコンドリア膜電位はテトラメチルローダミンメチルエステル(TMRE)を使用して測定する。ミトコンドリアの添加により、TMRE信号は即時に消失する。これはFCCPの追加によって容易に逆転されるが、これはミトコンドリアの脱分極を示す。 Ca^{2+} (150 μ M)を追加すると即時に脱分極し、MPTを示す漸進的な失活喪失が続く。芳香族カチオン性ペプチド単独での添加は、200 μ Mであっても、ミトコンドリアの脱分極またはMPTを引き起こすことが予測されることはな

い。さらに、芳香族カチオン性ペプチドは、状態 3 または状態 4 の間の酸素消費量、または呼吸比（状態 3 / 状態 4）などのミトコンドリアの機能を変更させないことが予測される。

【0126】

請求項に記載のペプチドが Ca^{2+} の過負荷により誘導される MPT に対する保護に有効であることを示すために、単離ミトコンドリアを、 Ca^{2+} を添加する前に芳香族カチオン性ペプチド（ $10 \mu\text{M}$ ）で 2 分間前処置する。本発明の芳香族カチオン性ペプチドが漸増的な Ca^{2+} の攻撃に対するミトコンドリアの耐性を増加させることが予測される。

【0127】

3-ニトロプロピオン酸（3NP）は、電子伝達系の複合体 I I におけるコハク酸デヒドロゲナーゼの不可逆阻害剤である。単離ミトコンドリアに 3NP（ 1mM ）を添加すると、ミトコンドリアの電位の消失および MPT の発症を引き起こす。本発明の芳香族カチオン性ペプチドでミトコンドリアを前処理することにより 3NP により誘導された MPT の発症を遅らせると予測される。

【0128】

本発明の芳香族カチオン性ペプチドは細胞膜に浸透でき、3NP によって誘発されるミトコンドリアの脱分極に対して保護できることを実証するため、 CaCo-2 細胞を、芳香族カチオン性ペプチドの存在下、または非存在下 3NP（ 10mM ）で 4 時間処理し、TMRM でインキュベートし、LSCM 下で調査する。対照細胞では、ミトコンドリアは、細胞質の全体にわたる微細な縞として明確に可視化できる。3NP で処理した細胞では、TMRM 蛍光は大幅に減少し、汎発性の脱分極を示唆する。対照的に、本発明の芳香族カチオン性ペプチドとの併用処置では 3NP が原因となるミトコンドリアの脱分極に対して保護するであろうと予測される。

【0129】

そのため、芳香族カチオン性ペプチドは MPT の予防に有用で、MPT に関係する疾病または症状の治療または予防に有用である。

【0130】

実施例 4 本技術の芳香族カチオン性ペプチドはミトコンドリア膨化およびシトクロム c 放出から保護する

MPT 開孔はミトコンドリア膨化をもたらす。本実施例は、ミトコンドリア膨化に及ぼす本技術の芳香族カチオン性ペプチドの効果を、 540nm の吸光度（ A_{540} ）の低下を測定することによって試験する。一旦、吸光度が測定されれば、ミトコンドリア懸濁液を遠心分離し、ミトコンドリアのペレットおよび上清におけるシトクロム c を市販の ELISA キットにより測定する。本発明の芳香族カチオン性ペプチドで単離ミトコンドリアを前処理すると、 Ca^{2+} の過負荷により誘導された膨化およびシトクロム c 放出が抑制されるであろうことが予測される。 Ca^{2+} の過負荷により誘発される MPT の予防に加えて、本発明の芳香族カチオン性ペプチドが MPP^+ （1-メチル-4-フェニルピリジウムイオン）、つまりミトコンドリアの電子伝達系の複合体 I の阻害剤により誘発されるミトコンドリア膨化も阻止するであろうことが予測される。

【0131】

そのため、芳香族カチオン性ペプチドは MPT の予防に有用であり、MPT に関係する疾病または状態の治療または予防に役立つ。

【0132】

実施例 5 本技術のペプチドは、単離ミトコンドリアにおける ATP 合成速度を増加させる。

この実施例は、ミトコンドリアの ATP 合成速度に及ぼす本技術のペプチドの影響を実証するであろう。

【0133】

ミトコンドリアの ATP 合成の速度は、 $\text{ADP } 400 \text{mM}$ の添加 1 分後に、単離ミトコンドリアから採取した呼吸緩衝液中の ATP を測定することにより測定される。ATP は

HPLCにより分析される。実験はすべて、 $n = 3$ で、3回繰り返して実行される。単離ミトコンドリアに本技術のペプチドを追加すると、用量依存的方式でATP合成の速度を増加させることが予測される。

【0134】

この結果から、本技術のペプチドが、ミトコンドリアのATP合成速度を増加させるための方法および組成物において有用であることが示されるであろう。

【0135】

実施例6 芳香族カチオン性ペプチドの特徴付け

本技術の芳香族カチオン性ペプチドは固相合成を使用して合成でき、HPLC及びMSを使用して特徴付けられる。典型的なHPLCおよびMS法は、以下の実施例7および8に記載される。

【0136】

実施例7 生体試料における芳香族カチオン性ペプチドの検出

この実施例は、HPLCによる生体試料内の芳香族カチオン性ペプチドの検出を実証する。生体試料は試料の性質に応じた好適な方法で対象から採取される。生体試料としては、生細胞に由来する、または生細胞が接触する任意の材料を含む。生体試料の例としては、全血、分画した血液、精液、唾液、涙、尿、糞便物質、汗、頬粘膜、皮膚、脳脊髄液、および毛髪が挙げられるが、これらに限定するものではない。生体試料には、さらに内部臓器または癌の生検が挙げられる。生体試料は、入手後、検出法が実行されるまで、検出法と適合する方法で保管され、確実に試料中にある芳香族カチオン性ペプチドを保存する。

【0137】

試料は、 250×4.6 (内径) mmのC18 $5 \mu\text{m}$ カラムに充填され、以下のスキームに従い、アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸 (溶液A) およびHPLCグレードの水中0.1%のトリフルオロ酢酸 (溶液B) の勾配にかける。

【表8】

HPLC法		
	A	B
0.01 分	7%	93%
25 分	32%	68%
25.1 分	100%	0%
	流出速度	1.0 ml/分
	波長	220 nm
	積載容量	$10 \mu\text{l}$

【0138】

生体試料における芳香族カチオン性ペプチドの存在は、実施例6に記載したように対照試料として得たデータとの比較によって確立される。

【0139】

前述の方法は説明のためだけに記載され、いかなる点においても限定の意味で解釈されるべきでない。当業者は、本明細書に記述された芳香族カチオン性ペプチドが数多くのHPLC法、例えばAguilar, HPLC of Peptides and Proteins: Methods and Protocols, Humana Press, ニュージャージー州 (2004年) に記述されたような方法によって分析され得ることを理解するであろう。

【0140】

実施例 8 MSによる生体試料における芳香族カチオン性ペプチドの検出

この実施例では、MSにより生体試料における芳香族カチオン性ペプチドの検出を示す。生体試料は試料の性質に応じて好適な方法で対象から採取される。生体試料は生細胞に由来する、または生細胞が接触する任意の材料を含む。生体試料の例には全血、分画した血液、精液、唾液、涙、尿、糞便物質、汗、頬粘膜、皮膚、脳脊髄液、および毛髪が挙げられるが、これらに限定されない。生体試料としては、さらに内部臓器または癌の生検が挙げられる。生体試料は、入手後、検出法が実行されるまで、検出法と適合する方法で保管され、確実に試料中にある芳香族カチオン性ペプチドを保存する。

【0141】

試料は容積 20 μ l で充填され、次の典型的な条件下で分析される。

【表 9】

MS 法	
プローブ	ESI
ネブライザーガスフロー	1.5l/min
脱溶媒和曲線 (CDL)	-20.0v
CDL 温度	250℃
ブロック温度	200℃
プローブバイアス	+4.5kv
検出器	1.5kv
T. FLOW	0.2ml/分
緩衝液	50%H ₂ O-50% アセトニトリル

【0142】

当業者は、本明細書に記述された芳香族カチオン性ペプチドは数多くのMS法、例えば Sparkman, Mass Spectrometry Desk Reference, Pittsburgh: Global View Pub (2000年) に記載されたような方法によって分析され得ることを理解するであろう。

【0143】

本発明は、本出願に記述された特定の実施形態に限定されず、実施形態は本発明の個別の態様の一例として示されたものである。当業者には明らかであろうが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本発明の多くの改変および変形が可能である。本明細書に列挙されたものに加えて、本発明の範囲内にある機能的に等しい方法および装置は前述の記述から当業者には明らかであろう。このような改変や変更は添付された特許請求の範囲内にあることが意図される。本発明は、添付の特許請求の範囲に加えて、特許請求の範囲の権利が与えられる均等物の全範囲の用語によってのみ限定される。本発明は、特定の

【0144】

さらに本開示の特徴または態様がマーカッシュ群において記述されている場合、本開示もしたがって、マーカッシュ群の任意の個々のメンバーまたはメンバーのサブグループにおいて記述されているということが、当業者に明らかであろう。

【0145】

当業者には理解されるように、あらゆる目的のため、特に明細書を提供するという点に

において、本明細書に記載の全ての範囲は、可能性のある全てのかつ任意の部分範囲およびそれらの部分範囲の組み合わせも包含する。記載された任意の範囲は、その範囲が少なくとも半分、3分の1、4分の1、5分の1、10分の1等に分割されることが十分に記述され、かつそれが可能であることは容易に認識できる。非限定的な例として、本明細書に記載の各範囲は、下3分の1、中央3分の1および上3分の1などに容易に分けられる。また、当業者に理解されているように、「まで」、「少なくとも」、「を超え」、「未満」などのすべての文言は列挙された数を含み、上述のように部分範囲に分けられる範囲を指す。最後に、当業者に理解されるように、ある範囲は個々の成員を含む。したがって、例えば、1～3個の細胞を有するグループは、1個、2個または3個の細胞を有するグループを指す。同様に、1～5個の細胞を有するグループは、1個、2個、3個、4個または5個の細胞を有するグループを指し、以下同様である。

10

【0146】

本明細書で言及、または引用したすべての特許、特許出願、仮出願および出版物は、本明細書の明確な教示と矛盾しない限り、すべての図面および表を含めて、その全体が参照として包含される。

【0147】

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲において示される。

【配列表】

2015507611000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/067984

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 38/07(2013.01) USPC - 514/1.1 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) IPC(8) - A61K 38/05, 38/06, 38/07; C07K 5/085, 5/088, 5/087, 5/09, 5/11, 5/103, 5/107 (2013.01) USPC - 514/1.1, 15.1, 17.5, 17.7, 17.8, 18.1, 18.2, 18.4, 21.9; 530/329, 330, 331 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A61K 38/00, 38/03, 38/07; C07K 5/0817, 5/1008, 5/1016, 5/1019, 5/1024, 7/06 (2013.01) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Patents, PubMed		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/139992 A1 (LIU et al) 10 November 2011 (10.11.2011) entire document	1-18
X	US 2007/0027087 A1 (SZETO et al) 01 February 2007 (01.02.2007) entire document	19
X	WO 2011/106717 A1 (SZETO et al) 01 September 2011 (01.09.2011) entire document	21, 23
A	WO 2011/082324 A1 (BOROW et al) 07 July 2011 (07.07.2011) entire document	1-23
A	KELLEY et al. "Development of Novel Peptides for Mitochondrial Drug Delivery: Amino Acids Featuring Delocalized Lipophilic Cations," Pharmacy Research, 11 August 2011 (11.08.2011), Vol. 28, Iss. 11, Pgs. 2808-2819. entire document	1-23
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 27 February 2013		Date of mailing of the international search report 12 MAR 2013
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	5/087	(2006.01)	C 0 7 K	5/087
C 0 7 K	5/09	(2006.01)	C 0 7 K	5/09
C 0 7 K	5/107	(2006.01)	C 0 7 K	5/107
C 0 7 K	5/11	(2006.01)	C 0 7 K	5/11
C 0 7 K	7/06	(2006.01)	C 0 7 K	7/06

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100136249
弁理士 星野 貴光

(72)発明者 ウィルソン ディー トラヴィス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 1 ニュートン ブルースター ロード 2 2

(72)発明者 アンデルセン マーク ダブリュ
アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7 6 1 2 ローリー タッチストーン フォレスト ロード 4 5 0 0

(72)発明者 ミード エリザベス
イギリス シーエム 2 3 3 ディーケイ ハートフォードシャー サウス ミル ロード 5 9
ビショップス ストートフォード

Fターム(参考) 4C084 AA01 AA02 AA07 BA01 BA09 BA16 NA14 ZC021 ZC801
4H045 AA10 AA30 BA11 BA12 BA13 BA14 EA20