(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2017-526620
(P2017-526620A)
(43)公表日　平成29年9月14日(2017.9.14)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| C07K 7/08 | (2006.01) | C07K | 7/08 | ZNA | 4C076 |
| C07K 19/00 | (2006.01) | C07K | 19/00 | | 4C084 |
| C07K 14/47 | (2006.01) | C07K | 14/47 | | 4H045 |
| A61K 38/10 | (2006.01) | A61K | 38/10 | | |
| A61P 9/00 | (2006.01) | A61P | 9/00 | | |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 208 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-572433 (P2016-572433)
(86)(22)出願日　平成27年6月10日 (2015.6.10)
(85)翻訳文提出日　平成29年2月8日 (2017.2.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/035205
(87)国際公開番号　WO2015/191781
(87)国際公開日　平成27年12月17日 (2015.12.17)
(31)優先権主張番号　62/010,322
(32)優先日　平成26年6月10日 (2014.6.10)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　500203709
アムジェン　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９１３２０，　サウザンド　オークス，　ワン　アムジェン　センター　ドライブ
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(72)発明者　ホルダー，　ジェリー　ライアン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９３０６５，　シミ　バレー，　ウォルサム　ロード　１１０２

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アペリンポリペプチド

(57)【要約】
本発明は、野生型アペリン－１３ポリペプチドと比較して、安定性、循環半減期及び／または効力が向上した修飾アペリンポリペプチドを提供する。修飾アペリンポリペプチドを含む組成物及び当該ポリペプチドを心不全などの心臓機能障害を治療するために使用する方法についても開示される。ある特定の実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、安定性、半減期及び／または効力の向上などの有利な薬学的特徴を有する。いくつかの実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、少なくとも１つのＤ－アミノ酸、β－アミノ酸、Ｎ－メチルアミノ酸、α－メチルアミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸のＤ－若しくはβ－型を含む。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アミノ酸配列：
$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}GX_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$（配列番号７１７）を含み、配列中、
$X_1$は、Ｒ、Ｅ、［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、
$X_2$は、［ｒ］、Ｒ、Ｅ、［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、
$X_3$は、Ｑ、［ｑ］または［ＢＬｅｕ］であり、
$X_4$は、［ｈＡｒｇ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、Ｒ、Ｅまたは［ｒ］であり、
$X_5$は、Ｐまたは［ａＭｅＰｒｏ］であり、
$X_6$は、Ｒ、Ｅ、［ｒ］、［ｈＡｒｇ］または［ＮＭｅＡｒｇ］であり、
$X_7$は、Ｌ、［ａＭｅＬｅｕ］、［ＢＬｅｕ］、［ＮＭｅＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、
$X_8$は、Ｓ、［ＢｈＳｅｒ］または［ＮｈＳｅｒＧ］であり、
$X_9$は、ＨまたはＹであり、
$X_{10}$は、Ｋまたは［ＮＬｙｓＧ］であり、
$X_{11}$は、Ｐ、［Ｏｉｃ］、［ａＭｅＰｒｏ］または［Ｐｉｐ］であり、
$X_{12}$は、［Ｎｌｅ］、［ｒＮｌｅ］または［ｐＩ－Ｐｈｅ］であり、
$X_{13}$は、Ｐ、［ＢｈＰｒｏ］、［ａＭｅＰｒｏ］または［Ａｉｂ］であり、
$X_{14}$は、Ｆ、［Ｄ－ＢｈＰｈｅ］、［４－Ｃｌ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］または［Ｄ－Ｂｉｐ］である、単離ポリペプチド。
【請求項２】
前記ポリペプチドのアミノ末端がアセチル化されている、請求項１に記載の単離ポリペプチド。
【請求項３】
所望により結合リンカーを介して、$C_1$～$C_{25}$飽和または不飽和脂肪族アシル基に結合した、請求項１に記載の単離ポリペプチド。
【請求項４】
前記脂肪族アシル基が、トリデカノイル、ブタノイル、ヘキサノイル、ヘキサデカノイル、ブタンジオイル、オクタンジオイルまたはデカンジオイルである、請求項３に記載の単離ポリペプチド。
【請求項５】
前記脂肪族アシル基が、オクタノイル、デカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイルまたはオクタデカンジオイルである、請求項３に記載の単離ポリペプチド。
【請求項６】
前記結合リンカーが、Ａｅｅａ、Ａｅｅａ－Ａｅｅａ、γＧｌｕ－Ａｅｅａ、γＧｌｕ－Ａｅｅａ－ＡｅｅａまたはγＧｌｕを含む、請求項３に記載の単離ポリペプチド。
【請求項７】
所望により結合リンカーを介して、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）ポリマーに結合した、請求項１に記載の単離ポリペプチド。
【請求項８】
前記ＰＥＧポリマーが、５ｋＤａ、１０ｋＤａまたは２０ｋＤａのＰＥＧポリマーである、請求項７に記載の単離ポリペプチド。
【請求項９】
前記結合リンカーが３－メルカプトプロパン酸を含む、請求項７に記載の単離ポリペプチド。
【請求項１０】
所望により結合リンカーを介して、免疫グロブリンまたは免疫グロブリンＦｃドメインに結合した、請求項１に記載の単離ポリペプチド。

【請求項１１】
前記結合リンカーがペプチジルリンカーである、請求項１０に記載の単離ポリペプチド。
【請求項１２】
前記結合リンカーが非ペプチジルリンカーである、請求項１０に記載の単離ポリペプチド。
【請求項１３】
前記非ペプチジルリンカーがＰＥＧポリマーを含む、請求項１２に記載の単離ポリペプチド。
【請求項１４】
$X_7$が［ＮＭｅＬｅｕ］であり、$X_{12}$が［ｐＩ－Ｐｈｅ］であり、$X_{14}$が［Ｄ－Ｂｉｐ］である、請求項１に記載の単離ポリペプチド。
【請求項１５】
$X_1$が［ｈＡｒｇ］であり、$X_2$が［ｈＡｒｇ］であり、$X_3$がＱであり、$X_4$が［ｈＡｒｇ］であり、$X_5$がＰである、請求項１に記載の単離ポリペプチド。
【請求項１６】
$X_6$及び$X_7$が［ＮＭｅＡｒｇ］と［ａＭｅＬｅｕ］、［ｈＡｒｇ］と［ＢＬｅｕ］または［ｈＡｒｇ］と［ａＭｅＬｅｕ］である、請求項１に記載の単離ポリペプチド。
【請求項１７】
$X_{13}$が［ＢｈＰｒｏ］、［ａＭｅＰｒｏ］または［Ａｉｂ］であり、$X_{14}$が［Ｄ－ＢｈＰｈｅ］または［４－Ｃｌ－Ｆ］である、請求項１に記載の単離ポリペプチド。
【請求項１８】
配列番号８～１１、１６、１７、３１、３２、４５、５３、６０、６８、６９～７１、９２、１１２、１１４、１１９、１２０、２２１、２２８、２３７、２６３、２８６、２８７、３６２、３７３、３７６、３７９、３８２、３８８、４１２、４１６、４６０、４６８、４８２、４８３、４８５、４９１、４９８、４９９、５００、５０２、５０５、５１４、５１９、５２６、５３１、５３４、５４４、５５２、５５４、５６０及び５７１から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の単離ポリペプチド。
【請求項１９】
次式：
$X_1X_2X_3X_4$
（式中、$X_1$は、脂肪族アシル基であり、
$X_2$は、γＧｌｕであるか、または不在であり、
$X_3$は、スペーサー部分基であるか、または不在であり、
$X_4$は、アペリンポリペプチドであり、前記アペリンポリペプチドは、少なくとも１つのＤ－アミノ酸、β－アミノ酸、Ｎ－メチルアミノ酸、α－メチルアミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸のＤ－若しくはβ－型を含む。）
に従う構造を含む、単離ポリペプチド。
【請求項２０】
$X_2$がγＧｌｕである、請求項１９に記載の単離ポリペプチド。
【請求項２１】
前記脂肪族アシル基が$C_1$～$C_{25}$脂肪族アシル基である、請求項１９に記載の単離ポリペプチド。
【請求項２２】
前記脂肪族アシル基が、ブタノイル、ヘキサノイル、オクタノイル、デカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、オクタデカンジオイル、オクタンジオイル、デカンジオイル、ドデカンジオイル、ヘキサンジオイル、ブタンジオイル、テトラデカンジオイルまたはヘキサデカンジオイルである、請求項２１に記載の単離ポリペプチド。
【請求項２３】

$X_3$が、Ａｅｅａ、Ａｅｅａ－Ａｅｅａ、γＧｌｕ－Ａｅｅａ、γＧｌｕ－Ａｅｅａ－Ａｅｅａまたはγ Ｇｌｕから選択されるスペーサー部分基である、請求項１９に記載の単離ポリペプチド。

【請求項２４】

$X_1$がオクタデカンジオイル、ヘプタデカノイル、トリデカノイル、ブタノイル、ヘキサノイル、ヘキサデカノイル、ブタンジオイル、オクタンジオイルまたはデカンジオイルであり、$X_2$がγ－Ｇｌｕであるか、または不在であり、$X_3$がＡｅｅａ、Ａｅｅａ－Ａｅｅａであるか、または不在である、請求項１９に記載の単離ポリペプチド。

【請求項２５】

前記アペリンポリペプチドが少なくとも１２アミノ酸長である、請求項１９に記載の単離ポリペプチド。

【請求項２６】

前記アペリンポリペプチドが少なくとも１つの非標準アミノ酸置換を有する、請求項１９に記載の単離ポリペプチド。

【請求項２７】

前記アペリンポリペプチドが２、３、４、５、６、７、８または９個の非標準アミノ酸を有する、請求項２６に記載の単離ポリペプチド。

【請求項２８】

前記Ｄ－アミノ酸、前記β－アミノ酸、前記Ｎ－メチルアミノ酸、前記α－アミノ酸、前記非標準アミノ酸または前記非標準アミノ酸の前記Ｄ－若しくはβ－型が、完全長アペリン（配列番号２）、アペリン６５～７７（配列番号３）、アペリン６５～７７（アペリン－１３）（配列番号４）、アペリン（配列番号５）または完全長アペリンの断片中の標準アミノ酸に代わって用いられる、請求項１９に記載の単離ポリペプチド。

【請求項２９】

配列番号７～７１４の任意の配列群から選択されるアミノ酸配列を有する単離ポリペプチド。

【請求項３０】

アミノ酸配列：

$Z_1Z_2X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$（配列番号７６９）を含み、

配列中、

$Z_1$は、アシル基であり、

$Z_2$は、結合リンカーを含むか、または不在であり、

$X_1$は、Ｏ、Ｋ、［Ｄ－Ｏｒｎ］、［ｋ］、［ＢＬｙｓ］、［Ｄ－ＢＬｙｓ］、［ＢｈＬｙｓ］若しくは［Ｄ－ＢｈＬｙｓ］であるか、または不在であり、

$X_2$は、Ｆ、［ＢｈＰｈｅ］、［ＢＰｈｅ］であるか、または不在であり、

$X_3$は、Ｒ、［ｈＡｒｇ］、［ｒ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、［ＮＭｅｈＡｒｇ］、［ｒｈＡｒｇ］、［ｒＡｒｇ］、［ＢｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、

$X_4$は、Ｒ、［ｈＡｒｇ］、［ｒ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、［ＮＭｅｈＡｒｇ］、［ｒｈＡｒｇ］、［ｒＡｒｇ］、［ＢｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、

$X_5$は、Ｑ、Ｌ、Ｎ、［ｑ］、［ｌ］、［ＰＥ］、［ＢｈＧｌｎ］、［ＢｈＡｓｎ］、［ａＭｅＬｅｕ］、［ａＭｅＧｌｎ］、［ＢＬｅｕ］または［ＢｈＬｅｕ］であり、

$X_6$は、Ｒ、［ｈＡｒｇ］、［ｒ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、［ＮＭｅｈＡｒｇ］、［ｒｈＡｒｇ］、［ｒＡｒｇ］または［ＢｈＡｒｇ］であり、

$X_7$は、Ｐ、［Ｓａｒ］、［Ａｉｂ］、［ＢｈＰｒｏ］、［ａＭｅＰｒｏ］、［Ｏｉｃ］、［ｒＰｒｏ］または［Ｐｉｐ］であり、

$X_8$は、Ｒ、［ｈＡｒｇ］、［ｒ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、［ＮＭｅｈＡｒｇ］、［ｒｈＡｒｇ］、［ｒＡｒｇ］または［ＢｈＡｒｇ］であり、

$X_9$は、Ｌ、［Ｃｈａ］、［ＮＭｅＣｈａ］、［ｒＣｈａ］、［ｒＬｅｕ］、［ＮＭｅＬｅｕ］、［ａＭｅＬｅｕ］、［ＢＬｅｕ］または［ＢｈＬｅｕ］であり、

$X_{10}$は、S、［aMeSer］、［BhSer］、［rSer］、［Sar］または［bAla］であり、
$X_{11}$は、H、A、V、L、Y、［Deg］、［Tle］、［NMeVal］または［bAla］であり、
$X_{12}$は、K、［NMeLys］、［BhLys］、［BLys］または［bAla］であり、
$X_{13}$は、G、［Sar］、［Aib］または［bAla］であり、
$X_{14}$は、P、［Sar］、［Aib］、［BhPro］、［aMePro］、［Oic］、［Idc］、［rPro］または［Pip］であり、
$X_{15}$は、M、L、V、I、［Met（O）］、［Nle］、［Nva］または［pI－Phe］であり、
$X_{16}$は、P、［Sar］、［Aib］、［BhPro］、［aMePro］、［Oic］、［Idc］、［rPro］または［Pip］であり、
$X_{17}$は、F、［Tic］、［D－Tic］、［Tiq］、［D－Tiq］、［4－Cl－F］、［pI－Phe］、［D－4FF］、［D－4ClF］、［D－4IF］、［Idc］、［Aic］、［Oic］、［D－Igl］、［f］、［D－1Nal］、［D－2Nal］、［1－Nal］、［2－Nal］若しくは［D－Bip］であるか、または不在である、単離ポリペプチド。

【請求項３１】
$Z_1$が、$C_1$～$C_{25}$飽和または不飽和脂肪族アシル基である、請求項３０に記載の単離ポリペプチド。

【請求項３２】
$Z_1$が、アセチル、オクタノイル（Oct）、デカノイル（Dec）、ドデカノイル（DDA）、トリデカノイル（TDA）、テトラデカノイル（ミリストイル）、ペンタデカノイル（PDA）、ヘキサデカノイル（パルミトイル）、ヘプタデカノイル（HDA）、オクタデカノイル（ステアロイル）、オクタデカンジオイル（ODDA）または前記ポリペプチドの半減期を延長するために組み込まれる任意の脂肪族アシル基若しくは親油基である、請求項３０に記載の単離ポリペプチド。

【請求項３３】
$Z_1$が、５kDa、１０kDa、２０kDaのPEGポリマー、または前記ポリペプチドの半減期を延長するために組み込まれる任意の他のPEGポリマーである、請求項３０に記載の単離ポリペプチド。

【請求項３４】
$Z_2$がAeea、γ－グルタミン酸またはこれらの組み合わせを含む結合リンカーである、請求項３０に記載の単離ポリペプチド。

【請求項３５】
前記$Z_2$の結合リンカーが不在である、請求項３０に記載の単離ポリペプチド。

【請求項３６】
野生型アペリン１３（配列番号４）またはピログルタミン酸化野生型アペリン－１３（配列番号６）と比較して安定性が向上した、請求項１～３５のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド。

【請求項３７】
請求項１～３６のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項３８】
治療を必要とする対象の心血管病態を治療するための方法であって、請求項１～３６のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドを前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項３９】
心血管病態を有する対象の心収縮性を改善する方法であって、請求項１～３６のいずれか一項に記載のポリペプチドを前記対象に投与することを含み、前記対象の心収縮性が投

与後に改善する、前記方法。
【請求項４０】
ｄＰ／ｄｔ$_{max}$及び／または駆出率が前記ポリペプチドの投与後に前記対象にて増加する、請求項３８または３９に記載の方法。
【請求項４１】
収縮期または拡張期機能が前記ポリペプチドの投与後に前記対象にて改善する、請求項３８または３９に記載の方法。
【請求項４２】
心血管病態を有する対象の駆出率を増加させる方法であって、請求項１～３６のいずれか一項に記載のポリペプチドを前記対象に投与することを含み、前記駆出率が前記ポリペプチドの投与後に増加する、前記方法。
【請求項４３】
前記心血管病態が心不全である、請求項３８～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４４】
前記心不全が駆出率の低下した心不全である、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
前記心不全が駆出率の保持された心不全である、請求項４３に記載の方法。
【請求項４６】
前記心不全が慢性収縮期心不全または慢性拡張期心不全である、請求項４３に記載の方法。
【請求項４７】
前記心不全が急性心不全である、請求項４３に記載の方法。
【請求項４８】
前記心血管病態が高血圧である、請求項３８～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
治療を必要とする対象の心血管病態を治療する薬剤の調製のための請求項１～３６のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドの使用。
【請求項５０】
心血管病態を有する対象の心収縮性を改善する薬剤の調製のための請求項１～３６のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドの使用であって、前記薬剤により前記対象の心収縮性が投与後に改善する、前記使用。
【請求項５１】
前記薬剤により前記対象のｄＰ／ｄｔ$_{max}$及び／または駆出率が投与後に増加する、請求項４９または５０に記載の使用。
【請求項５２】
前記薬剤により前記対象の収縮期または拡張期機能が投与後に改善する、請求項４９または５０に記載の使用。
【請求項５３】
心血管病態を有する対象の駆出率を増加させる薬剤の調製のための請求項１～３６のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドの使用であって、前記薬剤により前記対象の駆出率が投与後に増加する、前記使用。
【請求項５４】
前記心血管病態が心不全である、請求項４９～５３のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５５】
前記心不全が駆出率の低下した心不全である、請求項５４に記載の使用。
【請求項５６】
前記心不全が駆出率の保持された心不全である、請求項５４に記載の使用。
【請求項５７】
前記心不全が慢性収縮期心不全または慢性拡張期心不全である、請求項５４に記載の使用。

【請求項５８】
前記心不全が急性心不全である、請求項５４に記載の使用。
【請求項５９】
前記心血管病態が高血圧である、請求項４９～５３のいずれか一項に記載の使用。
【請求項６０】
治療を必要とする対象の心血管病態を治療するための方法における使用のための請求項１～３６のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド。
【請求項６１】
心血管病態を有する対象の心収縮性を改善するための方法における使用のための請求項１～３６のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドであって、前記対象の前記心収縮性が前記ポリペプチドの投与後に改善する、前記単離ポリペプチド。
【請求項６２】
ｄＰ／ｄｔ$_{max}$及び／または駆出率が前記ポリペプチドの投与後に前記対象にて増加する、請求項６０または６１に記載の単離ポリペプチド。
【請求項６３】
収縮期または拡張期機能が前記ポリペプチドの投与後に前記対象にて改善する、請求項６０または６１に記載の単離ポリペプチド。
【請求項６４】
心血管病態を有する対象の駆出率を増加させるための方法における使用のための請求項１～３６のいずれか一項に記載の単離ポリペプチドであって、前記対象の前記駆出率が前記ポリペプチドの投与後に増加する、前記単離ポリペプチド。
【請求項６５】
前記心血管病態が心不全である、請求項６０～６４のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド。
【請求項６６】
前記心不全が駆出率の低下した心不全である、請求項６５に記載の単離ポリペプチド。
【請求項６７】
前記心不全が駆出率の保持された心不全である、請求項６５に記載の単離ポリペプチド。
【請求項６８】
前記心不全が慢性収縮期心不全または慢性拡張期心不全である、請求項６５に記載の単離ポリペプチド。
【請求項６９】
前記心不全が急性心不全である、請求項６５に記載の単離ポリペプチド。
【請求項７０】
前記心血管病態が高血圧である、請求項６０～６４のいずれか一項に記載の単離ポリペプチド。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１４年６月１０日に出願された米国仮特許出願第６２／０１０，３２２号の利益を主張するものであり、その全体を参照により本明細書に援用する。
【０００２】
本出願は、野生型アペリンと比較して安定性、循環半減期及び／または効力が向上した、ＡＰＪ受容体のアゴニストに関する。
【背景技術】
【０００３】
アペリンは、ＡＰＪ受容体（ＡＰＬＮＲ、アンギオテンシン受容体様－１）の内因性リガンドである。ＡＰＪ受容体は、ロドプシン様Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）ファ

ミリーの一員である。アペリン／ＡＰＪ系は、心臓、腎臓、膵臓、肺及び中枢神経系などの多くの組織中で観察されており、哺乳類の生理学及び病理学におけるこの系の多様な役割が示唆されている。

【０００４】

アペリンペプチドは、７７残基のプレプロ形態から、より小さな生物活性断片である主に３６残基の形態（アペリン４２～７７、アペリン－３６ともいう）と、より小さい１３残基ポリペプチド（アペリン６５～７７、アペリン－１３ともいう）とに処理される（Ｈｏｓｏｙａら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７５：２１０６１－２１０６７，２０００）。アペリンペプチドは、７回膜貫通型Ｇタンパク質共役受容体スーパーファミリーの一員である、オーファンＡＰＪ受容体の内因性リガンドであることがこれまでに特定されている（Ｔａｔｅｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．，２５１：４７１－４７６，１９９８）。より短い活性の強いアイソフォームの１つであることが特定されたピログルタミン酸化アペリン－１３（［ＰＥ６５］アペリン－１３（６５～７７））は、心臓組織において最も強力かつ豊富な形態のアペリンであることが報告されている（Ｍａｇｕｉｒｅ ｅｔ ａｌ．，Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ，５４：５９８－６０４，２００９）。インビトロ及び前臨床モデルにより、アペリン／ＡＰＪ系が心血管の恒常性及び代謝に関与することが示唆されている（Ｂａｒｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｈｅａｒｔ，９６：１０１１－１０１６，２０１０）。アペリン循環濃度は一過性のものであり、アペリン－１３は５分未満という短い血漿半減期を有することから、心血管作用は短期的なものである。

【０００５】

インビトロにおいて、外因性アペリンは、心房細片及びラットの全心臓にてサブナノモル濃度で収縮性を増加させ、単離心筋細胞にて筋節の短縮を最大１４０％増加させる（Ｂａｒｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｈｅａｒｔ，９６：１０１１－１０１６，２０１０）。アペリンはまた、エクスビボでの単離心臓アッセイにおいて、強力な変力作用を有する。インビボにおいて、急激なアペリン注入は、慢性心不全を持つラットにて、駆出率を回復させ、心拍出量を増加させ、左心室拡張終期圧を減少させる（Ｂｅｒｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，１１０：１８７－１９３，２００４）。外因性アペリンは、心室の前負荷及び後負荷の減少に付随する左心室肥大を誘発することなく、心筋収縮性を強力に増大する（Ｂａｒｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｈｅａｒｔ，９６：１０１１－１０１６，２０１０）。

【０００６】

アペリンペプチドについて報告された構造活性相関（ＳＡＲ）研究は、極めて限られている。この限られたＳＡＲ研究は、インビトロでの親和性及び／または効力増大に集中しており、ＡＰＪアゴニストの効力を改善または維持した状態での、タンパク質分解に対する安定性の向上及び循環半減期の延長に焦点を当てたＳＡＲに関する報告はない。

したがって、野生型アペリンポリペプチドの効力を保持しつつ、安定性の向上した新しいアペリン類似体が当該技術分野において求められている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００７】

【非特許文献１】Ｈｏｓｏｙａら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７５：２１０６１－２１０６７，２０００

【非特許文献２】Ｔａｔｅｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．，２５１：４７１－４７６，１９９８

【非特許文献３】Ｍａｇｕｉｒｅ ｅｔ ａｌ．，Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ，５４：５９８－６０４，２００９

【非特許文献４】Ｂａｒｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｈｅａｒｔ，９６：１０１１－１０１６，２０１０

【非特許文献５】Ｂｅｒｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，１１０：１８７

－１９３，２００４
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００８】
本発明は、ＡＰＪアゴニスト活性を有する新しい修飾アペリンポリペプチドを提供する。いくつかの実施形態において、修飾ペプチドは、野生型アペリンと比較して安定性が向上している。本発明の修飾ペプチドは、心不全またはＡＰＪ受容体の活性化に応答する他の疾患を治療するために使用することができる。
【０００９】
ある特定の実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、安定性、半減期及び／または効力の向上などの有利な薬学的特徴を有する。いくつかの実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、少なくとも１つのＤ－アミノ酸、β－アミノ酸、Ｎ－メチルアミノ酸、α－メチルアミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸のＤ－若しくはβ－型を含む。一実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、２つ以上、３つ以上、４つ以上、５つ以上、６つ以上、７つ以上または８つ以上の非標準アミノ酸残基を含む。ある特定の実施形態において、非標準アミノ酸残基は、アペリンポリペプチド配列内の天然アミノ酸残基と置き換わっている。修飾アペリンポリペプチドは、安定性を更に向上させるために、環化していてもよい。
【００１０】
一実施形態において、アペリンポリペプチドは、アミノ酸配列：$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}GX_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$（配列番号７１７）を含み、配列中、$X_1$は、Ｒ、Ｅ、［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、$X_2$は、［ｒ］、Ｒ、Ｅ、［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、$X_3$は、Ｑ、［ｑ］または［ＢＬｅｕ］であり、$X_4$は、［ｈＡｒｇ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、Ｒ、Ｅまたは［ｒ］であり、$X_5$は、Ｐまたは［ａＭｅＰｒｏ］であり、$X_6$は、Ｒ、Ｅ、［ｒ］、［ｈＡｒｇ］または［ＮＭｅＡｒｇ］であり、$X_7$は、Ｌ、［ａＭｅＬｅｕ］、［ＢＬｅｕ］、［ＮＭｅＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、$X_8$は、Ｓ、［ＢｈＳｅｒ］または［ＮｈＳｅｒＧ］であり、$X_{11}$は、Ｐ、［Ｏｉｃ］、［ａＭｅＰｒｏ］または［Ｐｉｐ］であり、$X_{13}$は、Ｐ、［ＢｈＰｒｏ］、［ａＭｅＰｒｏ］または［Ａｉｂ］であり、$X_{14}$は、Ｆ、［Ｄ－ＢｈＰｈｅ］、［４－Ｃｌ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］または［Ｄ－Ｂｉｐ］である。いくつかの実施形態において、$X_7$は［ＮＭｅＬｅｕ］であり、$X_{12}$は［ｐＩ－Ｐｈｅ］であり、$X_{14}$は［Ｄ－Ｂｉｐ］である。ある特定の実施形態において、$X_1$は［ｈＡｒｇ］であり、$X_2$は［ｈＡｒｇ］であり、$X_3$はＱであり、$X_4$は［ｈＡｒｇ］であり、$X_5$はＰである。他の実施形態において、$X_{13}$は［ＢｈＰｒｏ］、［ａＭｅＰｒｏ］または［Ａｉｂ］であり、$X_{14}$は［Ｄ－ＢｈＰｈｅ］または［４－Ｃｌ－Ｆ］である。ある特定の実施形態において、$X_6$は［ＮＭｅＡｒｇ］または［ｈＡｒｇ］であり、$X_7$は［ａＭｅＬｅｕ］または［ＢＬｅｕ］である。修飾アペリンポリペプチドは、そのアミノ末端がアセチル化されていてもよい。アペリンポリペプチドは、好ましくは、ＡＰＪ受容体に対するアンタゴニスト活性をわずかしか有していないか、または全く有していない（すなわち、アペリンポリペプチドは、完全なＡＰＪ受容体アゴニストである）。
【００１１】
いくつかの実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、所望によりリンカーを介して、半減期延長部分として機能する脂肪酸若しくは他の脂質、ポリマー（例えば、ポリエチレングリコールポリマー）、タンパク質（例えば、抗体またはＦｃドメイン）または別のペプチド配列（例えば、標的ドメイン）などの別の部分に結合される。これらの半減期延長部分－アペリンペプチド複合体は、野生型アペリンペプチドと比較して、１つまたは複数の特性、例えば、安定性、インビボ半減期または効力などの改善を有し得る。この部分は、Ｎ末端若しくはＣ末端またはポリペプチドの任意の他の部位を介してアペリンポリペプチドに結合され得る。ある特定の実施形態において、半減期延長部分は、修飾アペリンポリペプチドのＮ末端に結合される。

【００１２】
いくつかの実施形態において、修飾アペリンポリペプチドまたはその複合体は、野生型アペリン－１３（配列番号４）またはｐｙｒ－アペリン－１３（配列番号６）と比較して、インビトロまたはインビボでの安定性が向上している。種々の実施形態において、安定性の向上した修飾アペリンポリペプチドは、インビトロでの半減期が向上している。他の実施形態において、安定性の向上した修飾アペリンポリペプチドは、インビボ半減期が向上している。インビボ半減期の向上は、タンパク質分解の減少若しくは代謝安定性の向上及び／または半減期延長部分の組み込み若しくはアペリンポリペプチドの他の改変の結果であり得る。
【００１３】
本発明はまた、本明細書に記載の修飾アペリンポリペプチドまたはその複合体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を包含する。医薬組成物は、心不全などの心血管障害のための治療を必要とする患者に投与することができる。
【００１４】
したがって、別の実施形態において、本発明は、必要とする対象において、心血管障害を治療し、心収縮性を改善し、または駆出率を増加させる方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の修飾アペリンポリペプチドまたはその複合体のいずれかを治療上有効な量で含む医薬組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、心血管障害は、心不全である。心不全は、急性心不全であっても、慢性心不全（例えば、慢性収縮期または慢性拡張期）であってもよい。一実施形態において、心不全は、駆出率の低下した心不全である。別の実施形態において、心不全は、駆出率の保持された心不全である。他の実施形態において、心血管病態は、高血圧である。
【図面の簡単な説明】
【００１５】
【図１】例示的な非標準アミノ酸の構造である。
【図２】本発明のアペリンポリペプチドに接続することができるＰＥＧ基及びリンカー基の例である。
【図３】主鎖修飾を用いてペプチドアゴニストを代謝に対して安定化させる手法を示す。
【図４Ａ】単離したラット灌流心臓におけるビヒクル（Ｎ＝６）と比較したアペリンポリペプチド配列番号１６（Ｎ＝８）の変力作用ビヒクルを示す。図４Ａは、ビヒクルと比較した左心室収縮期圧の変化率を示す。図４Ｂは、ビヒクルと比較した最大左心室圧の変化率を示す。図４Ｃは、ビヒクルと比較した左心室の最大圧力変化率の変化率を示す。図４Ｄは、ビヒクルと比較した左心室の最小圧力変化率の変化率を示す。８匹のラットのうち２匹は応答しなかったが、データには全８匹のラットを含めた。一方向ＡＮＯＶＡ分析：＊＊＊＊＜０．０００１。
【図４Ｂ】単離したラット灌流心臓におけるビヒクル（Ｎ＝６）と比較したアペリンポリペプチド配列番号１６（Ｎ＝８）の変力作用ビヒクルを示す。図４Ａは、ビヒクルと比較した左心室収縮期圧の変化率を示す。図４Ｂは、ビヒクルと比較した最大左心室圧の変化率を示す。図４Ｃは、ビヒクルと比較した左心室の最大圧力変化率の変化率を示す。図４Ｄは、ビヒクルと比較した左心室の最小圧力変化率の変化率を示す。８匹のラットのうち２匹は応答しなかったが、データには全８匹のラットを含めた。一方向ＡＮＯＶＡ分析：＊＊＊＊＜０．０００１。
【図４Ｃ】単離したラット灌流心臓におけるビヒクル（Ｎ＝６）と比較したアペリンポリペプチド配列番号１６（Ｎ＝８）の変力作用ビヒクルを示す。図４Ａは、ビヒクルと比較した左心室収縮期圧の変化率を示す。図４Ｂは、ビヒクルと比較した最大左心室圧の変化率を示す。図４Ｃは、ビヒクルと比較した左心室の最大圧力変化率の変化率を示す。図４Ｄは、ビヒクルと比較した左心室の最小圧力変化率の変化率を示す。８匹のラットのうち２匹は応答しなかったが、データには全８匹のラットを含めた。一方向ＡＮＯＶＡ分析：＊＊＊＊＜０．０００１。
【図４Ｄ】単離したラット灌流心臓におけるビヒクル（Ｎ＝６）と比較したアペリンポリ

ペプチド配列番号１６（Ｎ＝８）の変力作用ビヒクルを示す。図４Ａは、ビヒクルと比較した左心室収縮期圧の変化率を示す。図４Ｂは、ビヒクルと比較した最大左心室圧の変化率を示す。図４Ｃは、ビヒクルと比較した左心室の最大圧力変化率の変化率を示す。図４Ｄは、ビヒクルと比較した左心室の最小圧力変化率の変化率を示す。８匹のラットのうち２匹は応答しなかったが、データには全８匹のラットを含めた。一方向ＡＮＯＶＡ分析：＊＊＊＊＜０．０００１。

【図５Ａ】単離したラット灌流心臓におけるビヒクル（Ｎ＝７）と比較したアペリンポリペプチド配列番号５３（Ｎ＝８）の変力作用を示す。図５Ａは、ビヒクルと比較した最大左心室圧の変化率を示す。図５Ｂは、ビヒクルと比較した左心室の最大圧力変化率の変化率を示す。図５Ｃは、ビヒクルと比較した左心室収縮期圧の変化率を示す。図５Ｄは、ビヒクルと比較した左心室の最小圧力変化率の変化率を示す。

【図５Ｂ】単離したラット灌流心臓におけるビヒクル（Ｎ＝７）と比較したアペリンポリペプチド配列番号５３（Ｎ＝８）の変力作用を示す。図５Ａは、ビヒクルと比較した最大左心室圧の変化率を示す。図５Ｂは、ビヒクルと比較した左心室の最大圧力変化率の変化率を示す。図５Ｃは、ビヒクルと比較した左心室収縮期圧の変化率を示す。図５Ｄは、ビヒクルと比較した左心室の最小圧力変化率の変化率を示す。

【図５Ｃ】単離したラット灌流心臓におけるビヒクル（Ｎ＝７）と比較したアペリンポリペプチド配列番号５３（Ｎ＝８）の変力作用を示す。図５Ａは、ビヒクルと比較した最大左心室圧の変化率を示す。図５Ｂは、ビヒクルと比較した左心室の最大圧力変化率の変化率を示す。図５Ｃは、ビヒクルと比較した左心室収縮期圧の変化率を示す。図５Ｄは、ビヒクルと比較した左心室の最小圧力変化率の変化率を示す。

【図５Ｄ】単離したラット灌流心臓におけるビヒクル（Ｎ＝７）と比較したアペリンポリペプチド配列番号５３（Ｎ＝８）の変力作用を示す。図５Ａは、ビヒクルと比較した最大左心室圧の変化率を示す。図５Ｂは、ビヒクルと比較した左心室の最大圧力変化率の変化率を示す。図５Ｃは、ビヒクルと比較した左心室収縮期圧の変化率を示す。図５Ｄは、ビヒクルと比較した左心室の最小圧力変化率の変化率を示す。

【図６Ａ】心不全を有するラットにおけるｐｙｒ－アペリン１３（配列番号６）の薬力学的作用を示す。図６Ａは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの駆出率（ＥＦ）のベースラインからの変化率を示す。図６Ｂは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの左心室の最大圧力変化率（ｄＰ／ｄｔｍａｘ）のベースラインからの変化率を示す。図６Ｃは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの平均動脈圧（ＭＡＰ）のベースラインからの変化率を示す。図６Ｄは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの心拍数（ＨＲ）のベースラインからの変化率を示す。

【図６Ｂ】心不全を有するラットにおけるｐｙｒ－アペリン１３（配列番号６）の薬力学的作用を示す。図６Ａは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの駆出率（ＥＦ）のベースラインからの変化率を示す。図６Ｂは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの左心室の最大圧力変化率（ｄＰ／ｄｔｍａｘ）のベースラインからの変化率を示す。図６Ｃは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの平均動脈圧（ＭＡＰ）のベースラインからの変化率を示す。図６Ｄは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの心拍数（ＨＲ）のベースラインからの変化率を示す。

【図６Ｃ】心不全を有するラットにおけるｐｙｒ－アペリン１３（配列番号６）の薬力学的作用を示す。図６Ａは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの駆出率（ＥＦ）のベースラインからの変化率を示す。図６Ｂは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの左心室の最大圧力変化率（ｄＰ／ｄｔｍａｘ）のベースラインからの変化率を示す。図６Ｃは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの平均動脈圧（ＭＡＰ）のベースラインからの変化率を示す。図６Ｄは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの心拍数（ＨＲ）のベースラインからの変化率を示す。

【図６Ｄ】心不全を有するラットにおけるｐｙｒ－アペリン１３（配列番号６）の薬力学的作用を示す。図６Ａは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの駆出率（ＥＦ）のベースラインからの変化率を示す。図６Ｂは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの左

心室の最大圧力変化率（ｄＰ／ｄｔｍａｘ）のベースラインからの変化率を示す。図６Ｃは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの平均動脈圧（ＭＡＰ）のベースラインからの変化率を示す。図６Ｄは、３つの異なる用量のｐｙｒ－アペリンでの心拍数（ＨＲ）のベースラインからの変化率を示す。

【図７Ａ】心不全を有するラットにおけるアペリンポリペプチド配列番号１０９の薬力学的作用を示す。図７Ａは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの駆出率（ＥＦ）のベースラインからの変化率を示す。図７Ｂは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの左心室の最大圧力変化率（ｄＰ／ｄｔｍａｘ）のベースラインからの変化率を示す。図７Ｃは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの心拍数（ＨＲ）のベースラインからの変化率を示す。図７Ｄは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの平均動脈圧（ＭＡＰ）のベースラインからの変化率を示す。

【図７Ｂ】心不全を有するラットにおけるアペリンポリペプチド配列番号１０９の薬力学的作用を示す。図７Ａは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの駆出率（ＥＦ）のベースラインからの変化率を示す。図７Ｂは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの左心室の最大圧力変化率（ｄＰ／ｄｔｍａｘ）のベースラインからの変化率を示す。図７Ｃは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの心拍数（ＨＲ）のベースラインからの変化率を示す。図７Ｄは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの平均動脈圧（ＭＡＰ）のベースラインからの変化率を示す。

【図７Ｃ】心不全を有するラットにおけるアペリンポリペプチド配列番号１０９の薬力学的作用を示す。図７Ａは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの駆出率（ＥＦ）のベースラインからの変化率を示す。図７Ｂは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの左心室の最大圧力変化率（ｄＰ／ｄｔｍａｘ）のベースラインからの変化率を示す。図７Ｃは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの心拍数（ＨＲ）のベースラインからの変化率を示す。図７Ｄは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの平均動脈圧（ＭＡＰ）のベースラインからの変化率を示す。

【図７Ｄ】心不全を有するラットにおけるアペリンポリペプチド配列番号１０９の薬力学的作用を示す。図７Ａは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの駆出率（ＥＦ）のベースラインからの変化率を示す。図７Ｂは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの左心室の最大圧力変化率（ｄＰ／ｄｔｍａｘ）のベースラインからの変化率を示す。図７Ｃは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの心拍数（ＨＲ）のベースラインからの変化率を示す。図７Ｄは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの平均動脈圧（ＭＡＰ）のベースラインからの変化率を示す。

【図８Ａ】心不全を有するラットにおけるアペリンポリペプチド配列番号１６の薬力学的作用を示す。図８Ａは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの駆出率（ＥＦ）のベースラインからの変化率を示す。図８Ｂは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの左心室の最大圧力変化率（ｄＰ／ｄｔｍａｘ）のベースラインからの変化率を示す。図８Ｃは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの平均動脈圧（ＭＡＰ）のベースラインからの変化率を示す。図８Ｄは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの心拍数（ＨＲ）のベースラインからの変化率を示す。

【図８Ｂ】心不全を有するラットにおけるアペリンポリペプチド配列番号１６の薬力学的作用を示す。図８Ａは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの駆出率（ＥＦ）のベースラインからの変化率を示す。図８Ｂは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの左心室の最大圧力変化率（ｄＰ／ｄｔｍａｘ）のベースラインからの変化率を示す。図８Ｃは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの平均動脈圧（ＭＡＰ）のベースラインからの変化率を示す。図８Ｄは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの心拍数（ＨＲ）のベースラインからの変化率を示す。

【図８Ｃ】心不全を有するラットにおけるアペリンポリペプチド配列番号１６の薬力学的作用を示す。図８Ａは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの駆出率（ＥＦ）のベースラインからの変化率を示す。図８Ｂは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの左心室の最大圧力変化率（ｄＰ／ｄｔｍａｘ）のベースラインからの変化率を示す。

図８Ｃは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの平均動脈圧（ＭＡＰ）のベースラインからの変化率を示す。図８Ｄは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの心拍数（ＨＲ）のベースラインからの変化率を示す。
【図８Ｄ】心不全を有するラットにおけるアペリンポリペプチド配列番号１６の薬力学的作用を示す。図８Ａは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの駆出率（ＥＦ）のベースラインからの変化率を示す。図８Ｂは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの左心室の最大圧力変化率（ｄＰ／ｄｔｍａｘ）のベースラインからの変化率を示す。図８Ｃは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの平均動脈圧（ＭＡＰ）のベースラインからの変化率を示す。図８Ｄは、２つの異なる用量のアペリンポリペプチドでの心拍数（ＨＲ）のベースラインからの変化率を示す。
【図９】４つの異なる２０ｋＤａ　ＰＥＧ化アペリンペプチド（配列番号１０３、１０５、１０７及び１０８）のラットにおけるインビボ薬物動態を示す。時間に対するラット血漿中のペプチド濃度のプロットを示す。配列番号１０３（菱形）の用量５ｍｇ／ｋｇに関するデータは、本ポリペプチドの代謝安定性の改善に起因する曝露の増加を強調するために、スケーリング予測に基づいてシミュレートした。
【図１０Ａ】種々の脂質化アペリンペプチドのラットにおけるインビボ薬物動態を示す。図１０Ａは、同じペプチド配列に結合させた異なる脂質の時間に対する血漿中濃度を示す。図１０Ｂは、異なるペプチド配列に結合させた異なる脂質の時間に対する血漿中濃度を示す。
【図１０Ｂ】種々の脂質化アペリンペプチドのラットにおけるインビボ薬物動態を示す。図１０Ａは、同じペプチド配列に結合させた異なる脂質の時間に対する血漿中濃度を示す。図１０Ｂは、異なるペプチド配列に結合させた異なる脂質の時間に対する血漿中濃度を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１６】
前述の概要は、本発明のあらゆる態様または実施形態を定義することを意図するものではなく、更なる態様が他の項にて記載され得る。本文書全体は、１つの開示として関連付けられることが意図され、特徴の組み合わせが本文書の同一の文または段落または項中に共に見出されない場合であっても、本明細書に記載の特徴の全ての組み合わせが企図され得ることを理解されたい。
【００１７】
前述のものに加えて、追加の態様として、本明細書の特定の段落によって定義される変形形態よりも何らかの点で範囲の狭い全ての実施形態が本開示中に含まれ得る。例えば、特定の態様が１つの属として記載され、その属の全要素が個別に実施形態になり得ることを理解されたい。また、属として記載される態様または属の要素の選択は、属の２つ以上の要素の組み合わせを包含することも理解されたい。本明細書中の種々の実施形態は「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という言葉を用いて提示されるが、種々の状況下において、関連実施形態が「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」または「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」という言葉を用いて記載され得ることも理解されたい。
【００１８】
本明細書の記載は、単に例示的かつ説明的なものであり、特許請求する本発明を限定するものではないことが理解されるであろう。本出願において、単数形の使用は、別途の記載がない限り、複数を含む。本出願において、「ｏｒ」は、別途の記載がない限り、「ａｎｄ／ｏｒ」を意味する。更に、「ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ(含む)」という用語の使用は、「ｉｎｃｌｕｄｅｓ(含む)」及び「ｉｎｃｌｕｄｅｄ(含んだ)」などの他の形も同様に、限定ではない。また、「要素」または「成分」などの用語は、別途明記されない限り、１単位を含む要素及び成分と、１つを超える亜単位を含む要素及び成分との両方を包含する。また、「部分」という用語の使用は、部分の一部または部分全体を含み得る。
【００１９】

別途の記載がない限り、本出願に関して用いられる科学技術用語は、当該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ものとする。更に、文脈により別途の定めがない限り、単数形の用語は複数を包含し、複数形の用語は単数を包含するものとする。したがって、本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるとき、単数形の「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」は、その内容について別段の明確な指示がない限り、複数の指示対象を含む。例えば、「ａ　ｐｒｏｔｅｉｎ」への言及は複数のタンパク質を含み、「ａ　ｃｅｌｌ」への言及は複数の細胞の集団を含む。

【００２０】

値の範囲を記載する場合、記載される特性値は、その範囲内に存在する個別の値であり得ることも理解されたい。例えば、「約ｐＨ４～約ｐＨ６のｐＨ」は、限定するものではないが、ｐＨ４、４．２、４．６、５．１、５．５などであり得、こうした値の間のあらゆる値であり得る。更に、「約ｐＨ４～約ｐＨ６のｐＨ」は、当該ｐＨがｐＨ４～ｐＨ６の間で２ｐＨ単位異なるという意味ではなく、値が、その溶液のｐＨについて、２つのｐＨ範囲内から選ばれ得ることを意味するように解釈されるべきである。

【００２１】

いくつかの実施形態において、「約」という用語が用いられる場合、示された数は、その示された数のプラスマイナス１％、５％、１０％、１５％またはそれ以上を意味する。意図される実際のばらつきは、文脈から決定される。

【００２２】

本明細書にて使用する段落見出しは、単に構成上の目的であり、記載される主題の限定を意図するものではない。限定するものではないが、特許、特許出願、記事、書籍及び論文を含む、本出願に引用する全ての文献または文献の一部は、その全体が一切の目的のために参照により明示的に本明細書に援用される。

【００２３】

本発明は、ＡＰＪ受容体のアゴニストとして作用する修飾アペリンポリペプチドを提供する。本明細書で使用するとき、「ＡＰＪ受容体アゴニスト」とは、ＡＰＪ受容体を活性化することができ、これにより生化学的、細胞若しくは生理学的プロセスに作用するか、またはこれらを刺激する分子を指す。ＡＰＪ受容体アゴニストは、ＡＰＪ受容体に結合することができる。この用語はまた、天然に生成するアペリンペプチドと少なくとも同等の生物活性を有するポリペプチドを指し得るが、天然アペリンペプチドよりも生物活性の低いポリペプチドも指し得る。この用語は、天然アペリンペプチドの作用を強化した分子を更に含む。ＡＰＪ受容体アゴニストは、ＡＰＪリガンドであってよく、ＡＰＪリガンドとは、ＡＰＪ受容体に結合するか、またはＡＰＪ受容体と複合体を形成する分子を指す。リガンドは、シグナル伝達誘発分子であり得るが、必ずしもそうである必要はない。

【００２４】

いくつかの実施形態において、本発明の修飾アペリンポリペプチドは、野生型アペリンポリペプチドと比較して、より安定している。例えば、一実施形態において、本発明の修飾アペリンポリペプチドは、アペリン－１３（配列番号４）またはピログルタミン酸化アペリン－１３（配列番号６）と比較して、安定性（例えば、タンパク質分解に対する安定性）が向上している。これらの実施形態及び他の実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、野生型アペリンポリペプチドと比較して、同等であるか、または向上したＡＰＪ受容体アゴニスト活性を有する。ある特定の実施形態において、本発明の修飾アペリンポリペプチドは、ｄｐ／ｄｔ、駆出率または心拍数などの心収縮性の様々な特徴を増加させることによって、心臓におけるアゴニスト活性を有する。「野生型アペリンペプチド」または「内因性アペリンペプチド」という用語は、配列ＭＮＬＲＬＣＶＱＡＬ　ＬＬＬＷＬＳＬＴＡＶ　ＣＧＧＳＬＭＰＬＰＤ　ＧＮＧＬＥＤＧＮＶＲ　ＨＬＶＱＰＲＧＳＲＮＧＰＧＰＷＱＧＧＲＲ　ＫＦＲＲＱＲＰＲＬＳ　ＨＫＧＰＭＰＦ（配列番号２）を有する完全長アペリンプレタンパク質；配列ＬＶＱＰＲＧＳＲＮＧ　ＰＧＰＷＱＧＧＲＲＫ　ＦＲＲＱＲＰＲＬＳＨ　ＫＧＰＭＰＦ（配列番号３）を有するアペリン（４２～７７）（アペリン－３６とも称される）；配列ＱＲＰＲＬＳＨＫＧＰＭＰＦ（配列番号４）を有する

アペリン（６５～７７）（野生型アペリン－１３とも称される）；配列ＫＦＲＲＱＲＰＲＬＳ　ＨＫＧＰＭＰＦ（配列番号５）を有するアペリン（６１～７７）（アペリン－１７としても知られる）及び完全長アペリンの他の断片を含む。アペリン断片は、多くの場合、完全長アペリンプレタンパク質（配列番号２）内の特定のアミノ酸配列範囲として定義される。例えば、アペリン－１７の場合、Ｎ末端のＫは、完全長アペリンタンパク質（配列番号２）を基準として、６１番目であり、Ｃ末端のＦは、７７番目である。いくつかの実施形態において、本発明の修飾アペリンペプチドは、完全長アペリン配列（配列番号２）中のアミノ酸６１～７７に対応する位置に特定のアミノ酸置換を有するものとして定義され得る。例として、Ｏｉｃ７４という表記法は、配列番号２中のアミノ酸７４に対応する位置の修飾ポリペプチドのＯｉｃ残基を指す。

【００２５】

本発明の一実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、次式：
$Nx^{1}x^{2}x^{3}x^{4}x^{5}x^{6}x^{7}x^{8}x^{9}x^{10}x^{11}x^{12}x^{13}x^{14}x^{15}x^{16}x^{17}$（配列番号１）の配列を含み、配列中、
Ｎは、伸長部、結合リンカー、または野生型アペリン－１３（配列番号４）と比較して安定性を改善することができる任意の部分（例えば、アセチル基、γ－ｇｌｕまたは脂質）であり、
$x^{1}$は、不在であるか、塩基性若しくは極性アミノ酸残基であるか、または結合リンカーの一部を含み、
$x^{2}$は、不在であるか、非官能性若しくは疎水性アミノ酸残基であるか、または結合リンカーの一部を含み、
$x^{3}$は、不在であるか、塩基性若しくは極性アミノ酸残基であるか、または結合リンカーの一部を含み、
$x^{4}$は、不在であるか、塩基性若しくは極性アミノ酸残基であるか、または結合リンカーの一部を含み、
$x^{5}$は、不在であるか、または非官能性、疎水性若しくは極性残基（例えば、ｐＥ、Ｑ、Ｃｉｔ、Ｌ、Ｖ、Ｇ、ＨまたはＰ）であるか、または結合リンカーの一部を含み、
$x^{6}$は、不在であるか、または極性若しくは塩基性残基（例えば、ＫまたはＣｉｔ、Ｒ、ＮＭｅＡｒｇまたはｈＡｒｇ）であり、
$x^{7}$は、非官能性または疎水性残基（例えば、Ｐ、ＯｉｃまたはＧ）であり、
$x^{8}$は、塩基性または極性残基（例えば、Ｑ、Ｃｉｔ、Ｒ、ＮＭｅＡｒｇまたはｈＡｒｇ）であり、
$x^{9}$は、非官能性または疎水性残基（例えば、Ｖ、Ｉまたは好ましくはＬ、ＮＭｅＬｅｕまたはＣｈａ）であり、
$x^{10}$は、非官能性、極性若しくは疎水性残基であるか、または結合リンカーの一部を含み（例えば、Ｓ、Ｆ及び４Ｆ－Ｐｈｅ）、
$x^{11}$は、非官能性、極性、塩基性若しくは疎水性残基であるか、または結合リンカーの一部を含み、
$x^{12}$は、非官能性、疎水性、極性または塩基性残基であり、
$x^{13}$は、非官能性または芳香族残基（例えば、Ｇ）であり、
$x^{14}$は、非官能性または親水性残基（例えば、Ｐ及びＯｉｃ）であり、
$x^{15}$は、非官能性、極性または疎水性残基（例えば、脂肪族、芳香族、疎水性残基）であり、
$x^{16}$は、非官能性または疎水性残基（例えば、Ｆ、４Ｉ－Ｐｈｅ、４Ｃｌ－Ｐｈｅ、Ｂｉｐ、Ｐ、Ｏｉｃ）であり、
$x^{17}$は、不在であるか、または疎水性残基（例えば、芳香族残基）である。

【００２６】

上記式中のアミノ酸残基は、Ｄ－若しくはＬ－アミノ酸、α－若しくはβ－アミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸のＤ若しくはＬ－若しくはα－若しくはβ－型であってよい。

【００２７】

「アミノ酸」または「残基」という用語は、アミノ基（$NH_2$）、カルボン酸基（ＣＯＯＨ）及び種々の側基のいずれかを含有する化合物であって、基本式$NH_2CHRCOOH$を有し、ペプチド結合によって一緒に連結してタンパク質を形成する化合物を意味するものと理解されたい。アミノ酸は、例えば、酸性、塩基性、芳香族、極性または誘導体であってよい。非標準（ｎｏｎ－ｓｔａｎｄａｒｄ）アミノ酸は、「非標準（ｎｏｎ－ｃａｎｏｎｉｃａｌ）」アミノ酸と称されることもある。アミノ酸は、天然にはα－及びＬ－型で認められるが、β－及びＤ－型アミノ酸も調製することができる（Ａｒａｇｈｉ，Ｒ．Ｒ．ｅｔ　ａｌ．，Ａｍｉｎｏ　Ａｃｉｄｓ　４１：７３３－７４２，２０１１）。α－アミノ酸では、カルボン酸基及びアミノ基は同じ炭素中心に結合している。β－アミノ酸では、アミノ基はβ炭素に結合しており、グリシンを除いて、ほとんどのアミノ酸に認められる。一般に、β-アミノ酸は、優勢であるα-型と比較して、天然にてあまり観察されない。

【００２８】

天然に生成するペプチド及びタンパク質に一般に組み込まれる２０種の「天然」アミノ酸残基の識別を示すために、１文字の略号系がしばし適用される。（表１）。このような１文字略号は、意味の上で、３文字略号または略号化されていないアミノ酸の名称と完全に互換可能である。本明細書で使用する１文字略号系において、大文字はＬ－アミノ酸を示し、小文字はＤ－アミノ酸を示す。例えば、略号「Ｒ」はＬ－アルギニンを表し、略号「ｒ」または「［ｒ］」はＤ－アルギニンを表す。

【表１】

表１．天然アミノ酸の１文字略号

（３文字の略号は括弧内である。）

| | |
|---|---|
| アラニン（Ａｌａ） | A |
| グルタミン（Ｇｌｎ） | Q |
| ロイシン（Ｌｅｕ） | L |
| セリン（Ｓｅｒ） | S |
| アルギニン（Ａｒｇ） | R |
| グルタミン酸（Ｇｌｕ） | E |
| リシン（Ｌｙｓ） | K |
| トレオニン（Ｔｈｒ） | T |
| アスパラギン（Ａｓｎ） | N |
| グリシン（Ｇｌｙ） | G |
| メチオニン（Ｍｅｔ） | M |
| トリプトファン（Ｔｒｐ） | W |
| アスパラギン酸（Ａｓｐ） | D |
| ヒスチジン（Ｈｉｓ） | H |
| フェニルアラニン（Ｐｈｅ） | F |
| チロシン（Ｔｙｒ） | Y |
| システイン（Ｃｙｓ） | C |
| イソロイシン（Ｉｌｅ） | I |
| プロリン（Ｐｒｏ） | P |
| バリン（Ｖａｌ） | V |

【００２９】

アミノ酸配列中のアミノ酸置換については、本明細書にて、特定の位置のアミノ酸残基に関する１文字略号の後に、対象の天然配列を基準とした数値のアミノ酸位置と、次いで置換アミノ酸残基に関する１文字略号を続けることで示され得る。例えば、「Ｔ３０Ｄ」は、対象の天然配列を基準として、アミノ酸位置３０でトレオニン残基がアスパラギン酸残基により置換されていることを示す。

【００３０】

アミノ酸残基は、一般に、異なる化学的及び／または物理的特性に従って、分類される。「酸性アミノ酸残基」という用語は、酸性基を含む側鎖を有する、Ｄ－またはＬ－型のアミノ酸残基を指す。例示的な酸性残基には、アスパラギン酸及びグルタミン酸残基が挙げられる。「アルキルアミノ酸残基」という用語は、プロリンの場合のようにアミノ酸アミンを含む、線状、分枝状または環化であってよい$C_{1\sim6}$アルキル側鎖を有する、Ｄ－またはＬ－型のアミノ酸残基を指し、ここで、$C_{1\sim6}$アルキルは、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、－Ｃ（＝Ｏ）$R^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^aR^a$、－Ｃ（＝$NR^a$）$NR^aR^a$、－$NR^a$Ｃ（＝$NR^a$）$NR^aR^a$、－$OR^a$、

－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$^{a}$Ｒ$^{a}$、－ＯＣ$_{2\sim6}$アルキルＮＲ$^{a}$Ｒ$^{a}$、－ＯＣ$_{2\sim6}$アルキルＯＲ$^{a}$、－ＳＲ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$^{a}$Ｒ$^{a}$、－ＮＲ$^{a}$Ｒ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{b}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{a}$Ｒ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）Ｃ（＝ＮＲ$^{a}$）ＮＲ$^{a}$Ｒ$^{a}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{b}$、－Ｎ（Ｒ$^{a}$）Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$^{a}$Ｒ$^{a}$、－ＮＲ$^{a}$Ｃ$_{2\sim6}$アルキルＮＲ$^{a}$Ｒ$^{a}$及び－ＮＲ$^{a}$Ｃ$_{2\sim6}$アルキルＯＲ$^{a}$から選択される０、１、２または３個の置換基によって置換され、式中、Ｒ$^{a}$は、独立して、それぞれの場合において、ＨまたはＲ$^{b}$であり、Ｒ$^{b}$は、独立して、それぞれの場合において、ハロ、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルキル、－ＯＣ$_{1\sim4}$アルキル、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ$_{1\sim4}$アルキル及び－Ｎ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）Ｃ$_{1\sim4}$アルキルから選択される０、１、２または３個の置換基によって置換されたＣ$_{1\sim6}$アルキルであるか、あるいは、任意のそのプロトン化した形態（アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、セリン、トレオニン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、システイン、メチオニン、ヒドロキシプロリン、シクロヘキシルアラニン、ノルロイシン、ノルバリン、２－アミノ酪酸を含む）であるが、その残基にアリールまたは芳香族基を含有しないものである。

【００３１】

「芳香族アミノ酸残基」という用語は、芳香族基を含む側鎖を有する、Ｄ－またはＬ－型のアミノ酸残基を指す。例示的な芳香族残基には、トリプトファン、チロシン、３－（１－ナフチル）アラニン、ヒスチジンまたはフェニルアラニン残基が挙げられる。「塩基性アミノ酸残基」という用語は、塩基性基を含む側鎖を有する、Ｄ－またはＬ－型のアミノ酸残基を指す。例示的な塩基性アミノ酸残基には、ヒスチジン、リシン、ホモリシン、オルニチン、アルギニン、Ｎ－メチル－アルギニン、ω－アミノアルギニン、ω－メチル－アルギニン、１－メチル－ヒスチジン、３－メチル－ヒスチジン及びホモアルギニン（ｈＲ）残基が挙げられる。「親水性アミノ酸残基」または「極性アミノ酸残基」という用語は、極性基を含む側鎖を有する、Ｄ－またはＬ－型のアミノ酸残基を指す。例示的な親水性または極性残基には、システイン、セリン、トレオニン、ヒスチジン、リシン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン及びシトルリン（Ｃｉｔ）残基が挙げられる。「疎水性アミノ酸残基」または「親油性アミノ酸残基」という用語は、無電荷の脂肪族基または芳香族基を含む側鎖を有する、Ｄ－またはＬ－型のアミノ酸残基を指す。例示的な親油性の側鎖には、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシン、ノルロイシン、メチオニン、バリン、トリプトファン及びチロシンが挙げられる。アラニン（Ａ）は、親水性または親油性（すなわち、疎水性）として作用できる、両親媒性残基である。したがって、アラニンは、「親油性」（すなわち、「疎水性」）残基と「親水性」残基の両方の定義に含まれる。「非官能性」または「中性」アミノ酸残基という用語は、側鎖に酸性、塩基性または芳香族基を持たない、Ｄ－またはＬ－型のアミノ酸残基を指す。例示的な中性アミノ酸残基には、メチオニン、グリシン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン及びノルロイシンが挙げられる。

【００３２】

「非標準」または「天然でない」アミノ酸という用語は、天然タンパク質に通常組み込まれる、２０種の天然アミノ酸中にはない、Ｄ－またはＬ－型のアミノ酸残基を指す。非標準アミノ酸の例は、図１及び表２に見出すことができる。非標準アミノ酸残基は、組み換え発現細胞を用いる、タンパク質工学の既知の技術を用いることによって、ペプチド中に組み込むことができる。例えば、Ｌｉｎｋ ｅｔ ａｌ．，Ｎｏｎ－ｃａｎｏｎｉｃａｌ ａｍｉｎｏ ａｃｉｄｓ ｉｎ ｐｒｏｔｅｉｎ ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１４（６）：６０３－６０９，２００３を参照されたい。非標準アミノ酸の更なる例には、例えば、β－アミノ酸、ホモアミノ酸、環状アミノ酸及び誘導体化された側鎖を持つアミノ酸が挙げられるが、これらに限定されない。更なる例には、（Ｌ型またはＤ型の）β－アラニン、β－アミノプロピオン酸、ピペリジン酸、アミノカプリロン酸（ａｍｉｎｏｃａｐｒｉｏｉｃ ａ

ｃｉｄ）、アミノヘプタン酸、アミノピメリン酸、デスモシン、ジアミノピメリン酸、Ｎ$^{\alpha}$－エチルグリシン、Ｎ$^{\alpha}$－エチルアスパラギン（Ｎ$^{\alpha}$－ｅｔｈｙｌａｓｐａｒｇｉｎｅ）、ヒドロキシリシン、アロ－ヒドロキシリシン、イソデスモシン、アロ－イソロイシン、ω－メチルアルギニン、Ｎ$^{\alpha}$－メチルグリシン、Ｎ$^{\alpha}$－メチルイソロイシン、Ｎ$^{\alpha}$－メチルバリン、γ－カルボキシグルタミン酸、ε－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルリシン、ε－Ｎ－アセチルリシン、Ｏ－ホスホセリン、Ｎ$^{\alpha}$－アセチルセリン、Ｎ$^{\alpha}$－ホルミルメチオニン、３－メチルヒスチジン、５－ヒドロキシリシン及び他の類似のアミノ酸、ならびに以下の表２に列挙するもの、ならびに本明細書に記載のもののいずれかの誘導体形態が挙げられる。表２及び図１に、本発明の修飾アペリンポリペプチドに組み込むことができるいくつかの例示的な非標準アミノ酸残基と、本明細書にて概して用いる対応する略号とを記載する。しかしながら、当業者であれば、同じ物質に対して異なる略号及び命名法を適用することができ、本明細書にて区別なく記載されることを理解するであろう。本明細書に記載するいくつかのアミノ酸配列は、Ｎ末端に「｛Ｈ｝」、「｛Ｈ２｝」若しくは「｛水素｝」を含み得、これらの全てをＮ末端アミノ基と表し、かつ／またはＣ末端に「－｛遊離酸｝」若しくは｛ＣＯＯＨ｝を含み得、この両方をＣ末端カルボキシ基と表す。いくつかの配列は、Ｎ末端に「Ａｃ」、「アセチル」または「アセチル－ＮＨ」を含み、これはＮ末端のアセチル化を示す（例えば、アセテートまたはアセトアミド）。本明細書で使用するとき、「ブロモアセチル」という用語は、ブロモアセテートまたはブロモアセトアミドを指す。

【００３３】

表２に挙げる略号が本明細書の他の箇所にて開示する同じ物質の略号と互いに異なる場合には、両方の略号が適用可能であると理解される。表２に挙げるアミノ酸は、別途の記載がない限り、Ｌ型またはＤ型であり得る。

【表２－１】

表２．ペプチド配列にて使用する非標準アミノ酸の例

| アミノ酸 | 略号 |
|---|---|
| １’Ｎ－メチルトリプトファン | １’ＮＭｅＷ |
| １－アミノシクロヘキサンカルボン酸 | １－Ａｃｈ |
| ３－（１－ナフチル）アラニン | １－Ｎａｌ；１Ｎａｌ |
| ２－アミノ酪酸 | ２－Ａｂｕ |
| ２－クロロ－Ｌ－フェニルアラニン | ２－Ｃｌ－Ｆ |
| ３－（２－ナフチル）アラニン | ２－Ｎａｌ；２Ｎａｌ |
| ２－ピリジニルアラニン | ２Ｐａｌ |
| ２－アミノ－３－グアニジノプロパン酸 | ３Ｇ－Ｄｐｒ |
| ３－ピリジニルアラニン | ３Ｐａｌ |
| ４－アミノ－フェニルアラニン（パラ－アミノフェニルアラニンとしても知られる） | ４ＡｍＰ；４－アミノＦ；４－アミノ－Ｐｈｅ |
| ４－アミジノ－フェニルアラニン | ４ＡｍＰｈｅ |
| ２－アミノ－２－（１－カルバミミドイルピペリジン－４－イル）酢酸 | ４ＡｍＰｉｇ |
| ４－ベンゾイル－Ｌ－フェニルアラニン | ４－Ｂｚ－Ｆ |
| ４－トリフルオロメチル－Ｌ－フェニルアラニン | ４ＣＦ３－Ｆ |
| ４－クロロ－Ｌ－フェニルアラニン | ４－Ｃｌ－Ｆ |
| ４－カルボキシフェニルアラニン | ４ＣＯ２－Ｆ |
| ４－フルオロ－Ｌ－フェニルアラニン | ４－Ｆ－Ｆ |
| ４－グアニジノプロリン | ４ＧｕａＰｒ |
| ４－メチル－Ｌ－フェニルアラニン | ４－Ｍｅ－Ｆ |
| ４－ピリジニルアラニン | ４Ｐａｌ |
| ４－アミノ－１－ピペリジン－４－カルボン酸 | ４Ｐｉｐ |
| ４－ピペリジニルアラニン | ４ＰｉｐＡ |
| ４－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｌ－フェニルアラニン | ４ｔＢｕ－Ｆ |
| α－アミノアジピン酸 | Ａａｄ |
| アミノ酪酸 | Ａｂｕ |
| α－カルボキシ－４－アミノ酪酸 | ＡＣ４Ａｂｕ；γＧｌｕ |
| アセチルアルギニン | ａｃｅｔｙｌａｒｇ |
| アセトアミドメチル | Ａｃｍ |
| １－アミノシクロペンタンカルボン酸 | Ａｃｐ |
| ［２－（２－アミノ－エトキシ）－エトキシ］－酢酸 | Ａｅｅａ |
| ３－アミノ－６－ヒドロキシ－２－ピペリドン | Ａｈｐ |
| ６－アミノヘキサン酸 | Ａｈｘ；εＡｈｘ |

【表２－２】

| アミノ酸 | 略号 |
|---|---|
| α－アミノ－イソ酪酸 | Ａｉｂ |
| ２－アミノインダン－２－カルボン酸 | Ａｉｃ |
| α－メチルフェニルアラニン | ＡＭｅＦ |
| α－メチル－ロイシン | ａＭｅＬｅｕ |
| α－メチル－リシン | ａＭｅＬｙｓ |
| α－メチル－オルニチン | ａＭｅＯｒｎ |
| α－メチル－プロリン | ａＭｅＰｒｏ |
| α－メチル（ｍｅｔｙｌ）－セリン | ａＭｅＳ |
| アミノフェニルアラニン | Ａｍｉｎｏｐｈｅ；アミノ－Ｐｈｅ |
| ３－アミノ－２－ナフトエ酸 | Ａｎｃ |
| ２－アミノテトラリン－２－カルボン酸 | Ａｔｃ |
| ３－（１，２，３－トリアゾール－４－イル）アラニン | Ａｔｚ |
| ３－（１－（Ｏ－（アミノエチル）－Ｏ’－（エチレン）－エチレングリコール４５０ａｖｇ）－１，２，３－トリアゾール－４－イル）アラニン | Ａｔｚ（２０ｋＤａ　ＰＥＧ） |
| ３－（１－（Ｏ－（アミノエチル）－Ｏ’－（エチレン）－デカエチレングリコール）－１，２，３－トリアゾール－４－イル）アラニン | Ａｔｚ（アミノ－ＰＥＧ１０） |
| （Ｓ）－２－アミノ－３－（１－（１－ヒドロキシ－５－オキソ－９，１２，１５，１８，２１，２４、２７，３０，３３，３６，３９－ウンデカオキサ－３－チア－６－アザヘンテトラコンタン－４１－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパン酸 | Ａｔｚ（ＰＥＧ１１－（（２－ヒドロキシエチル）チオ）アセトアミド） |
| （Ｓ）－２－アミノ－３－（１－（２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０、３３，３６－ウンデカオキサ－３－アザオクタトリアコンタン－３８－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパン酸 | Ａｔｚ（ＰＥＧ１１－（アセトアミドメチル） |
| （Ｓ）－２－アミノ－３－（１－（１－ブロモ－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１、２４，２７，３０，３３，３６－ウンデカオキサ－３－アザオクタトリアコンタン－３８－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパン酸 | Ａｔｚ（ＰＥＧ１１－ブロモアセトアミド） |

【表２－３】

| アミノ酸 | 略号 |
|---|---|
| （Ｓ）－２－アミノ－３－（１－（１－ブロモ－２－オキソ－６，９，１２－トリオキサ－３－アザテトラデカン－１４－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパン酸 | Ａｔｚ（ＰＥＧ３－ブロモアセトアミド） |
| β－４－クロロ－Ｌ－フェニルアラニン | Ｂ４ＣｌＦ |
| β－アラニン | ｂＡｌａ |
| β－４－クロロ－Ｌ－ホモフェニルアラニン | Ｂｈ４ＣｌＦ |
| β－ホモアルギニン | ＢｈＡｒｇ |
| β－ホモアスパラギン | ＢｈＡｓｎ |
| β－ホモシクロヘキシルアラニン | ＢｈＣｈａ |
| β－ホモグルタミン | ＢｈＧｌｎ |
| β－ホモロイシン | ＢｈＬｅｕ |
| β－ホモリシン | ＢｈＬｙｓ |
| β－ホモノルロイシン | ＢｈＮｌｅ |
| β－ホモフェニルアラニン | ＢｈＰｈｅ |
| β－ホモプロリン | ＢｈＰｒｏ |
| β－ホモセリン | ＢｈＳｅｒ |
| β－ホモＴｉｃ | ＢｈＴｉｃ |
| β－ホモトリプトファン | ＢｈＴｒｐ |
| ４，４’－ビフェニルアラニン、４－フェニル－フェニルアラニンまたはビフェニルアラニン | Ｂｉｐ；４Ｂｉｐ |
| β，β－ジフェニル－アラニン | ＢｉＰｈＡ |
| β－ロイシン | ＢＬｅｕ |
| β－リシン | ＢＬｙｓ |
| β－ノルロイシン | ＢＮｌｅ |
| β－オルニチン | ＢＯｒｎ |
| β－フェニルアラニン | ＢＰｈｅ |
| 側鎖環化に関与するＬ－システイン | Ｃ１ |
| シクロヘキシルアラニン | Ｃｈａ |
| シクロヘキシルグリシン | Ｃｈｇ |
| シトルリン | Ｃｉｔ |
| ｐ－カルボキシル－フェニルアラニン | Ｃｐａ |
| シクロペンチルグリシン | ＣＰＧ |
| 側鎖環化に関与するＬ－アスパラギン酸 | Ｄ１ |
| ３－（１－ナフチル）－Ｄ－アラニン | Ｄ－１Ｎａｌ |
| ３－（２－ナフチル）－Ｄ－アラニン | Ｄ－２Ｎａｌ |
| ４－クロロ－Ｄ－フェニルアラニン | Ｄ－４ＣｌＦ |

【表２－４】

| アミノ酸 | 略号 |
|---|---|
| ４－ヨード－Ｄ－フェニルアラニン | Ｄ－４ＩＦ |
| α，γ－ジアミノ酪酸 | Ｄａｂ |
| ジアミノプロピオン酸 | Ｄａｐ |
| β－ホモ－Ｄ－フェニルアラニン | Ｄ－ＢｈＰｈｅ |
| （Ｒ）－３－（［１，１’－ビフェニル］－４－イル）－２－アミノプロパン酸 | Ｄ－Ｂｉｐ |
| ２，４－ジアミノ酪酸 | Ｄｂｕ |
| ２－アミノ－２－エチルブタン酸 | Ｄｅｇ |
| ３，４－ジクロロ－Ｌ－フェニルアラニン | ＤｉＣｌ－Ｆ |
| （Ｒ）－２－アミノ－２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）酢酸 | Ｄ－Ｉｇｌ |
| ３，４－ジメトキシ－Ｌ－フェニルアラニン | ＤｉＭｅＯ－Ｆ |
| ３，３－ジフェニルアラニン | Ｄｉｐ |
| Ｄ－オルニチン | Ｄ－ＯＲＮ |
| α、β－ジアミノプロピオン酸（または２，３－ジアミノプロピオン酸 | Ｄｐｒ |
| Ｄ－ノルロイシンψ（ＣＨ２ＮＨ）－還元アミド結合 | ＤｒＮｌｅ |
| Ｄ－セリンψ（ＣＨ２ＮＨ）－還元アミド結合 | ＤｒＳｅｒ |
| （Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸 | Ｄ－Ｔｉｃ |
| （Ｒ）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－カルボン酸 | Ｄ－Ｔｉｑ |
| 側鎖環化に関与するＬ－グルタミン酸 | Ｅ１ |
| ４－グアニジノフェニルアラニン | Ｇｕｆ |
| ホモ－Ｌ－アルギニン | ｈＡｒｇ |
| ホモアルギニン | ｈＡｒｇ；ｈＲ |
| ホモシトルリン | ｈＣｉｔ |
| ホモロイシン | ｈＬｅｕ；ｈＬ |
| ホモリシン | ｈＬｙｓ；ｈＫ；ホモＬｙｓ |
| ホモフェニルアラニン | ｈＰｈｅ；ホモＰｈｅ |
| ホモグルタミン | ｈＱ |
| １，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－ヒドロキシ－３－カルボン酸 | ヒドロキシル－Ｔｉｃ |
| ４－ヒドロキシプロリン（またはヒドロキシプロリン） | Ｈｙｐ |
| インドリン－２－カルボン酸 | Ｉｄｃ |

【表２－５】

| アミノ酸 | 略号 |
|---|---|
| ２－インダニルグリシン（またはインダニルグリシン） | ＩｇＩ |
| （Ｓ）－２－アミノ－２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）酢酸 | Ｉｇｌ |
| ピペリジン－４－カルボン酸 | Ｉｎｐ |
| ヨードチロシン | Ｉ－Ｔｙｒ |
| （Ｓ）－２－アミノ－６－（ペンタ－４－イナミド）ヘキサン酸 | Ｋ（４－Ｐｅｎ） |
| （Ｓ）－６－（（Ｓ）－２－アセトアミドペンタ－４－イナミド）－２－アミノヘキサン酸 | Ｋ（Ａｃ－Ｐｒａ） |
| Ｎ－ε－ビオチニル－Ｌ－リシン | Ｋ（ビオチン） |
| （Ｓ）－２，２’，２’’－（１０－（２－（（５－アミノ－５－カルボキシペンチル）アミノ）－２－オキソエチル）－１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７－トリイル）三酢酸 | Ｋ（ＤＯＴＡ） |
| （Ｓ）－２－アミノ－６－（３－（１－（１－ブロモ－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１、２４，２７，３０，３３，３６－ウンデカオキサ－３－アザオクタトリアコンタン－３８－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパンアミド）ヘキサン酸 | Ｋ（エチル－トリアゾール－ＰＥＧ１１－ブロモアセトアミド） |
| Ｎ－ε－ジメチルリシン | Ｋ（Ｍｅ２） |
| Ｎε－（Ｏ－（アミノエチル）－Ｏ’－（２－プロパノイル）－ウンデカエチレングリコール）－リシン | Ｋ（ＮＰｅｇ１１） |
| Ｎε－（Ｏ－（アミノエチル）－Ｏ’－（２－プロパノイル）－（エチレングリコール）２７－リシン | Ｋ（ＮＰｅｇ２７） |
| 側鎖環化に関与するＬ－リシン | Ｋ１ |
| ４－メチル－フェニルアラニン | ＭｅＰｈｅ |
| メチオニンオキシド | Ｍｅｔ［Ｏ］ |
| メチオニンスルホン | Ｍｅｔ［Ｏ］２ |
| Ｎ$^{\alpha}$－メチルホモシトルリン | Ｎａ－ＭｅＨｏＣｉｔ |
| Ｎ$^{\alpha}$－メチルオルニチン | Ｎａ－ＭｅＯｒｎ；ＮＭｅＯｒｎ |
| ２－（（４－クロロベンジル）アミノ）酢酸 | Ｎ４ＣｌＦＧ |

【表２－６】

| アミノ酸 | 略号 |
|---|---|
| Nα－メチルロイシン | Ｎａ－ＭｅＬ；ＮＭｅＬ；ＮＭｅＬｅｕ；ＮＭｅ－Ｌｅｕ |
| Nα－［(ＣＨ２) ３ＮＨＣＨ（ＮＨ）ＮＨ２］置換グリシン | Ｎ－Ａｒｇ |
| Ｎε－エチル－リシン | Ｎ－ｅＥｔ－Ｋ |
| Ｎε－イソプロピル－リシン | Ｎ－ｅＩＰｒ－Ｋ |
| Ｎε－メチル－リシン | Ｎ－ｅＭｅ－Ｋ |
| Ｎ－α－（２－ヒドロキシエチル）－グリシン | ＮｈＳｅｒＧ |
| ニペコチン酸 | Ｎｉｐ |
| ニトロフェニルアラニン | ｎｉｔｒｏｐｈｅ |
| ノルロイシン | Ｎｌｅ |
| ２－（(４－アミノブチル）アミノ）酢酸 | ＮＬｙｓＧ |
| （Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－２－（メチルアミノ）プロパン酸 | ＮＭｅ４ＣｌＦ |
| （Ｓ）－５－グアニジノ－２－（メチルアミノ）ペンタン酸；Nα－メチルアルギニン | ＮＭｅＡｒｇ |
| （Ｓ）－３－シクロヘキシル－２－（メチルアミノ）プロパン酸 | ＮＭｅＣｈａ |
| Nα－メチルシトルリン | ＮＭｅＣｉｔ |
| （Ｓ）－５－アミノ－２－（メチルアミノ）－５－オキソペンタン酸 | ＮＭｅＧｌｎ |
| （Ｓ）－６－グアニジノ－２－（メチルアミノ）ヘキサン酸 | ＮＭｅｈＡｒｇ |
| （Ｓ）－３－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（メチルアミノ）プロパン酸 | ＮＭｅＨｉｓ |
| Nα－メチルホモリシン | ＮＭｅＨｏＫ |
| （Ｓ）－４－メチル－２－（メチルアミノ）ペンタン酸 | ＮＭｅＬｅｕ |
| （Ｓ）－６－アミノ－２－（メチルアミノ）ヘキサン酸；Nα－メチルリシン | ＮＭｅＬｙｓ |
| （Ｓ）－２－（メチルアミノ）ヘキサン酸；Nα－メチルノルロイシン | ＮＭｅＮｌｅ |
| （Ｓ）－２－（メチルアミノ）－３－フェニルプロパン酸；Nα－メチルフェニルアラニン | ＮＭｅＰｈｅ |
| Nα－メチルグルタミン | ＮＭｅＱ |
| （Ｓ）－３－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）プロパン酸 | ＮＭｅＳｅｒ |

【表２－７】

| アミノ酸 | 略号 |
|---|---|
| （２Ｓ）－３－ヒドロキシ－２－（メチルアミノ）ブタン酸；Ｎ$^{\alpha}$－メチルトレオニン | ＮＭｅＴｈｒ |
| （Ｓ）－３－メチル－２－（メチルアミノ）ブタン酸；Ｎ$^{\alpha}$－メチルバリン | ＮＭｅＶａｌ |
| ２－（（３－アミノプロピル）アミノ）酢酸 | ＮＯｒｎＧ |
| ２－（ピペリジン－４－イルアミノ）酢酸 | ＮＰｉｐＧ |
| ２－（プロピルアミノ）酢酸 | ＮＰｒＧ |
| ノルバリン | Ｎｖａ |
| ノルバリン | ＮｖａまたはＮｖｌ |
| オルニチン | Ｏ |
| （Ｓ）－オクチルグリシン | ＯｃｔｙｌＧ |
| オクタヒドロインドール－２－カルボン酸 | Ｏｉｃ |
| Ｏ－メチルチロシン | Ｏｍｅ－Ｔｙｒ |
| オルニチン | Ｏｒｎ |
| ピログルタミン酸 | ｐＧｌｕ；ＰＥ；ｐＥ |
| フェニルグリシン | Ｐｈｇ |
| ピペコリン酸 | Ｐｉｐ |
| パラ－ヨードフェニルアラニン（または４－ヨードフェニルアラニン） | ｐＩ－Ｐｈｅ |
| プロパルギルグリシン | Ｐｒａ |
| Ｌ－ホスホセリン | ｐＳ |
| ω－Ｎ－メチルアルギニン | Ｒ（Ｍｅ） |
| Ａｒｇ　φ（ＣＨ２ＮＨ）－還元アミド結合 | ｒＡｒｇ |
| シクロヘキシルアラニンφ（ＣＨ２ＮＨ）－還元アミド結合 | ｒＣｈａ |
| ホモアルギニンφ（ＣＨ２ＮＨ）－還元アミド結合 | ｒｈＡｒｇ |
| ヒスチジンφ（ＣＨ２ＮＨ）－還元アミド結合 | ｒＨｉｓ |
| リシンφ（ＣＨ２ＮＨ）－還元アミド結合 | ｒＬｙｓ |
| ノルロイシンφ（ＣＨ２ＮＨ）－還元アミド結合 | ｒＮｌｅ |
| Ｏｒｎ　φ（ＣＨ２ＮＨ）－還元アミド結合 | ｒＯｒｎ |
| フェニルアラニンφ（ＣＨ２ＮＨ）－還元アミド結合 | ｒＰｈｅ |
| セリンφ（ＣＨ２ＮＨ）－還元アミド結合 | ｒＳｅｒ |
| サルコシン | Ｓａｒ |
| 対称性Ｎ’－ω－ジメチルアルギニン | ＳＤＭＡ |

【表２－８】

| アミノ酸 | 略号 |
|---|---|
| ３－チエニルアラニン | Ｔｈｉ |
| チアゾリジン－４－カルボン酸 | Ｔｈｚ |
| １，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン | Ｔｉｃ |
| １，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１－カルボン酸 | Ｔｉｑ |
| （Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチルグリシン | Ｔｌｅ |
| １，２，３，４－テトラヒドロノルハルマン－３－カルボン酸 | Ｔｐｉ |

【００３４】

本発明の修飾アペリンポリペプチドは、約１０アミノ酸長～約８０アミノ酸長、約１３アミノ酸長～約４０アミノ酸長、または約１５アミノ酸～約２５アミノ酸長であり得る。ある特定の実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、約１２アミノ酸長である。他の実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、約１３アミノ酸長である。特定の一実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、約１５アミノ酸長である。別の特定の実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、約１７アミノ酸長である。いくつかの実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、約３６アミノ酸長である。

【００３５】

ある特定の実施形態において、本発明の修飾アペリンポリペプチドは、少なくとも１つの非標準アミノ酸を有する。他の実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、または少なくとも９つの非標準アミノ酸を有する。修飾アペリンポリペプチドは、ペプチド中の総アミノ酸の少なくとも２５％を非標準アミノ酸として有し得る。例えば、いくつかの実施形態において、ポリペプチド中の少なくとも３０％のアミノ酸が非標準アミノ酸である。一実施形態において、本発明の修飾アペリンポリペプチドは、ポリペプチド中のアミノ酸の少なくとも５０％を非標準アミノ酸として有する。別の実施形態において、修飾アペリンポリペプチド中の少なくとも６０％のアミノ酸が非標準アミノ酸である。更に別の実施形態において、修飾アペリンポリペプチド中の少なくとも７０％のアミノ酸が非標準アミノ酸である。非標準アミノ酸は、本明細書にて開示するもののいずれかであり得、表２に挙げるものを含む。

【００３６】

いくつかの実施形態において、本発明の修飾アペリンポリペプチドは、アミノ酸配列：$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}GX_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$（配列番号７１７）を含み、配列中、

$X_1$は、Ｒ、Ｅ、［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、

$X_2$は、［ｒ］、Ｒ、Ｅ、［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、

$X_3$は、Ｑ、［ｑ］または［ＢＬｅｕ］であり、

$X_4$は、［ｈＡｒｇ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、Ｒ、Ｅまたは［ｒ］であり、

$X_5$は、Ｐまたは［ａＭｅＰｒｏ］であり、

$X_6$は、Ｒ、Ｅ、［ｒ］、［ｈＡｒｇ］または［ＮＭｅＡｒｇ］であり、

$X_7$は、Ｌ、［ａＭｅＬｅｕ］、［ＢＬｅｕ］、［ＮＭｅＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、

$X_8$は、Ｓ、［ＢｈＳｅｒ］または［ＮｈＳｅｒＧ］であり、

$X_9$は、ＨまたはＹであり、

$X_{10}$は、Ｋまたは［ＮＬｙｓＧ］であり、

$X_{11}$は、Ｐ、［Ｏｉｃ］、［ａＭｅＰｒｏ］または［Ｐｉｐ］であり、

$X_{12}$は、［Ｎｌｅ］、［ｒＮｌｅ］または［ｐＩ－Ｐｈｅ］であり、
$X_{13}$は、Ｐ、［ＢｈＰｒｏ］、［ａＭｅＰｒｏ］または［Ａｉｂ］であり、
$X_{14}$は、Ｆ、［Ｄ－ＢｈＰｈｅ］、［４－Ｃｌ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］または［Ｄ－Ｂｉｐ］である。

【００３７】

いくつかのこのような実施形態において、$X_7$は［ＮＭｅＬｅｕ］であり、$X_{12}$は［ｐＩ－Ｐｈｅ］であり、$X_{14}$は［Ｄ－Ｂｉｐ］である。関連する実施形態において、$X_1$は［ｈＡｒｇ］であり、$X_2$は［ｈＡｒｇ］であり、$X_3$はＱであり、$X_4$は［ｈＡｒｇ］であり、$X_5$はＰである。ある特定の実施形態において、$X_6$及び$X_7$はそれぞれ、［ＮＭｅＡｒｇ］と［ａＭｅＬｅｕ］、［ｈＡｒｇ］と［ＢＬｅｕ］または［ｈＡｒｇ］と［ａＭｅＬｅｕ］である。他の特定の実施形態において、$X_{13}$は［ＢｈＰｒｏ］、［ａＭｅＰｒｏ］または［Ａｉｂ］であり、$X_{14}$は［Ｄ－ＢｈＰｈｅ］または［４－Ｃｌ－Ｆ］である。本発明の修飾アペリンポリペプチドは、配列番号８～１１、１６、１７、３１、３２、４５、５３、６０、６８、６９～７１、９２、１１２、１１４、１１９、１２０、２２１、２２８、２３７、２６３、２８６、２８７、３６２、３７３、３７６、３７９、３８２、３８８、４１２、４１６、４６０、４６８、４８２、４８３、４８５、４９１、４９８、４９９、５００、５０２、５０５、５１４、５１９、５２６、５３１、５３４、５４４、５５２、５５４、５６０及び５７１から選択される配列を含み得る。いくつかの実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、配列番号１９、２０、２２～２４、２９、３０、３３、３４、３７、４６、４７、５０～５２、５５、５６、９７～１０５、１０７、１０９、１１１、１１５、１１７、１１８、１２７、１５０、１５４、１５６、１５７、１７６～１８１、１８３～１８５、２１１～２３２、２３６、２４１、２４２、２６１～２６７、２７０、２７４、２７５、２７８～２８１、２８４、３４９、５４０及び６９８から選択されるアミノ酸配列を含む。

【００３８】

本発明の修飾アペリンポリペプチドは、Ｎ末端がアセチル化されていてもよい。例えば、一実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、アミノ酸配列：
Ａｃ－$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$（配列番号７１８）を含み、配列中、$X_1$はＯまたは［ＢｈＬｙｓ］であり、$X_2$はＦ、［ＢｈＰｈｅ］または［Ｂｐｈｅ］であり、$X_3$は［ｈＡｒｇ］、［ＮｍｅＡｒｇ］または［ＢｈＡｒｇ］であり、$X_4$は［ｈＡｒｇ］、［ＮｍｅＡｒｇ］または［ＢｈＡｒｇ］であり、$X_5$はＱ、［ＢｈＧｌｎ］、［ＢｈＡｓｎ］または［ＢｈＬｅｕ］であり、$X_6$は［ｈＡｒｇ］、［ＮｍｅＡｒｇ］または［ＢｈＡｒｇ］であり、$X_7$はＰ、［Ｓａｒ］、［Ａｉｂ］、［ＢｈＰｒｏ］または［Ｐｉｐ］であり、$X_8$は［ｈＡｒｇ］、［ＮｍｅＡｒｇ］または［ＢｈＡｒｇ］であり、$X_9$は［Ｃｈａ］または［ＢｈＬｅｕ］であり、$X_{10}$はＳ、［ＢｈＳｅｒ］、［Ｓａｒ］または［ｂＡｌａ］であり、$X_{11}$はＨ、［ＮｍｅＶａｌ］または［ｂＡｌａ］であり、$X_{12}$はＫ、［ＮｍｅＬｙｓ］、［ＢｈＬｙｓ］、［Ｂｌｙｓ］または［ｂＡｌａ］であり、$X_{13}$はＧ、［Ｓａｒ］、［Ａｉｂ］または［ｂＡｌａ］であり、$X_{14}$は［Ｏｉｃ］、［Ａｉｂ］、［Ｓａｒ］、［ｂＡｌａ］、［ＢｈＰｒｏ］または［Ｐｉｐ］であり、$X_{15}$は［Ｎｌｅ］または［ｂＡｌａ］であり、$X_{16}$はＰ、［Ｓａｒ］、［Ａｉｂ］、［ＢｈＰｒｏ］、［ｂＡｌａ］、［Ｐｉｐ］、［Ｄ－１Ｎａｌ］または［Ｄ－２Ｎａｌ］であり、$X_{17}$は［４－Ｃｌ－Ｆ］、［Ｂｈ－Ｐｈｅ］または［Ｂｐｈｅ］である。このような実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、以下の表３に列挙するペプチドのうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含み得る。

【表３－１】

表３．例示的な修飾アペリンポリペプチド

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 668 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][1Nal] |
| 669 | OF[NMeArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 670 | OF[hArg][NMeArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 671 | OF[hArg][hArg]Q[NMeArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 672 | OF[hArg][hArg]Q[NMeArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 673 | OF[hArg][NMeArg]Q[NMeArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 674 | [hArg]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 675 | Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 676 | OF[hArg][hArg]Q[hArg][Sar][hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 677 | OF[hArg][hArg]Q[hArg][Aib][hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 678 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][Sar]HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 679 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]S[NMeVal]KG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 680 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHK[Sar][Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 681 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHK[Aib][Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 682 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Aib][Nle]P[4-Cl-F] |
| 683 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Sar][Nle]P[4-Cl-F] |
| 684 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Sar][4-Cl-F] |
| 685 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Aib][4-Cl-F] |
| 686 | O[BhPhe][hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 687 | O[BPhe][hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 688 | OF[BhArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4lF] |

【表３－２】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 689 | OF[hArg][BhArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 690 | OF[hArg][hArg][BhGln][hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 691 | OF[hArg][hArg][BhAsn][hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 692 | OF[hArg][hArg][BhLeu][hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 693 | OF[hArg][hArg]Q[BhArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 694 | OF[hArg][hArg]Q[hArg][BhPro][hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 695 | OF[hArg][hArg]Q[hArg][Pip][hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 696 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[BhArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 697 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][BhLeu]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 698 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][BhSer]HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 699 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][bAla]HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 700 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]S[bAla]KG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 701 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SH[BhLys]G[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 702 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SH[BLys]G[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 703 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SH[bAla]G[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 704 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHK[bAla][Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 705 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[bAla][Nle]P[4-Cl-F] |
| 706 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[BhPro][Nle]P[4-Cl-F] |
| 707 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Pip][Nle]P[4-Cl-F] |
| 708 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][bAla]P[4-Cl-F] |
| 709 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][BhPro][4-Cl-F] |
| 710 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][bAla][4-Cl-F] |
| 711 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Pip][4-Cl-F] |
| 712 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-1Nal] |
| 713 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-2Nal] |
| 714 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |

【００３９】

他の実施形態において、本発明のアセチル化された修飾アペリンポリペプチドは、アミノ酸配列：［ｚ］$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ＳＨ$X_8$Ｇ［Ｏｉｃ］$X_9X_{10}X_{11}$（配列番号７１９）を含み、配列中、ｚは、アセチルであるか、または不在であり、$X_1$は、アセチル、［ｒ］または［ｈＡｒｇ］であり、$X_2$は、［ｒ］、Ｒまたは［ｈＡｒｇ］であり、$X_3$は、Ｑまたは［ｑ］であり、$X_4$は、［ｈＡｒｇ］、Ｒまたは［ｒ］であり、$X_5$は、Ｐまたは［Ｏｉｃ］であり、$X_6$は、［ｒ］、［ｈＡｒｇ］または［ＮＭｅＡｒｇ］であり、$X_7$は、［ＮＭｅＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、$X_8$は、Ｋまたは［ＮＬｙｓＧ］であり、$X_9$は、［ｐｌ－Ｐｈｅ］または［Ｎｌｅ］であり、$X_{10}$は、

Ｐまたは［Ｄ－１Ｎａｌ］または［Ｐｉｐ］であり、$X_{11}$は、Ｄ－アミノ酸、β－アミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸のＤ－若しくはβ－型である。このような実施形態において、$X_{11}$は、［Ｄ－Ｂｉｐ］、［４－ＣＬ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣＬＦ］、［ＴＩＣ］、［ｆ］であるか、または不在である。例示的な修飾アペリンポリペプチドは、アセチル化修飾アペリンポリペプチドを含め、以下の表４に列挙する。ある特定の実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、以下の表４に列挙するペプチドのうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含み得る。

【表４－１】

表４．更なる例示的な修飾アペリンポリペプチド

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 7 | RQRP[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pIPhe]P[D-Bip] |
| 8 | QrP[hArg][aMeLeu]SHKGP[Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 9 | QR[aMePro][hArg][aMeLeu]SHKGP[Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 10 | Q[NMehArg]P[NMeArg][aMeLeu]SHKGP[Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 11 | QRP[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Aib][4-Cl-F]{COOH} |
| 12 | {H2}KFRRQRPRLSHKGPMP{COOH} |
| 13 | {H2}CMPLHSRVPFP{COOH} |
| 14 | {H2}KLRKHN[Abu]LQRR[Abu]MPLHSRVPFP{COOH} |
| 15 | {H2}KLRKHNCLQRRCMPLHSRVPFP{COOH} |
| 16 | アセチル-[hArg][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] {COOH} |
| 17 | アセチル-RQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 18 | アセチル-[r][hArg]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] {COOH} |
| 19 | アセチル-[hArg][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] {COOH} |
| 20 | アセチル-[hArg][hArg]Q[r]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] {COOH} |
| 21 | アセチル-[hArg][hArg]Q[hArg][Oic][r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] {COOH} |
| 22 | アセチル-[hArg][hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] {COOH} |
| 23 | アセチル-[hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 24 | アセチル-[hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |

【表４－２】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 25 | アセチル-[hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-1Nal]{COOH} |
| 26 | アセチル-Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[Tic]{COOH} |
| 27 | アセチル-[q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[f]{COOH} |
| 28 | アセチル-[hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[f]{COOH} |
| 29 | アセチル-OF[hArg][hArg][BLeu][hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 30 | アセチル-OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][BLeu]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 31 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][NhSerG]HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 32 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SH[NLysG]G[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 33 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg][aMePro][hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 34 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][aMeLeu]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 35 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][aMeS]HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 36 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SH[aMeOrn]G[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 37 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][aMePro][4-Cl-F]{COOH} |
| 38 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[rhArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 39 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[rhArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 40 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]S[rHis]KG[Oic][Nle]P[4-Cl |

【表４－３】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| | -F]{COOH} |
| 41 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SH[rLys]G[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 42 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][rCha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 43 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][rSer]HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 44 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][DrSer]HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 45 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 46 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]QRP[hArg][Cha]SHKGP[pI-Phe]P[D-Bip] {COOH} |
| 47 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 48 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]QRP[hArg][Cha]SHKGP[Nle][4-Cl-F]{COOH} |
| 49 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]QRP[hArg][Cha]SHKGP[Nle][2-Nal]{COOH} |
| 50 | {アセチル-NH}rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 51 | {アセチル-NH}RQRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 52 | {アセチル-NH}rQRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 53 | {アセチル-NH}Q[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 54 | {アセチル-NH}QrP[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-1Nal]{COOH} |
| 55 | {アセチル-NH}q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 56 | {アセチル-NH}[hArg][hArg]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |

【表４－４】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 57 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][4-Cl-F]{COOH} |
| 58 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]Q[hArg][Oic]r[Cha]SHKG[Oic][Nle][4-Cl-F]{COOH} |
| 59 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]Q[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][Nle][4-Cl-F]{COOH} |
| 60 | {アセチル-NH} [hArg] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F]{COOH} |
| 61 | {アセチル-NH} Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 62 | {アセチル-NH} R Q R P R L S H K G P [Nle] P [D-Bip]{COOH} |
| 63 | {アセチル-NH} R Q R P R [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F]{COOH} |
| 64 | {アセチル-NH} R Q R P R [NMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 65 | {アセチル-NH} R Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 66 | {アセチル-NH} R Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 67 | {アセチル-NH} R Q R P [NMeArg] [NMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 68 | {アセチル-NH} Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 69 | {アセチル-NH} Q R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 70 | {アセチル-NH} Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 71 | {アセチル-NH} Q [hArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 72 | {アセチル-NH} Q R [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 73 | {アセチル-NH} Q R [NMehArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 74 | {アセチル-NH} Q [hArg] [NMehArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 75 | {アセチル-NH} E r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 76 | {アセチル-NH} [hArg] E Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 77 | {アセチル-NH} [hArg] r Q E P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 78 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] E r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |

【表４－５】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 79 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P E [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 80 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r E S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 81 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] E H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 82 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S E K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 83 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H E G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 84 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K E [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 85 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G E [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 86 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] E P [D-Bip] {COOH} |
| 87 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] E [D-Bip] {COOH} |
| 88 | {アセチル-NH} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 89 | {アセチル-NH} S D F Y K R L I N K A K [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 90 | {アセチル-NH} R L I E D I C L P R W G C L W E D D [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 91 | {アセチル-NH} R L I E D I C L P R W G C L W [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 92 | {アセチル-NH} Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 93 | {アセチル-NH} q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 94 | {アセチル-NH} S D F Y K R L I N K A K [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 95 | {アセチル-NH} Q [NMehArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |

【００４０】

本発明のいくつかの実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、アミノ酸配列：［ｚ］$X_1X_2$［ｈＡｒｇ］［ｈＡｒｇ］$X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$Ｇ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］$X_{11}$［４－Ｃｌ－Ｆ］（配列番号７２０）を含み、配列中、ｚは、アセチルであり、$X_1$は、ｏまたはＯであり、$X_2$は、ｆまたはＦであり、$X_3$は、Ｑまたは［ＢＬｅｕ］であり、$X_4$は、［ｈＡｒｇ］または［ｒｈＡｒｇ］であり、$X_5$は、Ｐまたは［ａＭｅＰｒｏ］であり、$X_6$は、［ｈＡｒｇ］または［ｒｈＡｒｇ］であり、$X_7$は、［ａＭｅＬｅｕ］、［ｒＣｈａ］、［ＢＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、$X_8$は、

［ＮｈＳｅｒＧ］、［ａＭｅＳ］、［ｒＳｅｒ］、［ＤｒＳｅｒ］またはＳであり、$Ｘ_{９}$は、Ｈまたは［ｒＨｉｓ］であり、$Ｘ_{１０}$は、Ｋ、［ＮＬｙｓＧ］、［ｒＬｙｓ］または［ａＭｅＯｒｎ］であり、$Ｘ_{１１}$は、Ｐまたは［ａＭｅＰｒｏ］である。これら及び他の実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、配列番号２９～４４から選択されるアミノ酸配列を含む。

【００４１】

本発明はまた、本明細書に記載の修飾アペリンポリペプチドのバリアントを含む。本開示のアペリンポリペプチドのバリアントは、アペリンポリペプチド配列内のアミノ酸付加若しくは挿入、アミノ酸欠失、アミノ酸置換及び／またはアミノ酸残基の化学的誘導体化を行うことによって作製することができる。好ましいアミノ酸置換（保存的または非保存的であるかによらない）は、アペリンポリペプチドの効力を維持または増大させつつ、安定性を向上させるための本明細書に記載の指示に従って、当業者によって決定され得る。ある特定の実施形態において、保存的アミノ酸置換は、生体系における合成ではなく、化学的ペプチド合成によって典型的に組み込まれる非天然アミノ酸残基を包含し得る。

【００４２】

保存的改変は、かかる改変が行われるペプチドと同様の機能的、物理的及び化学的特徴を有するペプチドをもたらすことができる。対照的に、ペプチドの機能的及び／または化学的特徴の大幅な改変は、（ａ）置換領域内の分子骨格の構造（例えば、α－ヘリックス構造）、（ｂ）標的部位における分子の電荷若しくは疎水性、または（ｃ）分子の大きさを維持することに関する作用が顕著に異なるアミノ酸配列中での置換を選択することによって達成され得る。例えば、「保存的アミノ酸置換」は、その位置のアミノ酸残基の極性または電荷にほとんどあるいは全く影響しないような非天然残基で天然アミノ酸残基を置換することを伴い得る。更に、ポリペプチド内の任意の天然残基をアラニンで置換することもでき、これは、「アラニンスキャニング変異導入法」として先に記載されている通りである（例えば、アラニンスキャニング変異導入法について論じている、ＭａｃＬｅｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｃｔａ Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｓｃａｎｄ．Ｓｕｐｐｌ．，６４３：５５－６７，１９９８；Ｓａｓａｋｉｅｔ ａｌ．，Ａｄｖ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．３５：１－２４，１９９８を参照されたい）。

【００４３】

天然残基は、共通の側鎖特性に基づいて分類分けすることができる。

疎水性：ノルロイシン（ＮｏｒまたはＮｌｅ）、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ
中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ
酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ
塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ
鎖配向性に影響する残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ、及び
芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ

【００４４】

保存的アミノ酸置換は、これらの種類のうちの１つの種類の１つのメンバーを同じ種類の別のメンバーと交換することを伴い得る。非保存的置換は、これらの種類のうちの１つの種類の１つのメンバーを別の種類のメンバーと交換することを伴い得る。

【００４５】

このような変更を行う際、ある特定の実施形態によれば、アミノ酸の疎水性親水性指標が考慮され得る。各アミノ酸は、その疎水性及び電荷の特徴に基づいて、疎水性親水性指標が割り当てられている。これらは、イソロイシン（＋４．５）、バリン（＋４．２）、ロイシン（＋３．８）、フェニルアラニン（＋２．８）、システイン／シスチン（＋２．５）、メチオニン（＋１．９）、アラニン（＋１．８）、グリシン（－０．４）、トレオニン（－０．７）、セリン（－０．８）、トリプトファン（－０．９）、チロシン（－１．３）、プロリン（－１．６）、ヒスチジン（－３．２）、グルタミン酸（－３．５）、グルタミン（－３．５）、アスパラギン酸（－３．５）、アスパラギン（－３．５）、リ

シン（－３．９）、及びアルギニン（－４．５）である。

【００４６】

相互作用的な生物学的機能をタンパク質に付与することにおける疎水性親水性アミノ酸指標の重要性は、当該技術分野において認識されている（例えば、Ｋｙｔｅｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１５７：１０５－１３１、１９８２参照）。特定のアミノ酸を、類似の疎水性親水性指標またはスコアを有する他のアミノ酸で置き換えることができ、類似の生物活性が変わらず保持され得ることが知られている。疎水性親水性指標に基づいて変更を行う際、ある特定の実施形態では、疎水性親水性指標が±２以内であるアミノ酸の置換が含まれる。ある特定の実施形態では、±１以内である置換が含まれ、ある特定の実施形態では、±０．５以内である置換が含まれる。

【００４７】

類似のアミノ酸の置換は、親水性に基づいて効果的に行うことができる。ある特定の実施形態において、隣接するアミノ酸の親水性によって決定される、タンパク質の最大局所平均親水性は、その免疫原性及び抗原性、すなわち、そのタンパク質の生物学的特性と相関している。

【００４８】

次の親水性値がこれらのアミノ酸残基に割り当てられている。アルギニン（＋３．０）、リシン（＋３．０）、アスパラギン酸（＋３．０±１）、グルタミン酸（＋３．０±１）、セリン（＋０．３）、アスパラギン（＋０．２）、グルタミン（＋０．２）、グリシン（０）、トレオニン（－０．４）、プロリン（－０．５±１）、アラニン（－０．５）、ヒスチジン（－０．５）、システイン（－１．０）、メチオニン（－１．３）、バリン（－１．５）、ロイシン（－１．８）、イソロイシン（－１．８）、チロシン（－２．３）、フェニルアラニン（－２．５）及びトリプトファン（－３．４）。類似の親水性値に基づいて変更を行う際、ある特定の実施形態では、親水性値が±２以内であるアミノ酸の置換が含まれ、ある特定の実施形態では、±１以内である置換が含まれ、ある特定の実施形態では、±０．５以内である置換が含まれる。

【００４９】

保存的置換の例には、イソロイシン、バリン、ロイシン、ノルロイシン、アラニン若しくはメチオニンなどの１つの非極性（疎水性）アミノ酸残基の別の非極性残基への置換、アルギニン－リシン間、グルタミン－アスパラギン間、グリシン－セリン間などの１つの極性（親水性）アミノ酸残基の別の極性残基への置換、リシン、アルギニン若しくはヒスチジンなどの１つの塩基性アミノ酸残基の別の塩基性残基への置換、またはアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの１つの酸性残基の別の酸性残基への置換が挙げられる。「保存的アミノ酸置換」という表現はまた、当該ポリペプチドが必須の生物活性を示すことを条件に、誘導体化されていない残基に代えて化学的に誘導体化された残基を使用することも含む。本明細書に開示する修飾アペリンポリペプチドのバリアントを作製するために用いることができる他の例示的なアミノ酸置換については、以下の表５に記載する。

【表５】

表５．いくつかの有用なアミノ酸置換

| 元の残基 | 置換例 |
|---|---|
| Ａｌａ | Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｇｌｙ |
| Ａｒｇ | Ｌｙｓ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ、Ｈｉｓ |
| Ａｓｎ | Ｇｌｎ |
| Ａｓｐ | Ｇｌｕ |
| Ｃｙｓ | Ｓｅｒ、Ａｌａ |
| Ｇｌｎ | Ａｓｎ |
| Ｇｌｕ | Ａｓｐ |
| Ｇｌｙ | Ｐｒｏ、Ａｌａ |
| Ｈｉｓ | Ａｓｎ、Ｇｌｎ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ |
| Ｉｌｅ | Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｐｈｅ、ノルロイシン |
| Ｌｅｕ | ノルロイシン、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｐｈｅ |
| Ｌｙｓ | Ａｒｇ、１，４－ジアミノ－酪酸、Ｇｌｎ、Ａｓｎ、Ｈｉｓ |
| Ｍｅｔ | Ｌｅｕ、Ｐｈｅ、Ｉｌｅ |
| Ｐｈｅ | Ｌｅｕ、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、Ａｌａ、Ｔｙｒ |
| Ｐｒｏ | Ａｌａ |
| Ｓｅｒ | Ｔｈｒ、Ａｌａ、Ｃｙｓ |
| Ｔｈｒ | Ｓｅｒ |
| Ｔｒｐ | Ｔｙｒ、Ｐｈｅ |
| Ｔｙｒ | Ｔｒｐ、Ｐｈｅ、Ｔｈｒ、Ｓｅｒ |
| Ｖａｌ | Ｉｌｅ、Ｍｅｔ、Ｌｅｕ、Ｐｈｅ、Ａｌａ、ノルロイシン |

【００５０】

本明細書に記載の修飾アペリンポリペプチドはまた、ポリペプチド配列内のアミノ酸を誘導体化することによって作製することもできる。「誘導体化」及び「誘導体」または「誘導体化された」という用語は、親分子の一部分が化学的に改変されるプロセス及び得られる化合物のそれぞれを意味するものと理解されたい。例には、（１）環状部分を有する化合物、例えば、化合物内での残基間の架橋、（２）架橋した化合物または架橋部位を有する化合物、例えば、化合物がシステイニル残基を有することにより架橋した二量体を形成すること、（３）１つまたは複数のペプチジル連結が非ペプチジル連結によって置き換えられること、（４）Ｎ末端が、アミノ基と反応することのできる試薬で修飾されること、（５）Ｃ末端がアミドまたはエステルによって置き換えられ得ること、（６）個別のアミノ酸部分が、選択した側鎖または末端残基と反応することのできる試薬を用いた処理により修飾されている化合物を挙げることができる。

【００５１】

種々の実施形態において、本明細書に記載する化合物のアペリンポリペプチド及び／またはビヒクル／担体部分は、誘導体化されてもよい。このような誘導体は、化合物の溶解度、吸収性、安定性、生物学的半減期などを改善し得る。誘導体部分は、あるいは、マスト細胞の脱顆粒の誘発などの化合物の任意の望ましくない作用を排除するか、または弱めることができる。本発明の修飾アペリンポリペプチドの作製に使用され、かつアペリンペプチドの安定性を向上させるために特に有用な種々の誘導体化手法について、図３に記載する。

【００５２】

「化学的誘導体」または「化学的に誘導体化された」はまた、官能性側基の反応によって化学的に誘導体化された１つまたは複数の残基を有する対象のペプチドを指す。このような誘導体化分子には、例えば、遊離アミノ基を誘導体化して、アミン塩酸塩、ｐ－トルエンスルホニル基、カルボベンゾキシ基、ｔ－ブチルオキシカルボニル基、クロロアセチル基またはホルミル基を形成する分子が挙げられる。遊離カルボキシル基を誘導体化して、塩、メチル及びエチルエステル若しくは他の種類のエステルまたはヒドラジドを形成してもよい。遊離ヒドロキシル基を誘導体化して、Ｏ－アシルまたはＯ－アルキル誘導体を形成してもよい。ヒスチジンのイミダゾール窒素を誘導体化して、Ｎ－ｉｍ－ベンジルヒスチジンを形成してもよい。Ｌ－またはＤ－型にかかわらず、２０種の標準アミノ酸の１つまたは複数の天然アミノ酸誘導体を含有するペプチドも化学的誘導体に含まれる。例えば、プロリンの代わりに４－ヒドロキシプロリンを用いることができ、リシンの代わりに５－ヒドロキシリシンを用いることができ、ヒスチジンの代わりに３－メチルヒスチジンを用いることができ、セリンの代わりにホモセリンを用いることができ、リシンの代わりにオルニチンを用いることができる。

【００５３】

有用な誘導体化には、いくつかの実施形態において、ビヒクルまたは担体との結合がＮ末端の遊離アミノ基で起きることのないように、ペプチドのアミノ末端が化学的にブロックされたものが挙げられる。また、こうした改変には他の有益な効果、例えば、酵素的タンパク質分解に対するアペリンペプチド類似体の感受性の低減があり得る。Ｎ末端は、アシル化するか、置換アミンに改変するか、芳香族部分（例えば、インドール酸、ベンジル（ＢｚｌまたはＢｎ）、ジベンジル（ＤｉＢｚｌまたは$Bn_2$）またはベンジルオキシカルボニル（ＣｂｚまたはＺ））、Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシンまたはクレアチンなどの別の官能基で誘導体化することができる。例えば、いくつかの実施形態において、限定するものではないが、ホルミル、アセチル（Ａｃ）、プロパノイル、ブタニル、ヘプタニル、ヘキサノイル、オクタノイルまたはノナノイルなどのアシル部分をペプチドのＮ端末終端に共有結合させ、これにより、ビヒクルまたは担体のペプチドへの結合中の好ましくない副反応を防ぐことができる。他の例示的なＮ末端誘導体基には、－ＮＲ$R^1$（$-NH_2$以外）、－ＮＲＣ（Ｏ）$R^1$、－ＮＲＣ（Ｏ）$OR^1$、$-NRS(O)_2R^1$、－ＮＨＣ（Ｏ）$NHR^1$、スクシンイミドまたはベンジルオキシカルボニル－ＮＨ－（Ｃｂｚ－ＮＨ－）が挙げられ、式中、Ｒ及び$R^1$はそれぞれ独立して水素または低級アルキルであり、フェニル環は、$C_1$～$C_4$アルキル、$C_1$～$C_4$アルコキシ、クロロ及びブロモから選択される１～３個の置換基で置換されてもよい。

【００５４】

いくつかの実施形態において、アミノ酸残基間の１つまたは複数のペプチジル［－Ｃ（Ｏ）ＮＲ－］連結（結合）は、非ペプチジル連結で置き換え可能である。例示的な非ペプチジル連結は、$-CH_2-$カルバメート［$-CH_2-OC(O)NR-$］、ホスホネート、$-CH_2-$スルホンアミド［$-CH_2-S(O)_2NR-$］、尿素［－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－］、$-CH_2-$二級アミン及びアルキル化ペプチド［－Ｃ（Ｏ）$NR^6$－（式中、$R^6$は低級アルキルである）］である。

【００５５】

いくつかの実施形態において、１つまたは複数の個別のアミノ酸残基が誘導体化され得る。選択した側鎖または末端残基を特異的に反応させる種々の誘導体化剤が知られており

、以下に例として詳述する。

【００５６】

リシニル残基及びアミノ端末残基は、コハク酸または他のカルボン酸無水物と反応し得、これにより、リシニル残基の電荷が逆転する。α－アミノ含有残基を誘導体化するための他の好適な試薬には、ピコリンイミド酸メチルなどのイミドエステル、ピリドキサールリン酸、ピリドキサール、クロロボロヒドリド、トリニトロベンゼンスルホン酸、Ｏ－メチルイソ尿素、２，４－ペンタンジオン、及びグリオキシル酸とのアミノ基転移酵素触媒反応が挙げられる。

【００５７】

アルギニル残基は、フェニルグリオキサール、２，３－ブタンジオン、１，２－シクロヘキサンジオン及びニンヒドリンを含む、複数の従来の試薬のうちのいずれか１つまたは組み合わせとの反応により修飾することができる。アルギニル残基の誘導体化は、グアニジン官能基のｐＫａが高いため、その反応をアルカリ条件で行う必要がある。更に、これらの試薬は、リシンの各基及びアルギニンのε－アミノ基と反応し得る。

【００５８】

チロシル残基の特定の修飾については広範に研究されており、芳香族ジアゾニウム化合物またはテトラニトロメタンとの反応によりチロシル残基にスペクトル標識を導入することには特に関心が集まっている。最も一般的には、Ｎ－アセチルイミジゾール（ａｃｅｔｙｌｉｍｉｄｉｚｏｌｅ）及びテトラニトロメタンを用いて、Ｏ－アセチルチロシル種及び３－ニトロ誘導体をそれぞれ形成する。

【００５９】

カルボキシル側鎖基（アスパルチルまたはグルタミル）は、１－シクロヘキシル－３－（２－モルホリニル－（４－エチル）カルボジイミドまたは１－エチル－３－（４－アゾニア－４，４－ジメチルペンチル）カルボジイミドなどのカルボジイミド（Ｒ’－Ｎ＝Ｃ＝Ｎ－Ｒ’）との反応によって選択的に修飾することができる。更に、アスパルチル残基及びグルタミル残基は、アンモニウムイオンとの反応によって、アスパラギニル残基及びグルタミニル残基に変換され得る。

【００６０】

グルタミニル残基及びアスパラギニル残基は、対応するグルタミル残基及びアスパルチル残基に脱アミド化することができる。あるいは、これらの残基は、弱酸性条件下で脱アミド化される。これらの残基のいずれの形態も本発明の範囲内である。

【００６１】

システイニル残基は、アミノ酸残基または他の部分で置き換えて、ジスルフィド結合を除去するか、または反対に架橋を安定化することができる。例えば、Ｂｈａｔｎａｇａｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，３９：３８１４－３８１９，１９９６を参照されたい。

【００６２】

二官能性物質による誘導体化は、ペプチドまたはその官能性誘導体を、非水溶性支持体マトリクスまたは所望により他の高分子ビヒクルに架橋するのに有用である。一般に使用される架橋剤には、例えば、１，１－ビス（ジアゾアセチル）－２－フェニルエタン、グルタルアルデヒド、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル、例えば、４－アジドサリチル酸とのエステル、３，３’－ジチオビス（プロピオン酸スクシンイミジル）などのジスクシンイミジルエステルを含むホモ二官能性イミドエステル、及びビス－Ｎ－マレイミド－１，８－オクタンなどの二官能性マレイミドが挙げられる。メチル－３－［（ｐ－アジドフェニル）ジチオ］プロピオイミデートなどの誘導体化試薬は、光の存在下で架橋を形成することができる光活性可能な中間体を生じる。あるいは、臭化シアン活性化炭水化物などの反応性非水溶性マトリクスならびに反応性基質、例えば、米国特許第３，９６９，２８７号、同第３，６９１，０１６号、同第４，１９５，１２８号、同第４，２４７，６４２号、同第４，２２９，５３７号及び同第４，３３０，４４０号に記載されているものがタンパク質の固定化に用いられる。

【００６３】
他の可能な修飾には、プロリン及びリシンのヒドロキシル化、セリル残基またはスレオニル残基のヒドロキシル基のリン酸化、Ｃｙｓ中の硫黄原子の酸化、リシン、アルギニン及びヒスチジン側鎖のα－アミノ基のメチル化が挙げられる。Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌｅ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ＆Ｃｏ．，Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，７９－８６，１９８３．
【００６４】
誘導体化の上記例は、網羅的に論じるものではなく、単なる例示であることが意図される。
【００６５】
本明細書にて開示するアペリンポリペプチドの作製には、組み換えＤＮＡ及び／若しくはＲＮＡを介したタンパク質発現ならびにタンパク質工学技術またはペプチド調製の任意の他の方法を適用することができる。「組み換え」という用語は、物質（例えば、核酸またはポリペプチド）が人間の介入により人工的または合成的に（すなわち、非自然的に）改変されていることを意味すると理解される。改変は、その自然環境内若しくは自然状態にある物質に対して、またはその自然環境若しくは自然状態から取り出した物質に対して行うことができる。例えば、「組み換え核酸」は、例えば、クローニング、ＤＮＡシャッフリングまたは他のよく知られた分子生物学的手順中に、核酸を組み換えることによって作製されるものである。このような分子生物学的手順の例は、Ｍａｎｉａｔｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ．Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ．Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．，１９８２中に認められる。「組み換えＤＮＡ分子」は、このような分子生物学的技術を用いて連結させたＤＮＡのセグメントからなる。本明細書で使用する「組み換えタンパク質」または「組み換えポリペプチド」という用語は、組み換えＤＮＡ分子を用いて発現されるタンパク質分子を指す。「組み換え宿主細胞」は、組み換え核酸を含有及び／または発現する細胞である。
【００６６】
本発明のペプチドは、当業者に知られた方法に従って、形質転換した宿主細胞中で作製してもよい。簡潔に述べれば、ペプチドをコードする組み換えＤＮＡ分子または構築物を作製する。このようなＤＮＡ分子の作製方法は、当該技術分野において知られている。例えば、好適な制限酵素を用いて、ペプチドをコードする配列をＤＮＡから切り出すことができる。種々の実施形態の実施において、多数の利用可能かつ周知の宿主細胞のいずれかを用いることができる。特定の宿主の選択は、当該技術にて認識されている多数の要因に左右される。これらには、例えば、選択した発現ベクターとの適合性、ＤＮＡ分子がコードするペプチドの毒性、形質転換の割合、ペプチドの回収容易性、発現特性、生物学的安全性及び費用が挙げられる。これらの要因のバランスは、全ての宿主が特定のＤＮＡ配列の発現に等しく有効であるわけではないという理解の下で達成されるべきである。これらの一般的な指針内で、培養での有用な微生物宿主細胞には、細菌（大腸菌属など）、酵母菌（サッカロミセス属など）ならびに他の真菌細胞、昆虫細胞、植物細胞、哺乳動物細胞（ヒトを含む）、例えば、ＣＨＯ細胞及びＨＥＫ２９３細胞が挙げられる。改変はＤＮＡレベルでも行うことができる。ペプチドをコードするＤＮＡ配列を、選択した宿主細胞により適合するコドンに変更してもよい。大腸菌については、最適化コドンが当該技術分野において知られている。制限部位を除去するか、またはサイレント制限部位を含むようにコドンを置換することができ、これにより、選択した宿主細胞中でのＤＮＡプロセシングが促進し得る。次に、形質転換した宿主を培養し、精製する。宿主細胞は、従来の発酵条件下で培養することができ、これにより、所望の化合物が発現される。このような発酵条件は、当該技術分野において知られている。更に、ＤＮＡは、任意に、融合タンパク質をコードする領域の５’側に、発現されるペプチド類似体に機能的に連結したシグナルペプチド配列（例えば、分泌シグナルペプチド）を更にコードする。二量体Ｆｃ融合タンパク

質（「ペプチボディ」）またはキメラ免疫グロブリン（軽鎖＋重鎖）－Ｆｃヘテロ三量体（「ヘミボディ」）を含む、哺乳動物細胞による組成物の組み換え発現に有用な適切な組み換え法及び例示的なＤＮＡ構築物の更なる例については、例えば、Ｓｕｌｌｉｖａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｏｘｉｎ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｇｅｎｔｓ（米国特許出願公開第２００７／００７１７６４号）及びＳｕｌｌｉｖａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｏｘｉｎ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｇｅｎｔｓ（ＷＯ２００８／０８８４２２）を参照されたい（両出願は、その全体を参照により本明細書に援用する）。

【００６７】

本発明の修飾アペリンポリペプチドはまた、合成的方法によっても作製することができる。固相合成は、最も費用対効果の高い小ペプチド作製方法であることから、個々のペプチドを作製する技術として用いることができる。例えば、よく知られている固相合成法は、保護基、リンカー及び固相支持体の使用はもとより、特定の保護脱保護反応条件、リンカー切断条件、スカベンジャーの使用及び固相ペプチド合成の他の側面を伴う。好適な技術は、当該技術分野においてよく知られている。例えば、Ｍｅｒｒｉｆｉｅｌｄ，Ｃｈｅｍ．Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅｓ，Ｋａｔｓｏｙａｎｎｉｓ ａｎｄ Ｐａｎａｙｏｔｉｓ ｅｄ．，ｐｐ．３３５－３６１，１９７３；Ｍｅｒｒｉｆｉｅｌｄ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．８５：２１４９，１９６３；Ｄａｖｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｉｎｔｌ．１０：３９４－４１４，１９８５；Ｓｔｅｗａｒｔ ａｎｄ Ｙｏｕｎｇ、Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，１９６９；米国特許第３，９４１，７６３号；Ｆｉｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，３ｒｄ ｅｄ．，２：１０５－２５３，１９７６；ならびにＥｒｉｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，３ｒｄ ｅｄ．，２：２５７－５２７，１９７６；“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，３ｒｄ ｅｄ．，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，１９９９；ＮｏｖａＢｉｏｃｈｅｍ Ｃａｔａｌｏｇ，２０００；“Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，Ａ Ｕｓｅｒ’ｓ Ｇｕｉｄｅ”、Ｇ．Ａ．Ｇｒａｎｔ Ｅｄ．，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ＆Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，１９９２；“Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｃｈｅｍｔｅｃｈ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｏｍｂｉｎａｔｏｒｉａｌ＆Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”、Ｗ．Ｄ．Ｂｅｎｎｅｔ、Ｊ．Ｗ．Ｃｈｒｉｓｔｅｎｓｅｎ、Ｌ．Ｋ．Ｈａｍａｋｅｒ、Ｍ．Ｌ．Ｐｅｔｅｒｓｏｎ、Ｍ．Ｒ．Ｒｈｏｄｅｓ ａｎｄ Ｈ．Ｈ．Ｓａｎｅｉｉ Ｅｄ．，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｃｈｅｍｔｅｃｈ，１９９８；“Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，２ｎｄ ｅｄ．，Ｍ．Ｂｏｄａｎｓｚｋｙ Ｅｄ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，１９９３；“Ｔｈｅ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，２ｎｄ ｅｄ．，Ｍ．Ｂｏｄａｎｓｚｋｙ ａｎｄ Ａ．Ｂｏｄａｎｓｚｋｙ Ｅｄ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，１９９４；“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ”、Ｐ．Ｊ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ Ｅｄ．，Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ，Ｇｅｒｍａｎｙ，１９９４；“Ｆｍｏｃ Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ”、Ｗ．Ｃ．Ｃｈａｎ ａｎｄ Ｐ．Ｄ．Ｗｈｉｔｅ Ｅｄ．，Ｏｘｆｏｒｄ Ｐｒｅｓｓ，２０００；Ｇ．Ｂ．Ｆｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ：Ａ Ｕｓｅｒ’ｓ Ｇｕｉｄｅ，７７－１８３，１９９０を参照されたい。本発明のポリペプチド及び複合体の作製に適用できる、当該技術分野において知られている合成法及び精製法の更なる例については、例えば、Ｓｕｌｌｉｖａｎらの米国特許出願公開第２００７／００７１７６４号及びＳｕｌｌｉｖａｎ ｅｔ ａｌ．，のＷＯ２００８／０８８４２２Ａ２を参照されたい（両出願は、その全体を参照により本明細書に援用する）。

【００６８】

本発明の修飾アペリンポリペプチドは、１つまたは複数の半減期を延長する部分または

ビヒクルに共有結合的に融合、接続、連結または複合体化され得る。「半減期を延長する部分」は、本明細書にて「ビヒクル」と区別なく使用され、非複合体形態のアペリンペプチドと比較して、タンパク質分解若しくは他の活性を低減させる化学修飾によるインビボ分解の阻止若しくは軽減、限定するものではないが腎クリアランス率若しくは肝クリアランス率の減少、吸収率の増加などのインビトロ半減期若しくはインビボ半減期若しくは他の薬物動態特性の向上、毒性の低減、免疫原性の低減、溶解度の改善、目的とする標的に対するアペリンペプチドの生物活性及び／若しくは標的選択性の向上、ならびに／または製造性の向上をもたらす分子を指す。半減期を延長する部分は、薬学的に許容されるものであり得る。

【００６９】

別のペプチド、ビヒクルまたは半減期を延長する部分に直接的にまたはリンカー部分を介して間接的に共有結合的に連結、接続または結合されたアペリンペプチドまたはポリペプチドを含む組成物は、化学的手段（例えば、翻訳後または合成後）または組み換え融合によって複合体化されるかに関わらず、「複合体」または「複合体化された」分子である。半減期を延長する部分またはその複数の部分へのアペリンポリペプチドの結合は、アペリンペプチドのＮ末端及び／またはＣ末端を介してもよいし、ペプチドの一次アミノ酸配列に対して挿入されたものであってもよい。ある特定の実施形態において、半減期を延長する部分は、修飾アペリンポリペプチドのＮ末端に結合される。

【００７０】

半減期を延長する部分またはビヒクルは、得られるペプチド複合体が、インビボでの腎臓濾過によるクリアランスを妨げるのに十分な流体力学的大きさを得るように選択され得る。例えば、半減期を延長する部分には、実質的に直鎖状、分岐鎖状（ｂｒ）、または樹枝状の形態である高分子が選択され得る。あるいは、半減期を延長する部分は、得られるペプチド複合体がインビボで血清タンパク質に結合して複合体を形成し、このようして形成された複合体が実質的な腎クリアランスを回避するように選択され得る。半減期を延長する部分またはビヒクルは、例えば、ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ））、脂質、コレステロール基（ステロイドなど）、炭水化物若しくはオリゴ糖（例えば、デキストラン）、任意の天然若しくは合成タンパク質（例えば、抗体またはＦｃドメイン）またはサルベージ受容体に結合する任意のポリペプチド若しくはペプチドであってよい。

【００７１】

使用することができる本発明による例示的な半減期を延長する部分には、免疫グロブリン、免疫グロブリンＦｃドメイン若しくはその一部分または生物学的に適したポリマー若しくはコポリマー、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）若しくはポリプロピレングリコールなどのポリアルキレングリコール化合物が挙げられる。他の適切なポリアルキレングリコール化合物には、次の種類の荷電性または中性ポリマー：デキストラン、ポリリシン、コロミン酸または他の炭水化物系ポリマー、アミノ酸のポリマー及びビオチン誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、免疫グロブリン（軽鎖及び重鎖を含む）またはその一部分を、半減期を延長する部分として使用することができ、好ましくは、ヒト由来の免疫グロブリンであり、限定するものではないが、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４などの免疫グロブリンのうちのいずれかが挙げられる。

【００７２】

本発明による半減期を延長する部分またはビヒクルの他の例には、エチレングリコールのコポリマー、プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリ－１，３－ジオキソラン、ポリ－１，３，６－トリオキサン、エチレン無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸（例えば、ポリリシンまたはポリオルニチン）、デキストランｎ－ビニルピロリドン、ポリｎ－ビニルピロリドン、プロピレングリコールホモポリマー、プロピレンオキシドポリマー、エチレンオキシドポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール、ポリビニルアルコール、線状若しくは分枝状のグリコシル化

鎖、ポリアセタール、長鎖脂肪酸、長鎖疎水性脂肪族基またはポリシアル酸（例えば、ＰｏｌｙＸｅｎ（商標）技術；Ｇｒｅｇｏｒｉａｄｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｐｒｏｖｉｎｇ ｔｈｅ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｅｆｆｉｃａｃｙ ｏｆ ｐｅｐｔｉｄｅｓ ａｎｄ ｐｒｏｔｅｉｎｓ：ａ ｒｏｌｅ ｆｏｒ ｐｏｌｙｓｉａｌｉｃ ａｃｉｄｓ，Ｉｎｔｌ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，３００：１２５－１３０，２００５（その全体を参照により本明細書に援用する））が挙げられる。

【００７３】

他の実施形態において、半減期を延長する部分は、アペリンペプチドのＮ末端に共有結合的に連結されたアニオン荷電性化学的実体である。アニオン荷電性化学的実体には、限定するものではないが、ホスホチロシン、ホスホセリン、ｐ－ホスホノ（ジフルオロ－メチル）－フェニルアラニン（Ｐｆｐ）、ｐ－ホスホノ－メチル－フェニルアラニン（Ｐｍｐ）、ｐ－ホスファチジル－フェニルアラニン（Ｐｐａ）またはｐ－ホスホノ－メチルケト－フェニルアラニン（Ｐｋｐ）が挙げられ、所望によりＡＥＥＡリンカーまたは本明細書に記載の他のリンカーを介して間接的に、アペリンペプチドのＮ末端に共有結合的に連結され得る。ＷＯ２００６／０４２１５１Ａ２；Ｂｅｅｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，"Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｅｆｆｅｃｔｏｒ ｍｅｍｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｗｉｔｈ ａ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｐｅｐｔｉｄｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ Ｋｖ１．３ ｃｈａｎｎｅｌｓ ｆｏｒ ｔｈｅｒａｐｙ ｏｆ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｄｉｓｅａｓｅｓ”，Ｍｏｌｅｃ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．６７（４）：１３６９－１３８１，２００５；Ｐｅｎｎｉｎｇｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ａ ｓｔａｂｌｅ ａｎｄ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｐｅｐｔｉｄｅ ｂｌｏｃｋｅｒ ｏｆ ｔｈｅ Ｋｖ１．３ ｃｈａｎｎｅｌ ｉｎ Ｔ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅｓ”，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ Ｆａｓｔ Ｆｏｒｗａｒｄ、２００９年１月２日公開、ｄｏｉ：１０．１１２４／ｍｏｌ．１０８．０５２７０４を参照されたい（これらの全体を参照により本明細書に援用する）。

【００７４】

本発明による半減期を延長する部分の他の実施形態には、生理学的条件の温度、ｐＨ及びイオン強度下で、半減期の長い血清タンパク質に対する結合親和性を有する、ペプチドリガンドまたは小（有機）分子リガンドが挙げられる。例には、アルブミン結合ペプチド若しくは小分子リガンド、トランスサイレチン結合ペプチド若しくは小分子リガンド、チロキシン結合グロブリン結合ペプチド若しくは小分子リガンド、抗体結合ペプチド若しくは小分子リガンド、または血清アルブミンなどの半減期の長い血清タンパク質に対する親和性を有する別のペプチド若しくは小分子が挙げられる。例えば、Ｋｒａｔｚ，“Ａｌｂｕｍｉｎ ａｓ ａ ｄｒｕｇ ｃａｒｒｉｅｒ：Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ｐｒｏｄｒｕｇｓ，ｄｒｕｇ ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ａｎｄ ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ”，Ｊ．Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，１３２：１７１－１８３，２００８；Ｄｅｎｎｉｓ ｅｔ ａｌ．，“Ａｌｂｕｍｉｎ ｂｉｎｄｉｎｇ ａｓ ａ ｇｅｎｅｒａｌ ｓｔｒａｔｅｇｙ ｆｏｐｒ ｉｍｐｒｏｖｉｎｇ ｔｈｅ ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎｓ”，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７７（３８）：３５０３５－３５０４３，２００２；Ｋｎｕｄｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｏｔｅｎｔ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅ ｏｆ ｇｌｕｃａｇｏｎ－ｌｉｋｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ－１ ｗｉｔｈ ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ｓｕｉｔａｂｌｅ ｆｏｒ ｏｎｃｅ ｄａｉｌｙ ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ”，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４３：１６６４－１６６９，２０００；Ｋｕｒｔｚｈａｌｓら、“Ａｌｂｕｍｉｎ ｂｉｎｄｉｎｇ ｏｆ ｉｎｓｕｌｉｎｓ ａｃｙｌａｔｅｄ ｗｉｔｈ ｆａｔｔｙ ａｃｉｄｓ：ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｌｉｇａｎｄ－ｐｒｏｔｅｉｎ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ ａｎｄ ｃｏｒｒｅｌａｔｉｏｎ ｂｅｔｗｅｅｎ ｂｉｎｄｉｎｇ ａｆｆｉｎｉｔｙ ａｎｄ ｔｉｍｉｎｇ ｏｆ ｔｈｅ ｉｎｓｕｌｉｎ ｅｆｆｅｃｔ ｉｎ ｖｉｖｏ”，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．３１２：７２５－７３１，１９９５；Ｋｅｎｙｏｎ ｅｔ ａｌ．，“１３Ｃ ＮＭＲ Ｓｔｕｄｉｅｓ ｏｆ ｔｈｅ

binding of medium-chain fatty acids to human serum albumin”, J. Lipid Res. 35：458-467, 1994；Blaneyら、“Method and compositions for increasing the serum half-life of pharmacologically active agents by binding to transthyretin-selective ligands”（米国特許第5, 714, 142号）；Sato et al., “Serum albumin binding moieties”（米国特許出願公開第2003／0069395A1号）及び米国特許第6, 342, 225号を参照されたい。ヒト血清アルブミンに結合することができる例示的な小分子リガンドには、pIFBu（（S）-2-（4-（4-ヨードフェニル）ブタンアミド）ペンタン二酸）及びDOTA（2, 2’, 2’’, 2’’’-（1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトライル）四酢酸）が挙げられるが、これらに限定されない。配列番号118（{pIFBu}［AC4Abu］［Aeea］［Aeea］QRP［NMeArg］LSHKGP［Nle］P［4-Cl-F］{COOH}）のポリペプチドの場合のように、このようなリガンドを本発明の修飾アペリンポリペプチドに接続して、血清半減期を向上させることができる。

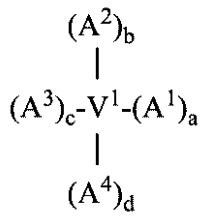
【0075】

「半減期の長い血清タンパク質」は、哺乳動物の血漿中に溶解している何百もの異なるタンパク質の1つであり、いわゆる「担体タンパク質」（アルブミン、トランスフェリン及びハプトグロビンなど）、フィブリノゲン及び他の血液凝固因子、補体成分、免疫グロブリン、酵素阻害剤、アンギオテンシン及びブラジキニンなどの物質の前駆体ならびに多くの他の種類のタンパク質が挙げられる。本発明は、限定するものではないが本明細書に記載するものなどの薬学的に許容される半減期延長部分のいずれかの単一種の使用、またはPEG及び免疫グロブリンFcドメイン若しくはFcのCH2ドメインなどのその一部分（例えば、Feige et al., “Modified peptidess as therapeutic agents”（米国特許第6, 660, 843号）参照）、アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン（HSA）；例えば、Ehrlich et al., “Preparation and characterization of albumin conjugates of a truncated Peptide YYY analogue for half-life extension”, Bioconjugate Chem., 24（12）：2015-2024, 2013、米国特許第6, 926, 898号、米国特許出願公開第2005／0054051号、米国特許第6, 887, 470号参照）、トランスサイレチン（TTR；例えば、米国特許出願公開第2003／0195154A1号及び第2003／0191056A1号参照）若しくはチロキシン結合グロブリン（TBG）若しくは例えば、WO2008／088422（その全体を参照により本明細書に援用する）に記載されている、免疫グロブリン（軽鎖＋重鎖）とFcドメインの組み合わせ（ヘテロ三量体、いわゆる「ヘミボディ」）などの2つ以上の異なる半減期延長部分の組み合わせの使用を包含する。

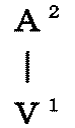
【0076】

修飾アペリンポリペプチドの半減期を延長することは、「安定性」の向上でもあり得る。安定性の向上はまた、アペリンポリペプチドのクリアランスの低減、またはアペリンポリペプチド若しくは非修飾アペリンポリペプチドと比較して代謝分解速度を低減させる修飾若しくは修飾の組み合わせを有するアペリンポリペプチドの全体的な曝露の増加を意味するものと理解され得る。安定性が向上すると、血漿及び組織ホモジネートなどのインビトロの生物学的マトリクス中におけるアペリンポリペプチドの半減期が延長し得、インビボでの血漿滞留時間が延長し得る。インビボ血漿滞留時間は、動物に投与されるインタクトなペプチド薬物実体の循環半減期を意味するものと理解されたい。インビトロ血漿滞留時間は、生物学的媒体中に添加された後のインタクトなペプチド薬物実体の半減期を意味するものと理解されたい。

【００７７】
アペリンポリペプチドの修飾はまた、当該分子の「効力」の増大、例えば、分子の薬物動態的または薬力学的特性の改善につながり得る。効力の増大はまた、非修飾アペリンポリペプチドと比較して代謝分解速度を低減させる修飾または修飾の組み合わせを有するアペリンポリペプチドを意味するものと理解され得る。安定性が向上すると、血漿及び組織ホモジネートなどのインビトロの生物学的マトリクス中におけるアペリンポリペプチドの半減期が延長し得、インビボでの血漿滞留時間が延長し得る。効力の増大は、更に、ＡＰＪ受容体に対する修飾アペリンポリペプチドの親和性及び／または有効性の向上を意味するものと理解され得る。
【００７８】
ある特定の実施形態において、本明細書に記載の１つまたは複数の修飾アペリンポリペプチドは、ポリペプチドのＮ末端、Ｃ末端、主鎖または側鎖を介し、種々の構造の化学修飾によって、半減期延長部分またはビヒクルに結合または接続される。したがって、一実施形態において、ビヒクル－ペプチド複合体は、次式Ｉによって記載することができ、
【化１】



式中、
$V^1$は、ビヒクル（例えば、ＰＥＧ、脂質または他の半減期延長部分）であり、
$A^1$、$A^2$、$A^3$及び$A^4$は、$-(L^1)_e-P^1$、$-(L^1)_e-P^1-(L^2)_f-P^2$、$-(L^1)_e-P^1-(L^2)_f-P^2-(L^3)_g-P^3$、$-(L^1)_e-P^1-(L^2)_f-P^2-(L^3)_g-P^3-(L^4)_h-P^4$及びこれらの高次多量体からそれぞれ独立して選択され、
$P^1$、$P^2$、$P^3$及び$P^4$は、それぞれ独立してアペリンポリペプチドの配列であり、脂質及び／若しくはＡｅｅａ及び／若しくはγ－グルタミン酸ならびに／または結合リンカーの一部を含む別の部分を伴わない本出願に記載のアペリンペプチドのいずれかであってよく、例えば、配列番号１２１～６４７のアミノ酸配列を有するアペリンペプチドであり、
$L^1$、$L^2$、$L^3$及び$L^4$は、それぞれ独立してリンカーであり、
ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、ｆ、ｇ及びｈは、それぞれ独立して０または１であり、但し、ａ、ｂ及びｃのうちの少なくとも１つは１である。
【００７９】
別の実施形態において、ビヒクル－ペプチド複合体は、次式ＩＩ：
$V^1-A^1$
及びその多量体によって記載され、式中、$V^1$はＰＥＧ、脂質または他の半減期延長部分であり、かつリンカーによりまたはリンカーなしで$A^1$のＮ末端で接続されている。
【００８０】
別の実施形態において、ビヒクル－ペプチド複合体は、次式ＩＩＩ：
【化１－１】



及びその多量体によって記載され、式中、$V^1$はＰＥＧ、脂質または他の半減期延長部分であり、かつリンカーによりまたはリンカーなしで$A^2$の主鎖または側鎖で接続されてい

る。

【００８１】

別の実施形態において、ビヒクル－ペプチド複合体は、次式ＩＶ：

$A^3-V^1$

及びその多量体によって記載され、式中、$V^1$はＰＥＧ、脂質または他の半減期延長部分であり、かつリンカーによりまたはリンカーなしで$A^3$のＣ末端で接続されている。

【００８２】

別の実施形態において、ビヒクル－ペプチド複合体は、次式Ｖ：

$A^2-V^1-A^1$

及びその多量体によって記載され、式中、$V^1$はＰＥＧ、脂質または他の半減期延長部分であり、かつリンカーによりまたはリンカーなしで$A^1$及び$A^2$の任意の位置で接続されている。

【００８３】

別の実施形態において、ビヒクル－ペプチド複合体は、次式ＶＩ：

【化２】

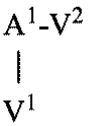


及びその多量体によって記載され、式中、Ｖ１はＰＥＧ、脂質または他の半減期延長部分であり、かつリンカーによりまたはリンカーなしで$A^1$、$A^2$、$A^3$または$A^4$の任意の位置で接続されている。

【００８４】

別の実施形態において、ビヒクル－ペプチド複合体は、次式ＶＩＩ：

【化３】

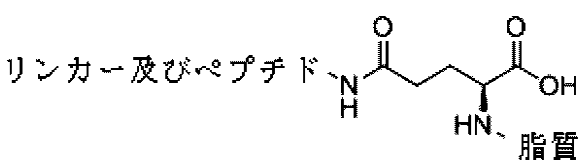


及びその多量体によって記載され、式中、$V^1$及び$V^2$はＰＥＧ、脂質または他の半減期延長部分であり、かつリンカーによりまたはリンカーなしで$A^1$の任意の位置で接続されている。

【００８５】

ある特定の実施形態において、γ－グルタミン酸を本発明の修飾アペリンポリペプチドに挿入することができる。γ－グルタミン酸は、脂質部分（例えば、脂肪酸）と修飾アペリンポリペプチドの間に挿入され得る。γ－グルタミン酸に加えて、本明細書にて更に詳述する結合リンカーの構成要素として、任意の他の部分が存在してもよい。結合リンカーの構成要素は、特定的、機能的及び／または構造的役割を果たす、極性、非極性、疎水性、脂肪族または芳香族部分であってよい。

【化４】




【００８６】

ある特定の実施形態において、半減期延長部分またはビヒクルは、脂質である。したが

って、本明細書にて開示する修飾アペリンポリペプチドのいずれかは、所望により結合リンカーを介して、脂肪酸などの脂質部分に結合することができる。いくつかの実施形態において、脂肪酸は、$C_{1}$～$C_{25}$飽和または不飽和脂肪酸である。半減期延長部分として使用でき、所望により結合リンカーを介して本発明の修飾アペリンポリペプチドに接続することができる例示的な脂肪酸については、以下の表６に列挙する。

【表６－１】

表６．例示的な脂肪酸部分

| 一般名 | 化学名 | 化学構造 | 略称 |
|---|---|---|---|
| 酪酸 | ブタン酸 | $CH_3(CH_2)_2COOH$ | ブタノイル |
| カプロン酸 | ヘキサン酸 | $CH_3(CH_2)_4COOH$ | ヘキサノイル |
| カプリル酸 | オクタン酸 | $CH3(CH2)_6COOH$ | Ｏｃ |
| カプリン酸 | デカン酸 | $CH_3(CH_2)_8COOH$ | デカノイル |
| ラウリン酸 | ドデカン酸 | $CH_3(CH_2)_{10}COOH$ | ドデカノイル、Ｄｏｄｃ |
| トリデシル酸 | トリデカノン酸 | $CH_3(CH_2)_{11}COOH$ | ＴＤＡ |
| ミリスチン酸 | テトラデカン酸 | $CH_3(CH_2)_{12}COOH$ | ミリスチル、Ｍｙｒｉｓｔ |
| ペンタデシル酸 | ペンタデカン酸 | $CH_3(CH_2)_{13}COOH$ | ＰＤＡ |
| パルミチン酸 | ヘキサデカン酸 | $CH_3(CH_2)_{14}COOH$ | Ｐａｌｍ |
| マルガリン酸 | ヘプタデカン酸 | $CH_3(CH_2)_{15}COOH$ | ＨＤＡ |
| ステアリン酸 | オクタデカン酸 | $CH_3(CH_2)_{16}COOH$ | Ｓｔ |
| アラキジン酸 | イコサン酸 | $CH_3(CH_2)_{18}COOH$ | |
| ベヘン酸 | ドコサン酸 | $CH_3(CH_2)_{20}COOH$ | |

【表６－２】

| 一般名 | 化学名 | 化学構造 | 略称 |
|---|---|---|---|
| リグノセリン酸 | テトラコサン酸 | $CH_3(CH_2)_{22}COOH$ | |
| セロチン酸 | ヘキサコサン酸 | $CH_3(CH_2)_{24}COOH$ | |
| コハク酸 | ブタン二酸 | $HOOC(CH_2)_2COOH$ | Ｓｕｃｃｉｎｉｃａｃｉｄ |
| アジピン酸 | ヘキサン二酸 | $HOOC(CH_2)_4COOH$ | ＡｄｐＡ |
| スベリン酸 | オクタン二酸 | $HOOC(CH_2)_6COOH$ | Ｓｕｂｅｒｉｃａｃｉｄ |
| セバシン酸 | デカン二酸 | $HOOC(CH_2)_8COOH$ | Ｓｅｂａｃｉｃａｃｉｄ |
| ＤＤＤＡ | ドデカン二酸 | $HOOC(CH_2)_{10}COOH$ | ＤＤＤＡ |
| | テトラデカン二酸 | $HOOC(CH_2)_{12}COOH$ | ＴｅｔＤＤＡ |
| | ヘキサデカン二酸 | $HOOC(CH_2)_{14}COOH$ | ＨｅｘＤＤＡ |
| | オクタデカン二酸 | $HOOC(CH_2)_{16}COOH$ | ＯＤＤＡ |

【００８７】

いくつかの実施形態において、本発明の修飾アペリンポリペプチドに結合される脂肪酸または脂肪族アシル基は、ブタノイル、ヘキサノイル、オクタノイル、デカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、オクタデカンジオイル、オクタンジオイル、デカンジオイル、ドデカンジオイル、ヘキサンジオイル、ブタンジオイル、テトラデカンジオイルまたはヘキサデカンジオイルから選択される。他の実施形態において、本発明の修飾アペリンポリペプチドに結合される脂肪酸または脂肪族アシル基は、オクタデカンジオイル、ヘプタデカノイル、トリデカノイル、ブタノイル、ヘキサノイル、ヘキサデカノイル、ブタンジオイル、オクタンジオイルまたはデカンジオイルから選択される。ある特定の実施形態において、本発明の修飾アペリンポリペプチドに結合される脂肪酸または脂肪族アシル基は、トリデカノイル、ブタノイル、ヘキサノイル、ヘキサデカノイル、ブタンジオイル、オクタンジオイルまたはデカンジオイルから選択される。ある特定の他の実施形態において、本発明の修飾アペリンポリペプチドに結合される脂肪酸または脂肪族アシル基は、オクタノイル、デカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイルまたはオクタデカンジオイルから選択される。

【００８８】

本発明の一実施形態において、脂質－アペリンペプチド複合体は、次式：

$X_1X_2X_3X_4$（配列番号７２１）によって記載することができ、

式中、

$X_1$は、脂肪族アシル基であり、

$X_2$は、γＧｌｕであるか、または不在であり、

$X_3$は、ＰＥＧ基であるか、または不在であり、

$X_4$は、アペリンポリペプチドである。

【００８９】
上記式のアペリンペプチド中のアミノ酸残基は、Ｌ－若しくはＤ－アミノ酸、α－若しくはβ－アミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸のＬ－若しくはＤ－若しくはα－若しくはβ－型であってよい。上記式中のアペリンポリペプチドは、本明細書に記載の修飾アペリンポリペプチドのいずれであってもよい。一実施形態において、ＰＥＧ基は、１つまたは複数のＡＥＥＡ（［２－（２－アミノ－エトキシ）－エトキシ］－酢酸）基である。関連する実施形態において、$X^2$はγＧｌｕ（本明細書中、ＡＣ４Ａｂｕともいう）であり、$X_3$はＡＥＥＡまたはＡＥＥＡ－ＡＥＥＡである。
【００９０】
本発明の別の実施形態において、脂質－アペリンペプチド複合体は、次式：｛ＨＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］$X_1X_2X_3$Ｐ［Ｃｈａ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］$X_4X_5$（配列番号７２２）によって記載することができ、式中、$X_1$は［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、$X_2$はＱまたは［ｑ］であり、$X_3$は［ｈＡｒｇ］または［ｒ］であり、$X_4$はＰまたは［Ｐｉｐ］であり、$X_5$は［４－Ｃｌ－Ｆ］または［Ｄ－４ＣｌＦ］である。これら及び他の実施形態において、脂質－ペプチド複合体は、配列番号２３７、２３９または２４２の配列を含み得る。
【００９１】
本発明の更に別の実施形態において、脂質－アペリンペプチド複合体は、次式：｛ＨＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］$X_1X_2X_3$Ｐ$X_4X_5$ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］$X_6X_7$（配列番号７２３）によって記載することができ、式中、$X_1$は［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、$X_2$はＱまたは［ｑ］であり、$X_3$はｒまたは［ｈＡｒｇ］であり、$X_4$はｒまたは［ＮＭｅＡｒｇ］であり、$X_5$は［ＮＭｅＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、$X_6$は［Ｐｉｐ］またはＰであり、$X_7$は［４－ＣＬ－Ｆ］、［ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］または［Ｔｉｃ］である。これら及び他の実施形態において、脂質－ペプチド複合体は、配列番号２３４～２４３のうちのいずれか１つの配列を含み得る。
【００９２】
本発明のいくつかの実施形態において、脂質－アペリンペプチド複合体は次式：｛ＴＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ＫＧ［Ｏｉｃ］$X_9X_{10}X_{11}$（配列番号７２４）によって記載することができ、式中、$X_1$は［ｈＡｒｇ］、［ｒ］であるか、または不在であり、$X_2$はＱ、［ｑ］、［ＢＬｅｕ］または［ＮＭｅＧｌｎ］であり、$X_3$は［ｈＡｒｇ］または［ｒ］であり、$X_4$はＰ、［Ｐｉｐ］、［Ｏｉｃ］または［Ｓａｒ］であり、$X_5$は［ＮＭｅＡｒｇ］、［ｒ］または［ｈＡｒｇ］であり、$X_6$は［Ｃｈａ］、［ＮＭｅＬｅｕ］、［ＢＬｅｕ］または［ＮＭｅＣｈａ］であり、$X_7$はＳ、［ＢｈＳｅｒ］、［ｂＡｌａ］、［ＮｈＳｅｒＧ］または［ａＭｅＳ］であり、$X_8$はＨ、Ａ、Ｙ、［Ｔｌｅ］、［Ｄｅｇ］、ＬまたはＶであり、$X_9$は［Ｎｌｅ］または［ｐｌ－Ｐｈｅ］であり、$X_{10}$はＰ、Ｄ－アミノ酸、β－アミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸のＤ－若しくはβ－型であり、$X_{11}$は［４－Ｃｌ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］、［Ｄ－Ｂｉｐ］であるか、または不在である。ある特定の実施形態において、$X_{10}$は、［Ｄ－Ｔｉｃ］、［４－Ｃｌ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］、［Ａｉｃ］、［Ｏｉｃ］、［Ｄ－４Ｆ］、［Ｄ－Ｏｇｌ］、［ｆ］、［１－Ｎａｌ］、［２－Ｎａｌ］、［Ｄ－Ｂｉｐ］、［Ｔｉｃ］、［Ａｉｂ］または［Ｄｅｇ］である。これら及び他の実施形態において、脂質－ペプチド複合体は、配列番号１２１～２１０及び２４５～２５６のうちのいずれか１つの配列を含み得る。
【００９３】
本発明の別の実施形態において、脂質－アペリンペプチド複合体は、次式：｛ＴＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］$X_1$ｑ［ｈＡｒｇ］Ｐ［ＮＭｅＡｒｇ］［Ｃｈａ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］$X_2X_3$（配列番号７２５）によって記載することができ、式中、$X_1$は［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、$X_2$はＰ、Ｄ－アミノ酸または非標準アミノ酸であり、$X_3$はＤ－アミノ酸、非標準アミノ酸または

－ＣＯＯＨである。これら及び他の実施形態において、脂質－ペプチド複合体は、配列番号１２１～１５２のうちのいずれか１つの配列を含み得る。

【００９４】

本発明の更に別の実施形態において、脂質－アペリンペプチド複合体は、次式：{ＴＤＡ}［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］［ｈＡｒｇ］ｑ［ｈＡｒｇ］Ｐ［ＮＭｅＡｒｇ］［Ｃｈａ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］$X_1$ＣＯＯＨ（配列番号７２６）によって記載することができ、式中、$X_1$はＤ－アミノ酸、β－アミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸のＤ－若しくはβ－型である。いくつかの実施形態において、$X_1$は、［Ｄ－Ｔｉｃ］、［４－ＣＬ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］、［Ａｉｃ］、［Ｏｉｃ］、［Ｄ－４ｌＦ］、［Ｄ－ＩｇＬ］、［ｆ］、［１－Ｎａｌ］、［２－Ｎａｌ］、［Ｄ－Ｂｉｐ］または［Ｔｉｃ］である。ある特定の実施形態において、脂質－ペプチド複合体は、配列番号１６６、１７１及び２４５～２５６のうちのいずれか１つの配列を含み得る。

【００９５】

本発明の一実施形態において、脂質－アペリンペプチド複合体は、次式：{ＴＤＡ}［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］Ｑ$X_1$Ｐ$X_2$$X_3$ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］$X_4$$X_5$$X_6$（配列番号７２７）によって記載することができ、式中、$X_1$はＲ、ｒまたは［ｈＡｒｇ］であり、$X_2$はｒ、［ｈＡｒｇ］または［ＮＭｅＡｒｇ］であり、$X_3$は［ＮＭｅＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、$X_4$は［ｐｌ－Ｐｈｅ］または［Ｎｌｅ］であり、$X_5$はＰまたは［Ｄ－１Ｎａｌ］であり、$X_6$は［Ｄ－Ｂｉｐ］、［４－ＣＬ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］であるか、または不在である。これら及び他の実施形態において、脂質－ペプチド複合体は、配列番号１６５及び２１１～２３３のうちのいずれか１つの配列を含み得る。

【００９６】

本発明の更に別の実施形態において、脂質－アペリンペプチド複合体は、次式：{ＴＤＡ}［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］$X_1$$X_2$$X_3$Ｐ$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$ＫＧ［Ｏｉｃ］$X_8$$X_9$$X_{10}$（配列番号７２８）によって記載することができ、式中、$X_1$は［ｈＡｒｇ］または［ｒ］であり、$X_2$はＱまたは［ｑ］であり、$X_3$はｒまたは［ｈＡｒｇ］であり、$X_4$はｒまたは［ＮＭｅＡｒｇ］であり、$X_5$は［ＮＭｅＬｅｕ］、［ＢＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、$X_6$はＳまたは［ｂＡｌａ］であり、$X_7$はＨ、Ａまたは［Ｔｌｅ］であり、$X_8$は［Ｎｌｅ］または［ｐｌ－Ｐｈｅ］であり、$X_9$はＰ、Ｄ－アミノ酸、β－アミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸のＤ－若しくはβ－型であり、$X_{10}$は［Ｏｉｃ］、［４－Ｃｌ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］、［Ｄ－１Ｎａｌ］、［Ｄ－Ｂｉｐ］であるか、または不在である。いくつかの実施形態において、$X_9$は［Ｄ－Ｔｉｃ］、［４－Ｃｌ－Ｆ］　［Ｄ－４ＣｌＦ］、［Ａｉｃ］、［Ｏｉｃ］、［Ｄ－ｉｇｌ］、［ｆ］、［Ｄ－１Ｎａｌ］、［Ｄ－２Ｎａｌ］、［１－Ｎａｌ］、［２－Ｎａｌ］または［Ｄ－Ｂｉｐ］であり、$X_{10}$は不在である。ある特定の実施形態において、脂質－ペプチド複合体は、配列番号１５３～１５５、１６６、１７１、１７３～１７５、１８０、１９９、２０１、２０８及び２４５～２５６のうちのいずれか１つの配列を含み得る。

【００９７】

例示的な本発明の脂質－アペリンペプチド複合体を以下の表７に記載する。本発明は、表７に列挙する脂質－ペプチド複合体のうちのいずれか１つの配列を含む単離ポリペプチドを包含する。

【表７－１】

表７．例示的な脂質－アペリンペプチド複合体

| 配　列<br>番号 | 配列 |
|---|---|
| 121 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [Oic] |
| 122 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [Aic] |
| 123 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [D-1Nal] |
| 124 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [D-2Nal] |
| 125 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [D-Igl] |
| 126 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [f]{COOH} |
| 127 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [D-4ClF] |
| 128 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [D-Tic] |
| 129 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [D-4IF] |
| 130 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-Tic]{COOH} |
| 131 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][4-Cl-F]{COOH} |
| 132 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-4ClF]{COOH} |

【表７－２】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 133 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Aic]{COOH} |
| 134 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Oic]{COOH} |
| 135 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-4IF]{COOH} |
| 136 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-Igl]{COOH} |
| 137 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][f]{COOH} |
| 138 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][1-Nal]{COOH} |
| 139 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][2-Nal]{COOH} |
| 140 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-1Nal]{COOH} |
| 141 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-2Nal]{COOH} |
| 142 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-Bip]{COOH} |
| 143 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Tic]{COOH} |
| 144 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[Oic] |
| 145 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[Aic] |
| 146 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[D-1Nal] |
| 147 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[D-2Nal] |
| 148 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[D-Igl] |
| 149 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[f] |
| 150 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[D-4ClF] |
| 151 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[D-Tic] |
| 152 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[D-4IF] |

【表７－３】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 153 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P [Oic]{COOH} |
| 154 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P [D-4ClF]{COOH} |
| 155 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P [D-1Nal]{COOH} |
| 156 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 157 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle][Aib][4-Cl-F] |
| 158 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle][Deg][4-Cl-F] |
| 159 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle][Pip][4-Cl-F] |
| 160 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle][Pip][D-4ClF] |
| 161 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg][Pip][NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 162 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg][Pip][NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Pip][4-Cl-F] |
| 163 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle] [D-1Nal] |
| 164 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-1Nal] |
| 165 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle] [D-1Nal] {COOH} |
| 166 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle][D-1Nal]{COOH} |
| 167 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle] [D-1Nal] |
| 168 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle] [4-Cl-F] |
| 169 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][4-Cl-F] |
| 170 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle] [4-Cl-F] |
| 171 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle][4-Cl-F]{COOH} |
| 172 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle] [4-Cl-F] |

【表７－４】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 173 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe] [D-Bip] |
| 174 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe][D-Bip] {COOH} |
| 175 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe][D-Bip]{COOH} |
| 176 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 177 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe] P[D-Bip] |
| 178 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][r]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 179 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][BLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P [D-Bip] |
| 180 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][BLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 181 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][r]P[r][BLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P [D-Bip] |
| 182 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeCha]SHKG[Oic][pI-Phe] P[D-Bip] |
| 183 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r][BLeu][hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 184 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][BLeu][r]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 185 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r][BLeu][r]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 186 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r][NMeGln][hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 187 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r][NMeGln][r]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 188 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SAKG[Oic][pI-Phe] P[D-Bip] |
| 189 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SYKG[Oic][pI-Phe] P[D-Bip] |
| 190 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]S[Tle]KG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 191 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SLKG[Oic][pI-Phe] P[D-Bip] |
| 192 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SVKG[Oic][pI-Phe] P[D-Bip] |

【表７－５】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 193 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg][Oic][r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 194 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg][Sar][r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 195 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu][BhSer]HKG[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip] |
| 196 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu][bAla]HKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 197 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu][NhSerG]HKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 198 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu][aMeS]HKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 199 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu]SAKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] {COOH} |
| 200 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu]SYKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 201 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu]S[Tle]KG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 202 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu]S[Deg]KG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 203 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu]SLKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 204 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu]SVKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 205 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg][Oic][r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 206 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg][Sar][r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 207 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu][BhSer]HKG [Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 208 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu][bAla]HKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 209 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu][NhSerG]HKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 210 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu][aMeS]HKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 211 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]RQRP[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 212 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]RQRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |

【表７－６】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 213 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe] P[D-Bip]{COOH} |
| 214 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]RQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 215 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]QRP[r][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 216 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]RQRP[r][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 217 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]QRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 218 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle] P [4-Cl-F]{COOH} |
| 219 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe] P[4-Cl-F] |
| 220 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle] P [D-Bip] |
| 221 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 222 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 223 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 224 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QRP[r][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |
| 225 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] |
| 226 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[4-Cl-F] |
| 227 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle]P[D-Bip] |
| 228 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[hArg]P[r][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 229 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 230 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 231 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][Aeea]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 232 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][Aeea]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 233 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][Aeea]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nl |

【表７－７】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| | e][D-1Nal]{COOH} |
| 234 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Pip] [4-Cl-F]{COOH} |
| 235 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle]P[f]{COOH} |
| 236 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 237 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 238 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[Tic]{COOH} |
| 239 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Pip][4-Cl-F] {COOH} |
| 240 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle]P[f]{COOH} |
| 241 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 242 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF] {COOH} |
| 243 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[Tic]{COOH} |
| 244 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[Tic]{COOH} |
| 245 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-Tic]{COOH} |
| 246 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-4ClF] {COOH} |
| 247 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Aic]{COOH} |
| 248 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Oic]{COOH} |
| 249 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-4IF]{COOH} |
| 250 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-Igl]{COOH} |
| 251 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][f]{COOH} |
| 252 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][1-Nal]{COOH} |
| 253 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oi |

【表７－８】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| | c][Nle][2-Nal]{COOH} |
| 254 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-2Nal] {COOH} |
| 255 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-Bip] {COOH} |
| 256 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Tic]{COOH} |
| 257 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]OF[hArg][hArg]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle][2Nal]{COOH} |
| 258 | {PDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]OF[hArg][hArg]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle][2Nal]{COOH} |
| 259 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]OF[hArg][hArg]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle][2Nal]{COOH} |
| 260 | {ODDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]OF[hArg][hArg]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle][2Nal]{COOH} |
| 261 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 262 | {PDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 263 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 264 | {ODDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 265 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF] {COOH} |
| 266 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QrPr[Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 267 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QrP[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 268 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-1Nal] {COOH} |
| 269 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-Tic]{COOH} |
| 270 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle][Aib][4-Cl-F]{COOH} |
| 271 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle][Deg][4-Cl-F]{COOH} |
| 272 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Tle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 273 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]S[Aib]KG[Oic][Nle]P[4- |

【表７－９】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| | Cl-F]{COOH} |
| 274 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[BLeu]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 275 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]P[NMeArg][BLeu]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 276 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[NMeCha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 277 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]l[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 278 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][BLeu][hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 279 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[NMeArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 280 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[NMeArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 281 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[BLeu]SHKG[Oic][Nle]P[D-4Cl F] {COOH} |
| 282 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle][4-Cl-F] {COOH} |
| 283 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle][D-4ClF] {COOH} |
| 284 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QrP[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 285 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QrP[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-1Nal]{COOH} |
| 286 | {ヘキサノイル}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 287 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QRP[NMeArg]LSHKGP[Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 288 | {セバシン酸}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 289 | {セバシン酸}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 290 | {ODDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QRPRLSHKGPMPF{COOH} |
| 291 | {セバシン酸}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 292 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]l[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |

【表７－１０】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 293 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]P[NMeArg][Cha]SH[bAla]G[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 294 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHK[bAla][Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 295 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][bAla][D-4ClF]{COOH} |
| 296 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][BhPro][D-4ClF]{COOH} |
| 297 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]OF[hArg][hArg]Q[NMeArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 298 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][BLeu][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 299 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][BhAsn][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 300 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][BhLeu][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 301 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg][BhPro][NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 302 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]P[NMeArg][BhLeu]SHKG[Oic][Nle] P[D-4ClF]{COOH} |
| 303 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]P[NMeArg][Cha][bAla]HKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 304 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]P[NMeArg][Cha]S[bAla]KG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 305 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]P[NMeArg][Cha]SH[3Pal]G[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 306 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]P[NMeArg][Cha]SH[BLys]G[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} |
| 307 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]OF[hArg][hArg][BLeu][hArg]P[hArg][Cha] SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 308 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 309 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][hArg]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 310 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 311 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]P[Nle][NMeLeu]SHKG[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 312 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SH[Nle]G[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |

【表７－１１】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 313 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]PK[NMeLeu]SH[Nle]G[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 314 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][Nle]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 315 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][Nle]Q[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 316 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[Nle]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 317 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]P[Nle][NMeLeu]AHKG[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 318 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]AH[Nle]G[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 319 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]PK[NMeLeu]AH[Nle]G[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 320 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][Nle]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]AHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 321 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][Nle]Q[hArg]Pr[NMeLeu]AHKG[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 322 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[Nle]Pr[NMeLeu]AHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 323 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]P[Nle][NMeLeu]SAKG[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 324 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SA[Nle]G[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 325 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]PK[NMeLeu]SA[Nle]G[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 326 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][Nle]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SAKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 327 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][Nle]Q[hArg]Pr[NMeLeu]SAKG[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 328 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[Nle]Pr[NMeLeu]SAKG[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 329 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[hArg]P[Nle][NMeLeu]AAKG[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 330 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]AA[Nle]G[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 331 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]PK[NMeLeu]AA[Nle]G[Oic] [pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 332 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][Nle]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]AAKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |

【表７－１２】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 333 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][Nle]Q[hArg]Pr[NMeLeu]AAKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 334 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[Nle]Pr[NMeLeu]AAKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 335 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]RQRP[Nle][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 336 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]RQRP[hArg][Cha]SH[Nle]G[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 337 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]RQRPK[Cha]SH[Nle]G[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 338 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][Nle] Q R P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 339 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea] R Q [Nle] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 340 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea] R Q R P [hArg] [Cha] S A [Nle] G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 341 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea] R Q R P K [Cha] S A [Nle] G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 342 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea] [Nle] Q R P [hArg] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 343 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea] R Q [Nle] P [hArg] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 344 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea] R Q R P [Nle] [Cha] A H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 345 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea] R Q R P [Nle] [Cha] A A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 346 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea] R Q R P K [Cha] A A [Nle] G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 347 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea] [Nle] Q R P [hArg] [Cha] A A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 348 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q [Nle] P [hArg] [Cha] A A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 349 | {DDDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 350 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q R P [Nle] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 351 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q R P [hArg] [Cha] A A [Nle] G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 352 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |

【表７－１３】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 353 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 354 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] L S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 355 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 356 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] L S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 357 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [hArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 358 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [hArg] L S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 359 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 360 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 361 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 362 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 363 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 364 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} |
| 365 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [Oic] {COOH} |
| 366 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [Aic] {COOH} |
| 367 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [1-Nal] {COOH} |
| 368 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [2-Nal] {COOH} |
| 369 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4IF] {COOH} |
| 370 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [Bh4ClF] {COOH} |
| 371 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K [Tle] [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 372 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |

【表７－１４】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 373 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S Y K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 374 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 375 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [aMeLeu] R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 376 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 377 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 378 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 379 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [BhPhe] {COOH} |
| 380 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-BhPhe] {COOH} |
| 381 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} |
| 382 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 383 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [BLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 384 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [NMehArg] [BLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 385 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 386 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 387 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [aMePro] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 388 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 389 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} |
| 390 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 391 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 392 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |

【表７－１５】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 393 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 394 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [NMeArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 395 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 396 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 397 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 398 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Aeea] [Aeea] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 399 | {TDA} [AC4Abu] [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 400 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [Cit] P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 401 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 402 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [4-Cl-F] {COOH} |
| 403 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [2Nal] {COOH} |
| 404 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [2Nal] {COOH} |
| 405 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [2Nal] {COOH} |
| 406 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [CPG] {COOH} |
| 407 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-2Nal] {COOH} |
| 408 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 409 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} |
| 410 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [D-4ClF] {COOH} |
| 411 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Deg] [4-Cl-F] {COOH} |
| 412 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |

【表７－１６】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 413 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Tle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 414 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Aib] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 415 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Deg] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 416 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 417 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [BhPro] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 418 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 419 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 420 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BhAsn] R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 421 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BhLeu] R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 422 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [BhLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 423 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S [bAla] K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 424 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H [bAla] G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 425 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [bAla] [4-Cl-F] {COOH} |
| 426 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 427 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P P L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 428 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [Nle] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 429 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [Pip] [4-Cl-F] {COOH} |
| 430 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 431 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-Igl] {COOH} |
| 432 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [B4ClF] {COOH} |

【表７－１７】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 433 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Tle] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 434 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Deg] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 435 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [NMehArg] [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 436 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S Y K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 437 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S V K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 438 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S [Tle] K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 439 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Tle] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 440 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [Pip] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 441 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [BhPro] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 442 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Tle] R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 443 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Deg] R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 444 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H [AMe-K] G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 445 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Pip] [4-Cl-F] {COOH} |
| 446 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 447 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [NMeArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 448 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H H G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 449 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H [1-Nal] G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 450 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L [Pra] H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 451 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S [Deg] K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 452 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S [Tle] K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |

【表７－１８】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 453 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [D-4IF] {COOH} |
| 454 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] [Aib] r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 455 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] [Deg] r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 456 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [NMehArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 457 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 458 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [BLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 459 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [NMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 460 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 461 | {AdpA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 462 | {TDA} [AC4Abu] [AC4Abu] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 463 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BhGln] R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 464 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L [bAla] H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 465 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P Q L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 466 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H [Nle] G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 467 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L [NhSerG] H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 468 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L [aMeS] H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 469 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S [rHis] K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 470 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [2Nal] {COOH} |
| 471 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMehArg] L S H K G P [Nle] P [2Nal] {COOH} |
| 472 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [2Nal] {COOH} |

【表７－１９】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 473 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [2Nal] {COOH} |
| 474 | {セバシン酸} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 475 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q E P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 476 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R E [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 477 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P E L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 478 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 479 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] r Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 480 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] r Q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 481 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] r q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 482 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 483 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMehArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 484 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [NMehArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 485 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 486 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] [Oic] r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 487 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 488 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 489 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 490 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] Q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 491 | {ブタノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 492 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |

【表７－２０】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 493 | {Oc} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 494 | {デカノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 495 | {PDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 496 | {HDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 497 | {コハク酸} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 498 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 499 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 500 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] [BhSer] H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 501 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Pip] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} |
| 502 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 503 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Pip] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 504 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [aMePro] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 505 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 506 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Aeea] [hArg] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 507 | {TDA} [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 508 | {スベリン酸} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 509 | {セバシン酸} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 510 | {DDDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 511 | {TetDDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 512 | {HexDDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |

【表７－２１】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 513 | {ODDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 514 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 515 | {AdpA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 516 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [BhPro] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 517 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [Pip] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 518 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] [BhSer] H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 519 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} |
| 520 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 521 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [Pip] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 522 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [BhPro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 523 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [Nle] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 524 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q E P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 525 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q e P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 526 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P E [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 527 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P e [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 528 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [Nle] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 529 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [Nle] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 530 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 531 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S Y K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 532 | {TDA} [AC4Abu] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |

【表７－２２】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 533 | {TDA} [AC4Abu] [AC4Abu] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 534 | {TDA} [AC4Abu] [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 535 | {TDA} [AC4Abu] [AC4Abu] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 536 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [AC4Abu] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 537 | {TDA} E [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 538 | {TDA} d [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 539 | {TDA} [AC4Abu] [NPeg11] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 540 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 541 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 542 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 543 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K [Tle] [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 544 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 545 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 546 | {TDA} D [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 547 | {TDA} e [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 548 | {H2} H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K(AC4Abu-Palm) E F I A W L V R G R G {COOH} |
| 549 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Deg] [4-Cl-F] {COOH} |
| 550 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [BhPro] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 551 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} |
| 552 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |

【表７－２３】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 553 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [BhPro] [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 554 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 555 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Pip] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 556 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 557 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Tle] [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 558 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Deg] [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 559 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 560 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 561 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [NMehArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 562 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 563 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Pip] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 564 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q [Nle] P [hArg] [Cha] S A K G [Pip] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 565 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] r Q R P [hArg] [NMeLeu] S H K G [Pip] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 566 | {ヘキサノイル} [Ahx] [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} |
| 567 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-BhPhe] {COOH} |
| 568 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [D-BhPhe] {COOH} |
| 569 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [D-BhPhe] {COOH} |
| 570 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 571 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 572 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [bAla] [D-BhPhe] {COOH} |

【表７－２４】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 573 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [D-BhPhe] {COOH} |
| 574 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [D-BhPhe] {COOH} |
| 575 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [BhPhe] {COOH} |
| 576 | {HDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} |
| 577 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [BhPhe] {COOH} |
| 578 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPhe] {COOH} |
| 579 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [BhPhe] {COOH} |
| 580 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 581 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 582 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Nip] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 583 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Inp] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 584 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [1-Ach] [4-Cl-F] {COOH} |
| 585 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Acp] [4-Cl-F] {COOH} |
| 586 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Nip] [4-Cl-F] {COOH} |
| 587 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Inp] [4-Cl-F] {COOH} |
| 588 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Nip] [4-Cl-F] {COOH} |
| 589 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Inp] [4-Cl-F] {COOH} |
| 590 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [Aic] {COOH} |
| 591 | {ドデカノイル-NH} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 592 | {ミリスチル-NH} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |

【表７－２５】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 593 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 594 | {St} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} |
| 595 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aic] {COOH} |
| 596 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Oic] {COOH} |
| 597 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Aic] {COOH} |
| 598 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [Tic] {COOH} |
| 599 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [D-Tic] {COOH} |
| 600 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-4ClF] {COOH} |
| 601 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Pip] [D-4ClF] {COOH} |
| 602 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Nip] [D-4ClF] {COOH} |
| 603 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Inp] [D-4ClF] {COOH} |
| 604 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [D-4ClF] {COOH} |
| 605 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Pip] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 606 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [AMEF] {COOH} |
| 607 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-AMF] {COOH} |
| 608 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [AMEF] {COOH} |
| 609 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Pip] [AMEF] {COOH} |
| 610 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [AMEF] {COOH} |
| 611 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [AMEF] {COOH} |
| 612 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-AMF] {COOH} |

【表７－２６】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 613 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [BhPro] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} |
| 614 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-BhPhe] {COOH} |
| 615 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] [BLeu] H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 616 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S [Dap] K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 617 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S h K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 618 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H O G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 619 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [aMeOrn] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 620 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [3Pal] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 621 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [4-Cl-F] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 622 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [4-F-F] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 623 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [Dab] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 624 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [Dap] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 625 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [Igl] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 626 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K [Sar] [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 627 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] [aMeS] H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 628 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] [BLeu] H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 629 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S [Bip] K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 630 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S [Dap] K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 631 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S h K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 632 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [NPipG] G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |

【表７－２７】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 633 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [NPipG] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 634 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H O G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 635 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [aMeOrn] G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 636 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [3Pal] G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 637 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [4-F-F] G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 638 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [Dab] G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 639 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [Dap] G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 640 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [Igl] G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 641 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K [Sar] [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} |
| 642 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] [aMeS] H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} |
| 643 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] [NPrG] H K G [Pip] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 644 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S [NPrG] K G [Pip] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 645 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NPipG] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 646 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [NPipG] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} |
| 647 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [BhPhe] {COOH} |

【００９８】

表７に列挙する特定のペプチド複合体中の脂肪族アシル基うちのいずれかは、表６に列挙したものなどの別の脂肪族アシル基で置換され得る。例として、上で列挙した特定のペプチドのいずれか中のＴＤＡ脂肪族アシル基をＨＤＡ、ＯＤＤＡまたは別の脂肪族アシル基で置き換えることができる。いくつかの実施形態において、上で列挙したペプチド－複合体中の長い炭素鎖を有する脂肪族アシル基の代わりに、より短い炭素鎖を有する脂肪族アシル基を用いることができる。例えば、パルミトイル、ＴＤＡ、ＨＤＡまたはＯＤＤＡ脂肪族アシル基の代わりにブタノイル基またはヘキサノイル基を用いてもよい。他の実施形態において、表７に列挙する特定のペプチド複合体中の脂肪族アシル基を、本明細書に記載する別の半減期を延長する部分（例えば、ＰＥＧまたは免疫グロブリンＦｃ）に置き換えてもよい。代替的な実施形態において、複合体のアペリンペプチド部分のうちのいずれかは、非複合体化形態のＡＰＪアゴニストとして使用してもよい。

【００９９】

ある特定の実施形態において、半減期延長部分またはビヒクルはポリマーである。したがって、本明細書にて開示する修飾アペリンポリペプチドのいずれかは、所望により結合リンカーを介して、ポリマー、特に水溶性ポリマーに接続することができる。いくつかの実施形態において、ポリマー半減期を延長する部分は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）ポリマーであり、所望により結合リンカーを介して、アペリンポリペプチドのＮ末端、Ｃ末端または１つ以上の介在する側鎖で共有結合的に連結されている。いくつかの実施形態において、ペプチド複合体は、ＰＥＧではない半減期を延長する部分若しくはアペリンポリペプチドまたはこれらのいずれかの任意の組み合わせに結合された、１つまたは複数のＰＥＧ部分を含み得る。例えば、免疫グロブリン若しくは免疫グロブリンＦｃドメインまたはこれらの一部分は、共有結合的複合体化のプロセスによって、モノＰＥＧ化、ジＰＥＧ化またはあるいはマルチＰＥＧ化することができ、アペリンポリペプチドは、１つまたは複数のＰＥＧ部分によって免疫グロブリンまたは免疫グロブリンＦｃドメインに結合され得る。

【０１００】

タンパク質及びペプチドのＰＥＧとの共有結合的複合体化は、インビボ循環半減期を著しく延ばすことができる。ＰＥＧ化は、そのＰＥＧ部分が分子に大幅な流体力学半径を付与することから、主に腎クリアランスを遅らせることによって、この効果を達成すると考えられている（Ｚａｌｉｐｓｋｙ ｅｔ ａｌ．，“Ｕｓｅ ｏｆ ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌｉｚｅｄ ｐｏｌｙ（ｅｔｈｙｌｅｎｅ ｇｌｙｃｏｌ）ｓ ｆｏｒ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅｓ，ｉｎ ｐｏｌｙ（ｅｔｈｙｌｅｎｅ ｇｌｙｃｏｌ）ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｃａｌ ａｎｄ ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ”、Ｊ．Ｍ．Ｈａｒｒｉｓ Ｅｄ．，Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，３４７－３７０，１９９２参照）。タンパク質及びペプチドのＰＥＧ化によって多くの場合に付与される更なる利点には、溶解度の増加、タンパク質分解への耐性及び治療用ポリペプチドの免疫原性の低減が挙げられる。タンパク質ＰＥＧ化の利点は、ＰＥＧ－アデノシンデアミナーゼ（Ａｄａｇｅｎ（商標）／Ｅｎｚｏｎ Ｃｏｒｐ．）、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ（Ｏｎｃａｓｐａｒ（商標）／Ｅｎｚｏｎ Ｃｏｒｐ．）、ＰＥＧ－インターフェロンα－２ｂ（ＰＥＧ－Ｉｎｔｒｏｎ（商標）／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ／Ｅｎｚｏｎ）、ＰＥＧ－インターフェロンα－２ａ（ＰＥＧＡＳＹＳ（商標）／Ｒｏｃｈｅ）及びＰＥＧ－Ｇ－ＣＳＦ（Ｎｅｕｌａｓｔａ（商標）／Ａｍｇｅｎ）ならびに臨床試験中の多くの他のものを含む、いくつかのＰＥＧ化タンパク質の商品化から明らかである。

【０１０１】

「ＰＥＧ化ペプチド」、「ＰＥＧ化ポリペプチド」または「ＰＥＧ化タンパク質」とは、ペプチド自体のアミノ酸残基に共有結合したポリエチレングリコール（ＰＥＧ）部分、または直接的若しくは別のリンカー部分を介して間接的にペプチドの残基に共有結合したペプチジル若しくは非ペプチジルリンカーに共有結合したポリエチレングリコール（ＰＥＧ）部分を有するペプチドを意味する。非限定的な例は、３－（１－（１－ブロモ－２－オキソ－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６－ウンデカオキサ－３－アザオクタトリアコンタン－３８－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパノイル（本明細書では「｛ブロモアセトアミド－ＰＥＧ１１－トリアゾール｝－」の略記で表す）とペプチドのＮ末端結合である。

【０１０２】

「ポリエチレングリコール」または「ＰＥＧ」とは、カップリング部分または活性化部分（例えば、アルデヒド、ヒドロキシスクシンイミジル、ヒドラジド、チオール、トリフレート、トレシレート、アジルジン（ａｚｉｒｄｉｎｅ）、オキシラン、オルトピリジルジスルフィド、ビニルスルホン、ヨードアセトアミドまたはマレイミド部分）とのカップリング剤若しくは誘導体化を用いた、または用いないポリアルキレングリコール化合物またはその誘導体を意味する。種々の実施形態によれば、有用なＰＥＧには、実質的に線状の直鎖ＰＥＧ、分枝鎖ＰＥＧ（ｂｒＰＥＧ）または樹枝状のＰＥＧが挙げられる。例えば

、米国特許第５，１７１，２６４号、同第５，９３２，４６２号、同第６，６０２，４９８号を参照されたい。

【０１０３】

簡潔に述べれば、ＰＥＧ基は、一般に、ＰＥＧ部分上の反応性基（例えば、アルデヒド、アミノ、チオールまたはエステル基）を介した化合物上の反応性基（例えば、アルデヒド、アミノまたはエステル基）へのアシル化またはアルキル化（または還元的アミノ化）により組成物のペプチド部分に接続することができる。合成ペプチドをＰＥＧ化するのに有用な手法は、各々が他方に対して相互に反応性である特定の官能性を持つペプチドとＰＥＧ部分とを、溶液中で複合体連結を形成することによって合わせることからなる。ペプチドは、従来の固相合成により容易に作製することができる。ペプチドは、特定の部位で、適切な官能基で「予め活性化」され得る。この前駆体は、ＰＥＧ部分と反応させる前に、精製し、十分に特性評価を行う。ペプチドとＰＥＧとの連結は、通常、水相中で生じ、逆相ＨＰＬＣ分析によって容易に観察することができる。ＰＥＧ化ペプチドは、容易に、分取ＨＰＬＣによって精製し、ＨＰＬＣ分析、アミノ酸分析及びレーザー脱離質量分析によって特性評価を行うことができる。

【０１０４】

ＰＥＧは、市販されているか、または当該技術分野においてよく知られた方法に従ったエチレングリコールの開環重合（Ｓａｎｄｌｅｒ ａｎｄ Ｋａｒｏ，Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，３：１３８－１６１）によって調製することができる、周知の水溶性ポリマーである。本出願において、「ＰＥＧ」という用語は、大きさまたはＰＥＧの終端における修飾に関係なく、単官能、二官能または多官能性の形態である、あらゆるポリエチレングリコール分子を包含するように広範に使用され、次式で表すことができる。

Ｘ－Ｏ（$CH_2CH_2O$）$_n$－Ｒ

式中、ｎは３～２３００であり、ＸはＨまたは端末修飾、例えば、メチルまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり、Ｒは共有結合に使用される反応性部分である。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、１つの終端がヒドロキシまたはメトキシで終結する、すなわち、ＸがＨまたは$CH_3$（「メトキシＰＥＧ」）である、ＰＥＧを使用することができる。上記式に示すＰＥＧのＲで終結するもう一方の終端は、エーテル酸素結合、アミン連結またはアミド連結により、活性化部分に共有結合されることに注意されたい。化学構造中で使用される場合、「ＰＥＧ」という用語は、示されたヒドロキシル基の水素を有さず、リンカーの遊離炭素原子と反応してエーテル結合を形成できる酸素を残した上記式を含む。より具体的には、ＰＥＧをペプチドに結合させるためには、ペプチドを「活性化した」形態のＰＥＧと反応させる必要がある。活性化ＰＥＧは、次式によって表すことができ、

（ＰＥＧ）－（Ａ）

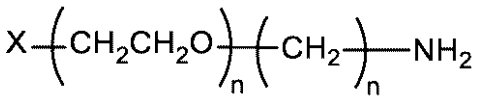
式中、ＰＥＧ（上で定義したもの）は、活性化部分（Ａ）の炭素原子に共有結合的に接続してエーテル結合、アミン連結またはアミド連結を形成し、（Ａ）は、ペプチドのアミノ酸残基上またはアペリンペプチドに共有結合したリンカー部分上のアミノ、アジド、アルキン、イミノ、マレイミド、Ｎ－スクシンイミジル、カルボキシル、アミノオキシ、セレノまたはチオール基と反応することができる反応性基を含む。

【０１０６】

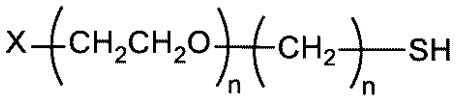
様々なＰＥＧ部分の例を以下及び図２に示す。

【化５－１】

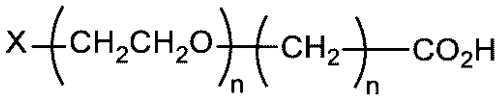
アミノアルキルＰＥＧ



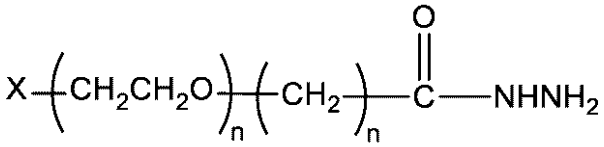
チオールＰＥＧ



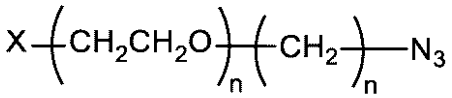
カルボン酸ＰＥＧ



ヒドラジドＰＥＧ

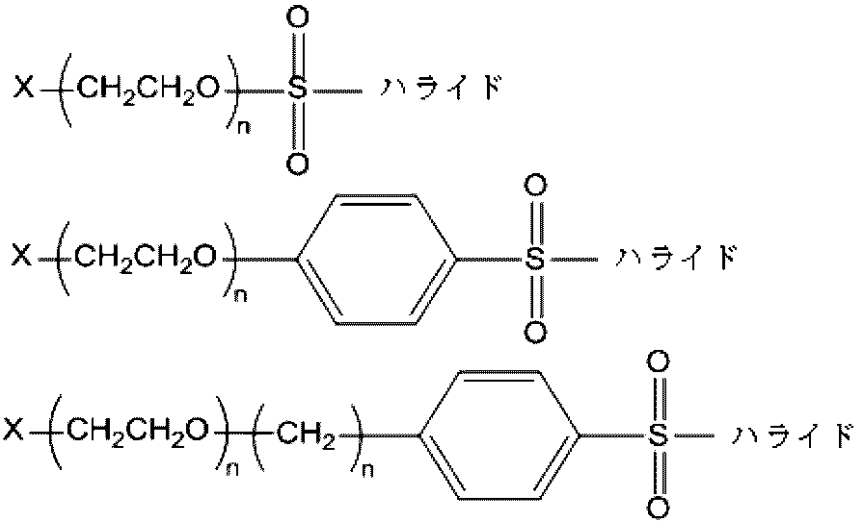


アジドＰＥＧ

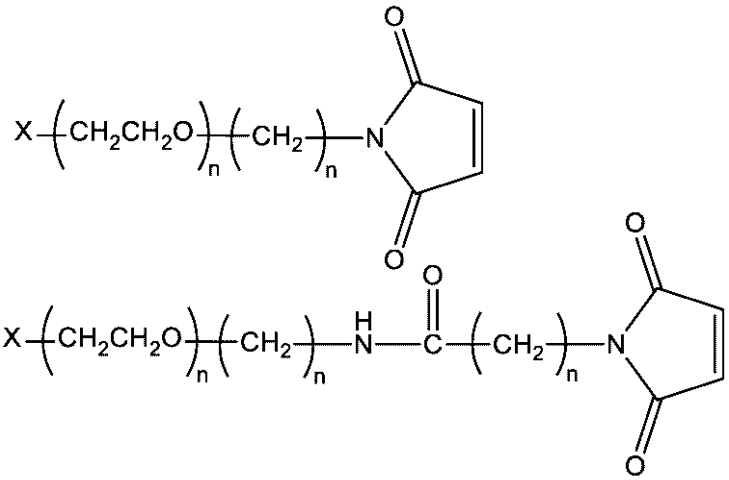


【化５－２】

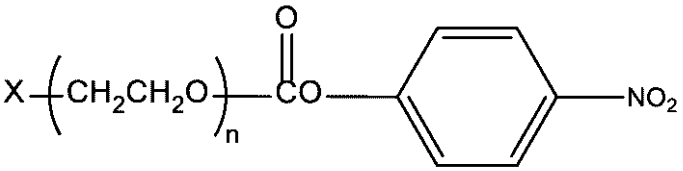
メシレート及びトシレートＰＥＧ



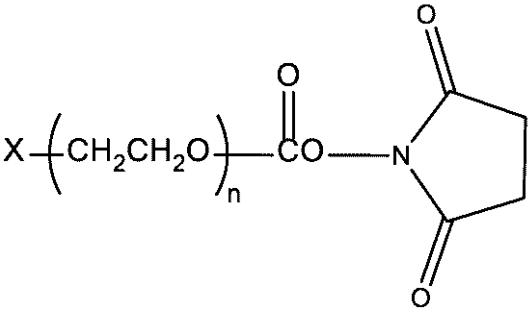

マレイミドＰＥＧ




ｐ－ニトロフェニルカーボネートＰＥＧ

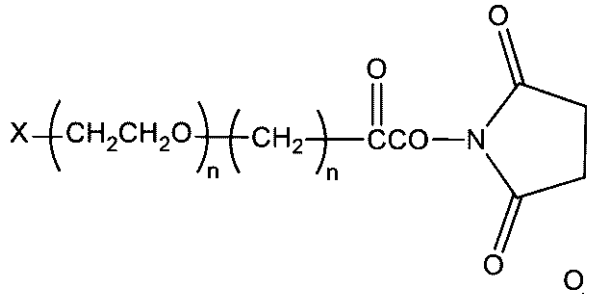


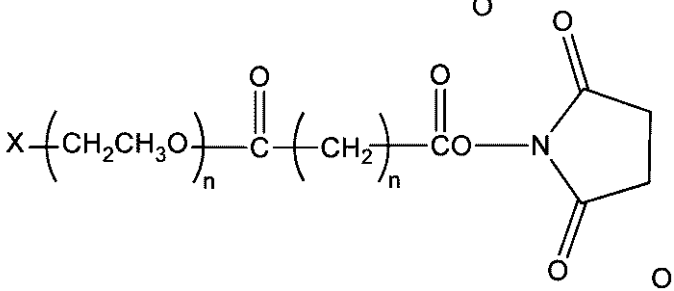

ＮＨＳカーボネートＰＥＧ

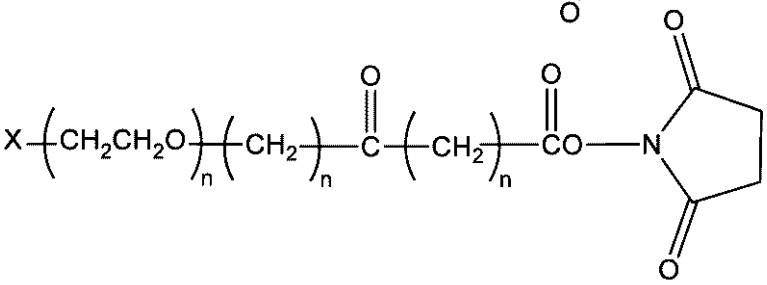


【化５－３】

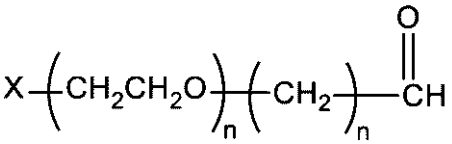
ＮＨＳ活性エステル



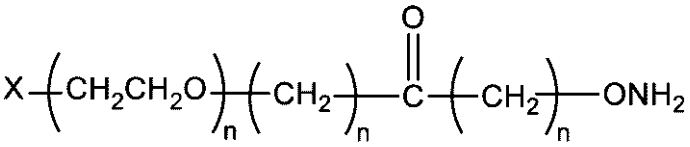


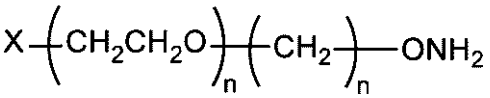


アルデヒドＰＥＧ

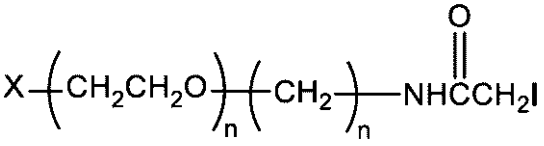


アミノキシＰＥＧ

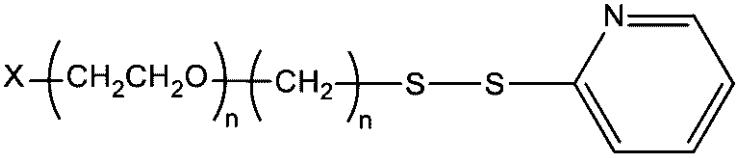




ヨードアセトアミドＰＥＧ

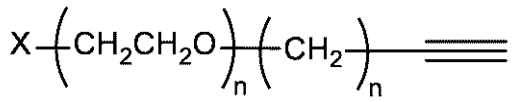


オルトーピリジルジスルフィドＰＥＧ



【化５－４】

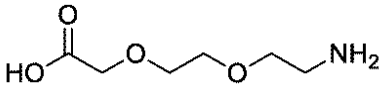
アルキンＰＥＧ



【０１０７】

Ａｅａａ（［２－（２－アミノ－エトキシ）－エトキシ］－酢酸）は、アペリンペプチドの安定性を向上させるために使用することができ、またはアペリンポリペプチドの結合リンカーの空間的、機能的及び／または構造的役割を果たし得る、別のＰＥＧである。Ａｅｅａの構造を以下に示す。

【化６】



【０１０８】

活性化ＰＥＧの調製技術及び生物学的に活性なペプチドとの複合体化技術は、当該技術分野においてよく知られている。例えば、米国特許第５，６４３，５７５号、同第５，９１９，４５５号、同第５，９３２，４６２号及び同第５，９９０，２３７号、同第５，９８５，２６５号及び同第５，８２４，７８４号；Ｔｈｏｍｐｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，“ＰＥＧｙｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅｓ”（ＥＰ ０５７５５４５Ｂ１）；Ｐｅｔｉｔ，“Ｓｉｔｅ ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｐｒｏｔｅｉｎ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ”（米国特許第６，４５１，９８６号及び同第６，５４８，６４４号）；Ｓ．Ｈｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｏｌｙ（ｅｔｈｙｌｅｎｅ ｇｌｙｃｏｌ）ｗｉｔｈ ｒｅａｃｔｉｖｅ ｅｎｄｇｒｏｕｐｓ：Ｉ．Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎｓ”，Ｊ．Ｂｉｏａｃｔｉｖｅ Ｃｏｍｐａｔｉｂｌｅ Ｐｏｌｙｍｅｒｓ，１０：１４５－１８７，１９９５；Ｙ．Ｌｕ ｅｔ ａｌ．，“ＰＥＧｙｌａｔｅｄ ｐｅｐｔｉｄｅｓ ＩＩＩ：Ｓｏｌｉｄ－ｐｈａｓｅ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｗｉｔｈ ＰＥＧｙｌａｔｉｎｇ ｒｅａｇｅｎｔｓ ｏｆ ｖａｒｙｉｎｇ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｗｅｉｇｈｔ：ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ ｍｕｌｔｉｐｌｙ ＰＥＧｙｌａｔｅｄ ｐｅｐｔｉｄｅｓ”，Ｒｅａｃｔｉｖｅ Ｐｏｌｙｍｅｒｓ，２２：２２１－２２９，１９９４；Ａ．Ｍ．Ｆｅｌｉｘ ｅｔ ａｌ．，“ＰＥＧｙｌａｔｅｄ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ＩＶ：Ｅｎｈａｎｃｅｄ ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ａｃｔｉｖｉｔｙ ｏｆ ｓｉｔｅ－ｄｉｒｅｃｔｅｄ ＰＥＧｙｌａｔｅｄ ＧＲＦ ａｎａｌｏｇｓ”，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．，４６：２５３－２６４，１９９５；Ａ．Ｍ．Ｆｅｌｉｘ，“Ｓｉｔｅ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｐｏｌｙ（ｅｔｈｙｌｅｎｅ ｇｌｙｃｏｌ）ｙｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｅｐｔｉｄｅｓ”，ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ ６８０（ｐｏｌｙ（ｅｔｈｙｌｅｎｅ ｇｌｙｃｏｌ）），２１８－２３８，１９９７；Ｙ．Ｉｋｅｄａ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅ ｇｌｙｃｏｌ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ，ｔｈｅｉｒ ｍｏｄｉｆｉｅｄ ｐｅｐｔｉｄｅｓ，ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ ｐｒｏｄｕｃｉｎｇ ｔｈｅｍ ａｎｄ ｕｓｅ ｏｆ ｔｈｅ ｍｏｄｉｆｉｅｄ ｐｅｐｔｉｄｅｓ”（ＥＰ０４７３０８４Ｂ１）；Ｇ．Ｅ．Ｍｅａｎｓ ｅｔ ａｌ．，“Ｓｅｌｅｃｔｅｄ ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｉｄｅ ｃｈａｉｎｓ，ｉｎ：Ｃｈｅｍｉｃａｌ ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎｓ”，Ｈｏｌｄｅｎ Ｄａｙ，Ｉｎｃ．，ｐｐ．２１９，１９７１）を参照されたい。

【０１０９】

ＰＥＧ－アルデヒドまたはＰＥＧ－アルデヒド水和物などの活性化ＰＥＧは、既知の手段によって化学的に合成することができ、または民間供給元、例えば、Ｓｈｅａｒｗａｔ

ｅｒ Ｐｏｌｙｍｅｒｓ（Ｈｕｎｔｓｖｉｌｌｅ，Ａｌ）若しくはＥｎｚｏｎ，Ｉｎｃ．（Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．）から入手できる。

【０１１０】

有用な活性化ＰＥＧの一例は、Ｓｈｅａｒｗａｔｅｒ Ｐｏｌｙｍｅｒｓ（Ｈｕｎｔｓｖｉｌｌｅ，Ａｌ）から市販されているＰＥＧ－プロピオンアルデヒドなどのＰＥＧ－アルデヒド化合物（例えば、メトキシＰＥＧ－アルデヒド）であり得る。ＰＥＧ－プロピオンアルデヒドは、式ＰＥＧ－$CH_2CH_2CHO$によって表される。例えば、米国特許第５，２５２，７１４号を参照されたい。また、ＰＥＧアルデヒド水和物、例えば、ＰＥＧアセトアルデヒド水和物及びＰＥＧビスアルデヒド水和物も「ＰＥＧアルデヒド化合物」の意味に含まれ、後者は、二官能性活性化構造を生じる。例えば、Ｂｅｎｔｌｅｙ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｏｌｙ（ｅｔｈｙｌｅｎｅ ｇｌｙｃｏｌ）ａｌｄｅｈｙｄｅ ｈｙｄｒａｔｅｓ ａｎｄ ｒｅｌａｔｅｄ ｐｏｌｙｍｅｒｓ ａｎｄ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｉｎ ｍｏｄｉｆｙｉｎｇ ａｍｉｎｅｓ”（米国特許第５，９９０，２３７号）を参照されたい。活性化多分岐ＰＥＧアルデヒド化合物、例えば、二価、三価、四価、八価の構造体を与える複数の腕を含むＰＥＧ誘導体を使用することができる。４腕のＰＥＧ誘導体を用いて、４つのアペリンポリペプチドを各ＰＥＧ分子に接続することができる。例えば、ＰＥＧの１、２、３または４つのアミノ官能化部位で、アペリンポリペプチドをポリエチレングリコール（ＰＥＧ）に結合することができる。

【０１１１】

本明細書に記載するポリエチレングリコール（ＰＥＧ）は、複合体化される際、ペプチド中に存在するチオールのアルキル化によって共有結合されるか、またはＰＥＧ及びペプチド中に存在するアジド部分とアルキン部分との間の環化付加反応によって共有結合される。あるいは、ＰＥＧは、還元的アミノ化によって、直接、アペリンポリペプチド自体のアミノ酸残基の少なくとも１つの溶媒露出遊離アミン部分に共有結合され得る。いくつかの実施形態において、アペリンポリペプチドは、ペプチド上の１つまたは複数の第一級または第二級アミンでＰＥＧに結合してもよいし、ペプチド上の１つの第一級アミン部位で２つのＰＥＧ基に結合してもよい（例えば、これは、還元型アミノ化反応が過剰なＰＥＧ－アルデヒド化合物の存在を伴うときに生じ得る）。還元的アミノ化によるＰＥＧ化がペプチド上の第一級アミンにおける場合、１分子ごとにＰＥＧが２つ以上存在する反応生成物が多数（１～１００％の範囲）得られることが珍しくないことが観察されており、所望のＰＥＧ化生成物が１分子ごとにＰＥＧを１つのみ有するものであれば、この「過剰ＰＥＧ化」は望ましくないだろう。ＰＥＧ化生成物分子１つにつき１つのＰＥＧを有するＰＥＧ化生成物が所望される場合、薬学的活性ペプチドの第二級アミンを用いたＰＥＧ化を伴う実施形態を、この還元的アミノ化反応では１分子につきＰＥＧ基が１つのみ移されることから、採用することができる。

【０１１２】

第一級アミン部分を提供することができるアミノ酸残基には、リシン、ホモリシン、オルニチン、α，β－ジアミノプロピオン酸（Ｄａｐ）、α，β－ジアミノプロピオン酸（Ｄｐｒ）ならびに及びα，γ－ジアミノ酪酸（Ｄａｂ）、アミノ酪酸（Ａｂｕ）、及びα－アミノ－イソ酪酸（Ａｉｂ）の残基が挙げられる。ポリペプチドＮ末端もまた、ＰＥＧ化に有用なα－アミノ基を提供する。第二級アミン部分を提供することができるアミノ酸残基には、ε－Ｎ－アルキルリシン、α－Ｎ－アルキルリシン、δ－Ｎ－アルキルオルニチン、α－Ｎ－アルキルオルニチンまたはＮ－末端プロリンが挙げられ、ここでアルキルは$C_1$～$C_6$である。

【０１１３】

ＰＥＧ化類似体を生成するのに有用な別の活性化ＰＥＧは、限定するものではないが、ＰＥＧ－マレイミド化合物であり、例えば、マレイミドモノメトキシＰＥＧなどのメトキシＰＥＧ－マレイミドであり、これらは、ＰＥＧ結合ペプチドを生成するのに特に有用である（例えば、Ｓｈｅｎ，“Ｎ－ｍａｌｅｉｍｉｄｙｌ ｐｏｌｙｍｅｒ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ”（米国特許第６，６０２，４９８号）；Ｃ．Ｄｅｌｇａｄｏ ｅｔ ａｌ．

,“The uses and properties of PEG-linked proteins”, Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Systems, 9：249-304, 1992；S. Zalipsky et al., “Use of functionalized poly(ethylene glycol)s for modification of polypeptides, in：Poly(ethylene glycol) chemistry”, Biotechnical and Biomedical Applications, J. M. Harris, Ed., Plenum Press：New York, 347-370, 1992；S. Herman et al.,“Poly(ethylene glycol) with reactive endgroups：I. Modification of proteins”, J. Bioactive Compatible Polymers, 10：145-187, 1995；P. J. Shadleら、“Conjugation of polymer to colony stimulating factor-1”（米国特許第4, 847, 325号）；G. Shaw et al.,“Cysteine added variants IL-3 and chemical modifications thereof”（米国特許第5, 166, 322号及びEP0469074B1）；G. Shawら、“Cysteine added variants of EPO and chemical modifications thereof”（EP0668353A1）；G. Shaw et al.,“Cysteine added variants G-CSF and chemical modifications thereof”（EP0668354A1）；N. V. Katre et al.,“Interleukin-2 muteins and polymer conjugation thereof”（米国特許第5, 206, 344号）；R. J. Goodson and N. V. Katre、“Site-directed pegylation of recombinant interleukin-2 at its glycosylation site”, Biotechnol., 8：343-346, 1990）。

【0114】

ポリ（エチレン）グリコールビニルスルホンは、チオール化アミノ酸残基、例えば、C残基での結合によるPEG複合体化アペリンポリペプチドを生成するのに有用な別の活性化PEGである。例えば、M. Morpurgo et al.,“Preparation and characterization of poly(ethylene glycol) vinyl sulfone”, Bioconj. Chem., 7：363-368, 1996を参照されたい。また、Harris,“Functionalization of polyethylene glycol for formation of active sulfone-terminated PEG derivatives for binding to proteins and biologically compatible materials”、米国特許第5, 446, 090号、同第5, 739, 208号、同第5, 900, 461号、同第6, 610, 281号及び同第6, 894, 025号、ならびにHarris,“Water soluble active sulfones of poly(ethylene glycol)”（WO95／13312A1）も参照されたい。種々の実施形態に従って有用である別の活性化形態のPEGは、PEG-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル化合物、例えば、メトキシPEG-N-ヒドロキシスクシンイミジル（NHS）エステルである。ヘテロ二官能性活性化形態のPEGもまた有用である。例えば、Thompson et al., PEGylation reagents and biologically active compounds formed therewith”（米国特許第6, 552, 170号）を参照されたい。

【0115】

PEG-アペリンペプチド複合体を生成するいくつかの実施形態において、アペリンポ

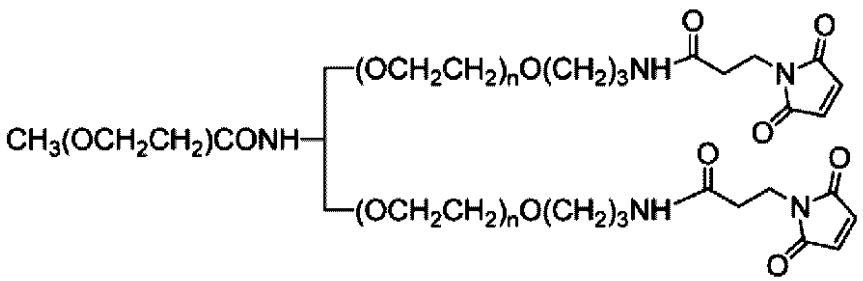
リペプチドを、既知の化学的技法によって、限定するものではないが、チオール活性化ＰＥＧ化合物、ジオール活性化ＰＥＧ化合物、ＰＥＧヒドラジド化合物、ＰＥＧオキシアミン化合物またはＰＥＧブロモアセチル化合物などの活性化ＰＥＧ化合物と反応させる（例えば、Ｓ．Ｈｅｒｍａｎ，“Ｐｏｌｙ（ｅｔｈｙｌｅｎｅ ｇｌｙｃｏｌ）ｗｉｔｈ Ｒｅａｃｔｉｖｅ Ｅｎｄｇｒｏｕｐｓ：Ｉ．Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ”，Ｊ．Ｂｉｏａｃｔｉｖｅ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｔｉｂｌｅ Ｐｏｌｙｍｅｒｓ，１０：１４５－１８７，１９９５；Ｓ．Ｚａｌｉｐｓｋｙ，“Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅ Ｇｌｙｃｏｌ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ｗｉｔｈ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｌｙ Ａｃｔｉｖｅ Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ”，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，１６：１５７－１８２，１９９５；Ｒ．Ｇｒｅｅｎｗａｌｄ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｏｌｙ（ｅｔｈｙｌｅｎｅ ｇｌｙｃｏｌ）ｃｏｎｊｕｇａｔｅｄ ｄｒｕｇｓ ａｎｄ ｐｒｏｄｒｕｇｓ：ａ ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ ｒｅｖｉｅｗ”，Ｃｒｉｔｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｄｒｕｇ Ｃａｒｒｉｅｒ Ｓｙｓｔｅｍｓ，１７：１０１－１６１，２０００参照）。

【０１１６】

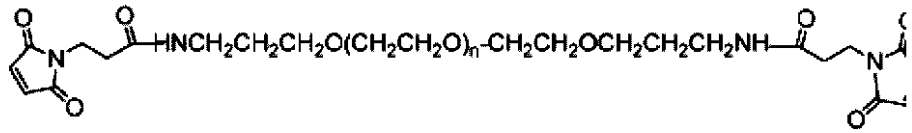
別の実施形態において、ＰＥＧ結合アペリンポリペプチドを生成するための活性化ＰＥＧは、２つ以上の活性化残基を有する多価ＰＥＧであり得る。多価ＰＥＧ部分には、以下の表８に示すものなどが挙げられるが、これらに限定されない。

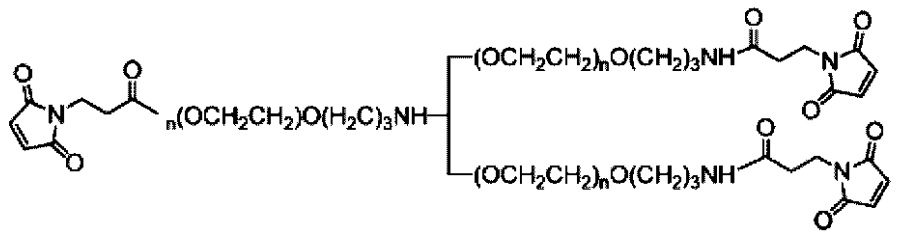
【表８－１】

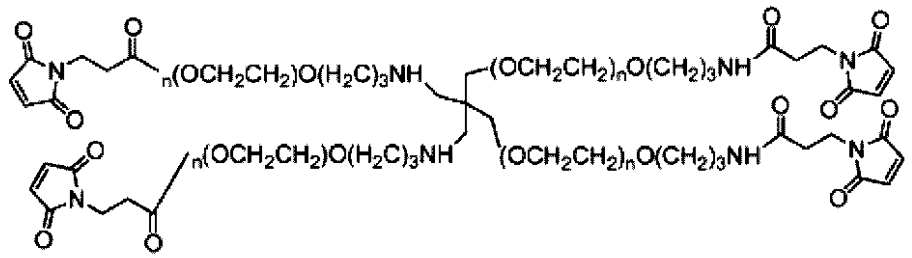
表８．多価ＰＥＧ

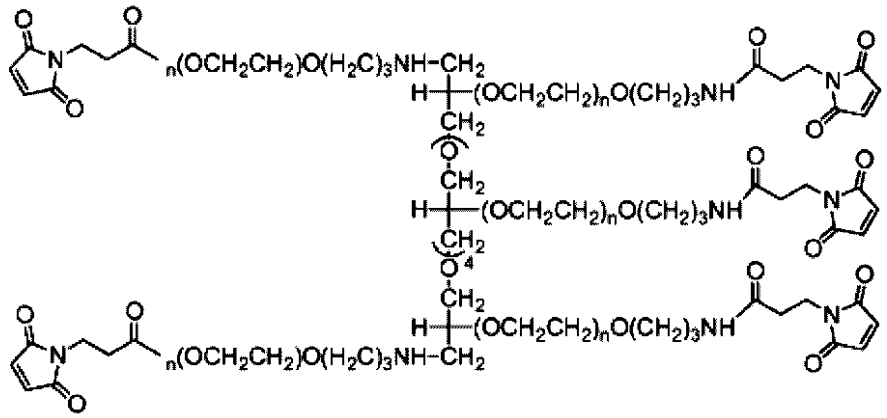


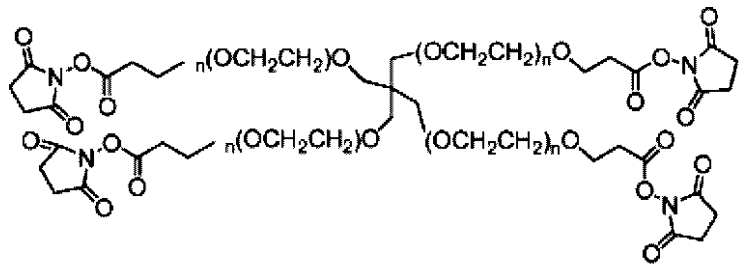
【表８－２】











【０１１７】

更に他の実施形態において、アペリンポリペプチドは、既知の化学的技法によって、限定するものではないが、ペンタエリスリトールテトラポリエチレングリコールエーテルなどの活性化多分岐ＰＥＧ化合物（二価、三価、四価、八価の構造体を与える複数の腕を有するＰＥＧ誘導体）と反応させられる。Ｎ－スクシンイミジルオキシカルボニル）プロピル、ｐ－ニトロフェニルオキシカルボニル、（－$CO_2$－ｐ－$C_6H_4NO_2$）、３－（Ｎ－マレイミド）プロパンアミド、２－スルファニルエチル、及び３－アミノプロピルなどの官能化及び活性化誘導体などであるが、これらに限定されない。４腕のＰＥＧ誘導体を用いて、４つのアペリンポリペプチドを各ＰＥＧ分子に接続することができる。例えば

、アペリンポリペプチドは、
ＰＥＧの１、２、３または４つのアミノ官能化部位、
ＰＥＧの１、２、３または４つのチオール官能化部位、
ＰＥＧの１、２、３または４つのマレイミド官能化部位、
ＰＥＧの１、２、３または４つのＮ－スクシンイミジル官能化部位、
ＰＥＧの１、２、３または４つのカルボキシル官能化部位、
ＰＥＧの１、２、３または４つのｐ－ニトロフェニルオキシカルボニル官能化部位、
ＰＥＧの１、２、３または４つのアジド官能化部位、
ＰＥＧの１、２、３または４つのアルケンまたはアルキン官能化部位、
ＰＥＧの１、２、３または４つのハライドまたはハロゲン化アセチルアミド官能化部位
でポリエチレングリコール（ＰＥＧ）に結合することができる。

【０１１８】

実用的なＰＥＧの最小サイズは、約５００Ｄａ（ダルトン）であり、これを下回るとＰＥＧは毒性になる。約５００Ｄａを上回るのであれば、ＰＥＧは、いかなる分子量も実用的に望まれるように使用することができる（例えば、約５００Ｄａ（ダルトン）～１００，０００Ｄａ（ｎは１０～２３００））。ＰＥＧモノマーの数（ｎ）は、各モノマーに関してＭＷ＝４４Ｄａを用いて、平均分子量から概算される。いくつかの実施形態において、ＰＥＧ結合アペリンポリペプチドに使用されるＰＥＧの合計または総平均分子量は、約５００Ｄａ～１０，０００Ｄａ（ｎの合計は１０～２３０）、または約１０，０００～４０，０００Ｄａ（ｎの合計は２３０～９１０）、または約４０，０００～１００，０００Ｄａ（ｎの合計は９１０～２３００）であり得る。

【０１１９】

種々の他の実施形態において、ＰＥＧ分子の合計分子量は、約１００，０００Ｄａを超えるべきではない。いくつかの実施形態において、ＰＥＧ結合アペリンポリペプチドに使用されるＰＥＧの合計または総平均分子量は、約３，０００Ｄａ～６０，０００Ｄａ（ｎの合計は７０～１，４００）、約１０，０００Ｄａ～４０，０００Ｄａ（ｎの合計は約２３０～約９１０）であり得る。他の実施形態において、ＰＥＧの合計質量は、約２０，０００Ｄａ～３０，０００Ｄａ（ｎの合計は約４５０～約６８０）である。一実施形態において、ＰＥＧ結合アペリンポリペプチドに使用されるＰＥＧの平均分子量は、約５，０００Ｄａ（５ｋＤａ）である。別の実施形態において、ＰＥＧ結合アペリンポリペプチドに使用されるＰＥＧの平均分子量は、約１０，０００Ｄａ（１０ｋＤａ）である。更に別の実施形態において、ＰＥＧ結合アペリンポリペプチドに使用されるＰＥＧの平均分子量は、約２０，０００Ｄａ（２０ｋＤａ）である。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、ＰＥＧポリマーは、以下に詳述する結合リンカーを介してアペリンポリペプチドに結合される。一実施形態において、結合リンカーは、３－メルカプトプロパン酸（本明細書中ＭｅｒＰｒと略記する）を含む。別の実施形態において、結合リンカーは、３－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパン酸（本明細書中３ＴＰと略記する）を含む。３ＴＰは、複合体化にＰＥＧアジドクリック反応を用いる場合、ペンター４－イン酸からもたらされる。本発明の例示的なＰＥＧ－アペリンペプチド複合体を以下の表９に示す。表９及び本明細書の他の箇所で使用するＰＥＧの略称は、次の通りに定義する。ＮＰｅｇ１１＝１－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０，３３，３６－ドデカオキサノナトリアコンタン－３９－酸；［Ｐｒａ］（ＮＰｅｇ９）＝（Ｓ）－２－アミノ－３－（１－（３２－アミノ－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７，３０－デカオキサドトリアコンチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）プロパン酸；１０Ｋ－ｍＰＥＧアセトアミドＲｅｇ、１０Ｋ－ｍＰＥＧＲｅｇ、または１０Ｋ－ｍＰＥＧアセトアミド＝メトキシポリエチレングリコールアミン－Ｎ－アセトアミド（１０ｋＤａ）；及び２０Ｋ－ｍＰＥＧアセトアミドＲｅｇ、２０Ｋ－ｍＰＥＧＲｅｇ、２０Ｋ－ｍＰＥＧアセトアミド＝メトキシポリエチレングリコールアミン－Ｎ－アセトアミド（２０ｋＤａ）。ＭｅｒＰｒ及び３ＴＰは

、双方とも上記したリンカーであるが、そのリンカーの略称が以下の配列の最初に示されている場合であっても、これらは、ＰＥＧポリマーとアペリンポリペプチドのアミノ末端の間に位置することに注意されたい。ある特定の実施形態において、修飾アペリンポリペプチドは、以下の表９に列挙するペプチドのうちのいずれか１つのアミノ酸配列を含み得る。

【表９－１】

表９．例示的なＰＥＧ－アペリンペプチド複合体

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 96 | {H2}[PE]RP[hArg][Cha][Pra](NPeg9)HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 97 | [MerPr](20K mPEG アセトアミド)KFRRQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 98 | {H2}[MerPr](20K mPEG アセトアミド)FRRQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle] P[4-Cl-F]{COOH} |
| 99 | {H2}[MerPr](20K mPEG アセトアミド)RRQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [4-Cl-F]{COOH} |
| 100 | {H2}[MerPr](20K mPEG アセトアミド)RQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 101 | {H2}[MerPr](20K mPEG アセトアミド)QRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 102 | {Npeg11}KFRRQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 103 | {H2}[3TP](20K-mPEGReg)[hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 104 | {H2}[3TP](20K-mPEGReg)[hArg]RQ[hArg]PR[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 105 | {アセチル}[Atz(20K-mPEGReg)]KFRRQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 106 | {アセチ |

【表９－２】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| | ル}[Atz(20K-mPEGReg)]LRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 107 | {アセチル-NH}[Pra](20K-mPEGReg)OF[hArg][hArg]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 108 | {アセチル-NH}[Pra](20K-mPEGReg)OF[hArg][hArg]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[pI-Phe]{COOH} |
| 109 | {アセチル-NH}[NPeg11]QRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 110 | {H2}[MerPr](10K mPEG アセトアミド)QRPRLSHKGPMPF{COOH} |
| 111 | {H2}[MerPr](10KmPEG アセトアミド)q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle] P[D-4ClF]{COOH} |
| 112 | {H2}[MerPr](10KmPEG アセトアミド)Q[hArg]P[NMeArg][aMeLeu]SHKGP[Nle] P[4-Cl-F]{COOH} |
| 113 | {H2}[MerPr](10KmPEG アセトアミド )Q[hArg]P[NMehArg]LSHKGP[Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 114 | {H2}[MerPr](10KmPEG アセトアミド)QR[aMePro][hArg][aMeLeu]SHKGP[Nle] P[4-Cl-F]{COOH} |
| 115 | {H2}[MerPr](10KmPEG アセトアミド )QRP[NMeArg]LSHKGP[Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 116 | {H2}[MerPr](10KmPEG アセトアミド)Q[NMehArg]P[NMeArg][aMeLeu]SHKGP [Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 117 | {H2}[MerPr](10KmPEG アセトアミド)QRP[hArg][aMeLeu]SHKGP[Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 119 | {H2}[MerPr](10KmPEG アセトアミド)QrP[hArg][aMeLeu]SHKGP[Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 120 | {H2}[MerPr](10KmPEG アセトアミド)QRP[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Aib] [4-Cl-F]{COOH} |

【０１２１】

本発明のある特定の実施形態において、半減期延長部分またはビヒクルは、免疫グロブリンまたは免疫グロブリンＦｃドメイン、特にヒト免疫グロブリンまたはヒト免疫グロブリンＦｃドメイン（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４）である。したがって、本明細書にて開示する修飾アペリンポリペプチドのいずれかは、所望により結合リンカーを介して、免疫グロブリンまたは免疫グロブリンＦｃドメインに結合することができる。結合リンカーが存在する実施形態において、結合リンカーは、ペプチジルまたは非ペプチジルリンカーであってよい。ある特定の実施形態において、非ペプチジルリンカーは、ＰＥＧポリマーを含む。「免疫グロブリン」という用語は、それぞれが軽鎖（ＬＣ）に共有結合した２つの二量体化した重鎖（ＨＣ）を含む完全抗体、１つの二量体化していない免疫グロブリン重鎖と共有結合した軽鎖（ＨＣ＋ＬＣ）、またはキメラ免疫グロブリン（軽鎖＋重鎖）－Ｆｃヘテロ三量体（いわゆる「ヘミボディ」）を包含する。「Ｆｃ領域」または本明細書において区別なく用いられる「Ｆｃドメイン」若しくは「免疫グロブリンＦｃドメイン」は、抗体のＨＣのＣＨ１、ＣＨ２及びＣＨ３ドメインを含み得る２つの重鎖断片を含む。いくつかの実施形態において、Ｆｃドメインは、免疫グロブリンのＣＨ２及びＣＨ３ドメインを含むが、ＣＨ１ドメインは含まない。Ｆｃドメインの２つ

の重鎖断片は、２つ以上のジスルフィド結合及びＣＨ３ドメインの疎水性相互作用によって互いに保持されている。

【０１２２】

組み換え免疫グロブリンまたはＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３若しくはＩｇＧ４アイソタイプのいずれかの免疫グロブリンＦｃドメインへの本発明のアペリンポリペプチドの組み換え融合または化学的結合は、薬物動態学的半減期を延ばすのに有用であり得る。例えば、ＷＯ２０１０／１０８１５３Ａ２を参照されたい。ＷＯ２０１０／１０８１５３Ａ２若しくはＷＯ／２０１２／０４０５１８に記載されている担体免疫グロブリン若しくはそのＦｃドメイン、または異なるアイソタイプの定常ドメインを含む、これらのいずれかのアイソタイプ変換、または当該技術分野にて知られている他の担体免疫グロブリンのいずれかを本発明の範囲内の半減期を延長する部分として使用することができる。例えば、脱グリコシル化（例えば、Ｎ２９７ＧバリアントＩｇＧ１；ＷＯ２０１２／０７５０３７Ａ１）及び／またはシステイン置換（「ＣｙｓＭａｂ」）バリアント免疫グロブリンＦｃモノマーを安定性の向上またはエフェクター機能の変更に用いることもできる。例えば、ＷＯ２００７／０２２０７０Ａ２（全体を参照により本明細書に援用する）を参照されたい。

【０１２３】

免疫グロブリンまたはＦｃドメイン半減期延長部分をもたらすために用いることができるヒトＩｇＧ２重鎖（ＨＣ）定常ドメインの一例は、以下のアミノ酸配列を有する。

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７２９）

【０１２４】

他のＩｇＧアイソタイプ、所望であれば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４免疫グロブリンアイソタイプに関する定常領域配列は、当該技術分野において知られている。一般に、ヒトＩｇＧ２はエフェクター機能が望ましくない標的に用いることができ、ヒトＩｇＧ１はこのようなエフェクター機能（例えば、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ））が望ましい場合に用いることができる。ヒトＩｇＧ３は半減期が比較的短く、ヒトＩｇＧ４は抗体「半分子」を形成する。ヒトＩｇＧ１には、４つのアロタイプが知られている。好ましいアロタイプは、「ｈＩｇＧ１ｚ」と呼ばれ、「ＫＥＥＭ」アロタイプとしても知られている。ヒトＩｇＧ１アロタイプ「ｈＩｇＧ１ｚａ」（ＫＤＥＬ）、「ｈＩｇＧ１ｆ」（ＲＥＥＭ）及び「ｈＩｇＧ１ｆａ」もまた有用であり、これら全てがＡＤＣＣエフェクター機能を有すると思われる。

【０１２５】

ヒトｈＩｇＧ１ｚ重鎖（ＨＣ）定常ドメインは、以下のアミノ酸配列を有する。

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７３０）

【０１２６】
ヒトｈＩｇＧ１ｚａ重鎖（ＨＣ）定常ドメインは、以下のアミノ酸配列を有する。
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥ
ＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７３１）

【０１２７】
ヒトｈＩｇＧ１ｆ重鎖（ＨＣ）定常ドメインは、以下のアミノ酸配列を有する。
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥ
ＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７３２）

【０１２８】
ヒトｈＩｇＧ１ｆａ重鎖（ＨＣ）定常ドメインは、以下のアミノ酸配列を有する。
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥ
ＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号７３３）

【０１２９】
本発明のいくつかの実施形態において、半減期を延長する部分は、免疫グロブリンＦｃドメイン（例えば、ヒト免疫グロブリンＦｃドメインであり、アロタイプＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４のＦｃを含む）またはその一部分（例えば、ＦｃドメインのＣＨ２ドメイン）である。Ｆｃドメインは、配列番号７１６及び７２９～７３３のうちのいずれか１つの配列を含み得る。一実施形態において、本発明のアペリンポリペプチドに結合されるＦｃドメインは、配列番号７１６のアミノ酸配列を含む。

【０１３０】
一価の二量体または二価の二量体のＦｃ－アペリンペプチド融合体または複合体は、本発明のペプチド複合体の有用な実施形態である。「一価二量体」Ｆｃ－アペリンペプチド融合体若しくは複合体または区別なく使用される「一価二量体」または区別なく使用される「一価ヘテロ二量体」は、二量体化Ｆｃドメインの１つのみと複合体化したアペリンペプチドを含む、Ｆｃ－アペリンペプチド類似融合体または複合体である。「二価二量体」Ｆｃ－アペリンペプチド類似体融合体、または区別なく使用される「二価二量体」若しくは「二価ホモ二量体」は、２つの二量体化Ｆｃドメインを有し、そのそれぞれがアペリンペプチド類似体と個別に複合化している、Ｆｃ－アペリンペプチド融合体または複合体である。

【０１３１】
免疫グロブリンＦｃドメインは、Ｆｃバリアントを含み、これは、本発明の範囲内の好適な半減期延長部分である。サルベージ受容体への結合が維持される限り、本発明に従って、野生型Ｆｃを大幅に改変してＦｃバリアントを形成することができる。例えば、ＷＯ９７／３４６３１、ＷＯ９６／３２４７８及びＷＯ０４／１１０４７２を参照されたい。このようなＦｃバリアントにおいて、本発明の融合体または複合体分子に必要とされない構造的特徴または機能活性を与える、野生型Ｆｃの１つまたは複数の部位を取り除くことができる。例えば、残基の置換若しくは欠失、その部位中への残基の挿入、またはその部位に含まれる部分の末端切断によって、これらの部位を取り除くことができる。挿入または置換された残基はまた、ペプチド模倣物またはＤ－アミノ酸などの改変アミノ酸であってよい。Ｆｃバリアントは、多数の理由から望ましい場合があり、これらの一部について以下に記載する。例示的なＦｃバリアントは、以下の分子及び配列を含む。

【０１３２】
１．ジスルフィド結合形成に関与する部位を除去する。かかる除去により、本発明の分子を産生するために使用される宿主細胞中に存在する他のシステイン含有タンパク質との反応を回避することができる。この目的のために、Ｎ末端のシステイン含有セグメントを末端切除してもよいし、システイン残基を欠失させるか、他のアミノ酸（例えば、アラニル、セリル）で置換してもよい。システイン残基が除去される場合であっても、単鎖Ｆｃドメインは非共有結合的に互いに保持された二量体Ｆｃドメインをなお形成することができる。

【０１３３】
２．選択された宿主細胞との適合性がより大きくなるように、野生型Ｆｃを改変する。例えば、プロリンイミノペプチダーゼなどの大腸菌中の消化酵素によって認識され得る、典型的な野生型ＦｃのＮ末端に近いＰＡジペプチド配列を除去することができる。また、特に分子が大腸菌などの細菌細胞において組み換え的に発現される場合は、Ｎ末端メチオニン残基を付加することもできる。

【０１３４】
３．選択された宿主細胞中で発現されるときのＮ末端不均一性を防ぐために、野生型ＦｃのＮ末端の一部を除去する。この目的のために、Ｎ末端の最初の２０個のアミノ酸残基のいずれか、特に１、２、３、４及び５番目の位置にあるものを欠失させることができる。

【０１３５】
４．１つまたは複数のグリコシル化部位を除去する。典型的にグリコシル化される残基（例えば、アスパラギン）は、細胞溶解性応答を付与することができる。かかる残基は、欠失させるか、グリコシル化されない残基（例えば、アラニン）で置換することができる。

【０１３６】
５．Ｃ１ｑ結合部位などの補体との相互作用に関連する部位を除去する。例えば、ヒトＩｇＧ１のＥＫＫトリペプチド配列を欠失または置換することができる。補体の動員は、本発明の分子にとって有利でない場合があり、このようなバリアントを用いることで回避することができる。

【０１３７】
６．サルベージ受容体以外のＦｃ受容体への結合に影響する部位を除去する。野生型Ｆｃは、本発明の融合体または複合体分子に必要ではない一部の白血球と相互作用する部位を有し得るので、これを除去することができる。

【０１３８】
７．ＡＤＣＣエフェクター機能を低減または排除するためにＡＤＣＣ部位を除去するか、あるいは、非フコシル化または脱フコシル化によってＡＤＣＣエフェクター機能を高めるように改変する。ＡＤＣＣ部位は、当該技術分野において知られており、例えば、ＩｇＧ１中のＡＤＣＣ部位に関する、Ｍｏｌｅｃ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２９（５）：６３３－９

，１９９２を参照されたい。これらの部位も同様に、本発明の融合体または複合体分子には不要であるので、これを除去してもよいし、所望であればＡＤＣＣエフェクター機能を高めてもよい。Ｉｉｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｔｗｏ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ｏｆ ｔｈｅ ｅｎｈａｎｃｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｃｅｌｌｕｌａｒ ｃｙｔｏｔｏｘｉｃｉｔｙ（ＡＤＣＣ）ｅｆｆｉｃａｃｙ ｏｆ ｎｏｎ－ｆｕｃｏｓｙｌａｔｅｄ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｉｎ ｈｕｍａｎ ｂｌｏｏｄ，ＢＭＣ Ｃａｎｃｅｒ ９：５８，２００９，ｄｏｉ：１０．１１８６／１４７１－２４０７－９－５８を参照されたい。

【０１３９】

８．野生型Ｆｃが非ヒト抗体に由来する場合、野生型Ｆｃをヒト化することができる。典型的には、野生型Ｆｃをヒト化するために、非ヒト野生型Ｆｃ中の選択した残基をヒト野生型Ｆｃ中に通常みられる残基で置換する。抗体ヒト化に関する技術は、当該技術分野においてよく知られている。

【０１４０】

９．以下に詳述するものなどの好適な長さ及び中性電荷のペプチジルまたは非ペプチジルリンカーを、本発明のアペリンポリペプチドのＮ末端とＦｃドメインのＣ末端、Ｎ末端または内部残基との間に共有結合的に融合することができる。いくつかの実施形態において、アペリンポリペプチドを結合することができる内部残基（システイン残基など）を含むようにＦｃドメインを操作することができる（実施例１１参照）。Ｆｃ－アペリンペプチド複合体に使用することができる他の操作されたＦｃドメインは、ＷＯ２００７／０２２０７０Ａ２に記載されており、その全体を参照により本明細書に援用する。本発明の目的のために、バリアントＦｃドメインは、単量体の免疫グロブリン重鎖、抗体またはヘテロ三量体ヘミボディ（ＬＣ＋ＨＣ＋Ｆｃ）の一部であってもよい。

【０１４１】

アペリンポリペプチドの複合体化に用いられる半減期を延長する部分（介在するリンカー部分を含有または非含有）が、半減期を延長する部分を結合することができるアミノ酸残基の数に応じて、多価（例えば、二価、三価、四価または更に高次の価数）であり得ることから、ペプチド複合体の「多量体」を作製することができることは理解されよう。いくつかの実施形態において、ペプチドは、多価（例えば、二価、三価、四価または更に高次の価数）であり得、したがって、いくつかの「多量体」は、２つ以上の半減期を延長する部分を有し得る。したがって、種々の複合体化した半減期延長部分ペプチド構造体を作製することが可能である。例として、一価の半減期延長部分と一価のペプチドは、１：１の複合体を生成することができ、二価のペプチドと一価の半減期延長部分は、ペプチド複合体が２つの半減期延長部分の部分を有する複合体を形成し得るのに対し、二価の半減期延長部分と一価のペプチドは、２つのペプチド実体が１つの半減期延長部分に連結した種を生成し得、価数のより大きい半減期延長部分を使用すると、ペプチド実体のクラスターが１つの半減期延長部分に結合したものが形成され得るのに対し、価数のより大きいペプチドは、複数の半減期延長部分の部分で覆われ得る。更なる例として、多価の半減期延長部分のアペリンポリペプチドへの結合部位がシステインまたは他のアミノチオールである場合、Ｄ’Ａｍｉｃｏらによって記載された方法を用いることができる（米国特許出願公開第２００６／０１９９８１２号として公開されたＤ’Ａｍｉｃｏ ｅｔ ａｌ．，“Ｍｅｔｈｏｄ ｏｆ ｃｏｎｊｕｇａｔｉｎｇ ａｍｉｎｏｔｈｉｏｌ ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ｔｏ ｖｅｈｉｃｌｅｓ”（その全体を参照により本明細書に援用する））。

【０１４２】

ペプチド部分は、活性化した半減期延長部分と反応する２つ以上の反応性基を有し得るため、複合体構造が形成される可能性を常に考慮する必要があり、半減期を延長する部分とペプチドとの１：１の付加物などの単一構造の形成、または二価の半減期延長部分を使用してペプチド：半減期を延長する部分：ペプチドの付加物の形成が望まれる場合、所定の比率の活性化した半減期延長部分とペプチド材料、それらの所定の濃度を使用し、ある

比率の記載の生成物が形成されるように所定の条件（例えば時間、温度、ｐＨなど）下で反応を実施し、次いで、記載の生成物を他の反応生成物から分離することが有益であろう。試薬の反応条件、比率及び濃度は、当業者の技量の範囲内である比較的簡単な試行錯誤による実験によって得ることができ、必要に応じて適切なスケールアップを伴う。生成物の精製及び分離は、当業者によく知られた従来の技術によって、同様に達成される。

【０１４３】

更に、半減期を延長する部分に融合化または複合体化したアペリンポリペプチドの生理学的に許容される塩もまた、記載する種々の実施形態に包含される。

【０１４４】

上述した半減期を延長する部分及び本明細書に記載の他の半減期を延長する部分は、単独または組み合わせのいずれでも有用であり、当該技術分野において、例えば、米国特許出願公開第２００７／００７１７６４号及びＷＯ２００８／０８８４２２（両出願の全体を参照により本明細書に援用する）に詳述されている通りである。種々の実施形態は、本明細書に記載のものなどであるがこれらに限定されない、薬学的に許容される半減期延長部分の任意の１種とアペリンポリペプチドとの併用または２つ以上の類似する若しくは異なる半減期延長部分の組み合わせの使用を包含する。

【０１４５】

本発明の修飾アペリンポリペプチドは、いくつかの実施形態において、結合リンカーを介して、半減期延長部分に結合または接続され得る。リンカーは、例えば、チオエーテル、アミン、イミン、アミド、トリアゾール、ジスルフィドまたは炭素－炭素結合から構成され得る。したがって、種々の実施形態において、例えば、チオエーテルは、ビヒクルまたは半減期延長部分をアペリンポリペプチドにつなぐことができる。ある特定の実施形態において、結合リンカーは、存在する場合、Ａｅｅａ、Ａｅｅａ－Ａｅｅａ、γＧｌｕ－Ａｅｅａ、γＧｌｕ－Ａｅｅａ－ＡｅｅａまたはγＧｌｕを含む。例えば、本明細書の実施例２を参照されたい。

【０１４６】

結合リンカーまたはリンカー部分は、生物学的に許容されるペプチジルまたは非ペプチジル有機基であり得、これは、組成物中に含まれるアペリンポリペプチドまたは他のポリペプチド鎖（例えば、免疫グロブリン重鎖若しくは軽鎖または免疫グロブリンＦｃドメイン）のアミノ酸残基に共有結合され、リンカー部分がアペリンポリペプチドまたは他のポリペプチド鎖と、組成物中の別のペプチド若しくはポリペプチド鎖または半減期を延長する部分とを共有結合的に連結または結合する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の半減期を延長する部分は、アペリンポリペプチド自体のアミノ酸残基に結合、すなわち直接的に共有結合されるか、または所望によりアペリンポリペプチドのアミノ酸残基に共有結合されるペプチジル若しくは非ペプチジルリンカー部分（限定するものではないが、芳香族またはアリールリンカー）に結合される。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、リンカー部分の存在は、ペプチド複合体の薬理活性を最適化するのに有用であり得る。リンカーは、ペプチド結合によって互いに連結したアミノ酸で構成され得る。リンカー部分は、存在する場合、独立して、組成物中に存在し得る任意の他のリンカーまたは複数のリンカーと同じであっても、異なってもよい。上述した通り、リンカー部分は、存在する場合（アペリンペプチドの一次アミノ酸配列内に存在する場合または半減期を延長する部分をアペリンペプチドに接続するためのリンカーとして存在する場合のいずれであれ）、本質的に「ペプチジル」であってよく（すなわち、ペプチド結合によって互いに連結したアミノ酸を構成する）、好ましくは、１～約４０個のアミノ酸残基、１～約２０個のアミノ酸残基または１～約１０個のアミノ酸残基の長さからなり得る。リンカー中のアミノ酸残基は、２０種の天然アミノ酸からのものであり、例えば、システイン、グリシン、アラニン、プロリン、アスパラギン、グルタミン及び／またはセリンである。種々の実施形態において、ペプチジルリンカーは、ペプチド結合によって連結された、グリシン、セリン及びアラニンなどの立体阻害のないアミノ酸で大部分が構

成され得る。また、ペプチジルリンカーは、存在する場合、インビボ循環中のタンパク質分解による急速な代謝回転を回避するものを選択するのが望ましい場合がある。当業者によく理解されているように、これらのアミノ酸のうちのいくつかは、グリコシル化され得る。例えば、シアル化部位を構成する有用なリンカー配列は、$X_1X_2NX_4X_5G$（配列番号７３４）であり、配列中、$X_1$、$X_2$、$X_4$及び$X_5$は、それぞれ独立して、任意のアミノ酸残基である。また、ペプチジルリンカーは、存在する場合、インビトロ及び／またはインビボにおけるタンパク質分解による急速な代謝回転を回避または低減するように選択される任意の非標準アミノ酸または非標準及び標準アミノ酸の組み合わせからなり得るのが望ましい場合がある。

【０１４８】

他の実施形態において、ペプチジルリンカー部分の１～４０個のアミノ酸は、グリシン、アラニン、プロリン、アスパラギン、グルタミン及びリシンから選択することができる。リンカーは、グリシン及びアラニンなどの立体阻害のないアミノ酸で大部分が構成され得る。したがって、リンカーには、ポリグリシン、ポリセリン及びポリアラニンまたはこれらの任意の組み合わせを挙げることができる。いくつかの例示的なペプチジルリンカーは、ポリ$(Gly)_{1\sim8}$、特に$(Gly)_3$（配列番号７３５）、$(Gly)_4$（配列番号７３６）、$(Gly)_5$（配列番号７３７）及び$(Gly)_7$（配列番号７３８）ならびに「Ｌ１５」（ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ；配列番号７３９）などのポリグリシン－セリンリンカー、ポリグリシン－アラニン及びポリアラニンリンカーである。ペプチジルリンカーの他の具体的な例には、$(Gly)_5$ＬｙｓＧｌｙ（配列番号７４０）及び$(Gly)_5$ＬｙｓＡｒｇ（配列番号７４１）が挙げられる。有用なペプチジルの他の例は、
$(Gly)_3$ＬｙｓＧｌｙ$(Gly)_4$（配列番号７４２）、
$(Gly)_3$ＡｓｎＧｌｙＳｅｒＧｌｙ$(Gly)_2$（配列番号７４３）、
$(Gly)_3$ＣｙｓＧｌｙ$(Gly)_4$（配列番号７４４）及び
ＧｌｙＰｒｏＡｓｎＧｌｙＧｌｙ（配列番号７４５）である。

【０１４９】

上記の命名法を説明すると、例えば、$(Gly)_3$ＬｙｓＧｌｙ$(Gly)_4$（配列番号７４２）は、Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｌｙｓ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ（配列番号７４２）を意味する。ＧｌｙとＬｙｓまたはＧｌｙとＡｌａの他の組み合わせもまた有用である。

【０１５０】

他のリンカーは、「Ｌ５」（ＧＧＧＧＳまたは「$G_4S$」；配列番号７４６）、「Ｌ１０」（ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ；配列番号７４７）；「Ｌ２０」（ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ；配列番号７４８）；「Ｌ２５」（ＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳＧＧＧＧＳ；配列番号７４９）として本明細書中に特定されるもの及び以下の実施例にて使用される任意のリンカーである。

【０１５１】

ペプチドリンカー部分を含むいくつかの実施形態において、酸性残基、例えば、グルタミン酸残基またはアスパラギン酸残基は、リンカー部分のアミノ酸配列中に置かれる。例としては、次のペプチドリンカー配列が挙げられる。
ＧＧＥＧＧＧ（配列番号７５０）、
ＧＧＥＥＥＧＧＧ（配列番号７５１）、
ＧＥＥＥＧ（配列番号７５２）、
ＧＥＥＥ（配列番号７５３）、
ＧＧＤＧＧＧ（配列番号７５４）、
ＧＧＤＤＤＧＧ（配列番号７５５）、
ＧＤＤＤＧ（配列番号７５６）、
ＧＤＤＤ（配列番号７５７）、
ＧＧＧＧＳＤＤＳＤＥＧＳＤＧＥＤＧＧＧＧＳ（配列番号７５８）、
ＷＥＷＥＷ（配列番号７５９）、

ＦＥＦＥＦ（配列番号７６０）、
ＥＥＥＷＷＷ（配列番号７６１）、
ＥＥＥＦＦＦ（配列番号７６２）、
ＷＷＥＥＥＷＷ（配列番号７６３）または
ＦＦＥＥＥＦＦ（配列番号７６４）。

【０１５２】

ここに示すリンカーは例示的なものであり、ペプチジルリンカーは、更により長いものであってもよいし、他の残基を含んでもよい。ペプチジルリンカーは、例えば、システイン、別のチオールまたは半減期を延長する部分と結合するための求核基を含み得る。別の実施形態において、リンカーは、マレイミド、ヨードアセトアミドまたはチオエステルの官能化された半減期を延長する部分への結合のためのシステイン若しくはホモシステイン残基または他の２－アミノ－エタンチオール若しくは３－アミノ－プロパンチオール部分を含み得る。

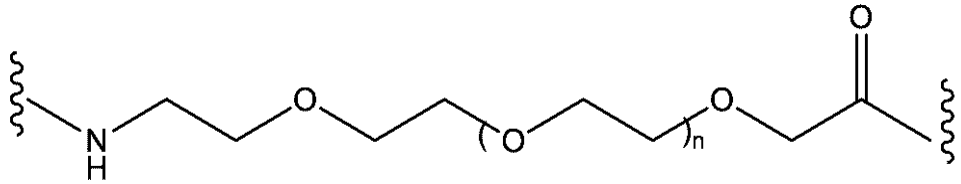
【０１５３】

別の有用なペプチジルリンカーは、例えば、ＧＳＧＳＡＴＧＧＳＧＳＴＡＳＳＧＳＧＳＡＴＨ（配列番号７６５）またはＨＧＳＧＳＡＴＧＧＳＧＳＴＡＳＳＧＳＧＳＡＴ（配列番号７６６）のＧｌｙ／Ｓｅｒ／Ｔｈｒランダム配列を含む柔軟で大きいリンカーであり、おおよそ１ｋＤａのサイズのＰＥＧ分子であると推定される。あるいは、有用なペプチジルリンカーは、剛直なヘリックス構造を形成する、当該技術分野において既知のアミノ酸配列（例えば、剛直リンカー：－ＡＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＥＡＡＡＫＡＧＧ（配列番号７６７）からなってもよい。更に、ペプチジルリンカーはまた、非ペプチジルセグメント、例えば、炭素数６の式－$CH_2$－$CH_2$－$CH_2$－$CH_2$－$CH_2$－$CH_2$－の脂肪族分子を含み得る。ペプチジルリンカーは、本明細書に記載の誘導体を形成するように改変してもよい。

【０１５４】

非ペプチジルリンカー部分もまた、半減期を延長する部分をアペリンペプチドに結合するのに有用である。例えば、－ＮＨ－（$CH_2$）$_s$－Ｃ（Ｏ）－（式中、ｓ＝２～２０）などのアルキルリンカーも用いることができる。これらのアルキルリンカーは、低級アルキル（例えば、$C_1$～$C_6$）低級アシル、ハロゲン（例えば、Ｃｌ、Ｂｒ）、ＣＮ、$NH_2$、フェニルなどの任意の非立体障害性基によって更に置換されてもよい。例示的な非ペプチジルリンカーは、ＰＥＧリンカー（例えば、以下に示すもの）である。

【化７】

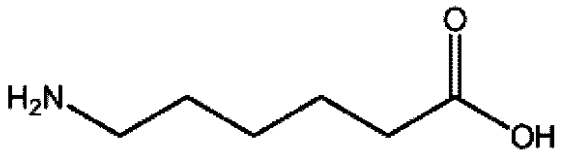



式中、ｎは、リンカーが約１００～約５０００Ｄａ（ダルトン）の分子量を有するものである。ある特定の実施形態において、非ペプチジルリンカーは、Ｆｃ－アペリンペプチド複合体について実施例１１に例示するブロモアセチル－ＮＰｅｇ１１である。

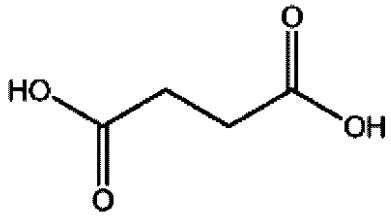
【０１５５】

リンカーは、アミノヘキサン酸などの非天然アミノ酸またはコハク酸（ブタン二酸）などのジカルボン酸などの有機基であってもよい。

【化８】




６－アミノヘキサン酸




ブタン二酸

【０１５６】

一実施形態において、非ペプチジルリンカーは、アリールである。リンカーは、本明細書に記載する方法と同じ方法で誘導体を形成するように改変してもよい。加えて、ＰＥＧ部分は、ＰＥＧのアルデヒドを用いる還元的アルキル化またはＰＥＧのヒドロキシスクシンイミド若しくは炭酸エステルを用いるアシル化のいずれか、またはチオール結合によって、Ｎ端末アミンまたは選択した側鎖アミンに接続することができる。

【０１５７】

「アリール」は、フェニルまたは飽和、部分飽和若しくは不飽和の３、４若しくは５員炭素架橋と近接融合したフェニルであり、フェニルまたは架橋は、$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキルまたはハロから選択される０、１、２または３つの置換基によって置換される。「ヘテロアリール」は、不飽和の５、６若しくは７員単環式環または部分飽和若しくは不飽和の６、７、８、９、１０若しくは１１員二環式環であり、少なくとも１つの環は不飽和であり、単環式環及び二環式環はＮ、Ｏ及びＳから選択される１、２、３または４つの原子を含有し、環は$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル及びハロから選択される０、１、２または３つの置換基によって置換される。非ペプチジルリンカーまたは非ペプチド半減期延長部分などの非ペプチド部分は、従来の有機化学反応によって合成することができる。

【０１５８】

上記は、本発明の半減期延長－アペリンペプチド複合体の種々の実施形態に従って任意に使用され得る種々のリンカーの単なる例示であり、網羅的に論じるものではない。

【０１５９】

アペリンポリペプチドの安定性を向上させる更なる手法として、ポリペプチド中に存在する任意の２つの原子を共有結合で連結して環式構造を形成するようにポリペプチドを調製することができる。$X_n$及び$X_{n+3}$または$X_n$及び$X_{n+4}$は、独立して、ＤまたはＬの立体配置のいずれでもよい、Ｋ、Ｄ、Ｏｒｎ、ＤａｂまたはＥから選択される天然または非天然アミノ酸であり、これらの位置のアミノ酸の側鎖は互いに共有結合してアミド結合（－ＮＨＣ（Ｏ）－または－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－）を形成する。アミド結合は、側鎖のアミノ官能基及びカルボキシル官能基を介して直接形成してもよいし、ジアミノ、ビス－カルボキシルまたはアミノ－カルボキシルリンカーを用いてアミド結合を形成してもよい。あるいは、モノスルフィド（－Ｓ－）、ジスルフィド（－Ｓ－Ｓ－）または式－Ｓ－ＣＨ２－Ｃ（＝Ｚ）－ＣＨ２－Ｓ－（式中、ＺはＯ、Ｎ－Ｏ－ＣＨ２Ｃ（Ｏ）－であり、環化を達成する）の連結でアミド結合を置き換えてもよい。いくつかの実施形態において、環式アペリンポリペプチドを半減期延長部分に結合させると、更にペプチドの安定性が向上し、及び／またはペプチドの薬物動態プロファイルが調整される。

【０１６０】
一実施形態において、本発明の修飾アペリンポリペプチドは、次式：
$N_1$［ＡＣ４Ａｂｕ］$N_2$Ｘによって記載することができ、式中、$N_1$は脂肪族アシル基またはアセチル－ＮＨであり、$N_2$は［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］または［Ａｅｅａ］であり、Ｘは１１、１２、１３、１４、１５、１６または１７アミノ酸長のアペリンポリペプチドであり、Ｅ１ｘｘＫ１（ＥとＫの間のアミド結合により環化）を含み、式中、ｘｘはＤ－若しくはＬ－アミノ酸、α－若しくはβ－アミノ酸、ホモログ化アミノ酸、Ｎ－メチル化アミノ酸、α－メチルアミノ酸、α－炭素ではなくＮ上に側鎖を有するアミノ酸または別の天然若しくは非標準アミノ酸から選択される２～３個のアミノ酸である。
【０１６１】
別の実施形態において、本発明の修飾アペリンポリペプチドは、次式：
［Ｚ］$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}PX_{14}$（配列番号７６８）によって記載することができ、Ｅのカルボン酸側鎖とＫのアミノ側鎖との間のアミド結合を１つだけ有し、
Ｚは、アセチル、アシル、［Ａｔｚ（ＰＥＧ１０）］、ＰＥＧ誘導体｛ＴＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］若しくは他の半減期延長部分であるか、または不在であり、$X_1$は、ｒ、［ｈＡｒｇ］、［ＮｍｅＡｒｇ］、Ｒ、不在またはＥであり、$X_1$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_4$または$X_5$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成し、$X_2$は、ｒ、［ｈＡｒｇ］、［ＮｍｅＡｒｇ］、Ｒ、不在またはＥであり、$X_2$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_5$または$X_6$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成し、$X_3$は、Ｑ、ｑまたはＥであり、$X_3$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_6$または$X_7$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成し、$X_4$は、ｒ、［ｈＡｒｇ］、［ＮｍｅＡｒｇ］、Ｒ、ＫまたはＥであり、$X_4$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_7$または$X_8$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成するか、あるいは$X_4$がＫである場合は、そのアミン側鎖が$X_1$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、$X_5$は、Ｐ、ＫまたはＥであり、$X_5$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_8$または$X_9$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成するか、あるいは$X_5$がＫである場合は、そのアミン側鎖が$X_1$または$X_2$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、$X_6$は、ｒ、［ｈＡｒｇ］、［ＮｍｅＡｒｇ］、Ｒ、ＫまたはＥであり、$X_6$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_9$または$X_{10}$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成するか、あるいは$X_6$がＫである場合は、そのアミン側鎖が$X_2$または$X_3$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、$X_7$は、［Ｃｈａ］、［ＮｍｅＬｅｕ］、ＫまたはＥであり、$X_7$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_{10}$または$X_{11}$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成するか、あるいはＫが$X_7$である場合は、そのアミン側鎖が$X_3$または$X_4$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、$X_8$は、Ｓ、ＫまたはＥであり、$X_8$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_{10}$または$X_{11}$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成するか、あるいは$X_8$がＫである場合は、そのアミン側鎖が$X_4$または$X_5$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、$X_9$は、ＨまたはＫであり、$X_9$がＥである場合は、そのアミン側鎖が$X_5$または$X_6$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、$X_{10}$は、Ｋであり、そのアミン側鎖は、$X_6$または$X_7$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し得るが、必ずしもそうである必要はなく、$X_{11}$は、ＧまたはＫであり、$X_{11}$がＫである場合は、そのアミン側鎖が$X_7$または$X_8$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、$X_{12}$は、［Ｏｉｃ］またはＫであり、$X_{12}$がＫである場合は、そのアミン側鎖が$X_8$または$X_9$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、$X_{13}$は、［ｐ－Ｉ－Ｐｈｅ］、［Ｎｌｅ］またはＫであり、$X_{13}$がＥである場合は、そのアミン側鎖が$X_9$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、$X_{14}$は、［Ｄ－Ｂｉｐ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］または［４－Ｃｌ－Ｆ］である。
【０１６２】
脂質部分に結合した例示的な環式アペリンポリペプチドを表１０に示す。Ｅ１ｘｘＫ１またはＥ１ｘｘｘＫ１（下線）は、Ｅ残基及びＫ残基の側鎖を介した環化の位置を示す。

【表１０－１】

表１０．例示的な環式アペリンポリペプチド

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| 648 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[hArg]Pr[Cha]E1HKK1[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 649 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]E1HKK1[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 650 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QrPr[Cha]E1HKK1[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 651 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]PE1[Cha]SK1KG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 652 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QrPE1[Cha]SK1KG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 653 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]rQ[hArg]PE1[Cha]SK1KG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 654 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]E1[hArg]QK1Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 655 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QE1Pr[Cha]K1HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 656 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]rQE1Pr[Cha]K1HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 657 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]E1Q[hArg]PK1[Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 658 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]E1q[hArg]PK1[Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 659 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]E1QrPK1[Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} |
| 660 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]E1[hArg]Q[hArg]K1r[Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 661 | {アセチル -NH}r[hArg]Q[hArg]PE1[NMeLeu]SK1KG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] {COOH} |
| 662 | {アセチル -NH}[hArg][hArg]q[hArg]PE1[NMeLeu]SK1KG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] {COOH} |
| 663 | {アセチル -NH}[hArg][hArg]QrPE1[NMeLeu]SK1KG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] {COOH} |
| 664 | {アセチル -NH}r[hArg]Q[hArg]PE1[Cha]SK1KG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 665 | {アセチル -NH}[hArg]rQ[hArg]PE1[Cha]SK1KG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |
| 666 | {アセチル -NH}[hArg][hArg]q[hArg]PE1[Cha]SK1KG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] |

【表１０－２】

| 配列番号 | 配列 |
|---|---|
| | {COOH} |
| 667 | {アセチル<br>-NH}[hArg][hArg]QrPE1[Cha]SK1KG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} |

【０１６３】

いくつかの実施形態において、本発明の修飾アペリンポリペプチドは、次式：$Z_1Z_2X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$（配列番号７６９）によって記載することができ、

式中、$Z_1$はアシル基であり、$Z_2$は結合リンカーを含むか、または不在であり、$X_1$はO、K、［Ｄ－Ｏｒｎ］、［ｋ］、［ＢＬｙｓ］、［Ｄ－ＢＬｙｓ］、［ＢｈＬｙｓ］若しくは［Ｄ－ＢｈＬｙｓ］であるか、または不在であり、$X_2$はF、［ＢｈＰｈｅ］、［ＢＰｈｅ］であるか、または不在であり、$X_3$はR、［ｈＡｒｇ］、［ｒ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、［ＮＭｅｈＡｒｇ］、［ｒｈＡｒｇ］、［ｒＡｒｇ］、［ＢｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、$X_4$はR、［ｈＡｒｇ］、［ｒ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、［ＮＭｅｈＡｒｇ］、［ｒｈＡｒｇ］、［ｒＡｒｇ］、［ＢｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、$X_5$はQ、L、N、［ｑ］、［ｌ］、［ＰＥ］、［ＢｈＧｌｎ］、［ＢｈＡｓｎ］、［ａＭｅＬｅｕ］、［ａＭｅＧｌｎ］、［Ｂｌｅｕ］または［ＢｈＬｅｕ］であり、$X_6$はR、［ｈＡｒｇ］、［ｒ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、［ＮＭｅｈＡｒｇ］、［ｒｈＡｒｇ］、［ｒＡｒｇ］または［ＢｈＡｒｇ］であり、$X_7$はP、［Ｓａｒ］、［Ａｉｂ］、［ＢｈＰｒｏ］、［ａＭｅＰｒｏ］、［Ｏｉｃ］、［ｒＰｒｏ］または［Ｐｉｐ］であり、$X_8$はR、［ｈＡｒｇ］、［ｒ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、［ＮＭｅｈＡｒｇ］、［ｒｈＡｒｇ］、［ｒＡｒｇ］または［ＢｈＡｒｇ］であり、$X_9$はL、［Ｃｈａ］、［ＮＭｅＣｈａ］、［ｒＣｈａ］、［ｒＬｅｕ］、［ＮＭｅＬｅｕ］、［ａＭｅＬｅｕ］、［ＢＬｅｕ］または［ＢｈＬｅｕ］であり、$X_{10}$はS、［ａＭｅＳｅｒ］、［ＢｈＳｅｒ］、［ｒＳｅｒ］、［Ｓａｒ］または［ｂＡｌａ］であり、$X_{11}$はH、A、V、L、Y、［Ｄｅｇ］、［Ｔｌｅ］、［ＮＭｅＶａｌ］または［ｂＡｌａ］であり、$X_{12}$はK、［ＮＭｅＬｙｓ］、［ＢｈＬｙｓ］、［ＢＬｙｓ］または［ｂＡｌａ］であり、$X_{13}$はG、［Ｓａｒ］、［Ａｉｂ］または［ｂＡｌａ］であり、$X_{14}$はP、［Ｓａｒ］、［Ａｉｂ］、［ＢｈＰｒｏ］、［ａＭｅＰｒｏ］、［Ｏｉｃ］、［Ｉｄｃ］、［ｒＰｒｏ］または［Ｐｉｐ］であり、$X_{15}$はM、L、V、I、［Ｍｅｔ（Ｏ）］、［Ｎｌｅ］、［Ｎｖａ］または［ｐＩ－Ｐｈｅ］であり、$X_{16}$はP、［Ｓａｒ］、［Ａｉｂ］、［ＢｈＰｒｏ］、［ａＭｅＰｒｏ］、［Ｏｉｃ］、［Ｉｄｃ］、［ｒＰｒｏ］または［Ｐｉｐ］であり、$X_{17}$はF、［Ｔｉｃ］、［Ｄ－Ｔｉｃ］、［Ｔｉｑ］、［Ｄ－Ｔｉｑ］、［４－Ｃｌ－Ｆ］、［ｐＩ－Ｐｈｅ］、［Ｄ－４ＦＦ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］、［Ｄ－４ＩＦ］、［Ｉｄｃ］、［Ａｉｃ］、［Ｏｉｃ］、［Ｄ－Ｉｇｌ］、［ｆ］、［Ｄ－１Ｎａｌ］、［Ｄ－２Ｎａｌ］、［１－Ｎａｌ］、［２－Ｎａｌ］若しくは［Ｄ－Ｂｉｐ］であるか、または不在である。特定の一実施形態において、$X_{16}$はF、［Ｔｉｃ］、［Ｄ－Ｔｉｃ］、［Ｔｉｑ］、［Ｄ－Ｔｉｑ］、［４－Ｃｌ－Ｆ］、［ｐＩ－Ｐｈｅ］、［Ｄ－４ＦＦ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］、［Ｄ－４ＩＦ］、［Ｉｄｃ］、［Ａｉｃ］、［Ｏｉｃ］、［Ｄ－Ｉｇｌ］、［ｆ］、［Ｄ－１Ｎａｌ］、［Ｄ－２Ｎａｌ］、［１－Ｎａｌ］、［２－Ｎａｌ］または［Ｄ－Ｂｉｐ］であり、$X_{17}$は不在である。

【０１６４】

ある特定の実施形態において、$Z_1$は、$C_1$～$C_{25}$飽和または不飽和脂肪族アシル基である。例えば、$Z_1$は、表６に由来する任意の脂肪族アシル基、例えば、オクタノイル（Ｏｃｔ）またはデカノイル（Ｄｅｃ）またはドデカノイル（ＤＤＡ）、トリデカノイル（ＴＤＡ）、テトラデカノイル（ミリストイル）、ペンタデカノイル（ＰＤＡ）、ヘキサ

デカノイル（パルミトイル）、ヘプタデカノイル（ＨＤＡ）、オクタデカノイル（ステアロイル）、オクタデカンジオイル（ＯＤＤＡ）から選択される脂肪族アシル基であってよい。いくつかの実施形態において、$Z_1$は、アセチルである。他の実施形態において、$Z_1$は、５ｋＤａ、１０ｋＤａ若しくは２０ｋＤａのＰＥＧポリマーまたは本明細書に開示する他のＰＥＧポリマーである。いくつかの実施形態において、$Z_2$は、Ａｅｅａ、γ－グルタミン酸またはこれらの組み合わせを含む結合リンカーである。他の実施形態において、$Z_2$の結合リンカーは、不在である。

【０１６５】

本発明はまた、疾患、障害または他の医学的状態、特に心臓機能障害の治療または予防のための、本明細書に開示の修飾アペリンポリペプチドまたはその複合体のうちの１つまたは複数の使用を提供する。一実施形態において、本発明は、必要とする対象において、心血管病態を治療するための方法を提供し、この方法は、本明細書に記載のいずれかの修飾アペリンポリペプチドまたはその半減期延長複合体を治療上有効な量で含む医薬組成物を対象に投与することを含む。「治療上有効な量」は、疾患または疾患若しくは障害の臨床症状のうちの少なくとも１つを治療するために対象に投与されたとき、当該疾患、障害または症状に対する当該治療をもたらすのに十分な化合物の量を指す。「治療上有効な量」は、使用される特定のポリペプチド若しくはペプチド複合体、疾患、障害ならびに／または疾患若しくは障害の症状、疾患、疾病及び／若しくは疾患若しくは疾病の症状の重症度、治療がなされる対象の年齢ならびに／または治療がなされる対象の体重に応じて変化し得る。任意の所与の場合における適切な量は、当業者には容易に明らかであろう。

【０１６６】

本明細書で使用するとき、任意の疾患若しくは障害を「治療すること」またはそれらの「治療」とは、疾患、障害または疾患若しくは障害の臨床症状の少なくとも１つを抑止または改善すること、疾患、障害または疾患若しくは障害の臨床症状の少なくとも１つに罹るリスクを低減すること、疾患、障害または疾患若しくは障害の臨床症状の少なくとも１つの発現を減じること、あるいは疾患または障害または疾患若しくは障害の臨床症状の少なくとも１つの進行リスクを低減することを指す。「治療すること」または「治療」はまた、身体的（例えば、識別し得る症状の安定化）、生理学的（例えば、身体的パラメータの安定化）のいずれかまたは両方の点で疾患または障害を阻害すること、あるいは対象には識別することができない場合もある、少なくとも１つの身体的パラメータを阻害することも指す。更に、「治療すること」または「治療」は、ある疾患または障害に罹患しているおそれがあり得るか、または罹患しやすい対象において、当該対象がその疾患または障害の症状をまだ経験していないか、または呈していない場合であっても、その疾患または障害または少なくともその症状の発症を遅延することを指す。

【０１６７】

本発明の修飾アペリンポリペプチドまたはペプチド複合体を用いて治療または改善され得る心血管病態には、心臓の収縮性に影響する障害または心機能障害に伴う任意の形態の心疾患若しくは心障害、例えば、心臓肥大症、高血圧、心不全、鬱血性心不全、心臓性ショック、敗血性ショック、急性非代償性不全、肺高血圧症、心筋梗塞、虚血、虚血再灌流傷害または心筋症などが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、心血管病態は、心不全である。全ての形態の心不全、限定するものではないが、収縮不全、拡張不全、右心不全、慢性心不全、急性心不全及び非代償性鬱血性心不全が本発明の方法に従って治療または改善され得る。本発明の修飾アペリンポリペプチドまたはその複合体は、駆出率が低下したまたは駆出率が保持された患者を治療するために使用することができる。一実施形態において、本発明の方法に従って治療される心不全は、慢性収縮期心不全である。別の実施形態において、本発明の方法に従って治療される心不全は、慢性拡張期心不全である。更に別の実施形態において、本発明の方法に従って治療される心不全は、急性心不全である。いくつかの実施形態において、本発明の方法に従って治療される心血管病態は、高血圧である。

【０１６８】

他の実施形態において、本発明は、心血管病態を有する対象において、心収縮性を改善する方法を提供し、この方法は、本明細書に記載のいずれかの修飾アペリンポリペプチドまたはその半減期延長複合体を治療上有効な量で含む医薬組成物を対象に投与することを含み、心収縮性が投与後に改善する。ある特定の実施形態において、対象は、慢性または急性心不全を患っている。いくつかの実施形態において、医薬組成物の投与により、ｄＰ／ｄｔ　ｍａｘまたは駆出率が、当該組成物の投与前のこれらのパラメータまたは医薬組成物の投与を受けていない対象のこれらのパラメータと比較して増加する。医薬組成物の投与はまた、医薬組成物の投与前のパラメータまたは医薬組成物の投与を受けていない対象のパラメータと比較して、運動能力の向上、心臓駆出率の増加、左心室拡張終期圧の減少、肺毛細血管楔入圧の減少、心拍出量の増加、心係数の増加、肺動脈圧の低下、左心室の収縮末期径及び拡張末期径の減少、左心室及び右心室の壁応力（ｗａｉｌ　ｓｔｒｅｓｓ）の減少、ならびに壁張力の減少をもたらし得る。

【０１６９】

一実施形態において、本発明はまた、心血管病態を有する対象において、駆出率を増加させる方法を提供し、本明細書に記載のいずれかの修飾アペリンポリペプチドまたはその半減期延長複合体を治療上有効な量で含む医薬組成物を対象に投与することを含み、駆出率が投与後に増加する。ある特定の実施形態において、対象は急性または慢性心不全を患っている。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、本発明の方法に従って治療が施される対象は、例えば、長年放置された高血圧、未矯正の弁膜症、慢性狭心症、近時の心筋梗塞、鬱血性心不全、心疾患に対する先天性素因または病理学的肥大を含む、心疾患に関する１つまたは複数の危険因子を有する。代替的または付加的に、対象は、例えば、心臓肥大症、高血圧または他の心臓機能障害に対する遺伝的素因があると診断されていてもよいし、例えば、心臓肥大症、高血圧または他の心臓機能障害の家族歴を有し得る。

【０１７１】

本発明の他の実施形態は、肺高血圧症、癌、糖尿病、肥満症、転移性疾患及びＨＩＶに起因する心臓症状を治療するための、本明細書に記載の修飾アペリンポリペプチドまたはその複合体の使用に関する。他の実施形態は、限定するものではないが、脂質及びグルコース代謝に関係する障害の治療、消化管の調節及び機能に関係する障害の治療、ＨＩＶ細胞侵入に対する防御、ならびに細胞アポトーシスからの保護などの種々の他の障害または疾患の治療または予防のための、本明細書に記載の修飾アペリンポリペプチドまたはその複合体の使用に関する。

【０１７２】

修飾アペリンポリペプチドまたはその複合体を含む医薬組成物は、多種多様な送達経路、例えば、注射若しくは注入などによる血管内送達経路、皮下（「ｓ．ｃ．」）、静脈内（「ｉ．ｖ．」）、筋肉内、腹腔内（「ｉ．ｐ．」）、硬膜外若しくは髄腔内送達経路による患者への投与用、または経口、経腸、経肺（例えば、吸入）、経鼻、経粘膜（例えば、舌下投与）、経皮若しくは他の送達経路及び／または当該技術分野において知られている投与形態用に構成することができる。修飾アペリンポリペプチドまたはその複合体を含む薬物または医薬組成物の送達は、最も正確な用量及び最も安定した血漿中曝露量を達成するために、標準的な注入様式（プレフィルドシリンジを用いる自己投与または病院の場であるかに関わらない）によって、あるいはオートインジェクター、パッチポンプまたは大容量注射器などの送達ポンプによっても行われ得る。

【０１７３】

したがって、本発明はまた、本明細書に記載の修飾アペリンポリペプチドまたはその複合体のうちのいずれかと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を包含する。医薬組成物は、液状に調製されてもよいし、凍結乾燥形態などの乾燥粉末形態であってもよい。経口または経腸での使用には、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性若しくは油性懸濁液、分散性粉末剤若しくは顆粒剤、乳剤、硬質若しくは軟質カプセル剤、シロッ

プ剤、エリキシル剤または経腸製剤として医薬組成物を構成することができる。
【０１７４】
実施において、「薬学的に許容される担体」は、医薬組成物の処方に有用な当業者に知られた生理学的に耐容性のある任意の物質であり得、単独または組み合わせで、任意の薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、分散剤、結合剤、充填剤、流動促進剤、減摩剤、圧縮助剤、錠剤崩壊剤（崩壊剤）、懸濁化剤、潤滑剤、風味剤、着香剤、甘味料、浸透または透過促進剤、保存剤、界面活性剤、溶解剤、乳化剤、粘稠剤、補助剤、色素、コーティング剤、カプセル化材料及び／または他の添加剤が挙げられる。かかる医薬組成物は、種々の緩衝液成分（例えば、Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、酢酸塩、リン酸塩）、ｐＨ及びイオン強度の希釈剤；界面活性剤及び可溶化剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０、ポリソルベート８０）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム）、保存剤（例えば、Ｔｈｉｍｅｒｓｏｌ（登録商標）、ベンジルアルコール）ならびに増量材（例えば、ラクトース、マンニトール）などの添加剤；ポリ乳酸、ポリグリコール酸などのポリマー化合物の微粒子調製物またはリポソームへの材料の組み込みを含み得る。ヒアルロン酸もまた用いることができ、循環継続期間を助長する効果を有し得る。このような組成物は、本タンパク質及び誘導体の物理的状態、安定性、インビボでの放出速度及びインビボでのクリアランス速度に影響し得る。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ１８０４２，ｐｐ．１４３５－１７１２，１９９０を参照されたい（その全体を参照により本明細書に援用する）。組成物は、液状に調製されてもよいし、凍結乾燥形態などの乾燥粉末であってもよい。埋め込み式持続放出性製剤もまた有用であり、経皮または経粘膜製剤も同様である。付加的に（または代替的に）、種々の実施形態は、当事者に知られた種々の遅延または持続放出性の製剤または微小粒子製剤のうちのいずれか、例えば、経肺、経鼻または皮下送達経路を介して投与することができる持続放出性微小粒子製剤で使用するための組成物を提供する（例えば、Ｍｕｒｔｈｙ ｅｔ ａｌ．，“Ｉｎｊｅｃｔａｂｌｅ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌｌｙ ａｃｔｉｖｅ ｃｏｍｐｏｕｎｄ”（米国特許第６，８８７，４８７号）；Ｍａｎｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，“Ｓｏｌｕｂｉｌｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｓｕｂｓｔａｎｃｅｓ ｉｎ ａｎ ｏｒｇａｎｉｃ ｓｏｌｖｅｎｔ ａｎｄ ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｐｏｗｄｅｒｓ ｕｓｉｎｇ ｔｈｅ ｓａｍｅ”（米国特許第５，７７０，５５９号及び同第５，９８１，４７４号）；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｌｉｐｏｐｈｉｌｉｃ ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ ｏｆ ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌｌｙ ａｃｔｉｖｅ ｉｎｏｒｇａｎｉｃ ｍｉｎｅｒａｌ ａｃｉｄ ｅｓｔｅｒｓ ｏｆ ｏｒｇａｎｉｃ ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ”（米国特許第５，００２，９３６号）；Ｇｅｎ，“Ｆｏｒｍａｔｉｖｅ ａｇｅｎｔ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｃｏｍｐｌｅｘ”（ＵＳ２００２／０１１９９４６Ａ１）；Ｇｏｌｄｅｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，“Ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ｒｅｌｅａｓｅ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ”（ＷＯ２００５／１０５０５７Ａ１）参照）。
【０１７５】
不活性物質を用いて、組成物を希釈してもよいし、医薬組成物の体積を増やしてもよい。このような希釈剤には、炭水化物、特に、マンニトール、α－ラクトース、無水ラクトース、セルロース、スクロース、修飾デキストラン及びデンプンを挙げることができる。ある種の無機塩も充填剤として使用してよく、三リン酸カルシウム、炭酸マグネシウム及び塩化ナトリウムが挙げられる。
【０１７６】
限定されないが、アルギネート、キサンタンガムまたはペテロレータムなどの従来の種々の粘稠剤は、クリーム剤、軟膏剤、座薬及びゲル剤構成の医薬組成物に有用であり、医薬組成物の各種構成にも用いることができる。
【０１７７】

種々の実施形態において、滅菌した溶液または懸濁液である液体の医薬組成物は、注入、例えば、筋肉内、髄腔内、硬膜外、血管内（例えば、静脈内または動脈内）、腹腔内または皮下注入によって患者に投与することができる。例えば、Ｇｏｌｄｅｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，“Ｓｕｓｐｅｎｓｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ｒｅｌｅａｓｅ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎｓ”、米国特許第６，２４５，７４０号及びＷＯ００／３８６５２Ａ１を参照されたい。滅菌溶液は、静脈内注入によって投与することもできる。組成物は、凍結乾燥粉末などの滅菌した固体の医薬組成物中に含まれてもよく、これは、患者への投与前の都合の良い時間に、滅菌水、生理食塩水、緩衝生理食塩水または他の適切な滅菌注入用媒体を使用して溶解または懸濁することができる。

【０１７８】

埋め込み式持続放出性製剤もまた医薬組成物の有用な実施形態である。例えば、ヒトまたは非ヒト脊椎動物の体内または皮下に埋め込まれる生分解性マトリクスである、薬学的に許容される担体は、上記のものに類似したヒドロゲルであってよい。あるいは、ポリ－α－アミノ酸成分から形成されてもよい（Ｓｉｄｍａｎ，“Ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｂｌｅ，ｉｍｐｌａｎｔａｂｌｅ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｄｅｖｉｃｅ，ａｎｄ ｐｒｏｃｅｓｓ ｆｏｒ ｐｒｅｐａｒｉｎｇ ａｎｄ ｕｓｉｎｇ ｓａｍｅ”（米国特許第４，３５１，３３７号））。薬物送達のためのインプラントを作製するための他の技術もまた知られており、有用である。

【０１７９】

粉末形態の場合、薬学的に許容される担体は、微粉化された固体であり、本組成物を含む微粉化された活性成分と混合される。例えば、いくつかの実施形態において、医薬組成物を吸入剤として構成する場合、粉末形態が有用である。例えば、ＷＯ２００４／０１７９１８号、米国特許第６，９００，３１７号）を参照されたい。

【０１８０】

不活性物質を用いて、化合物を希釈してもよいし、化合物の体積を増やしてもよい。これらの希釈剤には、炭水化物、特に、マンニトール、α－ラクトース、無水ラクトース、セルロース、スクロース、修飾デキストラン及びデンプンを挙げることができる。ある種の無機塩も充填剤として使用することができ、三リン酸カルシウム、炭酸マグネシウム及び塩化ナトリウムが挙げられる。一部の市販の希釈剤には、Ｆａｓｔ－Ｆｌｏ（商標）、Ｅｍｄｅｘ（商標）、ＳＴＡ－Ｒｘ（商標）１５００、Ｅｍｃｏｍｐｒｅｓｓ（商標）及びＡｖｉｃｅｌｌ（商標）がある。

【０１８１】

治療薬をまとめて硬質錠剤を形成するために結合剤を用いることができ、これらには、アカシア、トラガカント、デンプン及びゼラチンなどの天然物に由来する材料が挙げられる。他には、メチルセルロース（ＭＣ）、エチルセルロース（ＥＣ）及びカルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）が挙げられる。ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）は両方とも、治療薬を粒状にするために、アルコール性溶液中で使用され得る。製剤プロセス中の固着を防ぐために、滅摩剤を治療製剤中に含めてもよい。潤滑剤は、治療薬とダイ壁との間の層として使用することができ、これらには、ステアリン酸（そのマグネシウム塩及びカルシウム塩を含む）、ポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）、流動パラフィン、植物油及びワックスを挙げることができるが、これらに限定されない。ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、種々の分子量のポリエチレングリコール、Ｃａｒｂｏｗａｘ４０００及び６０００などの可溶性潤滑剤も使用することができる。

【０１８２】

経口剤形も種々の実施形態にて有用である。必要であれば、経口送達が有効となるように、組成物を化学修飾してもよい。一般に、企図される化学修飾は、その分子自体への少なくとも１つの部分の結合であり、当該部分は、（ａ）タンパク質分解の阻害及び（ｂ）胃または腸から血流への取り込みを可能にするものである。また、化合物の全体的な安定性の増加及び体内循環時間の増加も所望される。共有結合した半減期を延長する部分とし

て有用な部分は、この目的のために用いることもできる。このような部分の例には、ＰＥＧ、エチレングリコールとプロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン及びポリプロリンが挙げられる。例えば、Ａｂｕｃｈｏｗｓｋｉ ａｎｄ Ｄａｖｉｓ，“Ｓｏｌｕｂｌｅ Ｐｏｌｙｍｅｒ－Ｅｎｚｙｍｅ Ａｄｄｕｃｔｓ，Ｅｎｚｙｍｅｓ ａｓ Ｄｒｕｇｓ”、Ｈｏｃｅｎｂｅｒｇ ａｎｄ Ｒｏｂｅｒｔｓｅｄｓ．，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．３６７－３８３，１９８１；Ｎｅｗｍａｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，４：１８５－１８９，１９８２を参照されたい。使用され得る他のポリマーは、ポリ－１，３－ジオキソラン及びポリ－１，３，６－チオキソカン（ｔｉｏｘｏｃａｎｅ）である。薬学的用途に好ましいのは、上記の通り、ＰＥＧ部分である。

【０１８３】

経口送達剤形の場合、治療用化合物の吸収を高める担体として、Ｎ－（８－［２－ヒドロキシベンゾイル］アミノ）カプリル酸ナトリウム（ＳＮＡＣ）、などの修飾脂肪族アミノ酸の塩を使用することも可能である。ＳＮＡＣを用いたヘパリン製剤の臨床有効性は、Ｅｍｉｓｐｈｅｒｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓが実施した第ＩＩ相試験にて実証されている。米国特許第５，７９２，４５１号、“Ｏｒａｌ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ ａｎｄ ｍｅｔｈｏｄｓ”を参照されたい。

【０１８４】

一実施形態において、薬学的に許容される担体は液体であり得、医薬組成物は液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤または加圧組成物の形態に調製される。本活性成分（例えば、本組成物）は、水、有機溶媒、その混合物または薬学的に許容される油若しくは脂肪油などの薬学的に許容される液体担体中に溶解、希釈または懸濁することができる。液体担体は、界面活性剤及び／若しくは溶解剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ８０、ポリソルベート８０）、乳化剤、適切なｐＨの緩衝剤（例えば、Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、酢酸塩、リン酸塩）、補助剤、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム）、保存剤（例えば、Ｔｈｉｍｅｒｓｏｌ、ベンジルアルコール）、甘味料、風味剤、懸濁化剤、粘稠化剤、増量材（例えば、ラクトース、マンニトール）、着色料、粘性調整剤、安定剤、電解質、オスモライト（ｏｓｍｏｌｕｔｅｓ）または浸透圧調節剤などの他の好適な医薬品添加物を含有し得る。添加剤はまた、組成物の取り込みを高めるために製剤中に含めてよい。この性質を潜在的に有する添加剤は、例えば、脂肪酸のオレイン酸、リノール酸及びリノレン酸である。

【０１８５】

上掲のＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９９０）第８９章（その全体を参照により本明細書に援用する）に概略されている経口用固体剤形もまた有用である。固体剤形には、錠剤、カプセル剤、丸剤、トローチ剤またはロゼンジ剤、カシェ剤またはペレット剤が挙げられる。また、リポソームまたはプロテイノイドカプセル化を用いて、本組成物を製剤化することもできる（例えば、米国特許第４，９２５，６７３号に報告されているプロテイノイド微粒子として）。リポソームカプセル化を使用することができ、リポソームは種々のポリマーを用いて誘導化することができる（例えば、米国特許第５，０１３，５５６号）。治療薬として可能な固体剤形に関する説明は、Ｇ．Ｓ．Ｂａｎｋｅｒ及びＣ．Ｔ．Ｒｈｏｄｅｓが編集したＭａｒｓｈａｌｌ，Ｋ．，Ｍｏｄｅｒｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ（１９７９）第１０章に記載されている（その全体を参照により本明細書に援用する）。一般に、製剤は、化合物と、胃環境に対する保護及び生物学的活性物質の腸内における放出を可能にする不活性成分とを含む。

【０１８６】

錠剤の場合、活性成分は、必要な圧縮特性を有する薬学的に許容される担体と好適な比率で混合され、所望の形状及び大きさに圧縮成形される。

【０１８７】

散剤及び錠剤は、活性成分を最大９９％まで含有することができる。好適な固体担体には、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、ポリビニルピロリジン（ｐｏｌｙｖｉｎｙｌｐｙｒｒｏｌｉｄｉｎｅ）、低融点ワックス及びイオン交換樹脂が挙げられる。

【０１８８】

制御放出製剤が望ましい場合がある。種々の実施形態において、拡散または滲出機構のいずれかによる放出を可能にする不活性マトリクス（例えば、ゴム）中に組成物を組み込むことができる。ゆっくりと変性するマトリクス、例えば、アルギネート、多糖も製剤中に組み込むことができる。組成物の制御放出の別の形態は、Ｏｒｏｓ（商標）治療システム（Ａｌｚａ　Ｃｏｒｐ．）に基づく方法、すなわち、水の入ることができる半透膜で薬物を覆い、１つの小さな穴から浸透圧作用によって薬物を押し出すものである。一部の腸溶性コーティングも遅延放出作用を有する。

【０１８９】

組成物の肺送達も有用であり得る。タンパク質（または誘導体）は、吸入中に哺乳動物の肺に送達され、肺上皮内層を通過して血流に移動する（これに関する他の報告には、Ａｄｊｅｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｈａｒｍａ．Ｒｅｓ．（１９９０）７：５６５－９；Ａｄｊｅｉ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９０），Ｉｎｔｅｒｎａｔｌ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ　６３：１３５－４４（酢酸ロイプロリド）；Ｂｒａｑｕｅｔ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８９），Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１３（ｓｕｐｐｌ．５）：ｓ．１４３－１４６（エンドセリン－１）；Ｈｕｂｂａｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８９），Ａｎｎａｌｓ　Ｉｎｔ．Ｍｅｄ．３：２０６－１２（α１－抗トリプシン）；Ｓｍｉｔｈ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８９），Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．８４：１１４５－６（α１－プロテイナーゼ）；Ｏｓｗｅｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，（Ｍａｒｃｈ　１９９０），“Ａｅｒｏｓｏｌｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ”Ｐｒｏｃ．Ｓｙｍｐ．Ｒｅｓｐ．Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　ＩＩ，Ｋｅｙｓｔｏｎｅ，Ｃｏｌｏｒａｄｏ（組み換えヒト成長ホルモン）；Ｄｅｂｓ　ｅｔ　ａｌ．，（１９８８），Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４０：３４８２－８（インターフェロン－γ及び腫瘍壊死因子α）及びＰｌａｔｚ　ｅｔ　ａｌ．，米国特許第５，２８４，６５６号（顆粒球コロニー刺激因子）が挙げられる）。

【０１９０】

病態を治療するための方法に伴う投与計画は、薬物の作用を変える種々の因子、例えば、患者の年齢、状態、体重、性別及び食生活、あらゆる感染の重症度、投与の時間ならびに他の臨床学的因子を鑑みて、主治医によって決定される。一般に、毎日のレジメンは、化合物０．１～１０００マイクログラム／キログラム体重、好ましくは、０．１～１５０マイクログラム／キログラムの範囲内である必要がある。

【０１９１】

更なる例示として、次の付番した実施形態を示す。

【０１９２】

実施形態１

次式：

$X_1X_2X_3X_4$（配列番号７２１）を含み、

式中、

$X_1$は、脂肪族アシル基であり、

$X_2$は、γＧｌｕ若しくは別の好適なスペーサー部分であるか、または不在であり、

$X_3$は、ＰＥＧ基若しくは別の好適なスペーサー部分であるか、または不在であり、

$X_4$は、アペリンポリペプチドである、単離ポリペプチド。

【０１９３】

種々の実施形態において、実施形態１の修飾アペリンポリペプチドは、半減期延長部分（例えば、ＰＥＧ、脂質、免疫グロブリンまたは免疫グロブリンＦｃ）を有さないが、それでもなお野生型アペリンポリペプチドと比較して安定性が向上しており、かつ少なくと

も３、４、５、６、７または８個の非標準アミノ酸置換を有し得る。
【０１９４】
実施形態２
$X_2$がγＧｌｕである、実施形態１に記載の単離ポリペプチド。
【０１９５】
実施形態３
前記脂肪族アシル基が$C_1$～$C_{25}$脂肪族アシル基である、実施形態１に記載の単離ポリペプチド。
【０１９６】
実施形態４
前記脂肪族アシル基が、ブタノイル、ヘキサノイル、オクタノイル、デカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、オクタデカンジオイル、オクタンジオイル、デカンジオイル、ドデカンジオイル、ヘキサンジオイル、ブタンジオイル、テトラデカンジオイルまたはヘキサデカンジオイルである、実施形態３に記載の単離ポリペプチド。
【０１９７】
実施形態５
$X_3$がＡｅｅａ、Ａｅｅａ－Ａｅｅａ、γＧｌｕ－Ａｅｅａ、γＧｌｕ－Ａｅｅａ－Ａｅｅａまたはγ Ｇｌｕである、実施形態１～４のいずれか１つに記載の単離ポリペプチド。
【０１９８】
実施形態６
$X_1$がオクタデカンジオイル、ヘプタデカノイル、トリデカノイル、ブタノイル、ヘキサノイル、ヘキサデカノイル、ブタンジオイル、オクタンジオイルまたはデカンジオイルであり、$X_2$がγ－Ｇｌｕであるか、または不在であり、$X_3$がＡｅｅａ、Ａｅｅａ－Ａｅｅａであるか、または不在である、実施形態１に記載の単離ポリペプチド。
【０１９９】
実施形態７
前記アペリンポリペプチドが少なくとも１２アミノ酸長である、実施形態１～６のいずれか１つに記載の単離ポリペプチド。
【０２００】
実施形態８
前記アペリンポリペプチドが少なくとも１つの非標準アミノ酸置換を有する、実施形態１～７のいずれか１つに記載の単離ポリペプチド。
【０２０１】
実施形態９
前記アペリンポリペプチドが２、３、４、５、６、７、８または９個の非標準アミノ酸を有する、実施形態８に記載の単離ポリペプチド。
【０２０２】
実施形態１０
前記アペリンポリペプチドが少なくとも１つのＤ－アミノ酸、β－アミノ酸、非標準アミノ酸、Ｎ－メチルアミノ酸若しくはα－メチルアミノ酸または非標準アミノ酸のＤ－若しくはβ－型を含む、実施形態１に記載の単離ポリペプチド。
【０２０３】
実施形態１１
前記Ｄ－アミノ酸、前記β－アミノ酸、前記Ｎ－メチルアミノ酸、前記α－メチルアミノ酸、前記非標準アミノ酸または前記非標準アミノ酸の前記Ｄ－若しくはβ－型が、完全長アペリン（配列番号２）、アペリン４２～７７（配列番号３）、アペリン６５～７７（アペリン－１３）（配列番号４）、アペリン６１～７７（配列番号５）または完全長アペリンの断片中の標準アミノ酸に代わって用いられる、実施形態１０に記載の単離ポリペプチド。

【０２０４】
実施形態１２
アミノ酸配列：
［ｚ］$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$ＳＨ$X_8$Ｇ［Ｏｉｃ］$X_9X_{10}X_{11}$（配列番号７１９）を含み、
ｚは、アセチルであるか、または不在であり、
$X_1$は、アセチル、［ｒ］または［ｈＡｒｇ］であり、
$X_2$は、［ｒ］、Ｒまたは［ｈＡｒｇ］であり、
$X_3$は、Ｑまたは［ｑ］であり、
$X_4$は、［ｈＡｒｇ］、Ｒまたは［ｒ］であり、
$X_5$は、Ｐまたは［Ｏｉｃ］であり、
$X_6$は、［ｒ］、［ｈＡｒｇ］または［ＮＭｅＡｒｇ］であり、
$X_7$は［ＮＭｅＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、
$X_8$は、Ｋまたは［ＮＬｙｓＧ］であり、
$X_9$は、［ｐｌ－Ｐｈｅ］または［Ｎｌｅ］であり、
$X_{10}$は、Ｐまたは［Ｄ－１Ｎａｌ］または［Ｐｉｐ］であり、
$X_{11}$は、Ｄ－アミノ酸、β－アミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸のＤ－若しくはβ－型である、単離ポリペプチド。
【０２０５】
実施形態１３
$X_{11}$が［Ｄ－Ｂｉｐ］、［４－ＣＬ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣＬＦ］、［ＴＩＣ］、［ｆ］であるか、または不在である、実施形態１２に記載の単離ポリペプチド。
【０２０６】
実施形態１４
配列番号１６～４４からなる配列群から選択されるアミノ酸配列を有する、実施形態１２に記載の単離ポリペプチド。
【０２０７】
実施形態１５
アミノ酸配列：
｛ＨＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］$X_1X_2X_3$Ｐ［Ｃｈａ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］$X_4X_5$（配列番号７２２）を含み、配列中、
$X_1$は、［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、
$X_2$は、Ｑまたは［ｑ］であり、
$X_3$は、［ｈＡｒｇ］または［ｒ］であり、
$X_4$は、Ｐまたは［Ｐｉｐ］であり、
$X_5$は、［４－Ｃｌ－Ｆ］または［Ｄ－４ＣｌＦ］である、単離ポリペプチド。
【０２０８】
実施形態１６
配列番号２３７、２３９または２４２からなる配列群から選択されるアミノ酸配列を有する、実施形態１５に記載の単離ポリペプチド。
【０２０９】
実施形態１７
アミノ酸配列：
［ｚ］$X_1X_2$［ｈＡｒｇ］［ｈＡｒｇ］$X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$Ｇ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］$X_{11}$［４－Ｃｌ－Ｆ］（配列番号７２０）を含み、
配列中、
ｚは、アセチルであり、
$X_1$は、ｏまたはＯであり、
$X_2$は、ｆまたはＦであり、
$X_3$は、Ｑまたは［ＢＬｅｕ］であり、

$X_4$は、［ｈＡｒｇ］または［ｒｈＡｒｇ］であり、
$X_5$は、Ｐまたは［ａＭｅＰｒｏ］であり、
$X_6$は、［ｈＡｒｇ］または［ｒｈＡｒｇ］であり、
$X_7$は、［ａＭｅＬｅｕ］、［ｒＣｈａ］、［ＢＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、
$X_8$は、［ＮｈＳｅｒＧ］、［ａＭｅＳ］、［ｒＳｅｒ］、［ＤｒＳｅｒ］またはＳであり、
$X_9$は、Ｈまたは［ｒＨｉｓ］であり、
$X_{10}$は、Ｋ、［ＮＬｙｓＧ］、［ｒＬｙｓ］または［ａＭｅＯｒｎ］であり、
$X_{11}$は、Ｐまたは［ａＭｅＰｒｏ］である、単離ポリペプチド。

【０２１０】

実施形態１８

配列番号２９～４４からなる配列群から選択されるアミノ酸配列を有する、実施形態１７に記載の単離ポリペプチド。

【０２１１】

実施形態１９

アミノ酸配列：
｛ＴＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ＫＧ［Ｏｉｃ］$X_9X_{10}X_{11}$（配列番号７２４）を含み、配列中、
$X_1$は、［ｈＡｒｇ］、［ｒ］であるか、または不在であり、
$X_2$は、Ｑ、［ｑ］、［ＢＬｅｕ］または［ＮＭｅＧｌｎ］であり、
$X_3$は、［ｈＡｒｇ］または［ｒ］であり、
$X_4$は、Ｐ、［Ｐｉｐ］、［Ｏｉｃ］または［Ｓａｒ］であり、
$X_5$は、［ＮＭｅＡｒｇ］、［ｒ］または［ｈＡｒｇ］であり、
$X_6$は、［Ｃｈａ］、［ＮＭｅＬｅｕ］、［ＢＬｅｕ］または［ＮＭｅＣｈａ］であり、
$X_7$は、Ｓ、［ＢｈＳｅｒ］、［ｂＡｌａ］、［ＮｈＳｅｒＧ］または［ａＭｅＳ］であり、
$X_8$は、Ｈ、Ａ、Ｙ、［Ｔｌｅ］、［Ｄｅｇ］、ＬまたはＶであり、
$X_9$は、［Ｎｌｅ］または［ｐｌ－Ｐｈｅ］であり、
$X_{10}$は、Ｐ、Ｄ－アミノ酸、β－アミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸のＤ－若しくはβ－型であり、$X_{11}$は、［４－Ｃｌ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］、［Ｄ－Ｂｉｐ］であるか、または不在である、単離ポリペプチド。

【０２１２】

実施形態２０

$X_{10}$が［Ｄ－Ｔｉｃ］、［４－Ｃｌ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］、［Ａｉｃ］、［Ｏｉｃ］、［Ｄ－４Ｆ］、［Ｄ－Ｏｇｌ］、［ｆ］、［１－Ｎａｌ］、［２－Ｎａｌ］、［Ｄ－Ｂｉｐ］、［Ｔｉｃ］、［Ａｉｂ］または［Ｄｅｇ］である、実施形態１９に記載の単離ポリペプチド。

【０２１３】

実施形態２１

配列番号１２１～２１０及び２４５～２５６からなる配列群から選択されるアミノ酸配列を有する、実施形態１９に記載の単離ポリペプチド。

【０２１４】

実施形態２２

ＴＤＡがＨＤＡで置き換えられた、実施形態１９に記載の単離ポリペプチド。

【０２１５】

実施形態２３

アミノ酸配列：
｛ＴＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］$X_1$ｑ［ｈＡｒｇ］Ｐ［ＮＭｅＡｒｇ］［Ｃｈａ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］$X_2X_3$（配列番号７２５）を含み、配列中、

$X_1$は、［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、
$X_2$は、Ｐ、Ｄ－アミノ酸または非標準アミノ酸であり、
$X_3$は、Ｄ－アミノ酸、非標準アミノ酸または－ＣＯＯＨである、単離ポリペプチド。
【０２１６】
実施形態２４
配列番号１２１～１５２からなる配列群から選択されるアミノ酸配列を有する、実施形態２３に記載の単離ポリペプチド。
【０２１７】
実施形態２５
アミノ酸配列：
{ＴＤＡ}［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］［ｈＡｒｇ］ｑ［ｈＡｒｇ］Ｐ［ＮＭｅＡｒｇ］［Ｃｈａ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］$X_1$ＣＯＯＨ（配列番号７２６）を含み、配列中、$X_1$はＤ－アミノ酸、β－アミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸のＤ－若しくはβ－型である、単離ポリペプチド。
【０２１８】
実施形態２６
$X_1$が［Ｄ－Ｔｉｃ］、［４－ＣＬ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］、［Ａｉｃ］、［Ｏｉｃ］、［Ｄ－４ｌＦ］、［Ｄ－ＩｇＬ］、［ｆ］、［１－Ｎａｌ］、［２－Ｎａｌ］、［Ｄ－Ｂｉｐ］または［Ｔｉｃ］である、実施形態２５に記載の単離ポリペプチド。
【０２１９】
実施形態２７
配列番号１６６、１７１及び２４５～２５６からなる配列群から選択されるアミノ酸配列を有する、実施形態２５に記載の単離ポリペプチド。
【０２２０】
実施形態２８
アミノ酸配列：
{ＴＤＡ}［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］Ｑ$X_1$Ｐ$X_2$$X_3$ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］$X_4$$X_5$$X_6$（配列番号７２７）を含み、配列中、
$X_1$は、Ｒ、ｒまたは［ｈＡｒｇ］であり、
$X_2$は、ｒ、［ｈＡｒｇ］または［ＮＭｅＡｒｇ］であり、
$X_3$は、［ＮＭｅＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、
$X_4$は、［ｐｌ－Ｐｈｅ］または［Ｎｌｅ］であり、
$X_5$は、Ｐまたは［Ｄ－１Ｎａｌ］であり、
$X_6$は、［Ｄ－Ｂｉｐ］、［４－ＣＬ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］であるか、または不在である、単離ポリペプチド。
【０２２１】
実施形態２９
配列番号１６５及び２１１～２３３からなる配列群から選択されるアミノ酸配列を有する、実施形態２８に記載の単離ポリペプチド。
【０２２２】
実施形態３０
アミノ酸配列：
{ＨＤＡ}［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］$X_1$$X_2$$X_3$Ｐ$X_4$$X_5$ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］$X_6$$X_7$（配列番号７２３）を含み、配列中、
$X_1$は、［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、
$X_2$は、Ｑまたは［ｑ］であり、
$X_3$は、ｒまたは［ｈＡｒｇ］であり、
$X_4$は、ｒまたは［ＮＭｅＡｒｇ］であり、
$X_5$は、［ＮＭｅＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、
$X_6$は、［Ｐｉｐ］またはＰであり、

$X_7$は、［４－ＣＬ－Ｆ］、［ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］または［Ｔｉｃ］である、単離ポリペプチド。

【０２２３】

実施形態３１

ＨＤＡがＴＤＡまたは他の脂肪族アシル基で置き換えられた、実施形態３０に記載の単離ポリペプチド。

【０２２４】

実施形態３２

配列番号２３４～２４３からなる配列群から選択されるアミノ酸配列を有する、実施形態３０に記載の単離ポリペプチド。

【０２２５】

実施形態３３

アミノ酸配列：

｛ＴＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］$X_1X_2X_3PX_4X_5X_6X_7$ＫＧ［Ｏｉｃ］$X_8X_9X_{10}$（配列番号７２８）を含み、配列中、

$X_1$は、［ｈＡｒｇ］または［ｒ］であり、

$X_2$は、Ｑまたは［ｑ］であり、

$X_3$は、ｒまたは［ｈＡｒｇ］であり、

$X_4$は、ｒまたは［ＮＭｅＡｒｇ］であり、

$X_5$は、［ＮＭｅＬｅｕ］［ＢＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、

$X_6$は、Ｓまたは［ｂＡｌａ］であり、

$X_7$は、Ｈ、Ａまたは［Ｔｌｅ］であり、

$X_8$は、［Ｎｌｅ］または［ｐｌ－Ｐｈｅ］であり、

$X_9$は、Ｐ、Ｄ－アミノ酸、β－アミノ酸、非標準アミノ酸または非標準アミノ酸のＤ－若しくはβ－型であり、

$X_{10}$は、［Ｏｉｃ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］、［Ｄ－１Ｎａｌ］、［Ｄ－Ｂｉｐ］であるか、または不在である、単離ポリペプチド。

【０２２６】

実施形態３４

$X_9$が［Ｄ－Ｔｉｃ］、［４－Ｃｌ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］、［Ａｉｃ］、［Ｏｉｃ］、［Ｄ－ｉｇｌ］、［ｆ］、［Ｄ－１Ｎａｌ］、［Ｄ－２Ｎａｌ］、［１－Ｎａｌ］、［２－Ｎａｌ］または［Ｄ－Ｂｉｐ］であり、$X_{10}$が不在である、実施形態３３に記載の単離ポリペプチド。

【０２２７】

実施形態３５

ＴＤＡがＨＤＡで置き換えられた、実施形態３３に記載の単離ポリペプチド。

【０２２８】

実施形態３６

配列番号１５３～１５５、１６６、１７１、１７３～１７５、１８０、１９９、２０１、２０８及び２４５～２５６からなる配列群から選択されるアミノ酸配列を有する、実施形態３３に記載の単離ポリペプチド。

【０２２９】

実施形態３７

アミノ酸配列：

ＡｃＯＦ［ｈＡｒｇ］［ｈＡｒｇ］Ｑ［ｈＡｒｇ］Ｐ［ｈＡｒｇ］［Ｃｈａ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］Ｐ［４－Ｃｌ－Ｆ］（配列番号４５）を含む、単離ポリペプチド。

【０２３０】

実施形態３８

配列番号７～７１４の任意の配列群から選択されるアミノ酸配列を有する単離ポリペプチド。

【０２３１】
実施形態３９
野生型アペリン１３（配列番号４）と比較して安定性が向上した、実施形態１～３８のいずれか１つに記載の単離ポリペプチド。
【０２３２】
実施形態４０
式：
$N_1$［ＡＣ４Ａｂｕ］$N_2$Ｘを含み、
式中、
$N_1$は、脂肪族アシル基またはアセチル－ＮＨであり、
$N_2$は、［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］または［Ａｅｅａ］であり、及び
Ｘは、１１、１２、１３、１４、１５、１６または１７アミノ酸長のアペリンポリペプチドであり、
Ｅ１ｘｘＫ１（ＥとＫの間のアミド結合により環化）を含み、式中、ｘｘはＤ－若しくはＬ－アミノ酸、α－若しくはβ－アミノ酸、ホモログ化アミノ酸、Ｎ－メチル化アミノ酸、α－メチルアミノ酸、α－炭素ではなくＮ上に側鎖を有するアミノ酸または別の天然若しくは非標準アミノ酸から選択される２～３個のアミノ酸であり得る、単離ポリペプチド。
【０２３３】
実施形態４１
アミノ酸配列：
Ａｃ$X_1$$X_2$$X_3$$X_4$$X_5$$X_6$$X_7$$X_8$$X_9$$X_{10}$$X_{11}$$X_{12}$$X_{13}$$X_{14}$$X_{15}$$X_{16}$$X_{17}$（配列番号７１８）を含み、配列中、
$X_1$は、Ｏまたは［ＢｈＬｙｓ］であり、
$X_2$は、Ｆ、［ＢｈＰｈｅ］または［Ｂｐｈｅ］であり、
$X_3$は、［ｈＡｒｇ］、［ＮＭｅＡｒｇ］または［ＢｈＡｒｇ］であり、
$X_4$は、［ｈＡｒｇ］、［ＮＭｅＡｒｇ］または［ＢｈＡｒｇ］であり、
$X_5$は、Ｑ、［ＢｈＧｌｎ］、［ＢｈＡｓｎ］または［ＢｈＬｅｕ］であり、
$X_6$は、［ｈＡｒｇ］、［ＮＭｅＡｒｇ］または［ＢｈＡｒｇ］であり、
$X_7$は、Ｐ、［Ｓａｒ］、［Ａｉｂ］、［ＢｈＰｒｏ］または［Ｐｉｐ］であり、
$X_8$は、［ｈＡｒｇ］、［ＮＭｅＡｒｇ］または［ＢｈＡｒｇ］であり、
$X_9$は、［Ｃｈａ］または［ＢｈＬｅｕ］であり、
$X_{10}$は、Ｓ、［ＢｈＳｅｒ］、［Ｓａｒ］または［ｂＡｌａ］であり、
$X_{11}$はＨ、［ＮＭｅＶａｌ］または［ｂＡｌａ］であり、
$X_{12}$は、Ｋ、［ＮＭｅＬｙｓ］、［ＢｈＬｙｓ］、［ＢＬｙｓ］または［ｂＡｌａ］であり、
$X_{13}$は、Ｇ、［Ｓａｒ］、［Ａｉｂ］または［ｂＡｌａ］であり、
$X_{14}$は、［Ｏｉｃ］、［Ａｉｂ］、［Ｓａｒ］、［ｂＡｌａ］、［ＢｈＰｒｏ］または［Ｐｉｐ］であり、
$X_{15}$は、［Ｎｌｅ］または［ｂＡｌａ］であり、
$X_{16}$は、Ｐ、［Ｓａｒ］、［Ａｉｂ］、［ＢｈＰｒｏ］、［ｂＡｌａ］、［Ｐｉｐ］、［Ｄ－１Ｎａｌ］または［Ｄ－２Ｎａｌ］であり、及び
$X_{17}$は、［４－Ｃｌ－Ｆ］、［Ｂｈ－Ｐｈｅ］または［ＢＰｈｅ］である、単離ポリペプチド。
【０２３４】
実施形態４２
配列番号６６８～７１４からなる配列群から選択されるアミノ酸配列を有する、実施形態４１に記載の単離ポリペプチド。
【０２３５】
実施形態４３

アミノ酸配列：
［Ｚ］$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}PX_{14}$（配列番号７６８）を含み、
Ｅのカルボン酸側鎖とＫのアミノ側鎖との間のアミド結合を１つだけ有し、
Ｚは、アセチル、アシル、［Ａｔｚ（ＰＥＧ１０）］、ＰＥＧ誘導体｛ＴＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］若しくは他の半減期延長部分であるか、または不在であり、
$X_1$は、ｒ、［ｈＡｒｇ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、Ｒ、不在またはＥであり、$X_1$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_4$または$X_5$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成し、
$X_2$は、ｒ、［ｈＡｒｇ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、Ｒ、不在またはＥであり、$X_2$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_5$または$X_6$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成し、
$X_3$は、Ｑ、ｑまたはＥであり、$X_3$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_6$または$X_7$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成し、
$X_4$は、ｒ、［ｈＡｒｇ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、Ｒ、ＫまたはＥであり、$X_4$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_7$または$X_8$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成するか、あるいは$X_4$がＫである場合は、そのアミン側鎖が$X_1$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、
$X_5$は、Ｐ、ＫまたはＥであり、$X_5$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_8$または$X_9$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成するか、あるいは$X_5$がＫである場合は、そのアミン側鎖が$X_1$または$X_2$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、
$X_6$は、ｒ、［ｈＡｒｇ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、Ｒ、ＫまたはＥであり、$X_6$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_9$または$X_{10}$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成するか、あるいは$X_6$がＫである場合は、そのアミン側鎖が$X_2$または$X_3$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、
$X_7$は、［Ｃｈａ］、［ＮＭｅＬｅｕ］、ＫまたはＥであり、$X_7$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_{10}$または$X_{11}$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成するか、あるいはＫが$X_7$である場合は、そのアミン側鎖が$X_3$または$X_4$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、
$X_8$は、Ｓ、ＫまたはＥであり、$X_8$がＥである場合は、そのカルボン酸側鎖が$X_{10}$または$X_{11}$の位置のＫの側鎖とアミド結合を形成するか、あるいは$X_8$がＫである場合は、そのアミン側鎖が$X_4$または$X_5$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、
$X_9$は、ＨまたはＫであり、$X_9$がＥである場合は、そのアミン側鎖が$X_5$または$X_6$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、
$X_{10}$は、Ｋであり、そのアミン側鎖は、$X_6$または$X_7$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し得るが、必ずしもそうである必要はなく、
$X_{11}$は、ＧまたはＫであり、$X_{11}$がＫである場合は、そのアミン側鎖が$X_7$または$X_8$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、
$X_{12}$は、［Ｏｉｃ］またはＫであり、$X_{12}$がＫである場合は、そのアミン側鎖が$X_8$または$X_9$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、
$X_{13}$は、［ｐ－Ｉ－Ｐｈｅ］、［Ｎｌｅ］またはＫであり、$X_{13}$がＥである場合は、そのアミン側鎖が$X_9$の位置のＥの側鎖とアミド結合を形成し、及び
$X_{15}$は、［Ｄ－Ｂｉｐ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］または［４－Ｃｌ－Ｆ］である、単離ポリペプチド。

【０２３６】
実施形態４４
アミノ酸配列：
$Z_1Z_2X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$（配列番号７６９）を含み、配列中、

$Z_1$は、アシル基であり、
$Z_2$は、結合リンカーを含むか、または不在であり、
$X_1$は、O、K、［D－Orn］、［k］、［BLys］、［D－BLys］、［BhLys］若しくは［D－BhLys］であるか、または不在であり、
$X_2$は、F、［BhPhe］、［BPhe］であるか、または不在であり、
$X_3$は、R、［hArg］、［r］、［NMeArg］、［NMehArg］、［rhArg］、［rArg］、［BhArg］であるか、または不在であり、
$X_4$は、R、［hArg］、［r］、［NMeArg］、［NMehArg］、［rhArg］、［rArg］、［BhArg］であるか、または不在であり、
$X_5$は、Q、L、N、［q］、［l］、［PE］、［BhGln］、［BhAsn］、［aMeLeu］、［aMeGln］、［Bleu］または［BhLeu］であり、
$X_6$は、R、［hArg］、［r］、［NMeArg］、［NMehArg］、［rhArg］、［rArg］または［BhArg］であり、
$X_7$は、P、［Sar］、［Aib］、［BhPro］、［aMePro］、［Oic］、［rPro］または［Pip］であり、
$X_8$は、R、［hArg］、［r］、［NMeArg］、［NMehArg］、［rhArg］、［rArg］または［BhArg］であり、
$X_9$は、L、［Cha］、［NMeCha］、［rCha］、［rLeu］、［NMeLeu］、［aMeLeu］、［BLeu］または［BhLeu］であり、
$X_{10}$は、S、［aMeSer］、［BhSer］、［rSer］、［Sar］または［bAla］であり、
$X_{11}$は、H、A、V、L、Y、［Deg］、［Tle］、［NMeVal］または［bAla］であり、
$X_{12}$は、K、［NMeLys］、［BhLys］、［BLys］または［bAla］であり、
$X_{13}$は、G、［Sar］、［Aib］または［bAla］であり、
$X_{14}$は、P、［Sar］、［Aib］、［BhPro］、［aMePro］、［Oic］、［Idc］、［rPro］または［Pip］であり、
$X_{15}$は、M、L、V、I、［Met（O）］、［Nle］、［Nva］または［pI－Phe］であり、
$X_{16}$は、P、［Sar］、［Aib］、［BhPro］、［aMePro］、［Oic］、［Idc］、［rPro］または［Pip］であり、及び
$X_{17}$は、F、［Tic］、［D－Tic］、［Tiq］、［D－Tiq］、［4－Cl－F］、［pI－Phe］、［D－4FF］、［D－4ClF］、［D－4IF］、［Idc］、［Aic］、［Oic］、［D－Igl］、［f］、［D－1Nal］、［D－2Nal］、［1－Nal］、［2－Nal］若しくは［D－Bip］であるか、または不在である、単離ポリペプチド。

【０２３７】

実施形態４５

$Z_1$が$C_1$～$C_{25}$飽和または不飽和脂肪族アシル基である、実施形態４４に記載の単離ポリペプチド。

【０２３８】

実施形態４６

$Z_1$が、アセチル、オクタノイル（Oct）、デカノイル（Dec）、ドデカノイル（DDA）、トリデカノイル（TDA）、テトラデカノイル（ミリストイル）、ペンタデカノイル（PDA）、ヘキサデカノイル（パルミトイル）、ヘプタデカノイル（HDA）、オクタデカノイル（ステアロイル）、オクタデカンジオイル（ODDA）または前記ポリペプチドの半減期を延長するために組み込まれる任意の脂肪族アシル基若しくは親油基である、実施形態４４に記載の単離ポリペプチド。

【０２３９】

実施形態４７
$Z_1$が、｛５ｋＤａ｝、｛１０ｋＤａ｝、｛２０ｋＤａ｝または前記ポリペプチドの半減期を延長するために組み込まれる任意の他のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）ポリマーである、実施形態４４に記載の単離ポリペプチド。
【０２４０】
実施形態４８
Ａｅｅａ、γ－グルタミン酸または任意の他の部分が、前記$Z_2$の結合リンカーの構成成分として存在する、実施形態４４に記載の単離ポリペプチド。
【０２４１】
実施形態４９
前記結合リンカーが、特定的、機能的または構造的役割を果たす、極性、非極性、疎水性、脂肪族または芳香族部分であってよい、実施形態４８に記載の単離ポリペプチド。
【０２４２】
実施形態５０
前記$Z_2$の結合リンカーが不在である、実施形態４４に記載の単離ポリペプチド。
【０２４３】
実施形態５１
$X_{16}$がＦ、［Ｔｉｃ］、［Ｄ－Ｔｉｃ］、［Ｔｉｑ］、［Ｄ－Ｔｉｑ］、［４－Ｃｌ－Ｆ］、［ｐＩ－Ｐｈｅ］、［Ｄ－４ＦＦ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］、［Ｄ－４ＩＦ］、［Ｉｄｃ］、［Ａｉｃ］、［Ｏｉｃ］、［Ｄ－Ｉｇｌ］、［ｆ］、［Ｄ－１Ｎａｌ］、［Ｄ－２Ｎａｌ］、［１－Ｎａｌ］、［２－Ｎａｌ］または［Ｄ－Ｂｉｐ］であり、$X_{17}$が不在である、実施形態４４に記載の単離ポリペプチド。
【０２４４】
実施形態５２
アミノ酸配列：
$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}GX_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$（配列番号７１７）を含み、配列中、
$X_1$は、Ｒ、Ｅ、［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、
$X_2$は、［ｒ］、Ｒ、Ｅ、［ｈＡｒｇ］であるか、または不在であり、
$X_3$は、Ｑ、［ｑ］または［ＢＬｅｕ］であり、
$X_4$は、［ｈＡｒｇ］、［ＮＭｅＡｒｇ］、Ｒ、Ｅまたは［ｒ］であり、
$X_5$は、Ｐまたは［ａＭｅＰｒｏ］であり、
$X_6$は、Ｒ、Ｅ、［ｒ］、［ｈＡｒｇ］または［ＮＭｅＡｒｇ］であり、
$X_7$は、Ｌ、［ａＭｅＬｅｕ］、［ＢＬｅｕ］、［ＮＭｅＬｅｕ］または［Ｃｈａ］であり、
$X_8$は、Ｓ、［ＢｈＳｅｒ］または［ＮｈＳｅｒＧ］であり、
$X_9$は、ＨまたはＹであり、
$X_{10}$は、Ｋまたは［ＮＬｙｓＧ］であり、
$X_{11}$は、Ｐ、［Ｏｉｃ］、［ａＭｅＰｒｏ］または［Ｐｉｐ］であり、
$X_{12}$は、［Ｎｌｅ］、［ｒＮｌｅ］または［ｐＩ－Ｐｈｅ］であり、
$X_{13}$は、Ｐ、［ＢｈＰｒｏ］、［ａＭｅＰｒｏ］または［Ａｉｂ］であり、及び
$X_{14}$は、Ｆ、［Ｄ－ＢｈＰｈｅ］、［４－Ｃｌ－Ｆ］、［Ｄ－４ＣｌＦ］または［Ｄ－Ｂｉｐ］である、単離ポリペプチド。
【０２４５】
実施形態５３
前記ポリペプチドのアミノ末端がアセチル化されている、実施形態５２に記載の単離ポリペプチド。
【０２４６】
実施形態５４
所望により結合リンカーを介して、$C_1$～$C_{25}$飽和または不飽和脂肪族アシル基に結合

した、実施形態５２に記載の単離ポリペプチド。
【０２４７】
実施形態５５
前記脂肪族アシル基が、トリデカノイル、ブタノイル、ヘキサノイル、ヘキサデカノイル、ブタンジオイル、オクタンジオイルまたはデカンジオイルである、実施形態５４に記載の単離ポリペプチド。
【０２４８】
実施形態５６
前記脂肪族アシル基が、オクタノイル、デカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイルまたはオクタデカンジオイルである、実施形態５４に記載の単離ポリペプチド。
【０２４９】
実施形態５７
前記結合リンカーが、Ａｅｅａ、Ａｅｅａ－Ａｅｅａ、γＧｌｕ－Ａｅｅａ、γＧｌｕ－Ａｅｅａ－Ａｅｅａまたはγ Ｇｌｕを含む、実施形態５４に記載の単離ポリペプチド。
【０２５０】
実施形態５８
所望により結合リンカーを介して、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）ポリマーに結合した、実施形態５２に記載の単離ポリペプチド。
【０２５１】
実施形態５９
前記ＰＥＧポリマーが、５ｋＤａ、１０ｋＤａまたは２０ｋＤａのＰＥＧポリマーである、実施形態５８に記載の単離ポリペプチド。
【０２５２】
実施形態６０
前記結合リンカーが３－メルカプトプロパン酸を含む、実施形態５８に記載の単離ポリペプチド。
【０２５３】
実施形態６１
所望により結合リンカーを介して、免疫グロブリンまたは免疫グロブリンＦｃドメインに結合した、実施形態５２に記載の単離ポリペプチド。
【０２５４】
実施形態６２
前記結合リンカーがペプチジルリンカーである、実施形態６１に記載の単離ポリペプチド。
【０２５５】
実施形態６３
前記結合リンカーが非ペプチジルリンカーである、実施形態６１に記載の単離ポリペプチド。
【０２５６】
実施形態６４
前記非ペプチジルリンカーがＰＥＧポリマーを含む、実施形態６３に記載の単離ポリペプチド。
【０２５７】
実施形態６５
$X_7$が［ＮＭｅＬｅｕ］であり、$X_{12}$が［ｐＩ－Ｐｈｅ］であり、$X_{14}$が［Ｄ－Ｂｉｐ］である、実施形態５２に記載の単離ポリペプチド。
【０２５８】
実施形態６６
$X_1$が［ｈＡｒｇ］であり、$X_2$が［ｈＡｒｇ］であり、$X_3$がＱであり、$X_4$が［ｈＡ

ｒｇ］であり、$X_5$がＰである、実施形態５２に記載の単離ポリペプチド。
【０２５９】
実施形態６７
$X_6$及び$X_7$が［ＮＭｅＡｒｇ］と［ａＭｅＬｅｕ］、［ｈＡｒｇ］と［ＢＬｅｕ］または［ｈＡｒｇ］と［ａＭｅＬｅｕ］である、実施形態５２に記載の単離ポリペプチド。
【０２６０】
実施形態６８
$X_{13}$が［ＢｈＰｒｏ］、［ａＭｅＰｒｏ］または［Ａｉｂ］であり、$X_{14}$が［Ｄ－ＢｈＰｈｅ］または［４－Ｃｌ－Ｆ］である、実施形態５２に記載の単離ポリペプチド。
【０２６１】
実施形態６９
配列番号８～１１、１６、１７、３１、３２、４５、５３、６０、６８、６９～７１、９２、１１２、１１４、１１９、１２０、２２１、２２８、２３７、２６３、２８６、２８７、３６２、３７３、３７６、３７９、３８２、３８８、４１２、４１６、４６０、４６８、４８２、４８３、４８５、４９１、４９８、４９９、５００、５０２、５０５、５１４、５１９、５２６、５３１、５３４、５４４、５５２、５５４、５６０及び５７１から選択されるアミノ酸配列を含む、実施形態５２に記載の単離ポリペプチド。
【０２６２】
実施形態７０
実施形態１～６９のいずれか１つに記載のポリペプチドと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【０２６３】
実施形態７１
治療を必要とする対象の心血管病態を治療するための方法であって、実施形態１～６９のいずれか１つに記載の単離ポリペプチドを前記対象に投与することを含む、前記方法。
【０２６４】
実施形態７２
前記心血管病態が心不全である、実施形態７１に記載の方法。
【０２６５】
実施形態７３
前記心不全が駆出率の低下した心不全である、実施形態７２に記載の方法。
【０２６６】
実施形態７４
前記心不全が駆出率の保持された心不全である、実施形態７２に記載の方法。
【０２６７】
実施形態７５
前記心不全が慢性収縮期心不全または慢性拡張期心不全である、実施形態７２に記載の方法。
【０２６８】
実施形態７６
前記心不全が急性心不全である、実施形態７２に記載の方法。
【０２６９】
実施形態７７
前記心血管病態が高血圧である、実施形態７１に記載の方法。
【０２７０】
実施形態７８
心血管病態を有する対象の心収縮性を改善する方法であって、実施形態１～６９のいずれか１つに記載のポリペプチドを前記対象に投与することを含み、前記対象の心収縮性が投与後に改善する、前記方法。
【０２７１】

実施形態７９
前記心血管病態が心不全である、実施形態７８に記載の方法。
【０２７２】
実施形態８０
前記心不全が慢性収縮期心不全または慢性拡張期心不全である、実施形態７９に記載の方法。
【０２７３】
実施形態８１
ｄＰ／ｄｔ$_{max}$及び／または駆出率が前記ポリペプチドの投与後に前記対象にて増加する、実施形態７１～８０のいずれか１つに記載の方法。
【０２７４】
実施形態８２
収縮期または拡張期機能が前記ポリペプチドの投与後に前記対象にて改善する、実施形態７１～８０のいずれか１つに記載の方法。
【０２７５】
実施形態８３
心血管病態を有する対象の駆出率を増加させる方法であって、実施形態１～６９のいずれか１つに記載のポリペプチドを前記対象に投与することを含み、前記駆出率が前記ポリペプチドの投与後に増加する、前記方法。
【０２７６】
実施形態８４
前記心血管病態が心不全である、実施形態８３に記載の方法。
【０２７７】
実施形態８５
前記心不全が慢性収縮期心不全または慢性拡張期心不全である、実施形態８４に記載の方法。
【０２７８】
実施形態８６
心血管病態を有する対象の収縮期または拡張期機能を改善する方法であって、実施形態１～６９のいずれか１つに記載のポリペプチドを前記対象に投与することを含む、前記方法。
【０２７９】
実施形態８７
前記心血管病態が心不全である、実施形態８６に記載の方法。
【０２８０】
実施形態８８
前記心不全が慢性収縮期心不全または慢性拡張期心不全である、実施形態８７に記載の方法。
【０２８１】
実施形態８９
治療を必要とする患者の心機能不全を治療する方法であって、実施形態１～６９のいずれか１つに記載のポリペプチドを前記患者に投与することを含む、前記方法。
【０２８２】
実施形態９０
前記心機能不全が駆出率の低下した心機能不全である、実施形態８９に記載の方法。
【０２８３】
実施形態９１
前記心機能不全が駆出率の保持された心機能不全である、実施形態８９に記載の方法。
【０２８４】
実施形態９２

前記心機能不全が慢性収縮期心機能不全または慢性拡張期心機能不全である、実施形態８９に記載の方法。

【０２８５】

前述の説明及び以下の実施例は、例示的なものであり、本発明の範囲を限定するようにみなされるべきではない。

【実施例】

【０２８６】

実施例１．修飾アペリンポリペプチドの調製

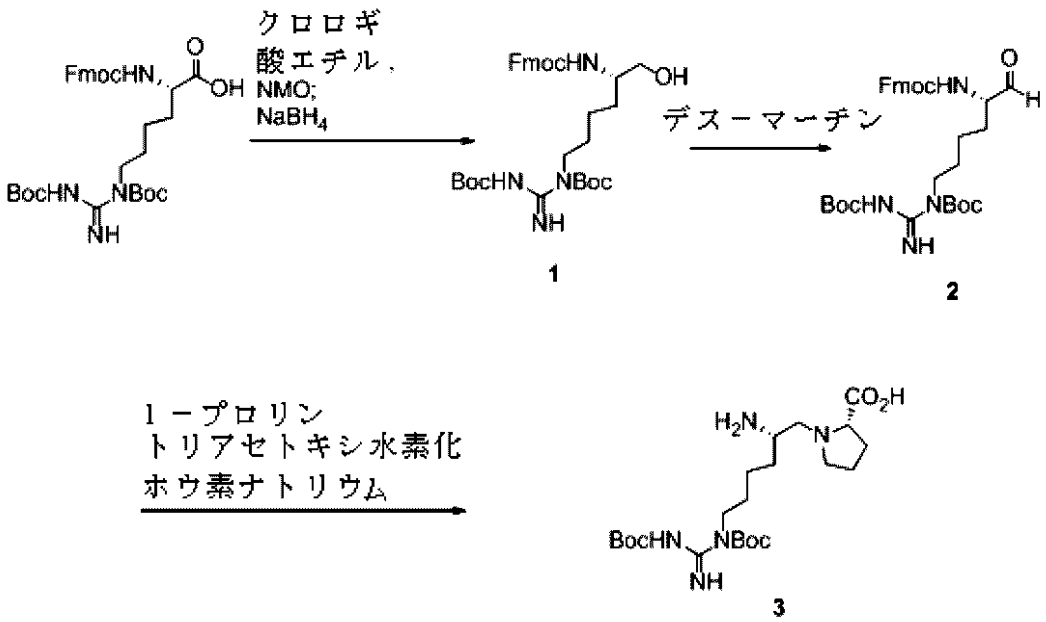
ＡＰＪアゴニストとして作用し得るポリペプチドを調製した。これらのポリペプチドを、以下の実施例に詳述するように、効力及び代謝安定性に関してスクリーニングした。配列は、ペプチドの親和性、機能活性または安定性を維持または改善しつつ、１つまたは複数のアミノ酸を変更し得る当該技術分野にて知られている技術により最適化した。Ｎｉｓｈｉｚａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ３７：１５１－１５７，２００１；Ｍｕｒｚａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ ＭｅＤ Ｃｈｅｍ．，７：３１８－３２５，２０１２。

【０２８７】

種々の非標準アミノ酸を修飾アペリンポリペプチドの調製に使用した。これらのアミノ酸のいくつかは、商業的に入手可能である。修飾アペリンポリペプチドの合成に使用することができる、ある特定の非標準アミノ酸を作製する方法について、以下に記載する。

【化９】

スキーム１




【０２８８】

化合物１の調製

温度計を取り付けた三口フラスコ中の－１０℃のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－６－（１，３－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジノ）ヘキサン酸（６．９５ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に４－メチルモルホリン（１．２５ｍＬ、１１．４ｍｍｏｌ）及びクロロギ酸エチル（１．０９ｍＬ、１１．４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を－１０℃で１０分間撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム（１．２９ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を０℃まで加温した。次いで、メタノール（５０ｍＬ）を０℃にて滴下漏斗を通してゆっくりと３０分かけて添加した。次いで、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、５％クエン酸水溶液で洗浄した。水層を分離し、酢酸エチルでもう一回抽出した。合わせた有機層を５％クエン酸水溶液、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、塩化ナトリウム飽和水溶液で

洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して油状物を得た。この油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（５０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント）によって精製して１（４．６８ｇ、収率６９％）を白色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ－）ｍ／ｚ＝５９７．３（Ｍ＋Ｈ）＋．

【０２８９】

化合物２の調製

アルゴン下のＤＣＭ（５０ｍＬ）中１（５．６２ｇ、９．４２ｍｍｏｌ）の氷冷溶液にデス－マーチンペルヨージナン（５．１９ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）を加えた。氷浴を取り外し、混合物を３時間攪拌した。この混合物をジエチルエーテル（１００ｍＬ）と重炭酸ナトリウム飽和水溶液（１００ｍＬ）の混合物中に注ぎ、次いで、３０分間激しく攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキをジエチルエーテルで洗浄した。二相濾液を分離し、水層をジエチルエーテル（２×）で抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して２を得た。これを更に精製することなく使用した。

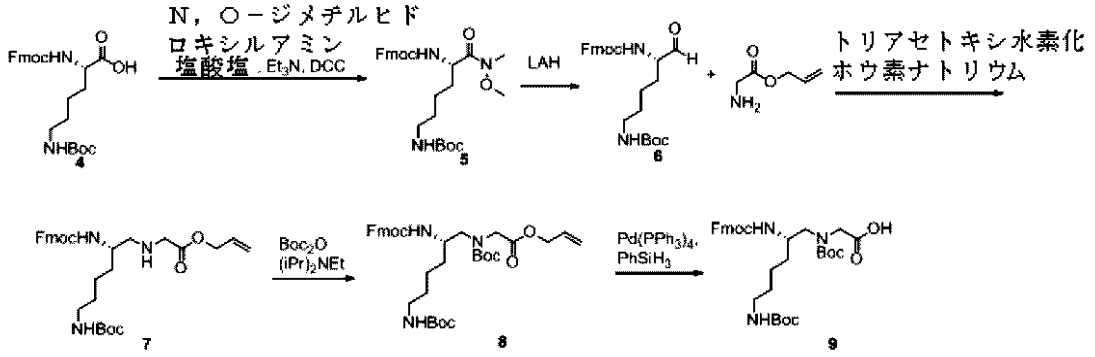
【０２９０】

化合物３の調製

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２の０℃溶液にｌ－（－）－プロリン（２．７１ｇ、２３．６ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２．９９ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）を加え、この混合物を室温に加温しながら一晩攪拌した。重炭酸ナトリウム飽和水溶液を加え、二相混合物が透明になるまで混合物を攪拌した。層を分離し、水層を９：１のＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２×）で抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して油状物を得た。この油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭからＤＣＭ中９％ＭｅＯＨ／１％ＡｃＯＨのグラジエント）によって精製して（Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－６－（１，３－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グアニジノ）ヘキシル）ピロリジン－２－カルボン酸（３、２．１４ｇ、１からの収率３３％）を白色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ－）ｍ／ｚ＝６９４．４（Ｍ＋Ｈ）＋．

【化１０】

スキーム２




【０２９１】

化合物５の調製

ＤＣＭ（４０ｍＬ）中のＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（０．９７ｇ、９．９０ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（１．３８ｍＬ、９．９０ｍｍｏｌ）の攪拌混合物にＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（２．０４ｇ、９．９０ｍｍｏｌ）及びｆｍｏｃ－ｌｙｓ（ｂｏｃ）－ＯＨ（４．２２ｇ、９．００ｍｍｏｌ）加えた。反応混合物を室温で２．５時間攪拌した。反応混合物を－２０℃に冷却し、濾過した。回収した固体を冷ＤＣＭで洗浄し、これを捨てた。濾液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をヘプタン中１０％～７５％ＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して（

Ｓ）－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチルｔｅｒｔ－ブチル（６－（メトキシ（メチル）アミノ）－６－オキソヘキサン－１，５－ジイル）ジカルバメート（５、４．３１ｇ、収率９１％）を油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ－）ｍ／ｚ＝５３４．２（Ｍ＋Ｎａ）＋．

【０２９２】

化合物６の調製

０℃のＴＨＦ（９ｍＬ）中の（Ｓ）－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチルｔｅｒｔ－ブチル（６－（メトキシ（メチル）アミノ）－６－オキソヘキサン－１，５－ジイル）ジカルバメート（５、８８６ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の溶液に水素化リチウムアルミニウム（ＴＨＦ中１．０Ｍ溶液、３．２９ｍＬ、３．２９ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を４５分間攪拌した後、１Ｍ硫酸水素カリウム水溶液を慎重に添加することによって０℃にてクエンチした。得られた二相混合物を分離し、水層を酢酸エチル（１×）で抽出した。合わせた抽出物を水（１ｘ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して（Ｓ）－アリル２－（（２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキシル）アミノ）アセテート（６）を油状物として得た。この物質を更に精製することなく次の工程に用いた。

【０２９３】

化合物７の調製

（Ｓ）－アリル２－（（２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキシル）アミノ）アセテート（化合物６）をＤＣＭ（４ｍＬ）中に溶解し、０℃に冷却した。ＤＣＭ（１ｍＬ）中の２－アミノ酢酸アリル（０．２０ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の溶液を滴加し、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．４４ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）を滴加した。この混合物を０℃にて１時間攪拌した後、重炭酸ナトリウム飽和水溶液でクエンチした。得られた二相混合物を分離し、水層をＤＣＭ（１×）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して油状物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（５０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント）によって精製して（Ｓ）－アリル２－（（２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキシル）アミノ）アセテート（７、０．５１ｇ、２つの工程の収率５４％）を油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ－）ｍ／ｚ＝５５２．２（Ｍ＋Ｈ）＋．

【０２９４】

化合物８の調製

アルゴン下のＤＣＭ（４ｍＬ）中の（Ｓ）－アリル２－（（２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキシル）アミノ）アセテート（７、０．５１ｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の溶液にヒューニッヒ塩基（０．１９ｍＬ、１．１１ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．２２ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を４時間攪拌し、水を加え、生成物をＤＣＭ（３×）中に抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して油状物を得た。この油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンのグラジエント）によって精製して（Ｓ）－アリル２－（（２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキシル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アセテート（７、０．５２ｇ、収率８６％）を油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ－）ｍ／ｚ＝６７４．２（Ｍ＋Ｎａ）＋．

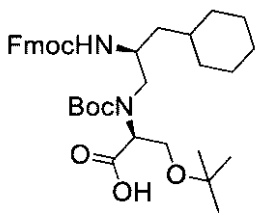
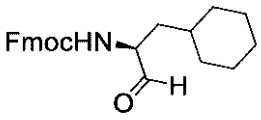
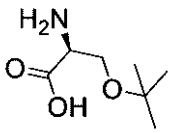
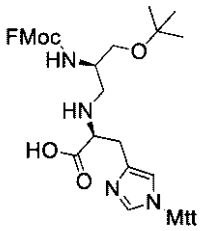
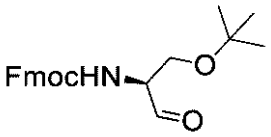
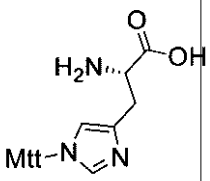
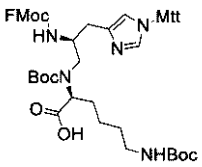
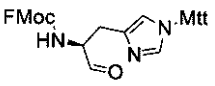
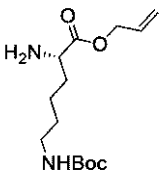
【０２９５】

化合物９の調製

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－アリル２－（（２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）

ヘキシル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アセテート（８、０．５２ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）の脱気溶液にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（９１ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）及びフェニルシラン（０．１９ｍＬ、１．５７ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物にアルゴンを３分間スパージし、次いで、室温で２時間攪拌し、水を加え、生成物をＤＣＭ（２×）で抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して油状物を得た。この油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭグラジエント）によって精製して生成物を茶色固体として得た。次いで、この固体をＤＣＭ（１０ｍＬ）中に溶解し、シリカボンドＤＭＴシリカゲル（３００重量％）とともに３０℃で１時間攪拌することによって、有色の不純物を除去した。セライトを用いてシリカゲルを濾去し、濾液を減圧下で濃縮して（Ｓ）－２－（（２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ヘキシル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）酢酸（９、０．３６ｇ、収率７６％）を白色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ$^{-}$）ｍ／ｚ＝６３４．２（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$．

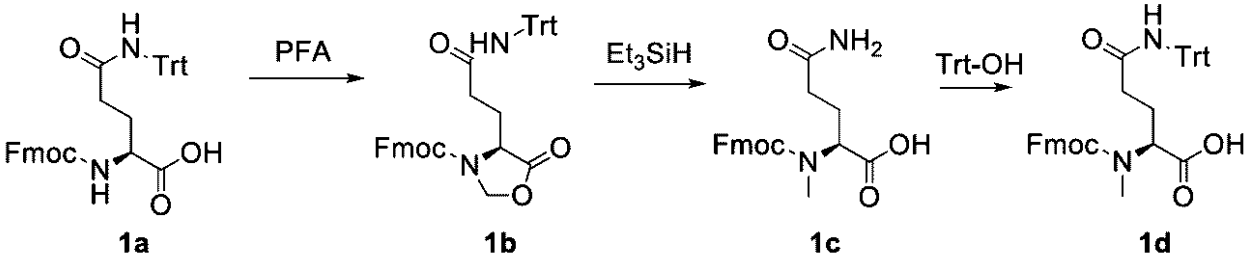
【化１１】

| 項目 | 中間体 | アルデヒド | アルデヒドの調製 | アミン | 質量 |
|---|---|---|---|---|---|
| １[1] |  |  | スキーム２ |  | ６４５．３（Ｍ＋Ｎａ） |
| ２ |  |  | スキーム２ |  | ７６３．３（Ｍ＋Ｈ） |
| ３[2] |  |  | スキーム２ |  | ９４８．２（Ｍ＋Ｈ） |

[1] 還元的アミノは、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１：１）中のＮａＣＮＢＨ$_3$を用いて実施した。

[2] アリルエステルの脱保護は、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、Ｐ（ＯＥｔ）$_3$及びジメドンを用いて行った（Ｓｅｋｉ，Ｍ.；Ｋｏｎｄｏ，Ｋ.；Ｋｕｒｏｄａ，Ｔ.；Ｙａｍａｎａｋａ，Ｔ.；Ｉｗａｓａｋｉ，Ｔ.，ＳｙｎＬｅｔｔ.，１９９５，６０９－６１１）。

スキーム３




【０２９６】

化合物１ｂの調製

トルエン（１５０ｍＬ）中の市販の（１ａ）（６．０ｇ、９．８２ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（２．９５ｇ、２９．５ｍｍｏｌ）、４－メチルベンゼンスルホン酸一水和物（０．０９３ｇ、０．４９１ｍｍｏｌ）の懸濁液を７５℃まで３０分間加熱した。溶液を２０℃まで冷却した後、５％ＮａＨＣＯ$_3$（２×２５ｍＬ）で抽出した。この有機物をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過した後、乾燥シリカ（１０ｇ）で減圧下にて濃縮した。次いで、この生成物を０～４０％酢酸エチル／ヘプタンのグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（２２０ｇ）によって精製して（Ｓ）－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル５－オキソ－４－（３－オキソ－３－（トリチルアミノ）プロピル）オキサゾリジン－３－カルボキシレート（１ｂ、５．９５ｇ、収率９７％）を白色固体として得た。ｍ／ｚ（ＡＰＣＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）６４５．２（Ｍ＋Ｎａ）．

【０２９７】

化合物１ｃの調製
２０℃のＣＨＣｌ$_3$（３０ｍＬ）中の（１ｂ）（５．９５ｇ、９．５６ｍｍｏｌ）及びトリエチルシラン（５．５６ｇ、４７．８ｍｍｏｌ）の攪拌用液にトリフルオロ酢酸（３０ｍＬ）を加えた。この溶液を４０℃で１８時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を氷状ＡｃＯＨ（３×１００ｍＬ）と共沸して（Ｓ）－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル５－オキソ－４－（３－オキソ－３－（トリチルアミノ）プロピル）オキサゾリジン－３－カルボキシレート（１ｃ）を白色固体として得た。これを更に精製することなく次の工程に用いた。ｍ／ｚ（ＡＰＣＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）３８３．１（Ｍ＋１）．

【０２９８】

化合物１ｄの調製
氷状ＡｃＯＨ（４０ｍＬ）中の（１ｃ）（３．６ｇ、９．４１ｍｍｏｌ）、トリフェニルメタノール（４．９０ｇ、１８．８３ｍｍｏｌ）、無水酢酸（１．９２２ｇ、１８．８３ｍｍｏｌ）の攪拌懸濁液中に純硫酸（０．０２５ｍｌ、０．４７１ｍｍｏｌ）を２０℃で加えた。次いで、黄色がかった混合物を４５℃まで加熱して溶液にし、１８時間攪拌した。その後、反応物を冷水（２００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）の間に分配した。有機物を$MgSO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した後、生成物を１０～３０％の３：１酢酸エチル／エタノール（溶媒Ｂ）及びヘプタン（溶媒Ａ）のグラジエントで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（２２０ｇ）によって精製して（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－５－オキソ－５－（トリチルアミノ）ペンタン酸（１ｄ、３．８５ｇ、６．１６ｍｍｏｌ、収率６５．５％）を白色発泡体として得た。ｍ／ｚ（ＡＰＣＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）６４７．２（Ｍ＋Ｎａ）．

【０２９９】

また、ペプチド主鎖のＮ－メチル化についても、Ｓｃａｎｌｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔ．Ｒｅｓ．Ｔｈｅｒ．２００８，１４，３８１－３８６またはＢｉｒｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｃｉ．２００６，１２，２１３－２１９に従って直接実施した。簡潔に述べれば、樹脂に固定したペプチドをｏ－ニトロベンゼンスルホニルクロリド及び２，４，６－コリジンで処理し、続いて、メチルｐ－ニトロトリフレート及びＭＴＢＤで処理するか、またはトリフェニルホスフィン、ＤＩＡＤ及びメタノールで処理した。中間体ｏ－ニトロベンゼンスルホンアミドをメルカプトエタノール及びＤＢＵで処理することにより切断した。

【０３００】

固相ペプチド合成を用いた修飾アペリンポリペプチドの作製に関する更に詳細な説明を以下に示す。

【０３０１】

ペプチド合成の実験方法
適切なオルソゴナル保護及び樹脂リンカー手順による$N^{\alpha}$－Ｆｍｏｃ固相ペプチド合成（ＳＰＰＳ）法を用いて、Ｉｎｔａｖｉｓ ＭｕｌｔｉＰｅｐ ＲＳｉ自動ハイスループットペプチド合成装置によりペプチドを調製した。予め充填したＦｍｏｃ－アミノ酸樹脂を用いて、ペプチドを０．１ｍｍｏｌスケールで合成した。１０ｍＬのフリット反応容器中にて、標準的な固相法を用いる段階的な添加によって、残りのアミノ酸を伸長中のペプチド鎖に加えた。ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）中２０％ピペリジン溶液の添加によって（１×５分、１×１５分）、樹脂結合アミノ酸から$N^{\alpha}$－Ｆｍｏｃ基を除去した。カップリング反応は、ペプチド合成等級ＤＭＦ中で５倍過剰の$N^{\alpha}$－Ｆｍｏｃ－アミノ酸、５倍過剰のジイスプロピルカルボジイミド（ｄｉｉｓｐｐｒｏｐｙｌｃａｒｂｏｄｉｉｍｉｄｅ）（ＤＩＣ）及び５倍過剰の１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（ＨＯＡｔ）のプレ活性化（５分）により進行し、続いてペプチド－樹脂を加えた。ストック濃度は０．５Ｍアミノ酸、１Ｍ ＤＩＣ、及び０．４Ｍ ＨＯＡｔであった。樹脂混合物を１サイクル当たり６０分間混合し、排出した。２カップリングサイクルを使用した場合は、Ｆｍｏｃ除去の前にカップリングサイクルを繰り返した。保護ペプチドの形成が完了したら、最後の$N^{\alpha}$－Ｆｍｏｃ保護基を上述の通りに除去した。アミノ酸カップリングのために

、記載の通りにＮ末端アシル化を行った。３ｍＬの１０％無水酢酸及び０．５ｍＬのＤＭＦ中１．２５Ｍ　ＤＩＥＡを用いて、Ｎ末端アセチル化を１時間実施した。ペプチド主鎖残基を脂質化したペプチドは、まず２％ＴＦＡ／５％ＴｉｓのＤＣＭ溶液（５×１０分）を用いてＭｔｔをＬｙｓ（Ｍｔｔ）残基からまず除去し、ＤＣＭ中１０％ＤＩＥＡによるεアミンの中和（２×５分）、続いて、アミノ酸カップリングサイクルに関して上記したアシル化を行うことによって調製した。ペプチド－樹脂をＤＭＦ（４×）、ＤＣＭ（６×）で洗浄し、切断の前に減圧下で完全に乾燥させた。

【０３０２】

脱保護及び固体支持体からの切断の実験方法

各ペプチド－樹脂の５ｍＬのトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ、８７．５％）、トリイソプロピルシラン（Ｔｉｓ、５％）、水（２．５％）、アニソール（１％）及びチオアニソール（１％）の溶液を室温で２時間攪拌することによって、ペプチドを樹脂から切断した。粗製ペプチドＴＦＡ溶液を、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｓｙｒｏ切断装置を用いる濾過によって、風袋を量った（ｔａｒｒｅｄ）５０ｍＬのコニカルチューブに移し、樹脂を５ｍＬのＴＦＡ溶液で洗浄し、濾液を合わせた。合わせた濾液を５０ｍＬのポリプロピレン製コニカルチューブ中で２時間の真空遠心分離により濃縮し（Ｇｅｎｅｖａｃ　ＨＴ－１２）、粗製ペプチドを冷無水エチルエーテルによる沈殿によって回収し、白色～琥珀色の沈殿物を得た。５０ｍＬのコニカルチューブを３０００ＲＰＭで４分間遠心分離し、エーテルをデカントし、沈殿物を別の冷エーテル５０ｍＬで洗浄し、遠心分離し、デカントし、次いで、減圧下で乾燥させ、分析的ＬＣＭＳ分析を行った。

【０３０３】

粗製ペプチドの分析的分析法

粗製ペプチドを$H_2O$中５０％ＡＣＮ（０．１％ＴＦＡ）中に溶解し、０．４５ｕｍのシリンジフィルターを用いて溶液を濾過した。$H_2O$中５０％ＡＣＮ（０．１％ＴＦＡ）にて１０倍希釈物を作製することによって、ＬＣＭＳ分析用の粗製分析サンプルを調製した。Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｋｉｎｅｔｅｘ　Ｃ１８カラム（１．７μｍ、２．１×５０ｍｍ）からの溶出による分析的ＬＣＭＳによって、ペプチドを分析した。アセチル化ペプチドは、１０００μＬ／分の流速で３分にわたる５～５０％ＡＣＮ／$H_2O$（０．１％ＴＦＡ）の直線勾配を用いて、特性評価した。ＰＥＧ化及び脂質化ペプチドは、１０００μＬ／分の流速で３分にわたる２０～６５％ＡＣＮ／$H_2O$（０．１％ＴＦＡ）の直線勾配を用いて、特性評価した。

【０３０４】

精製の概括的方法

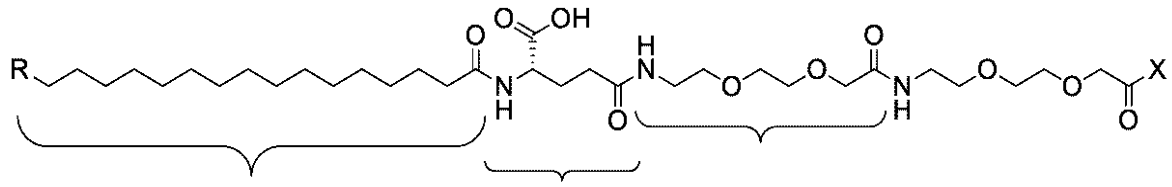
ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８カラム（５ｕｍ、３０×２５０ｍｍ）からの溶出による分取逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）によって、ペプチドを精製した。典型的な方法は、平衡条件での４分間の保持、続いて、４０ｍＬ／分で５６分にわたるアセトニトリル／$H_2O$（０．１％ＴＦＡ）の０．３３３％増加の直線勾配から構成された。適切な生成物に相当する高純度のフラクションを回収し、合わせ、減圧下で濃縮し、凍結乾燥して非晶質固体を得た。

【０３０５】

特性評価の概括的方法

Ａｇｉｌｅｎｔ１２９０　ＬＣ－ＭＳシステムでのＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｍａｘ－ＲＰカラム（２．５μｍ、２．０×５０ｍｍ）からの溶出によって、精製した生成物の純度及びＭＷ検証について分析した。アセチル化ペプチドは、７００μＬ／分の流速で１０分にわたる５～５０％ＡＣＮ／$H_2O$（０．１％ＴＦＡ）の直線勾配を用いて、特性評価した。ＰＥＧ化及び脂質化ペプチドは、７００μＬ／分の流速で１０分にわたる２０～６５％ＡＣＮ／$H_2O$（０．１％ＴＦＡ）の直線勾配を用いて、特性評価した。化学発光窒素検出器（ＣＬＮＤ）によりペプチドを定量化した。２１４ｎＭでの純度が９５％以上であり、理論的質量が観察されたペプチドをデータベースに登録し、以下の実施例に記載する更なるインビトロ及びインビボ特性評価にまわした。

【０３０６】
実施例２．脂質化アペリンポリペプチドの調製
修飾アペリンポリペプチドの脂質化は、改変ポリペプチドのインビボにおける半減期を延長するための１つの手法である。その手法に関する包括的な説明を以下に示す。
【化１２】




【０３０７】
Ａは、脂肪族アシル基を表し、Ｒは、カルボン酸、アミン、ヒドロキシル、エステル、アルケン、アルキンまたはメチルである。Ｂは、酸性度及び溶解度のためのγＧｌｕ（α－カルボキシ－４－アミノ酪酸；ＡＣ４Ａｂｕ）を表す。Ｃは、柔軟性及び溶解度のための［２－（２－アミノ－エトキシ）－エトキシ］－酢酸（Ａｅｅａ）などの短いＰＥＧ基である。Ｘは、アペリンポリペプチドへの共有結合点である。独立してまたは共に、構成要素Ｂ及びＣは、結合リンカーを含む。結合リンカーは、半減期延長を達成するのに重要ではなく、アペリンポリペプチドの固有のＡＰＪアゴニスト活性に寄与しないが、脂肪族アシル半減期延長部分とアペリンポリペプチドとの間で空間的、機能的及び／または構造的役割を果たす。この点において、結合リンカーは、不在であってもよいし、脂肪族アシル半減期延長基の共有結合を達成する任意の他の部分と置き換えてもよい。
【０３０８】
脂肪酸は、Ｎ末端またはアペリンプレタンパク質（配列番号２）中の７０若しくは７１番目の位置に該当するアミノ酸またはペプチド中の他の部位に共有結合される。脂肪族アシル基は、ポリペプチドに直接結合されてもよいし、ＡＥＥＡ（小さなＰＥＧ基）、ＡＥＥＡ－ＡＥＥＡ、γＧｌｕ－ＡＥＥＡ、γＧｌｕ－ＡＥＥＡ－ＡＥＥＡ、γＧｌｕまたは他のアミノ酸などのスペーサーによって結合されてもよい。脂肪酸のアルキル鎖は、典型的に、２～２４個のメチレン単位から構成される。
【０３０９】
この手法に従って、種々の修飾アペリンポリペプチドを複数の異なる脂肪族アシル基に結合させ、得られた脂質化ポリペプチドのＡＰＪ受容体アゴニスト活性を実施例３及び１０に記載するように試験した。以下に記載する及び本明細書に記載する配列のアペリンポリペプチドは、結合を含まない（例えば、脂肪族アシル基への結合を含まない）ものでもＡＰＪアゴニストとして機能し得ることに留意されたい。
【０３１０】
実施例３．修飾アペリンポリペプチドのＡＰＪアゴニスト活性
ＡＰＪ受容体の内因性リガンドであるｐｙｒアペリン－１３（配列番号６）と比較して、効力及び代謝安定性を最適化するために、８００を超える修飾ペプチドを構造活性相関アッセイに使用した。陽性対照として使用するｐｙｒアペリン－１３とともに、化合物を１０μＭまでスクリーニングした。全てのＳＡＲアッセイにおいて機能活性を示した化合物を陽性とみなし、再度スクリーニングした。反復プロセスを継続し、最適化のためにペプチドを更に変更した。
【０３１１】
以下に記載する異なる２つのアッセイを使用して、修飾アペリンポリペプチドのＡＰＪアゴニスト活性を評価した。ｃＡＭＰアッセイは、ＡＰＪ受容体の活性化によってもたらされる細胞内のｃＡＭＰ変化を測定することを伴う。内因性リガンドｐｙｒ－アペリンによるＡＰＪ受容体の活性化は、細胞内ｃＡＭＰの減少をもたらす。２つ目のアッセイは、ＧＴＰγＳアッセイであり、アゴニストに結合したときのＡＰＪ受容体とＧタンパク質と

の結合を測定する。したがって、ｃＡＭＰ濃度の減少量及びアゴニスト受容体複合体に結合したＧタンパク質の有効性を用いて、修飾アペリンポリペプチドのアゴニスト活性の程度を評価する。

【０３１２】

ｃＡＭＰアッセイ

ヒトまたはラットＡＰＪ受容体を発現する安定したＣＨＯ細胞株を、種々の濃度のペプチドの不存在下または存在下で、ＨＡＮＫ緩衝液、フォルスコリン及び０．５ｍＭ　ＩＢＭＸを含有する刺激用緩衝液とともに３７℃で４５分間インキュベートした。環状ＡＭＰキット（Ｃｉｓｂｉｏ　ｃＡＭＰキット）を製造者の説明書に従って用いて、ｃＡＭＰ濃度を決定した。

【０３１３】

［$^{35}$Ｓ］ＧＴＰγＳアッセイ

受容体に結合したＧＴＰγＳについて評価するために、ヒトまたはラットＡＰＪ受容体を発現する安定した細胞株から膜を調製し、非加水分解性ＧＴＰ（ＧＴＰγＳ）に結合した受容体を用いて修飾ペプチドの有効性／効力を決定した。アッセイ緩衝液中のＧＤＰ、$MgCl_2$及びＮａＣｌの濃度の最適実験条件を最初に決定した。アッセイ緩衝液中で、膜と修飾ペプチドをともにインキュベートした。ペプチドの不存在下または存在下で、［$^{35}$Ｓ］ＧＴＰγＳを添加することによって反応を開始し、室温で９０分間インキュベートした。過剰な冷ＧＴＰγＳの存在下で、非特異的結合を特定すると、常に結合全体の０．２％未満であった。結合した［$^{35}$Ｓ］ＧＴＰγＳを濾過によって遊離放射標識から分離した。フィルターに結合した放射能を液体シンチレーション計測によって決定した。種々の修飾アペリンポリペプチドに関するＧＴＰγＳアッセイの結果を以下の表１１に示す。ＥＣ５０値は、ヒト及びラットＡＰＪ受容体の活性化に関して、それぞれの修飾ポリペプチドについて記載する。

【表１１－１】

表１１．修飾アペリンポリペプチドのＡＰＪアゴニスト活性

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μM） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μM） |
|---|---|---|---|
| 6 [pyr-アペリン] | {水素}[PE]RPRLSHKGPMPF{COOH} | .0046608 | .023416 |
| 16 | アセチル-[hArg][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .000375 | .0007286 3 |
| 17 | アセチル-RQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | .00017065 | .001588 |
| 18 | アセチル-[r][hArg]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .00046783 | .000523 |
| 19 | アセチル-[hArg][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe] P[D-Bip]{COOH} | .00053333 | .0007573 3 |
| 20 | アセチル-[hArg][hArg]Q[r]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .000189 | .000706 |
| 21 | アセチル-[hArg][hArg]Q[hArg][Oic][r][NMeLeu]SHKG[Oic][ | .00057 | .0018 |

【表１１－２】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μM） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μM） |
|---|---|---|---|
| | pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | | |
| 22 | アセチル-[hArg][hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe]P [D-Bip]{COOH} | .0015167 | .0045233 |
| 23 | アセチル-[hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} | 0.000384 | 0.0322 |
| 24 | アセチル-[hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF] {COOH} | 0.00787 | 0.134 |
| 25 | アセチル-[hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-1Nal] {COOH} | 0.001735 | 0.053675 |
| 29 | アセチル-OF[hArg][hArg][BLeu][hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | .0001155 | .00030133 |
| 30 | アセチル-OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][BLeu]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | .000166 | .00045633 |
| 31 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][NhSerG]HKG [Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.0001155 | 0.000703 |
| 32 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SH[NLysG]G[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.00025033 | 0.001514 |
| 33 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg][aMePro][hArg][Cha]SHKG [Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.000098533 | 0.00031767 |
| 34 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][aMeLeu]SHKG[Oic] [Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.000051933 | 0.00019267 |
| 35 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][aMeS]HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.000086117 | 0.00018455 |
| 36 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SH[aMeOrn]G [Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.000354667 | 0.0019433 |
| 37 | {アセチ | 0.0000672 | 0.000135 |

【表１１－３】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μM） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μM） |
|---|---|---|---|
| | ル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle] [aMePro][4-Cl-F]{COOH} | | 73 |
| 38 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[rhArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [4-Cl-F]{COOH} | 0.000086933 | 0.0013 |
| 39 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[rhArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [4-Cl-F]{COOH} | 0.00025267 | 0.00032333 |
| 40 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]S[rHis]KG[Oic] [Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.00023367 | 0.00145 |
| 41 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SH[rLys]G[Oic] [Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.00015097 | 0.000817 |
| 42 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][rCha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.000044933 | 0.000247 |
| 43 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][rSer]HKG[Oic] [Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.000393 | 0.0018267 |
| 44 | {アセチル}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][DrSer]HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.00099667 | 0.00379 |
| 46 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]QRP[hArg][Cha]SHKGP[pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .0003895 | .0010408 |
| 47 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .00041633 | .00063017 |
| 48 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]QRP[hArg][Cha]SHKGP[Nle][4-Cl-F]{COOH} | 0.000286833 | 0.0004865 |
| 49 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]QRP[hArg][Cha]SHKGP[Nle][2-Nal]{COOH} | 0.00015867 | 0.000291 |
| 50 | {アセチル-NH}rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] {COOH} | 0.0014333 | 0.0016767 |

【表１１－４】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μM） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μM） |
|---|---|---|---|
| 51 | {アセチル-NH}RQRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | 0.00037 | 0.0012615 |
| 52 | {アセチル-NH}rQRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | 0.000623 | 0.001144 |
| 53 | {アセチル-NH}Q[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | 0.00518 | 0.005984 |
| 54 | {アセチル-NH}QrP[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-1Nal]{COOH} | 0.030122 | 0.31175 |
| 55 | {アセチル-NH}q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} | 0.031578 | 0.14514 |
| 56 | {アセチル-NH}[hArg][hArg]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.0001755 | 0.00091483 |
| 57 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][4-Cl-F]{COOH} | 0.00041167 | 0.000786 67 |
| 58 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]Q[hArg][Oic]r[Cha]SHKG[Oic][Nle][4-Cl-F]{COOH} | 0.0011692 | 0.005315 |
| 59 | {アセチル-NH}OF[hArg][hArg]Q[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][Nle][4-Cl-F]{COOH} | 0.0020833 | 0.0045733 |
| 96 | {H2}[PE]RP[hArg][Cha][Pra](NPeg9)HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | .0020206 | .014617 |
| 97 | [MerPr](20K mPEG アセトアミド)KFRRQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | .00020267 | .000253 |
| 100 | {H2}[MerPr](20K mPEG アセトアミド)RQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.00806 | 0.0454 |
| 101 | {H2}[MerPr](20K mPEG アセトアミド)QRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.046667 | 0.1496 |

【表１１－５】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μM） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体(μM) |
|---|---|---|---|
| 102 | {Npeg11}KFRRQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] {COOH} | .00008303 3 | .0001796 7 |
| 103 | {H2}[3TP](20K-mPEGReg)[hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu] SHKG [Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .034233 | .0522 |
| 104 | {H2}[3TP](20K-mPEGReg)[hArg]RQ[hArg]PR[NMeLeu] SHKG [Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .018867 | .045033 |
| 105 | {アセチル}[Atz(20K-mPEG)]KFRRQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | .000187 | .000285 |
| 106 | {アセチル}[Atz(20K-mPEG)]LRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH } | .0032235 | .0473 |
| 107 | {アセチル-NH}[Pra](20K-mPEGReg)OF[hArg][hArg]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .010547 | .010047 |
| 126 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG [Oic][Nle]P[f]{COOH} | .011 | .056167 |
| 149 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg] [Cha]SHKG[Oic][Nle]P[f]{COOH} | 0.0031867 | 0.009986 7 |
| 153 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG [Oic][pI-Phe]P[Oic]{COOH} | 0.003755 | 0.07205 |
| 154 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG [Oic][pI-Phe]P[D-4ClF]{COOH} | 0.00454 | 0.04045 |
| 155 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG [Oic][pI-Phe]P[D-1Nal]{COOH} | 0.008625 | 0.0496 |
| 165 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG [Oic][Nle][D-1Nal]{COOH} | .00116 | .030267 |
| 173 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG [Oic][pI-Phe][D-Bip]{COOH} | 0.001655 | 0.01367 |
| 174 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu] SHKG[Oic][pI-Phe][D-Bip] {COOH} | 0.003605 | 0.01655 |
| 175 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[r][NMeLeu]SHKG [Oic][pI-Phe][D-Bip]{COOH} | 0.001325 | 0.008545 |
| 180 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][BLeu] SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | 0.01004 | 0.0273 |
| 199 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu] SAKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip] {COOH} | 0.00848 | 0.0324 |
| 201 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][N | 0.0494 | 0.1825 |

【表１１－６】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μM） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μM） |
|---|---|---|---|
| | MeLeu]S [Tle]KG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | | |
| 208 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[r][NMeLeu] [bAla]HKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | 0.0289 | 0.104 |
| 211 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]RQRP[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | 0.0019033 | 0.0062867 |
| 212 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]RQRP[hArg][NMeLeu]SHKG [Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .00051533 | .0013663 |
| 213 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG [Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .00064667 | .0011737 |
| 214 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]RQRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | 0.0029233 | 0.0058067 |
| 215 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]QRP[r][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe] P[D-Bip]{COOH} | 0.0084233 | 0.0214 |
| 216 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]RQRP[r][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe] P[D-Bip]{COOH} | 0.01076 | 0.0225 |
| 217 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]QRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | 0.0046667 | 0.00883 |
| 218 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG [Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | .00084133 | .014933 |
| 219 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG [Oic][pI-Phe]P[4-Cl-F] {COOH} | 0.010143 | 0.045 |
| 220 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG [Oic][Nle]P[D-Bip]{COOH} | 0.0027233 | 0.0276 |
| 221 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][r]Q[hArg]P[r][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | .00019567 | .00193 |
| 222 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .0012267 | .0068667 |
| 223 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QRP[hArg][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | 0.011257 | 0.052767 |
| 224 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QRP[r][Cha]SHKG[Oic][pI-Phe] P[D-Bip]{COOH} | 0.028167 | 0.1025 |
| 225 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG [Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.0030233 | 0.0479 |
| 226 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG [Oic][pI-Phe]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.020767 | 0.091 |
| 227 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG [Oic][Nle]P[D-Bip]{COOH} | 0.00877 | 0.097533 |
| 228 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[hArg]P[r][Cha]SHKG[ | .00048433 | .00791 |

【表１１－７】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| | Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | | |
| 229 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | .00023533 | .00329 |
| 230 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} | .0013667 | .013833 |
| 234 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle][Pip][4-Cl-F]{COOH} | .0060533 | .0125 |
| 237 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG [Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} | .0049633 | .0048933 |
| 238 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[Tic]{COOH} | .00668 | .0285 |
| 239 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Pip][4-Cl-F] {COOH} | .00145 | .0086067 |
| 242 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg][q][hArg]P[NMeArg][Cha] SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF] {COOH} | .00219 | .00227 |
| 243 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[Tic]{COOH} | 0.0011922 | 0.010252 |
| 244 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[r]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[Tic]{COOH} | 0.010297 | 0.28067 |
| 257 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]OF[hArg][hArg]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle][2Nal]{COOH} | .0014853 | .003135 |
| 258 | {PDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]OF[hArg][hArg]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle][2Nal]{COOH} | .0017533 | .0025717 |
| 259 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]OF[hArg][hArg]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle][2Nal]{COOH} | .0025917 | .0020917 |
| 260 | {ODDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]OF[hArg][hArg]QRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][Nle][2Nal]{COOH} | .048533 | .07495 |
| 261 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .0047383 | .009375 |
| 262 | {PDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .0044233 | .0067133 |
| 263 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .0039922 | .00591 |
| 264 | {ODDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu] SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | .1449 | .19333 |
| 265 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle]P [D-4ClF]{COOH} | 0.0012 | 0.01447 |
| 266 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QrPr[Cha]SHKG[Oic][Nl | 0.00581 | 0.03325 |

【表１１－８】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| | e]P[D-4ClF]{COOH} | | |
| 267 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QrP[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | .00075333 | .0176 |
| 269 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle]P [D-Tic]{COOH} | 0.073 | 0.0523 |
| 270 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle] [Aib][4-Cl-F]{COOH} | 0.001755 | 0.001489 |
| 271 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle] [Deg][4-Cl-F]{COOH} | 0.0118 | 0.007875 |
| 272 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Tle]P [4-Cl-F]{COOH} | 0.01675 | 0.01155 |
| 273 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]S[Aib]KG[Oic] [Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.001665 | 0.00509 |
| 274 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[BLeu]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.008045 | 0.0462 |
| 275 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]P[NMeArg][BLeu]SHKG [Oic][Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.0034275 | 0.019342 |
| 277 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]l[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle]P [4-Cl-F]{COOH} | 0.016145 | 0.0209 |
| 278 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][BLeu][hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.01006 | 0.0145 |
| 279 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]Q[NMeArg]Pr[Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.00329 | 0.019275 |
| 280 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[NMeArg]Pr[Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.002045 | 0.00447 |
| 281 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[BLeu]SHKG[Oic][Nle]P[D-4ClF]{COOH} | 0.0148 | 0.08735 |
| 282 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle][4-Cl-F]{COOH} | 0.00579 | 0.0133 |
| 283 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]q[hArg]Pr[Cha]SHKG[Oic][Nle] [D-4ClF]{COOH} | 0.00974 | 0.0156 |
| 284 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QrP[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[D-4ClF]{COOH} | > 4.17 | > 4.17 |
| 285 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]QrP[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle][D-1Nal]{COOH} | .0082233 | .122 |
| 669 | OF[NMeArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0053033 | 0.0055933 |
| 670 | OF[hArg][NMeArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][N | 0.0001312 | 0.000254 |

【表１１－９】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μM） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μM） |
|---|---|---|---|
| | le]P[4-Cl-F] | 7 | |
| 671 | OF[hArg][hArg]Q[NMeArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.00016167 | 0.00038733 |
| 672 | OF[hArg][hArg]Q[NMeArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [4-Cl-F] | 0.00044483 | 0.00084467 |
| 673 | OF[hArg][NMeArg]Q[NMeArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic] [Nle]P[4-Cl-F] | 0.0013433 | 0.0013433 |
| 674 | [hArg]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.00015215 | 0.000304 |
| 675 | Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.00015933 | 0.000189 |
| 676 | OF[hArg][hArg]Q[hArg][Sar][hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.00076217 | 0.00084033 |
| 677 | OF[hArg][hArg]Q[hArg][Aib][hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0035003 | 0.0034803 |
| 678 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][Sar]HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.000664 | 0.0021133 |
| 679 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]S[NMeVal]KG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0036267 | 0.033 |
| 680 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHK[Sar][Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0001161 | 0.00040067 |
| 681 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHK[Aib][Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.00072267 | 0.0013033 |
| 682 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Aib][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0015347 | 0.00798 |
| 683 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Sar][Nle]P[4-Cl-F] | 0.00037867 | 0.000926 |
| 685 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Aib][4-Cl-F] | 0.0000946 | 0.00016767 |
| 686 | O[BhPhe][hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [4-Cl-F] | 0.00010907 | 0.00018767 |
| 687 | O[BPhe][hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0000918 | 0.00017533 |
| 689 | OF[hArg][BhArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0001137 | 0.00034933 |
| 690 | OF[hArg][hArg][BhGln][hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.000111 | 0.00018333 |
| 691 | OF[hArg][hArg][BhAsn][hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oi | 0.0004526 | 0.000424 |

【表１１－１０】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| | c][Nle]P [4-Cl-F] | 7 | |
| 692 | OF[hArg][hArg][BhLeu][hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [4-Cl-F] | 0.0004853 | 0.00050333 |
| 693 | OF[hArg][hArg]Q[BhArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0002293 | 0.00050467 |
| 694 | OF[hArg][hArg]Q[hArg][BhPro][hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P [4-Cl-F] | 0.0004576 | 0.00060167 |
| 695 | OF[hArg][hArg]Q[hArg][Pip][hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0003133 | 0.000384 |
| 696 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[BhArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.000261 | 0.00029967 |
| 697 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][BhLeu]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.000225 | 0.000495 |
| 698 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][BhSer]HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0005386 | 0.00073367 |
| 699 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha][bAla]HKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0004403 | 0.000603 |
| 700 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]S[bAla]KG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0009493 | 0.003113 |
| 701 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SH[BhLys]G[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.000316 | 0.00087933 |
| 702 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SH[BLys]G[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.00033 | 0.0014867 |
| 703 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SH[bAla]G[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.00126 | 0.0026667 |
| 704 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHK[bAla][Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0009633 | 0.0028567 |
| 705 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[bAla][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0034833 | 0.011063 |
| 706 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[BhPro][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0019867 | 0.0043867 |
| 707 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Pip][Nle]P[4-Cl-F] | 0.000294 | 0.00047133 |
| 708 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][bAla]P[4-Cl-F] | 0.00746 | 0.0234 |
| 709 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][BhPro] [4-Cl-F] | 0.000555 | 0.00086167 |
| 710 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle | 0.000785 | 0.00179 |

【表１１－１１】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μM） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体(μM) |
|---|---|---|---|
| | ][bAla][4-Cl-F] | | |
| 711 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Pip][4-Cl-F] | 0.0002286 7 | 0.000351 |
| 712 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-1Nal] | 0.0006543 3 | 0.000821 |
| 713 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][D-2Nal] | 0.00154 | 0.001137 |
| 714 | OF[hArg][hArg]Q[hArg]P[hArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[4-Cl-F] | 0.0001682 | 0.000271 38 |

【０３１４】

実施例４．アペリンポリペプチドによる心機能の改善

ペプチドの血行動態学的心機能を評価するために、ランゲンドルフ単離心臓法を使用した。ラットから単離した心臓は、生化学的、代謝的、形態学的及び生理学的指標を含み得る、広範な測定値を提供する。この方法は神経ホルモンの影響、神経調節及び高い冠状血流量を欠くが、この方法の利点は、体循環及び多数の末梢相互作用を伴わずに直接的な心作用を研究できることである。この方法は、優れた用量反応関係を提供し得、目的分子の薬理学的及び生理学的特性に重要な洞察を与える。

【０３１５】

動物に用量５０～１００ｍｇ／ｋｇのペントバルビタールナトリウムを腹腔内経路にて投与して麻酔をかけた。心臓を取り出し、傷をつけないように指の間にそっと持ち、次にわずかに持ち上げた後、大動脈、大静脈及び肺血管を切開した。大動脈を残した心臓を切り出した後すぐに、心臓をランゲンドルフ装置のカニューレに大動脈を介して取り付けた。３７℃にて９５％$O_2$／５％$CO_2$で平衡させたｐＨ７．５の改変酸素化Ｋｒｅｂｓ－Ｈｅｎｓｅｌｅｉｔ緩衝液を用いて心臓を灌流した。灌流を１０ｍｌ／分の一定流量で実施し、３００ｂｐｍで拍動させた。左心室腔内に挿入した圧力検出バルーンカテーテルにより圧力を測定した。心臓の内在収縮性（筋収縮力）及び拡張性（心臓弛緩）作用を$dp/dt_{max}$及び$dp/dt_{min}$により評価した。

【０３１６】

ランゲンドルフ単離心臓法にて、以下のポリペプチドの心機能に対する作用を試験した。

アセチル－［ｈＡｒｇ］［ｒ］Ｑ［ｈＡｒｇ］Ｐ［ｒ］［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［Ｄ－Ｂｉｐ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号１６）

アセチル－Ｑ［ｈＡｒｇ］Ｐ［ｒ］［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［Ｄ－Ｂｉｐ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号５３）

図４Ａ～Ｄ及び５Ａ～Ｄは、単離したラット灌流心臓にて、それぞれ配列番号１６及び配列番号５３のペプチドによる収縮及び拡張の両機能の用量依存的改善を示している。

【０３１７】

実施例５．アペリンポリペプチドによる、心不全を有するラットの心機能の改善

修飾アペリンポリペプチドの心臓血管作用を評価するために、ＭＩ（心筋梗塞）誘発性心不全を有するラットにポリペプチドを投与した。Ｍｉｌｌａｒ　ＰＶループシステムにより心機能を評価した。

【０３１８】

２～３月齢の雄のＬｅｗｉｓラットを実験に用いた。左前下行枝冠動脈（ＬＡＤ）の結

紮によってＭＩを誘発した。動物の採用ためにＭＩ後１週間で心エコー検査を行った。駆出率（ＥＦ）が４０％を超え、かつ心エコー検査画像から梗塞が特定されない場合は、当該動物を実験から除外した。心血管血行動態学的評価のために、Ｍｉｌｌａｒ　ＰＶループカテーテルを右総頸動脈に挿入し、次いで左心室（ＬＶ）に進めた。末梢血圧をモニタリングするために、動脈圧カテーテルを大腿動脈に挿入した。ＭＩの誘発から６～７週後に実験を実施した。次のアペリンポリペプチドを種々の用量で頸静脈を介して静脈内投与した。

Ｐｙｒ－アペリン：｛水素｝［ＰＥ］ＲＰＲＬＳＨＫＧＰＭＰＦ｛ＣＯＯＨ｝（配列番号６）

｛アセチル－ＮＨ｝［ＮＰｅｇ１１］ＱＲＰ［ｈＡｒｇ］［Ｃｈａ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］Ｐ［４－Ｃｌ－Ｆ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号１０９）

アセチル－［ｈＡｒｇ］［ｒ］Ｑ［ｈＡｒｇ］Ｐ［ｒ］［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［Ｄ－Ｂｉｐ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号１６）

【０３１９】

ペプチドを３０分間、各用量で連続注入した。実験終了後、梗塞の大きさを肉眼形態で検証した。図６～８は、これらの実験の結果を示す。梗塞の大きさ（ＬＶの３８～３９％）は、群間で極めて類似した。結果は、ＭＩラットにおける連続注入後のｐｙｒ－アペリン－１３（配列番号６；図６Ａ～Ｄ）及び修飾類似体（配列番号１０９及び１６；それぞれ図７Ａ～Ｄ及び８Ａ～Ｄ）の血行動態学的機能に対する用量依存的作用を示している。ベースラインを上回る収縮性（ｄｐ／ｄｔ　ｍａｘ）、駆出率（ＥＦ）、平均動脈圧（ＭＡＰ）及び心拍数（ＨＲ）の変化が各ポリペプチドの注入期間３０分の終了時に報告されている。

【０３２０】

実施例６．修飾アペリンポリペプチドの薬物動態プロファイル

いくつかのＰＥＧ化及び脂質化アペリンポリペプチドについて、ラットにおけるインビボ薬物動態学プロファイルの評価を行った（図９及び１０Ａ～Ｂ）。アペリンポリペプチドをＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットに皮下（ＳＣ）投与により投与し、その後、各ポリペプチドの薬物動態学プロファイルを評価した。最終用量が０．５ｍｇ／ｋｇまたは５ｍｇ／ｋｇになるように、アペリンペプチドを含有するＰＢＳ緩衝溶液を頸静脈を介してラットに投与した。２４時間かけて採取した血液サンプルを、ＥＤＴＡカリウムを入れた採血管に移し、処理まで氷上保管した。遠心分離により血液から血漿を得た。９６ウェル容器に移した後、血漿サンプルを約－８０℃に維持した凍結機内に保管した。ラット血漿サンプル中のアペリンポリペプチドの定量分析を、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳシステムを多重反応モニタリング（ＭＲＭ）モードで用いて行った。

【０３２１】

一連の２０ｋＤａのＰＥＧ化ペプチドに関するインビボ薬物動態をＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットで調査した。アペリンポリペプチドの配列は試験したペプチド間で異なったが、ＰＥＧポリマー（２０ｋＤａ　ＰＥＧ）は一定であった。血漿中濃度／曝露量は、ペプチドの固有の代謝安定性によって調節することができる。図９に示すように、ペプチド配列番号１０３を用いると、他の２０ｋＤａ　ＰＥＧ化アペリンペプチドの１０分の１の用量で、高血漿中濃度が達成された。

【０３２２】

薬物動態学実験に用いたＰＥＧ化アペリンポリペプチドの配列を以下に示す。

｛アセチル｝［Ａｔｚ（２０－ｍＰＥＧ）］ＫＦＲＲＱＲＰ［ｈＡｒｇ］［Ｃｈａ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］Ｐ［４－Ｃｌ－Ｆ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号１０５）

｛アセチル－ＮＨ｝［Ｐｒａ］（２０Ｋ－ｍＰＥＧＲｅｇ）ＯＦ［ｈＡｒｇ］［ｈＡｒｇ］ＱＲＰ［ｈＡｒｇ］［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［Ｄ－Ｂｉｐ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号１０７）

｛アセチル－ＮＨ｝［Ｐｒａ］（２０Ｋ－ｍＰＥＧＲｅｇ）ＯＦ［ｈＡｒｇ］［ｈＡｒｇ］ＱＲＰ［ｈＡｒｇ］［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［ｐＩ－

Ｐｈｅ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号１０８）
｛Ｈ２｝［３ＴＰ］（２０Ｋ－ｍＰＥＧＲｅｇ）［ｈＡｒｇ］ｒＱ［ｈＡｒｇ］Ｐｒ［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［Ｄ－Ｂｉｐ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号１０３）

【０３２３】

一連の脂質化ペプチドに関するインビボ薬物動態をＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットで調査した。実験の第１セットにおいて、脂肪族アシル基（トリデカノイル、ペンタデコニル（Ｐｅｎｔａｄｅｃｏｎｙｌ）、ヘプタデコニル（Ｈｅｐｔａｄｅｃｏｎｙｌ）及びオクタデカンジオイル）は試験したペプチド間で異なったが、ペプチド配列は同じとした。図１０Ａに示すように、血漿中濃度／曝露量は、脂肪族アシル基の長さ及び組成により調節することができる。実験の第１セットにて使用したペプチドのそれぞれの構造を以下に示す。

｛ＴＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］［ｈＡｒｇ］ｒＱ［ｈＡｒｇ］Ｐｒ［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［Ｄ－Ｂｉｐ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号２６１）
｛ＰＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］［ｈＡｒｇ］ｒＱ［ｈＡｒｇ］Ｐｒ［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［Ｄ－Ｂｉｐ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号２６２）
｛ＨＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］［ｈＡｒｇ］ｒＱ［ｈＡｒｇ］Ｐｒ［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［Ｄ－Ｂｉｐ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号２６３）
｛ＯＤＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］［ｈＡｒｇ］ｒＱ［ｈＡｒｇ］Ｐｒ［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［Ｄ－Ｂｉｐ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号２６４）

【０３２４】

実験の第２セットでは、アペリンペプチドの配列はポリペプチド配列番号２３７、２１３、２１２及び２６１で異なる一方、脂肪族アシル基は、ポリペプチド配列番号２３７及び２６３とポリペプチド配列番号２１２、２１３及び２６１の間で異なっている。図１０Ｂに示すように、血漿中濃度／曝露量は、ペプチドの固有の代謝安定性及び脂肪族アシル基によって調節することができる。

実験の第２セットにて使用したペプチドのそれぞれの構造を以下に示す。

｛ＨＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］［ｑ］［ｈＡｒｇ］Ｐ［ＮＭｅＡｒｇ］［Ｃｈａ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［Ｎｌｅ］Ｐ［Ｄ－４ＣｌＦ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号２３７）
｛ＨＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］［ｈＡｒｇ］ｒＱ［ｈＡｒｇ］Ｐｒ［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［Ｄ－Ｂｉｐ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号２６３）
｛ＴＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］ＲＱＲＰ［ｈＡｒｇ］［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［Ｄ－Ｂｉｐ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号２１２）
｛ＴＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］［ｈＡｒｇ］ｒＱ［ｈＡｒｇ］Ｐｒ［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［Ｄ－Ｂｉｐ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号２６１）
｛ＴＤＡ｝［ＡＣ４Ａｂｕ］［Ａｅｅａ］［Ａｅｅａ］［ｒ］ＱＲＰ［ｈＡｒｇ］［ＮＭｅＬｅｕ］ＳＨＫＧ［Ｏｉｃ］［ｐＩ－Ｐｈｅ］Ｐ［Ｄ－Ｂｉｐ］｛ＣＯＯＨ｝（配列番号２１３）

【０３２５】

実施例７．マスト細胞脱顆粒に対する修飾アペリンポリペプチドの作用

ペプチドの潜在的免疫原性作用を特定するために、多数の修飾アペリンポリペプチドについて、マスト細胞脱顆粒を以下の通り測定した。マスト細胞脱顆粒ペプチド（ＭＣＤＰ）

及び化合物４８／８０を陽性対照として使用した。ＭＣＤＰは、Ａｌｏｍｏｎｅ Ｌａｂｓ（Ｉｓｒａｅｌ）から入手した。化合物４８／８０は、Ｓｉｇｍａ（Ｓａｉｎｔ Ｌｏｕｉｓ，ＭＩ）から入手した。ヒスタミンＥｌｉｓａキットをＮＥＯＧＥＮ（Ｌｅｘｉｎｇｔｏｎ，ＫＹ）から入手した。Ｔｙｒｏｄｅ緩衝液をＳｉｇｍａ（＃Ｔ２３９７）から入手した。

【０３２６】

ラット腹腔マスト細胞

８週齢の雌のＳｐｒａｇｕｅ ＤａｗｌｅｙまたはＬｅｗｉｓラットからラット腹腔液をＴｙｒｏｄｅ緩衝液中に採取した（Ｇｉｌｌｅｓｐｉｅら、Ｈｉｓｔａｍｉｎｅ ｒｅｌｅａｓｅ ｆｒｏｍ ｒａｔ ｐｅｒｉｔｏｎｅａｌ ｍａｓｔ ｃｅｌｌｓ：ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｂｙ ｃｏｌｃｈｉｃｉｎｅ ａｎｄ ｐｏｔｅｎｔｉａｔｉｏｎ，１９６８；１５４－１）。腹腔マスト細胞のパーセンテージ（５～８％）をフローサイトメトリー及び免疫組織化学法（ＩＨＣ）によって決定した。

【０３２７】

ヒトマスト細胞

ヒト成熟マスト細胞は、インビトロでの８～１２週の分化／成熟プロセス後のＣＤ３４＋末梢血前駆細胞から誘導した。ＣＤ３４＋末梢血細胞をＡｌｌＣｅｌｌｓ（＃ＭＰＢ０１６Ｆ、ドナーＩＤ＃：ＰＣＡ１４５２Ａ）から入手し、以下の培地中で８～１２週間培養した。ＳＦＥＭ１１ Ｓｔｅｍ Ｓｐａｎ無血清培地（＃０９６５５ ＳｔｅｍＣｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、１×ペニシリン（１００Ｕ／ｍｌ）及びストレプトマイシン（１００ｕｇ／ｍｌ）（＃１５１４０－１２２、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、１×ゲンタマイシン／アンホテリシンＢ（Ｇｉｂｃｏ＃５０－０６４０）、１００ｎｇ／ｍｌ ＳＣＦ（＃３００－０７、ＰｅｐｒｏＴｅｃｈ）、ＩＬ－３（最初の週のみ）（５ｎｇ／ｍｌ、＃２０３－ＩＬ－０５０、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）、ＩＬ－９（１～３週中）（１５ｎｇ／ｍｌ、＃２０９－ＩＬ－０５０、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）、ＩＬ－６（５週以降）（５０ｎｇ／ｍｌ、＃２０６－ＩＬ－０５０、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）及びＩＬ－４（８週以降）（１０ｎｇ／ｍｌ、＃２０４－ＩＬ－０５０、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）。マスト細胞の成熟は、フローサイトメトリー（＞７５％陽性）によるマスト細胞マーカーｃ－ｋｉｔ及びＦｃεＲＩの発現ならびにヒスタミン放出により確認した。

【０３２８】

マスト細胞脱顆粒の測定

マスト細胞（ヒトまたはラット）をＴｙｒｏｄｅ緩衝液で洗浄し、９６ウェルプレート（約２０００マスト細胞／ウェル）に播種した。試験化合物の１０段階希釈物をＴｙｒｏｄｅ緩衝液で調製し、マスト細胞とともに３７℃で３０分間インキュベートした（０．００５～３０μＭ）。脂質化分子を試験する際には、アッセイ中の脂質化分子の可溶性を維持するために、Ｔｙｒｏｄｅ緩衝液中に、Ｃｒｏｄａ社（Ｅｄｉｓｏｎ，ＮＪ）の０．１％Ｔｗｅｅｎ８０などの界面活性剤を含めてもよい。マスト細胞界面活性剤対照をマスト細胞Ｔｙｒｏｄｅ緩衝液対照と比較して、界面活性剤が脂質化分子の不在下でヒスタミン放出を誘発しないことを確かめる。ヒスタミン放出をプレートを氷上に５分間置くことによってクエンチした。細胞を３５０×ｇ、４℃で５分間遠心分離にかけ、上清を回収した。キットの説明書に従って、ＥＬＩＳＡ（Ｎｅｏｇｅｎ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）により放出されたヒスタミンを定量した。簡潔に述べれば、直接競合ＥＬＩＳＡ反応を行った後、マイクロプレートリーダーで６５０ｎｍの吸光度を測定し、試験サンプルを標準曲線と比較した。ヒスタミン放出パーセントを特定するために、細胞の総ヒスタミン含有量（０．１％Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００）及び自然放出についても測定した。ヒスタミン放出パーセントを次式により算出した。

ヒスタミン放出％＝（試験物によるヒスタミン放出ｎｇ／ｍｌ－Ｔｙｒｏｄｅ緩衝液中のヒスタミン自然放出ｎｇ／ｍｌ）／（０．１％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００中に溶解した細胞の総ヒスタミン含有量ｎｇ／ｍｌ－Ｔｙｒｏｄｅ緩衝液中のヒスタミン自然放出ｎｇ／ｍ

１）×１００
【０３２９】
以下の表１２に複数の修飾アペリンポリペプチドに関するラットのマスト細胞脱顆粒アッセイの結果をまとめる。
【表１２】

表１２．ラットマスト細胞からのヒスタミン放出誘発のアペリンペプチドの活性

| アペリンポリペプチド配列番号 | ヒスタミン放出を引き起こすか。 | $EC_{50}$（μM） |
|---|---|---|
| ＭＣＤＰ | はい | ０．５２ |
| ５０ | はい | ０．５２ |
| ５１ | はい | ０．５４ |
| ５２ | はい | ０．５５ |
| ２１３ | はい | ２．７４ |
| ２４２ | はい | ３．２４ |
| ２１２ | はい | ４．２４ |
| ５５ | はい | ８．１７ |
| ５４ | はい | ９．８４ |
| ２３７ | いいえ | ＊ |
| Ｐｙｒ－アペリン－１３；６ | いいえ | ＊ |

【０３３０】
合成的に修飾したアペリンポリペプチドは、インビトロでのヒスタミン放出の誘発において、広範な強さを示す。配列番号５０～５２は、陽性対照のＭＣＤＰと同程度の強さであるが、配列番号２３７及び６（ｐｙｒ－アペリン－１３）は、試験した最大濃度で不活性である。この表から配列番号２３７のポリペプチドがアッセイにてヒスタミン放出を誘発しないことが認められる。
【０３３１】
実施例８．マスト細胞脱顆粒能を低減した修飾アペリンポリペプチド
実施例７に示したように、いくつかの修飾アペリンポリペプチドは、ラットマスト細胞からのヒスタミン放出を誘発する。これは、これらのポリペプチドが潜在的な免疫原性作用を有し得ることを示唆するものである。修飾ポリペプチドの構造と脱顆粒の誘発との間の関係をより完全に理解するために、また脱顆粒能を低減した更なるポリペプチドを創出するために、更なる構造活性相関（ＳＡＲ）研究を実施した。実施例７に記載の方法を使用して、ラット及びヒトのマスト細胞からのヒスタミン放出誘発について、以下の表１３の修飾アペリンポリペプチドを試験した。検出された細胞の総ヒスタミン含有量のうち誘発されたものが３０％未満である化合物を本アッセイで陰性とした。

【表１３－１】

表１３．修飾アペリンポリペプチドのマスト細胞脱顆粒活性

| アペリンポリペプチド配列番号 | 配列 | ヒスタミン放出を誘発するか。 | |
|---|---|---|---|
| | | ラットマスト細胞 | ヒトマスト細胞 |
| 71 | {アセチル-NH} Q [hArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F]{COOH} | いいえ | 71 |
| 61 | {アセチル-NH} Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 61 |
| 69 | {アセチル-NH} Q R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 69 |
| 70 | {アセチル-NH} Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 70 |
| 92 | {アセチル-NH} Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | はい | 92 |
| 68 | {アセチル-NH} Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 68 |
| 66 | {アセチル-NH} R Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 66 |
| 67 | {アセチル-NH} R Q R P [NMeArg] [NMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 67 |
| 65 | {アセチル-NH} R Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 65 |
| 63 | {アセチル-NH} R Q R P R [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 63 |
| 64 | {アセチル-NH} R Q R P R [NMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 64 |
| 62 | {アセチル-NH} R Q R P R L S H K G P [Nle] P [D-Bip] {COOH} | はい | 62 |
| 60 | {アセチル-NH}[hArg]Q[hArg]P[NMeArg][Cha]SHK G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 60 |
| 491 | {ブタノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 491 |
| 116 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q [NMehArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 116 |
| 114 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P | いいえ | 114 |

【表１３－２】

| アペリンポリペプチド配列番号 | 配列 | ヒスタミン放出を誘発するか。 | |
|---|---|---|---|
| | | ラットマスト細胞 | ヒトマスト細胞 |
| | [4-Cl-F] {COOH} | | |
| 119 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 119 |
| 120 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 120 |
| 110 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q R P R L S H K G P M P F {COOH} | いいえ | 110 |
| 13 | {H2} C M P L H S R V P F P {COOH} | いいえ | 13 |
| 12 | {H2} K F R R Q R P R L S H K G P M P {COOH} | はい | 12 |
| 496 | {HDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 496 |
| 286 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | はい | 286 |
| 290 | {ODDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P R L S H K G P M P F {COOH} | はい | 290 |
| 577 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [BhPhe] {COOH} | はい | 577 |
| 578 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPhe] {COOH} | はい | 578 |
| 600 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-4ClF] {COOH} | はい | 600 |
| 604 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [D-4ClF] {COOH} | はい | 604 |
| 588 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Nip] [4-Cl-F] {COOH} | はい | 588 |
| 597 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Aic] {COOH} | はい | 597 |
| 598 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [Tic] {COOH} | はい | 598 |
| 599 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] | はい | 599 |

【表１３－３】

| アペリンポリペプチド配列番号 | 配列 | ヒスタミン放出を誘発するか。 | |
|---|---|---|---|
| | | ラットマスト細胞 | ヒトマスト細胞 |
| | [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [D-Tic] {COOH} | | |
| 495 | {PDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 495 |
| 289 | {セバシン酸} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | はい | 289 |
| 594 | {St} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 594 |
| 490 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] Q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 490 |
| 297 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] O F [hArg] [hArg] Q [NMeArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 297 |
| 488 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 488 |
| 362 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 362 |
| 483 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMehArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 483 |
| 363 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 363 |
| 482 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 482 |
| 502 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | はい | 502 |
| 522 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [BhPro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | はい | 522 |
| 516 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [BhPro] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] | はい | 516 |

【表１３－４】

| アペリンポリペプチド配列番号 | 配列 | ヒスタミン放出を誘発するか。 | |
|---|---|---|---|
| | | ラットマスト細胞 | ヒトマスト細胞 |
| | [4-Cl-F] {COOH} | | |
| 517 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [Pip] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | はい | 517 |
| 554 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | はい | 554 |
| 500 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] [BhSer] H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | はい | 500 |
| 418 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 418 |
| 551 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 551 |
| 382 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | はい | 382 |
| 412 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | はい | 412 |
| 352 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 352 |
| 287 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | はい | 287 |
| 526 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P E [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 526 |
| 477 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P E L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | いいえ | 477 |

【０３３２】

マスト細胞の脱顆粒は、部分的には、ペプチド脱顆粒因子の物理的性質に関連した非免疫学的機構により生じることが提唱されている（Ｗａｔｔ，Ａ．Ｐ．Ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２００２，９，４２１－４３４）。本修飾アペリンポリペプチドの場合、マスト細胞脱顆粒は、化合物の親油性及び形式電荷を小さくすることによって低減することができた。例えば、配列番号７５～７７、４７７及び５２６に記載する修飾ポリペプチドのように、アペリンプレタンパク質（配列番号２）中の６３、６４、６６及び６８番目の位置に該当するアミノ酸位置を酸性残基で置換することが可能であった。配列番号２の７５番目の位置に該当するアミノ酸における脂肪族残基（例えば、Ｎｌｅ）及び配列番号２の７７番目の位置に該当するアミノ酸における小さな芳香族残基（例えば、４－Ｃｌ－Ｆ）が好ましかった。アペリンポリペプチドのＮ末端におけるＰＥＧ化またはＦｃ

タンパク質複合体化（実施例１１参照）により、アペリンポリペプチド自体と比較して、マスト細胞脱顆粒が低減した。例えば、配列番号９２のアペリンポリペプチドは、ラットマスト細胞からのヒスタミン放出誘発に関して陽性であった。表１３を参照されたい。しかしながら、この同じペプチドをＰＥＧ化するか（配列番号１２０のポリペプチド）、または免疫グロブリンＦｃドメインに結合する（実施例１１の免疫グロブリン４）と、当該ペプチドは、ラットマスト細胞からのヒスタミン放出を誘発しなくなった。Ｎ末端アセチル化は、かなり良好な忍容性を示した。一般的に、脂質化ペプチドは、親油性が増加することから、より強力なマスト細胞脱顆粒因子となる傾向があった。形式電荷を更に小さくすることにより（約＜１）、脂質化ペプチドについても同じく、脱顆粒を回避することができた。配列番号４９１のアペリンポリペプチドに関して示すように、より短い親油性の低い脂質ではマスト細胞脱顆粒活性がより小さくなった。

【０３３３】

実施例９．安定性の向上した修飾アペリンポリペプチド

いくつかの修飾アペリンペプチドのインビトロにおける血漿、肝臓及び腎臓安定性の評価を行った。

【０３３４】

民間供給元から入手したラット血漿、肝臓ホモジネート及び腎臓ホモジネート中にアペリンペプチドを最終濃縮５μＭとなるようにスパイクした。次いで、これらのサンプルを３７℃で４時間にわたってインキュベートした。３つの異なるマトリクス中におけるインビトロ半減期の推定を容易にするために、最大８つの時点でサンプルを採取した。典型的な実験では、インキュベーションバイアルから１００μＬのサンプルのアリコートを採取し、続いて、内部標準を含有する３００μＬのＭｅＯＨを添加した。クエンチしたサンプルを室温で１５分間ボルテックスにかけた後、５５００ｇで１５分間遠心分離した。次いで、上清を高分解能ＬＣ－ＭＳにより分析した。４時間にわたる測定精密質量のフルスキャン質量データを親ペプチド濃度の推定に使用し、その後、そのデータを、血漿、肝臓及び腎臓中のインビトロ半減期の推定に使用した。インビトロにおける血漿、ラット及び腎臓安定性に関する結果を以下の表１４に示す。

【表１４－１】

表１４．ラットの血漿、肝臓及び腎臓中での修飾アペリンポリペプチドの安定性

| 配列番号 | 配列 | ４時間での安定性（残余％） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 血漿 | 肝臓 | 腎臓 |
| 6 | Pyr-アペリン；{水素}[PE]RPRLSHKGPMPF{COOH} | <1.0 | <1.0 | <1.0 |
| 212 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea]RQRP[hArg][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | 39.5 | >90.0 | >90.0 |
| 263 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | 79.3 | 67.6 | 82.6 |
| 237 | {HDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][q][hArg]P[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle]P[D-4Cl1F]{COOH} | 85.2 | 65.8 | 35.3 |
| 16 | アセチル-[hArg][r]Q[hArg]P[r][NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | 86.1 | 40.7 | 44.5 |
| 262 | {PDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | >90.0 | 66 | 84.4 |
| 261 | {TDA}[AC4Abu][Aeea][Aeea][hArg]rQ[hArg]Pr[NMeLeu]SHKG[Oic][pI-Phe]P[D-Bip]{COOH} | >90.0 | 結果得られず | 85.8 |
| 76 | {アセチル-NH} [hArg] E Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | >90.0 | 26.7 | 34 |
| 60 | {アセチル-NH} [hArg] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 21.8 | <1.0 | 0.68 |
| 79 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P E [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | >90.0 | <1.0 | 1.3 |
| 75 | {アセチル-NH} E r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | >90.0 | 19.5 | 39.9 |
| 71 | {アセチル-NH} Q [hArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0 | 35.5 | 0.1 |
| 61 | {アセチル-NH} Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 27.91 | <1.0 | 7.575 |

【表１４－２】

| 配列番号 | 配列 | ４時間での安定性（残余％） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 血漿 | 肝臓 | 腎臓 |
| 69 | {アセチル-NH} Q R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | <1.0 | 結果得られず | <1.0 |
| 70 | {アセチル-NH} Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 86.1 | 84.9 | 結果得られず |
| 92 | {アセチル-NH} Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 48 | <1.0 | <1.0 |
| 68 | {アセチル-NH} Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 59.6 | <1.0 | <1.0 |
| 66 | {アセチル-NH} R Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 2.4 | 試験せず | 試験せず |
| 62 | {アセチル-NH} R Q R P R L S H K G P [Nle] P [D-Bip] {COOH} | 6.3 | <1.0 | <1.0 |
| 515 | {AdpA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 2 | <1.0 | 6 |
| 491 | {ブタノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | <1.0 | <1.0 | <1.0 |
| 113 | {H2} [MerPr] (10K mPEG acetamide) Q [hArg] P [NMehArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 49 | 64 | 17 |
| 114 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 58 | >90.0 | >90.0 |
| 119 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 44 | >90.0 | 89 |
| 120 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 68 | 61 | <1.0 |
| 116 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q [NMehArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 48 | >90.0 | 88 |
| 110 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q R P R L S H K G P M P F {COOH} | 36 | 61 | 27 |
| 13 | {H2} C M P L H S R V P F P {COOH} | 7 | <1.0 | <1.0 |

【表１４－３】

| 配列番号 | 配列 | ４時間での安定性（残余％） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 血漿 | 肝臓 | 腎臓 |
| 14 | {H2} K L R K H N [Abu] L Q R R [Abu] M P L H S R V P F P {COOH} | <1.0 | <1.0 | 結果得られず |
| 15 | {H2} K L R K H N C L Q R R C M P L H S R V P F P {COOH} | 17 | <1.0 | 0 |
| 496 | {HDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 86 | 3 | <1.0 |
| 561 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [NMehArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | <1.0 | <1.0 | <1.0 |
| 562 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 4 | <1.0 |
| 614 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-BhPhe] {COOH} | 90 | 11 | 9 |
| 569 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [D-BhPhe] {COOH} | >90.0 | 34 | 14 |
| 570 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [D-BhPhe] {COOH} | >90.0 | 32 | 11 |
| 571 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | >90.0 | 35.5 | 16 |
| 572 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [bAla] [D-BhPhe] {COOH} | 89 | 37.5 | 14.5 |
| 573 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [D-BhPhe] {COOH} | 79 | 59 | 27 |
| 584 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [1-Ach] [4-Cl-F] {COOH} | 62 | 77 | 6 |
| 585 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Acp] [4-Cl-F] {COOH} | 70 | 65 | 5 |

【表１４－４】

| 配列番号 | 配列 | ４時間での安定性（残余％） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 血漿 | 肝臓 | 腎臓 |
| 587 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Inp] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 64 | 34 |
| 588 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Nip] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 結果得られず | 結果得られず |
| 590 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [Aic] {COOH} | 86 | 11 | 4 |
| 495 | {PDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 75 | <1.0 | <1.0 |
| 508 | {スベリン酸} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | <1.0 | <1.0 | <1.0 |
| 534 | {TDA} [AC4Abu] [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 7 | 2 |
| 535 | {TDA} [AC4Abu] [AC4Abu] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 89 | 3 | <1.0 |
| 375 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [aMeLeu] R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 66 | 12 | 3 |
| 552 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 40 | 18 |
| 395 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 83 | 2 | 1 |
| 374 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 66 | 11 | 89 |
| 388 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 72 | 18 | 16 |
| 394 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [NMeArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 86 | 8 | 2 |

【表１４－５】

| 配列番号 | 配列 | ４時間での安定性（残余％） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 血漿 | 肝臓 | 腎臓 |
| 393 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 12 | 2 |
| 309 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] [hArg] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 25.7 | 1.9 |
| 315 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] [Nle] Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | >90.0 | 86.1 | 54.8 |
| 490 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] Q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 88 | 9 | <1.0 |
| 310 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 15 | 1 |
| 328 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [Nle] P r [NMeLeu] S A K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 76 | 0 | 55 |
| 347 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Nle] Q R P [hArg] [Cha] A A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 75 | 3 | 1 |
| 342 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Nle] Q R P [hArg] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 76 | 6 | 2 |
| 338 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Nle] Q R P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 76 | 12 | 1 |
| 320 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Nle] r Q [hArg] P r [NMeLeu] A H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | >90.0 | 86.5 | 73.4 |
| 314 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Nle] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | >90.0 | 77.5 | 71 |
| 307 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] O F [hArg] [hArg] [BLeu] [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 66.8 | 13.8 |
| 297 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] O F [hArg] [hArg] Q [NMeArg] P [NMeArg] | >90.0 | 40.3 | <1.0 |

【表１４－６】

| 配列番号 | 配列 | ４時間での安定性（残余％） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 血漿 | 肝臓 | 腎臓 |
| | [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | | | |
| 550 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [BhPro] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 2 | <1.0 |
| 488 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 65 | 3 | <1.0 |
| 358 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [hArg] L S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 85 | 2.5 | 0.5 |
| 357 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [hArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 56 | 0 | 0 |
| 359 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 62 | 3 | 2 |
| 473 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [2Nal] {COOH} | 82 | <1.0 | <1.0 |
| 383 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [BLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 31 | <1.0 | <1.0 |
| 362 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 79 | 39 | 2.5 |
| 353 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 20 | 0 | 0 |
| 483 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMehArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 37 | <1.0 | <1.0 |
| 372 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 71 | 4 | 2 |
| 371 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K [Tle] [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 90 | 81 | 28 |

【表１４－７】

| 配列番号 | 配列 | ４時間での安定性（残余％） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 血漿 | 肝臓 | 腎臓 |
| 363 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 78 | 結果得られず | 1 |
| 373 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S Y K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 結果得られず | 結果得られず | 64 |
| 397 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 87 | 2 | 1 |
| 484 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [NMehArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 79 | <1.0 | <1.0 |
| 475 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q E P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 33 | <1.0 | <1.0 |
| 482 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 62 | <1.0 | <1.0 |
| 392 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 73 | 82 | <1.0 |
| 501 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Pip] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | <1.0 | <1.0 |
| 502 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 34 | 19 |
| 503 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Pip] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 85 | 7 | 2 |
| 504 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [aMePro] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 11 | 4 |
| 505 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 24 | 結果得られず | 結果得られず |
| 522 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [BhPro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] | >90.0 | 15 | 7 |

【表１４－８】

| 配列番号 | 配列 | ４時間での安定性（残余％） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 血漿 | 肝臓 | 腎臓 |
| | [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | | | |
| 553 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [BhPro] [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 29 | 15 |
| 516 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [BhPro] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 6 | 8 |
| 396 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | <1.0 | <1.0 |
| 517 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [Pip] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 19 | <1.0 |
| 476 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R E [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 40 | <1.0 | <1.0 |
| 360 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 81.5 | 2.5 | 2 |
| 485 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 74 | <1.0 | <1.0 |
| 378 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 58 | 2 | 75 |
| 308 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 76 | 6.2 | <1.0 |
| 356 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] L S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 87 | 2 | 0 |
| 355 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 64 | 0 | 0 |
| 387 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [aMePro] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 73 | 4 | 1 |
| 376 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P | 83 | 10 | 13 |

【表１４－９】

| 配列番号 | 配列 | ４時間での安定性（残余％） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 血漿 | 肝臓 | 腎臓 |
| | [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | | | |
| 385 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 65 | 5 | 4 |
| 386 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 58 | 6 | 4 |
| 389 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} | <1.0 | <1.0 | 4 |
| 554 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 43 | 25 |
| 555 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Pip] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | <1.0 | <1.0 |
| 457 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 62 | <1.0 | <1.0 |
| 422 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [BhLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 37 | <1.0 | <1.0 |
| 391 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 2 | 5 | 2 |
| 500 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] [BhSer] H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 13 | <1.0 |
| 530 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 3 | <1.0 |
| 418 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | <1.0 | 8 |
| 498 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | >90.0 | 23 |

【表１４－１０】

| 配列番号 | 配列 | ４時間での安定性（残余％） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 血漿 | 肝臓 | 腎臓 |
| 377 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 65 | 4 | 99 |
| 379 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [BhPhe] {COOH} | 92 | 2 | 1 |
| 380 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-BhPhe] {COOH} | 97 | 2 | 1 |
| 382 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 91 | 6 | 2 |
| 390 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 60 | 4 | 4 |
| 412 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 77 | 76 | 3 |
| 416 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 57.667 | 結果得られず | 結果得られず |
| 499 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | <1.0 | <1.0 |
| 361 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 34.5 | 1.5 | 0.5 |
| 437 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S V K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 62 | 6 | 5 |
| 531 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S Y K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 13 | <1.0 |
| 464 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L [bAla] H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 21 | <1.0 | <1.0 |
| 467 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L [NhSerG] H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 27 | 87 | 83 |

【表１４－１１】

| 配列番号 | 配列 | ４時間での安定性（残余％） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 血漿 | 肝臓 | 腎臓 |
| 469 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S [rHis] K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 36 | <1.0 | <1.0 |
| 424 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H [bAla] G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 2 | <1.0 | <1.0 |
| 352 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 88 | 0 | 0 |
| 402 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [4-Cl-F] {COOH} | 87 | <1.0 | <1.0 |
| 401 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 6 | 1 | 3 |
| 425 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [bAla] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | <1.0 | <1.0 |
| 426 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 33 | <1.0 | <1.0 |
| 287 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 18 | <1.0 | <1.0 |
| 384 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [NMehArg] [BLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 25 | <1.0 | <1.0 |
| 471 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMehArg] L S H K G P [Nle] P [2Nal] {COOH} | 52 | <1.0 | <1.0 |
| 526 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P E [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 5 | <1.0 |
| 477 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P E L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 64 | <1.0 | 2 |
| 348 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q [Nle] P [hArg] [Cha] A A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 75 | 5 | 1 |

【表１４－１２】

| 配列番号 | 配列 | ４時間での安定性（残余％） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 血漿 | 肝臓 | 腎臓 |
| 343 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q [Nle] P [hArg] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 80 | 6 | 2 |
| 564 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q [Nle] P [hArg] [Cha] S A K G [Pip] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 2 | <1.0 |
| 339 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q [Nle] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 93 | 13 | 2 |
| 344 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q R P [Nle] [Cha] A H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 88 | 6 | 0 |
| 539 | {TDA} [AC4Abu] [NPeg11] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 63 | 3 | <1.0 |
| 538 | {TDA} d [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 73 | 2 | <1.0 |
| 537 | {TDA} E [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | >90.0 | 15 | <1.0 |

【０３３５】

これらの安定性試験の結果に基づき、修飾アペリンポリペプチド内の代謝作用部位を特定し、これらの部位を代謝的により安定なアミノ酸で置換した。代謝を阻止するか、またはペプチダーゼによる認識を低減するために、非天然アミノ酸を化学合成により導入した。配列番号２中のアミノ酸６６（ＮＭｅＡｒｇ６６）、６８（ＮＭｅＡｒｇ６８）及び６９（ＮＭｅＬｅｕ６９）に該当する位置におけるＮ－メチルアミノ酸、配列番号２中のアミノ酸７０（ＮｈＳｅｒＧ７０）に該当する位置におけるＮ－アルキルアミノ酸、ならびに配列番号２中のアミノ酸６７（ａＭｅＰｒｏ６７）、６９（ａＭｅＬｅｕ６９）、７４（ａＭｅＰｒｏ７４）及び７６（ａＭｅＰｒｏ７６）に該当する位置のα－メチルアミノ酸は、アペリンペプチド中のペプチダーゼの結合アクセスを立体阻害することができる。配列番号２中のアミノ酸６４、６５、６６及び６８に該当する位置におけるＤ－アミノ酸（ｒ６４、ｑ６５、ｒ６６、ｒ６８）ならびに配列番号２中のアミノ酸６５、６９、７０、７６及び７７に該当する位置におけるβ－アミノ酸（ＢＬｅｕ６５、ＢＬｅｕ６９、ＢｈＳｅｒ７０、ＢｈＰｒｏ７６、Ｄ－ＢｈＰｈｅ７７）は、Ｌ－アミノ酸を含有する内因性ペプチドを切断するペプチダーゼの認識を回避することができる。例えば、配列番号２中のアミノ酸７５に該当する位置におけるψ（$CH_2NH$）－還元アミド結合アミノ酸（ｒＮｌｅ７５）は、アミド結合をより安定なアミン結合に置き換える。環状ペプチドは、エキソペプチダーゼによって認識されず、他のペプチダーゼによるアクセスを立体阻害する。天然配列中のメチオニン７５（配列番号２に対するアミノ酸位置）における酸化代謝は、ノルロイシン７５での置換によって回避された。配列番号２中のアミノ酸６９、７５及び７７にそれぞれ該当する位置におけるＮＭｅＬｅｕ、ｐＩ－Ｐｈｅ及びＤ－Ｂｉｐの

組み合わせは、特に安定なペプチドを提供した。脂質またはＰＥＧとの複合体化は、ペプチドのインビトロ安定性を改善し、インビボクリアランスを減少させた。

【０３３６】

ラットにおけるインビボ薬物動態学分析は、実施例６に記載する方法に従って、４つの脂質化アペリンペプチド（配列番号２８６、３７６、３７９及び３８２）に関して実施した。薬物動態学実験の結果を以下の表１５にまとめる。

【表１５】

表１５．修飾アペリンポリペプチドのラットＰＫ分析

| アペリンペプチド配列番号 | Ｓ．Ｃ．ボーラス用量（ｍｇ／ｋｇ） | $AUC_{inf}$（μＭ･ｈ） | ＣＬ（Ｌ／（ｈ･ｋｇ）） | ｔ１／２（ｈ） |
|---|---|---|---|---|
| ２８６ | ０．１ | ０．３７８ | ０．０９９ | ２．３１ |
| | ０．５ | １．０５９ | ０．２００ | ２．５９ |
| ３７６ | ０．１ | ０．２７２ | ０．１６４ | ０．４４６ |
| | ０．５ | ０．０９０ | ２．５０ | １．４８ |
| ３７９ | ０．１ | ０．１４５ | ０．３０４ | ０．２６１ |
| | ０．５ | ０．０５２ | ４．２８ | ２．２７ |
| ３８２ | ０．１ | ０．３３６ | ０．１３５ | ０．４８５ |
| | ０．５ | ０．０９６１ | ２．４０ | ４．１０ |

【０３３７】

実施例１０．効力が改善した修飾アペリンポリペプチド

いくつかの場合、安定性を向上させるためのアペリンポリペプチドの修飾は、ＡＰＪ受容体を活性化するペプチドの効力を下げることになった。安定化したペプチドのＡＰＪアゴニストの効力を改善するために、更なるＳＡＲ研究を実施した。実施例３に記載のＧＴＰγＳアッセイを使用して、ＡＰＪアゴニスト活性について、以下の表１６の修飾アペリンポリペプチドを試験した。ＥＣ５０値は、ヒト及びラットＡＰＪ受容体の活性化に関して、それぞれの修飾ポリペプチドについて記載する。

【０３３８】

ペプチドの効力及び有効性は、安定性のためにペプチド主鎖を改変しても、野生型アペリン－１３配列（配列番号４）の側鎖の特徴を保持することによって得ることができることが結果により示されている。修飾ポリペプチドのＮ末端では、配列番号２のアミノ酸６３～６７に該当する位置における配列：ｈＡｒｇ　ｈＡｒｇ　Ｑ　ｈＡｒｇ　Ｐ（配列番号７１５）が良好な効力をもたらした。配列番号２のアミノ酸６８及び６９に該当する位置では、次の置換ペア：（ｉ）ＮＭｅＡｒｇとａＭｅＬｅｕ、（ｉｉ）ｈＡｒｇとＢＬｅｕ、（ｉｉｉ）ｈＡｒｇとａＭｅＬｅｕ、及び（ｉｖ）ＮＭｅｈＡｒｇとＬが強力なアゴニストを提供した。配列番号２のアミノ酸７０～７３に該当する修飾ポリペプチド内の位置は置換の影響をあまり受けなかったが、ＢｈＳｅｒ７０、ＮｈＳｅｒＧ７０、Ｙ７１及びＮＬｙｓＧ７２が忍容性を示した。配列番号２のアミノ酸７４に該当する修飾ポリペプチド中のアミノ酸位置では、Ｏｉｃ及びａＭｅＰｒｏが強力なペプチドを達成するのに好ましく、この位置のＰｉｐも同様に効力を改善する傾向があった。配列番号２のアミノ酸７５に該当する修飾ポリペプチド中のアミノ酸位置では、ＮｌｅまたはｒＮｌｅが強力な化合物を与えた。Ｃ末端残基（配列番号２のアミノ酸７６及び７７に該当する位置）は、活性と安定性の両方に重要であった。アミノ酸７６に該当する位置のＢｈＰｒｏ、ａＭｅＰｒｏまたはＡｉｂ及びアミノ酸７７に該当する位置のＤ－ＢｈＰｈｅまたは４－Ｃｌ－Ｆは、効力と安定性の良好なバランスをもたらした。Ｎ末端の脂質結合は、効力または有効性にあまり影響しなかった。ＰＥＧ及びＦｃ複合体（実施例１１参照）は、ＤＭＳＯに不溶であったため、インビトロアッセイは水性ストック溶液から実施した。ＤＭＳＯの不

在下において、ＧＴＰγＳアッセイにおける効力及び有効性の測定値は、概して減少した。一方、同じ条件で行った［ＭｅｒＰｒ］（１０Ｋ－ｍＰＥＧアセトアミドＲｅｇ）－アペリン１３（ｈＡＰＪ　ＥＣ５０　０．２１μＭ；ｒＡＰＪ　ＥＣ５０　０．３９μＭ）と比較して、修飾ポリペプチドのＰＥＧ及びＦｃ複合体は、強力な完全ＡＰＪアゴニストであった。

【表１６－１】

表１６．修飾アペリンポリペプチドのＡＰＪアゴニスト活性

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０　ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 88 | {アセチル-NH} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0002195 | 0.000388 |
| 76 | {アセチル-NH} [hArg] E Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.001845 | 0.000994 |
| 60 | {アセチル-NH} [hArg] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00022412 | 0.0044764 |
| 78 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] E r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.000882 | 0.000871 |
| 79 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P E [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.000678 | 0.000341 |
| 81 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] E H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.08385 | 0.0706 |
| 82 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S E K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.02315 | 0.0539 |
| 83 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H E G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.0545 | 0.0847 |
| 84 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K E [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.01815 | 0.0893 |

【表１６－２】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 87 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] E [D-Bip] {COOH} | 0.05265 | 0.0589 |
| 86 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] E P [D-Bip] {COOH} | > 4.17 | > 4.17 |
| 85 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G E [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | > 4.17 | > 4.17 |
| 80 | {アセチル-NH} [hArg] r Q [hArg] P r E S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.1273 | 0.06865 |
| 77 | {アセチル-NH} [hArg] r Q E P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.00492 | 0.002845 |
| 75 | {アセチル-NH} E r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.00156 | 0.0010805 |
| 74 | {アセチル-NH} Q [hArg] [NMehArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00048 | 0.0173 |
| 71 | {アセチル-NH} Q [hArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000921 | 0.00275 |
| 61 | {アセチル-NH} Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00015933 | 0.000189 |
| 69 | {アセチル-NH} Q R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000417 | 0.0003135 |
| 72 | {アセチル-NH} Q R [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0013575 | 0.04065 |
| 73 | {アセチル-NH} Q R [NMehArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0018115 | 0.047225 |
| 70 | {アセチル-NH} Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001925 | 0.009735 |
| 93 | {アセチル-NH} q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0002295 | 0.0007905 |
| 92 | {アセチル-NH} Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000679 | 0.0032275 |
| 68 | {アセチル-NH} Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000842 | 0.00038429 |
| 91 | {アセチル-NH} R L I E D I C L P R W G C L W [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000357 | 0.000124 |

【表１６－３】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 90 | {アセチル-NH} R L I E D I C L P R W G C L W E D D [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001395 | 0.0006325 |
| 66 | {アセチル-NH} R Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000040467 | 0.00015567 |
| 67 | {アセチル-NH} R Q R P [NMeArg] [NMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00018467 | 0.0014023 |
| 65 | {アセチル-NH} R Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000302 | 0.00012227 |
| 63 | {アセチル-NH} R Q R P R [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000035967 | 0.00016433 |
| 64 | {アセチル-NH} R Q R P R [NMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000055533 | 0.00041067 |
| 62 | {アセチル-NH} R Q R P R L S H K G P [Nle] P [D-Bip] {COOH} | 0.00030333 | 0.0034333 |
| 94 | {アセチル-NH} S D F Y K R L I N K A K [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.0013415 | 0.00133 |
| 89 | {アセチル-NH} S D F Y K R L I N K A K [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000389 | 0.00010095 |
| 515 | {AdpA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.001815 | 0.005935 |
| 461 | {AdpA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0002029 | 0.00099975 |
| 491 | {ブタノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00006745 | 0.000453 |
| 349 | {DDDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.06395 | 0.047833 |
| 510 | {DDDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0002075 | 0.000903 |
| 494 | {デカノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00002215 | 0.0001465 |
| 591 | {ドデカノイル-NH} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0004755 | 0.00184 |

【表１６－４】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 111 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 1.095 | 0.777 |
| 112 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q [hArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00232 | 0.010435 |
| 113 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q [hArg] P [NMehArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.01214 | 0.0493 |
| 114 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000848 | 0.003455 |
| 117 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q R P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.01965 | 0.11715 |
| 119 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0256 | 0.141 |
| 120 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0632 | 0.2585 |
| 115 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00166 | 0.00649 |
| 116 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q [NMehArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.009715 | 0.0408 |
| 110 | {H2} [MerPr] (10K mPEG アセトアミド) Q R P R L S H K G P M P F {COOH} | 0.21 | 0.3915 |
| 13 | {H2} C M P L H S R V P F P {COOH} | 0.0703 | 0.50367 |
| 548 | {H2} H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K(AC4Abu-Palm) E F I A W L V R G R G {COOH} | | |
| 12 | {H2} K F R R Q R P R L S H K G P M P {COOH} | 0.0014167 | 0.0058083 |
| 14 | {H2} K L R K H N [Abu] L Q R R [Abu] M P L H S R V P F P {COOH} | 0.000301 | 0.032433 |
| 15 | {H2} K L R K H N C L Q R R C M P L H S R V P | 0.00013123 | 0.01608 |

【表１６－５】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| | F P {COOH} | | 7 |
| 576 | {HDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.003335 | 0.005165 |
| 496 | {HDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000874 | 0.0004815 |
| 506 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Aeea] [hArg] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0034925 | 0.013238 |
| 286 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.00162 | 0.003074 |
| 563 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Pip] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.0043 | 0.012745 |
| 561 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [NMehArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0012083 | 0.0059375 |
| 560 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000553 | 0.000274 |
| 514 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000485 | 0.00669 |
| 559 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00116 | 0.009155 |
| 562 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00385 | 0.016275 |
| 492 | {ヘキサノイル} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00003755 | 0.000147 |
| 566 | {ヘキサノイル} [Ahx] [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.0011335 | 0.00165 |
| 512 | {HexDDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0006585 | 0.004595 |

【表１６－６】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 592 | {ミリスチル-NH} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0002765 | 0.0005975 |
| 493 | {Oc} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00012008 | 0.000647 |
| 513 | {ODDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0008815 | 0.00612 |
| 290 | {ODDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P R L S H K G P M P F {COOH} | 0.0401 | 0.17285 |
| 614 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-BhPhe] {COOH} | 0.001245 | 0.010275 |
| 646 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [NPipG] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0002695 | 0.0009935 |
| 627 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] [aMeS] H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0002435 | 0.000641 |
| 628 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] [BLeu] H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0003095 | 0.0007735 |
| 629 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S [Bip] K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.002445 | 0.005305 |
| 630 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S [Dap] K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000203 | 0.0004865 |
| 636 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [3Pal] G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.001587 | 0.00365 |
| 637 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [4-F-F] G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00405 | 0.014155 |
| 635 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [aMeOrn] G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0016185 | 0.006645 |
| 638 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [Dab] G [Oic] [Nle] [BhPro] | 0.0032 | 0.00932 |

【表１６－７】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| | [4-Cl-F] {COOH} | | |
| 639 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [Dap] G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00328 | 0.0154 |
| 640 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [Igl] G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.004025 | 0.0252 |
| 632 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H [NPipG] G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00302 | 0.022 |
| 641 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K [Sar] [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00058 | 0.00366 |
| 631 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S h K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0003385 | 0.0006985 |
| 634 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H O G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001645 | 0.002205 |
| 642 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] [aMeS] H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.000332 | 0.001367 |
| 615 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] [BLeu] H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.00942 | 0.02315 |
| 643 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] [NPrG] H K G [Pip] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000463 | 0.0037905 |
| 616 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S [Dap] K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.002755 | 0.01725 |
| 644 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S [NPrG] K G [Pip] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.001397 | 0.004195 |
| 620 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [3Pal] G [Oic] [Nle] [BhPro] | 0.00742 | 0.01487 |

【表１６－８】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| | [D-BhPhe] {COOH} | | |
| 621 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [4-Cl-F] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.016415 | 0.0261 |
| 622 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [4-F-F] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.01183 | 0.01965 |
| 619 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [aMeOrn] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.0262 | 0.125 |
| 623 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [Dab] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.001425 | 0.009165 |
| 624 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [Dap] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.02105 | 0.09965 |
| 625 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [Igl] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.0111 | 0.02005 |
| 633 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H [NPipG] G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.0107 | > 4.17 [2] |
| 626 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K [Sar] [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.01217 | 0.02465 |
| 613 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [BhPro] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00166 | 0.0388 |
| 583 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Inp] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.005965 | 0.0492 |
| 582 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Nip] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0085 | 0.0293 |
| 567 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-BhPhe] {COOH} | 0.005145 | 0.00889 |
| 569 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [D-BhPhe] {COOH} | 0.001 | 0.0009915 |

【表１６－９】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 570 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.008005 | 0.01975 |
| 571 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.001485 | 0.004805 |
| 572 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [bAla] [D-BhPhe] {COOH} | 0.001096 | 0.00768 |
| 573 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [D-BhPhe] {COOH} | 0.002165 | 0.004245 |
| 575 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [BhPhe] {COOH} | 0.003585 | 0.014095 |
| 577 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [BhPhe] {COOH} | 0.001775 | 0.004425 |
| 578 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPhe] {COOH} | 0.001805 | 0.004895 |
| 580 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0004615 | 0.0007365 |
| 584 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [1-Ach] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0229 | 0.0522 |
| 585 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Acp] [4-Cl-F] {COOH} | 0.006735 | 0.0223 |
| 586 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Nip] [4-Cl-F] {COOH} | 0.007965 | 0.02295 |
| 587 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Inp] [4-Cl-F] {COOH} | 0.001292 | 0.003585 |
| 600 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-4ClF] {COOH} | 0.001655 | 0.004455 |
| 601 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Pip] [D-4ClF] {COOH} | 0.003435 | 0.003255 |
| 602 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Nip] [D-4ClF] {COOH} | 0.00548 | 0.02565 |

【表１６－１０】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０　ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 603 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Inp] [D-4ClF] {COOH} | 0.002955 | 0.03235 |
| 604 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [D-4ClF] {COOH} | 0.0004225 | 0.000512 |
| 606 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [AMEF] {COOH} | 0.000307 | 0.00137 |
| 607 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-AMF] {COOH} | 0.00009565 | 0.0005505 |
| 608 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [AMEF] {COOH} | 0.0002135 | 0.0003255 |
| 609 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Pip] [AMEF] {COOH} | 0.001245 | 0.002495 |
| 610 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [AMEF] {COOH} | 0.0010645 | 0.004985 |
| 611 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [AMEF] {COOH} | 0.000722 | 0.0015685 |
| 612 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-AMF] {COOH} | 0.00172 | 0.004625 |
| 617 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S h K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.008675 | 0.0258 |
| 568 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [D-BhPhe] {COOH} | 0.002965 | 0.004545 |
| 574 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [D-BhPhe] {COOH} | 0.0006525 | 0.00283 |
| 579 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [BhPhe] {COOH} | 0.000831 | 0.002505 |
| 581 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.001401 | 0.00585 |
| 588 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Nip] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00152 | 0.00637 |
| 589 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Inp] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000624 | 0.00415 |
| 590 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [Aic] {COOH} | 0.000816 | 0.0062 |

【表１６－１１】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 597 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Aic] {COOH} | 0.000885 | 0.00337 |
| 598 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [Tic] {COOH} | 0.000463 | 0.002845 |
| 599 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [D-Tic] {COOH} | 0.00044 | 0.001012 |
| 647 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [BhPhe] {COOH} | 0.001579 | 0.00583 |
| 618 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H O G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-BhPhe] {COOH} | 0.002465 | 0.0111 |
| 593 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001465 | 0.000231 |
| 645 | {Palm} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NPipG] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00025385 | 0.0003945 |
| 495 | {PDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00008295 | 0.0005325 |
| 118 | {pIFBu} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00004755 | 0.000171 5 |
| 474 | {セバシン酸} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0011385 | 0.00376 |
| 291 | {セバシン酸} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.003375 | 0.00247 |
| 289 | {セバシン酸} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.000914 | 0.0013 |
| 288 | {セバシン酸} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.03855 | 0.0385 |
| 509 | {セバシン酸} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000179 | 0.0008645 |
| 594 | {St} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0002455 | 0.000528 |

【表１６－１２】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 508 | {スベリン酸} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000768 | 0.0004665 |
| 497 | {コハク酸} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000208 | 0.0013918 |
| 534 | {TDA} [AC4Abu] [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000683 | 0.00375 |
| 399 | {TDA} [AC4Abu] [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000335 | 0.0001044 |
| 535 | {TDA} [AC4Abu] [AC4Abu] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000798 | 0.005145 |
| 462 | {TDA} [AC4Abu] [AC4Abu] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000154 | 0.00007925 |
| 533 | {TDA} [AC4Abu] [AC4Abu] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000629 | 0.003875 |
| 536 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [AC4Abu] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000592 | 0.00203 |
| 398 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Aeea] [Aeea] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00005735 | 0.0001163 |
| 375 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [aMeLeu] R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00015535 | 0.000288 |
| 299 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BhAsn] [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.02435 | 0.0146 |
| 420 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BhAsn] R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00005255 | 0.0000838 |
| 463 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BhGln] R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00002005 | 0.0001275 |
| 300 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BhLeu] [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.0415 | 0.03635 |
| 421 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BhLeu] R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000934 | 0.0002855 |

【表１６－１３】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 298 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.03285 | 0.0249 |
| 552 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.001955 | 0.0048775 |
| 395 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000741 | 0.00102 |
| 374 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00030537 | 0.00050275 |
| 388 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000706 | 0.0007275 |
| 394 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [NMeArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000297 | 0.001498 |
| 393 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [BLeu] R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000769 | 0.002665 |
| 558 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Deg] [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0034 | 0.01249 |
| 443 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Deg] R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00231 | 0.00167 |
| 309 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] [hArg] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000181 | 0.0002155 |
| 321 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] [Nle] Q [hArg] P r [NMeLeu] A H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.0179 | 0.02905 |
| 333 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] [Nle] Q [hArg] P r [NMeLeu] A A K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.0361 | 0.04665 |
| 315 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] [Nle] Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.003045 | 0.0049 |

【表１６－１４】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 327 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] [Nle] Q [hArg] P r [NMeLeu] S A K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.014445 | 0.014805 |
| 490 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] Q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00002765 | 0.000101 5 |
| 310 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000226 | 0.000363 5 |
| 317 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P [Nle] [NMeLeu] A H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.05685 | 0.0639 |
| 329 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P [Nle] [NMeLeu] A A K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.03755 | 0.03615 |
| 311 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P [Nle] [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.0347 | 0.03735 |
| 323 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P [Nle] [NMeLeu] S A K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.0025055 | 0.005295 |
| 331 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P K [NMeLeu] A A [Nle] G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.0247 | 0.01805 |
| 319 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P K [NMeLeu] A H [Nle] G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.07325 | 0.0631 |
| 325 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P K [NMeLeu] S A [Nle] G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.003955 | 0.00476 |
| 313 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P K [NMeLeu] S H [Nle] G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.01475 | 0.010445 |
| 330 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] A A [Nle] G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.0397 | 0.05605 |

【表１６－１５】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 318 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] A H [Nle] G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.00744 | 0.04595 |
| 324 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S A [Nle] G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.014865 | 0.02035 |
| 312 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H [Nle] G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.013575 | 0.01063 |
| 334 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [Nle] P r [NMeLeu] A A K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.03415 | 0.0447 |
| 322 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [Nle] P r [NMeLeu] A H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.0163 | 0.02645 |
| 328 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [Nle] P r [NMeLeu] S A K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.00917 | 0.0077 |
| 316 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [hArg] r Q [Nle] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.006005 | 0.009295 |
| 347 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Nle] Q R P [hArg] [Cha] A A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.001885 | 0.00213 |
| 342 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Nle] Q R P [hArg] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0008035 | 0.0006845 |
| 338 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Nle] Q R P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00056 | 0.000766 |
| 332 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Nle] r Q [hArg] P r [NMeLeu] A A K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.03995 | 0.05055 |
| 320 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Nle] r Q [hArg] P r [NMeLeu] A H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.01785 | 0.03765 |
| 326 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Nle] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S A K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.014765 | 0.01777 |

【表１６－１６】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 314 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Nle] r Q [hArg] P r [NMeLeu] S H K G [Oic] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.00277 | 0.006815 |
| 557 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Tle] [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00612 | 0.010425 |
| 442 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] [Tle] R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.002005 | 0.00216 |
| 292 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] l [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.00578 | 0.006675 |
| 307 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] O F [hArg] [hArg] [BLeu] [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000305 | 0.0003105 |
| 297 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] O F [hArg] [hArg] Q [NMeArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0006975 | 0.0010165 |
| 550 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [BhPro] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0948 | 0.13525 |
| 400 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [Cit] P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00009275 | 0.00042 |
| 454 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] [Aib] r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.001072 | 0.00535 |
| 301 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] [BhPro] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.03595 | 0.029 |
| 455 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] [Deg] r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.002475 | 0.010265 |
| 486 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] [Oic] r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.001795 | 0.00404 |
| 488 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001975 | 0.001725 |
| 489 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00060125 | 0.00359 |
| 358 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [hArg] | 0.000285 | 0.00031 |

【表１６－１７】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| | L S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | | 433 |
| 357 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [hArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000073 | 0.00023967 |
| 359 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00005295 | 0.000116 |
| 460 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000347 | 0.00006275 |
| 473 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [2Nal] {COOH} | 0.00009905 | 0.000465 |
| 302 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [NMeArg] [BhLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.016495 | 0.01435 |
| 383 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [BLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000535 | 0.0013695 |
| 303 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [NMeArg] [Cha] [bAla] H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.0792 | 0.07415 |
| 304 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S [bAla] K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.1394 | 0.2605 |
| 305 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H [3Pal] G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.078 | 0.06665 |
| 293 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H [bAla] G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.10915 | 0.11 |
| 306 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H [BLys] G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.07405 | 0.1365 |
| 294 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K [bAla] [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | > 4.17 [2] | 0.0307 |

【表１６－１８】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 295 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [bAla] [D-4ClF] {COOH} | 0.00329 | 0.01039 |
| 296 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [D-4ClF] {COOH} | 0.002745 | 0.00232 |
| 362 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00197 | 0.0037522 |
| 405 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [2Nal] {COOH} | 0.005755 | 0.013845 |
| 478 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000496 | 0.0008075 |
| 408 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000768 | 0.0001841 |
| 354 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] L S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000279 | 0.0003615 |
| 353 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000095 | 0.00027467 |
| 483 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P [NMehArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000754 | 0.000229 |
| 451 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S [Deg] K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0112 | 0.03165 |
| 452 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S [Tle] K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.01044 | 0.025 |
| 372 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00284 | 0.001495 |
| 371 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K [Tle] [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00692 | 0.00467 |
| 363 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00327 | 0.003955 |
| 364 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.006 | 0.02035 |

【表１６－１９】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 365 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [Oic] {COOH} | 0.023 | 0.02065 |
| 366 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [Aic] {COOH} | 0.01715 | 0.0236 |
| 367 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [1-Nal] {COOH} | 0.02635 | 0.0675 |
| 368 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [2-Nal] {COOH} | 0.0323 | 0.03135 |
| 369 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4IF] {COOH} | 0.0259 | 0.04205 |
| 370 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [Bh4ClF] {COOH} | 0.01291 | 0.0237 |
| 406 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [CPG] {COOH} | 0.03355 | 0.07295 |
| 407 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-2Nal] {COOH} | 0.12395 | 0.216 |
| 431 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-Igl] {COOH} | 0.03125 | 0.025 |
| 432 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [B4ClF] {COOH} | 0.01105 | 0.01615 |
| 453 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [D-4IF] {COOH} | 0.01895 | 0.0208 |
| 595 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aic] {COOH} | 0.05005 | 0.05475 |
| 596 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Oic] {COOH} | 0.005135 | 0.0339 |
| 373 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Cha] S Y K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00281 | 0.003315 |
| 434 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Deg] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.010995 | 0.011405 |
| 433 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q [hArg] P r [Tle] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.01285 | 0.01975 |
| 397 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00636 | 0.016515 |
| 484 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q [NMehArg] P | 0.000176 | 0.00076 |

【表１６－２０】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| | [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | | 7 |
| 524 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q E P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.05315 | 0.346 |
| 525 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q e P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.1585 | 0.243 |
| 475 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q E P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.010345 | 0.03585 |
| 520 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.009175 | 0.05615 |
| 482 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [aMePro] [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00008625 | 0.00020283 |
| 392 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0005845 | 0.000855 |
| 501 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Pip] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} | 0.010927 | 0.068175 |
| 502 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00045625 | 0.004815 |
| 503 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Pip] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00016 | 0.002125 |
| 504 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [aMePro] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.001394 | 0.023075 |
| 505 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00007075 | 0.000516 |
| 519 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} | 0.009735 | 0.0447 |
| 556 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] | 0.018 | 0.0691 |

【表１６－２１】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０　ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| | [4-Cl-F] {COOH} | | |
| 523 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [aMePro] [Nle] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.02565 | 0.0719 |
| 522 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [BhPro] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000523 | 0.006765 |
| 553 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [BhPro] [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.002227 | 0.00201 |
| 441 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [BhPro] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.001895 | 0.001815 |
| 516 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [BhPro] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000557 | 0.0020225 |
| 396 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0009765 | 0.00114 |
| 447 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [NMeArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00966 | 0.014805 |
| 446 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0011105 | 0.001895 |
| 521 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [Pip] [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0010255 | 0.0032075 |
| 440 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R [Pip] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.003485 | 0.004265 |
| 517 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R [Pip] [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00062 | 0.0032225 |
| 476 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R E [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000346 | 0.0008725 |
| 360 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000519 | 0.000082733 |
| 404 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [2Nal] {COOH} | 0.000298 | 0.0003615 |
| 485 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [hArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00011305 | 0.00041 |

【表１６－２２】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 378 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [hArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00025955 | 0.0004115 |
| 308 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00008665 | 0.00018 |
| 356 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] L S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0003205 | 0.00028933 |
| 355 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [hArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00002445 | 0.00006 |
| 529 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [Nle] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00526 | 0.024 |
| 528 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [Nle] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0056325 | 0.021825 |
| 428 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [Nle] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0004005 | 0.000494 |
| 518 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] [BhSer] H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00011295 | 0.000444 |
| 387 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [aMePro] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00010873 | 0.00016625 |
| 376 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0002375 | 0.0004145 |
| 385 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00006875 | 0.0001705 |
| 386 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000934 | 0.00026113 |
| 389 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00019648 | 0.00036525 |
| 554 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000867 | 0.0028325 |
| 555 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Pip] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001024 | 0.0004215 |

【表１６－２３】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 605 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G [Pip] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00008315 | 0.000298 |
| 457 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00002295 | 0.0000564 |
| 472 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [2Nal] {COOH} | 0.00002035 | 0.000092 |
| 422 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [BhLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00016875 | 0.0001965 |
| 391 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [BLeu] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000565 | 0.001503 |
| 458 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [BLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00002425 | 0.0001195 |
| 500 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] [BhSer] H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0005875 | 0.0031378 |
| 438 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S [Tle] K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00149 | 0.0012775 |
| 419 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0004845 | 0.000379 |
| 530 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00037975 | 0.0009745 |
| 444 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H [AMe-K] G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0056 | 0.01006 |
| 543 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K [Tle] [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00058275 | 0.0014035 |
| 414 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Aib] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00339 | 0.003785 |
| 418 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00014673 | 0.00025275 |
| 498 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000299 | 0.0001375 |

【表１６－２４】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０　ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 545 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0013005 | 0.0036975 |
| 551 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [aMePro] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0002345 | 0.0011455 |
| 417 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [BhPro] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00599 | 0.008095 |
| 415 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Deg] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.003915 | 0.00401 |
| 377 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0003875 | 0.000447 |
| 379 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [BhPhe] {COOH} | 0.007525 | 0.008375 |
| 380 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-BhPhe] {COOH} | 0.016665 | 0.00477 |
| 381 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [D-4ClF] {COOH} | 0.006115 | 0.005425 |
| 382 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0004685 | 0.000682 |
| 390 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001103 | 0.00057 |
| 409 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [4-Cl-F] {COOH} | 0.001003 | 0.000511 |
| 410 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [D-4ClF] {COOH} | 0.002465 | 0.00268 |
| 411 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Deg] [4-Cl-F] {COOH} | 0.002105 | 0.00294 |
| 412 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000614 | 0.0004365 |
| 413 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Tle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0015275 | 0.001538 |
| 445 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Pip] [4-Cl-F] {COOH} | 0.004285 | 0.00471 |
| 487 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] | 0.0018275 | 0.00819 |

【表１６－２５】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０　ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| | [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | | |
| 540 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0004105 | 0.0012265 |
| 541 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00093825 | 0.0019788 |
| 542 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00519 | 0.016075 |
| 549 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Deg] [4-Cl-F] {COOH} | 0.001195 | 0.004 |
| 416 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001915 | 0.000346 |
| 499 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00002365 | 0.00008525 |
| 544 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Pip] [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0024225 | 0.0056075 |
| 361 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0003085 | 0.000085967 |
| 437 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S V K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0006635 | 0.0007245 |
| 436 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Cha] S Y K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000793 | 0.00147 |
| 531 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S Y K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0008515 | 0.00566 |
| 459 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [NMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00007275 | 0.00023 |
| 439 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] [Tle] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00215 | 0.003205 |
| 468 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L [aMeS] H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00002925 | 0.000165 |
| 464 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L [bAla] H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00005425 | 0.000377 |

【表１６－２６】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 467 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L [NhSerG] H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001287 | 0.0005205 |
| 450 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L [Pra] H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000132 | 0.000313 |
| 423 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S [bAla] K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000645 | 0.001182 |
| 469 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S [rHis] K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001775 | 0.001329 |
| 449 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H [1-Nal] G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000394 | 0.00047 |
| 424 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H [bAla] G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.004145 | 0.017205 |
| 466 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H [Nle] G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000461 | 0.0001925 |
| 448 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H H G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001335 | 0.0003055 |
| 352 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001085 | 0.00022983 |
| 403 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [2Nal] {COOH} | 0.00263 | 0.008095 |
| 402 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001002 | 0.0002465 |
| 401 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [aMePro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000816 | 0.0003515 |
| 425 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [bAla] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000937 | 0.000157 |
| 426 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [BhPro] [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001062 | 0.0003825 |
| 429 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] [Pip] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00006635 | 0.00009355 |
| 287 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000749 | 0.00024185 |
| 470 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [2Nal] {COOH} | 0.00003795 | 0.0001495 |
| 456 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [NMehArg] | 0.0000292 | 0.00017 |

【表１６－２７】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| | [aMeLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | | 8 |
| 384 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [NMehArg] [BLeu] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0009565 | 0.00435 |
| 435 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P [NMehArg] [Cha] S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0004605 | 0.0011465 |
| 471 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMehArg] L S H K G P [Nle] P [2Nal] {COOH} | 0.0000229 | 0.000974 |
| 526 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P E [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.002025 | 0.0072 |
| 527 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] q R P e [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.1075 | 0.227 |
| 477 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P E L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000423 | 0.000691 |
| 427 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P P L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001705 | 0.000313 |
| 465 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P Q L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0000692 | 0.0001745 |
| 430 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q r P r [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0012155 | 0.002835 |
| 480 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] r Q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00009985 | 0.000271 |
| 481 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] r q [hArg] P [hArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0001765 | 0.000341 |
| 479 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] r Q [hArg] P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0004085 | 0.0008055 |
| 348 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q [Nle] P [hArg] [Cha] A A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.004915 | 0.007455 |
| 343 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q [Nle] P [hArg] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.001395 | 0.00124 |
| 564 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q [Nle] P [hArg] [Cha] S A K G [Pip] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000331 | 0.0014925 |
| 339 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q [Nle] P [hArg] | 0.00255 | 0.00452 |

【表１６－２８】

| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| | [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | | 5 |
| 351 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q R P [hArg] [Cha] A A [Nle] G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.001595 | 0.001805 |
| 340 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q R P [hArg] [Cha] S A [Nle] G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0003445 | 0.000676 |
| 336 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q R P [hArg] [Cha] S H [Nle] G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000714 | 0.0009865 |
| 565 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] r Q R P [hArg] [NMeLeu] S H K G [Pip] [pI-Phe] P [D-Bip] {COOH} | 0.001023 | 0.00282 |
| 345 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q R P [Nle] [Cha] A A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00451 | 0.005785 |
| 344 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q R P [Nle] [Cha] A H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00346 | 0.005575 |
| 350 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q R P [Nle] [Cha] S A K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.0002855 | 0.0006235 |
| 335 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q R P [Nle] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000315 | 0.000964 |
| 346 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q R P K [Cha] A A [Nle] G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00277 | 0.002455 |
| 341 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q R P K [Cha] S A [Nle] G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000561 | 0.001265 |
| 337 | {TDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] R Q R P K [Cha] S H [Nle] G [Oic] [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00208 | 0.00212 |
| 539 | {TDA} [AC4Abu] [NPeg11] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00073525 | 0.003545 |
| 532 | {TDA} [AC4Abu] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00068225 | 0.00299 |
| 507 | {TDA} [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.00007945 | 0.000245 |
| 538 | {TDA} d [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00052525 | 0.001891 |
| 546 | {TDA} D [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.000478 | 0.0012335 |
| 537 | {TDA} E [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00028022 | 0.0010833 |

【表１６－２９】

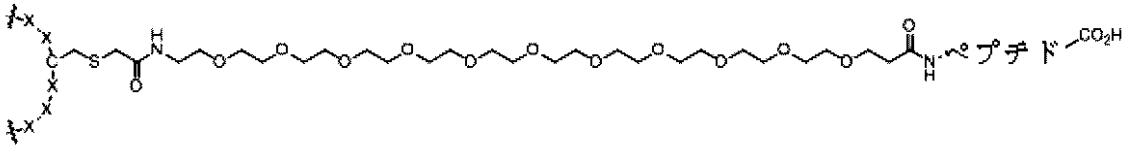
| 配列番号 | 配列 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ ラットＡＰＪ受容体（μＭ） |
|---|---|---|---|
| 547 | {TDA} e [Aeea] [Aeea] q R P [NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F] {COOH} | 0.00040425 | 0.0013333 |
| 511 | {TetDDA} [AC4Abu] [Aeea] [Aeea] Q R P [NMeArg] L S H K G P [Nle] P [4-Cl-F] {COOH} | 0.000181 | 0.0009685 |

【０３３９】

実施例１１．免疫グロブリンＦｃ－アペリンペプチド複合体

ヒトＩｇＧの操作Ｆｃ領域への位置選択的結合に、本発明の４つの修飾アペリンポリペプチド（配列番号８～１１）を用いた。ペプチドは、ペプチドのアミノ末端に結合されたブロモアセチル－ＮＰｅｇ１１リンカーを介してＦｃ領域に結合させた。リンカーのブロモアセトアミド部分をＦｃタンパク質中の遊離システイン残基と反応させることにより、チオエーテル共有結合を以下に示すように形成した。

【化１３】




【０３４０】

４つのペプチドの配列を表１７に示す。ヒトＩｇＧ　Ｆｃタンパク質配列を以下に示す。

ヒトＩｇＧ　Ｆｃ配列（配列番号７１６）

【化１４】

```
1   MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD        30
31  TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPCVKFNWYV        60
61  DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL        90
91  HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA       120
121 KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV       150
151 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD       180
181 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH       210
211 EALHNHYTQKSLSLSPGK
```

下線を付したＣは、操作したシステインの位置及び修飾アペリンポリペプチドの共有結合点を示す。ホモ二量体において、Ｃ７－Ｃ７及びＣ１０－Ｃ１０は分子間ジスルフィドであるが、Ｃ４２－Ｃ１０２及びＣ１４８－Ｃ２０６は分子内ジスルフィドである。

【表１７】

表１７．位置選択的Ｆｃ結合のための修飾アペリンポリペプチドのアミノ酸配列

| 配列番号 | アミノ酸配列 |
|---|---|
| 8 | QrP[hArg][aMeLeu]SHKGP[Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 9 | QR[aMePro][hArg][aMeLeu]SHKGP[Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 10 | Q[NMehArg]P[NMeArg][aMeLeu]SHKGP[Nle]P[4-Cl-F]{COOH} |
| 11 | QRP[NMeArg] [Cha] S H K G [Oic] [Nle] [Aib] [4-Cl-F]{COOH} |

【０３４１】

Ｆｃタンパク質は、折り畳みされるとホモ二量体を形成することから、折り畳まれたタンパク質１つにつき操作システイン反応部位を２つ有する。各Ｆｃ－ホモ二量体複合体は、修飾アペリンポリペプチドの２つのコピーを含有するのが理想である。ラット及びヒトＡＰＪ受容体の活性化における有効性について、ＧＴＰγＳアッセイ（方法に関しては実施例３参照）により測定して複合体のそれぞれを評価した。複合体は、ラットマスト細胞からのヒスタミン放出誘発についても試験した（方法に関しては実施例７参照）。これらの実験の結果を以下の表１８にまとめる。非複合体化ペプチドのデータについても比較のために示す。表の結果からみてわかるように、アペリンペプチドの複合体化は、ＡＰＪ受容体を活性化するペプチドの抗力に有意に影響しなかった。加えて、いずれのＦｃ－ペプチド複合体もラットマスト細胞からのヒスタミン放出を誘発しなかった。１つの場合において、Ｆｃ－複合体が非複合体化ペプチドのヒスタミン放出活性を排除した（Ｆｃ－ペプチド複合体＃４参照）。

【表１８－１】

表１８．Ｆｃ－アペリンペプチド複合体と非複合体化アペリンペプチドの比較

| 化合物 | 配列番号 | 配列／説明 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μM） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μM） | ヒスタミン放出？ |
|---|---|---|---|---|---|
| Ｆｃ－ペプチド複合体＃１のペプチドをアセチル化したもの | 70 | {アセチル-NH}Q[r]P[hArg][aMeLeu]SHKGP[Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.0001925 | 0.009735 | いいえ |
| Ｆｃ－ペプチド複合体＃１ | － | 配列番号８のアペリンペプチドのヒトＩｇＧＦｃ複合体 | 0.000258 | 0.00107 | いいえ |
| Ｆｃ－ペプチド複合体＃２のペプチドをアセチル化し | 69 | {アセチル-NH}QR[aMePro][hArg][aMeLeu]SHKGP[Nle]P[4-Cl-F]{COOH} | 0.0000417 | 0.0003135 | いいえ |

【表１８－２】

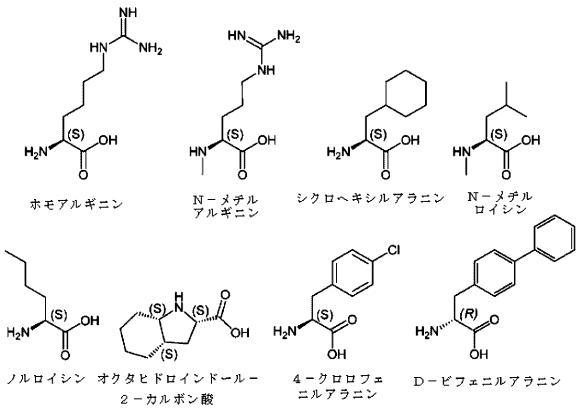
| 化合物 | 配列番号 | 配列／説明 | ＥＣ５０ヒトＡＰＪ受容体（μＭ） | ＥＣ５０ラットＡＰＪ受容体（μＭ） | ヒスタミン放出？ |
|---|---|---|---|---|---|
| たもの | | | | | |
| Ｆｃ－ペプチド複合体＃２ | － | 配列番号９のアペリンペプチドのヒトＩｇＧＦｃ複合体 | 0.000208 | 0.000304 | いいえ |
| Ｆｃ－ペプチド複合体＃３のペプチドをアセチル化したもの | 95 | {アセチル-NH}Q[NMehArg]P[NMeArg][aMeLeu]SHKGP[Nle]P[4-Cl-F]{COOH | 0.000177 | 0.00393 | いいえ |
| Ｆｃ－ペプチド複合体＃３ | － | 配列番号１０のアペリンペプチドのヒトＩｇＧ　Ｆｃ複合体 | 0.000319 | 0.000682 | いいえ |
| Ｆｃ－ペプチド複合体＃４のペプチドをアセチル化したもの | 92 | {アセチル-NH}QRP[NMeArg][Cha]SHKG[Oic][Nle][Aib][4-Cl-F]{COOH} | 0.000679 | 0.0032275 | はい |
| Ｆｃ－ペプチド複合体＃４ | － | 配列番号１１のアペリンペプチドのヒトＩｇＧ　Ｆｃ複合体 | 0.000746 | 0.00137 | いいえ |

【０３４２】

本明細書全体にわたり、種々の公開物、特許及び特許出願を参照してきた。これらの文献の開示全体を参照により本明細書に援用する。しかしながら、かかる文書への言及は、それらの文献が本出願に対する先行技術であるという承認と解釈されるべきではない。

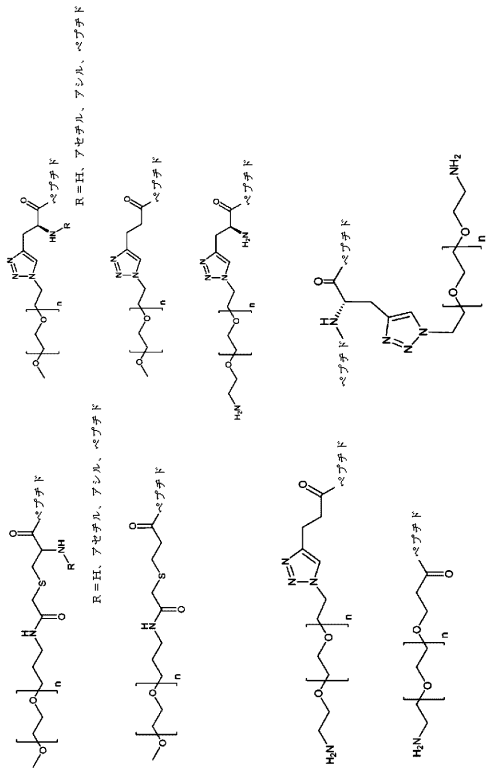
【図１】

【図１】




【図２】

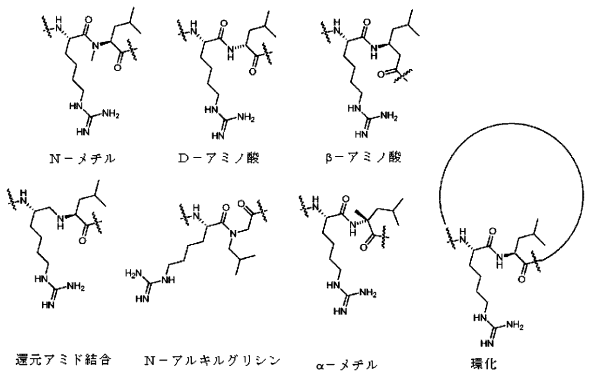
【図２】




【図３】

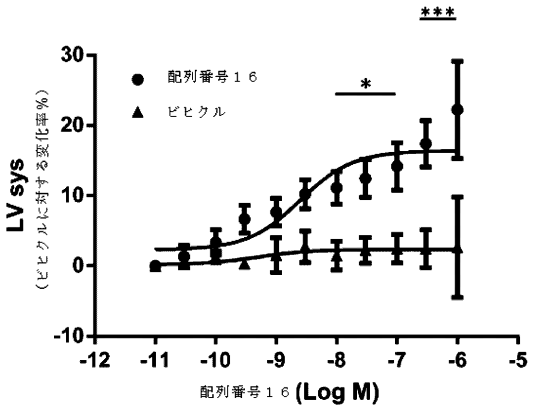
【図３】

主鎖修飾によりペプチドアゴニストを更に安定化させるための合成手法



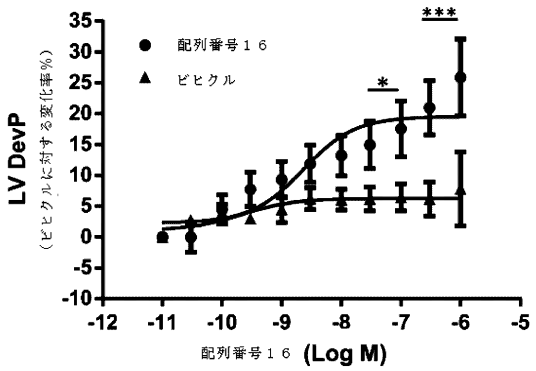

【図４Ａ】

【図４Ａ】



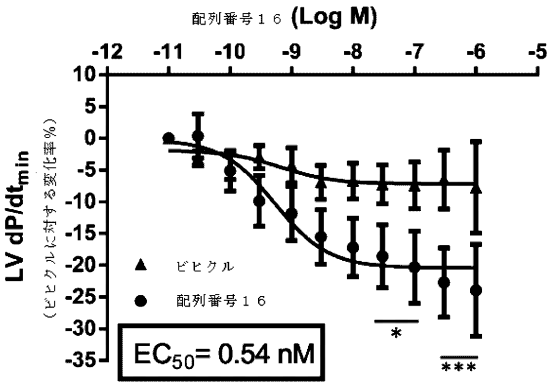
【図４Ｂ】

【図４Ｂ】



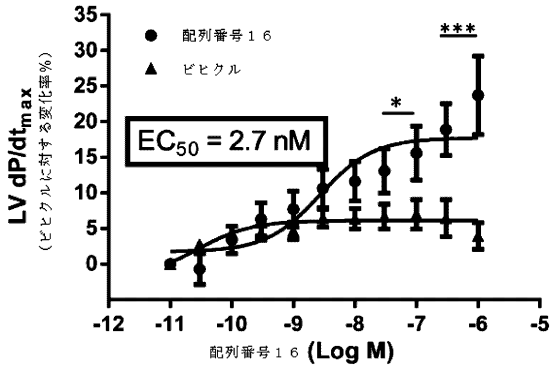

【図４Ｄ】

【図４Ｄ】



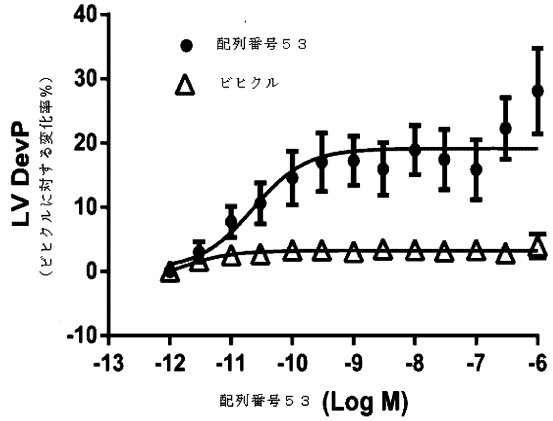

【図４Ｃ】

【図４Ｃ】



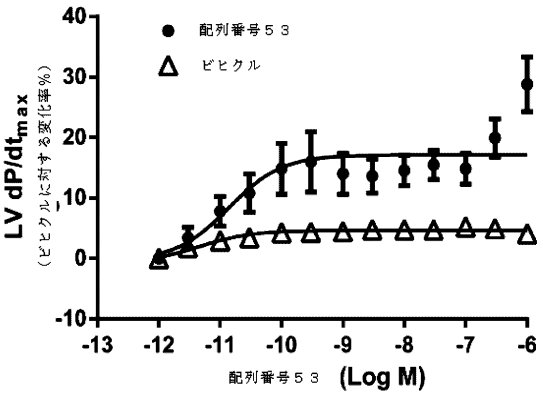

【図５Ａ】

【図５Ａ】



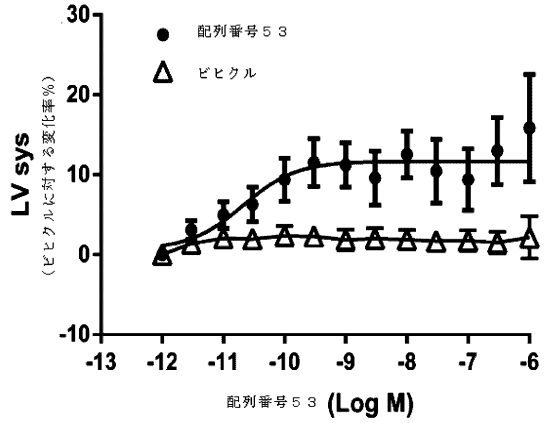

【図５Ｂ】

【図５Ｂ】



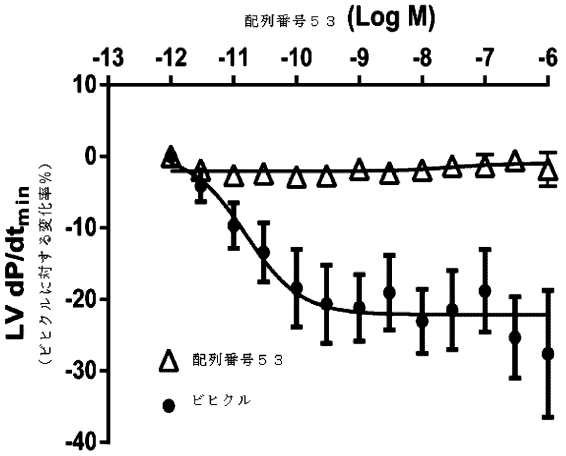
【図５Ｃ】

【図５Ｃ】



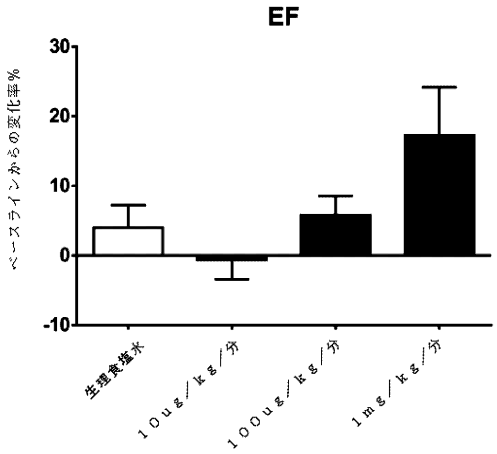

【図５Ｄ】

【図５Ｄ】



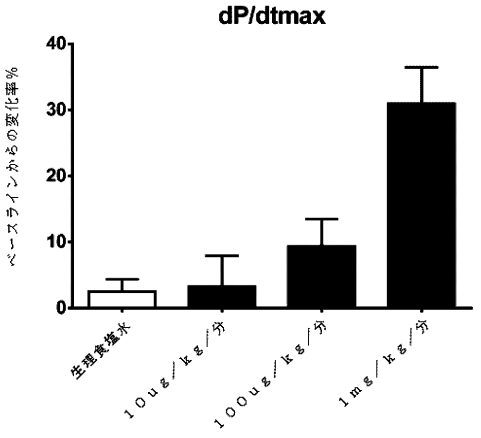

【図６Ａ】

【図６Ａ】



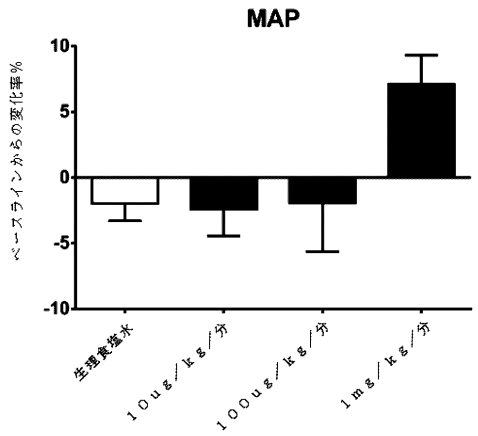

【図６Ｂ】

【図６Ｂ】



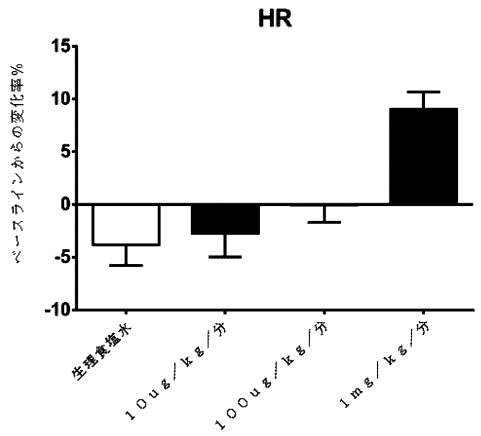
【図６Ｃ】

【図６Ｃ】



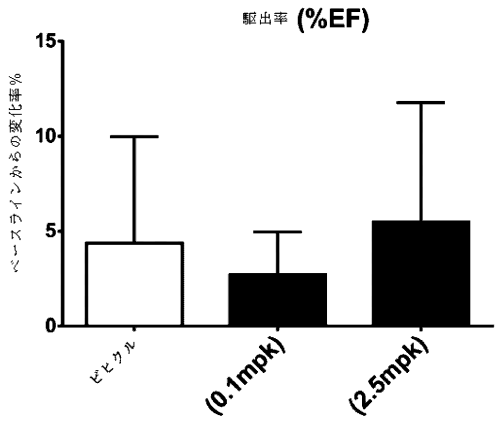

【図６Ｄ】

【図６Ｄ】



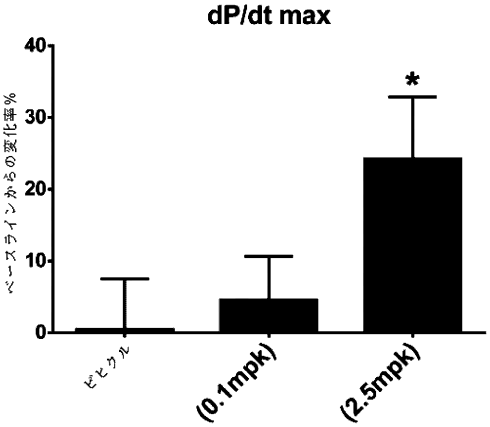

【図７Ａ】

【図７Ａ】



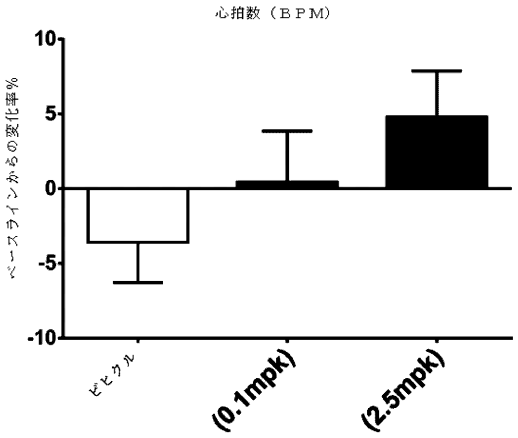

【図７Ｂ】

【図７Ｂ】



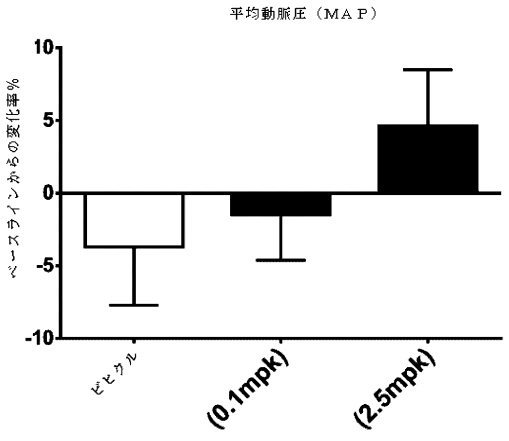
【図７Ｃ】

【図７Ｃ】



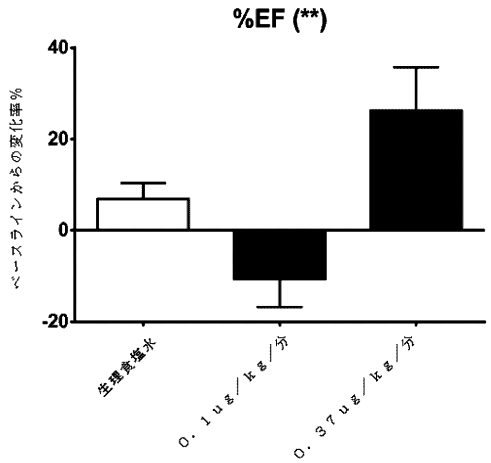

【図７Ｄ】

【図７Ｄ】



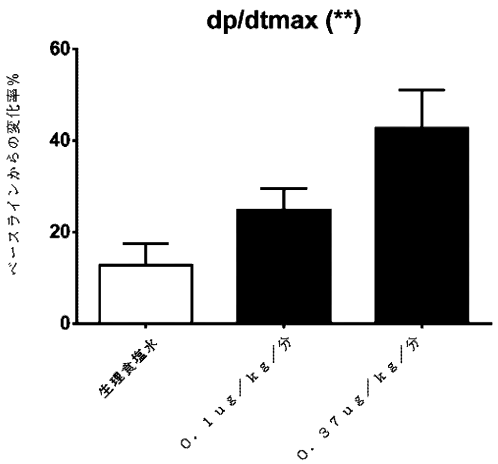

【図８Ａ】

【図８Ａ】



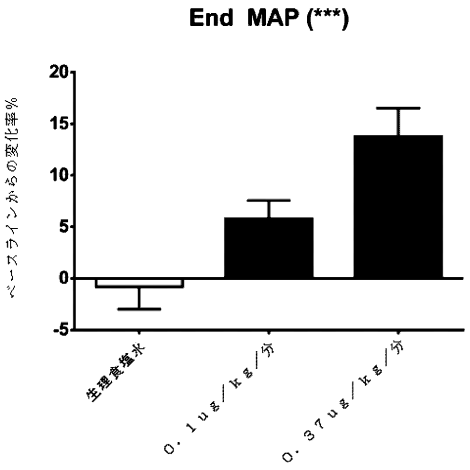

【図８Ｂ】

【図８Ｂ】



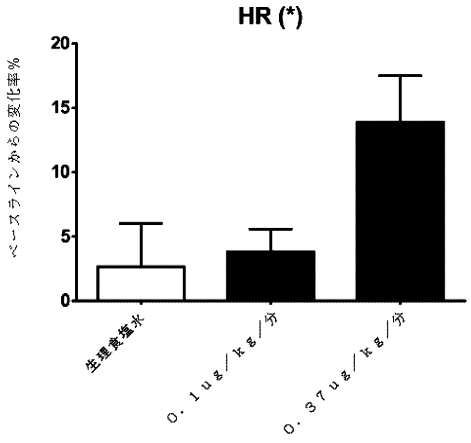
【図８Ｃ】

【図８Ｃ】



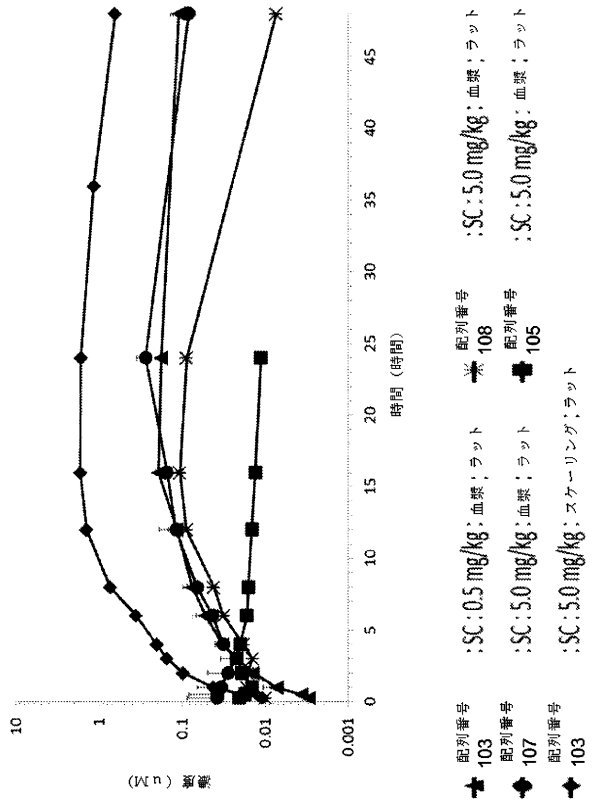

【図８Ｄ】

【図８Ｄ】



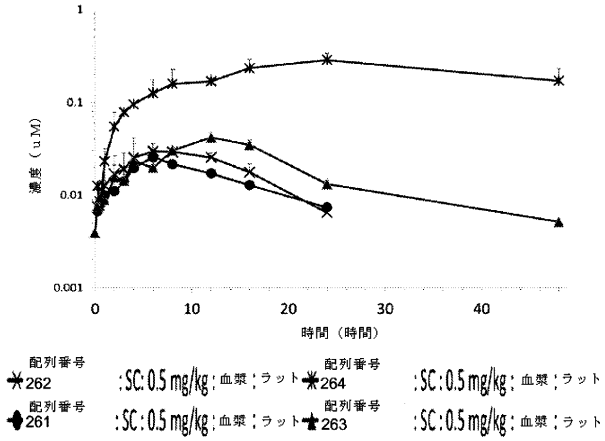

【図９】

【図９】



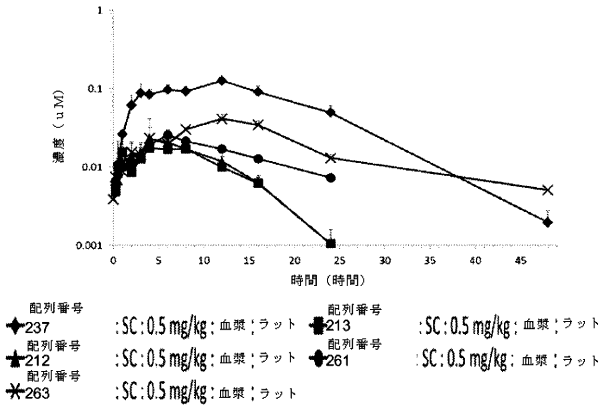

【図１０Ａ】

【図１０Ａ】



【図１０Ｂ】

【図１０Ｂ】




【配列表】

2017526620000001.app

【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/035205

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K14/47 A61K38/17 C07K19/00 A61K47/48
ADD.

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)
C07K A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | US 2014/155315 A1 (ZECRI FRÉDÉRIC [US] ET AL) 5 June 2014 (2014-06-05) paragraph [0030] - paragraph [0041]; claims 1-33; table 4 paragraph [0160] - paragraph [0171] ----- | 1-18, 36-70 |
| Y | JEAN-FRANÇOIS MARGATHE ET AL: "Structure-Activity Relationship Studies toward the Discovery of Selective Apelin Receptor Agonists", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 7, 10 April 2014 (2014-04-10) , pages 2908-2919, XP055257810, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm401789v abstract; figure 4; tables 1-5 ----- -/-- | 1-18, 36-70 |

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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
"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 March 2016 | 06/06/2016 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Schmidt-Yodlee, H |

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/035205

**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:

International application No.
PCT/US2015/035205

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

**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.:
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:

see additional sheet

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 an 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.:

1-18(completely); 36-70(partially)

**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.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/035205

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | WO 2012/125408 A1 (GENZYME CORP [US]; JIA ZHIQIANG [US]; HOU LIHUI [US]; PAN CLARK Q [US]) 20 September 2012 (2012-09-20) paragraphs [0029] - [0031]; claims 1-34; examples 1,3 | 1-18, 36-70 |
| Y | WO 2013/106437 A1 (ANCHOR THERAPEUTICS INC [US]) 18 July 2013 (2013-07-18) page 21 - page 29; claims 1-37; table 6 | 1-18, 36-70 |
| Y | ALEXANDRE MURZA ET AL: "Elucidation of the Structure-Activity Relationships of Apelin: Influence of Unnatural Amino Acids on Binding, Signaling, and Plasma Stability", CHEMMEDCHEM, vol. 7, no. 2, 6 February 2012 (2012-02-06), pages 318-325, XP055072892, ISSN: 1860-7179, DOI: 10.1002/cmdc.201100492 abstract; tables 1-4 | 1-18, 36-70 |
| Y | ZHANG YANYAN ET AL: "Identifying structural determinants of potency for analogs of apelin-13: Integration of C-terminal truncation with structure-activity", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 22, no. 11, 13 April 2014 (2014-04-13), pages 2992-2997, XP028660063, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2014.04.001 abstract; tables 1,2 | 1-18, 36-70 |
| Y,P | WO 2014/152955 A1 (REGENERON PHARMA [US]) 25 September 2014 (2014-09-25) paragraph [0010] - paragraph [0028] | 1-18, 36-70 |
| Y,P | A. L. BRAME ET AL: "Design, Characterization, and First-In-Human Study of the Vascular Actions of a Novel Biased Apelin Receptor Agonist", HYPERTENSION., vol. 65, no. 4, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 834-840, XP055257809, US ISSN: 0194-911X, DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05099 the whole document | 1-18, 36-70 |
| A | WO 2006/076736 A2 (UNIV ARIZONA [US]; KRIEG PAUL A [US]) 20 July 2006 (2006-07-20) paragraph [0053] - paragraph [0073] | 1-18, 36-70 |

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/035205

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| US 2014155315 A1 | 05-06-2014 | NONE | |
| WO 2012125408 A1 | 20-09-2012 | AU 2012229336 A1 | 10-10-2013 |
| | | CA 2829693 A1 | 20-09-2012 |
| | | EP 2683360 A1 | 15-01-2014 |
| | | US 2014142049 A1 | 22-05-2014 |
| | | WO 2012125408 A1 | 20-09-2012 |
| WO 2013106437 A1 | 18-07-2013 | AU 2013208109 A1 | 14-08-2014 |
| | | CA 2860740 A1 | 18-07-2013 |
| | | CN 104254540 A | 31-12-2014 |
| | | EP 2802596 A1 | 19-11-2014 |
| | | US 2015011466 A1 | 08-01-2015 |
| | | WO 2013106437 A1 | 18-07-2013 |
| WO 2014152955 A1 | 25-09-2014 | AU 2014236451 A1 | 15-10-2015 |
| | | CA 2904731 A1 | 25-09-2014 |
| | | CN 105026423 A | 04-11-2015 |
| | | EA 201591700 A1 | 30-12-2015 |
| | | EP 2970415 A1 | 20-01-2016 |
| | | JP 2016513733 A | 16-05-2016 |
| | | KR 20150127596 A | 17-11-2015 |
| | | SG 11201506335Y A | 29-09-2015 |
| | | US 2014275489 A1 | 18-09-2014 |
| | | WO 2014152955 A1 | 25-09-2014 |
| WO 2006076736 A2 | 20-07-2006 | US 2006159676 A1 | 20-07-2006 |
| | | WO 2006076736 A2 | 20-07-2006 |

International Application No. PCT/US2015/035205

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-18(completely); 36-70(partially)

polypeptide comprising the amino acid sequence according to SEQ ID NO: 717, its composition, method and use

---

2. claims: 19-28(completely); 36-70(partially)

polypeptide comprising the structure according to claim 19, its composition, method and use

---

3. claims: 29(completely); 36-70(partially)

polypeptide having an amino acid selected from the group of any one of SEQ ID NOs: 7 to 714 (insofar as the amino acid sequence is not covered by Invention Group 1,2 or 4), its composition, method and use

---

4. claims: 30-35(completely); 36-70(partially)

polypeptide comprising the amino acid sequence according to SEQ ID NO: 769, its composition, method and use

---

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *A61P* | *9/04* | *(2006.01)* | A61P | 9/04 | |
| *A61P* | *9/12* | *(2006.01)* | A61P | 9/12 | |
| *A61K* | *47/54* | *(2017.01)* | A61K | 47/54 | |
| *A61K* | *47/59* | *(2017.01)* | A61K | 47/59 | |
| *A61K* | *47/68* | *(2017.01)* | A61K | 47/68 | |

(81)指定国 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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 スワミナス, ガヤスリ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４００５, ブリスベン, バターウィード レーン １２１
(72)発明者 フローン, マイケル ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１３６２, サウザンド オークス, シダー ウッド プレイス ２８０８
(72)発明者 ランマン, ブライアン アラン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１３６７, ウッドランド ヒルズ, デ ソト アベニュー ６０００ ナンバー３０５
(72)発明者 リード, アントニー ビー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１３２０, ニューベリー パーク, フェルトン ストリート ３２６９
(72)発明者 ミランダ, レスリー ピー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１３６２, サウザンド オークス, メープルノール プレイス ３５８６
(72)発明者 アレン, ジョン ゴードン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１３２０－１７９９, サウザンド オークス, ワン アムジェン センター ドライブ, エム／エス ２９－１－ビー, アムジェン インコーポレイテッド
(72)発明者 ピックレル, アレクサンダー ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１３６１, ウエストレイク ビレッジ, ミニット マン ウェイ ３０９４８
(72)発明者 ジークムント, アーロン シー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９３００３, ベンチュラ, ペンブローク ストリート ５６６５
(72)発明者 ペニントン, ルイス ディー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４７４, アーリントン, ラッセル プレイス １６
(72)発明者 ヤング, ブライアント
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９１３０１, アゴーラ ヒルズ, ルイス ドライブ ５４５４

Fターム(参考) 4C076 AA95 CC11 DD41 EE23 EE41 FF31 FF36
4C084 AA01 AA02 AA07 BA01 BA18 NA03 NA12 ZA371 ZA421
4H045 AA10 AA20 AA30 BA13 BA14 BA15 BA16 BA17 BA19 BA21

BA41 BA55 BA57 CA40 DA50 EA20 FA34 GA22 GA25