(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2017-141306
(P2017-141306A)
(43)公開日　平成29年8月17日(2017.8.17)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 38/07	(2006.01)	A61K	38/07	4C084
A61P 27/02	(2006.01)	A61P	27/02	4C086
A61P 39/06	(2006.01)	A61P	39/06	4C206
A61P 39/04	(2006.01)	A61P	39/04	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00	

審査請求 有　請求項の数 18　ＯＬ　（全 63 頁）　最終頁に続く

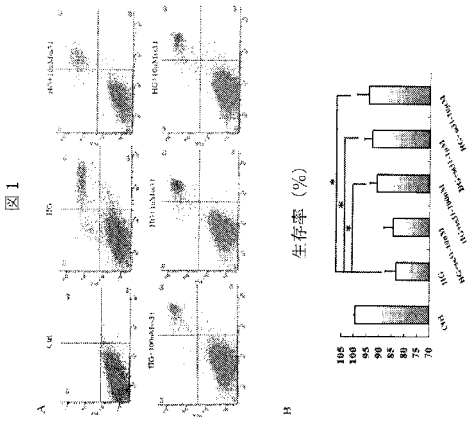
(21)出願番号　特願2017-105602 (P2017-105602)
(22)出願日　平成29年5月29日 (2017.5.29)
(62)分割の表示　特願2015-197004 (P2015-197004)の分割
原出願日　平成22年8月23日 (2010.8.23)
(31)優先権主張番号　61/236,440
(32)優先日　平成21年8月24日 (2009.8.24)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/237,745
(32)優先日　平成21年8月28日 (2009.8.28)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/348,470
(32)優先日　平成22年5月26日 (2010.5.26)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　512044909
ステルス　ペプチドズ　インターナショナル　インコーポレイテッド
モナコ　エムシー９８０００　アヴェニュ　デ　シトロニエ　３－５　ル　プランス　ドゥ　ガル　セカンド　フロア
(74)代理人　100094569
弁理士　田中　伸一郎
(74)代理人　100088694
弁理士　弟子丸　健
(74)代理人　100084663
弁理士　箱田　篤
(74)代理人　100093300
弁理士　浅井　賢治

最終頁に続く

(54)【発明の名称】眼疾患を予防または治療するための方法および組成物

(57)【要約】
【課題】哺乳動物被検体における眼疾患または病状を予防または治療する方法を提供する。
【解決手段】本発明は、哺乳動物被検体における眼疾患または病状を予防または治療する方法を提供する。この方法は、化学式Ｄ－Ａｒｇ－２’，６’－Ｄｍｔ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－NH_2（ＳＳ－３１）またはＰｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2（ＳＳ－２０）で表される治療上有効量の芳香族カチオン性ペプチドを投与することを含む。本発明は、糖尿病性網膜症、白内障、網膜色素変性症、緑内障、黄斑変性症、脈絡膜血管新生、網膜変性症および酸素誘導性網膜症などの眼疾患または病状を、予防または治療する方法を提供する。
【選択図】図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
眼疾患の治療または予防を必要とする哺乳動物被検体の眼疾患を治療または予防するための医薬組成物であって、
化学式Ｄ－Ａｒｇ－２’６’－Ｄｍｔ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－NH_2またはＰｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2で表されるペプチドを含み、
前記眼疾患が、綿状白斑、網膜浮腫、硬性白斑、毛細血管瘤および点状出血からなる群から選択される、医薬組成物。
【請求項２】
請求項１記載の医薬組成物であって、
前記ペプチドがＤ－Ａｒｇ－２’６’－Ｄｍｔ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－NH_2である、医薬組成物。
【請求項３】
請求項１に記載の医薬組成物であって、
前記ペプチドがＰｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2である、医薬組成物。
【請求項４】
請求項１に記載の医薬組成物であって、
前記被検体がヒトである、医薬組成物。
【請求項５】
請求項１に記載の医薬組成物であって、
前記医薬組成物が眼内投与、イオントフォレシスで投与、経口投与、局所投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、または筋肉内投与されるように製剤化される、医薬組成物。
【請求項６】
請求項１に記載の医薬組成物であって、
さらに、２番目の活性薬剤を含む、医薬組成物。
【請求項７】
請求項６に記載の医薬組成物であって、
前記２番目の活性薬剤が、酸化防止剤、金属錯体、抗炎症薬、抗生物質、および抗ヒスタミン剤からなる群から選択される、医薬組成物。
【請求項８】
請求項７に記載の医薬組成物であって、
前記酸化防止剤がビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＥ、リコピン、セレン、α－リポ酸、コエンザイムＱ、グルタチオン、またはカロテノイドである、医薬組成物。
【請求項９】
請求項６に記載の医薬組成物であって、
前記２番目の活性薬剤が、アセクリジン、アセタゾールアミド、アネコルタブ、アプラクロニジン、アトロピン、アザペンタセン、アゼラスチン、バシトラシン、ベフノロール、ベタメタゾン、ベタキソロール、ビマトプロスト、ブリモニジン、ブリンゾラミド、カルバコール、カルテオロール、セレコキシブ、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、クロモグリケート、クロモリン、シクロペントレート、シクロスポリン、ダピプラゾール、デメカリウム、デキサメタゾン、ジクロフェナック、ジクロルフェナミド、ジピベフリン、ドルゾラミド、エコチオフェート、エメダスチン、エピナスチン、エピネフリン、エリスロマイシン、エトキスゾラミド、オイカトロピン、フルドロコルチゾン、フルオロメトロン、フルルビプロフェン、ホミビルゼン、フラマイセチン、ガンシクロビル、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、ホマトロピン、ヒドロコルチゾン、イドクスウリジン、インドメタシン、イソフルロフェート、ケトロラック、ケトチフェン、ラタノプロスト、レボベタキソロール、レボブノロール、レボカバスチン、レボフロキサシン、ロドキサミド、ロテプレドノール、メドリゾン、メタゾラミド、メチプラノロール、モキシフロキサシン、ナファゾリン、ナタマイシン、ネドクロミル、ネオマイシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オロパタジン、オキシメタゾリン、ペミロ

ラスト、ペガプタニブ、フェニレフリン、フィゾスチグミン、ピロカルピン、ピンドロール、ピレノキシン、ポリミキシンＢ、プレドニゾロン、プロパラカイン、ラニビズマブ、リメキソロン、スコポラミン、セゾラミド、スクアラミン、スルファセタミド、スプロフェン、テトラカイン、テトラサイクリン、テトラヒドロゾリン、テトリゾリン、チモロール、トブラマイシン、トラボプロスト、トリアムシノロン、トリフルオロメタゾラミド、トリフルリジン、トリメトプリム、トロピカミド、ウノプロストン、ビダラビン、キシロメタゾリン、それらの薬学的に許容される塩、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項１０】

眼疾患の治療または予防を必要とする哺乳動物被検体の眼疾患を治療または予防するための医薬を製造するための、

化学式Ｄ－Ａｒｇ－２’６’－Ｄｍｔ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－NH_2またはＰｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2で表されるペプチドの使用であって、

前記眼疾患が、綿状白斑、網膜浮腫、硬性白斑、毛細血管瘤および点状出血からなる群から選択される、使用。

【請求項１１】

請求項１０に記載の使用であって、

前記ペプチドがＤ－Ａｒｇ－２’６’－Ｄｍｔ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－NH_2である、使用。

【請求項１２】

請求項１０に記載の使用であって、

前記ペプチドがＰｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2である、使用。

【請求項１３】

請求項１０に記載の使用であって、

前記被検体がヒトである、使用。

【請求項１４】

請求項１０に記載の使用であって、

前記医薬が眼内投与、イオントフォレシスで投与、経口投与、局所投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、または筋肉内投与されるように製剤化される、使用。

【請求項１５】

請求項１０に記載の使用であって、

前記医薬が、さらに、２番目の活性薬剤を含む、使用。

【請求項１６】

請求項１５に記載の使用であって、

前記２番目の活性薬剤が、酸化防止剤、金属錯体、抗炎症薬、抗生物質、および抗ヒスタミン剤からなる群から選択される、使用。

【請求項１７】

請求項１６に記載の使用であって、

前記酸化防止剤がビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＥ、リコピン、セレン、α－リポ酸、コエンザイムＱ、グルタチオン、またはカロテノイドである、使用。

【請求項１８】

請求項１５に記載の使用であって、

前記２番目の活性薬剤が、アセクリジン、アセタゾールアミド、アネコルタブ、アプラクロニジン、アトロピン、アザペンタセン、アゼラスチン、バシトラシン、ベフノロール、ベタメタゾン、ベタキソロール、ビマトプロスト、ブリモニジン、ブリンゾラミド、カルバコール、カルテオロール、セレコキシブ、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサシン、クロモグリケート、クロモリン、シクロペントレート、シクロスポリン、ダピプラゾール、デメカリウム、デキサメタゾン、ジクロフェナック、ジクロルフェナミド、ジピベフリン、ドルゾラミド、エコチオフェート、エメダスチン、エピナスチン、エピネフリン、エリスロマイシン、エトキスゾラミド、オイカトロピン、フ

ルドロコルチゾン、フルオロメトロン、フルルビプロフェン、ホミビルゼン、フラマイセチン、ガンシクロビル、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、ホマトロピン、ヒドロコルチゾン、イドクスウリジン、インドメタシン、イソフルロフェート、ケトロラック、ケトチフェン、ラタノプロスト、レボベタキソロール、レボブノロール、レボカバスチン、レボフロキサシン、ロドキサミド、ロテプレドノール、メドリゾン、メタゾラミド、メチプラノロール、モキシフロキサシン、ナファゾリン、ナタマイシン、ネドクロミル、ネオマイシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オロパタジン、オキシメタゾリン、ペミロラスト、ペガプタニブ、フェニレフリン、フィゾスチグミン、ピロカルピン、ピンドロール、ピレノキシン、ポリミキシンＢ、プレドニゾロン、プロパラカイン、ラニビズマブ、リメキソロン、スコポラミン、セゾラミド、スクアラミン、スルファセタミド、スプロフェン、テトラカイン、テトラサイクリン、テトラヒドロゾリン、テトリゾリン、チモロール、トブラマイシン、トラボプロスト、トリアムシノロン、トリフルオロメタゾラミド、トリフルリジン、トリメトプリム、トロピカミド、ウノプロストン、ビダラビン、キシロメタゾリン、それらの薬学的に許容される塩、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

(関連出願の相互参照)

本願は、２００９年８月２４日に出願された米国仮出願第６１／２３６，４４０号、２００９年８月２８日に出願された米国仮出願第６１／２３７，７４５号、および２０１０年５月２６日に出願された米国仮特許第６１／３４８，４７０号に対する優先権を主張する。これらの出願全体の内容を参照により援用する。

本技術は、一般的に、眼疾患または病状を予防または治療する組成物および方法に関する。特に本技術は、哺乳動物被検体において、眼疾患または病状（例えば糖尿病性網膜症、白内障、網膜色素変性症、緑内障、脈絡膜血管新生、および酸素誘導性網膜症）を予防または治療するために、有効量の芳香族カチオン性ペプチドを投与することに関する。

【背景技術】

【０００２】

以下の説明は、読み手の理解を助けるために提供される。提供される情報または引用される文献はいずれも、本発明の先行技術と認めるものではない。

【０００３】

視神経および網膜の疾患および変性症状は、世界中で失明の主要原因である。網膜の著しく大きな変性症状が加齢黄斑変性症（ＡＲＭＤ）である。ＡＲＭＤは米国の５０歳以上の人における失明の最も一般的な原因であり、その罹患率は年齢とともに増加する。ＡＲＭＤは湿性（新生血管性）または乾性（非新生血管性）に分類され、疾患の乾性形態がより一般的である。黄斑変性症は、通常は年齢に伴って中心網膜が歪み、薄くなったときに起こるが、眼内炎および血管新生（湿性ＡＲＭＤのみ）および／または眼内感染症を特徴とすることもある。酸化的組織損傷、局所炎症、および成長因子（ＶＥＧＦおよびＦＧＦなど）の生成の原因となるフリーラジカル、および炎症性メディエータのその後の生成は、ＡＲＭＤの湿性形態と同様に、不適切な血管新生を引き起こす。

【０００４】

網膜症は、Ｉ型糖尿病での失明の主要原因であり、II型糖尿病でもよく見られる。網膜症の程度は糖尿病の期間に依存し、一般的には糖尿病の発病から１０年以上後に起こり始める。糖尿病性網膜症は非増殖性と分類されることがあり、その場合の網膜症は毛細血管透過性、浮腫と滲出液、または増殖性が高まることを特徴とし、その場合の網膜症は網膜から硝子体へ延びる血管新生、瘢痕化、線維組織の沈着、および網膜剥離の可能性を特徴とする。糖尿病性網膜症は、高血糖による糖化タンパク質の形成に起因すると考えられている。他の幾つかのあまり一般的ではない網膜症としては、脈絡膜新生血管膜（ＣＮＶＭ）、嚢胞様黄斑浮腫（ＣＭＥ）、網膜上膜（ＥＲＭ）、および黄斑円孔が挙げられる。

【０００５】
緑内障は、視神経に対する損傷によって失明を引き起こす一群の眼疾患から構成されている。房水排出が不十分なことによる眼内圧（ＩＯＰ）の上昇が緑内障の主要原因である。緑内障は眼の老化とともに進行することがよくあり、あるいは眼球の損傷、炎症、腫瘍の結果として、あるいは白内障や糖尿病の進行症例として起こる可能性がある。ステロイドを用いた治療によって生じるＩＯＰの上昇が原因の場合もある。緑内障での有効性が証明されている薬物治療では、硝子体液産生を減らすか、房水排出を促進することでＩＯＰを下げる。当該薬剤は血管拡張剤であることが多く、それ自体は交感神経系に作用し、アドレナリン拮抗薬を含む。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００６】
本技術は、概して、治療または予防を必要とする被検体に、治療上有効量の芳香族カチオン性ペプチドの投与することで、哺乳動物の眼疾患または症状の治療または予防に関する。

【０００７】
一態様において、本開示では、治療または予防を必要とする哺乳動物被検体の眼疾患を治療または予防する方法、治療上有効量のペプチドＤ－Ａｒｇ－２’６’－Ｄｍｔ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－NH_2またはＰｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2を被検体に投与することを含む方法を提供する。一実施形態では、眼疾患は、糖尿病性網膜症、白内障、網膜色素変性症、緑内障、黄斑変性症、脈絡膜血管新生、網膜変性症、および酸素誘導性網膜症からなる群から選択される。

【０００８】
一態様において、開示では、治療上有効量の芳香族カチオン性ペプチドを哺乳動物被検体に投与することを含む、哺乳動物被検体の眼疾患を治療または予防する方法を提供する。一部の実施形態では、芳香族カチオン性ペプチドは以下を有するペプチドである。
少なくとも１の正味正電荷；
最小４個のアミノ酸；
最大約２０個のアミノ酸；
正味正電荷の最小数（p_m）とアミノ酸残基の総数（ｒ）の関係において、３p_mがｒ＋１以下の最大数である；芳香族基の最小数（ａ）と正味正電荷の総数（p_t）の関係において、２ａがp_t＋１以下である最大数であり、ａが１でる場合を除き、p_tが１であってもよい。特定の実施形態では、哺乳動物被検体がヒトである。

【０００９】
一実施形態では、２p_mがｒ＋１以下の最大数であり、ｐｔと等しくてもよい。前記芳香族カチオン性ペプチドは、最小２または最小３の正電荷を有する水溶性ペプチドであってもよい。

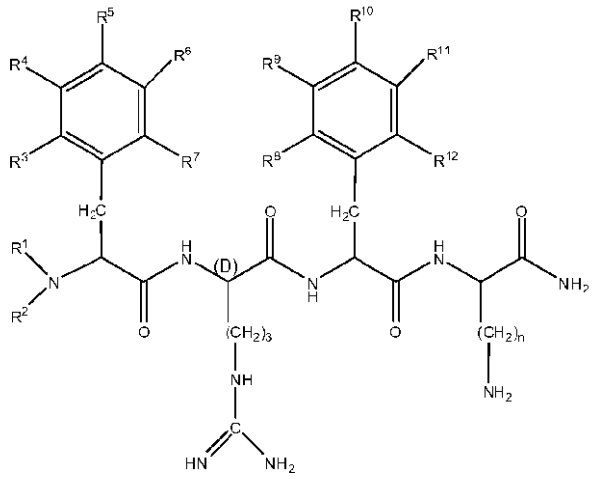
【００１０】
一実施形態では、前記ペプチドは１つ以上の天然に存在しないアミノ酸、例えば１つ以上のＤ－アミノ酸を含む。一部の実施形態では、Ｃ末端にあるアミノ酸のＣ末端カルボキシル基がアミド化されている。特定の実施形態では、前記ペプチドは最小４個のアミノ酸を有する。前記ペプチドは最大約６個、最大約９個、または最大約１２個のアミノ酸を有してもよい。

【００１１】
一実施形態では、前記ペプチドは化学式Ｐｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2（ＳＳ－２０）または２’，６’－Ｄｍｐ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2を有してもよい。特定の実施形態では、前記芳香族カチオン性ペプチドは化学式Ｄ－Ａｒｇ－２’，６’－Ｄｍｔ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－NH_2（区別しないでＳＳ－３１、ＭＴＰ－１３１、またはＢｅｎｄａｖｉａ（商標）と呼ばれる）を有する。

【００１２】

一実施形態では、前記ペプチドは、以下の化学式Ｉで定義される：

【化１】



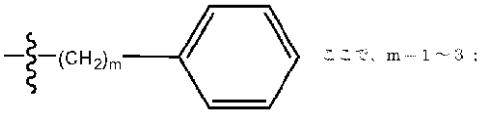
式中、Ｒ[1]とＲ[2]は、それぞれ独立して、以下から選択される

（ｉ）水素；

（ii）直鎖状または分岐状の炭素数１～６のアルキル；

（ｉｉｉ）

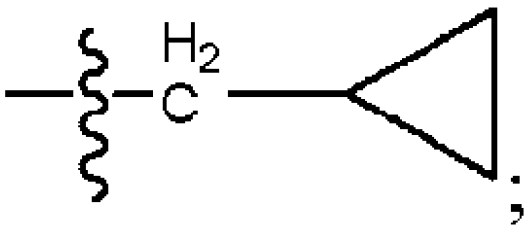
【化２】



ここで、ｍ＝１～３；

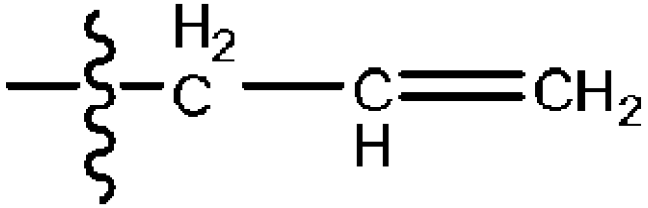
（ｉｖ）

【化３】



(v)

【化４】



Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｒ[6]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]、Ｒ[10]、Ｒ[11]、およびＲ[12] はそれぞれ独立して以下から選択される

（ｉ）水素；

（ii）直鎖状または分岐状の、炭素数１～６のアルキル；

（ｉｉｉ）炭素数１～６のアルコキシ；

（ｉｖ）アミノ；

（ｖ）炭素数１～４のアルキルアミノ；

（ｖｉ）炭素数１～４のジアルキルアミノ；

（ｖｉｉ）ニトロ；
（ｖｉｉｉ）ヒドロキシル；
（ｉｘ）ハロゲン、ここで「ハロゲン」はクロロ、フロロ、ブロモ、およびヨードを含み、ｎは１～５の整数である。

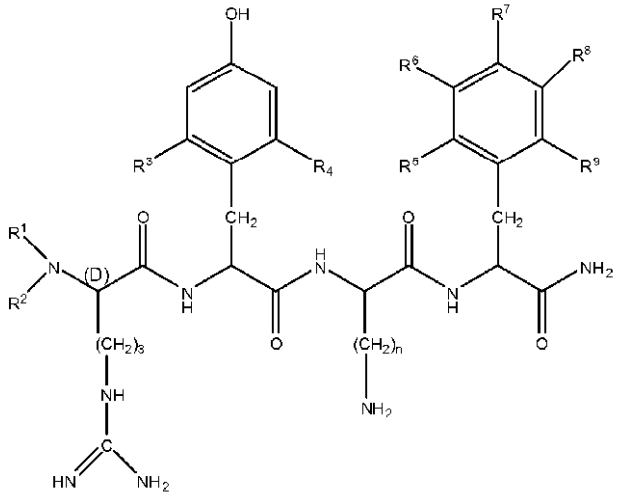
【００１３】

特定の実施形態では、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、およびR^{12}はすべて水素で、ｎは４である。別の実施形態では、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、およびR^{11}はすべて水素、R^8およびR^{12}はメチル、R^{10}はヒドロキシル、ならびにｎは４である。

【００１４】

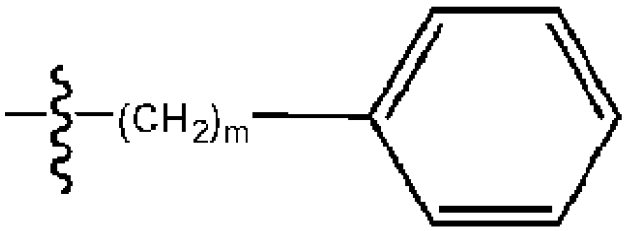
一実施形態では、前記ペプチドは以下の化学式ＩＩで定義される：

【化５】



ここで、R^1とR^2はそれぞれ独立して以下から選択される
（ｉ）水素；
（ｉｉ）直鎖状または分岐状の、炭素数１～６のアルキル；
（ｉｉｉ）

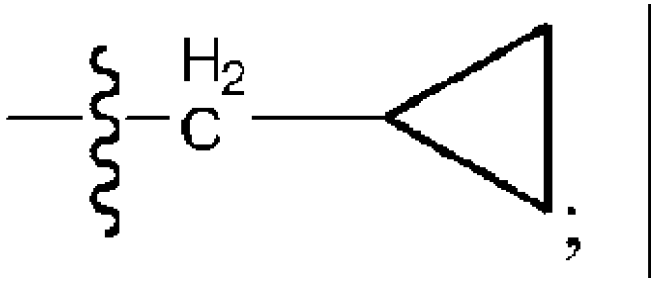
【化６】



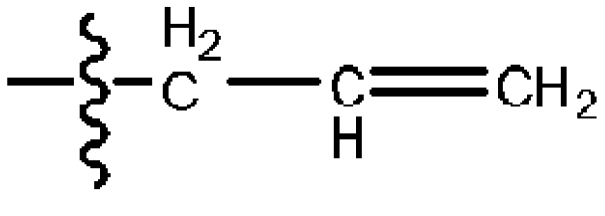
ここで、m＝1～3；

（ｉｖ）

【化７】



（ｖ）
【化８】



；

R^3とR^4はそれぞれ独立して以下から選択される
（ｉ）水素；
（ｉｉ）直鎖状または分岐状の、炭素数１～６のアルキル；
（ｉｉｉ）炭素数１～６のアルコキシ；
（ｉｖ）アミノ；
（ｖ）炭素数１～４のアルキルアミノ；
（ｖｉ）炭素数１～４のジアルキルアミノ；
（ｖｉｉ）ニトロ；
（ｖｉｉｉ）ヒドロキシル；
（ｉｘ）ハロゲン、ここで「ハロゲン」はクロロ、フロロ、ブロモ、およびヨードを含み、R^5、R^6、R^7、R^8、およびR^9はそれぞれ独立して以下から選択される
（ｉ）水素；
（ｉｉ）直鎖状または分岐状の、炭素数１～６のアルキル；
（ｉｉｉ）炭素数１～６のアルコキシ；
（ｉｖ）アミノ；
（ｖ）炭素数１～４のアルキルアミノ；
（ｖｉ）炭素数１～４のジアルキルアミノ；
（ｖｉｉ）ニトロ；
（ｖｉｉｉ）ヒドロキシル；
（ｉｘ）ハロゲン、ここで「ハロゲン」はクロロ、フロロ、ブロモ、およびヨードを含み、ｎは１～５の整数である。

【００１５】
前記芳香族カチオン性ペプチドはさまざまな方法で投与することができる。一部の実施形態では、前記ペプチドは眼内投与、経口投与、局所投与、鼻腔内投与、静脈内投与、皮下投与、または経皮投与（例えばイオンフォレシスにより）することができる。

【００１６】
一態様において、本開示では、局所投与、イオンフォレシス投与、または眼内投与用に製剤化された治療上有効量のペプチドＤ－Ａｒｇ－２’６’－Ｄｍｔ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－NH_2またはＰｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2を含む医薬組成物を提供する。

【００１７】
一態様において、本開示では、治療上有効量のペプチドＤ－Ａｒｇ－２’６’－Ｄｍｔ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－NH_2またはＰｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2を含む眼製剤を提供する。一実施形態では、前記製剤は隔膜、房水、および水晶体内で可溶である。一実施形態では、前記製剤は防腐剤をさらに含む。一実施形態では、前記防腐剤は１％未満の濃度で存在する。

【００１８】
一実施形態では、前記製剤は、酸化防止剤、金属錯体、抗炎症薬、抗生物質、および抗ヒスタミン剤からなる群から選択される活性薬剤をさらに含む。一実施形態では、前記酸化防止剤はビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＥ、リコピン、セレン、α－リポ酸、コエンザイムＱ、グルタチオン、またはカロテノイドである。一実施形態では、前記製剤は、アセクリジン、アセタゾールアミド、アネコルタブ、アプラクロニジン、アトロピン、アザペンタセン、アゼラスチン、バシトラシン、ベフノロール、ベタメタゾン、ベタキソロ

ール、ビマトプロスト、ブリモニジン、ブリンゾラミド、カルバコール、カルテオロール、セレコキシブ、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサン、クロモグリケート、クロモリン、シクロペントレート、シクロスポリン、ダピプラゾール、デメカリウム、デキサメタゾン、ジクロフェナック、ジクロルフェナミド、ジピベフリン、ドルゾラミド、エコチオフェート、エメダスチン、エピナスチン、エピネフリン、エリスロマイシン、エトキスゾラミド、オイカトロピン、フルドロコルチゾン、フルオロメトロン、フルルビプロフェン、ホミビルゼン、フラマイセチン、ガンシクロビル、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、ホマトロピン、ヒドロコルチゾン、イドクスウリジン、インドメタシン、イソフルロフェート、ケトロラック、ケトチフェン、ラタノプロスト、レボベタキソロール、レボブノロール、レボカバスチン、レボフロキサシン、ロドキサミド、ロテプレドノール、メドリゾン、メタゾラミド、メチプラノロール、モキシフロキサシン、ナファゾリン、ナタマイシン、ネドクロミル、ネオマイシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オロパタジン、オキシメタゾリン、ペミロラスト、ペガプタニブ、フェニレフリン、フィゾスチグミン、ピロカルピン、ピンドロール、ピレノキシン、ポリミキシンＢ、プレドニゾロン、プロパラカイン、ラニビズマブ、リメキソロン、スコポラミン、セゾラミド、スクアラミン、スルファセタミド、スプロフェン、テトラカイン、テトラサイクリン、テトラヒドロゾリン、テトリゾリン、チモロール、トブラマイシン、トラボプロスト、トリアムシノロン、トリフルオロメタゾラミド、トリフルリジン、トリメトプリム、トロピカミド、ウノプロストン、ビダラビン、キシロメタゾリン、それらの薬学的に許容される塩、およびそれらの組み合わせ、からなる群から選択される活性薬剤をさらに含む。

【図面の簡単な説明】

【００１９】

【図１】図１Ａおよび１Ｂは、３０ｍＭのグルコース（ＨＧ）との併用処理として使用されるさまざまな濃度のＳＳ－３１（１０ｎＭ、１００ｎＭ、１μＭ、および１０μＭ）の効果を示す。図１Ａは、アネキシンＶ／ＰＩ染色法後にフローサイトメトリーによって評価されるアポトーシスの分析を示し、治療後２４時間のＨＲＥＣの生存率（Ｑ３）がそれぞれ９９．３％、８３．２％、８４．３％、９０．７％、９２．８％、および９４．３％であることが分かった。図１ＢはＨＲＥＣの生存率のグラフ表示である。１００ｎＭ、１μＭ、および１０μＭの濃度のＳＳ－３１のデータは、ＳＳ－３１による併用処理を行っていない高濃度グルコースに曝された細胞で見られるデータよりも著しく高かった。＊ｐ＜０．０５対３０ｍＭ高濃度グルコース治療群。

【図２】図２Ａ～２Ｆは、ＳＳ－３１による併用処理によって、２４時間と４８時間３０ｍＭのグルコースに曝されたＨＲＥＣ中の細胞内活性酸素種（ＲＯＳ）が減少したことを示す一連の顕微鏡写真である。細胞内ＲＯＳはジヒドロエチジウムを用いて測定した。２Ａ、２Ｄは通常の培地；２Ｂ、２Ｅは３０ｍＭグルコース；および２Ｃ、２Ｆは３０ｍＭグルコース＋ＳＳ－３１（１００ｎＭ）でそれぞれ２４時間と４８時間培養した。

【図３】図３Ａおよび３Ｂは、ＳＳ－３１が、高濃度グルコースで処理されたＨＲＥＣのミトコンドリア膜電位の消失を防ぐことを示す。図３Ａ：ＨＲＥＣのΔΨｍは、ＪＣ－１蛍光プローブ染色後のフローサイトメトリーで測定した。高濃度グルコース（３０ｍＭ）処理によって、２４時間および４８時間で培養ＨＲＥＣのミトコンドリア膜電位の急速な消失をもたらした。その一方、フローサイトメトリー分析からは、ＳＳ－３１で併用処理した３０ｍＭグルコースの群では、高濃度グルコース単独の群と比較してΔΨｍが増加することが分かった。図３Ｂ：２４時間および４８時間ＳＳ－３１によって併用処理した高濃度グルコースＨＲＥＣのΔΨｍの定量分析であり、高濃度グルコース単独ではΔΨｍに悪影響を及ぼした。一方で、ＳＳ－３１はΔΨｍを対照濃度に回復させた。数値は、３回繰り返しで行われた６つの個別の実験の平均値±標準偏差を表す。＊Ｐ＜0.05。

【図４】図４Ａおよび４Ｄは、通常濃度グルコース群とＳＳ－３１併用処理群のＨＲＥＣではシトクロムｃ染色とＨＳＰ６０染色がより正確に重なり合っていて、シトクロムｃとミトコンドリアが共局在化していることが分かることを示す共焦点顕微鏡画像である。処

理後２４時間と４８時間、シトクロムｃは３０ｍＭのグルコースで処理されたＨＲＥＣの細胞質中で明らかに増加した。図４Ｂおよび４Ｅは、ウエスタンブロット法で測定されるミトコンドリアと細胞質中のシトクロムｃ含有量を示す。図４Ｃおよび４Ｆは、２４時間および４８時間、高濃度グルコースとＳＳ－３１によって併用処理されたＨＲＥＣのミトコンドリアと細胞質中のシトクロムｃ含有量の比率の定量分析を示す。

【図５－１】図５Ａおよび５Ｂは、高濃度グルコース（ＨＧ）によって処理されたＨＲＥＣ中のカスパーゼ３の発現の増加がＳＳ－３１併用処理によって減少したことを、ウエスタンブロット法によって示す。カスパーゼ３発現はβ－アクチンの発現に標準化された。

【図５－２】図５Ｃ～Ｅは、ＳＳ－３１が、高濃度グルコース処理治療ＨＲＥＣ中のＴｒｘ２の発現を増加させることを示す。図５Ｃは、２４時間および４８時間、ＳＳ－３１で処理され、３０ｍＭのグルコースに曝されたＨＲＥＣ中のＴｒｘ２のｍＲＮＡレベルを示す。図５Ｄは、ウエスタンブロット法で測定されたＴｒｘ２タンパク質の発現レベルを示す。図５Ｅは、ＳＳ－３１による併用処理を行った場合と行わない場合で、高濃度グルコースに曝された後２４時間および４８時間のＨＲＥＣ中のＴｒｘ２のタンパク質濃度の定量分析を示す。

【図６】図６は、糖尿病ラットの水晶体に対するＳＳ－３１の効果の写真を示す。上の列：糖尿病ラットから得た水晶体；下の列：ＳＳ－３１またはＳＳ－２０で治療された糖尿病ラットから得た水晶体。

【図７】図７は、糖尿病ラットの水晶体に対するＳＳ－３１とＳＳ－２０の効果を示す一連の写真である。糖尿病は、高脂肪食とストレプトゾトシン（ＨＦＤ／ＳＴＺ）（上の列）、またはストレプトゾトシン（ＳＴＺ）単独（下の列）で誘導された。

【図８】図８は、健常ラット、糖尿病ラット、およびＳＳ－３１で治療された糖尿病ラットからの水晶体上皮を示す一連の顕微鏡写真である。糖尿病はＳＴＺによって誘導された。

【図９】図９は、健常ラット、糖尿病ラット、およびＳＳ－３１で治療された糖尿病ラットからの水晶体上皮を示す一連の顕微鏡写真である。糖尿病はＨＦＤ／ＳＴＺによって誘導された。

【図１０】図１０は、エバンスブルーの溢出によって分析された、健常ラット（ＮＲＣ）、糖尿病ラット、およびＳＳ－２０またはＳＳ－３１で治療された糖尿病ラットの血液網膜関門の完全性を示す一連のグラフである。（Ａ）ＳＴＺによって誘導された糖尿病；（Ｂ）ＨＦＤ／ＳＴＺによって誘導された糖尿病。

【図１１】図１１は、健常ラット（ＮＲＣ）、糖尿病ラット（ＨＦＤ／ＳＴＺ）、およびＳＳ－３１で治療された糖尿病ラットの網膜微小血管を示す一連の顕微鏡写真である。

【図１２】図１２は、健常ラット（ＮＲＣ）、糖尿病ラット（ＳＴＺ）、およびＳＳ－３１で治療された糖尿病ラットの網膜微小血管を示す一連の顕微鏡写真である。

【図１３】図１３Ａ～１３Ｄは、健常ラット（Ａ）、ＳＴＺラット（Ｂ）、ＳＴＺ／ＳＳ－２０治療ラット（Ｃ）、またはＳＴＺ／ＳＳ－３１治療ラット（Ｄ）の網膜微小血管中の密着結合タンパク質クローディン５の分布を示す一連の顕微鏡写真である。

【図１４】図１４は、非罹患個体からの小柱網細胞（ＨＴＭ）およびＳＳ－３１を投与した緑内障罹患個体からの小柱網細胞（ＧＴＭ）に対してＳＳ－３１には細胞毒性がないことを示すグラフである。

【図１５】図１５は、ＳＳ－３１による併用処理によって、緑内障罹患個体（ＧＴＭ）からの小柱網細胞中の２００μＭのH_2O_2によって誘導されたミトコンドリア膜電位（ΔΨｍ）の減少を用量依存的に抑制したことを示す一連の共焦点顕微鏡写真である。

【図１６】図１６は、ＳＳ－３１による併用処理によって、２００μＭのH_2O_2によって誘導された緑内障罹患個体（ＧＴＭ）からの小柱網細胞中のＴＭＲＭおよびフローサイトメトリーで測定されるミトコンドリア膜電位（ΔΨｍ）の減少を抑制したことを示す一連のグラフである。

【図１７】図１７は、ＧＴＭとＨＴＭ細胞中のミトコンドリア膜電位（ΔΨｍ）を比較するグラフである。

【図１８】図１８は、逆位相コントラスト顕微鏡法を用いて観察された、ＳＳ－３１の治療に反応したＧＴＭ細胞中の形態変化を示す一連の顕微鏡写真である。
【図１９】図１９は、共焦点顕微鏡法を用いて観察した、ＳＳ－３１による併用処理によって、４００μＭのH_2O_2によって生じたＧＴＭ細胞中のミトコンドリア膜電位の消失を用量依存的に減少させたことを示す一連の顕微鏡写真である。
【図２０】図２０は、ＴＭＲＭおよび共焦点顕微鏡法（倍率２００倍）を用いて観察した、ＳＳ－３１による併用処理によって、４００μＭのH_2O_2によって生じたＧＴＭ細胞中のミトコンドリア膜電位（ΔΨｍ）の消失を減少させたことを示す一連の顕微鏡写真である。
【図２１】図２１は、逆位相コントラスト顕微鏡法を用いて観察された、ＳＳ－３１の治療に反応したＧＴＭ細胞中の形態変化を示す一連の顕微鏡写真である。
【図２２】図２２は、ＳＳ－３１が初代ヒト網膜色素上皮（ＲＰＥ）細胞の生存率には効果がないことを示すグラフである（ＭＴＴ試験により測定）。
【図２３】図２３Ａは、ＲＰＥ細胞の生存率（ＭＴＴ試験により測定）に対するさまざまな濃度のｔＢＨＰの影響を示すグラフである。図２３Ｂは、高濃度のｔＢＨＰに曝された場合の細胞生存率に対するさまざまな濃度のＳＳ－３１の効果を示すグラフである。
【図２４】図２４Ａ～２４Ｃは、脈絡膜血管新生（ＣＮＶ）マウスモデルでの病理学的効果を説明する一連の顕微鏡写真である。図２４Ｄは、治療群と対照群のＣＮＶ領域を示すグラフである。
【図２５】図２５は、酸素誘導性網膜症（ＯＩＲ）マウスモデルでのさまざまな病理学的効果を説明する一連の顕微鏡写真である。Ｐ１７健常マウスと比較してＰ１７　ＯＩＲマウスでの無血管状態および血管新生の領域を示している。
【図２６】図２６Ａ～２６Ｄは、ＯＩＲマウスモデルでのＳＳ－３１投与の効果を示す一連の顕微鏡写真である。図２６Ｅは、対照群と治療群の血管新生領域を示すグラフである。ＳＳ－３１は血管新生領域を減少させた。
【図２７】図２７Ａは、マウス網膜腫瘍から得られた６６１Ｗ錐状体細胞株の細胞生存率に対するさまざまな用量のｔＢＨＰの効果を示すグラフである。図２７Ｂは、ｔＢＨＰ誘導６６１Ｗ細胞死の減少に対する１μＭのＳＳ－３１の効果を示すグラフである。
【図２８】図２８は、対照マウスとＳＳ－３１治療マウスにおける網膜変性症のマウスモデルでの網膜外核層（ＯＮＬ）の厚みを示す一連の顕微鏡写真である。
【図２９】図２９は、対照マウスとＳＳ－３１治療マウスの錐状体内節および外節を選択的に染色するピーナッツ凝集素（ＰＮＡ）によって染色された平面状に装着した網膜中の錐状体細胞の密度を示す一連の顕微鏡写真である。
【図３０】図３０は、網膜変性のマウスモデルの酸化的脂質損傷のマーカーであるアクロレインの染色を示す一連の顕微鏡写真である。
【図３１】図３１は、ＦＡＣＳ分析を用いたＲＰＥ細胞の３つの群における細胞内ＲＯＳ産生の蛍光強度を示す一連のグラフである。図３１Ａは対照ＲＰＥ細胞でのＲＯＳ産生を示し；図３１Ｂは５００μＭのｔＢＨＰで３時間処理されたＲＰＥ細胞でのＲＯＳ産生を示し、図３１Ｃは５００μＭのｔＢＨＰで３時間、および１μＭのＳＳ－３１で処理されたＲＰＥ細胞でのＲＯＳ産生を示す。
【図３２】図３２は、ＦＡＣＳ試験でＪＣ－１により標識化されたＭＭＰの分析を示す一連のグラフである。３つの異なる濃度のＳＳ－３１群を分析した。
【図３３】図３３Ａ～３３Ｃは、ｔＢＨＰによって誘導されたＭＭＰ減少に対する１μＭのＳＳ－３１の効果を示す一連のグラフである。図３３Ａ：対照群；図３３Ｂ：３時間５００μＭのｔＢＨＰによる処理群；図３３Ｃ：４時間１μＭのＳＳ－３１＋３時間５００μＭのｔＢＨＰによる処理群。図３３Ｄは、さまざまな群の蛍光比を比較するグラフである。＊Ｐ＜０．０１、Ｃ対Ｂ。
【図３４】図３４Ａ～３４Ｃは、２４時間２５０μＭのｔＢＨＰによって誘導された細胞アポトーシスに対するＳＳ－３１の効果を示す一連のグラフである。図３４Ａ：対照群；図３４Ｂ：２４時間２５０μＭのｔＢＨＰによる処理群；図３４Ｃ：４時間１μＭのＳＳ

－３１＋２４時間２５０μＭのｔＢＨＰによる処理群。図３４Ｄは、さまざまな群の蛍光比を比較するグラフである。＊Ｐ＜０．０５、Ｃ対Ｂ。
【図３５】図３５は、ＲＰＥ細胞の３つの群でのｔＢＨＰによって誘導されるＭＤＡ濃度を示すグラフである。＊Ｐ＜０．０５、４時間１μＭのＳＳ－３１＋２４時間２５０μＭのｔＢＨＰによる処理群対２４時間２５０μＭのｔＢＨＰによる処理群。
【図３６】図３６は、ＦＡＣＳ分析を用いて測定した対照群およびＳＳ－３１治療群でのＧＴＭおよびＨＴＭ細胞のＴＭＲＭの蛍光強度を示すグラフを示す。
【図３７】図３７は、ＦＡＣＳ分析を用いて測定した対照群およびＳＳ－３１治療群でのＧＴＭおよびＨＴＭ細胞のＲＯＳの蛍光強度を示すグラフを示す。
【図３８】図３８は、Ｑ２＋Ｑ４の４分割分析の細胞の比率で評価された対照群およびＳＳ－３１治療群の細胞アポトーシスを示す一連のグラフである。
【図３９】図３９は、ＳＳ－３１が、H_2O_2で処理されたＧＴＭ３およびｉＨＴＭ細胞の細胞内ＲＯＳ産生を減少させたことを示す一連のグラフである。
【図４０】図４０は、ＳＳ－３１が、ＧＴＭ３およびｉＨＴＭ細胞でのH_2O_2誘導ミトコンドリア脱分極を防いだことを示す一連のグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
当然のことながら、本発明を十分に理解してもらうために、本発明の特定の形態、様式、実施形態、変化、および特徴があらゆるレベルで詳細に後述されている。
【００２１】
本発明の実施では、分子生物学、タンパク質生化学、細胞生物学、免疫学、微生物学および組み換え型ＤＮＡにおける多くの従来技術が使用される。これらの技術は公知であり、それぞれ次の参考文献で説明されている：Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ, Ｖｏｌｓ. Ｉ－ＩＩＩ, Ａｕｓｕｂｅｌ, Ｅｄ.（１９９７）；Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ, Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ, Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄ.（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ, Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ, ＮＹ, １９８９）；ＤＮＡ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ, Ｖｏｌｓ. Ｉ ａｎｄ ＩＩ, Ｇｌｏｖｅｒ, Ｅｄ.（１９８５）；Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ, Ｇａｉｔ, Ｅｄ.（１９８４）；Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ, Ｈａｍｅｓ & Ｈｉｇｇｉｎｓ, Ｅｄｓ.（１９８５）；Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ａｎｄ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎ, Ｈａｍｅｓ & Ｈｉｇｇｉｎｓ, Ｅｄｓ.（１９８４）；Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ, Ｆｒｅｓｈｎｅｙ, Ｅｄ.（１９８６）；Ｉｍｍｏｂｉｌｉｚｅｄ Ｃｅｌｌｓ ａｎｄ Ｅｎｚｙｍｅｓ（ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ, １９８６）；Ｐｅｒｂａｌ, Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ；ｔｈｅ ｓｅｒｉｅｓ, Ｍｅｔｈ. ＥｎｚｙｍｏＬ,（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ, Ｉｎｃ., １９８４）；Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ Ｖｅｃｔｏｒｓ ｆｏｒ Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌｓ, Ｍｉｌｌｅｒ & Ｃａｌｏｓ, Ｅｄｓ.（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ, ＮＹ, １９８７）；およびＭｅｔｈ. ＥｎｚｙｍｏＬ, Ｖｏｌｓ. １５４ ａｎｄ １５５, Ｗｕ & Ｇｒｏｓｓｍａｎ, ａｎｄ Ｗｕ, Ｅｄｓ。
【００２２】
本願明細書で使用される用語の定義を下記に示す。別段に定義されなければ、本願明細書で使用されるすべての技術および科学用語は一般的に、本発明が属する技術分野における当事者によって共通して理解されるものと同じ意味を有する。
【００２３】
本願明細書および追加請求項で使用される場合、別段に明確に指示されないかぎり、単数形は複数の指示対象を含む。例えば、「細胞」への言及は２つ以上の細胞の組み合わせ

などを含む。
【００２４】
本願明細書で使用される場合、「約」は当事者には明らかであり、使用される文脈に応じてある程度変わり得る。当事者にとって明確ではない用語が使用される場合、使用される文脈から判断して、「約」は列挙される値の最大プラスマイナス１０％を意味するものであってもよい。
【００２５】
本願明細書で使用される場合、被検体に対する化学物質、医薬品、またはペプチドの「投与」には、被検体にその目的とする機能を果たすための化合物を導入または供給する経路を含む。投与は、経口、眼内、鼻腔内、非経口（静脈、筋肉内、腹腔内、または皮下）、または局所を含む適切な経路によって行うことができる。投与には、自己投与および他者による投与を含む。
【００２６】
本願明細書で使用される場合、用語「アミノ酸」には天然アミノ酸や合成アミノ酸のほかに、天然アミノ酸に似た方法で機能するアミノ酸類似物やアミノ酸模倣体も含む。天然アミノ酸は、遺伝情報によってコードされるもののほかに、ヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタミン酸、およびｏ－ホスホセリンなどの後で修飾されるこれらアミノ酸でもある。アミノ酸類似物は、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムなどの天然アミノ酸と同じ基本化学構造、すなわち水素、カルボキシル基、アミノ基、およびＲ基に結合するα－炭素を有する化合物を意味する。当該類似物は修飾Ｒ基（ノルロイシンなど）または修飾ペプチド主鎖を有するが、天然アミノ酸と同じ基本化学構造を維持する。アミノ酸模倣体は、アミノ酸の全体化学構造と違う構造を有するが、天然アミノ酸に似た方法で機能する化合物を意味する。本明細書中では、アミノ酸は一般に知られている３文字の記号、またはＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ生化学命名法委員会によって推奨される１文字の記号で言及できる。
【００２７】
本願明細書で使用される場合、用語「有効量」は、眼疾患に伴う症状の予防または減少をもたらす量などの、期待する治療および／または予防の効果を達成するために十分な量を意味する。被検体に投与される組成物の量は、疾患の種類や重症度、および全体的な健康、年齢、性別、体重、および薬物耐性などの個体の特性によって決まる。これは、疾患の段階、重症度、および種類によっても決まる。当事者は、これらや他の要因に応じて適切な用量を決定することができる。前記組成物は、１つ以上の追加治療化合物との併用で投与することもできる。本明細書中で述べられる方法では、芳香族カチオン性ペプチドが眼疾患の１つ以上の兆候または症状を有する被検体に投与される。例えば、「治療上有効量」の芳香族カチオン性ペプチドは、最低限で眼疾患の生理学的効果が改善される濃度を意味する。
【００２８】
「単離」または「精製」されたポリペプチドまたはペプチドには、化学物質が抽出される細胞または組織の発生源からの細胞物質または他の汚染ポリペプチドが実質的にない、あるいは化学合成されるときの化学的前駆体または他の化学薬品が実質的にない。例えば、単離された芳香族カチオン性ペプチドには、化学物質の診断上または治療上の使用を妨げる物質がないことになる。当該妨害物質としては、酵素、ホルモン、および他のタンパク性および非タンパク性溶質が挙げられる。
【００２９】
本願明細書で使用される場合、用語「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」は、本明細書中では区別しないで、ペプチド結合または修飾ペプチド結合、すなわちペプチドイソスターでお互いに結合した２つ以上のアミノ酸を含む重合体を意味する。ポリペプチドは、一般的にペプチド、グリコペプチド、またはオリゴマーと呼ばれる短鎖と、一般的にタンパク質と呼ばれる長鎖の両方を意味する。ポリペプチドは、２０種類の遺伝子コードアミノ酸以外のアミノ酸を含むものであってもよい。ポリペプチドは、翻訳

後プロセッシングなどの自然過程で、または当技術分野で公知の化学的修飾技術で修飾されたアミノ酸配列を含む。

【００３０】

本願明細書で使用される場合、用語「同時」治療的使用は、同じ経路によって、かつ同時または実質的に同時に、少なくとも２つの有効成分を投与することを意味する。

【００３１】

本願明細書で使用される場合、用語「個別」治療的使用は、異なる経路によって、同時または実質的に同時に、少なくとも２つの有効成分を投与することを意味する。

【００３２】

本願明細書で使用される場合、用語「順次」治療的使用は、異なる時期に、同一または異なる投与経路で、少なくとも２つの有効成分を投与することを意味する。特に順次使用は、他の投与前、または開始の前の１つの有効成分をすべて投与することを意味する。それ故に、他の有効成分を投与する前に数分、数時間、または数日にわたって有効成分の１つを投与することができる。この場合には同時治療はない。

【００３３】

本願明細書で使用される場合、用語「治療」または「処置」または「緩和」は、治療的処置と予防方法または予防対策の両方を意味し、目的は標的とされる病状または疾患を防止または抑制する（減少させる）ことである。本明細書中で述べられる方法に従って治療量の芳香族カチオン性ペプチドの投与を受けた後、被検体が観察可能および／または測定可能な眼疾患の兆候または症状の１つ以上の減少または消失を示す場合、被検体は眼疾患に関してうまく「治療」されている。また、当然のことながら、述べられるような病状の治療または予防のさまざまな様式は「実質的」を意味することを目的としており、それには治療または予防の全体だけでなく全体以下を含み、一部の生物学的または医学的に関連性のある結果が達成される。

【００３４】

本願明細書で使用される場合、疾患または病状の「予防」または「予防する」は、統計検体において、未治療対照検体と比較して治療検体での疾患または病状の発生を減少させる、または未治療検体と比較して疾患または病状の１つ以上の症状の発病を遅らせる、または重症度を低下させる化合物を意味する。

芳香族カチオン性ペプチド

【００３５】

本技術は、特定の芳香族カチオン性ペプチドの投与による眼疾患の治療または予防に関する。理論によって限定されることを望まないが、前記芳香族カチオン性ペプチドは、眼内酸化的損傷の重症度または発生を減らすことで眼疾患を治療または予防できる。前記芳香族カチオン性ペプチドは水溶性、かつ高極性である。これらの特性にも関わらず、前記ペプチドは細胞膜を簡単に浸透できる。前記芳香族カチオン性ペプチドは一般的に、ペプチド結合によって共有結合された最小３個のアミノ酸または最小４個のアミノ酸を含む。前記芳香族カチオン性ペプチドに存在するアミノ酸の最大数は、ペプチド結合によって共有結合された約２０個のアミノ酸である。好適には、アミノ酸の最大数は約１２個、より好適には約９個、最も好適には約６個である。

【００３６】

前記芳香族カチオン性ペプチドの前記アミノ酸は任意のアミノ酸にすることができる。本願明細書で使用される場合、「アミノ酸」は、少なくとも１つのアミノ基および少なくとも１つのカルボキシル基を含む有機分子を意味するために使用される。一般的に、少なくとも１つのアミノ基はカルボキシル基に対してα位に位置する。前記アミノ酸は天然のものであってもよい。例えば、天然アミノ酸としては、哺乳動物のタンパク質中で通常見られる２０種類の最も一般的な左旋性（Ｌ）アミノ酸、すなわち、アラニン（Ａｌａ）、アルギニン（Ａｒｇ）、アスパラギン（Ａｓｎ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ）、システイン（Ｃｙｓ）、グルタミン（Ｇｌｎ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ）、グリシン（Ｇｌｙ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ）、イソロイシン（Ｉｌｅ）、ロイシン（Ｌｅｕ）、リジン（Ｌｙｓ

）、メチオニン（Ｍｅｔ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ）、プロリン（Ｐｒｏ）、セリン（Ｓｅｒ）、スレオニン（Ｔｈｒ）、トリプトファン（Ｔｒｐ）、チロシン（Ｔｙｒ）、およびバリン（Ｖａｌ）が挙げられる。他の天然アミノ酸としては、例えば、タンパク質合成と関係がない代謝過程で合成されるアミノ酸が挙げられる。例えば、アミノ酸オルニチンおよびシトルリンは尿素生成中の哺乳動物の代謝で合成される。天然アミノ酸の別の例としてはヒドロキシプロリン（Ｈｙｐ）が挙げられる。

【００３７】

前記ペプチドは、任意に１つ以上の非天然アミノ酸を含む。好適には、前記ペプチドは天然に発生するアミノ酸を有しない。前記非天然アミノ酸は左旋性（Ｌ－）、右旋性（Ｄ－）、またはそれらの混合物であってもよい。非天然アミノ酸は、生物の通常の代謝過程では一般的に合成されない、そしてタンパク質中では天然に発生しないそれらのアミノ酸である。さらに、前記非天然アミノ酸は一般的なプロテアーゼによっても認識されることはない。前記非天然アミノ酸は、ペプチドの任意の位置に存在できる。例えば、前記非天然アミノ酸はＮ末端、Ｃ末端、またはＮ末端とＣ末端の間の位置に存在できる。

【００３８】

例えば、前記非天然アミノ酸は、天然アミノ酸では見られないアルキル基、アリール基、またはアルキルアリール基を含むものであってもよい。非天然アルキルアミノ酸のいくつかの例としては、α－アミノ酪酸、β－アミノ酪酸、γ－アミノ酪酸、δ－アミノ吉草酸、およびε－アミノカプロン酸が挙げられる。非天然アリールアミノ酸のいくつかの例としては、オルト－、メタ－、およびパラ－アミノ安息香酸が挙げられる。非天然アルキルアリールアミノ酸のいくつかの例としては、オルト－、メタ－、およびパラ－アミノフェニル酢酸、およびγ－フェニル－β－アミノ酪酸が挙げられる。非天然アミノ酸としては、天然アミノ酸の誘導体が挙げられる。前記天然アミノ酸の誘導体としては、例えば、天然アミノ酸に１つ以上の化学基を付加したものが挙げることが可能である。

【００３９】

例えば、１つ以上の化学基を、フェニルアラニンまたはチロシン残基の芳香環の２位、３位、４位、５位、または６位の位置、またはトリプトファン残基のベンゾ環の４位、５位、６位、または７位の１つ以上に付加できる。前記の基は、芳香環に付加できる任意の化学基であってもよい。前記の基のいくつかの例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、またはｔ－ブチルなどの分岐または非分岐の炭素数１～４のアルキル、炭素数１～４のアルキルオキシ（すなわち、アルコキシ）、アミノ、炭素数１～４のアルキルアミノ、および炭素数１～４のジアルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ）、ニトロ、ヒドロキシル、ハロ（すなわち、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード）が挙げられる。天然アミノ酸の非天然誘導体のいくつかの具体例として、ノルバリン（Ｎｖａ）およびノルロイシン（Ｎｌｅ）が挙げられる。

【００４０】

ペプチド中のアミノ酸の修飾の別の例としては、ペプチドのアスパラギン酸またはグルタミン酸残基のカルボキシル基の誘導体化がある。誘導体化の一例は、アンモニアによる、またはメチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、またはジエチルアミンなどの第１級または第２級アミンによるアミド化である。誘導体化の別の例としては、例えば、メチルまたはエチルアルコールによるエステル化が挙げられる。別の前記修飾としては、リジン、アルギニン、またはヒスチジン残基のアミノ基の誘導体化が挙げられる。例えば、前記アミノ基をアクリル化できる。いくつかの適切なアクリル基としては、例えば、アセチルまたはプロピオニル基などの上述の炭素数１～４のアルキル基のいずれかを含むベンゾイル基またはアルカノイル基が挙げられる。

【００４１】

前記非天然アミノ酸は一般的なプロテアーゼに好適には耐性を示し、より好適には無反応である。プロテアーゼに耐性がある、または無反応である非天然アミノ酸の例としては、上述の天然Ｌ－アミノ酸のいずれかの右旋性（Ｄ－）形態のほか、Ｌ－および／またはＤ－非天然アミノ酸も挙げられる。Ｄ－アミノ酸は通常、タンパク質中では生じないが、

細胞の通常のリボソームタンパク質合成装置以外によって合成される特定のペプチド抗生物質中で見つかる。本願明細書で使用される場合、Ｄ－アミノ酸は非天然アミノ酸と考えられる。

【００４２】

プロテアーゼ感受性を最低限に抑えるため、ペプチドは、アミノ酸が天然に発生するか発生しないかに関係なく、５個未満、好適には４個未満、さらに好適には３個未満、最も好適には２個未満が隣接する、一般的なプロテアーゼによって認識されるＬ－アミノ酸を有する必要がある。好適には、前記ペプチドはＤ－アミノ酸のみを含み、Ｌ－アミノ酸は含まない。ペプチドがアミノ酸のプロテアーゼ感受性配列を含む場合、好適にはアミノ酸の少なくとも１つは非天然Ｄ－アミノ酸であり、それによって、プロテアーゼ耐性を授与する。プロテアーゼ感受性配列の例としては、エンドペプチターゼおよびトリプシンなどの一般的なプロテアーゼによって簡単に開裂される２つの以上が隣接する基本アミノ酸が挙げられる。基本アミノ酸の例としては、アルギニン、リジン、およびヒスチジンが挙げられる。

【００４３】

芳香族カチオン性ペプチドは、ペプチド中のアミノ酸残基の総数と比較して、生理学的ｐＨで最小数の正味正電荷を有する必要がある。前記生理学的ｐＨでの正味正電荷の最小数は以下（p_m）と呼ばれる。前記ペプチド中のアミノ酸残基の総数は以下（ｒ）と呼ばれる。以下で述べられる正味正電荷の最小数はすべて生理学的ｐＨでの値である。本願明細書で使用される場合の用語「生理学的ｐＨ」は哺乳動物の体の組織および臓器の細胞中の通常ｐＨを意味する。例えば、ヒトの生理学的ｐＨは通常約７．４であるが、哺乳動物の通常の生理学的ｐＨは約７．０～約７．８の間のいずれかのｐＨである場合がある。

【００４４】

本願明細書で使用される場合の「正味電荷」は、ペプチド中に存在するアミノ酸によって帯びている正電荷の数と負電荷の数の差し引きの数を意味する。本明細書では、当然のことながら正味電荷は生理学的ｐＨで測定される。生理学的ｐＨで正の電荷を帯びた天然アミノ酸としては、Ｌ－リジン、Ｌ－アルギニン、およびＬ－ヒスチジンが挙げられる。生理学的ｐＨで負の電荷を帯びた天然アミノ酸としては、Ｌ－アスパラギン酸およびＬ－グルタミン酸が挙げられる。

【００４５】

一般的に、ペプチドは正に電荷を帯びたＮ末端アミノ基および負の電荷を帯びたＣ末端カルボキシル基を有する。前記電荷は、生理学的ｐＨでお互いに打ち消し合う。正味電荷の計算の例として、ペプチドＴｙｒ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｄ－Ａｒｇは１の負の電荷を帯びたアミノ酸（すなわち、ＧＬｕ）および４の正の電荷を帯びたアミノ酸（すなわち、２のＡｒｇ残基、１のＬｙｓ、および１のＨｉｓ）を有する。そのため、上記ペプチドは３の正味正電荷を有する。

【００４６】

一実施形態では、前記芳香族カチオン性ペプチドは、$3p_m$がｒ＋１以下の最大数である生理学的ｐＨでの正味正電荷の最小数（p_m）とアミノ酸残基の総数（ｒ）の関係を有する。本実施形態では、正味正電荷の最小数（p_m）とアミノ酸残基の総数（ｒ）の関係は以下のとおりである：

【表１】

表１．アミノ酸数と正味正電荷（$3p_m \leqq p+1$）

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

【００４７】

別の実施形態では、前記芳香族カチオン性ペプチドは、$2p_m$がｒ＋１以下の最大数である正味正電荷の最小数（p_m）とアミノ酸残基の総数（ｒ）の関係を有する。この実施形態では、正味正電荷の最小数（p_m）とアミノ酸の総数（ｒ）の関係は、以下の通りで

ある：

【表２】

表２．アミノ酸数と正味正電荷（$２ｐ_{ｍ} \leqq ｐ＋１$）

（ｒ）	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
（$ｐ_{ｍ}$）	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	10	10

【００４８】

一実施形態では、正味正電荷の最小数（$ｐ_{ｍ}$）とアミノ酸残基の総数（ｒ）は等しい。別の実施形態では、ペプチドは３個または４個のアミノ酸残基および最小１の正味正電荷を有し、好適には最小２の正味正電荷を有し、さらに好適には最小３の正味正電荷を有する。

【００４９】

また、前記芳香族カチオン性ペプチドは、正味正電荷の総数（$ｐ_{ｔ}$）と比較して最小数の芳香族基を有することも重要である。前記最小数の芳香族基は以下（ａ）と呼ばれる。芳香族基を有する天然アミノ酸としては、アミノ酸ヒスチジン、トリプトファン、チロシン、およびフェニルアラニンが挙げられる。例えば、ヘキサペプチドＬｙｓ－Ｇｌｎ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｔｒｐは２の正味正電荷（リジンとアルギニン残基による寄与）と３個の芳香族基（チロシン、フェニルアラニン、およびトリプトファン残基による寄与）を有する。

【００５０】

また、前記芳香族カチオン性ペプチドは、$ｐ_{ｔ}$が１で、ａもおそらく１である場合を除き、３ａが$ｐ_{ｔ}$＋１以下の最大数である芳香族基の最小数（ａ）と生理学的ｐＨでの正味正電荷の総数（$ｐ_{ｔ}$）の関係を有する必要がある。本実施形態では、芳香族基の最小数（ａ）と正味正電荷の総数（$ｐ_{ｔ}$）の関係は以下のとおりである：

【表３】

表３．芳香族基と正味正電荷（$３ａ \leqq ｐ_{ｔ}＋１$またはａ＝$ｐ_{ｔ}$＝１）

（$ｐ_{ｔ}$）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
（ａ）	1	1	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6	7

【００５１】

別の実施形態では、前記芳香族カチオン性ペプチドは、２ａが$ｐ_{ｔ}$＋１以下の最大数である芳香族基の最小数（ａ）と生理学的ｐＨでの正味正電荷の総数（$ｐ_{ｔ}$）の関係を有する。本実施形態では、芳香族アミノ酸残基の最小数（ａ）と正味正電荷の総数（$ｐ_{ｔ}$）の関係は以下のとおりである：

【表４】

表４．芳香族基と正味正電荷（$２ａ \leqq ｐ_{ｔ}＋１$またはａ＝$ｐ_{ｔ}$＝１）

（$ｐ_{ｔ}$）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
（ａ）	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	10	10

【００５２】

別の実施形態では、芳香族基の最小数（ａ）と正味正電荷の総数（$ｐ_{ｔ}$）は等しい。

【００５３】

カルボキシル基、特にＣ末端アミノ酸の末端カルボキシル基は、好適には、例えばＣ末端アミドを形成するアンモニアでアミド化される。あるいは、Ｃ末端アミノ酸の末端カルボキシル基は、第１級または第２級アミンによってアミド化してもよい。前記第１級または第２級アミンは、例えば、アルキルであってもよく、特に分岐または非分岐の炭素数１～４のアルキルまたはアリールアミンであってもよい。それ故に、ペプチドのＣ末端の前記アミノ酸はアミド基、Ｎ－メチルアミド基、Ｎ－エチルアミド基、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミド基、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミド基、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミド基、またはＮ－フェニル－Ｎ－エチルアミド基に変換してもよい。また、前記芳香族カチオン性ペプチドのＣ

末端では生じないアスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、およびグルタミン酸残基の遊離型のカルボキシレート基も、ペプチド内のどこで生じてもアミド化してもよい。これらの内部位置のアミド化は、上述のようにアンモニアまたは、第１級または第２級アミンのいずれかであってもよい。

【００５４】

一実施形態では、前記芳香族カチオン性ペプチドは、２の正味正電荷および少なくとも１つの芳香族アミノ酸を有するトリペプチドである。特定の実施形態では、前記芳香族カチオン性ペプチドは、２の正味正電荷および２つの芳香族アミノ酸を有するトリペプチドである。

【００５５】

芳香族カチオン性ペプチドとしては以下のペプチド例が挙げられるが、これに限定されるものではない：

Ｌｙｓ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－NH_2

Ｐｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｈｉｓ

Ｄ－Ｔｙｒ－Ｔｒｐ－Ｌｙｓ－ＮＨ２

Ｔｒｐ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－NH_2

Ｔｙｒ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｇｌｙ－Ｍｅｔ

Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｈｉｓ－Ａｓｐ

Ｔｙｒ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－Ｇｌｕ－NH_2

Ｍｅｔ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ

Ｄ－Ｈｉｓ－Ｇｌｕ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ

Ｌｙｓ－Ｄ－Ｇｌｎ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｔｒｐ－NH_2

Ｐｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｌｙｓ－Ｔｒｐ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｈｉｓ

Ｇｌｙ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－NH_2

Ｖａｌ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｈｉｓ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－NH_2

Ｔｒｐ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－Ｄ－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｈｉｓ－Ｌｙｓ

Ｌｙｓ－Ｔｒｐ－Ｄ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ａｓｎ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｈｉｓ－NH_2

Ｔｈｒ－Ｇｌｙ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｈｉｓ－Ｐｈｅ－Ｔｒｐ－Ｄ－Ｈｉｓ－Ｌｙｓ

Ａｓｐ－Ｄ－Ｔｒｐ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｈｉｓ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｇｌｙ－Ｌｙｓ－NH_2

Ｄ－Ｈｉｓ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｇｌｕ－Ｄ－Ａｓｐ－Ｄ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－NH_2

Ａｌａ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－Ｌｙｓ－Ｄ－Ｔｒｐ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｐｈｅ

Ｔｙｒ－Ｄ－Ｈｉｓ－Ｐｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｄ－Ｈｉｓ－Ｐｈｅ

Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｄ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ｇｌｕ－Ａｓｐ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｈｉｓ－Ｐｈｅ－NH_2

Ｐｈｅ－Ｔｒｙ－Ｌｙｓ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｇｌｕ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｔｙｒ－Ｔｈｒ

Ｔｙｒ－Ａｓｐ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｐｒｏ－Ｄ－Ｔｙｒ－Ｈｉｓ－Ｌｙｓ

Ｇｌｕ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｖａｌ－Ｐｈｅ－Ｄ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｇｌｙ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｍｅｔ－NH_2

Ａｒｇ－Ｄ－Ｌｅｕ－Ｄ－Ｔｙｒ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－Ｇｌｕ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｔｒｐ－Ｌｙｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｇｌｙ

Ｄ－Ｇｌｕ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｈｉｓ－Ｐｈｅ－Ｐｈｅ－Ｄ－Ｖａｌ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ｈｉｓ－Ｐｈｅ－NH_2

Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｔｙｒ－Ｔｒｐ－Ｄ－Ｈｉｓ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ

Ｈｉｓ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－Ｄ－Ａｓｐ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｄ－Ｔｙｒ－Ｈｉｓ－Ｐｈｅ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｈｉｓ－Ｓｅｒ－NH_2
Ｇｌｙ－Ａｌａ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｇｌｕ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｄ－Ａｒｇ－Ａｓｐ－Ｔｙｒ－Ｔｒｐ－Ｄ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ａｓｐ
Ｔｈｒ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｔｒｐ－Ｔｙｒ－Ｇｌｕ－Ａｓｐ－Ｄ－Ｌｙｓ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｈｉｓ－Ｐｈｅ－Ｄ－Ｔｙｒ－Ｇｌｙ－Ｖａｌ－Ｉｌｅ－Ｄ－Ｈｉｓ－Ａｒｇ－Ｔｙｒ－Ｌｙｓ－NH_2

【００５６】

一実施形態では、μオピオイド受容体作動薬活性を有するペプチドは化学式Ｔｙｒ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2（本願明細書では「ＳＳ－０１」と呼ぶ）を有する。ＳＳ－０１は、アミノ酸チロシン、アルギニン、およびリジンが寄与した３の正味正電荷を有し、そしてアミノ酸フェニルアラニンおよびチロシンが寄与した２つの芳香族基を有する。ＳＳ－０１のチロシンは、化学式２’，６’－Ｄｍｔ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2（本願明細書では「ＳＳ－０２」と呼ぶ）を有する化合物を生成する２’６’－ジメチルチロシンなどのチロシンの修飾誘導体であってもよい。ＳＳ－０２は６４０の分子量を有し、生理学的ｐＨで正味正電荷を帯びている。ＳＳ－０２は、エネルギーに依存しない方法で複数の哺乳動物細胞型の細胞膜を簡単に浸透する（Ｚｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ． Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｅｘｐ Ｔｈｅｒ． ３０４：４２５－４３２，２００３）。

【００５７】

μオピオイド受容体作動薬活性を持たないペプチドは、一般的にＮ末端（すなわち、アミノ酸位置１）にチロシン残基またはチロシンの誘導体を有さない。前記Ｎ末端のアミノ酸は、チロシン以外の天然または非天然アミノ酸であってもよい。一実施形態では、Ｎ末端のアミノ酸はフェニルアラニンまたはその誘導体である。フェニルアラニンの典型的な誘導体としては、２’－メチルフェニルアラニン（Ｍｍｐ）、２’６’－ジメチルフェニルアラニン（２’，６’－Ｄｍｐ）、Ｎ，２’，６’－トリメチルフェニルアラニン（Ｔｍｐ）、および２’－ヒドロキシ－６’－メチルフェニルアラニン（Ｈｍｐ）が挙げられる。

【００５８】

μオピオイド受容体作動薬活性を持たないペプチドの例では、化学式Ｐｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2（本願明細書では「ＳＳ－２０」と呼ぶ）を有する。あるいは、Ｎ末端フェニルアラニンは、２’，６’－ジメチルフェニルアラニン（２’６’－Ｄｍｐ）などのフェニルアラニンの誘導体であってもよい。アミノ酸位置１に２’，６’－ジメチルフェニルアラニンを含むＳＳ－０１は、化学式２’，６’－Ｄｍｐ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2を有する。一実施形態では、ＳＳ－０１のアミノ酸配列は、ＤｍｔがＮ末端にないように再配列される。μオピオイド受容体作動薬活性を持たない前記芳香族カチオン性ペプチドの例は、化学式Ｄ－Ａｒｇ－２’６’－Ｄｍｔ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－NH_2（ＳＳ－３１）を有する。

【００５９】

ＳＳ－０１、ＳＳ－２０、ＳＳ－３１、およびそれらの誘導体は、機能的類似物をさらに含むことができる。前記類似物がＳＳ－０１、ＳＳ－２０、またはＳＳ－３１と同じ機能を有する場合、ペプチドはＳＳ－０１、ＳＳ－２０、またはＳＳ－３１の機能的類似物と考えられる。例えば、前記類似物は、ＳＳ－０１、ＳＳ－２０、またはＳＳ－３１の置換異性体になることがあり、１つ以上のアミノ酸が別のアミノ酸で置換される。

【００６０】

ＳＳ－０１、ＳＳ－２０、またはＳＳ－３１の適切な置換異性体としては、保存アミノ酸置換が挙げられる。アミノ酸は、物理化学的性質によって以下のように分類できる。（ａ）非極性アミノ酸：Ａｌａ（Ａ） Ｓｅｒ（Ｓ） Ｔｈｒ（Ｔ） Ｐｒｏ（Ｐ） Ｇｌｙ（Ｇ） Ｃｙｓ （Ｃ）；

（ｂ）酸性アミノ酸：Ａｓｎ（Ｎ）　Ａｓｐ（Ｄ）　Ｇｌｕ（Ｅ）　Ｇｌｎ（Ｑ）；
（ｃ）塩基性アミノ酸：Ｈｉｓ（Ｈ）　Ａｒｇ（Ｒ）　Ｌｙｓ（Ｋ）；
（ｄ）疎水性アミノ酸：Ｍｅｔ（Ｍ）　Ｌｅｕ（Ｌ）　Ｉｌｅ（Ｉ）　Ｖａｌ（Ｖ）；および
（ｅ）芳香族アミノ酸：Ｐｈｅ（Ｆ）　Ｔｙｒ（Ｙ）　Ｔｒｐ（Ｗ）　Ｈｉｓ　（Ｈ）。

【００６１】

同じ分類内の別のアミノ酸によるペプチド中のアミノ酸の置換は保存的置換と呼ばれ、元のペプチドの物理的化学的性質を維持できる。その一方で、異なる群内の別のアミノ酸によるペプチド中のアミノ酸の置換は、元のペプチドの性質を変える可能性が一般的に高い。

【００６２】

一部の実施形態では、芳香族カチオン性ペプチドは表５に示すような化学式を有する。

【表５－１】

表５．μオピオイド活性を有するペプチド類似物

アミノ酸位置1	アミノ酸位置2	アミノ酸位置3	アミノ酸位置4	C末端修飾
Tyr	D-Arg	Phe	Lys	NH_2
Tyr	D-Arg	Phe	Orn	NH_2
Tyr	D-Arg	Phe	Dab	NH_2
Tyr	D-Arg	Phe	Dap	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Phe	Lys	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Phe	Lys-$NH(CH_2)_2$-NH-dns	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Phe	Lys-$NH(CH_2)_2$-NH-atn	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Phe	dnsLys	NH_2
2'6'Dmt	D-Cit	Phe	Lys	NH_2
2'6'Dmt	D-Cit	Phe	Ahp	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Phe	Orn	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Phe	Dab	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Phe	Dap	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Phe	Ahp(2-アミノペンタン酸)	NH_2
Bio-2'6'Dmt	D-Arg	Phe	Lys	NH_2
3'5'Dmt	D-Arg	Phe	Lys	NH_2
3'5'Dmt	D-Arg	Phe	Orn	NH_2
3'5'Dmt	D-Arg	Phe	Dab	NH_2
3'5'Dmt	D-Arg	Phe	Dap	NH_2
Tyr	D-Arg	Tyr	Lys	NH_2
Tyr	D-Arg	Tyr	Orn	NH_2
Tyr	D-Arg	Tyr	Dab	NH_2
Tyr	D-Ars	Tyr	Dap	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Tyr	Lys	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Tyr	Orn	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Tyr	Dab	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Tyr	Dap	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	2'6'Dmt	Lys	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	2'6'Dmt	Orn	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	2'6'Dmt	Dab	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	2'6'Dmt	Dap	NH_2

【表５－２】

アミノ酸位置１	アミノ酸位置２	アミノ酸位置３	アミノ酸位置４	Ｃ末端修飾
3'5'Dmt	D-Arg	3'5'Dmt	Arg	NH_2
3'5'Dmt	D-Arg	3'5'Dmt	Lys	NH_2
3'5'Dmt	D-Arg	3'5'Dmt	Orn	NH_2
3'5'Dmt	D-Arg	3'5'Dmt	Dab	NH_2
Tyr	D-Lys	Phe	Dap	NH_2
Tyr	D-Lys	Phe	Arg	NH_2
Tyr	D-Lys	Phe	Lys	NH_2
Tyr	D-Lys	Phe	Orn	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	Phe	Dab	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	Phe	Dap	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	Phe	Arg	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	Phe	Lys	NH_2
3'5'Dmt	D-Lys	Phe	Orn	NH_2
3'5'Dmt	D-Lys	Phe	Dab	NH_2
3'5'Dmt	D-Lys	Phe	Dap	NH_2
3'5'Dmt	D-Lys	Phe	Arg	NH_2
Tyr	D-Lys	Tyr	Lys	NH_2
Tyr	D-Lys	Tyr	Orn	NH_2
Tyr	D-Lys	Tyr	Dab	NH_2
Tyr	D-Lys	Tyr	Dap	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	Tyr	Lys	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	Tyr	Orn	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	Tyr	Dab	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	Tyr	Dap	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	2'6'Dmt	Lys	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	2'6'Dmt	Orn	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	2'6'Dmt	Dab	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	2'6'Dmt	Dap	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Phe	dnsDap	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Phe	atnDap	NH_2

【表５－３】

アミノ酸位置１	アミノ酸位置２	アミノ酸位置３	アミノ酸位置４	Ｃ末端修飾
3'5'Dmt	D-Lys	3'5'Dmt	Lys	NH_2
3'5'Dmt	D-Lys	3'5'Dmt	Orn	NH_2
3'5'Dmt	D-Lys	3'5'Dmt	Dab	NH_2
3'5'Dmt	D-Lys	3'5'Dmt	Dap	NH_2
Tyr	D-Lys	Phe	Arg	NH_2
Tyr	D-Orn	Phe	Arg	NH_2
Tyr	D-Dab	Phe	Arg	NH_2
Tyr	D-Dap	Phe	Arg	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	Phe	Arg	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	Phe	Arg	NH_2
2'6'Dmt	D-Orn	Phe	Arg	NH_2
2'6'Dmt	D-Dab	Phe	Arg	NH_2
3'5'Dmt	D-Dap	Phe	Arg	NH_2
3'5'Dmt	D-Arg	Phe	Arg	NH_2
3'5'Dmt	D-Lys	Phe	Arg	NH_2
3'5'Dmt	D-Orn	Phe	Arg	NH_2
Tyr	D-Lys	Tyr	Arg	NH_2
Tyr	D-Orn	Tyr	Arg	NH_2
Tyr	D-Dab	Tyr	Arg	NH_2
Tyr	D-Dap	Tyr	Arg	NH_2
2'6'Dmt	D-Arg	2'6'Dmt	Arg	NH_2
2'6'Dmt	D-Lys	2'6'Dmt	Arg	NH_2
2'6'Dmt	D-Orn	2'6'Dmt	Arg	NH_2
2'6'Dmt	D-Dab	2'6'Dmt	Arg	NH_2
3'5'Dmt	D-Dap	3'5'Dmt	Arg	NH_2
3'5'Dmt	D-Arg	3'5'Dmt	Arg	NH_2
3'5'Dmt	D-Lys	3'5'Dmt	Arg	NH_2
3'5'Dmt	D-Orn	3'5'Dmt	Arg	NH_2

【表５－４】

アミノ酸位置１	アミノ酸位置２	アミノ酸位置３	アミノ酸位置４	Ｃ末端修飾
Mmt	D-Arg	Phe	Lys	NH_2
Mmt	D-Arg	Phe	Orn	NH_2
Mmt	D-Arg	Phe	Dab	NH_2
Mmt	D-Arg	Phe	Dap	NH_2
Tmt	D-Arg	Phe	Lys	NH_2
Tmt	D-Arg	Phe	Orn	NH_2
Tmt	D-Arg	Phe	Dab	NH_2
Tmt	D-Arg	Phe	Dap	NH_2
Hmt	D-Arg	Phe	Lys	NH_2
Hmt	D-Arg	Phe	Orn	NH_2
Hmt	D-Arg	Phe	Dab	NH_2
Hmt	D-Arg	Phe	Dap	NH_2
Mmt	D-Lys	Phe	Lys	NH_2
Mmt	D-Lys	Phe	Orn	NH_2
Mmt	D-Lys	Phe	Dab	NH_2
Mmt	D-Lys	Phe	Dap	NH_2
Mmt	D-Lys	Phe	Arg	NH_2
Tmt	D-Lys	Phe	Lys	NH_2
Tmt	D-Lys	Phe	Orn	NH_2
Tmt	D-Lys	Phe	Dab	NH_2
Tmt	D-Lys	Phe	Dap	NH_2
Tmt	D-Lys	Phe	Arg	NH_2
Hmt	D-Lys	Phe	Lys	NH_2
Hmt	D-Lys	Phe	Orn	NH_2
Hmt	D-Lys	Phe	Dab	NH_2
Hmt	D-Lys	Phe	Dap	NH_2
Hmt	D-Lys	Phe	Arg	NH_2

【表５－５】

アミノ酸位置１	アミノ酸位置２	アミノ酸位置３	アミノ酸位置４	Ｃ末端修飾
Mmt	D-Lys	Phe	Arg	NH_2
Mmt	D-Orn	Phe	Arg	NH_2
Mmt	D-Dab	Phe	Arg	NH_2
Mmt	D-Dap	Phe	Arg	NH_2
Mmt	D-Arg	Phe	Arg	NH_2
Tmt	D-Lys	Phe	Arg	NH_2
Tmt	D-Orn	Phe	Arg	NH_2
Tmt	D-Dab	Phe	Arg	NH_2
Tmt	D-Dap	Phe	Arg	NH_2
Tmt	D-Arg	Phe	Arg	NH_2
Hmt	D-Lys	Phe	Arg	NH_2
Hmt	D-Orn	Phe	Arg	NH_2
Hmt	D-Dab	Phe	Arg	NH_2
Hmt	D-Dap	Phe	Arg	NH_2
Hmt	D-Arg	Phe	Arg	NH_2

Ｄａｂ＝ジアミノ酪酸
Ｄａｐ＝ジアミノプロピオン酸
Ｄｍｔ＝ジメチルチロシン
Ｍｍｔ＝２’－メチルチロシン
Ｔｍｔ＝Ｎ，２’，６’－トリメチルチロシン
Ｈｍｔ＝２’－ヒドロキシ，６’－メチルチロシン
ｄｎｓＤａｐ＝β－ダンシル－Ｌ－α、β－ジアミノプロピオン酸
ａｔｎＤａｐ＝β－アントラニロイル－Ｌ－α、β－ジアミノプロピオン酸
Ｂｉｏ＝ビオチン

【００６３】
μオピオイド受容体を活性化させない他の芳香族カチオン性ペプチドの例としては、表６に示す芳香族カチオン性ペプチドが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【表６】

表６．μオピオイド活性のないペプチド類似物

アミノ酸位置１	アミノ酸位置２	アミノ酸位置３	アミノ酸位置４	Ｃ末端修飾
D-Arg	Dmt	Lys	Phe	NH_2
D-Arg	Dmt	Phe	Lys	NH_2
D-Arg	Phe	Lys	Dmt	NH_2
D-Arg	Phe	Dmt	Lys	NH_2
D-Arg	Lys	Dmt	Phe	NH_2
D-Arg	Lys	Phe	Dmt	NH_2
Phe	Lys	Dmt	D-Arg	NH_2
Phe	Lys	D-Arg	Dmt	NH_2
Phe	D-Arg	Phe	Lys	NH_2
Phe	D-Arg	Dmt	Lys	NH_2
Phe	D-Arg	Lys	Dmt	NH_2
Phe	Dmt	D-Arg	Lys	NH_2
Phe	Dmt	Lys	D-Arg	NH_2
Lys	Phe	D-Arg	Dmt	NH_2
Lys	Phe	Dmt	D-Arg	NH_2
Lys	Dmt	D-Arg	Phe	NH_2
Lys	Dmt	Phe	D-Arg	NH_2
Lys	D-Arg	Phe	Dmt	NH_2
Lys	D-Arg	Dmt	Phe	NH_2
D-Arg	Dmt	D-Arg	Phe	NH_2
D-Arg	Dmt	D-Arg	Dmt	NH_2
D-Arg	Dmt	D-Arg	Tyr	NH_2
D-Arg	Dmt	D-Arg	Trp	NH_2
Trp	D-Arg	Phe	Lys	NH_2
Trp	D-Arg	Tyr	Lys	NH_2
Trp	D-Arg	Trp	Lys	NH_2
Trp	D-Arg	Dmt	Lys	NH_2
D-Arg	Trp	Lys	Phe	NH_2
D-Arg	Trp	Phe	Lys	NH_2
D-Arg	Trp	Lys	Dmt	NH_2
D-Arg	Trp	Dmt	Lys	NH_2
D-Arg	Lys	Trp	Phe	NH_2
D-Arg	Lys	Trp	Dmt	NH_2
Cha	D-Arg	Phe	Lys	NH_2
Ala	D-Arg	Phe	Lys	NH_2

Ｃｈａ＝シクロヘキシルアラニン

【００６４】

表５および６に示したペプチドのアミノ酸はＬ－またはＤ－構成であってもよい。

【００６５】

ペプチドは、当該技術分野で公知の方法のいずれかで合成できる。タンパク質を化学合成するための適切な方法としては、例えば、Ｓｏｌｉｄ Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ、Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ （１９８４）、およびＭｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ． ２８９、

Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９７）でＳｔｕａｒｔとＹｏｕｎｇによって説明されたものが挙げられる。

芳香族カチオン性ペプチドの予防的および治療的使用

【００６６】

本願明細書で述べられる芳香族カチオン性ペプチドは、疾患の予防または治療に有用である。特に、本開示では、眼疾患および病状のリスクがある（あるいは感染しやすい）被検体を治療するための予防および治療両方の方法を提供する。それ故に、本方法は、それを必要としている被検体に有効量の芳香族カチオン性ペプチドを投与することによって、被検体の眼疾患の予防および／または治療を提供する。例えば、被検体には、眼疾患または病状に寄与する１つ以上の要因を改善する目的で芳香族カチオン性ペプチド組成物を投与できる。

【００６７】

本技術の一態様としては、治療目的のために被検体の眼疾患を軽減する方法を含む。治療用途では、組成物または薬剤は、当該疾患の疑いがある、または既に罹患している被検体に、その合併症および当該疾病の進行における中期病理学的表現型を含む当該疾患の症状を治療する、または少なくとも部分的に進行を阻むのに十分な量で投与される。そのため本開示では、眼疾患に悩む個体を治療する方法を提供する。一部の実施形態では、前記技術は、芳香族カチオン性ペプチドを投与することによって、哺乳動物の糖尿病性網膜症、白内障、網膜色素変性症、緑内障、脈絡膜血管新生、網膜変性症、および酸素誘導性網膜症などの特定の眼疾患を治療または予防する方法を提供する。

【００６８】

一実施形態では、糖尿病性網膜症を治療または予防するために、被検体に芳香族カチオン性ペプチドが投与される。糖尿病性網膜症は、毛細血管瘤および点状出血を特徴とする。その後、微小血管の閉塞によって、網膜に綿状白斑を形成する。さらに、血管透過性が増大するために、網膜浮腫および／または硬性白斑が糖尿病性網膜症を患う個体に形成される場合がある。その後、血管新生が現れ、硝子体中での結合組織成長の摩擦によって網膜剥離が引き起こされる。また、回りまわって失明につながる可能性がある虹彩ルベオーシスおよび血管新生緑内障も起きることもある。糖尿病性網膜症の症状としては、読み取り能力の低下、目のかすみ、片目の突然の失明、光の周りに輪か見える、暗い点が見える、および／または点滅光が見えることが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【００６９】

一実施形態では、白内障を治療または予防するために、被検体に芳香族カチオン性ペプチドが投与される。白内障は、自然のままの水晶体の透明度を低下させることを特徴とする先天性または後天性疾患である。白内障を患う個体は、水晶体表面の曇り、水晶体内部の曇り、および／または水晶体の腫れを含むが、これに限定されるものではない１つ以上の症状を示すことがある。先天性白内障関連疾患の典型的な例としては、偽白内障、膜内白内障、冠状白内障、層状白内障、点状白内障、および糸状白内障である。後天性白内障関連疾患の典型的な例としては、老年性白内障、後発白内障、褐変白内障、併発白内障、糖尿病性白内障、および外傷性白内障である。また、後天性白内障は感電、放射線、超音波、薬品、全身性疾患、および栄養障害によっても誘導される。後天性白内障にはさらに術後白内障が含まれる。

【００７０】

一実施形態では、網膜色素変性症を治療または予防するために、被検体に芳香族カチオン性ペプチドが投与される。網膜色素変性症は、桿体細胞および／または錐状体細胞の損傷を特徴とする疾患である。網膜に暗い線があることが、網膜色素変性症を患う個体において典型的である。また、網膜色素変性症個体は、頭痛、四肢の無感覚または刺痛、閃光、および／または視覚障害を含むが、これに限定されるものではないさまざまな症状も示す。例えば、次の参考文献を参照：Ｈｅｃｋｅｎｌｉｖｅｌｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａｌ ｆｉｎｄｉｎｇｓ ａｎｄ ｃｏｍｍｏｎ ｓｙｍｐｔｏｍｓ ｉｎ ｒｅｔｉｎｉｔｉｓ ｐｉｇｍｅｎｔｏｓａ．Ａｍ Ｊ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．１０５

（５）：　５０４－５１１　（１９８８）。

【００７１】

一実施形態では、緑内障を治療または予防するために、被検体に芳香族カチオン性ペプチドが投与される。緑内障は、眼内圧の上昇を特徴とする遺伝的疾患であり、視力低下につながる。緑内障は、外傷、手術、および他の構造的奇形などの個体に既に存在するさまざまな眼科病状から生じることがある。緑内障はどんな年齢でも生じる可能性があるが、高齢個体でよく発症し、失明につながる。緑内障患者は、典型的には眼内圧が２１ｍｍＨｇ以上である。しかし、視野および視神経乳頭に緑内障性変形が見られる正常眼圧緑内障は、前記眼内圧上昇、すなわち２１ｍｍＨｇ以上にならなくても、起こる可能性がある。緑内障の症状としては、目のかすみ、眼の激痛、頭痛、光の周りに後光が見える、吐き気、および／または嘔吐が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【００７２】

一実施形態では、黄斑変性症を治療または予防するために、被検体に芳香族カチオン性ペプチドが投与される。黄斑変性症は、典型的には加齢に伴う病気である。黄斑変性症の一般的な分類としては、湿性、乾性、および加齢に伴うものではない黄斑変性症が挙げられる。全症例の約８０～９０パーセントを占める乾性黄斑変性症は、萎縮性、非滲出性、またはドルセノイド黄斑変性症としても公知である。乾性黄斑変性症では、ドルーゼンは典型的には網膜色素上皮組織の下に蓄積する。ドルーゼンが黄斑内の光受容体の機能を妨げると、その後、失明が生じる。乾性黄斑変性症の症状としては、乱視、中心視覚の歪み、明暗の歪み、および／または色覚の変化が挙げられるが、これに限定されるものではない。乾性黄斑変性症によって、視力が徐々に失われることがある。

【００７３】

湿性黄斑変性症は、血管新生、網膜下血管新生、滲出、または円板状変性症としても公知である。湿性黄斑変性症では、黄斑の下で血管が異常に成長する。血管から黄斑に血液が漏れ出し、光受容体に損傷を与える。湿性黄斑変性症は急速に進行し、中心視覚に大きな損傷を引き起こす可能性がある。湿性および乾性黄斑変性症は同一の症状を有する。しかし、加齢に伴うものではない黄斑変性症は希であり、遺伝、糖尿病、栄養不良、怪我、感染症、または他の要因と関係がある可能性がある。加齢を伴うものではない黄斑変性症の症状としては、乱視、中心視覚の歪み、明暗の歪み、および／または色覚の変化も挙げられるが、これに限定されるものではない。

【００７４】

一実施形態では、脈絡膜血管新生を治療または予防するために、被検体に芳香族カチオン性ペプチドが投与される。脈絡膜血管新生（ＣＮＶ）は、眼の脈絡膜層に新しい血管が成長することを特徴とする疾患である。新たに形成される血管はブルッフ膜を通って脈絡膜で成長し、網膜下腔へ浸入する。ＣＮＶは視力障害や完全な失明に至る可能性がある。ＣＮＶの症状としては、罹患した眼にちらつき、点滅光、または灰色の点が見える、目のかすみ、乱視、および／または失明が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【００７５】

一実施形態では、網膜変性症を治療または予防するために、被検体に芳香族カチオン性ペプチドが投与される。網膜変性症は、網膜の破壊に関連する遺伝的疾患である。網膜組織は、動脈や静脈の閉塞、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、および／または水晶体後部線維増殖症などのさまざまな理由で変性することがある。網膜変性症としては、一般的には網膜分離症、格子様変性が挙げられ、進行性黄斑変性症と関連がある。網膜変性症の症状としては、視力低下、失明、夜盲症、視野狭窄、周辺視野の喪失、網膜剥離、および／または光過敏症が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【００７６】

一実施形態では、酸素誘導性網膜症を治療または予防するために、被検体に芳香族カチオン性ペプチドが投与される。酸素誘導性網膜症（ＯＩＲ）は、微小血管変性を特徴とする疾患である。ＯＩＲは、未熟児網膜症を研究するために確立されたモデルである。ＯＩＲは、異常血管新生に至る血管細胞の損傷と関連がある。微小血管変性は、ＯＩＲと関連

した身体的変化に寄与する虚血につながる。酸化ストレスも、内皮細胞が過酸化傷害になりやすいＯＩＲの血管閉塞で重要な役割を果たす。しかし、周皮細胞、平滑筋細胞、および血管周囲星状細胞は一般的に過酸化傷害に耐性を示す。例えば、次の参考文献を参照：Ｂｅａｕｃｈａｍｐ ｅｔ ａｌ．，Ｒｏｌｅ ｏｆ ｔｈｒｏｍｂｏｘａｎｅ ｉｎ ｒｅｔｉｎａｌ ｍｉｃｒｏｖａｓｃｕｌａｒ ｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｉｎ ｏｘｙｇｅｎ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｒｅｔｉｎｏｐａｔｈｙ，Ｊ Ａｐｐｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ．９０：２２７９－２２８８（２００１）。未熟児網膜症を含むＯＩＲは一般的に無症候性である。しかし、異常な眼の動き、内斜視、重度の近視、および／または白色瞳孔は、ＯＩＲまたは未熟児網膜症の兆候である可能性がある。

【００７７】

一態様において、本発明では、眼疾患の１つ以上の兆候またはマーカーを調整する芳香族カチオン性ペプチドを被検体に投与することによって、被検体の眼疾患を予防する方法を提供する。眼疾患のリスクがある被検体は、例えば、本明細書中で述べられるような診断分析または予後分析のいずれかまたは組み合わせによって特定できる。予防的用途では、芳香族カチオン性ペプチドの医薬品または薬剤が、疾患または病状が疑われる、またはリスクがある被検体に、疾患の生化学的、組織学的、および／または行動的症状、その合併症、および当該疾病の進行における中期病理学的表現型を含む、疾患のリスクを排除または減らす、重症度を低下させる、または発生を遅らせるために十分な量で投与される。予防的芳香族カチオン薬の投与は、疾患または傷害が予防されるように、あるいはその進行が遅らされるように、異常の症状特性の兆候の前に行うことができる。異常の種類に応じて、例えば、ミトコンドリア機能を強化または向上させる、または酸化的損傷を減らすように作用する芳香族カチオン性ペプチドを被検体治療のために使用できる。適した化合物は、本明細書中で述べられるスクリーニング試験に基づいて決定できる。

【００７８】

芳香族カチオン性ペプチドを主体とした治療法の生物学的効果の測定。さまざまな実施形態で、特定の芳香族カチオン性ペプチドを主体とした治療法の効果、およびその投与が治療として行われるかどうかを測定するため、適切なインビトロ内またはインビボ試験が行われる。さまざまな実施形態では、特定の芳香族カチオン性ペプチドを主体とした治療法が細胞型に目的の効果を与えるかを測定するために、被検体の障害に関係する型の典型的な細胞を用いてインビトロ試験を行うことができる。治療用の化合物は、ヒト被験者で試験する前に、ラット、マウス、ニワトリ、ウシ、サル、ウサギなどの適切な動物モデル系で試験できる。同様に、体内試験の場合、ヒト被験者に投与する前に、当該技術分野で公知の動物モデル系のいずれかを使用できる。一実施形態では、眼疾患と関連する症状を示す被検体への芳香族カチオン性ペプチドの投与により、それらの症状の１つ以上で改善をもたらす。

投与の様式および有効薬量

【００７９】

ペプチドに対して、細胞、臓器、または組織を接触させるための当事者に公知の方法を、適用してもよい。適切な様式としては、インビトロ、エクスビボ、またはインビボの方法が挙げられる。体内法として、典型的には上述のような芳香族カチオン性ペプチドの動物への、好適にはヒトへの投与が挙げられる。治療のために体内で使用される場合、芳香族カチオン性ペプチドは有効量（すなわち、目標とする治療効果を有する量）で被検体に投与される。投与量と投薬計画は、被検体の眼疾患の程度、その治療指数などの使用される特定の芳香族カチオン性ペプチドの特性、被検体、および被検体の病歴によって決まる。

【００８０】

有効量を、医師や臨床医によく知られている方法によって、前臨床試験および臨床試験の際に、定めることが可能である。好適には医薬品で、本発明の方法に有用であるペプチドの有効量を、医薬品を投与するための多くの公知の方法で必要とする哺乳動物に投与で

きる。一部の実施形態では、前記ペプチドを全身投与、局所投与、または眼内投与できる。

【００８１】

本明細書中で述べられる芳香族カチオン性ペプチドは、本明細書中で述べられる障害の治療または予防のために単独または併用で被検体に投与するための医薬品に組み込むことができる。前記化合物として典型的には、活性薬剤および薬学的に許容可能な担体が挙げられる。本願明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容可能な担体」としては、医薬品投与に適合した生理食塩水、溶剤、分散媒質、コーティング剤、抗菌剤、抗真菌薬、等張剤、吸収遅延剤などが挙げられる。補助的な活性化合物も、組成物に組み込むことができる。

【００８２】

医薬品は典型的には、その意図とした投与経路に適合するように製剤化される。投与経路の例としては、非経口（例えば、静脈内、皮内、副腔内、または皮下）、経口、吸入、経皮（局所）、眼内、イオンフォレシス、および経粘膜投与が挙げられる。非経口、皮内、または皮下投与に使用される溶液または懸濁液は以下の成分を含むことができる：注射用水、生理食塩水溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶剤などの無菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメタルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩などの緩衝液；および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張性の調整用薬剤。ｐＨは、塩酸または水酸化ナトリウムなどの、酸または塩基で調整できる。非経口調製品を、ガラス製またはプラスチック製のアンプル、使い捨て注射器、または複数回投与用バイアルに封入できる。患者または治療医師の都合上、投薬製剤は、治療単位に必要なすべての機器（例えば、薬品のバイアル、希釈液のバイアル、注射器、および針）を含むキットで提供してもよい。

【００８３】

注射用に適した医薬品には、無菌注射剤または分散剤を準備なしで調製できるように、無菌水溶液（水溶性の場合）または分散剤および無菌粉末を含めてもよい。静脈内投与の場合、適切な担体としては、生理食塩水、静菌性水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ　ＥＬ（商標）（ＢＡＳＦ，Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ，ＮＪ．）またはリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）が挙げられる。すべての場合で、非経口投与用組成物は無菌であり、容易に注射可能な流動性が存在するような程度の液体である必要がある。製造および保存の条件の下で安定していて、細菌や菌類などの微生物の汚染作用に対して保護する必要がある。

【００８４】

前記芳香族カチオン性ペプチド組成物は担体を含むことができ、その担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの適切な混合物を含む溶剤または分散剤にしてもよい。例えば、レシチンなどのコーティングを用いる、分散液の場合には目的とする粒径を維持する、および界面活性剤を用いることで、適切な流動性を維持できる。微生物の作用の防止は、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チオメルサールなどのさまざまな抗菌剤および抗真菌剤によって達成できる。酸化を防止するために、グルタミンおよび他の酸化防止剤を誘導できる。多くの場合、例えば糖類や、マンニトール、ソルビトールなどのポリアルコール類や、または塩化ナトリウムの等張剤を組成物に含むことが望ましい場合がある。注射組成物の持続的吸収は、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンなどの吸収を遅らせる化学物質を組成物に含むことによって行うことができる。

【００８５】

無菌注射剤は、上記で列挙された成分の１つまたは組み合わせとともに、適切な溶剤に活性化合物を必要量で組み込み、必要な場合には、その後に濾過滅菌することで調製できる。一般的に、分散剤は、無菌賦形剤に活性化化合物を組み込むことで調製され、これに

は、塩基性分散媒や上記で列挙されたその他の必要な成分を含む。無菌注射剤調製用の無菌粉末の場合、調製の典型的な方法としては真空乾燥や凍結乾燥が挙げられ、これらによって、それについての事前に無菌濾過した溶液から、活性成分の粉末に加えて、追加の必要な成分を獲得することができる。

【００８６】

眼科用の場合、治療化合物は溶液、懸濁液、および眼での使用に適した軟膏に製剤化される。点眼製剤の場合、一般的には次の参考文献を参照：Ｍｉｔｒａ （ｅｄ．）， Ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．（１９９３）、または次の参考文献も参照：Ｈａｖｅｎｅｒ，Ｗ．Ｈ．，Ｏｃｕｌａｒ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，Ｃ．Ｖ．Ｍｏｓｂｙ Ｃｏ．，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ（１９８３）。点眼医薬品は、溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、または固体挿入物の剤形で眼への局所投与に適するものであってもよい。単回投与の場合、０．１ｎｇ～５０００μｇ、１ｎｇ～５００μｇ、または１０ｎｇ～１００μｇの芳香族カチオン性ペプチドがヒトの眼に点眼することができる。

【００８７】

点眼調製品は、使用上有害ではない抗菌剤などの無毒性物質を含むものであってもよく、例えば、チメロサール、塩化ベンザルコニウム、メチルおよびプロピルパラベン、臭化ベンジルドデシニウム、ベンジルアルコール、またはフェニルエタノール；塩化ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、またはグルコン酸塩などの緩衝成分：ソルビタンラウリン酸モノエステル、トリエタノールアミン、モノパルミチン酸ポリオキシエレンソルビタン、エチレンジアミン４酢酸などの他の従来成分などである。

【００８８】

点眼溶液または懸濁液は、眼内の芳香族カチオン性ペプチド許容濃度を維持する必要があるたびに投与される。哺乳動物の眼への投与は、日に約１回または２回であってもよい。

【００８９】

経口組成物としては一般的に、不活性希釈剤または可食性担体が挙げられる。経口治療的投与の目的ために、活性化合物を賦形剤に組み込むことができ、そして錠剤、トローチ、またはゼラチンカプセルなどのカプセルの剤形で使用できる。薬学的に適合する結合剤、および／または補助物質を、組成物の一部として含有することができる。錠剤、丸薬、カプセル、トローチなどは、以下の成分または同様の性質の化合物のいずれかを含有できる：微結晶性セルロース、ガムトラガカント、またはゼラチンなどの結合剤；澱粉またはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモジェル、またはコーンスターチなどの分解剤；ステアリン酸マグネシウムまたはステロートなどの滑剤；コロイド状二酸化ケイ素；ショ糖またはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香料などの香料添加剤。

【００９０】

吸入による投与の場合、例えば二酸化炭素などのガスなどの適切な推進剤を含む加圧容器またはディスペンサー、または噴霧器からのエアゾールスプレーの剤形で化合物を送達できる。前記方法には、米国特許第６，４６８，７９８号で述べられた方法を含む。

【００９１】

本明細書中で述べられるような治療化合物の全身投与は、経粘膜的または経皮的方法によって行うこともできる。経粘膜的または経皮的投与の場合、浸透される障壁に適合している浸透剤が製剤中に使用される。前記浸透剤は一般的に当該技術分野で公知であり、例えば、経粘膜的投与の場合には、洗浄剤、胆汁塩、およびフシジン酸誘導体を含む。経粘膜的投与は、鼻腔用スプレーの使用を通じて達成できる。経皮的投与の場合、活性化合物は、一般的に当該技術分野で公知なように軟膏、ゲル、またはクリームに製剤化される。一実施形態では、経皮的投与がイオンフォレシスによって行ってもよい。

【００９２】
治療用タンパク質またはペプチドは、担体系で製剤化できる。前記担体はコロイド系であってもよい。前記コロイド系は、リポソーム、リン脂質二重層賦形剤にすることができる。一実施形態では、前記治療用ペプチドは、ペプチドの完全性を維持しながらリポソームでカプセル化される。当事者は十分理解しているように、リポソームを調製する方法にはさまざまなものがある（次の参考文献を参照：Ｌｉｃｈｔｅｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．, Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｂｉｏｃｈｅｍ. Ａｎａｌ, ３３：３３７－４６２ （１９８８）； Ａｎｓｅｌｅｍ ｅｔ ａｌ, Ｌｉｐｏｓｏｍｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ, ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ （１９９３））。リポソーム製剤はクリアランスを遅らせ、細胞取り込みを増加させることができる（以下のＲｅｄｄｙ, Ａｎｎ．による文献を参照、Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ．, ３４ （７－８）：９１５－９２３ （２０００））。活性剤は、可溶性、不溶性、透過性、非透過性、生分解性、または胃保持型高分子またはリポソームを含むが、これに限定されるものではない薬学的に許容可能な成分から調製される粒子内に投入することもできる。前記粒子としては、ナノ粒子、生分解性ナノ粒子、微小粒子、生分解性微小粒子、ナノ球体、生分解性ナノ球体、微小球体、生分解性微小球体、カプセル、エマルジョン、リポソーム、ミセル、およびウイルスベクター系が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【００９３】
前記担体は、例えば生分解性、生体適合性高分子マトリックスなどの高分子にすることもできる。一実施形態では、前記治療用ペプチドは、タンパク質の完全性を維持しながら高分子マトリックスでカプセル化できる。前記高分子は、ポリペプチド、タンパク質、または多糖類などの天然高分子、またはポリα－ヒドロキシ酸などの合成高分子である。例としては、例えばコラーゲン、フィブロネクチン、エラスチン、酢酸セルロース、ニトロセルロース、多糖類、フィブリン、ゼラチン、およびそれらの組み合わせなどから作られる担体が挙げられる。一実施形態では、前記高分子がポリ乳酸（ＰＬＡ）または乳酸／グリコール酸共重合体（ＰＧＬＡ）である。前記高分子マトリックスは、微小球体およびナノ球体を含むさまざまな形態または大きさに調製および単離することができる。高分子製剤は治療効果の持続期間が長くなる可能性がある（次の参考文献を参照：Ｒｅｄｄｙ, Ａｎｎ. Ｐｈａｒｍａｃｏｔｈｅｒ．, ３４ （７－８）：９１５－９２３ （２０００））。臨床試験では、ヒト成長ホルモン（ｈＧＨ）用高分子製剤が使用されてきた（次の参考文献を参照：Ｋｏｚａｒｉｃｈ ａｎｄ Ｒｉｃｈ, Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ, ２：５４８－５５２ （１９９８））。

【００９４】
高分子微小球体徐放性製剤の例は、ＰＣＴ公報第ＷＯ９９／１５１５４号（Ｔｒａｃｙ等）、米国特許第５，６７４，５３４号および第５，７１６，６４４号（両方とも、Ｚａｌｅ等）、およびＰＣＴ公報第ＷＯ９６／４００７３（Ｚａｌｅ等）、およびＰＣＴ公報第ＷＯ００／３８６５１号（Ｓｈａｈ等）で述べられている。米国特許第５，６７４，５３４号および第５，７１６，６４４号およびＰＣＴ公報第ＷＯ９６／４００７３号では、塩との凝集に対して安定化させたエリスロポエチンの粒子を含む高分子マトリックスを説明している。

【００９５】
一部の実施形態では、前記治療化合物は、インプラントおよびマイクロカプセル化送達システムを含み、放出制御製剤など、体内から排出に対して治療化合物を保護する担体で調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性、生体適合性高分子を使用できる。当該製剤は、公知の技術を用いて調製できる。前記物質は、Ａｌｚａ ＣｏｒｐｏｒａｔｉｏｎおよびＮｏｖａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ, Ｉｎｃ．などからも市販で入手できる。薬学的に許容可能な担体として、リポソーム懸濁液（細胞特異的抗原に対するモノクローナル抗体を持つ特定の細胞に標的とされたリポソームを含む）を使用できる。これらは、例えば、米国特許第４，５２２，８１１号で述べられているように当事者に公知の

方法に従って調製できる。

【００９６】

前記治療化合物は、細胞内送達を高めるように製剤化することもできる。例えば、リポソーム送達システムが公知であり、例えば次の参考文献を参照：Ｃｈｏｎｎ ａｎｄ Ｃｕｌｌｉｓ，“Ｒｅｃｅｎｔ Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｌｉｐｏｓｏｍｅ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，” Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ６：６９８－７０８ （１９９５）；Ｗｅｉｎｅｒ，“Ｌｉｐｏｓｏｍｅｓ ｆｏｒ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ：Ｓｅｌｅｃｔｉｎｇ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｅ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ Ｐｒｏｃｅｓｓｅｓ，” Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｈｏｄｓ ４ （３） ２０１－９ （１９９４）；ａｎｄ Ｇｒｅｇｏｒｉａｄｉｓ，“Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｌｉｐｏｓｏｍｅｓ ｆｏｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ：Ｐｒｏｇｒｅｓｓ ａｎｄ Ｐｒｏｂｌｅｍｓ，” Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ． １３ （１２）：５２７－３７ （１９９５）．Ｍｉｚｇｕｃｈｉ等著『Ｃａｎｃｅｒ Ｌｅｔｔ』，１００：６３－６９（１９９６）では、インビボおよびインビトロの両方で細胞にタンパク質を送達するために融合性リポソームを使用することを説明している。

【００９７】

治療薬の用量、毒性、および治療効果は、細胞培養または実験動物での標準的製薬手順で、例えば、ＬＤ５０（個体群の５０％で死に至る用量）およびＥＤ５０（個体群の５０％で治療効果がある用量）を決定することで決定できる。毒性と治療効果の用量比が治療指数であり、ＬＤ５０／ＥＤ５０の比で表すことができる。高い治療指数を示す化合物が望ましい。中毒性副作用を示す化合物を使用されることがある一方、非感染細胞に対する損傷の可能性を最小限に抑えるために、当該化合物の標的を罹患組織の部位にするように、送達システムの設計には注意する必要がある。これによって、副作用を減らすことになる。

【００９８】

細胞培養試験および動物試験から得られるデータは、ヒト用の幅広い用量の製剤化で使用できる。当該化合物の用量は、好適には、毒性をあまり示さない、または毒性のないＥＤ５０を含む幅広い血中濃度内に入る。用量は、採用される剤形および利用される投与経路に応じてこの範囲内で変えてもよい。方法で使用されるあらゆる化合物に対して、細胞培養試験から最初に治療有効量を推定できる。用量は、細胞培養で決定されるように、ＩＣ５０（すなわち、症状の最大半量の抑制を達成する試験化合物の濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成する動物モデルで公式化できる。当該情報は、ヒトに有用な用量をより正確に決定するために使用できる。血漿中の濃度を、例えば、高性能液体クロマトグラフィーで測定してもよい。

【００９９】

典型的には、治療または予防の効果を達成するのに十分な、有効量の前記芳香族カチオン性ペプチドは、約０．０００００１ｍｇ／体重１ｋｇ／日～約１０，０００ｍｇ／体重１ｋｇ／日の範囲に及ぶ。好適には、用量範囲は約０．０００１ｍｇ／体重１ｋｇ／日～約１００ｍｇ／体重１ｋｇ／日である。例えば、用量は毎日、２日毎、または３日毎に１ｍｇ／体重１ｋｇまたは１０ｍｇ／体重１ｋｇ、または毎週、２週間毎、または３週間毎に１～１０ｍｇ／体重１ｋｇの範囲であってもよい。一実施形態では、ペプチドの単回投与は０．１～１０，０００μｇ／体重１ｋｇの範囲に及ぶ。一実施形態では、担体中の芳香族カチオン性ペプチドの濃度は０．２～２０００μｇ／（送達される製剤１ｍＬ）の範囲に及ぶ。例示的治療投薬計画では、日に１回または週に１回の投与を必要とする。被検体のブドウ糖またはインシュリンの血中濃度を測定して、それに応じて用量または投与を調整することで、間隔が示されたものより不規則になることもある。治療用途では、疾患の進行が抑制されるか停止されまで、好適には、被検体が疾患の症状の部分的または全体的な改善を示すまで、相対的に短い間隔で相対的に高い用量が必要になることがよくある。その後、患者に予防投薬計画を施すことができる。

【０１００】
一部の実施形態では、芳香族カチオン性ペプチドの治療的有効量を、１０^{-11}～１０^{-6}モル、例えば約１０^{-7}モルの標的組織でのペプチドの濃度として定義することが可能である。この濃度が０．００１～１００ｍｇ／ｋｇの全身用量または体表面積で同等の用量で送達されるものであってもよい。標的組織で治療濃度を維持するように、用量のスケジュールが最適化されることになり、最も好適には、毎日または毎週１回投与であるが、連続投与（例えば、静脈注入または経皮的塗布）を含む。
【０１０１】
一部の実施形態では、「低」、「中」、または「高」の用量レベルで、芳香族カチオン性ペプチドの用量が規定される。一実施形態では、低用量は約０．０００１～約０．５ｍｇ／ｋｇ／ｈ、好適には、約０．０１～約０．１ｍｇ／ｋｇ／ｈである。一実施形態では、中用量は約０．１～約１．０ｍｇ／ｋｇ／ｈ、好適には、約０．１～約０．５ｍｇ／ｋｇ／ｈである。一実施形態では、高用量は約０．５～約１０ｍｇ／ｋｇ／ｈ、好適には、約０．５～約２ｍｇ／ｋｇ／ｈである。
【０１０２】
当事者は十分理解することであるが、疾患または障害の重症度、被検体の全体的な健康および／または年齢、および他の疾患の存在を含むが、これに限定されるものではない、特定の要因が効果的に治療するために必要な用量やタイミングに影響を及ぼすことがある。さらに、本明細書中に記載される治療組成物を治療有効量用いた被検体の治療としては、単回治療または一連の治療が挙げられる。
【０１０３】
当事者は十分理解することであるが、疾患または障害の重症度、被検体の全体的な健康および／または年齢、および他の疾患の存在を含むが、これに限定されるものではない、特定の要因が効果的に治療するために必要な用量やタイミングに影響を及ぼすことがある。さらに、本明細書中に記載される治療組成物を治療有効量用いた被検体の治療としては、単回治療または一連の治療が挙げられる。
【０１０４】
本方法に従って治療される哺乳動物は、例えば、羊、豚、牛、および馬などの家畜；犬や猫などの愛玩動物；ラット、マウス、およびウサギなどの実験動物を含む任意の哺乳動物であってもよい。好適な実施形態では、哺乳動物がヒトである。

芳香族カチオン性ペプチドと他の治療薬による併用治療
【０１０５】
場合によっては、別の治療薬と組み合わせて、本明細書中で述べられる芳香族カチオン性ペプチド（または薬学的に許容される塩、エステル、アミド、プロドラッグ、または溶媒和物）の少なくとも１つを施すことが適切であろう。単なる例として、本明細書中の芳香族カチオン性ペプチドの１つの投与を受けたときに患者が経験した副作用の１つが炎症である場合、初期治療薬と組み合わせて抗炎症薬を投与することが適切であろう。あるいは、単なる例として、本明細書中に記載の化合物の１つの治療有効性は補助物質の投与によって高めることが可能である（すなわち、補助物質それだけで最低限の治療効果を有するが、別の治療薬と組み合わせることで、患者に対する全体的な治療効果が高められる）。あるいは、単なる例として、患者が経験した効果は、眼疾患の予防または治療でも治療効果がある別の治療薬（治療計画も含む）とともに本明細書中に記載の化合物の１つを投与することで高められることが可能である。単なる一例として、芳香族カチオン性ペプチドの１つの投与を伴う黄斑変性症の治療において、患者に黄斑変性症の他の治療薬または治療を提供することでも、高い治療効果が得られよう。いかなる場合にも、治療を受けている眼疾患、障害、または病状に関わらず、患者が経験する全体的な効果は、単純に２つの治療薬の効果の加算になることがあり、あるいは患者は相乗効果を経験することが可能である。
【０１０６】

考えられる組み合わせ治療の具体的な限定されない例としては、一酸化窒素（ＮＯ）誘導剤、スタチン、負電荷リン脂質、酸化防止剤、無機物、抗炎症剤、抗血管新生剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、およびカロテノイドとともに少なくとも１つの芳香族カチオン性ペプチドを使用することが挙げられる。いくつかの例として、適切な組み合わせ薬剤が複数の分類に入れてもよい（単なる例として、ルテインは酸化防止剤およびカロテノイドである）。さらに、芳香族カチオン性ペプチドは、単なる例としてシクロスポリンＡを含む患者に効果をもたらす追加薬剤とともに投与されることもある。

【０１０７】

さらに、芳香族カチオン性ペプチドは、単なる例として、体外レオフェレシス（膜差次的濾過としても公知）の使用、移植可能小型望遠鏡の使用、ドルーゼンのレーザー光凝固術、および微小刺激治療を含む、患者に相乗効果をもたらす手順との組み合わせで使用されることもある。

【０１０８】

酸化防止剤を使用することが、黄斑変性症および栄養失調症の患者に効果があることが証明されている。例えば次の参考文献を参照：Ａｒｃｈ．　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．，１１９：　１４１７－３６（２００１）；Ｓｐａｒｒｏｗ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ．，　２７８：１８２０７－１３（２００３）。少なくとも１つの芳香族カチオン性ペプチドとの組み合わせで使用できる適切な酸化防止剤の例としては、ビタミンＣ、ビタミンＥ、β－カロテンおよび他のカロテノイド、コエンザイムＱ、４－ヒドロキシ－２、２、６、６－テトラメチルピペリジン－Ｎ－オキシル（テンポールとしても公知）、ルテイン、ブチルヒドロキシトルエン、レスベラトロール、トロロクス類似物（ＰＮＵ－８３８３６－Ｅ）、およびコケモモ抽出物が挙げられる。

【０１０９】

特定の無機物を使用することも、黄斑変性症および栄養失調症の患者に効果があることが証明されている。例えば次の参考文献を参照：Ａｒｃｈ．　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．，１１９：　１４１７－３６（２００１）。少なくとも１つの芳香族カチオン性ペプチドとの組み合わせで使用できる適切な無機物の例としては、酸化第二銅などの銅含有無機物；酸化亜鉛などの亜鉛含有無機物；セレン含有化合物が挙げられる。

【０１１０】

特定の負電荷リン脂質を使用することも、黄斑変性症および栄養失調症の患者に効果があることが証明されている。例えば次の参考文献を参照：Ｓｈａｂａｎ　＆　Ｒｉｃｈｔｅｒ，　Ｂｉｏｌ．　Ｃｈｅｍ．，　３８３：５３７－４５　（２００２）；　Ｓｈａｂａｎ，　ｅｔ　ａｌ．，　９　Ｅｘｐ．　Ｅｙｅ　Ｒｅｓ．，　７５：９９－１０８　（２００２）。少なくとも１つの芳香族カチオン性ペプチドとの組み合わせで使用できる適切な負電荷リン脂質の例としては、カルジオリピンおよびフォスファチジルグリセロールが挙げられる。正電荷および／または中性リン脂質も、芳香族カチオン性ペプチドとの組み合わせで使用された場合に黄斑変性症および栄養失調症の患者に効果をもたらすことが可能である。

【０１１１】

特定カロテノイドの使用は、光受容体細胞で必要な光防御の維持に関連付けられてきた。カロテノイドは、食物、藻類、細菌、ならびに鳥および貝などの特定の動物で見つけることができるテルペノイド群の天然の黄色から赤色の色素である。カロテノイドは、６００以上の天然カロテノイドが特定されている大きな分子の集合である。カロテノイドとしては、炭化水素（カロテン）およびその酸素化物、アルコール誘導体（キサントフィル）が挙げられる。これらには、アクチニオエリトロール、アスタキサンチン、カンタキサンチン、カプサンチン、カプソルビン、β－８’－アポ－カロテナール（アポ－カロテナール）、β－１２’－アポ－カロテナール、α－カロテン、β－カロテン「カロテン」（α－およびβ－カロテンの混合物）、γ－カロテン、β－クリプトキサンチン、ルテイン、リコピン、ビオレリトリン、ゼアキサンチン、およびそれらのヒドロキシル－またはカルボキシル－含有部分のエステルが挙げられる。カロテノイドの多くはシス－およびトラン

スー異性体として天然に発生する一方、合成化合物はラセミ化合物であることがよくある。

【０１１２】

ヒトでは、網膜が主にゼアキサンチンとルテインの２つのカロテノイドを選択的に蓄積する。これらの２つのカロテノイドは、強力な酸化防止剤であり、青色光を吸収するため、網膜の保護に役立つと考えられる。ウズラでの研究からは、カロテノイドの不足した食事で育てられた群では網膜のゼアキサンチン濃度が低く、非常に多くのアポトーシスを起こした光受容細胞からも明らかなように、重度の光損傷を患った一方で、ゼアキサンチン濃度の高い群では最小限の損傷であったことが確認されている。少なくとも１つの芳香族カチオン性ペプチドとの組み合わせ使用に適切なカロテノイドの例としては、ルテインおよびゼアキサンチンのほか、前述のカロテノイド類も挙げられる。

【０１１３】

適切な一酸化窒素誘導剤としては、内因性ＮＯを活性化させる、あるいは体内で内因性内皮由来血管弛緩因子（ＥＤＲＦ）の濃度を上げる、あるいは一酸化窒素合成酵素のための物質である化合物を含む。当該化合物としては以下のものが挙げられ、例えば、Ｌ－アルギニン、Ｌ－ホモアルギニン、およびＮ－ヒドロキシ－Ｌ－アルギニンであり、それらのニトロソ化およびニトロシル化類似物（例えば、ニトロソ化Ｌ－アルギニン、ニトロシル化Ｌ－アルギニン、ニトロソ化Ｎ－ヒドロキシ－Ｌ－アルギニン、ニトロシル化Ｎ－ヒドロキシ－Ｌ－アルギニン、ニトロソ化Ｌ－ホモアルギニン、およびニトロシル化Ｌ－ホモアルギニン）を含み、およびＬ－アルギニンおよび／またはその薬学的に許容される塩の前駆体で、例えば、シトルリン、オルニチン、グルタミン、リジン、これらのアミノ酸の少なくとも１つを含むポリペプチド、酵素アルギナーゼの阻害剤（例えば、Ｎ－ヒドロキシ－Ｌ－アルギニンおよび２（Ｓ）－アミノ－６－ボロノヘキサン酸）および一酸化窒素合成酵素、サイトカイン、アデノシン、プラジキニン、カルレティキュリン、ビサコジル、およびフェノールフタレインのための物質を含む。ＥＤＲＦは内皮細胞によって分泌される血管弛緩因子であり、一酸化窒素またはそれに密接に関連する誘導体として特定されている（Ｐａｌｍｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ，３２７：５２４－５２６（１９８７）；Ｉｇｎａｒｒｏ ｅｔ ａｌ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８４：９２６５－９２６９（１９８７））。

【０１１４】

スタチンは脂質低下薬および／または適切な一酸化窒素誘導剤として働く。さらに、スタチンの使用と黄斑変性症の発症または進行との間の関係が実証されている（Ｇ．ＭｃＧｗｉｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ，８７：１１２１－２５（２００３））。したがって、スタチンは、芳香族カチオン性ペプチドと組み合わせて投与した場合に、眼疾患（黄斑変性症、栄養失調症、および網膜ジストロフィーなど）を患う患者に効果をもたらす。適切なスタチンとしては、単なる例として、ロスバスタチン、ピタバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ベロスタチン、フルバスタチン、コンパクチン、ロバスタチン、ダルバスタチン、フルイドスタチン、アトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム（アトルバスタチンのヘミカルシウム塩である）、およびジヒドロコンパクチンが挙げられる。

【０１１５】

一緒に芳香族カチオン性ペプチドを使用できる適切な抗炎症薬としては、単なる例として、アスピリンおよび他のサリチル酸塩、クロモリン、ネドクロミル、テオフィリン、ジレウトン、ザフィルルカスト、モンテルカスト、プランルカスト、インドメタシン、およびリポオキシゲナーゼ阻害剤；非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）（イブプロフェンおよびナプロキシンなど）；プレドニゾン、デキサメタゾン、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（すなわち、ナプロキセン（商標）またはセレブレックス（商標）などのＣＯＸ－１および／またはＣＯＸ－２阻害剤）；スタチン（単なる例として、ロスバスタチン、ピタバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ベロスタ

チン、フルバスタチン、コンパクチン、ロバスタチン、ダルバスタチン、フルイドスタチン、アトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム（アトルバスタチンのヘミカルシウム塩である）、およびジヒドロコンパクチン）；および解離性ステロイド類が挙げられる。

【０１１６】

黄斑変性症または網膜変性症に関連する眼疾患または症状を治療するために、適切なマトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）阻害剤も、芳香族カチオン性ペプチドと組み合わせて投与してもよい。ＭＭＰは、細胞外マトリックスの大部分の成分を加水分解することが知られている。これらのプロテイナーゼは、正常組織改造、胚形成、創傷治癒、および血管形成などの生体内作用で中心的役割を担う。しかし、黄斑変性症を含む多くの病状でＭＭＰの過剰発現が観察されている。多くのＭＭＰは特定されており、その大部分はマルチドメイン亜鉛エンドペプチダーゼである。多くのメタロプロテイナーゼ阻害剤が公知である（例えば、Ｗｈｉｔｔａｃｋｅｒ Ｍ．等による『ＭＭＰ阻害剤の検討』（Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ ９９（９）：２７３５－２７７６（１９９９））を参照。）。ＭＭＰ阻害剤の典型的な例としては、メタロプロテイナーゼの組織阻害剤（ＴＩＭＰ）（例えば、ＴＩＭＰ－１、ＴＩＭＰ－２、ＴＩＭＰ－３、またはＴＩＭＰ－４）、α－２－マクログロブリン、テトラサイクリン類（例えば、テトラサイクリン、ミノサイクリン、およびドキシサイクリン）、ヒドロキサメート類（例えば、バチマスタット、マリミスタット、およびトロケード）、キレート剤（例えば、ＥＤＴＡ、システイン、アセチルシステイン、Ｄ－ペニシラミン、および金塩）、合成ＭＭＰフラグメント、スクシニルメルカプトプリン、ホスホナミデート、およびヒドロキサム酸が挙げられる。芳香族カチオン性ペプチドと組み合わせて使用してもよいＭＭＰ阻害剤の例としては、単なる例として、前述の阻害剤のいずれかが含まれる。

【０１１７】

抗血管新生薬または抗ＶＥＧＦ薬を使用することも、黄斑変性症および栄養失調症の患者に効果があることが証明されている。少なくとも１つの芳香族カチオン性ペプチドと組み合わせて使用してもよい適切な抗血管新生薬または抗ＶＥＧＦ薬の例としては、Ｒｈｕｆａｂ Ｖ２（ルセンティス（商標））、トリプトファニル－ｔＲＮＡ合成酵素（ＴｒｐＲＳ）、Ｅｙｅ００１（抗ＶＥＧＦペグ化アプタマー）、スクアラミン、Ｒｅｔａａｎｅ（商標）１５ｍｇ（デポー懸濁液用酢酸アネコルタブ；Ａｌｃｏｎ，Ｉｎｃ．）、コンブレタスタチンＡ４プロドラッグ（ＣＡ４Ｐ）、マクジェン（商標）Ｍｉｆｅｐｒｅｘ（商標）（ミフェプリストン－ｒｕ４８６）、テノン嚢下トリアムシノロンアセトニド、硝子体内結晶性トリアムシノロンアセトニド、プリノマスタット（ＡＧ３３４０－合成マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、Ｐｆｉｚｅｒ）、フルオシノロンアセトニド（フルオシノロン眼内移植物、Ｂａｕｓｃｈ＆Ｌｏｍｂ／Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓを含む）、ＶＥＧＦＲ阻害剤（Ｓｕｇｅｎ）、およびＶＥＧＦトラップ（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ／Ａｖｅｎｔｉｓ）が挙げられる。

【０１１８】

視覚障害を緩和するために用いられている他の薬物療法を、少なくとも１つの芳香族カチオン性ペプチドと組み合わせて使用することができる。当該療法としては、非熱的レーザーの使用とともに用いられるビスダイン（商標）、ＰＫＣ ４１２、Ｅｎｄｏｖｉｏｎ（ＮｅｕｒｏＳｅａｒｃｈ Ａ／Ｓ）、単なる例としてグリア由来神経栄養因子および毛様体神経栄養因子を含む神経栄養因子、ジアタゼム、ドルゾラミド、光合成物、９－シス－レイチナール、フォスフォリンアイオダイドまたはエコチオフェートまたは炭酸脱水酵素阻害剤を含む点眼薬（Ｅｃｈｏ療法を含む）、ＡＥ－９４１（ＡＥｔｅｒｎａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ）、Ｓｉｒｎａ－０２７（Ｓｉｒｎａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．）、ペガプタニブ（ＮｅＸｓｔａｒ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ／Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、ニューロトロフィン類（単なる例として、ＮＴ－４／５、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈを含む）、Ｃａｎｄ５（Ａｃｕｉｔｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ラニビズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、ＩＮＳ－３７２１７（Ｉｎ

ｓｐｉｒｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、インテグリン拮抗薬（Ｊｅｒｉｎｉ ＡＧおよびＡｂｂｏｔｔ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓの製品を含む）、ＥＧ－３３０６（Ａｒｋ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｌｔｄ．）、ＢＤＭ－Ｅ（ＢｉｏＤｉｅｍ Ｌｔｄ．）、サリドマイド（例示すると、例えば、ＥｎｔｒｅＭｅｄ，Ｉｎｃ．製）、カルジオトロフィン－１（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、２－メトキシエストラジオール（Ａｌｌｅｒｇａｎ／Ｏｃｕｌｅｘ）、ＤＬ－８２３４（Ｔｏｒａｙ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ）、ＮＴＣ－２００（Ｎｅｕｒｏｔｅｃｈ）、テトラチオモリブデート（ミシガン大学）、ＬＹＮ－００２（Ｌｙｎｋｅｕｓ Ｂｉｏｔｅｃｈ）、小型藻類化合物（Ａｑｕａｓｅａｒｃｈ／Ａｌｂａｎｙ，Ｍｅｒａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、Ｄ－９１２０（Ｃｅｌｌｔｅｃｈ Ｇｒｏｕｐ ｐｌｃ）、ＡＴＸ－Ｓ１０（Ｈａｍａｍａｔｓｕ Ｐｈｏｔｏｎｉｃｓ）、ＴＧＦ－ｂｅｔａ ２（Ｇｅｎｚｙｍｅ／Ｃｅｌｔｒｉｘ）、チロシンキナーゼ阻害剤（Ａｌｌｅｒｇａｎ，ＳＵＧＥＮ，Ｐｆｉｚｅｒ）、ＮＸ－２７８－Ｌ（ＮｅＸｓｔａｒ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ／Ｇｉｌｅａｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）、Ｏｐｔ－２４（ＯＰＴＩＳ Ｆｒａｎｃｅ ＳＡ）、網膜細胞神経節神経保護物質（Ｃｏｇｅｎｔ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）、Ｎ－ニトロピラゾール誘導体（Ｔｅｘａｓ Ａ&Ｍ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｙｓｔｅｍ）、ＫＰ－１０２（Ｋｒｅｎｉｔｓｋｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、およびシクロスポリンＡが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【０１１９】

いかなる場合にも、複数の治療薬をどんな順番でも、あるいは同時にでも投与できる。同時の場合、複数の治療薬を１種類のまとめた剤形または数種類の剤形で提供できる（単なる例として、１種類の溶液または２種類の別の溶液として）。治療薬のうちの１つを複数の用量で投与すること、あるいは両方を複数の用量で投与することができる。同時ではない場合、複数回の投与の間隔は０週以上から約４週間以下、約６週間以下、約２ヶ月以下、約４ヶ月以下、約６ヶ月以下、または約１年以下までさまざまである。さらに、組み合わせ方法、組成物および製剤は、２種類の薬剤のみの使用に限定されるものではない。単なる例として、芳香族カチオン性ペプチドが、少なくとも１つの酸化防止剤と少なくとも１つの負電荷リン脂質とともに投与される；あるいは、芳香族カチオン性ペプチドが、少なくとも１つの酸化防止剤と少なくとも１つの一酸化窒素生成の誘導剤とともに投与される；あるいは、芳香族カチオン性ペプチドが、少なくとも１つの一酸化窒素の誘導剤と少なくとも１つの負電荷リン脂質とともに投与されるなど。

【０１２０】

さらに、芳香族カチオン性ペプチドは、患者に付加的効果または相乗効果をもたらすかもしれない処置と組み合わせ使用されることもある。視覚障害を緩和することが公知である、提案されている、または考えられている処置としては、「限定網膜移動術」、光線力学的治療（単なる例として、受容体標的化ＰＤＴ、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ，Ｃｏ．；ＰＤＴとともに注射用ポリフィマーナトリウム；ベルテポルフィン、ＱＬＴ Ｉｎｃ．；ＰＤＴとともにロスタポルフィン、Ｍｉｒａｖｅｎｔ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ；ＰＤＴとともにタラポルフィンナトリウム、Ｎｉｐｐｏｎ Ｐｅｔｒｏｌｅｕｍ；モテキサフィンルテチウム、Ｐｈａｒｍａｃｙｃｌｉｃｓ，Ｉｎｃ．を含む）、アンチセンスオリゴヌクレオチド類（単なる例として、Ｎｏｖａｇａｌｉ Ｐｈａｒｍａ ＳＡによって試験された製品、およびＩＳＩＳ－１３６５０，Ｉｓｉｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓを含む）、レーザー光凝固術、ドルーゼンレーザー療法、黄斑円孔手術、黄斑移動術、移植可能小型望遠鏡、ファイル運動血管造影法（マイクロレーザー療法および栄養血管凝固治療としても公知）、陽子ビーム療法、微小刺激療法、網膜剥離および　　硝子体手術、強膜バックル、黄斑下手術、経瞳孔温熱療法、光化学系Ｉ療法、ＲＮＡ干渉（ＲＮＡｉ）の使用、体外レオフェレシス（膜差次的濾過およびレオテラピーとしても公知）、マイクロチップ埋め込み、幹細胞療法、遺伝子置換療法、リボザイム遺伝子療法（低酸素症応答配列の遺伝子療法、Ｏｘｆｏｒｄ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａ；Ｌｅｎｔｉｐａｋ、Ｇｅｎｅｔｉｘ；ＰＤＥＦ遺伝子療法、ＧｅｎＶｅｃ

を含む）、光受容体／網膜細胞移植術（網膜色素上皮細胞Ｄｉａｃｒｉｎ，　Ｉｎｃ．；網膜細胞移植物、Ｃｅｌｌ　Ｇｅｎｅｓｙｓ，　Ｉｎｃ．を含む）、および鍼治療が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【０１２１】

さらに、個体に効果をもたらすために使用してもよい組み合わせとしては、個体が特定の眼疾患に関連していることが公知である突然変異遺伝子の保持者であるかを確認する遺伝子検査を使用することを含む。単なる例として、ヒトＡＢＣＡ４遺伝子の欠損は、シュタルガルト病、錐体杆体ジストロフィー、加齢黄斑変性症、および網膜色素変性症を含む５つの特徴のある網膜表現型と関連があると考えられる。例えば、次の参考文献を参照：Ａｌｌｉｋｍｅｔｓ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｓｃｉｅｎｃｅ，　２７７：１８０５－０７　（１９９７）；　Ｌｅｗｉｓ　ｅｔ　ａｌ．，　Ａｍ．　Ｊ．　Ｈｕｍ．　Ｇｅｎｅｔ．，　６４：４２２－３４　（１９９９）；　Ｓｔｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｎａｔｕｒｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，　２０：３２８－２９　（１９９８）；　Ａｌｌｉｋｍｅｔｓ，　Ａｍ．　ＪＨｕｍ．　Ｇｅｎ．，　６７：７９３－７９９　（２０００）；　Ｋｌｅｖｅｒｉｎｇ，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ，　１１　１：５４６－５５３　（２００４）。さらに、シュタルガルト病の常染色体優性は、ＥＬＯＶ４遺伝子の突然変異遺伝子によって引き起こされる。次の参考文献を参照：Ｋａｒａｎ，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．（２００５）。これらの突然変異遺伝子のいずれかを保有する患者には、本明細書中に記載の方法で治療および／または予防の効果が見られることが期待される。

【０１２２】

（実施例）

本発明は以下の実施例でさらに説明されるが、これによって制限するものと解釈してはならない。

【実施例１】

【０１２３】

ヒト網膜上皮細胞の損傷を誘導した高血糖の予防

【０１２４】

ヒト網膜上皮細胞（ＨＲＥＣ）の損傷を誘導した高血糖の予防における本発明の芳香族カチオン性ペプチドの効果を培養ＨＲＥＣで調査した。

【０１２５】

本発明の研究でのＨＲＥＣ培養の方法は公知である。一般的には、次の参考文献を参照：Ｌｉ　Ｂ，　Ｔａｎｇ　ＳＢ，　Ｚｈａｎｇ　Ｇ，　Ｃｈｅｎ　ＪＨ，　Ｌｉ　ＢＪ．　Ｃｕｌｔｕｒｅ　ａｎｄ　ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｈｕｍａｎ　ｒｅｔｉｎａｌ　ｃａｐｉｌｌａｒｙ　ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ　ｃｅｌｌ．　Ｃｈｉｎ　Ｏｐｈｔｈａｌ　Ｒｅｓ　２００５；　２３：　２０－２；　Ｐｒｅｍａｎａｎｄ　Ｃ，　Ｒｅｍａ　Ｍ，　Ｓａｍｅｅｒ　ＭＺ，　Ｓｕｊａｔｈａ　Ｍ，　Ｂａｌａｓｕｂｒａｍａｎｙａｍ　Ｍ．　Ｅｆｆｅｃｔ　ｏｆ　ｃｕｒｃｕｍｉｎ　ｏｎ　ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｈｕｍａｎ　ｒｅｔｉｎａｌ　ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ　ｃｅｌｌｓ　ｕｎｄｅｒ　ｉｎ　ｖｉｔｒｏ　ｃｏｎｄｉｔｉｏｎｓ．　Ｉｎｖｅｓｔ　Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ　Ｖｉｓ　Ｓｃｉ　２００６；　４７：２１７９－８４。

【０１２６】

簡単に言うと、ＨＲＥＣ細胞を以下の３つの群に分けた：正常対照群；３０ｍＭのグルコースが投与された群；３０ｍＭのグルコース＋ＳＳ－３１が投与された群。さまざまな濃度のＳＳ－３１（１０ｎＭ、１００ｎＭ、１μＭ、１０μＭ）とともに高濃度グルコースで併用処理されたＨＲＥＣの生存率を、アネキシンＶ＋ＰＩ試験およびフローサイトメトリーを用いて測定した。一般的には、次の参考文献を参照：Ｋｏｏｐｍａｎ，　Ｇ．，　Ｒｅｕｔｅｌｉｎｇｓｐｅｒｇｅｒ，　Ｃ．　Ｐ．，　Ｋｕｉｊｔｅｎ，　Ｇ．　Ａ．　Ｍ．，　Ｋｅｅｈｎｅｎ，　Ｒ．　Ｍ．　Ｊ．，　Ｐａｌｓ，　Ｓ．　Ｔ．，　ａｎｄ　ｖａｎ　Ｏｅｒｓ，　Ｍ．　Ｈ．　Ｊ．　１９９４．　Ａｎｎｅｘｉｎ　Ｖ　ｆｏｒ

flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis. Blood 84: 1415; Homburg, C. H., de Haas, M., von dem Borne, A. E., Verhoeven, A. J., Reutelingsperger, C. P., and Roos, D. 1995. Human neutrophils lose their surface Fc gamma RIII and acquire Annexin V binding sites during apoptosis in vitro. Blood 85: 532; Vermes, I, Haanen, C, Steffens-Nakken, H., and Reutelingsperger, C. 1995. A novel assay for apoptosis -flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V. J. Immunol. Meth. 184: 39; Fadok, V. A., Voelker, D. R., Campbell, P. A., Cohen, J. J., Bratton, D. L., and Henson, P. M. 1992. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. J. Immunol. 148: 2207。

【０１２７】

ＳＳ－３１とともに高濃度グルコースで併用処理したＨＲＥＣの生存率は、２４時間と４８時間で検査した。結果は図１に示したとおりであり、ＳＳ－３１の投与によって、アポトーシスを起こした細胞および壊死細胞は減るとともに、ＨＲＥＣの生存率は著しく増加した。また、ＳＳ－３１の治療によってＲＯＳの生成も減少させた（図２）。

【０１２８】

高濃度グルコースで処理されたＨＲＥＣのミトコンドリア膜電位消失に対する保護剤としてのＳＳ－３１の評価を調査した。高濃度グルコースが誘導した細胞死に対するＳＳ－３１の保護効果においてミトコンドリア媒介経路が重要だったかを確認するために、フローサイトメトリーでΔΨｍを測定した。ＳＳ－３１を用いずに高濃度グルコースでＨＲＥＣを２４時間または４８時間処理した後、ＪＣ－１蛍光プローブによって、高濃度グルコース群で緑色蛍光に対する赤色蛍光の比率の大幅な減少が観察されることで示されるように、ミトコンドリア膜電位の急速な消失が検出された。対照的に、１００ｎＭのＳＳ－３１併用処理群のΔΨｍは事実上変化がないままで、通常濃度グルコース対照群と同程度であった（図３）。これらのデータからは、ＳＳ－３１が、高濃度グルコース環境に曝されることで生じるミトコンドリア膜電位消失を予防したことを示唆している。

【０１２９】

グルコース（３０ｍｍｏｌ／Ｌ）はＨＲＥＣのミトコンドリアからのシトクロムｃの放出を誘導した。固定ＨＲＥＣをシトクロムｃ抗体およびミトコンドリア特異抗体（ＨＳＰ６０）で免疫標識化した。共焦点顕微鏡分析から、正常培養およびグルコースとともにＳＳ－３１による併用処理のＨＲＥＣでは、シトクロムｃ染色とミトコンドリア染色が重なり合っていて、シトクロムｃおよびミトコンドリアが共局在化していることを示すことが分かった（図４）。３０ｍｍｏｌ／Ｌのグルコースを用いた２４時間または４８時間の処理後、一部のシトクロムｃがＨＲＥＣの細胞質中で観察され、グルコースはＨＲＥＣ細胞のミトコンドリアから細胞質へのシトクロムｃの放出を誘導するが、ＳＳ－３１はそのようなミトコンドリアと細胞質間の転移を減らすことができることを示している。

【０１３０】

ミトコンドリアからのシトクロムｃ放出を予防することで、カスパーゼ－３の活性を下

げることになった。図５に示すとおり、ＳＳ－３１は、高濃度グルコース処理ＨＲＥＣ中のカスパーゼ－３のタンパク質発現を減少させた。開裂カスパーゼ－３タンパク質発現レベルは、ウエスタンブロット法で測定された（図５Ａ）。ＨＲＥＣを３０ｍＭのグルコースに２４時間および４８時間曝した場合、カスパーゼ－３発現のレベルは劇的増加した。同時に、ＳＳ－３１併用処理群では、カスパーゼ－３タンパク質レベルの著しい減少を示した（＊ｐ＜０．０５）。図５Ｂは、ＳＳ－３１を用いて２４時間および４８時間併用処理した高濃度グルコース中のＨＲＥＣのカスパーゼ－３発現レベルの定量分析を示す。

【０１３１】

ＳＳ－３１は、高濃度グルコースで処理したＨＲＥＣ中のＴｒｘ２の発現を増加させた。図５Ｃは、２４時間および４８時間、ＳＳ－３１で併用処理され、３０ｍＭのグルコースに曝されたＨＲＥＣ中のＴｒｘ２のｍＲＮＡレベルを示す。Ｔｒｘ２のｍＲＮＡ発現レベルは、定量リアルタイムＰＣＲで測定した。Ｔｒｘ２の相対的なｍＲＮＡレベルは、１８Ｓ　ｍＲＮＡレベルで標準化された（＊　ｐ＜０．０５対正常濃度グルコース培地群および３０ｍＭ高濃度グルコース処理群）。各時間に対して、３つの個別のサンプルを使用した。図５Ｄは、ウエスタンブロット法で測定されたＴｒｘ２タンパク質の発現レベルを示す。ＳＳ－３１で併用処理された高濃度グルコース群のＴｒｘのタンパク質発現は、正常濃度グルコース群と比較して著しく増加した（＊ｐ＜０．０５）。図５Ｅは、ＳＳ－３１による併用処理を行わない場合と行った場合で、高濃度グルコースに曝した２４時間および４８時間後のＨＲＥＣ中のＴｒｘ２のタンパク質レベルの定量分析を示す。

【０１３２】

これらの結果が示しているのは、ＳＳ－３１は高濃度グルコース環境中のＨＲＥＣ細胞の生存率を高めるということである。同様に、ＳＳ－３１および他の芳香族カチオン性ペプチドは糖尿病性網膜症を予防する方法として有用であろう。

【実施例２】

【０１３３】

高脂肪食を与えられたラットでの糖尿病性網膜症の予防

【０１３４】

糖尿病性網膜症の進行を予防することにおける本発明の芳香族カチオン性ペプチドの効果を、スプラーグドーリーラットモデルで調査した。本実施例では上記実験の結果を述べる。

【０１３５】

糖尿病のラットモデルは、ＳＤラットで６週間のＨＦＤと低用量のＳＴＺ（３０　ｍｇ／ｋｇ）注射または単回高用量（６５　ｍｇ／ｋｇ）のＳＴＺの組み合わせによって構築した。一般的には次の参考文献を参照：Ｋ．　Ｓｒｉｎｉｖａｓａｎ，　Ｂ．　Ｖｉｓｗａｎａｄ，　Ｌｙｄｉａ　Ａｓｒａｔ，　Ｃ．Ｌ．　Ｋａｕｌ　ａｎｄ　Ｐ．　Ｒａｍａｒａｏ，　Ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｈｉｇｈ－ｆａｔ　ｄｉｅｔ－ｆｅｄ　ａｎｄ　ｌｏｗ－ｄｏｓｅ　ｓｔｒｅｐｔｏｚｏｔｏｃｉｎ－ｔｒｅａｔｅｄ　ｒａｔ：　Ａ　ｍｏｄｅｌ　ｆｏｒ　ｔｙｐｅ　２　ｄｉａｂｅｔｅｓ　ａｎｄ　ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ，　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，　５２（４）：　３１３－３２０，　２００５。正常食（ＮＲＣ）が与えられた同じバッチのラットを対照として使用した。表７～１０は治療スケジュールおよび実験プロトコルを示す。

【表７】

表７．治療群－ＨＦＤ／ＳＴＺモデル

群	ラット数	モデル	治療	用量および経路
A	12	HFD/STZ	SS-31	10 mg/kg s.c
B	12	HFD/STZ	SS-31	3 mg/kg s.c.
C	12	HFD/STZ	SS-31	1 mg/kg s.c.
D	10	HFD/STZ	SS-20	10 mg/kg s.c.
E	10	HFD/STZ	SS-20	3 mg/kg s.c.
F	10	HFD/STZ	生理食塩水	等容量 s.c.
G	10	NRC	生理食塩水	等容量 s.c.

【表８】

表８．治療スケジュール－ＨＦＤ／ＳＴＺモデ

期間	目的	糖尿病群 (A,B,C,D,E,F)	対照群(G)
第1週	順応	正常ラット食	
第2～7週	食事操作	高脂肪食	正常ラット食
第7週の最後	STZ注射	STZ 30 mg/kg、i.p.、1回	クエン酸塩緩衝液
第8～27週	糖尿病の導入	第21週まで高脂肪食、その後、正常食に切り替え	正常ラット食
第28～37週	ペプチド治療	ペプチド治療(表7を参照)	群G:2 mL/kg、s.c.
第38週	24時間尿および血液のサンプルを収集して、重要臓器を採取した		

【表９】

表９．治療群－ＳＴＺモデル

群	ラット数	モデル	治療	用量および経路
A	11	糖尿病	SS-31	10 mg/kg s.c
B	11	糖尿病	SS 20	10 mg/kg s.c.
C	10	糖尿病	生理食塩水	等容量 s.c.
D	10	正常	生理食塩水	等容量 s.c.

【表１０】

表１０．治療スケジュール－ＳＴＺモデル

期間	目的	糖尿病群 (A,B,C)	対照群(D)
第1～3週	順応	正常ラット食	
第3週の最後	STZ注射	STZ 30 mg/kg、i.p.、1回	クエン酸塩緩衝液
第4～18週	糖尿病性合併症の導入	正常ラット食	
第19～28週	ペプチド治療	ペプチド治療 (表９を参照)	群D:2 mL/kg、s.c.
第29週	24時間尿および血液のサンプルを収集して、重要臓器を採取した		

【０１３６】

このような実験プロトコルに従って、ＳＤラットモデルでの糖尿病に関連した病状の治療における芳香族カチオン性ペプチドの効果を証明した。ＳＳ－２０およびＳＳ－３１の投与によって、糖尿病ラットの水晶体での白内障形成の予防または回復に向かわせることになった（図６および７、表１１および１２）。

【表１１】

表１１．ＨＦＤ／ＳＴＺラットモデル

群	濁りの程度					混濁の割合(%)	重度混濁の割合(%)
	−	+	++	+++	++++		
NRC	4	0	0	0	0	0	0
HFD/STZ	1	0	2	3	0	83.3	0
SS20 3mg	1	1	1	0	1	75.0	25.0
SS20 10mg	1	2	1	0	0	75.0	0
SS31 1mg	1	1	1	0	0	67.7	0
SS31 3mg	3	1	0	0	1	20.0	20.0
SS31 10mg	6	1	0	0	0	14.3	0

-: 透明；
+: 少し混濁；
++: 混濁；
+++: 中程度の混濁；
++++: 重度の混濁；

【表１２】
表１２．ＳＴＺラットモデル

群	混濁の程度					混濁の割合(%)	重度混濁の割合(%)
	−	+	++	+++	++++		
NRC	6	0	0	0	0	0	0
STZ	1	0	0	1	3	80.0	60.0
SS20 10 mg	2	0	2	0	1	60.0	20.0
SS31 10 mg	2	12	0	0	1	60.0	20.0

【０１３７】
ＳＤラットモデルにおける水晶体上皮に対する前記芳香族カチオン性ペプチドの効果を調査した。ＳＳ－３１を投与することにより、ＳＴＺラットモデル（図８）とＨＦＤ／ＳＴＺラットモデル（図９）の両方で上皮細胞の変化を減少させた。
【０１３８】
ＳＤラットモデルにおける内側血液網膜関門機能に対する前記芳香族カチオン性ペプチドの効果を調査した。ＳＳ－２０およびＳＳ－３１を投与することにより、ＳＳ－２０またはＳＳ－３１が投与されていないＨＦＤを与えられたラットと比べて内側血液網膜関門機能を向上させることになった（図１０）。
【０１３９】
ＳＤラットモデルにおける網膜微小血管に対する前記芳香族カチオン性ペプチドの効果を調査した（図１１および図１２）。ＳＳ－３１を投与することによって、ＳＴＺまたはＨＦＤ／ＳＴＺラットで見られた網膜微小血管の変化を減少させた。
【０１４０】
ＳＤラットモデルにおける網膜微小血管中の密着結合タンパク質クローディン５の分布に対する前記芳香族カチオン性ペプチドの効果を調査した。共焦点顕微鏡下で密着結合タンパク質クローディン５の分布を検出した（図１３）。クローディン５は、正常ラット（Ａ）では網膜血管に沿ってスムーズに、直線的に、および均一に分布されたが、ＳＴＺラット（Ｂ）では直線形状が崩れていた。ＳＳ－２０（１０　ｍｇ／ｋｇ）またはＳＳ－３１（１０　ｍｇ／ｋｇ）で治療されたＳＴＺラットにおける網膜血管でのクローディン５の分布は正常ラットのものと同様であった（それぞれ、パネルＣおよびＤ）。
【０１４１】
要約すれば、これらの研究結果は集合的に、芳香族カチオン性ペプチドが眼における糖尿病の悪影響、例えば白内障や微小血管系を予防または補正することを立証している。そのため、本発明の前記芳香族カチオン性ペプチドの投与は、ヒト被験者での糖尿病に関連した眼疾患を予防または治療する方法において有用である。
【実施例３】
【０１４２】
ＳＳ－３１は、緑内障の小柱網細胞における酸化ストレスを予防する。
【０１４３】
緑内障の小柱網細胞におけるペプチドの効果を研究することで、緑内障の予防または治療における本発明の前記芳香族カチオン性ペプチドの効果を調査した。緑内障は、世界中で不可逆的失明の２番目に多い原因である。原発性開放隅角緑内障（ＰＯＡＧ）は緑内障の主な亜型である。ＰＯＡＧでは、小柱網の目に見える異常はない。しかし、正常な機能

を行う小柱網内の細胞の能力は弱まっていると考える。

【０１４４】

本実施例では、本発明の前記芳香族カチオン性ペプチドの効果を、ＰＯＡＧ患者（ＧＴＭ）からの小柱網細胞と非疾患個体（ＨＴＭ）からの小柱網細胞の間で比較した。本発明の研究で有用な方法は説明されてきている。一般的には、次の参考文献を参照：He Y, Ge J, Tombran-Tink J., Mitochondrial defects and dysfunction in calcium regulation in glaucomatous trabecular meshwork cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008, 49(11):4912-22; He Y, Leung KW, Zhang YH, Duan S, Zhong XF, Jiang RZ, Peng Z, Tombran-Tink J, Ge J. Mitochondrial complex I defect induces ROS release and degeneration in trabecular meshwork cells of POAG patients: protection by antioxidants. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008, 49(4): 1447-58。ＧＴＭ細胞は、ＨＴＭ細胞と比較してミトコンドリア膜電位の著しい障害を示す（図１８）。

【０１４５】

細胞を以下の３つの群に分けた：「群Ａ」細胞は、ＳＳ－３１の投与前に過酸化水素にさらした。「群Ｂ」細胞は、過酸化水素の投与前にＳＳ－３１にさらした。「群Ｃ」細胞は、ＳＳ－３１と過酸化水素を同時に投与した。

【０１４６】

ＳＳ－３１にＨＴＭまたはＧＴＭ細胞の細胞毒性効果があるかを評価するために、細胞にさまざまな濃度のＳＳ－３１を投与し、ＬＤＨ試験を用いて細胞毒性を測定した。ＬＤＨ細胞毒性試験は、細胞の細胞毒性を試験する比色法である。本試験では、損傷を受けた細胞から放出される安定した細胞質性の乳酸脱水素酵素（ＬＤＨ）を定量的に測定する。この放出されるＬＤＨを、ジアフォラーゼによるテトラゾリウム塩（ヨードニトロテトラゾリウム（ＩＮＴ））の赤色ホルマザンへの変換を生じる共役酵素反応によって測定される。本発明の研究で有用な細胞からＬＤＨを検出する方法は公知である。一般的には次の参考文献を参照：Haslam, G. et al. (2005) Anal. Biochem. 336: 187; Tarnawski, A. (2005) Biochem. Biophys. Res. Comm. 333: 207; Round, J. L et al (2005) J. Exp. Med. 201: 419; Bose, C etal (2005) Am. J. Physiol. Gastr. L. 289: G926; Chen, A. and Xu, J. (2005) Am. J. Physiol. Gastr. L. 288: G447。ＬＤＨ活性は、定義した時間にわたるＮＡＤＨ酸化またはＩＮＴ減少として測定される。結果は図１４に示されており、ＳＳ－３１がＨＴＭおよびＧＴＭ細胞の生存率に影響を与えないことを示している。

【０１４７】

本発明の研究で有用なＴＭＴＲを用いたミトコンドリア膜電を測定する方法は次の参考文献で述べられている：Andrea Rasola and Massimo Geuna, A flow cytometry assay simultaneously detects independent apoptotic parameters, Cytometry 45:151-157, 2001; Mitoprobe JC-1 Kit for Flow Cytometry, Molecular Probes, Invitrogen, USA。図１６はＧＴＭ細胞での結果を示す。まとめると、これらの結果は、ＳＳ－３１がＳＳ－３１の投与前に過酸化水素にさらされた細胞のミトコンドリア膜電位を改善することを立証している。

【０１４８】
群Ａ：細胞がＳＳ－３１の投与前に過酸化水素にさらされた場合のＨＴＭおよびＧＴＭ細胞のミトコンドリア膜電位（ΔΨｍ）を調査した。まず、テトラメチルローダミンメチルエステル（ＴＭＲＭ、５００ｎＭ　ｘ　３０分）で標識化された細胞の共焦点顕微鏡法を用いて、ミトコンドリア膜電位を測定した（図１５）。また、ミトコンドリア選択プローブテトラメチルローダミンメチルエステル（ＴＭＲＭ、５００ｎＭｘ３０分）で細胞を標識化することで、フローサイトメトリーを用いたミトコンドリア膜電位の測定も行った（図１６、１７）。
【０１４９】
群Ｂ：細胞が過酸化水素の投与前にＳＳ－３１にさらされた場合のＧＴＭ細胞の形態を調査した。図１８は、さまざまな濃度のＳＳ－３１を投与した細胞の逆位相コントラスト顕微鏡法の結果を示す。この結果は、ＳＳ－３１が濃度依存および時間依存の方法で過酸化水素介在形態変化から細胞を保護することを示す。すなわち、ＳＳ－３１ペプチドに曝された細胞では、過酸化水素介在の細胞消失が減少した。また、細胞が過酸化水素の投与前にＳＳ－３１にさらされた場合のＨＴＭおよびＧＴＭ細胞のミトコンドリア膜電位（ΔΨｍ）も調査した。テトラメチルローダミンメチルエステル（ＴＭＲＭ、５００ｎＭｘ３０分）で標識化された細胞の共焦点顕微鏡法を用いて、ミトコンドリア膜電位を測定した（図１９～２１）。これらの結果は、ＳＳ－３１が過酸化水素に曝された細胞のミトコンドリア膜電位を用量依存的に改善することを示している。そのため、ＳＳ－３１はＧＴＭ細胞での酸化ストレスに対する保護効果をもたらす。
【０１５０】
ＧＴＭおよびＨＴＭ細胞の急性酸化損傷を緩和する上でのＳＳ－３１の効果を調査した。図３６は、ＦＡＣＳ分析を用いたＧＴＭおよびＨＴＭ細胞のＴＭＲＭの蛍光強度を示す。H_2O_2、ＳＳ－３１　10^{-6}Ｍ、ＳＳ－３１　10^{-7}Ｍ、ＳＳ－３１　10^{-8}Ｍ中のＧＴＭ対照と比較した蛍光強度の割合はそれぞれ３５．２±２．１２％、５６．２±４．０４％、５０．３±４．４６％、４７．５±２．８２％であり、ｎ＝４；ＨＴＭ群はそれぞれ３７．４±０．７２５％、５７．７±１．８０％、５０．６±３．０６％、４９．４±２．２７％、ｎ＝４；＊＊はＧＴＭ　H_2O_2群と比較してＰ＜０．０１を意味し；＊はＧＴＭ　H_2O_2群と比較してＰ＜０．０５を意味し；▲▲▲はＨＴＭ　H_2O_2群と比較してＰ＜０．００１を意味する。
【０１５１】
図３７は、ＦＡＣＳ分析を用いて、対照群およびＳＳ－３１治療群でのＧＴＭおよびＨＴＭ細胞のＲＯＳの蛍光強度を示す。H_2O_2、ＳＳ－３１　10^{-6}Ｍ、ＳＳ－３１　10^{-7}Ｍ、ＳＳ－３１　10^{-8}Ｍ中のＧＴＭ対照と比較した細胞内ＲＯＳ産生の割合はそれぞれ１４６．０±２．２７％、８４．５±８．７５％、１０２．０±５．６９％、１３３．０±５．１７％であり（ｎ＝３）；ＨＴＭ群はそれぞれ１５３．０±３．４６％、７９±２．３９％、９１．８±３．４９％、１２９．０±８．２４％であり（ｎ＝４）、H_2O_2群は対照と比較してＰ＜０．００１　ＧＴＭおよびＨＴＭ；＊＊＊はＧＴＭ　H_2O_2群と比較してＰ＜０．００１を意味し；▲▲▲はＨＴＭ　H_2O_2群と比較してＰ＜０．００１を意味し；▲▲はＨＴＭ　H_2O_2群と比較してＰ＜０．０１を意味する。図３８は、ＳＳ－３１がH_2O_2で誘導される細胞アポトーシスの量を減少させたことを示す。
【０１５２】
ＧＴＭおよびＨＴＭ細胞の持続性酸化損傷に関するＳＳ－３１の効果を調査した。ＳＳ－３１の保護効果を調査するために、細胞を10^{-6}、10^{-7}、10^{-8}ＭのＳＳ－３１で１時間事前治療し、その後、２００μＭのH_2O_2で１時間培養した。図３９および表１３は、ＧＴＭおよびＨＴＭ細胞の持続性酸化損傷からのＲＯＳ産生に関するＳＳ－３１の効果を示す。図４０および表１４は、各治療群におけるＧＴＭおよびＨＴＭ細胞でのＭＭＰの変化を示す。

【表１３】

表１３．H_2O_2で処理したＧＴＭ３およびｉＨＴＭ細胞におけるＲＯＳ産生

	H_2O_2対照(%)	SS-31		
		1 μM (%)	0.1 μM(%)	0.01 μM(%)
GTM3	376.80 ± 17.47	47.40 ±1.81***	68.91 ± 8.62***	133.70 ± 3.24***
iHTM	388.50 ± 5.54	36.91 ± 1.47***	82.89 ± 3.70***	114.30 ± 3.89***

【表１４】

表１４．H_2O_2で処理したＧＴＭ３およびｉＨＴＭ細胞におけるＭＭＰ産生

	H2O2対照(%)	SS-31		
		1 μM (%)	0.1 μM(%)	0.01 μM(%)
GTM3	-39.67±2.33	-24.33 ±4.18*	-29.33 ±2.19*	-31.33 ±1.20*
iHTM	-69.53 + 2.01	-44 99 + 2 19***	-53.24 + 2.52**	-58.24 + 2.62*

【０１５３】

まとめると、これらの結果は、ＳＳ－３１が10^{-4}Ｍの濃度でＧＴＭとＨＴＭの両方の細胞に対して細胞毒性を持たず、過酸化水素によって誘導される持続性および急性酸化ストレスをＳＳ－３１（＞10^{-9}Ｍ）で予防できることを証明している。そのため、本発明の前記芳香族カチオン性ペプチドは、ヒト被験者での緑内障を予防または治療する方法において有用である。

【実施例４】

【０１５４】

ＳＳ－３１は、初代網膜色素上皮細胞における酸化ストレスを予防する。

【０１５５】

初代網膜色素上皮細胞（ＲＰＥ）の細胞での酸化的損傷を防止または削減する上での本発明の芳香族カチオン性ペプチドの効果を試験するために、これらの細胞を培養した。初代網膜色素上皮細胞の試験に有用な方法は述べられてきた。次の参考文献を参照：Ｄｕｎｎ ｌ．，ＡＲＰＥ－１９，Ａ Ｈｕｍａｎ Ｒｅｔｉｎａｌ Ｐｉｇｍｅｎｔ Ｅｐｉｔｈｅｌｉａｌ Ｃｅｌｌ Ｌｉｎｅ ｗｉｔｈ Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｅｄ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｅｙｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１９９６，６２（２）：１５５－１７０。まず、ＳＳ－３１がこれらの細胞に悪影響を及ぼさないことが分かった。さまざまな濃度のＳＳ－３１単独で初代培養ヒトＲＰＥ細胞を培養し、細胞の生存率をＭＴＴ試験で測定した（図２２）。

【０１５６】

次に、ｔＢＨＰおよびさまざまな濃度のＳＳ－３１の存在下で初代ＲＰＥ細胞の生存率を試験した。細胞は、９６ウェルプレートにウェルあたり１０，０００個の細胞を入れ、２４時間培養し、その後、２４時間飢餓処理を行った。その後、細胞を高濃度のｔＢＨＰにさらすか（図２３Ａ）、またはさまざまな濃度のＳＳ－３１で４時間プレインキュベートし、その後、６時間ｔＢＨＰで刺激した（図２３Ｂ）。これらの結果は、ＳＳ－３１がｔＢＨＰの投与に応えて細胞生存率を高めたことを示す。ＦＡＣＳ分析を用いて、３つの群のＲＰＥ細胞での細胞内ＲＯＳ産生も調査した。図３１Ａは対照ＲＰＥ細胞でのＲＯＳ産生を示し；図３１Ｂは５００μＭのｔＢＨＰにより３時間処理されたＲＰＥ細胞でのＲＯＳ産生を示し；図３１Ｃは５００μＭのｔＢＨＰにより３時間、および１μＭのＳＳ－３１により処理されたＲＰＥ細胞でのＲＯＳ産生を示す。図３２は、ＦＡＣＳ分析でＪＣ－１によって標識化されたＭＭＰを示す。３つの異なる濃度のＳＳ－３１群を分析した。３時間５００μＭのｔＢＨＰで処理した群で緑色に対する赤色の比率は１．０８、４時間１０ｎＭのＳＳ－３１＋３時間５００μＭのｔＢＨＰで処理した群で緑色に対する赤色の比率は１．２５；４時間１００ｎＭのＳＳ－３１＋３時間５００μＭのｔＢＨＰで処理し

た群で緑色に対する赤色の比率は１．４；４時間１μＭのＳＳ－３１＋３時間５００μＭのｔＢＨＰで処理した群で緑色に対する赤色の比率は２．２８である。図３３は、ｔＢＨＰによって誘導されたＭＭＰ減少に対する１μＭのＳＳ－３１の効果を示す。図３３Ａ：対照群、Ｒ／Ｇは３．６３±０．２４；図３３Ｂ：３時間５００μＭのｔＢＨＰによる処理群、Ｒ／Ｇは１．０８±０．１１；図３３Ｃ：４時間１μＭのＳＳ－３１＋３時間５００μＭのｔＢＨＰによる処理群、Ｒ／Ｇは２．３８±０．１８。図３３Ｄは、さまざまな群の蛍光比を比較するグラフである。＊Ｐ＜０．０１、Ｃ対Ｂ。

【０１５７】

図３４は、２４時間２５０μＭのｔＢＨＰによって誘導された細胞アポトーシスに対するＳＳ－３１の効果を示す。図３４Ａ：対照群；（Ｑ２＋Ｑ４）％＝１．２７±０．３％；図３４Ｂ：２４時間２５０μＭのｔＢＨＰによる処理群；（Ｑ２＋Ｑ４）％＝１５．７±０．６％；図３４Ｃ：４時間１μＭのＳＳ－３１＋２４時間２５０μＭのｔＢＨＰによる処理群；（Ｑ２＋Ｑ４）％＝８．４±０．８％。図３４Ｄは、さまざまな群の蛍光比を比較するグラフである。＊Ｐ＜０．０５、Ｃ対Ｂ。図３５は、ＲＰＥ細胞の３つの群でのｔＢＨＰによって誘導されるＭＤＡ濃度を示すグラフである。（＊Ｐ＜０．０５）。

【０１５８】

まとめると、これらの結果は、ＳＳ－３１が初代網膜色素上皮細胞における酸化ストレスを予防することを証明している。そのため、本発明の前記芳香族カチオン性ペプチドは、ヒト被験者での網膜細胞に対する損傷を予防または治療する方法において有用である。

【実施例５】

【０１５９】

ＣＮＶマウスモデルでの本発明の前記芳香族カチオン性ペプチドによる脈絡膜血管新生の予防および治療

【０１６０】

一方では脈絡膜血管新生（ＣＮＶ）の予防を、そして他方ではＣＮＶの治療をさらに証明するために、ＣＮＶのマウスモデルで本発明の前記芳香族カチオン性ペプチドを試験した（図２４）。ＣＮＶは、レーザーによる火傷で眼に誘導した。本研究で有用な方法は次の参考文献を参照：Ｒｅｉｃｈ，　Ｍｏｌ　Ｖｉｓ　２００３；　９：２１０－２１６。

【０１６１】

簡単に言うと、週齢５～６の雄Ｃ５７ＢＬ／６マウスを飽水クロラールで麻酔し、瞳孔をトロピカミドで拡張させた。コンタクトレンズとして使用されるカバースリップを用いて、右眼の視神経乳頭の周りの円形の眼底に４つのレーザースポット（５３２ｎｍ、２６０ｍｗ、０．０１秒、５０μｍ；Ｎｏｖｕｓ　Ｓｐｅｃｔｒａ，　Ｌｕｍｅｎｉｓ，　ＵＳＡ）を当てた。レーザー光凝固術の前日に、１　ｍｇ／ｋｇ、９　ｍｇ／ｋｇ　ＳＳ－３１、または賦形剤の毎日の腹腔内注射を開始した。

【０１６２】

１週間後、マウスに深い麻酔をかけ、ＰＢＳ緩衝フルオレセインデキストラン１ｍＬ（５０　ｍｇ／ｍＬ）で左心室から灌流した。眼を摘出し、４％パラホルムアルデヒドで２時間固定した。眼を眼球赤道で切開し、前半分と網膜を取り除いた。強膜と脈絡膜を含む後眼部を４～５回半径方向に切って４分の１に切断し、スライドに載せた。すべてのフラットマウント標本を蛍光顕微鏡（ＡｘｉｏＣａｍ　ＭＲＣ；Ｃａｒｌ　Ｚｅｉｓｓ）で調査した。各ＣＮＶ病変の面積の測定には、Ｉｍａｇｅ－Ｐｒｏ　Ｐｌｕｓソフトウェア（Ｍｅｄｉａ　Ｃｙｂｅｒｎｅｔｉｃｓ，　Ｓｉｌｖｅｒ　Ｓｐｒｉｎｇ，　ＭＤ）を使用した。

【０１６３】

各群に４８箇所の血管新生があった。ＩＭＡＧＥ－ＰＲＯＰＬＵＳ６．０ソフトウェアを用いて血管新生の面積を計算した。ＣＮＶモデル、１　ｍｇ／ｋｇ　ＳＳ－３１、および９　ｍｇ／ｋｇ　ＳＳ－３１の群での血管新生の面積はそれぞれ０．０１３０±０．００３４、０．００６８±０．００２５、０．００６７±０であった。これらの結果は、２種類の濃度のＳＳ－３１は脈絡膜血管新生の面積を大幅に減少させたことを示している（

Ｐ＜０．０５）（図２４）。
【実施例６】
【０１６４】
ＯＩＲマウスモデルでの本発明の芳香族カチオン性ペプチドによる酸素誘導性網膜症（ＯＩＲ）の予防および治療
【０１６５】
酸素誘導性網膜症（ＯＩＲ）の予防をさらに証明するために、ＯＩＲのマウスモデルで本発明の前記芳香族カチオン性ペプチドを試験した（図２５）。このモデルでは、部分的に網膜血管系が発達した生後７日の仔マウスを高酸素状態（酸素７５％）に５日間曝し、これによって網膜血管の成長を停止させ、著しい血管閉塞を引き起こす。生後１２日目、仔マウスを室内の空気に戻し、生後１７日目までに、血色の良い代償性網膜血管新生が生じた。病理学的血管新生のこのモデルは、増殖性糖尿病網膜症（ＤＲ）の代替として幅広く使用されている。
【０１６６】
ＯＩＲの予防に関する本発明の前記芳香族カチオン性ペプチドの効果を調査するため、仔マウスにＯＩＲを誘導して、マウスには約６週間、芳香族カチオン性ペプチド（例えば、ＳＳ－２０またはＳＳ－３０）を同時に投与した。結果は図２６に示しており、ＳＳ－３１による治療によって補償性網膜血管新生を予防したことが分かる。そのため、本発明の前記芳香族カチオン性ペプチドは、哺乳動物被験者での増殖性糖尿病網膜症を予防する方法において有用である。
【実施例７】
【０１６７】
網膜色素変性症のモデルで酸化防止剤が光受容体の細胞死を減少させる。
【０１６８】
錐状体細胞特異的系統６６１Ｗはマウス網膜腫瘍から得られた。６６１Ｗ細胞の本研究で有用な方法はこれまでに説明されている。一般的には、次の参考文献を参照：Ｇｅａｒｏｉｄ Ｔｕｏｈｙ, Ｓｏｐｈｉａ Ｍｉｌｌｉｎｇｔｏｎ－Ｗａｒｄ, Ｐａｕｌ Ｆ. Ｋｅｎｎａ, Ｐｅｔｅｒ Ｈｕｍｐｈｒｉｅｓ ａｎｄ Ｇ. Ｊａｎｅ Ｆａｒｒａｒ, Ｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ ｏｆ Ｐｈｏｔｏｒｅｃｅｐｔｏｒ－Ｄｅｒｉｖｅｄ Ｃｅｌｌ Ｌｉｎｅ（６６１Ｗ） ｔｏ Ｂａｃｕｌｏｖｉｒａｌ ｐ３５, Ｚ－ＶＡＤ. ＦＭＫ, ａｎｄ Ｆａｓ－Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ Ｄｅａｔｈ Ｄｏｍａｉｎ, Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｖｅ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｖｉｓｕａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ. ２００２；４３：３５８３－３５８９。錐状体細胞での酸化的損傷を防止または削減する上での本発明の前記芳香族カチオン性ペプチドの効果を試験するために、これらの細胞を培養した（図２７）。まず、ｔＢＨＰが６６１Ｗ細胞の生存率に影響を及ぼすことが分かった（図２７Ａ）。さまざまな用量のｔＢＨＰを細胞に３時間投与した。次に、さまざまな用量のＳＳ－１がｔＢＨＰ誘導６６１Ｗの細胞死を減少させることが分かった（図２７Ｂ）。
【０１６９】
ｔＢＨＰ、１００ｎｍｏｌ／ＬのＳＳ－３１によって誘導されるミトコンドリアの生存能力の低下を防ぐＳＳ－３１の潜在能力を、６６１Ｗ細胞の培養物に投与した。結果は図３０に示し、ＪＣ－１試験で示されるとおり、ＳＳ－１を投与しなかった細胞と比較してＳＳ－３１がミトコンドリアの生存率を大幅に高めたことが分かる。
【実施例８】
【０１７０】
網膜変性症のマウスモデルでのＳＳ－３１の効果。
【０１７１】
網膜変性症の予防をさらに証明するために、網膜変性症のマウスモデルで本発明の前記芳香族カチオン性ペプチドを試験した。ＣＮＶは、レーザーによる火傷で眼に誘導される（実施例５を参照）。網膜変性症のマウスモデルは、光受容体の細胞死の原因を理解する

ことを期待して長年調査されている。他のすべての網膜細胞型を保存したまま網膜中の光受容体の変性を表す以下の自然発生のマウス突然変異が見つかっている：網膜変性（以前はｒｄ、ｒｏｄｌｅｓｓ網膜ｒと同じ、現在はＰｄｅ６ｂ ｒｄｌ）；プルキンエ細胞変性（ｐｃｄ）；神経（ｎｒ）；網膜緩慢変性（ｒｄｓ、現在Ｐｒｐｈ Ｒｄ２）；網膜変性３（ｒｄ３）；運動ニューロン変性（ｍｎｄ）：網膜変性４（ｒｄ４）；網膜変性５（ｒｄ５）；白斑（ｖｉｔ、現在Ｍｉｔｆｍｉ－ｖｉｔ）；網膜変性６（ｒｄ６）；網膜変性７（ｒｄ７）；神経セロイドリポフスチン症（ｎｃｌｆ）；網膜変性８（ｒｄ８）；網膜変性９（ｒｄ９）；網膜変性１０（ｒｄ１０）；および錐状体光受容体機能喪失（ｃｐｆ１１）。

【０１７２】

図２８は、対照マウスとＳＳ－３１治療マウスにおける網膜変性症のマウスモデルでの網膜外核層（ＯＮＬ）の厚みを示す一連の顕微鏡写真である。結果は、ＳＳ－３１治療マウスが、未治療マウスと比較してＯＮＬの数多くの細胞の列を維持したことを示す。また、錐状体内節および外節を選択的に染色するピーナッツ凝集素（ＰＮＡ）によって染色された平面状に装着した網膜からは、錐状体細胞密度がＳＳ－３１治療マウスの場合よりも高いことも分かる（図２９）。これらの結果は、ＳＳ－３１による治療が、網膜変性症のマウスモデルで網膜外核層に対する代償性損傷を予防したことを示している。そのため、本発明の前記芳香族カチオン性ペプチドは、哺乳動物被験体での網膜変性症を予防する方法において有用である。

【０１７３】

（対応特許）

本発明は、本願で述べられる特定の実施形態に関して限定されるものではなく、本発明の個別の態様のただ１つの説明となることを目的としている。当事者には明白なように、その精神及び範囲から逸脱することなく本発明の多くの変更及び変形を行うことができる。本明細書中に列挙される内容に加えて、本発明の範囲内の機能的に同等の方法及び機器は、前述の説明から当事者には明白である。前記変更及び変形は追加請求項の範囲に入れることを目的とする。本発明は、前記請求項が権利を与えられる同等物の全範囲とともに、追加請求項のみに関して限定されるものである。当然のことながら、本発明が特定の方法、試薬、化合物、組成物、または生物系に限定されるものではなく、もちろん変わる可能性がある。また当然のことながら、本願明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためだけのものであり、限定するためのものではない。

【０１７４】

さらに、開示の特徴または側面がマーカッシュグループの観点から記述される場合、それによって、当事者はマーカッシュグループのメンバーの個々のメンバーまたはサブグループの観点からも開示が記述されることを認識する。

【０１７５】

当事者には明らかなように、ありとあらゆる目的のため、特に書面による明細の提供に関して、本願明細書で開示されるすべての範囲は、そのありとあらゆる考え得る部分的な範囲及び部分的な範囲の組み合わせを包含する。少なくとも同等半分、３分の１、４分の１、５分の１、１０分の１などに分けられている同じ範囲を十分に説明及び可能にしているので、いずれの記載される範囲も簡単に認識できる。限定されない例として、本願明細書にて開示される各範囲は下部３分の１、中央３分の１、上部３分の１などに簡単に分けることができる。また、当事者には明らかなように、「最大」、「少なくとも」、「より大きい」、「より小さい」などのすべての言葉は列挙される数字を含み、その後に上述のように部分的な範囲に分けることができる範囲である。最後に、当事者には明らかなように、範囲には個々の数字を含む。したがって、例えば１～３個の細胞を有する群は、１個、２個、または３個の細胞を有する群のことを言う。同様に、１～５個の細胞を有する群は、１個、２個、３個、４個、または５個の細胞を有する群のことなどを言う。

【０１７６】

本願明細書で紹介または引用されるすべての特許、特許出願、仮出願、および特許公報

は、すべての図および表を含み、本明細書の明示的指導と矛盾しない範囲で、その全体の内容が引用により援用される。

【０１７７】

他の実施形態は以下の請求項で示される。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔１〕治療または予防を必要とする哺乳動物被検体の眼疾患を治療または予防するための方法であって、

化学式Ｄ－Ａｒｇ－２’６’－Ｄｍｔ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－NH_2またはＰｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2で調製される治療上有効量のペプチドを被検体に投与することを含む、方法。

〔２〕前記〔１〕の方法であって、

前記眼疾患が、糖尿病性網膜症、白内障、網膜色素変性症、緑内障、黄斑変性症、脈絡膜血管新生、網膜変性症、および酸素誘導性網膜症からなる群から選択される、方法。

〔３〕前記〔１〕の方法であって、

前記ペプチドがＤ－Ａｒｇ－２’６’－Ｄｍｔ－Ｌｙｓ－Ｐｈｅ－NH_2である、方法。

〔４〕前記〔１〕の方法であって、

前記ペプチドがＰｈｅ－Ｄ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ｌｙｓ－NH_2である、方法。

〔５〕前記〔１〕の方法であって、

前記被検体がヒトである、方法。

〔６〕前記〔１〕の方法であって、

前記ペプチドが眼内に、イオンフォレシス、経口投与、局所投与、全身投与、静脈内投与、皮下投与、または筋肉内投与される、方法。

〔７〕前記〔１〕の方法であって、

さらに、２番目の活性薬剤を個別、順次、または同時に投与することを含む、方法。

〔８〕前記〔７〕の方法であって、

前記２番目の活性薬剤が、酸化防止剤、金属錯体、抗炎症薬、抗生物質、および抗ヒスタミン剤からなる群から選択される、方法。

〔９〕前記〔８〕の方法であって、

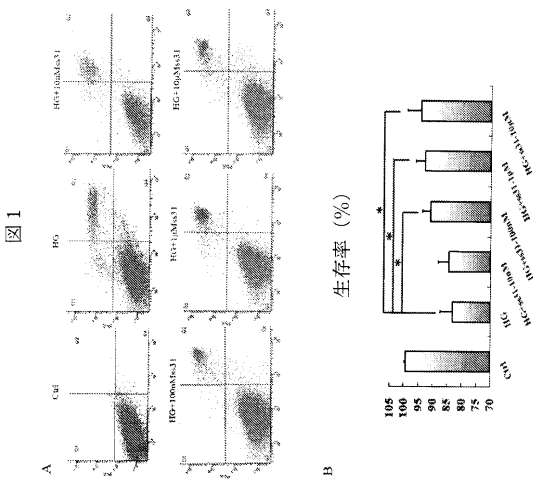
前記酸化防止剤がビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＥ、リコピン、セレン、α－リポ酸、コエンザイムＱ、グルタチオン、またはカロテノイドである、方法。

〔１０〕前記〔７〕の方法であって、

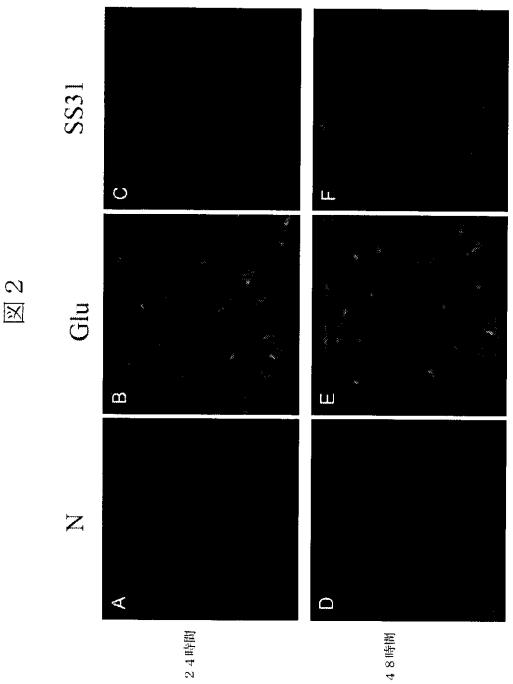
前記２番目の活性薬剤が、アセクリジン、アセタゾールアミド、アネコルタブ、アプラクロニジン、アトロピン、アザペンタセン、アゼラスチン、バシトラシン、ベフノロール、ベタメタゾン、ベタキソロール、ビマトプロスト、ブリモニジン、ブリンゾラミド、カルバコール、カルテオロール、セレコキシブ、クロラムフェニコール、クロルテトラサイクリン、シプロフロキサン、クロモグリケート、クロモリン、シクロペントレート、シクロスポリン、ダピプラゾール、デメカリウム、デキサメタゾン、ジクロフェナック、ジクロルフェナミド、ジピベフリン、ドルゾラミド、エコチオフェート、エメダスチン、エピナスチン、エピネフリン、エリスロマイシン、エトキスゾラミド、オイカトロピン、フルドロコルチゾン、フルオロメトロン、フルルビプロフェン、ホミビルゼン、フラマイセチン、ガンシクロビル、ガチフロキサシン、ゲンタマイシン、ホマトロピン、ヒドロコルチゾン、イドクスウリジン、インドメタシン、イソフルロフェート、ケトロラック、ケトチフェン、ラタノプロスト、レボベタキソロール、レボブノロール、レボカバスチン、レボフロキサシン、ロドキサミド、ロテプレドノール、メドリゾン、メタゾラミド、メチプラノロール、モキシフロキサシン、ナファゾリン、ナタマイシン、ネドクロミル、ネオマイシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オロパタジン、オキシメタゾリン、ペミロラスト、ペガプタニブ、フェニレフリン、フィゾスチグミン、ピロカルピン、ピンドロール、ピレノキシン、ポリミキシンＢ、プレドニゾロン、プロパラカイン、ラニビズマブ、リ

メキソロン、スコポラミン、セゾラミド、スクアラミン、スルファセタミド、スプロフェン、テトラカイン、テトラサイクリン、テトラヒドロゾリン、テトリゾリン、チモロール、トブラマイシン、トラボプロスト、トリアムシノロン、トリフルオロメタゾラミド、トリフルリジン、トリメトプリム、トロピカミド、ウノプロストン、ビダラビン、キシロメタゾリン、それらの薬学的に許容される塩、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、方法。

【図１】



【図２】



【図３】

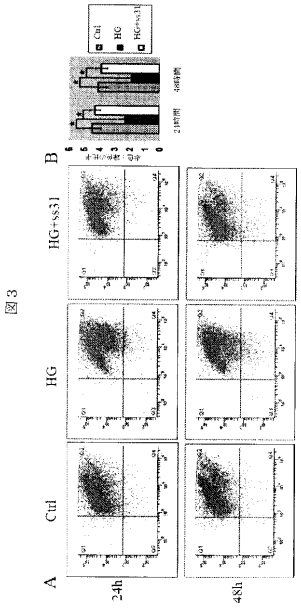


図3
A
Ctrl
HG
HG+ss31
24h
48h
B
Ctrl
HG
HG+ss31
24時間
48時間

【図４】

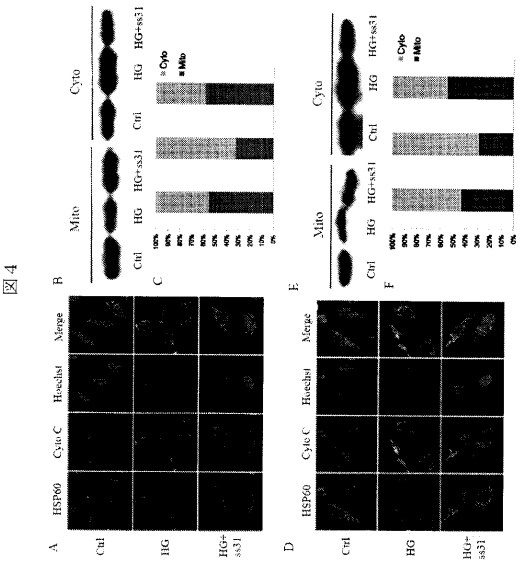


図4
A
HSP60
Cyto C
Hoechst
Merge
Ctrl
HG
HG+ss31
B
Mito
Cyto
C
Cyto
Mito
D
E
F

【図５－１】

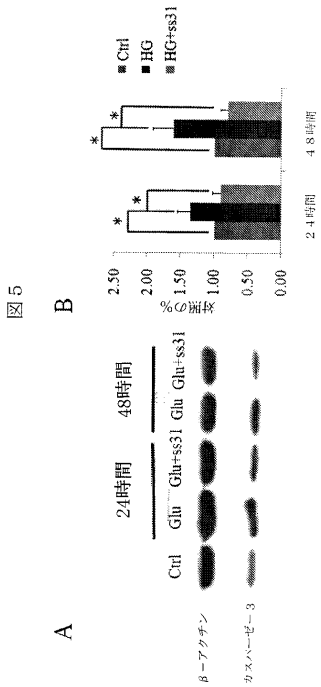


図5
A
24時間
48時間
Ctrl
Glu
Glu+ss31
Glu
Glu+ss31
β－アクチン
カスパーゼ－3
B
Ctrl
HG
HG+ss31
対照の%
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
24時間
48時間

【図５－２】

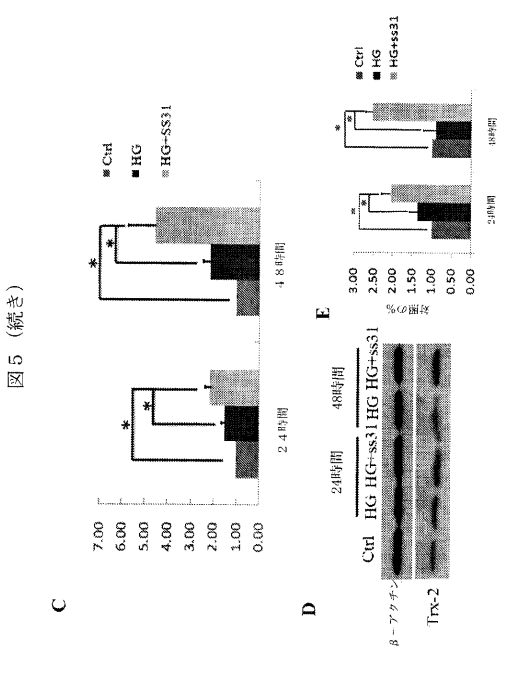
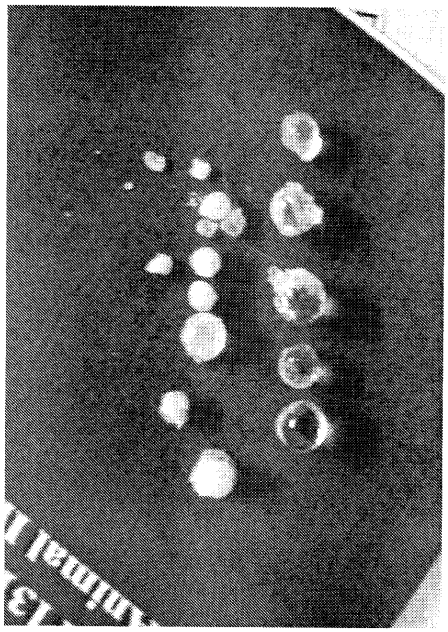


図5（続き）
C
Ctrl
HG
HG+SS31
7.00
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
24時間
48時間
D
24時間
48時間
Ctrl
HG
HG+ss31
HG
HG+ss31
β－アクチン
Trx-2
E
Ctrl
HG
HG+ss31
対照の%
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
24時間
48時間

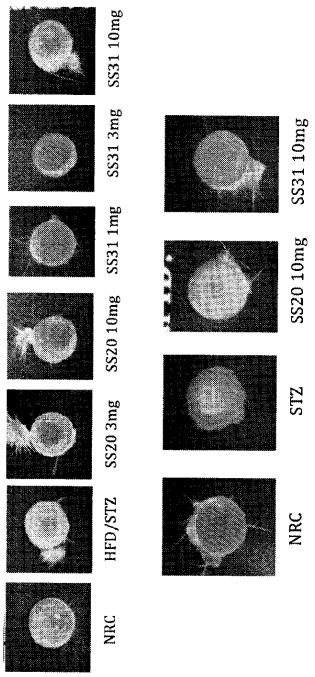
【図６】

図６



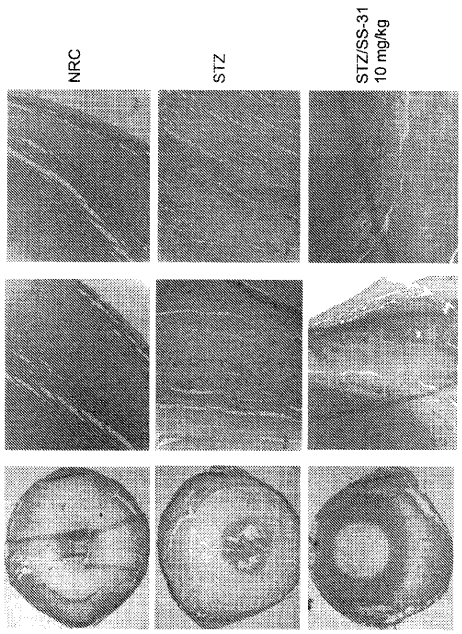
【図７】

図７



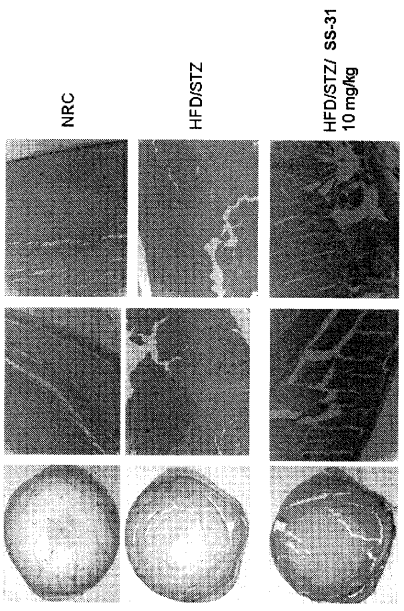
【図８】

図８

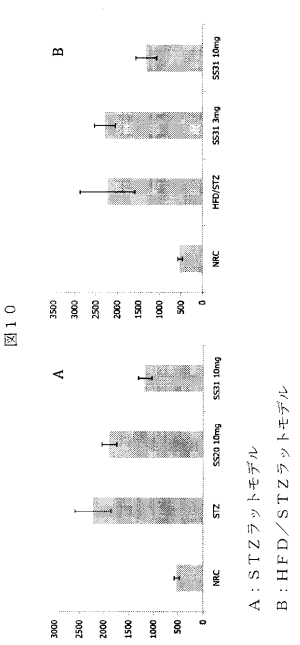


【図９】

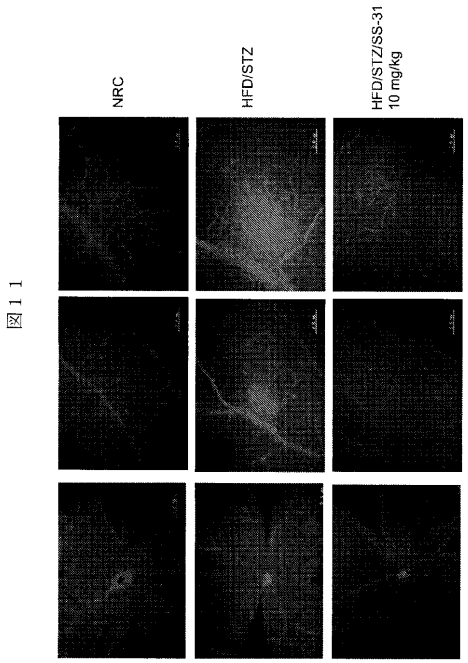
図９



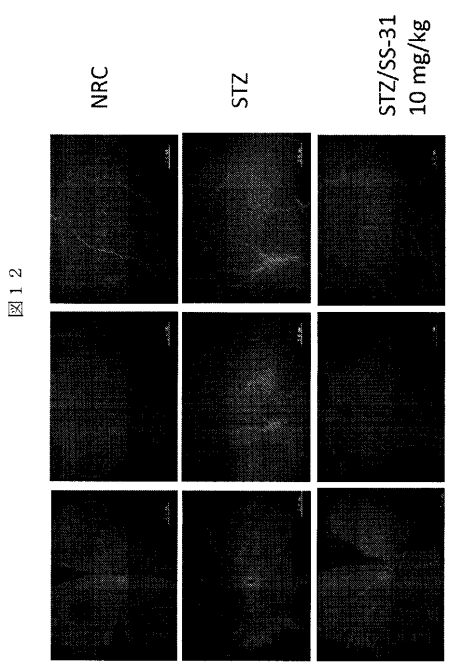
【図１０】



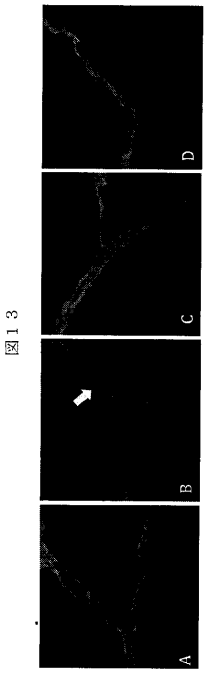
【図１１】



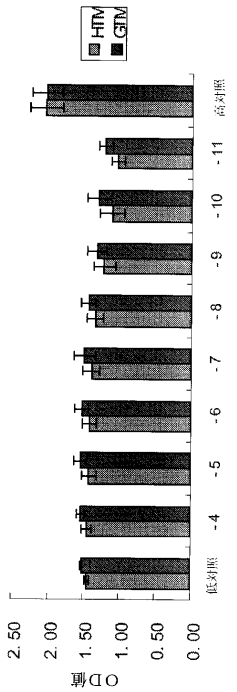
【図１２】



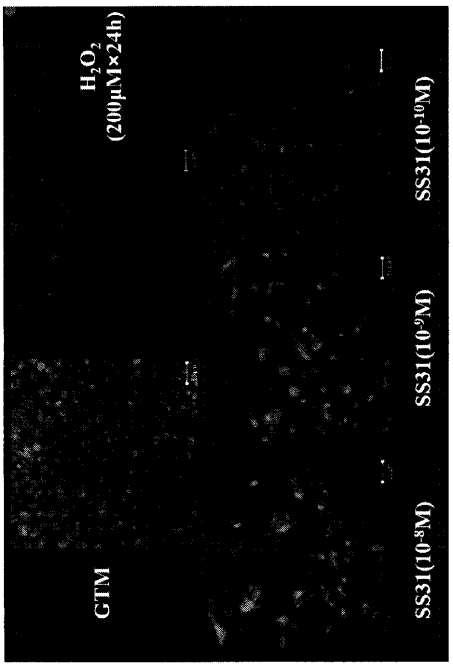
【図１３】



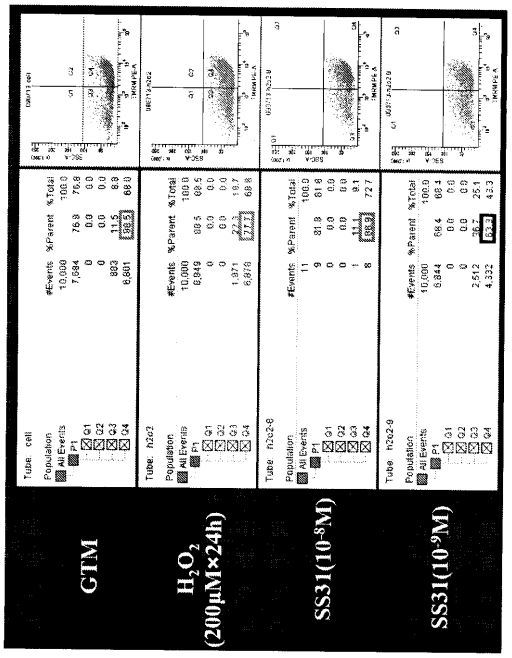
【図１４】



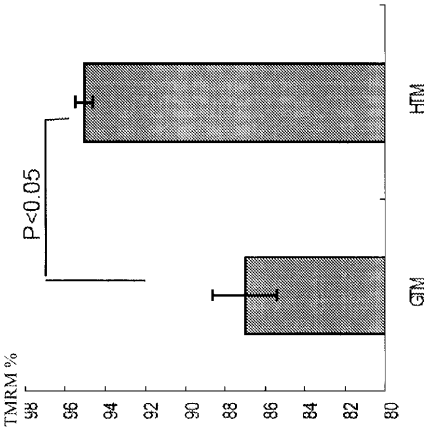
【図１５】



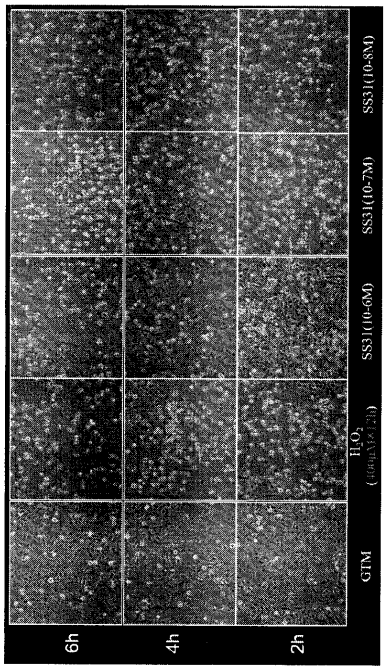
【図１６】



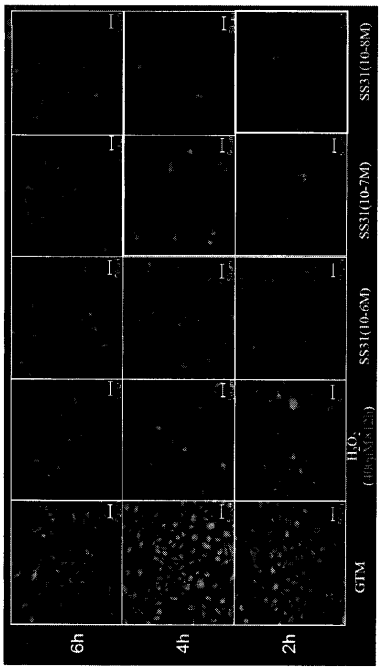
【図１７】



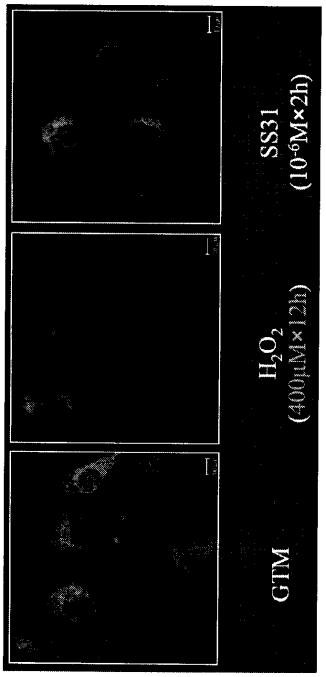
【図１８】



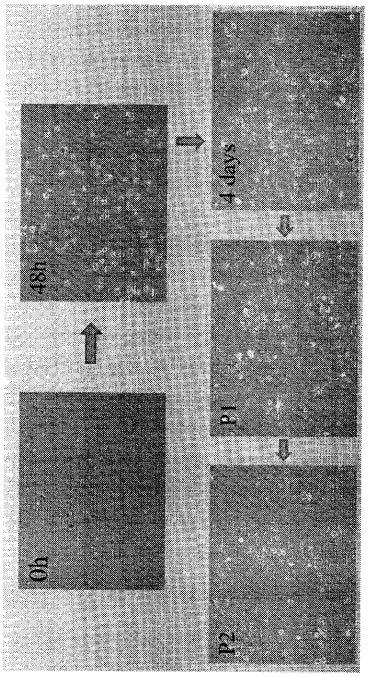
【図１９】



【図２０】



【図２１】



【図２２】

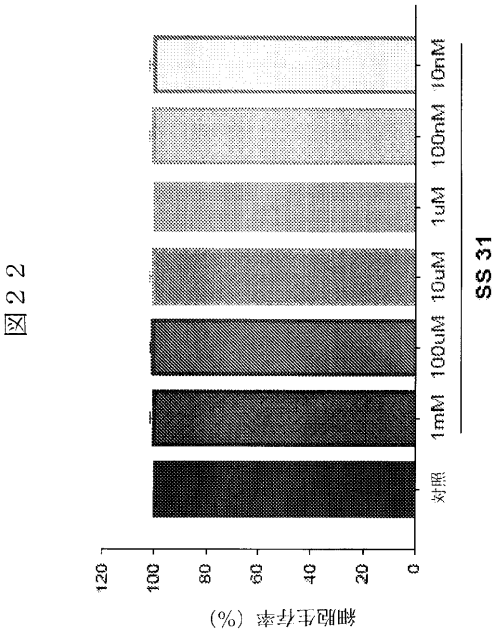


図２２

【図２３】

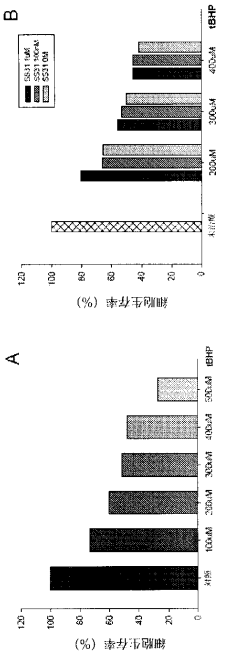


図２３

【図２４】

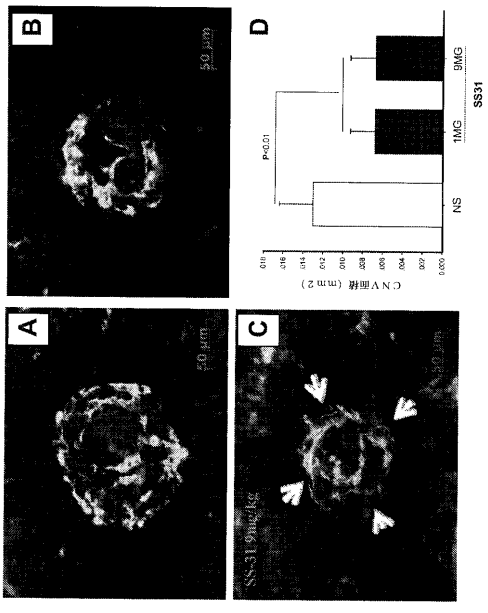


図２４

【図２５】

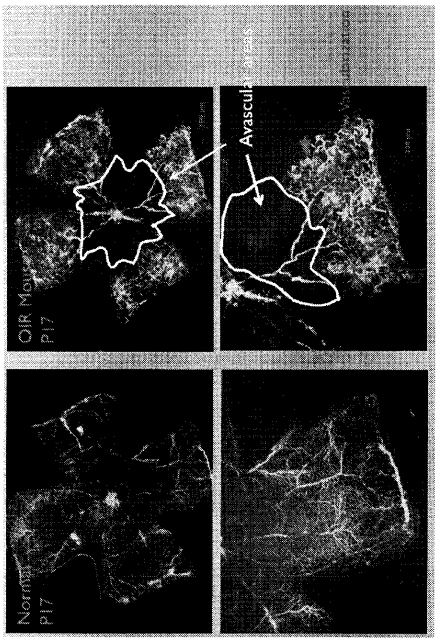


図２５

【図２６】

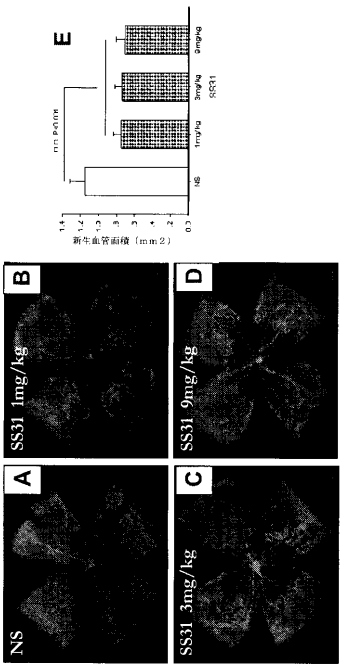


図２６

【図２７】

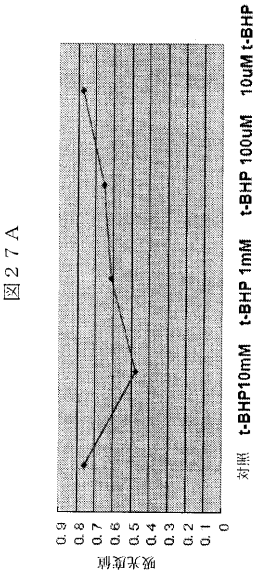


図２７Ａ

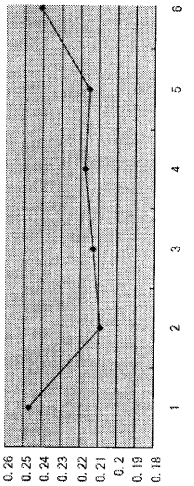


図２７Ｂ

【図２８】

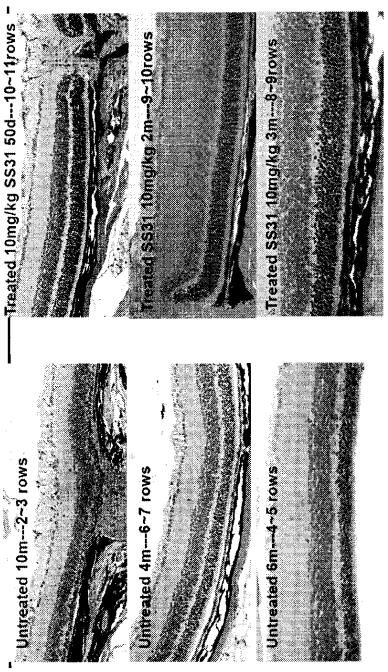


図２８

【図２９】

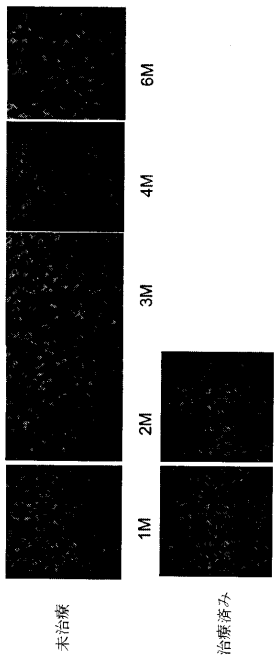
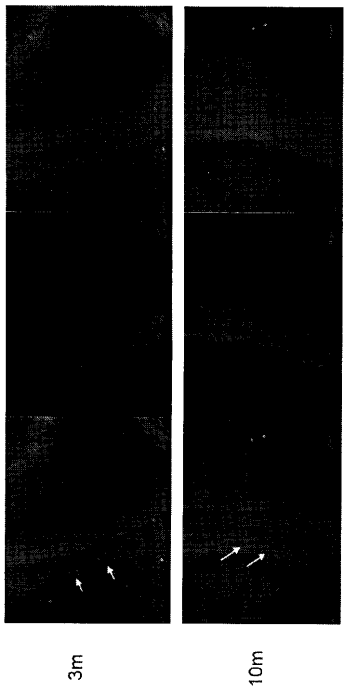


図２９

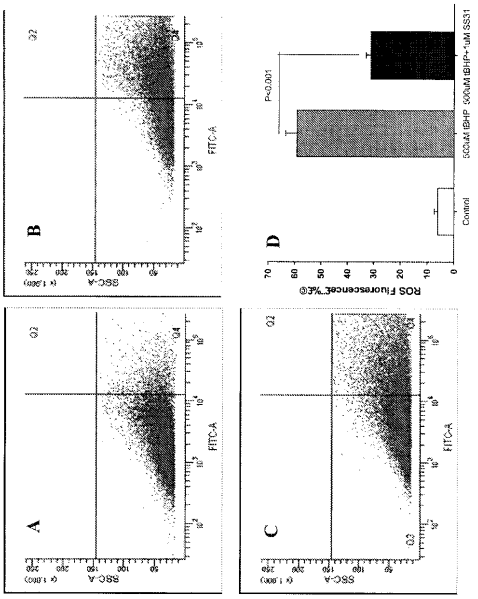
【図３０】

図３０



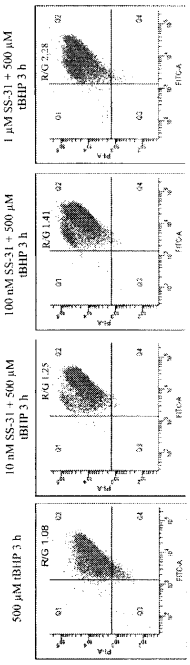
【図３１】

図３１



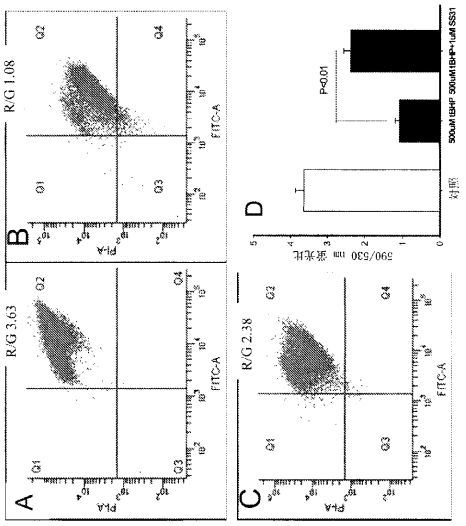
【図３２】

図３２



【図３３】

図３３



【図３４】

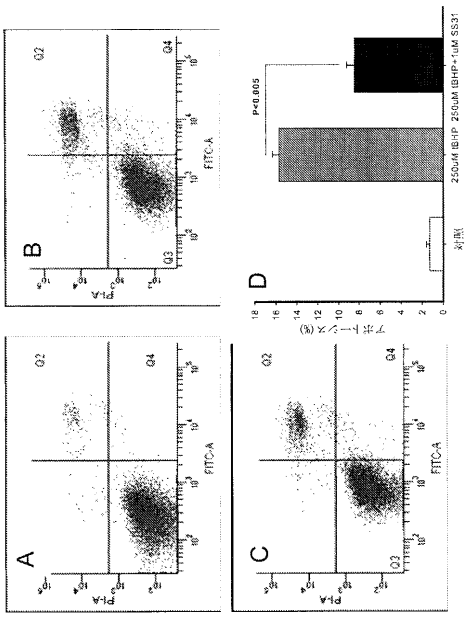


図３４

【図３５】

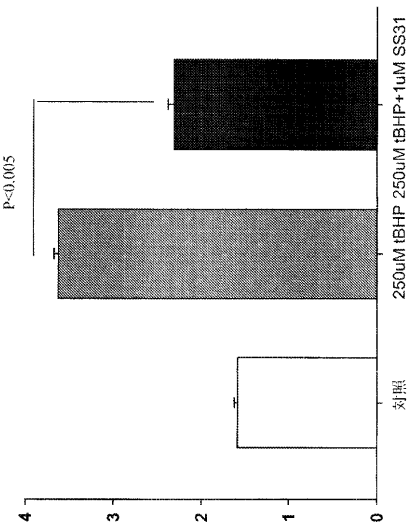


図３５

【図３６】

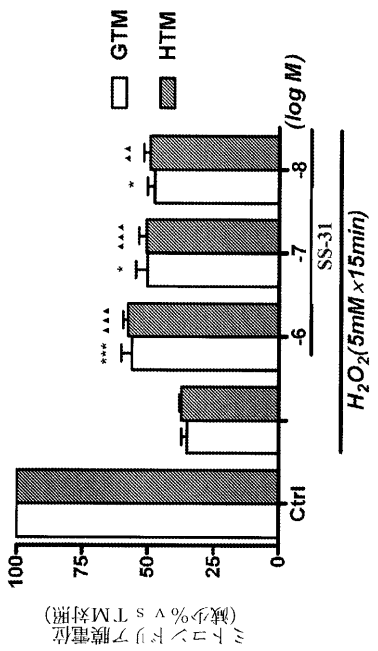


図３６

【図３７】

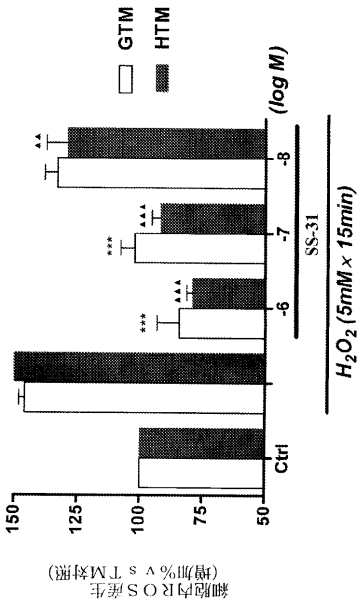
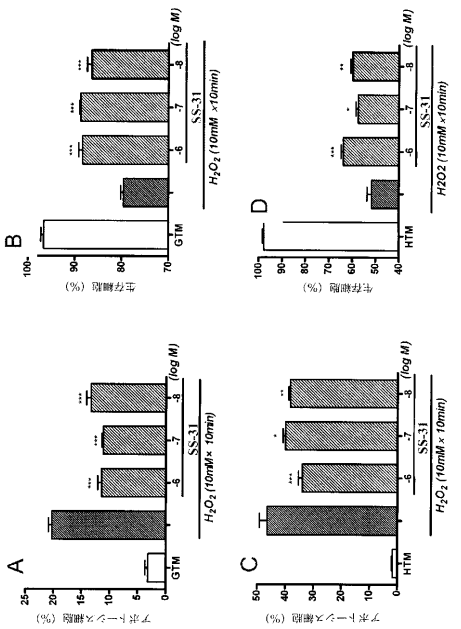
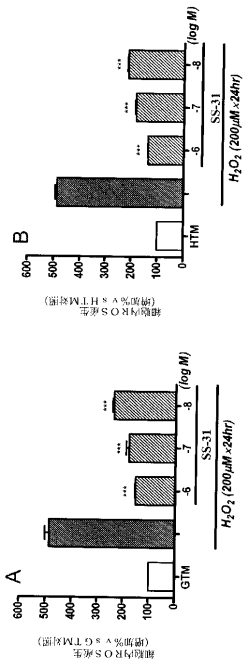


図３７

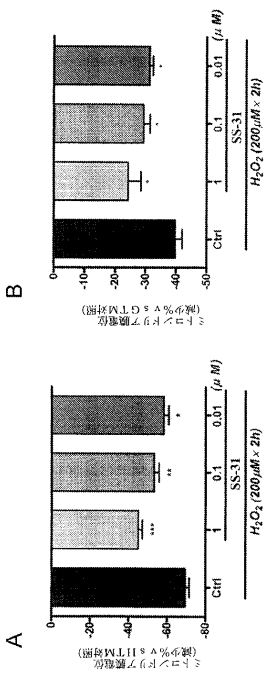
【図３８】



【図３９】



【図４０】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61P 31/04	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	31/04	
A61P 37/08	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	37/08	
A61K 31/07	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/07	
A61K 31/01	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/01	
A61K 31/122	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/122	
A61K 31/015	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/015	
A61K 31/375	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/375	
A61K 31/355	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/355	
A61K 33/04	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	33/04	
A61K 38/06	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	38/06	
A61K 45/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	45/00	

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
(74)代理人 100136249
弁理士 星野 貴光
(72)発明者 リュー リーピン
アメリカ合衆国 バージニア州 ２０１１２ マナッサス デン ホロー コート １３５６０
(72)発明者 タン シボ
中華人民共和国 ５１００６０ グアンドン グァンヂョウ サウス シャンリー ロード ５４
(72)発明者 リャン シャオリン
中華人民共和国 ５１００６０ グアンドン グァンヂョウ サウス シャンリー ロード ５４

Ｆターム(参考) 4C084 AA02 AA19 BA01 BA09 BA15 BA16 BA23 CA59 MA02 MA52
MA58 MA63 MA65 MA66 NA05 NA14 ZA331 ZA332 ZB112 ZB352
ZC012 ZC222
4C086 AA01 AA02 BA09 BA18 HA08 MA02 MA04 MA58 NA05 ZA33
ZC28 ZC29
4C206 AA01 AA02 BA02 BA04 CA08 CB27 KA01 MA02 MA04 MA78
NA05 ZA33 ZC23