(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7212942号
(P7212942)

(45)発行日　令和5年1月26日(2023.1.26)

(24)登録日　令和5年1月18日(2023.1.18)

(51)国際特許分類

C07K 7/08 (2006.01)	C07K	7/08	ZNA	
C07K 7/64 (2006.01)	C07K	7/64		
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	35/00		
A61P 35/02 (2006.01)	A61P	35/02		
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	43/00	121	

請求項の数　9　（全84頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-521703(P2019-521703)
(86)(22)出願日　平成29年10月19日(2017.10.19)
(65)公表番号　特表2020-500167(P2020-500167A)
(43)公表日　令和2年1月9日(2020.1.9)
(86)国際出願番号　PCT/EP2017/076690
(87)国際公開番号　WO2018/077716
(87)国際公開日　平成30年5月3日(2018.5.3)
審査請求日　令和2年10月16日(2020.10.16)
(31)優先権主張番号　16195686.7
(32)優先日　平成28年10月26日(2016.10.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
前置審査

(73)特許権者　516373926
ファンダシオン パラ ラ インベスティガシオン メディカ アプリカダ
FUNDACION PARA LA INVESTIGASION MEDICA APLICADA
スペイン国 パンプローナ イー－３１００８，５５，アベニーダ ピオ １２
Avda. Pio XII, 55, E－31008 Pamplona (ES)
(74)代理人　110000659
弁理士法人広江アソシエイツ特許事務所
(72)発明者　カサレス ラガール，イネス ノエリア
スペイン国 パンプローナ ３１００８，アベニーダ ピオ １２ ５５，オフィシナ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＦＯＸＰ３結合ペプチド及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

配列番号４１～４３、４５、及び５０～５４からなる群から選択される、ペプチド。

【請求項２】

請求項１に記載のペプチドをコードする、核酸。

【請求項３】

請求項１に記載のペプチドをコードする核酸を含む、ベクター。

【請求項４】

（ｉ）請求項１に記載のペプチド；及び

（ｉｉ）ペプチドを細胞に内部移行させる能力を有する細胞透過剤

を含む、構築体。

【請求項５】

（ａ）請求項１に記載のペプチド若しくは請求項４記載の構築体、又は請求項１に記載のペプチド及び請求項４記載の構築体の両方；並びに

（ｂ）１又は複数の免疫調節化合物

を含む、組合せ。

【請求項６】

治療有効量の請求項１に記載のペプチド、請求項４記載の構築体、又は請求項５記載の組合せを、少なくとも１つの獣医学的に又は薬学的に許容される賦形剤と共に含む、獣医学的組成物又は医薬組成物。

【請求項７】
薬剤として使用するための、請求項１に記載のペプチド、請求項４記載の構築体、請求項５記載の組合せ、又は請求項６記載の獣医学的組成物若しくは医薬組成物。
【請求項８】
新生物疾患の治療又は予防に使用するための、請求項１に記載のペプチド、請求項４記載の構築体、請求項５記載の組合せ、又は請求項６記載の獣医学的組成物若しくは医薬組成物。
【請求項９】
前記新生物疾患が結腸がん又は肝臓がんである、請求項８に記載の獣医学的組成物若しくは医薬組成物。
【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、２０１６年１０月２６日に出願された欧州特許出願ＥＰ１６１９５６８６．７号の利益を主張するものである。
【０００２】
本発明は、ＦｏｘＰ３と結合可能なペプチド及びその薬学的な塩に関する。これらのペプチドは、Ｔｒｅｇ細胞を制御／阻止することができ、感染性疾患又は新生物疾患等、Ｔｒｅｇ細胞活性の制御が必要とされる疾患の治療に応用が見出される。
【背景技術】
【０００３】
免疫療法は、がんを有する患者の治療に非常に有望である。サイトカインに基づく療法、エフェクターＴ細胞の注入、又はワクチン接種プロトコールを使用した多数の臨床プロトコールの実施は、がん免疫療法が一般的に安全であることを実証している。しかしながら、こうした臨床プロトコールでは、治療後に免疫応答の誘導が観察されるものの、患者のほとんどは、有効な抗腫瘍応答を発生させることができない。黒色腫、肺がん、卵巣がん、膵臓がん、及び乳がんを有する患者並びに肝臓がん腫を有する患者の腫瘍組織又はリンパ節にＴｒｅｇリンパ球が存在することが示されていること（非特許文献１）、及び腫瘍組織が、この部分集団を腫瘍組織に向けて特異的に誘引するケモカインを分泌するという記載は、腫瘍に対するＴｒｅｇリンパ球の接近が動的プロセスであり、それが疾患進行を促進する免疫抑制性効果を発揮することを示す。
【０００４】
制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ細胞又はＴｒｅｇ）は、以前はサプレッサーＴ細胞として知られており、免疫系を調節するＴ細胞の部分集団であり、自己抗原に対する寛容性を維持し、自己免疫疾患を予防する。Ｔｒｅｇ細胞は、免疫抑制性であり、一般的には、エフェクターＴ細胞の誘導及び増殖を抑制又は下方制御する。Ｔｒｅｇ細胞は、バイオマーカーＣＤ４、ＦＯＸＰ３、及びＣＤ２５を発現し、未感作ＣＤ４細胞と同じ系統に由来すると考えられている。
【０００５】
腫瘍及び末梢節にＴｒｅｇが存在することは、免疫療法プロトコールの効力が低いことを説明することができるだろう。同じように、感染性疾患では、Ｔｒｅｇリンパ球が及ぼす制御は、エフェクターＴ応答の大きさを制限し、感染制御の失敗を引き起こす場合がある。従って、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、及びＨＩＶ等の幾つかのウイルス（非特許文献２）は、Ｔｒｅｇリンパ球を使用して、抗ウイルス免疫応答を阻止することができ、従って、持続的な慢性感染の確立を可能にすることが記載されている。こうしたことの全てにより、Ｔｒｅｇリンパ球の作用の調節は、がん又は感染性疾患に対する免疫療法の開発に不可欠であり得ると考えられている。
【０００６】
この点で、免疫系に対する負の効果を制御しようとする試みにおいて、従来技術では、

Ｔｒｅｇリンパ球の活性を阻害するための方法が開示されている。こうした方法の幾つかは、枯渇抗体の使用により、又はそれらが産生し、それらの活性に関与し得るサイトカイン（ＴＧＦ－β、ＩＬ－１０）を阻止することにより、Ｔｒｅｇ細胞を除去することを含む。制御性Ｔ細胞の枯渇に基づく方法は、細胞を除去し、自己免疫疾患を引き起こすリスクがあるという欠点を有する。

【０００７】

代替的免疫療法を見出す試みでは、ｓｃｕｒｆｉｎとしても知られているＦＯＸＰ３（フォークヘッドボックスＰ３）が、科学者の関心を引き付けた。このタンパク質は、ＦＯＸタンパク質ファミリーのメンバーであり、制御性Ｔ細胞の発生及び機能における制御経路の主要な制御因子として機能すると考えられる。更に、胸腺で生成される天然Ｔｒｅｇに加えて、ＦｏｘＰ３発現は、ＴＣＲ架橋によりＣＤ４＋ＣＤ２５－Ｔ細胞の周辺部で誘導され、刺激された細胞におけるエフェクター機能の減衰に結び付く場合がある（増殖及びサイトカイン産生）（非特許文献３に概説されている）。免疫抑制性腫瘍微小環境は、腫瘍特異的Ｔ細胞に対する抗原提示に影響を及ぼし、最適未満のＴ細胞活性化及びＴ細胞寛容をもたらす場合がある。この点に関して、免疫抑制性サイトカインＴＧＦ－β、ＩＬ－６、又はＩＬ－１０、及び他の代謝産物の存在下でＣＤ４＋を最適未満でＴＣＲ刺激した後のＦｏｘＰ３の発現は、Ｔ細胞耐容を促進する転移リンパ球の機能性を支配する重要な役割を有する場合がある。活性化ヒト又はマウスＣＤ４＋Ｔ細胞中でＦｏｘｐ３を一過性に発現させ、Ｔｒｅｇ細胞の一部の特徴を獲得することができることが明らかになっている（非特許文献３、上記）。しかし、そのようなＦｏｘＰ３発現の誘導は、ＣＤ４　Ｔ細胞に限定されない場合がある。実際、がん及び慢性感染症におけるＣＤ８＋ＦｏｘＰ３＋Ｔ細胞の存在／誘導に関する報告が増えている（非特許文献４）。こうした知見は、ＦｏｘＰ３が、Ｔ細胞活性化を遮断する役目を果たし、免疫応答の幅広い制御因子として作用する場合があり、従って、ＦｏｘＰ３は、潜在的な療法標的であるとみなすことができることを示唆している。

【０００８】

ＦＯＸＰ３機能の分子的基盤はよく理解されていない。転写因子ｓｃｕｒｆｉｎ（ＦＯＸＰ３、ｆｏｘｐ３遺伝子の発現産物）（非特許文献５）は、Ｔｒｅｇリンパ球の活性に不可欠であり、その存在がこうした細胞の抑制活性を決定することが記載されている。マウス及びヒトｓｃｕｒｆｉｎをコードするｃＤＮＡは、特許文献１の目的であり、この文献には、ｓｃｕｒｆｉｎの発現調節が、各種疾患に療法効果を示し得ることが更に記載されている。また、上記特許には、ｆｏｘｐ３遺伝子の発現を制御するための、他の分子の中でも合成ペプチドの使用が言及されているが、既に発現されたｓｃｕｒｆｉｎの活性を阻害する可能性については何ら言及されていない。

【０００９】

ＤＮＡと結合するＦＯＸＰ３の能力がその機能性に重要であり、ＦＯＸＰ３－ＤＮＡ相互作用は、他のコファクターにより及び多量体化により支援されることが公知である。ＦＯＸＰ３と相互作用することが特定されている転写因子の数は益々増加しており、一部は、Ｔｒｅｇ細胞特異的遺伝子発現プログラムに関与することが示唆されている（非特許文献３、上記）。ＦＯＸＰ３は、種々の区別可能な機能性ドメインを有する：（ｉ）Ｎ－末端ドメイン（ａａ１から１９３まで、２つのプロリンリッチ領域を有する）、（ｉｉ）タンパク質の中央に位置するジンクフィンガー（ａａ２００～２２３）及びロイシンジッパー様モチーフ（ａａ２４０～２６１）（ＺＬドメイン）、並びに（ｉｉｉ）ＤＮＡとの結合に関与する高度に保存されたカルボキシ末端フォークヘッドドメイン（ＦＫＨ；ａａ３３８から４２１まで）。転写制御因子としての機能に必要とされるＦＯＸＰ３二量体化には、中間領域の関与が示唆されることが記載されている（非特許文献３、上記に概説されている）。また、この領域と転写因子ＡＭＬ１（急性骨髄性白血病１）／Ｒｕｎｘ１（Ｒｕｎｔ関連転写因子１）との物理的な相互作用は、ＩＬ－２及びＩＦＮ－γ産生を抑制し、Ｔｒｅｇ関連分子を上方制御し、細胞のアネルギーを制御し、Ｔｒｅｇ抑制性活性を発揮する（非特許文献３、上記に概説されている）。従って、ＦＯＸＰ３二量体化、ＡＭＬ

１との相互作用を阻害することができるか、又はＦＯＸＰ３インタラクトームを修飾することができる戦略は、Ｔｒｅｇ活性に対して重要な帰結を示す可能性があり、従って、がんの療法剤として活用することができる可能性がある。

【００１０】

以前の研究では、配列番号１の１５量体合成ペプチド（以降「ｐ６０」とも呼ばれる）が特定され、このペプチドは、ｉｎ ｖｉｔｒｏ及びｉｎ ｖｉｖｏで、細胞に進入し、ＦＯＸＰ３と結合し、マウス及びヒト由来Ｔｒｅｇを阻害し、エフェクターＴ細胞刺激を向上させた（非特許文献６）。

【００１１】

ＡｒｇＡｓｐＰｈｅＧｌｎＳｅｒＰｈｅＡｒｇＬｙｓＭｅｔＴｒｐＰｒｏＰｈｅＰｈｅＡｌａＭｅｔ（配列番号１）

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１２】

【文献】米国特許第６，４１４，１２９号明細書

【非特許文献】

【００１３】

【文献】Ｎｉｓｈｉｋａｗａ Ｈら、「Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｔｕｍｏｒ ｉｍｍｕｎｉｔｙ」、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ、２０１０年、１２７巻、７５９～７６７頁

Ｊｏｏｓｔｅｎ Ｓ．Ａ．ら、「Ｈｕｍａｎ ＣＤ４ ａｎｄ ＣＤ８ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ ｄｉｓｅａｓｅｓ ａｎｄ ｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎ」、Ｈｕｍ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、２００８年、６９巻（１１号）、７６０～７０頁

Ｌｏｚａｎｏ Ｔ．ら、「Ｓｅａｒｃｈｉｎｇ ｆｏｒ ｔｈｅ Ａｃｈｉｌｌｅｓ Ｈｅｅｌ ｏｆ ＦＯＸＰ３」、Ｆｒｏｎｔ．Ｏｎｃｏｌ．、２０１３年、３巻、２９４頁

Ｆｒａｓｓａｎｉｔｏ Ｍ．Ａ．ら、「Ｍｙｅｌｏｍａ ｃｅｌｌｓ ａｃｔ ａｓ ｔｏｌｅｒｏｇｅｎｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ－ｐｒｅｓｅｎｔｉｎｇ ｃｅｌｌｓ ａｎｄ ｉｎｄｕｃｅ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｖｉｔｒｏ」、Ｅｕｒ Ｊ Ｈａｅｍａｔｏｌ．、２０１５年、９５巻（１号）、６５～７４頁

Ｗｉｌｌｉａｍｓ Ｌ．Ｍ．及びＲｕｄｅｎｓｋｙ Ａ．Ｙ．、「Ｍａｉｎｔｅｎａｎｃｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｆｏｘｐ３－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ ｐｒｏｇｒａｍ ｉｎ ｍａｔｕｒｅ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｒｅｑｕｉｒｅｓ ｃｏｎｔｉｎｕｅｄ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ Ｆｏｘｐ３」、Ｎａｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、２００７年、８巻、２７７～８４頁

Ｃａｓａｒｅｓ Ｎ．ら、「Ａ ｐｅｐｔｉｄｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ ＦＯＸＰ３ ｉｍｐａｉｒｓ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌ ａｃｔｉｖｉｔｙ ａｎｄ ｉｍｐｒｏｖｅｓ ｖａｃｃｉｎｅ ｅｆｆｉｃａｃｙ ｉｎ ｍｉｃｅ」、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、２０１０年、１８５巻（９号）、５１５０～５１５９頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１４】

免疫療法の分野でなされた努力にも関わらず、Ｔｒｅｇ細胞の制御又は阻止の効率が向上された化合物を提供する必要性が依然として存在する。

【課題を解決するための手段】

【００１５】

本発明者らは、ｐ６０配列ペプチド（配列番号１）の遊離アミノ及びカルボキシ基の１又は両方を化学的に修飾することにより、ＦｏｘＰ３との結合の驚くべき向上が達成されることを見出した。

【００１６】

ＡｒｇＡｓｐＰｈｅＧｌｎＳｅｒＰｈｅＡｒｇＬｙｓＭｅｔＴｒｐＰｒｏＰｈｅＰｈｅＡｌａＭｅｔ（配列番号１）

【００１７】

下記に示されているように、配列番号１のペプチドの遊離アミノ及びカルボキシ基を修飾して、ステープル（ｓｔａｐｌｅ）、特に頭尾（ｈｅａｄ－ｔｏ－ｔａｉｌ）ステープルを形成すると、ＦｏｘＰ３との結合が、未修飾ｐ６０を基準にして約５００％増加し、配列番号１のペプチドの遊離アミノ及びカルボキシ基を、それぞれアセチル化及びアミド化により誘導体化すると、未修飾ｐ６０を基準にしてＦｏｘＰ３との結合の約２００％増加が達成された。

【００１８】

また、本発明者らは、ＦｏｘＰ３との結合及びＴｒｅｇリンパ球の免疫抑制活性の制御／阻止の両方の制御並びに実質的な向上に重要な、ｐ６０ペプチド配列のアミノ酸位置を特定した。

【００１９】

ｐ６０の２、３、５、８、及び１１位（付番は、配列番号１のＮ（ｔ）残基から開始）に見出されるアミノ酸の１又は複数を別のものに置換すると、ＦＯＸＰ３との結合が顕著に増加し、最大４６０％に到達した。

【００２０】

また、本発明者らは、本発明のペプチドが、ｐ６０と比較して、最大約５０％のＦｏｘＰ３阻害の増加を提供することを見出した。

【００２１】

いかなる理論にも束縛されることは意図されていないが、本発明のペプチドは、サイズが小さいため、細胞に導入されて、ＦｏｘＰ３の作用を阻止することができると考えられる。

【００２２】

本発明のペプチドにより、ＦｏｘＰ３との結合及び阻害の両方において顕著な向上が示されたことは、本発明のペプチドがＴｒｅｇ活性を阻害することができたことを示すものであった。これは、本発明者らにより更に実験的に確認された。下記に示されているように、阻害Ｔｒｅｇアッセイで試験した本発明のペプチドは、Ｔｒｅｇ活性を阻害し、この阻害は、ｐ６０で達成された阻害よりも最大３倍高かった。従って、本発明のペプチドが、一過性又は一時的のいずれかで、Ｔｒｅｇリンパ球の免疫抑制活性を効率的に阻止し、Ｔｒｅｇ細胞に対するｐ６０効果を実質的に向上させることを確認することができる。

【００２３】

上記に照らして、本発明のペプチドにより提供される向上は非常に顕著であるため、投与の観点で、所望の療法効果を得るために必要とされるペプチドの量が、ｐ６０と比較して実質的により少量であり得ることは明らかである。

【００２４】

上記に照らして、本発明者らにより報告されたペプチドは、免疫療法一般及び特にがん療法又は感染性疾患療法の分野における大きな進歩を意味する。

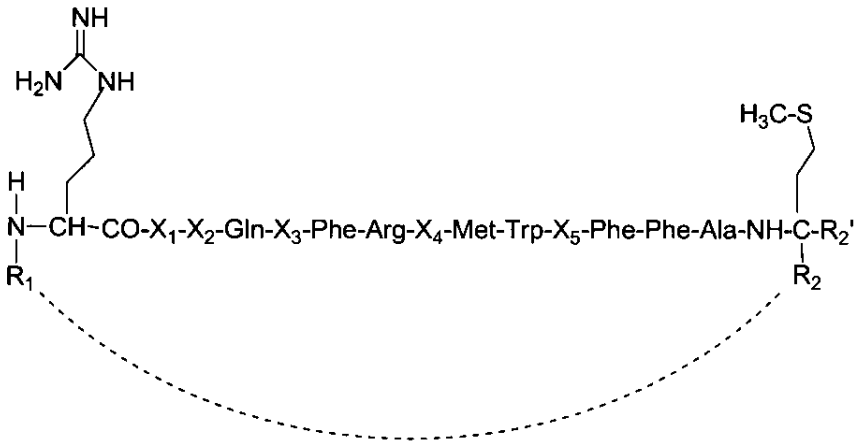
【００２５】

従って、本発明の第１態様は、ＦｏｘＰ３に結合可能であり、ＦｏｘＰ３を阻害可能なペプチド又はその薬学的な塩であって、以下のものからなる群から選択されるペプチドを提供する。

【００２６】

（ａ）式（Ｉ）のペプチド：

【化１】



(I)

式中、

Ｒ１及びＲ２が一緒になってビルラジカルリンカーを形成し；

Ｒ２が水素であり；

前記Ｒ１及びＲ２により形成されるリンカービルラジカルが、１位のアミノ酸残基のアミノ末端基及び１５位のアミノ酸残基のアルファ炭素に結合されており、Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＲ５－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ１０）アルケニル－ＮＲ６－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ１０）アルキニル－ＮＲ７－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＲ８－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＲ９Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＲ１０－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＲ１１－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ１２－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＲ１３Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＲ１４Ｒ１５－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＲ１６－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＲ１７－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＲ１８－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ１０）アルケニル－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ１０）アルキニル－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＲ１９Ｒ２０－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＲ２１－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ２２－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）からなる群から選択され；

又はその代わりに、

Ｒ１が、水素、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ２０）アルキルからなる群から選択されるモノラジカルであり；

Ｒ２及びＲ２'の一方が水素ラジカルであり、他方が、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ３Ｒ４及び－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨからなる群から選択されるモノラジカルであり；

Ｒ３及びＲ４が、同じ又は異なるモノラジカルであり、水素及び（Ｃ１～Ｃ１０）アルキルからなる群から選択され；並びに

Ｒ５～Ｒ２２が、水素、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル、（Ｃ２～Ｃ１０）アルケニル、及び（Ｃ２～Ｃ１０）アルキニルからなる群から選択されるモノラジカルであり、

前記（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル、（Ｃ２～Ｃ１０）アルケニル、及び（Ｃ２～Ｃ１０）アルキニルが、非置換であるか又は置換されており、

「置換（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル」は、前記（Ｃ１～Ｃ１０）アルキルが、ハロゲン、－ＯＲ２３、－ＮＯ２、－ＮＲ２４Ｒ２５、－ＳＲ２６、－ＳＯ２Ｒ２７、－ＣＯ２Ｒ２８、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｏ－、及び（Ｃ３～Ｃ６）シクロアキルからなる群から選択される１又は複数のラジカルにより置換されており、ここで、Ｒ２３～Ｒ２８モノラジカルが、同じか又は異なり、－Ｈ、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル、（Ｃ２～Ｃ１０）アルケニル、及び（Ｃ２～Ｃ１０）アルキニルからなる群から選択されることを意味し；

「置換（Ｃ２～Ｃ１０）アルケニル」は、前記（Ｃ２～Ｃ１０）アルケニルが、ハロゲン、－ＯＲ２９、－ＮＯ２、－ＮＲ３０Ｒ３１、－ＳＲ３２、－ＳＯ２Ｒ３３、－ＣＯ２Ｒ３４、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｏ－、及び（Ｃ３～Ｃ６）シクロアキルからなる群から選択される１又は複数のラジカルにより置換されており、Ｒ２９～Ｒ３４モノラジカルが、同じか又は異なり、－Ｈ、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル、（Ｃ２～Ｃ１０）アルケニル、及び（Ｃ２～Ｃ１０）アルキニルからなる群から選択されることを意味し；

「置換（Ｃ２～Ｃ１０）アルキニル」は、前記（Ｃ２～Ｃ１０）アルキニルが、ハロゲン、－ＯＲ３５、－ＮＯ２、－ＮＲ３６Ｒ３７、－ＳＲ３８、－ＳＯ２Ｒ３９、－ＣＯ２Ｒ４０、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｏ－、及び（Ｃ３～Ｃ６）シクロアキルからなる群から選択される１又は複数のラジカルにより置換されており、Ｒ３５～Ｒ４０モノラジカルが、同じか又は異なり、－Ｈ、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル、（Ｃ２～Ｃ１０）アルケニル、及び（Ｃ２～Ｃ１０）アルキニルからなる群から選択されることを意味し；

但し：

（ｉ）Ｒ１及びＲ２が、上記で規定されているビルラジカルリンカーを形成する場合、又はその代わりに、Ｒ１が－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ２０）アルキル若しくは－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ５）アルキルである場合、又はその代わりに、Ｒ２が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ３Ｒ４である場合、又はその代わりに、Ｒ１が－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ２０）アルキル若しくは－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ５）アルキルであり、Ｒ２が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ３Ｒ４である場合、Ｘ１～Ｘ５は、同じ又は異なるアミノ酸残基を表わし、

（ｉｉ）Ｒ１が水素であり、Ｒ２及びＲ２の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである場合、Ｘ１～Ｘ５は、同じ又は異なるアミノ酸残基を表わし、Ｘ１～Ｘ５の少なくとも１つが、

Ｘ１がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること；
Ｘ２がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること；
Ｘ３がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること；
Ｘ４がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること；及び
Ｘ５がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることから選択される；

（ｂ）ｉｎ ｖｉｔｒｏ及び／又はｉｎ ｖｉｖｏでＦｏｘＰ３と結合し、ＦｏｘＰ３活性を阻害する能力を維持する、式（Ｉ）のペプチドと少なくとも８０％の配列同一性を有するペプチド；並びに、

（ｃ）前記（ａ）又は（ｂ）で定義されたペプチドの少なくとも１１個の連続アミノ酸の部分を含み、ｉｎ ｖｉｔｒｏ及び／又はｉｎ ｖｉｖｏでＦｏｘＰ３と結合し、ＦｏｘＰ３活性を阻害する能力を維持し、

Ｎ末端として－ＮＨ２ラジカルを、Ｃ末端として－ＣＯＯＨラジカルを有する場合、前記断片が、式（Ｉ）のペプチドで特定されている前記アミノ酸残基Ｘ１～Ｘ５の少なくとも１つを含み、前記少なくとも１つが、Ｘ１がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること、Ｘ２がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、Ｘ３がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、Ｘ４がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、及びＸ５がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択される、前記（ａ）又は（ｂ）で規定されたペプチドの断片。

【００２７】

第２の態様では、本発明は、（ｉ）本発明の第１の態様で規定されたペプチド及び（ｉｉ）ペプチドを細胞に内部移行させる能力を有する細胞透過剤を含む構築体を提供する。

【００２８】

第３の態様では、本発明は、（ａ）本発明の第１の態様で規定されたペプチド、又はその代わりに本発明の第２の態様で規定された構築体、又はその代わりに本発明の第１の態様で規定されたペプチド及び本発明の第２の態様で規定された構築体の両方；並びに（ｂ）１又は複数の免疫調節化合物を含む組合せを提供する。

【００２９】

第４の態様では、本発明は、少なくとも１つの獣医学的又は薬学的に許容される賦形剤と共に、治療有効量の本発明の第１の態様で規定されたペプチド、又は本発明の第２の態様で規定された構築体、又は本発明の第３の態様で規定された組合せを含む獣医学的組成物若しくは医薬組成物を提供する。

【００３０】

上記で述べられているように、本発明者らは、Ｔｒｅｇ細胞に対する本発明のペプチドの阻害効果を支持するデータを提供する。

【００３１】

Ｔｒｅｇリンパ球が幾つかの生物学的プロセスで役割を果たすため、及びＦｏｘＰ３が免疫抑制活性に不可欠であるという事実のため、本発明のペプチドの使用は、新生物疾患及び感染性疾患の治療に潜在的に有用である新しいファミリーの薬物を開発する可能性の道を切り開くものである。

【００３２】

上記で言及したように、ＦｏｘＰ３の生物学的活性の阻害は、本発明のペプチドが、一過性に又は一時的にＴｒｅｇリンパ球の免疫抑制活性を制御又は阻止することを可能にする。従って、新生物疾患又は感染性疾患を治療するための療法であって、上記Ｔｒｅｇリンパ球の作用が、更に選択的に及び一過性に制御され、それらの除去の結果として自己免疫が誘発されるリスクが低減される療法を開発することができる。

【００３３】

従って、本発明のペプチド、並びに本発明の構築体、組合せ、及び組成物は、Ｔｒｅｇリンパ球が免疫抑制的な役割を示し、有効な免疫応答の正しい活性化を防止する場合がある新生物疾患又は感染性疾患の場合に生じるような、Ｔｒｅｇリンパ球の免疫抑制活性を一過性に又は一時的に制御又は阻止することが好適であるか又は必要である病理の治療に使用することができる。

【００３４】

従って、第５の態様では、本発明は、薬剤として使用するための、本発明の第１の態様で規定されたペプチド、又は本発明の第２の態様で規定された構築体、又は本発明の第３の態様に規定された組合せ、又は本発明の第４の態様で規定された獣医学的組成物若しくは医薬組成物を提供する。

【００３５】

下記に示されているように、本発明のペプチドは、腫瘍細胞の増殖を効率的に予防する（図１～３を参照）。

【００３６】

従って、第６の態様では、本発明は、新生物疾患の治療若しくは予防に使用するための、本発明の第１の態様で規定されたペプチド、又はその代わりに本発明の第２の態様で規定された構築体、又はその代わりに本発明の第３の態様に規定された組合せ、又はその代わりに本発明の第４の態様で規定された医薬組成物若しくは獣医学的組成物を提供する。その代わりに、この態様は、新生物疾患を治療若しくは予防するための薬剤の製造に使用するための、本発明の第１の態様で規定されたペプチド、又はその代わりに本発明の第２の態様で規定された構築体、又はその代わりに本発明の第３の態様に規定された組合せ、又はその代わりに本発明の第４の態様で規定された医薬組成物若しくは獣医学的組成物の使用として考案することもできる。その代わりに、本発明の第６の態様は、新生物疾患を

治療又は予防するための方法であって、治療有効量の本発明の第１の態様で規定されたペプチド、又はその代わりに本発明の第２の態様で規定された構築体、又はその代わりに本発明の第３の態様に規定された組合せ、又はその代わりに本発明の第４の態様で規定された医薬組成物若しくは獣医学的組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法として考案することもできる。

【００３７】

第７の態様では、本発明は、１又は複数の免疫調節化合物を投与することを更に含むがんの治療又は予防に使用するための、本発明の第１の態様で規定されたペプチド又は本発明の第２の態様で規定された構築体を提供する。

【００３８】

第８の態様では、本発明は、本発明の第１の態様で規定されたペプチド又は細胞透過剤が細胞透過性ペプチドである場合の本発明の第２の態様で規定された構築体をコードする核酸を提供する。第９の態様では、本発明は、本発明の第８の態様の核酸を含むベクターを提供する。第１０の態様では、本発明は、本発明の第１の態様で規定されたペプチド又は細胞透過剤が細胞透過性ペプチドである場合の本発明の第２の態様で規定された構築体を産生するためのｉｎ　ｖｉｔｒｏ方法であって、本発明の第８の態様で規定された核酸を含む宿主細胞を、上記ペプチド又は構築体の産生を可能にする条件下で増殖させること、及び必要に応じて上記ペプチド又は上記構築体を回収することを含む方法を提供する。第１１の態様では、本発明は、新生物疾患を治療するためのベクター及び細胞のｉｎ　ｖｉｔｒｏ調製における、本発明の第８の態様の核酸の使用を提供する。

【００３９】

第１２の態様では、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_1がＤ－アミノ酸を表わすか、又はその代わりにX_1がＬ－Ａｓｐを基準にして非保存的アミノ酸であり、非保存的アミノ酸が、無極性、中性極性、及び塩基性極性アミノ酸残基から選択されるペプチドも、本発明の一部である。

【００４０】

第１３の態様では、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_2がＤ－アミノ酸を表わすか、又はその代わりにX_2がＬ－Ｐｈｅを基準にして非保存的アミノ酸を表し、非保存的アミノ酸が、中性極性アミノ酸、酸性極性アミノ酸、及び塩基性極性アミノ酸から選択されるペプチドも、本発明の一部である。

【００４１】

第１４の態様では、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_3がＤ－アミノ酸を表わすか、又はその代わりにX_3がＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的アミノ酸を表し、非保存的アミノ酸が、無極性、酸性極性、及び塩基性極性アミノ酸残基から選択されるペプチドも、本発明の一部である。

【００４２】

第１５の態様では、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_4がＤ－アミノ酸を表わすか、又はその代わりにX_4が、Ｌ－塩基性極性アミノ酸を表わすペプチドも、本発明の一部である。

【００４３】

第１６の態様では、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_5がＤ－アミノ酸を表わすか、又はその代わりにX_5がＬ－Ｐｒｏを基準にして非保存的アミノ酸を表し、非保存的アミノ酸が、中性極性アミノ酸及び塩基性極性アミノ酸から選択されるペプチドも、本発明の一部である。

【００４４】

第１７の態様では、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_1及びX_3が、同じか又は異なり、Ｄ－又はＬ－無極性アミノ酸を表わすペプチドも、本発明の一部である。

【００４５】

第１８の態様では、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式

中、X_1が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的アミノ酸を表し、X_5が、無極性アミノ酸残基を表わすペプチドも、本発明の一部である。

【００４６】

第１９の態様では、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_1、X_3、及びX_5の２又はそれよりも多くが、それぞれＬ－Ａｓｐ、Ｌ－Ｓｅｒ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして非保存的アミノ酸であるペプチドも、本発明の一部である。

【００４７】

第２０の態様では、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_1及びX_3が、それぞれＬ－Ａｓｐ及びＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的アミノ酸を表し、X_5が、無極性アミノ酸残基を表わすペプチドも、本発明の一部である。

【００４８】

最後に、上記態様１２～２０で規定されたペプチドに関連する以下の態様も、本発明の一部である：（ａ）態様１２～２０のいずれか１つで規定されたペプチド及び細胞透過性ペプチドを含む構築体；（ｂ）態様１２～２０のいずれか１つで規定されたペプチドのいずれか１つ又はその代わりに（ａ）で規定された構築体及び１及び複数の免疫調節化合物を含む組合せ；（ｃ）少なくとも１つの獣医学的に又は薬学的に許容される賦形剤と共に、態様１２～２０のいずれか１つで規定されたペプチドのいずれか１つ、（ａ）で規定された構築体のいずれか１つ、又は（ｂ）で規定された組合せを含む医薬組成物若しくは獣医学的組成物；（ｄ）態様１２～２０のいずれか１つで規定されたペプチドのいずれか１つ、（ａ）で規定された構築体のいずれか１つ、又は（ｂ）で規定された任意の組合せ、又は（ｃ）で規定された任意の医薬組成物若しくは獣医学的組成物の、薬剤としての又は新生物疾患の治療若しくは予防のいずれかのための療法的使用；（ｅ）１又は複数の免疫調節化合物を投与することをさらに含むがんの治療又は予防に使用するための、態様１２～２０のいずれか１つで規定されたペプチド又は（ａ）で規定された構築体；（ｆ）態様１２～２０のいずれか１つで定義されたペプチドのいずれか１つ又は（ａ）で規定された構築体をコードする核酸であって、細胞透過剤が細胞透過性ペプチドである核酸；（ｇ）（ｆ）の核酸を含むベクター；態様１２～２０のいずれか１つで定義されたペプチド又は（ａ）で規定された構築体を産生するためのｉｎ　ｖｉｔｒｏ方法であって、（ｆ）で規定された核酸を含む宿主細胞を、上記ペプチド又は構築体の産生を可能にする条件下で増殖させること、及び必要に応じて上記ペプチド又は上記構築体を回収することを含む方法；並びに（ｈ）新生物疾患を治療するためのベクター及び細胞のｉｎ　ｖｉｔｒｏ調製における（ｆ）の核酸の使用。

【図面の簡単な説明】

【００４９】

【図１】各曲線は、抗体抗ＰＤ１若しくは抗体抗ＰＤ１＋配列番号５０のペプチドを受容しているＨｅｐａ１２９細胞又は何も受容していないＨｅｐａ１２９細胞を注入した個々のマウスの腫瘍平均直径を表わす。

【図２】肝臓がんマウス生存のカプラン－マイヤープロット。抗ＰＤ＋配列番号５０で処置したマウスの群を、ログランク検定により、群の残りと比較した。＊、Ｐ＜０．０５。

【図３】ＩＦＡで乳化したＡＨ１ペプチドで処置し、１０日間中、結腸がん細胞に対する負荷の１０日前の、生理食塩水又はｐ６０（配列番号１）又はペプチド配列番号５１で処置した群の平均腫瘍容積を表わす図である。

【発明を実施するための形態】

【００５０】

本出願の明細書で使用される用語は全て、当技術分野で知られている通常の意味に理解されるものとする。本出願で使用されるある用語の他のより特殊な定義は、下記に示されている通りであり、別様に明示的に示されている定義がより幅広い定義を提供しない限り、本明細書及び特許請求の範囲の全体にわたって一様に該当することが意図されている。

【００５１】

第１の態様では、本発明は、式（Ｉ）のペプチド又はその薬学的又は獣医学的な塩を提

供する。

【００５２】

本発明では、「アミノ酸」という用語は、アミノ基及びカルボキシル基の両方を含む分子を指す。アミノ酸は、側鎖基により分類することができる。異なる側鎖により決定される基本的に４つの異なるクラスのアミノ酸が存在する：（１）無極性、（２）極性及び中性、（３）酸性及び極性、（４）塩基性及び極性。

【００５３】

無極性アミノ酸は、炭化水素アルキル基（アルカン分岐）又は芳香薬（ベンゼン環）又はヘテロ芳香族化合物（例えば、インドール環）である側鎖を有する。一般的な無極性アミノ酸の例示的で非制限的な例は、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｐｒｏ、Ｔｒｐ、Ｇｌｙ、Ｐｈｅ、及びＭｅｔである。

【００５４】

極性－中性アミノ酸は、側鎖に、極性であるが中性ｐＨでは荷電されていない基（ヒドロキシル、アミド、及びチオール基など）を有する。極性中性アミノ酸の例示的で非制限的な例は、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｃｙｓ、Ｔｙｒ、Ａｓｎ、及びＧｌｎである。

【００５５】

酸アミノ酸（ａｃｉｄ　ａｍｉｎｏ　ａｃｉｄ）（以降「酸及び極性アミノ酸」とも呼ばれる）は、中性ｐＨで酸性の側鎖を有する。これらは、中でも、アスパラギン酸又はアスパラテート（Ａｓｐ）及びグルタミン酸又はグルタメート（Ｇｌｕ）である。それらの側鎖は、そのｐＫａがプロトンを失う程度に十分に低く、プロセスでは負に荷電されるカルボン酸基を有する。

【００５６】

塩基性アミノ酸（以降「塩基性及び極性アミノ酸」とも呼ばれる）は、窒素を含む側鎖を有し、塩基であるアンモニアに類似している（アミン、グアニジン、又はイミダゾールなど）。それらのｐＫａは十分に高く、プロトンと結合する傾向があり、プロセスでは正荷電を獲得する。塩基性アミノ酸の例示的で非制限的な例は、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、及びＨｉｓである。

【００５７】

一部の実施形態では、本発明は、極性アミノ酸を指す場合、一般的には、電荷を指定しない（つまり、中性、酸、又は塩基性の極性アミノ酸の指定をしない）。そうした実施形態では、「極性アミノ酸」という表現は、極性中性、酸、及び塩基性アミノ酸の範疇に入る任意のアミノ酸を包含する。

【００５８】

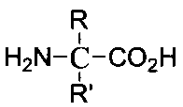
好適なアミノ酸としては、限定ではないが、以下のものが挙げられる：２０個の一般的な天然アルファ－アミノ酸であるアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリンのアルファ－アミノ酸のＬ－異性体等のアルファアミノ酸；天然ベータ－アミノ酸（例えば、ベータ－アラニン）；並びに非天然アミノ酸。

【００５９】

「非天然アミノ酸」という用語は、２０個の一般的な天然アルファ－アミノ酸又は式（Ａ）のアミノ酸のＤ－異性体を含み、式中、Ｒ及びＲ’は、下記の表１に提供されている意味を有する。非天然アミノ酸の更なる例示的で非制限的な例は、表２に要約されている。

【００６０】

【化２】



(A)

【００６１】
【表１】

例示的な非天然アルファ－アミノ酸	好適なアミノ酸側鎖 R	好適なアミノ酸側鎖 R'
D－アラニン	—H	—CH_3
D－アルギニン	—H	—$CH_2CH_2CH_2$—NHC(=NH)NH_2
D－アスパラギン	—H	—CH_2C(=O)NH_2
D－アスパラギン酸	—H	—CH_2CO_2H
D－システイン	—H	—CH_2SH
D－グルタミン酸	—H	—$CH_2CH_2CO_2H$
D－グルタミン	—H	—CH_2CH_2C(=O)NH_2
D－ヒスチジン	—H	—CH_2-2-（1H－イミダゾール）
D－イソロイシン	—H	- ｓｅｃ－ブチル
D－ロイシン	—H	- イソ－ブチル
D－リシン	—H	—$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$
D－メチオニン	—H	—$CH_2CH_2SCH_3$
D－フェニルアラニン	—H	—CH_2Ph
D－プロリン	—H	-2-（ヒロリジン）
D－セリン	—H	—CH_2OH
D－トレオニン	—H	—CH_2CH(OH)(CH_3)
D－トリプトファン	—H	—CH_2-3-（1H－インドール）
D－チロシン	—H	—CH_2-（p－ヒドロキシフェニル）
D－バリン	—H	- イソプロピル
D－ジビニル	—$CH=CH_2$	—$CH=CH_2$
α－メチル－アラニン（Ａｉｂ）	—CH_3	—CH_3
α－メチル－アルギニン	—CH_3	—$CH_2CH_2CH_2$—NHC(=NH)NH_2
α－メチル－アスパラギン	—CH_3	—CH_2C(=O)NH_2
α－メチル－アスパラギン酸	—CH_3	—CH_2CO_2H
α－メチル－システイン	—CH_3	—CH_2SH
α－メチル－グルタミン酸	—CH_3	—$CH_2CH_2CO_2H$
α－メチル－グルタミン	—CH_3	—CH_2CH_2C(=O)NH_2
α－メチル－ヒスチジン	—CH_3	—CH_2-2-（1H－イミダゾール）
α－メチル－イソロイシン	—CH_3	- ｓｅｃ－ブチル
α－メチル－ロイシン	—CH_3	- イソ－ブチル
α－メチル－リシン	—CH_3	—$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$

【００６２】

【表２】

Ａａｄ	２－アミノアジピン酸
ｂＡａｄ	３－アミノアジピン酸
ｂＡｌａ	ベーターアラニン、ベーターアミノプロピオン酸
Ａｂｕ	２－アミノ酪酸
４Ａｂｕ	４－アミノ酪酸、ピペリジン酸
Ａｃｐ	６－アミノカプロン酸
Ａｈｅ	２－アミノヘプタン酸
Ａｉｂ	２－アミノイソ酪酸
ｂＡｉｂ	３－アミノイソ酪酸
Ａｐｍ	２－アミノピメリン酸
Ｄｂｕ	２，４ジアミノ酪酸
Ｄｅｓ	デスモシン
Ｄｐｍ	２，２’－ジアミノピメリン酸
Ｄｐｒ	２，３－ジアミノプロピオン酸
ＥｔＧｌｙ	Ｎ－エチルグリシン
ＥｔＡｓｎ	Ｎ－エチルアスパラギン
Ｈｙｌ	ヒドロキシリシン
ａＨｙｌ	アロ－ヒドロキシリシン
３Ｈｙｐ	３－ヒドロキシプロリン
４Ｈｙｐ	４－ヒドロキシプロリン
Ｉｄｅ	イソデスモシン
ａＩｌｅ	アロ－イソロイシン
Ｎｖａ	ノルバリン
Ｎｌｅ	ノルロイシン
Ｏｒｎ	オルニチン

【００６３】

本発明のペプチドを形成するアミノ酸の各々１つは、他のものと独立して、Ｌ－又はＤ－配置を有していてもよい。本発明の第１の態様の１つの実施形態では、任意選択で、下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、アミン末端Ｎ（ｔ）のアミノ酸残基及び／又はカルボキシル末端Ｃ（ｔ）のアミノ酸残基は、Ｄ－配置を有する。

【００６４】

本発明のペプチドの調製に使用されるアミノ酸は、有機合成により調製することができ、又は例えば、自然源の分解若しくは単離等、他の経路により得ることができる。

【００６５】

「式中、Ｘ１～Ｘ５の少なくとも１つは、以下のリスト：Ｘ１がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること；Ｘ２がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること；Ｘ３がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること；Ｘ４がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること；Ｘ５がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択される」という表現は、アミノ酸Ｘ１～Ｘ５の１つが上記リストから選択される場合、他の４つのＸラジカルは、本明細書の上記で規定されている任意のアミノ酸を意味すること；アミノ酸Ｘ１～Ｘ５の２つが上記リストから選択される場合、他の３つのＸラジカルは、本明細書の上記で規定されている任意のアミノ酸を意味すること；アミノ酸Ｘ１～Ｘ５の３つが上記リストから選択される場合、他の２つのＸラジカルは、本明細書の上記で規定されている任意のアミノ酸を意味すること；及びアミノ酸Ｘ１～Ｘ５の４つが上記リストから選択される場合、残りのＸラジカルは、本明細書の上記で規定されている任意のアミノ酸を意味することを包含する。

【００６６】

本発明では、「～以外のアミノ酸」という表現は、対応するＤ－アミノ酸又は同じ若しくは異なる極性性質の異なるアミノ酸のいずれかを指す。例えば、「Ｌ－Ａｓｐ以外のアミノ酸」が参照される場合、アミノ酸は、Ｄ－Ａｓｐ又は同じ若しくは異なる極性の範疇に入るアミノ酸であってもよい。

【００６７】

本発明では、特定のアミノ酸を基準にして「非保存的」アミノ酸が参照される場合、参照アミノ酸を基準にして異なる極性性質の範疇に入るアミノ酸が参照される。即ち、特定のＬ－アミノ酸をＤ－配置を有する同じアミノ酸に置換することは、非保存的変更ではない。非保存的アミノ酸変更の例示的で非制限的な例は、中でも、（ａ）非極性アミノ酸（Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、及びＰｒｏ等）による極性アミノ酸（中性又は荷電極性アミノ酸のいずれか）；（ｂ）無極性又は極性中性アミノ酸による荷電極性アミノ酸（塩基性又は酸のいずれか）；（ｃ）無極性、極性中性、又は塩基性荷電アミノ酸による酸極性アミノ酸；及び（ｄ）無極性、極性中性、又は酸性荷電アミノ酸による塩基性極性アミノ酸である。

【００６８】

本発明の第１の態様では、ｉｎ ｖｉｔｒｏ及び／又はｉｎ ｖｉｖｏで、ＦｏｘＰ３と結合し、ＦｏｘＰ３活性を阻害する能力を維持する、式（Ｉ）のペプチドと少なくとも８０％の配列同一性を有するペプチドが包含される。

【００６９】

本発明では、「同一性」という用語は、配列が最適にアラインされている場合、２つの配列で同一である残基のパーセンテージを指す。最適なアラインメントでは、第１の配列の位置が、第２の配列の対応する位置と同じアミノ酸残基により占められている場合、配列は、その位置に関して同一性を示す。２つの配列間の同一性レベル（又は「配列同一性パーセント」）は、配列により共有されている同一位置の数の、配列のサイズに対する比として測定される（つまり、配列同一性パーセント＝（同一位置の数／位置の総数）×１００）。

【００７０】

最適なアラインメントを迅速に得て、２又はそれよりも多くの配列間の同一性を算出するための幾つかの数学的アルゴリズムが公知であり、幾つかの入手可能なソフトウェアプログラムに組み込まれている。そのようなプログラムの例としては、中でも、アミノ酸配列分析用のＭＡＴＣＨ－ＢＯＸ、ＭＵＬＴＡＩＮ、ＧＣＧ、ＦＡＳＴＡ、及びＲＯＢＵＳＴプログラムが挙げられる。好ましいソフトウェア分析プログラムとしては、ＡＬＩＧＮ、ＣＬＵＳＴＡＬ Ｗ、及びＢＬＡＳＴプログラム（例えば、ＢＬＡＳＴ２．１、ＢＬ２ＳＥＱ、及びそれらの最近のバージョン）が挙げられる。

【００７１】

アミノ酸配列分析の場合、ＢＬＯＳＵＭマトリックス（例えば、ＢＬＯＳＵＭ４５、ＢＬＯＳＵＭ５０、ＢＬＯＳＵＭ６２、及びＢＬＯＳＵＭ８０マトリックス）、Ｇｏｎｎｅｔマトリックス、又はＰＡＭマトリックス（例えば、ＰＡＭ３０、ＰＡＭ７０、ＰＡＭ１２０、ＰＡＭ１６０、ＰＡＭ２５０、及びＰＡＭ３５０マトリックス）等のウエイトマトリックス（ｗｅｉｇｈｔｍａｔｒｉｘ）が、同一性の決定に使用される。

【００７２】

ＢＬＡＳＴプログラムは、選択された配列をデータベース（例えば、ＧｅｎＳｅｑ）の複数配列に対してアラインするか、又はＢＬ２ＳＥＱを用いて２つの選択された配列間をアラインするかのいずれかにより、少なくとも２つのアミノ酸配列の分析を提供する。好ましくは、ＢＬＡＳＴプログラムは、好ましくはＢＬＡＳＴプログラム作動に統合されているＤＵＳＴ又はＳＥＧプログラムなどの低複雑性フィルタリングプログラムにより改変されている。ギャップ存在コスト（又はギャップスコア）が使用される場合、ギャップ存在コストは、好ましくは、約－５～－１５の間に設定される。適切な場合、同様のギャップパラメータを他のプログラムで使用してもよい。ＢＬＡＳＴプログラム及びそれらの根底にある原理は、例えば、Ａｌｔｓｃｈｕｌら、「Ｂａｓｉｃ ｌｏｃａｌ ａｌｉｇｎｍ

ｅｎｔ ｓｅａｒｃｈ ｔｏｏｌ」、１９９０年、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ、２１５巻、４０３～４１０頁に更に記載されている。

【００７３】

複数配列分析の場合、ＣＬＵＳＴＡＬ Ｗプログラムを使用することができる。ＣＬＵＳＴＡＬ Ｗプログラムは、望ましくは、「ｄｙｎａｍｉｃ」（「ｆａｓｔ」に対して）設定を使用して実行される。アミノ酸配列は、配列間の同一性レベルに応じて、ＢＬＯＳＵＭマトリックスの変数セットを使用して評価される。ＣＬＵＳＴＡＬ Ｗプログラム及び根本的動作原理は、例えば、Ｈｉｇｇｉｎｓら、「ＣＬＵＳＴＡＬ Ｖ：ｉｍｐｒｏｖｅｄ ｓｏｆｔｗａｒｅ ｆｏｒ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｌｉｇｎｍｅｎｔ」、１９９２年、ＣＡＢＩＯＳ、８巻（２号）、１８９～１９１頁に更に記載されている。

【００７４】

１つの実施形態では、本発明の第１の態様の配列は、式（Ｉ）の配列に対して、８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、又は９５％の同一性を有し、ｉｎ ｖｉｔｒｏ及び／又はｉｎ ｖｉｖｏでＦｏｘＰ３と結合し、ＦｏｘＰ３活性を阻害する能力を維持する。

【００７５】

本発明の第１の態様では、（ａ）又は（ｂ）で規定されたペプチドの断片であって、（ａ）又は（ｂ）で規定されたペプチドの少なくとも１１個の連続アミノ酸の部分を含む断片も包含される。

【００７６】

「断片」という用語は、本明細書で使用される場合、セクションａ）で規定された一般式（Ｉ）のペプチド又はセクションｂ）で規定された変異体の少なくとも１１個の連続アミノ酸の部分、つまり上記セクションａ）で言及された一般式（Ｉ）のアミノ酸配列内に、又はセクションｂ）で規定されており、ｉｎ ｖｉｔｒｏ及び／若しくはｉｎ ｖｉｖｏでｓｃｕｒｆｉｎと結合し、ＦｏｘＰ３活性を阻害する能力を維持する変異体に含まれる少なくとも１１個の連続アミノ酸の配列を含むペプチドに関する。特定の実施形態では、本発明のペプチドは、Ｃ（ｔ）の１又は複数の連続アミノ酸が欠失している点で、ａ）で規定された一般式（Ｉ）のペプチド又はｂ）で規定された変異体とは異なる断片である。別の実施形態では、任意選択で、下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本発明のペプチドは、セクションａ）で言及された一般式（Ｉ）のアミノ酸配列又はセクションｂ）で規定された変異体の１３個又は１４個の連続アミノ酸を含む、（ｃ）で規定された断片である。別の実施形態では、任意選択で、下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本発明のペプチドは、セクションａ）で言及された一般式（Ｉ）のアミノ酸配列又はセクションｂ）で規定された変異体の１３個又は１４個の連続アミノ酸を含み、式（Ｉ）の配列全体の１又は２つのアミノ酸が、カルボキシル末端から欠失されている断片である。こうした実施形態のいずれかでは、１１個、１２個、１３個、又は１４個アミノ酸の断片は、上記で説明されているように、頭尾リンカーの介在、又はアルキル化によるＮ末端の化学誘導体化、及び／又はアミド化によるＣ末端の化学誘導体化のいずれかによる修飾Ｎ－及び／又はＣ－末端を含んでいてもよい。その代わりに、断片は、遊離Ｎ－及び／又はＣ－末端（つまり、－NH_2及び－ＣＯＯＨの形態）を有していてもよい。従って、この最後の実施形態では、断片は、式（Ｉ）のペプチドにて「X_1」～「X_5」として特定されている残基の少なくとも１つを含むことになり、上記少なくとも１つの残基は、X_1がＬ－Ａｓｐ以外にアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、及びX_5がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択される。

【００７７】

本発明のペプチドは、ＦｏｘＰ３に結合する能力により、及び有利にはＦｏｘＰ３の生物学的活性を阻害する能力により特徴付けられる。ＦｏｘＰ３と結合するペプチドの能力

は、２分子間結合の決定を可能にする任意の好適な方法により（例えば、親和性アッセイにより）決定することができ、上記方法は、ＦｏｘＰ３を、アッセイしようとするペプチドと、上記ペプチドとＦｏｘＰ３との結合を可能にする条件下で接触させること、及びペプチドとＦｏｘＰ３との結合を評価することを含む。特定の実施形態では、上記親和性アッセイは、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）技法、又は放射性標識ＦｏｘＰ３若しくはその代わりにアッセイしようとするペプチドの放射性標識を使用した類似の技法により実施することができる。このタイプの親和性アッセイは、一般的には、例えばプレートのウェルに固定化されたＦｏｘＰ３を、ＦｏｘＰ３と結合する能力を調査しようとしているペプチドと接触させること、及び好適な期間にわたってインキュベートした後で、ペプチドとＦｏｘＰ３との結合を分析することを含む。ＦｏｘＰ３に対する親和性が低いペプチドは、洗液により除去されるが、より高い親和性を有するペプチドは、ＦｏｘＰ３と結合したままであり、両分子間の分子相互作用を破壊ことにより放出することができ、破壊は、例えば、ｐＨを低下させることにより実施することができる。

【００７８】

本発明のペプチドは、有利には、ＦｏｘＰ３と結合する能力だけではなく、ＦｏｘＰ３の生物学的活性を阻害し、その結果として間接的にＴｒｅｇリンパ球の免疫抑制活性を一過性に又は一時的に制御又は阻止する能力によっても特徴付けられる。本発明者らは、本ペプチドが、ＦＯＸＰ３の中間領域と結合し、ＦＯＸＰ３ホモ二量体化及びＦＯＸＰ３－ＡＭＬ１ヘテロ二量体化を阻害することを見出した。ＦｏｘＰ３の生物学的活性を阻害するペプチドの能力は、そのような効果を示す任意の好適な方法により、ｉｎ ｖｉｔｒｏで分析することができる。本発明で使用される特定のアッセイは、ＦｏｘＰ３／ＲｕｎＸ１ヘテロ二量体化（Ｏｎｏ Ｍ．ら、「Ｆｏｘｐ３ ｃｏｎｔｒｏｌｓ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ－ｃｅｌｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎ ｂｙ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｎｇ ｗｉｔｈ ＡＭＬ１／Ｒｕｎｘ１」、Ｎａｔｕｒｅ、４４６巻（７１３６号）、６８５～６８９頁に開示されているように）ならびにＦｏｘＰ３／ＦｏｘＰ３ホモ二量体化（Ｓｏｎ Ｘ．ら、「Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ａｎｄ ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｆｅａｔｕｒｅｓ ｏｆ ＦＯＸＰ３ ｄｉｍｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｒｅｌｅｖａｎｔ ｔｏ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎ」、Ｃｅｌｌ Ｒｅｐ．、１巻（６号）、６６５～７５頁に開示されているように）を決定することに基づき、これらは、ＦｏｘＰ３に対する本発明のペプチドの阻害効果を決定するための有効な試験であると認識される。両開示では、標的相互作用（ＦｏｘＰ３－ＲｕｎＸ１又はＦｏｘＰ３－ＦｏｘＰ３のいずれか）を妨害すると、Ｔｒｅｇ活性が、負の影響を受けて、低減されるか又は更に抑制されたことが報告された。従って、ペプチドのＴｒｅｇ阻害活性は、ＦｏｘＰ３に対する試験ペプチドの結合能力を決定することにより予測することができる。こうしたプロトコールに従って、本発明者らは、Ｔｒｅｇ活性を阻害するペプチド能力と、ＦＯＸＰ３に結合する能力（ＳＰＲアッセイで）（ｐ＜０．００１）又はＦＯＸＰ３ホモ二量体化（ｐ＝０．００６２）又はＦＯＸＰ３－ＡＭＬ１ヘテロ二量体化（ｐ＜０．０５）を阻害する能力との間には、有意な相関性が存在することを見出した。

【００７９】

同様に、本発明のペプチドの薬学的に許容される塩は、本発明の範囲内にある。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、ヒト及び下等動物の組織と接触させての使用に好適であり、過度の毒性、炎症、及びアレルギー応答などを示さず、合理的なベネフィット／リスク比に見合う塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。薬学的に許容される無毒性酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸等の無機酸と、又は酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸等の有機酸と、又はイオン交換等の当技術分野で使用される他の方法を使用することにより形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩としては、以下のものが挙げられる：アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショ

ウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホネート、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホネート、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオネート、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホネート、ウンデカン酸塩、及び吉草酸塩など。適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、及びアンモニウムが挙げられる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムなどが挙げられる。更なる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩等の対イオンを使用して形成される無毒性アンモニウム、四級アンモニウム、並びにアミン陽イオンが挙げられる。同様に、用語「獣医学的に許容される塩」という用語は、非ヒト動物での使用に好適であることを意味する。

【００８０】

本発明では、「アルキル」、「アルケニル」、及び「アルキニル」という用語は、線状（ｌｉｎｅａｌ）及び分岐炭化水素鎖を両方とも包含する。

【００８１】

「アルキル」の例示的で非制限的な例は、中でも、メチル（Ｃ１）、エチル（Ｃ２）、プロピル（Ｃ３）、イソプロピル（Ｃ３）、イソブチル（Ｃ４）、ｓｅｃ－ブチル（Ｃ４）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｃ４）、ペンチル（Ｃ５）、ヘキシル（Ｃ６）、ヘプチル（Ｃ７）、オクチル（Ｃ９）、ノニル（Ｃ９）、及びデシル（Ｃ１０）である。

【００８２】

「アルケニル」の例示的で非制限的な例は、中でも、エテニル（Ｃ２）、プロペン－１－イル（Ｃ３）、プロペン－２－イル（Ｃ３）、ブテン－１－イル（Ｃ４）、及びヘキセン－１－イル（Ｃ６）である。

【００８３】

「アルキニル」の例示的で非制限的な例は、中でも、エチニル（Ｃ２）、１－プロピニル（Ｃ３）、２－プロピニル（Ｃ３）、及び１－ヘキシニル（Ｃ６）である。

【００８４】

「ハロゲン」という用語は、５つの化学的に関連する元素：フッ素（Ｆ）、塩素（Ｃｌ）、臭素（Ｂｒ）、ヨウ素（Ｉ）、及びアスタチン（Ａｔ）からなる周期表中の群を指す。

【００８５】

式（Ｉ）のペプチドが、頭尾タイプのステープルを含む場合、ステープルを有していないペプチドと比較して、ペプチド安定性の実質的な向上が達成される。

【００８６】

従って、本発明の第１の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1及びR_2は、上記で規定されているリンカービルラジカルを形成する。

【００８７】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、

R_1が－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_{20}）アルキルであり、並びにR_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－ＣＯＯＨであるか；又はその代わりに

R_1が水素であり、R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、並びにR_3及びR_4が、本発明の第１の態様で規定された通りであるか；又はそ

の代わりに、
R_1が－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり、R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、並びにR_3及びR_4が、本発明の第１の態様で規定された通りであるペプチドである。
【００８８】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、
R_1が－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり、並びにR_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－ＣＯＯＨであるか；又はその代わりに
R_1が水素であり、R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、並びにR_3及びR_4が、本発明の第１の態様で規定された通りであるか；又はその代わりに、
R_1が－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり、R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、並びにR_3及びR_4が、本発明の第１の態様で規定された通りであるペプチドである。
【００８９】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは、R_1及びR_2が、本発明の第１の態様で規定されているリンカービルラジカルを形成し、
（ｉ）X_1がＬ－Ａｓｐであり、X_2がＬ－Ｐｈｅであり、X_3がＬ－Ｓｅｒであり、X_4がＬ－Ｌｙｓであり、及びX_5がＬ－Ｐｒｏであるか；又はその代わりに、
（ｉｉ）X_1～X_5の少なくとも１つが、X_1がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、及びX_5がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択され、残りのＸのアミノ酸が、任意のアミノ酸を表わすペプチドである。
【００９０】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、
R_1が、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり；
R_3及びR_4が、本発明の第１の態様の通りであり；並びに：
（ｉ）X_1がＬ－Ａｓｐであり、X_2がＬ－Ｐｈｅであり、X_3がＬ－Ｓｅｒであり、X_4がＬ－Ｌｙｓであり、及びX_5がＬ－Ｐｒｏであるか；又はその代わりに、
（ｉｉ）Ｘ１～Ｘ５の少なくとも１つが、X_1がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、及びX_5がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択され、残りのＸのアミノ酸が、任意のアミノ酸を表わすペプチドである。
【００９１】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1～X_5の１つは、X_1がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、X_5がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択され、他のＸラジカルが任意のアミノ酸を表わす。別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は、Ｌ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であり、X_2～X_5は、任意のアミノ酸を意味する。別の実施形態では、X_3は、Ｌ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であり、

X_1、X_2、X_4、及びX_5は、任意のアミノ酸を表わす。別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_5は、Ｌ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸を表し、X_1～X_4は、任意のアミノ酸を表わす。

【００９２】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1～X_5の２つは、X_1がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、X_5がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択され、他のＸラジカルは、任意のアミノ酸を表わす。本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は、Ｌ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であり、X_3は、Ｌ－ｓｅｒ以外のアミノ酸であり、X_2、X_4、及びX_5は、任意のアミノ酸を表わす。別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は、Ｌ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であり、X_5は、Ｌ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であり、X_2、X_3、及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす。

【００９３】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、X_1～X_5の３つは、X_1がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、X_5がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択され、他のＸラジカルは、任意のアミノ酸を表わす。１つの実施形態では、X_1はＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であり、X_3はＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であり、X_5はＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であり、X_2及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす。

【００９４】

本発明者らは、本発明のペプチドが、リンカービルラジカル及びX_1～X_5位の少なくとも１つにおける少なくとも１つの突然変異（つまり、X_1～X_5の少なくとも１つが、X_1がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、X_5がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択される）を両方とも含む場合、ＦｏｘＰ３との結合において相乗効果が達成されることを見出した。下記に示されているように、例えば、天然ｐ６０配列の２位及び５位を突然変異させることにより（例えば、配列番号４２）、配列番号１を基準として、ＦｏｘＰ３との結合の約４００％の増加が達成された。天然ｐ６０配列を、アミノ末端基及びカルボキシ末端基が頭尾リンカーを形成するように環化させた場合（つまり、配列番号４９）、ＦｏｘＰ３との結合が、配列番号１を基準にして約５００％増加した。しかしながら、ｐ６０ペプチドは、２つの突然変異（２位及び５位における）、並びにアミノ末端基及びカルボキシ末端基が頭尾リンカーを形成する等の環化を両方とも含むように修飾した場合（つまり、配列番号５０）、ＦｏｘＰ３との結合は、ｐ６０配列を基準として２１００％よりも大きく増加した。即ち、ステープルと、X_1～X_5位のいずれか１つにおける１又は複数の突然変異（アミノ酸置換）との組合せは、ＦｏｘＰ３との結合の顕著な向上を付与する。こうしたデータは、ｐ６０ペプチドの効率向上に頭尾ステープルが重大な役割を果たすことをさらに支持する。

【００９５】

従って、本発明の第１の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、R_1及びR_2は、本発明の第１の態様で規定されたビルラジカルリンカーを形成し、X_1～X_5の少なくとも１つは、X_1がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、X_5がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択され、残りのＸのラジカルは任意のアミノ酸を表わす。

【００９６】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、Ｒ１は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり、Ｒ$_2$及びＲ$_2$の一方は水素であり、他方は－ＣＯＯＨであり、Ｘ$_1$～Ｘ$_5$の少なくとも１つは、Ｘ$_1$がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_2$がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_3$がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_4$がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、及びＸ$_5$がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択され、残りのＸラジカルは任意のアミノ酸を表わす。
【００９７】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、Ｒ$_1$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり、Ｒ$_2$及びＲ$_2$の一方は水素であり、他方は－ＣＯＯＨであり、Ｘ$_1$～Ｘ$_5$の少なくとも１つは、Ｘ$_1$がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_2$がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_3$がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_4$がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、及びＸ$_5$がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択され、残りのＸラジカルは任意のアミノ酸を表わす。
【００９８】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、Ｒ$_1$は水素であり、Ｒ$_2$及びＲ$_2$の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、Ｒ$_3$及びＲ$_4$は、本発明の第１の態様で規定されている通りであり、Ｘ$_1$～Ｘ$_5$の少なくとも１つは、Ｘ$_1$がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_2$がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_3$がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_4$がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、及びＸ$_5$がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択され、残りのＸラジカルは任意のアミノ酸を表わす。
【００９９】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、Ｒ$_1$は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり、Ｒ$_2$及びＲ$_2$の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、Ｒ$_3$及びＲ$_4$は、本発明の第１の態様で規定されている通りであり、Ｘ$_1$～Ｘ$_5$の少なくとも１つは、Ｘ$_1$がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_2$がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_3$がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_4$がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、及びＸ$_5$がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択され、残りのＸラジカルは任意のアミノ酸を表わす。
【０１００】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、Ｒ$_1$は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり、Ｒ$_2$及びＲ$_2$の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、Ｒ$_3$及びＲ$_4$は、本発明の第１の態様で規定されている通りであり、Ｘ$_1$～Ｘ$_5$の少なくとも１つは、Ｘ$_1$がＬ－Ａｓｐ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_2$がＬ－Ｐｈｅ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_3$がＬ－Ｓｅｒ以外のアミノ酸であること、Ｘ$_4$がＬ－Ｌｙｓ以外のアミノ酸であること、及びＸ$_5$がＬ－Ｐｒｏ以外のアミノ酸であることからなる群から選択され、残りのＸラジカルは任意のアミノ酸を表わす。
【０１０１】
本発明者らは、驚くべきことに、Ｘ$_1$～Ｘ$_5$の少なくとも１つがＤ－アミノ酸である場合、ＦｏｘＰ３結合の実質的な向上が生じることを見出した。特に、本発明のペプチドに

おいて、X_1が、Ｄ－Ａｓｐ残基だった場合（ｐ６０配列の２位の残基であるＬ－Ａｓｐ残基の代わりに）、ＦｏｘＰ３結合が２倍増加したことが見出された。

【０１０２】

従って、本発明の第１の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1～X_5の少なくとも１つは、Ｄ－アミノ酸である。本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1～X_5の１つ、２つ、又は３つは、Ｄ－アミノ酸である。

【０１０３】

また、本発明者らは、驚くべきことに、２、３、５、８、及び１１位のアミノ酸の置換が、非保存的アミノ酸である場合、ＦｏｘＰ３と結合する能力の向上が、他の保存的置換と比較して更に高いことを見出した。

【０１０４】

従って、本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、アミノ酸X_1～X_5の少なくとも１つは、X_1がＬ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓを基準にして非保存的なアミノ酸であること、及びX_5がＬ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であることからなる群から選択される。

【０１０５】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、R_1及びR_2は、本発明の第１の態様で規定されているビルラジカルリンカーを形成し、X_1～X_5の少なくとも１つは、X_1がＬ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓを基準にして非保存的なアミノ酸であること、及びX_5がＬ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であることからなる群から選択される。

【０１０６】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_{20}）アルキルであり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－ＣＯＯＨであり、X_1～X_5の少なくとも１つは、X_1がＬ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓを基準にして非保存的なアミノ酸であること、及びX_5がＬ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であることからなる群から選択される。

【０１０７】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、R_1は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキルであり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－ＣＯＯＨであり、X_1～X_5の少なくとも１つは、X_1がＬ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓを基準にして非保存的なアミノ酸であること、及びX_5がＬ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であることからなる群から選択される。

【０１０８】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、

R_1は水素であり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定されている通りであり、X_1～X_5の少なくとも１つは、X_1がＬ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓを基準にして非保存的なアミノ酸であること、及びX_5がＬ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であることからなる群から選択される。

【０１０９】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、R_1は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定されている通りであり、X_1～X_5の少なくとも１つは、X_1がＬ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓを基準にして非保存的なアミノ酸であること、及びX_5がＬ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であることからなる群から選択される。

【０１１０】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、R_1は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定されている通りであり、X_1～X_5の少なくとも１つは、X_1がＬ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓを基準にして非保存的なアミノ酸であること、及びX_5がＬ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であることからなる群から選択される。

【０１１１】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、R_1は水素であり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、X_1～X_5の少なくとも１つは、X_1がＬ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_2がＬ－Ｐｈｅを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_3がＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であること、X_4がＬ－Ｌｙｓを基準にして非保存的なアミノ酸であること、及びX_5がＬ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であることからなる群から選択される。

【０１１２】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、X_1～X_5の１つが、上記で規定された非保存的アミノ酸残基であるペプチドである。

【０１１３】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、R_1及びR_2が、上記で規定されたリンカービルラジカルを形成し、X_1～X_5の１つが、上記で規定された非保存的アミノ酸残基であるペプチドである。

【０１１４】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、

R_1は水素であり；

R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり；
R_3及びR_4は、本発明の第１の態様の通りであり；
X_1～X_5の１つは、上記で規定された非保存的アミノ酸残基であり；及び
残りのＸラジカルは、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_{20}）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1～X_5の１つは、上記で規定された非保存的アミノ酸残基であり；及び
残りのＸラジカルは、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1～X_5の１つは、上記で規定された非保存的アミノ酸残基であり；及び
残りのＸラジカルは、任意のアミノ酸を表わす。

【０１１５】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、R_1が、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_{20}）アルキルであり、R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4が、本発明の第１の態様で規定された通りであり、X_1～X_5の１つが、上記で規定された非保存的アミノ酸残基であるペプチドである。

【０１１６】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、R_1が、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキルであり、R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4が、本発明の第１の態様で規定された通りであり、X_1～X_5の１つが、非保存的アミノ酸残基であるペプチドである。

【０１１７】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは、X_1～X_5の１つのみが非保存的アミノ酸残基であり、他のＸの残基が保存的アミノ酸残基であるペプチドである。

【０１１８】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり、X_2～X_5は、任意のアミノ酸を表わす。

【０１１９】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1がＨであり、R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、X_2がＬ－Ｐｈｅを表わし、X_3がＬ－Ｓｅｒを表わし、X_4がＬ－Ｌｙｓを表わし、X_5がＬ－Ｐｒｏを表わし、X_1が無極性アミノ酸を表わす場合、Ｘ１は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｐｒｏ、Ｐｈｅ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ（Ｄ－配置又はＬ－配置のいずれか）から選択される。

【０１２０】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは、R_1がＨであり、R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、X_1が、Ｌ－又はＤ－のいずれかの立体配置であるＡｌａ、Ｓｅｒ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ａｓｎ、及びＬｙｓから選択される唯一の非保存的アミノ酸残基であり、X_2～X_5が、それぞれＬ－Ｐｈｅ、Ｌ－

Ｓｅｒ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的アミノ酸を表わすペプチドである。本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは、$Ｒ_1$がＨであり、$Ｒ_2$及び$Ｒ_2$の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、$Ｘ_1$が、唯一の非保存的アミノ酸残基であり、Ｄ－Ａｌａ、Ｌ－又はＤ－Ｓｅｒ、Ｌ－又はＤ－Ｔｙｒ、Ｌ－又はＤ－Ｔｒｐ、Ｌ－又はＤ－Ａｓｎ、及びＬ－又はＤ－Ｌｙｓから選択され、$Ｘ_2$～$Ｘ_5$が、それぞれＬ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｓｅｒ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的アミノ酸を表わすペプチドである。本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは、$Ｒ_1$がＨであり、$Ｒ_2$及び$Ｒ_2$の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、$Ｘ_1$が、唯一の非保存的アミノ酸残基であり、Ｌ－又はＤ－Ｓｅｒ、Ｌ－又はＤ－Ｔｙｒ、Ｌ－又はＤ－Ｔｒｐ、Ｌ－又はＤ－Ａｓｎ、及びＬ－又はＤ－Ｌｙｓから選択され、$Ｘ_2$～$Ｘ_5$が、それぞれＬ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｓｅｒ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的アミノ酸を表わすペプチドである。

【０１２１】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、$Ｘ_3$は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり、$Ｘ_1$、$Ｘ_2$、$Ｘ_4$、及び$Ｘ_5$は任意のアミノ酸を表わす。本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、$Ｘ_3$は、唯一の非保存的なアミノ酸であり、$Ｘ_1$、$Ｘ_2$、$Ｘ_4$、及び$Ｘ_5$は、それぞれＬ－Ａｓｐ、Ｌ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的アミノ酸を表わす。

【０１２２】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、$Ｘ_5$は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり、$Ｘ_1$～$Ｘ_4$は任意のアミノ酸を表わす。本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、$Ｘ_5$は、唯一の非保存的なアミノ酸であり、$Ｘ_1$～$Ｘ_4$は、それぞれＬ－Ａｓｐ、Ｌ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｓｅｒ、及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表わす。

【０１２３】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは、$Ｒ_1$及び$Ｒ_2$が、本発明の第１の態様で規定されたリンカービルラジカルを形成し、$Ｘ_1$がＬ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり、$Ｘ_2$～$Ｘ_5$が任意のアミノ酸を表わすペプチドである。

【０１２４】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは、$Ｒ_1$及び$Ｒ_2$が、本発明の第１の態様で規定されたリンカービルラジカルを形成し、$Ｘ_3$が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり、$Ｘ_1$、$Ｘ_2$、$Ｘ_4$、及び$Ｘ_5$が、任意のアミノ酸を表わすペプチドである。

【０１２５】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは、$Ｒ_1$及び$Ｒ_2$が、本発明の第１の態様で規定されたリンカービルラジカルを形成し、$Ｘ_5$が、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり、$Ｘ_1$～$Ｘ_4$が、任意のアミノ酸を表わすペプチドである。

【０１２６】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、

$Ｒ_1$は水素であり；

R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり；
R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2～X_5は、それぞれ任意のアミノ酸を表わし；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり、
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2～X_5は、それぞれ任意のアミノ酸を表わし；
又はその代わりに、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2～X_5は、それぞれ任意のアミノ酸を表わし；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり；
R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
Ｘ２～Ｘ５は、それぞれ任意のアミノ酸を表わし；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり；
R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2～X_5は、任意のアミノ酸を表わす。

【０１２７】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_1、X_2、及びX_4～X_5は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_1、X_2、及びX_4～X_5は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_1、X_2、及びX_4～X_5は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；

R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_1、X_2、及びX_4～X_5は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_1、X_2、X_4、及びX_5は、任意のアミノ酸を表わす。

【０１２８】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、式（Ｉ）の１つであり、式中、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_1～X_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_1～X_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_1～X_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_1～X_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_1～X_4は、任意のアミノ酸を表わす。

【０１２９】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、X_1～X_5の２つが、上記で規定された非保存的アミノ酸残基であるペプチドである。

【０１３０】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、R_1及びR_2が、本発明の第１の態様で規定されたビルラジカルリンカーを形成し、X_1～X_5の２つが、上記で規定さ

れた非保存的アミノ酸残基であるペプチドである。
【０１３１】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、
R_1が水素であり；
R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4が、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_1～X_5の２つが上記で規定された非保存的アミノ酸残基であり、他のＸのラジカルが、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1が、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_{20}）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1～X_5の２つが上記で規定された非保存的アミノ酸残基であり、他のＸのラジカルが、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1が水素であり；
R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1～X_5の２つが上記で規定された非保存的アミノ酸残基であり、他のＸのラジカルが、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1が、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_{20}）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4が、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_1～X_5の２つが上記で規定された非保存的アミノ酸残基であり、他のＸのラジカルが、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1が、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4が上記で規定された通りであり；並びに
X_1～X_5の２つは、上記で規定された非保存的アミノ酸残基であるペプチドである。
【０１３２】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり、X_3はＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり、残りのX_2、X_4、及びX_5は、任意のアミノ酸を表わす。
【０１３３】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり、X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり、残りのX_2、X_4、及びX_5は、それぞれＬ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的アミノ酸を表わす。
【０１３４】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1がＨであり、R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、X_2がＬ－Ｐｈｅを表わし、X_4がＬ－Ｌｙｓを表わし、X_5がＬ－Ｐｒｏを表わし、X_1及びX_3が両方とも、同じ立体配置の同じ無極性アミノ酸を表わす場合、X_1及びX_3は、Ｄ－又はＬ－Ｇｌｙ、Ｄ－又はＬ－Ｖａｌ、Ｄ－又はＬ－Ｌｅｕ、Ｄ－又はＬ－Ｉｌｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｈｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｒｏ、Ｄ

－又はＬ－Ｔｒｐ、Ｄ－及びＬ－Ｍｅｔからなる群から選択される。
【０１３５】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは、$Ｒ_1$がＨであり、$Ｒ_2$及び$Ｒ_2$の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、$Ｘ_1$が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり、$Ｘ_3$が、Ｄ－又はＬ－Ｇｌｙ、Ｄ－又はＬ－Ｖａｌ、Ｄ－又はＬ－Ｌｅｕ、Ｄ－又はＬ－Ｉｌｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｈｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｒｏ、Ｄ－又はＬ－Ｔｒｐ、Ｄ－又はＬ－Ｍｅｔ、酸性アミノ酸、及び塩基性アミノ酸から選択され、残りの$Ｘ_2$、$Ｘ_4$、及びＸ５が、それぞれＬ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的アミノ酸を表わすペプチドである。
【０１３６】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは、$Ｒ_1$がＨであり、$Ｒ_2$及び$Ｒ_2$の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、$Ｘ_1$が、Ｄ－又はＬ－Ｇｌｙ、Ｄ－又はＬ－Ｖａｌ、Ｄ－又はＬ－Ｌｅｕ、Ｄ－又はＬ－Ｉｌｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｈｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｒｏ、Ｄ－又はＬ－Ｔｒｐ、Ｄ－又はＬ－Ｍｅｔ、極性中性アミノ酸、及び塩基性アミノ酸から選択され、$Ｘ_3$が、Ｌ－ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり、残りの$Ｘ_2$、$Ｘ_4$、及びＸ５が、任意のアミノ酸を表わすペプチドである。
【０１３７】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは、$Ｒ_1$がＨであり、$Ｒ_2$及び$Ｒ_2$の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、$Ｘ_1$が、Ｄ－又はＬ－Ｇｌｙ、Ｄ－又はＬ－Ｖａｌ、Ｄ－又はＬ－Ｌｅｕ、Ｄ－又はＬ－Ｉｌｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｈｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｒｏ、Ｄ－又はＬ－Ｔｒｐ、Ｄ－又はＬ－Ｍｅｔ、極性中性アミノ酸、及び塩基性アミノ酸から選択され、$Ｘ_3$が、Ｌ－ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり、残りのＸ２、$Ｘ_4$、及び$Ｘ_5$が、それぞれＬ－ｐｈｅ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的アミノ酸を表わすペプチドである。
【０１３８】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは、$Ｒ_1$がＨであり、$Ｒ_2$及び$Ｒ_2$の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、$Ｘ_1$が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり、$Ｘ_3$が、Ｄ－又はＬ－Ｇｌｙ、Ｄ－又はＬ－Ｖａｌ、Ｄ－又はＬ－Ｌｅｕ、Ｄ－又はＬ－Ｉｌｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｈｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｒｏ、Ｄ－又はＬ－Ｔｒｐ、Ｄ－又はＬ－Ｍｅｔ、酸性及び塩基性アミノ酸から選択され、残りの$Ｘ_2$、$Ｘ_4$、及び$Ｘ_5$が、任意のアミノ酸を表わすペプチドである。
【０１３９】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは、$Ｒ_1$がＨであり、$Ｒ_2$及び$Ｒ_2$の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、$Ｘ_1$が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり、$Ｘ_3$が、Ｄ－又はＬ－Ｇｌｙ、Ｄ－又はＬ－Ｖａｌ、Ｄ－又はＬ－Ｌｅｕ、Ｄ－又はＬ－Ｉｌｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｈｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｒｏ、Ｄ－又はＬ－Ｔｒｐ、Ｄ－又はＬ－Ｍｅｔ、酸性及び塩基性アミノ酸から選択され、残りの$Ｘ_2$、$Ｘ_4$、及び$Ｘ_5$が、それぞれＬ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的アミノ酸を表わすペプチドである。
【０１４０】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、
$Ｒ_1$及び$Ｒ_2$が、上記で規定されたビルラジカルリンカーを形成し；
$Ｘ_1$が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
$Ｘ_3$が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに

残りのＸ２、Ｘ４、及びＸ５が、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
Ｒ１が水素であり；
Ｒ２及びＲ２の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ３Ｒ４であり、Ｒ３及びＲ４が、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
Ｘ１が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
Ｘ３が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
残りのＸ２、Ｘ４、及びＸ５が、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
Ｒ１が、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ２０）アルキルであり；
Ｒ２及びＲ２の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
Ｘ１が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
Ｘ３が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
残りのＸ２、Ｘ４、及びＸ５が、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
Ｒ１が水素であり；
Ｒ２及びＲ２の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
Ｘ１が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
Ｘ３が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
残りのＸ２、Ｘ４、及びＸ５が、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
Ｒ１が、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル又はＣ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ２０）アルキルであり；
Ｒ２及びＲ２の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ３Ｒ４であり、Ｒ３及びＲ４が、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
Ｘ１が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
Ｘ３が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
残りのＸ２、Ｘ４、及びＸ５が、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
Ｒ１が、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ５）アルキルであり；
Ｒ２及びＲ２の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ３Ｒ４であり、Ｒ３及びＲ４が上記で規定された通りであり；
Ｘ１が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
Ｘ３が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
残りのＸ２、Ｘ４、及びＸ５が、任意のアミノ酸を表わすペプチドである。

【０１４１】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、
Ｒ１及びＲ２が、上記で規定されたビルラジカルリンカーを形成し；
Ｘ１が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
Ｘ３が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
残りのＸ２、Ｘ４、及びＸ５が、それぞれＬ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的変更を表わす；
又はその代わりに、
Ｒ１が水素であり；
Ｒ２及びＲ２の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ３Ｒ４であり、Ｒ３及びＲ４が、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
Ｘ１が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
Ｘ３が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに

残りのＸ$_2$、Ｘ$_4$、及びＸ$_5$が、それぞれＬ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的変更を表わす；
又はその代わりに、
Ｒ$_1$が、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；
Ｒ$_2$及びＲ$_2$の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
Ｘ１が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
Ｘ３が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
残りのＸ$_2$、Ｘ$_4$、及びＸ$_5$が、それぞれＬ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的変更を表わす；
又はその代わりに、
Ｒ$_1$が水素であり；
Ｒ$_2$及びＲ$_2$の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
Ｘ$_1$が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
Ｘ$_3$が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
残りのＸ$_2$、Ｘ$_4$、及びＸ$_5$が、それぞれＬ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的変更を表わす；
又はその代わりに、
Ｒ$_1$が、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；
Ｒ$_2$及びＲ$_2$の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、Ｒ$_3$及びＲ$_4$が、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
Ｘ$_1$が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
Ｘ$_3$が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
残りのＸ$_2$、Ｘ$_4$、及びＸ$_5$が、それぞれＬ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的変更を表わす；
又はその代わりに、
Ｒ$_1$が、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり；
Ｒ$_2$及びＲ$_2$の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、Ｒ$_3$及びＲ$_4$が上記で規定された通りであり；
Ｘ$_1$が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
Ｘ$_3$が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
残りのＸ$_2$、Ｘ$_4$、及びＸ$_5$が、それぞれＬ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｌｙｓ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして保存的変更を表わすペプチドである。

【０１４２】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｘ$_1$はＬ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり、Ｘ$_3$はＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり、Ｘ$_5$は無極性アミノ酸又は塩基性極性アミノ酸を表わす。

【０１４３】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、
Ｒ$_1$及びＲ$_2$が、上記で規定されたビルラジカルリンカーを形成し；
Ｘ$_1$が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
Ｘ$_3$が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
Ｘ$_5$が、無極性アミノ酸又は塩基性極性アミノ酸であり；並びに
Ｘ$_2$及びＸ$_4$が、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
Ｒ$_1$が水素であり；
Ｒ$_2$及びＲ$_2$の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、Ｒ$_3$及びＲ$_4$

が、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
　X_1が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_3が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_5が、無極性アミノ酸又は塩基性極性アミノ酸であり；並びに
　X_2及びX_4が、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
　R_1が、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；
　R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
　X_1が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_3が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_5が、無極性アミノ酸又は塩基性極性アミノ酸であり；並びに
　X_2及びX_4が、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
　R_1が水素であり；
　R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
　X_1が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_3が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_5が、無極性アミノ酸又は塩基性極性アミノ酸であり；並びに
　X_2及びX_4が、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに
　R_1が、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；
　R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4が、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
　X_1が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_3が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_5が、無極性アミノ酸又は塩基性極性アミノ酸であり；並びに
　X_2及びX_4が、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
　R_1が、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり；
　R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4が上記で規定された通りであり、
　X_1が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_3が、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
　X_5が、無極性アミノ酸又は塩基性極性又は酸性極性アミノ酸であるペプチドである

【０１４４】

本発明の第１の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1及びR_2が、－Ｃ（＝Ｏ）－リンカーを形成し、R_2が水素であり、X_1、X_3、及びX_5が、同じ立体配置の同じ無極性アミノ酸を表し、X_2がＬ－Ｐｈｅであり、X_4がＬ－Ｌｙｓである場合、X_1、X_3、及びX_5は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｐｒｏ、Ｐｈｅ、Ｔｒｐ、及びＭｅｔ（Ｌ－配置又はＤ－配置のいずれか）からなる群から選択される。

【０１４５】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、X_1～X_5の３つが、上記で規定された非保存的アミノ酸残基であるペプチドである。

【０１４６】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、

R_1及びR_2が、上記で規定されたビルラジカルリンカーを形成し；
X_1～X_5の３つが上記で規定された非保存的アミノ酸残基であり、残りのＸのラジカルが、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1が水素であり；
R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4が、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_1～X_5の３つが上記で規定された非保存的アミノ酸残基であり、残りのＸのラジカルが、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1が、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_{20}）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
Ｘ１～Ｘ５の３つが上記で規定された非保存的アミノ酸残基であり、残りのＸのラジカルが、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1が水素であり；
R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1～X_5の３つが上記で規定された非保存的アミノ酸残基であり、残りのＸのラジカルが、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1が、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_{20}）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4が、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_1～X_5の３つが上記で規定された非保存的アミノ酸残基であり、残りのＸのラジカルが、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1が、－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4が上記で規定された通りであり；並びに
X_1～X_5の３つが、上記で規定された非保存的アミノ酸残基であるペプチドである。

【０１４７】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり、X_3はＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり、X_5はＬ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸である。

【０１４８】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、
R_1及びR_2は、上記で規定されたビルラジカルリンカーを形成し；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は水素であり、
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；

X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり、
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ５）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、上記で規定された通りであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす。

【０１４９】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、
R_1及びR_2は、上記で規定されたビルラジカルリンカーを形成し；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表し；
又はその代わりに、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；

X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表し；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表し；
又はその代わりに、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表し；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり；
R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表し；
又はその代わりに、
R_1は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり；
R_3及びR_4は、上記で規定された通りであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的なアミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表わす。

【０１５０】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり、X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり、X_5は無極性アミノ酸である。

【０１５１】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、
R_1及びR_2は、上記で規定されたビルラジカルリンカーを形成し；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；

X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{20}$）アルキルであり、
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり；
R_2及びR_2の一方は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、上記で規定された通りであり；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、任意のアミノ酸を表わす。

【０１５２】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、
R_1及びR_2は、上記で規定されたビルラジカルリンカーを形成し；
X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表

わす；
又はその代わりに、
　R_1は水素であり、
　R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
　X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
　X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
　R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_{20}）アルキルであり；
　R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
　X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
　X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
　R_1は水素であり；
　R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
　X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
　X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
　R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキル又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_{20}）アルキルであり；
　R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定された通りであり；
　X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
　X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表わす；
又はその代わりに、
　R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキルであり；
　R_2及びR_2の一方は、－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4は、上記で規定された通りであり；
　X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的なアミノ酸であり；
　X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
　X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表わす。
【０１５３】
　本発明の第１の態様の別の実施形態では、
　R_1は水素であり；
　R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；

X_1は、無極性アミノ酸、極性中性アミノ酸、及び塩基性アミノ酸から選択され；
X_3は、酸性及び塩基性アミノ酸から選択されるアミノ酸であり；
X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表し；
又はその代わりに、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1は、極性中性アミノ酸及び塩基性アミノ酸から選択され；
X_3は、無極性、酸性、及び塩基性アミノ酸から選択されるアミノ酸であり；
X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表し；
又はその代わりに、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1は、Ｇｌｙ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｐｈｅ、Ｐｒｏ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ（Ｌ－配置又はＤ－配置のいずれか）、極性中性アミノ酸、及び塩基性アミノ酸から選択され；
X_3は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｐｈｅ、Ｐｒｏ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ（Ｌ－配置又はＤ－配置のいずれか）、酸性、及び塩基性アミノ酸から選択されるアミノ酸であり；
X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表し；
又はその代わりに、
R_1は水素であり；
R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり；
X_1は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｐｈｅ、Ｐｒｏ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ（Ｌ－配置又はＤ－配置のいずれか）、極性中性アミノ酸、及び塩基性アミノ酸から選択され；
X_3は、Ｇｌｙ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｐｈｅ、Ｐｒｏ、Ｔｒｐ、Ｍｅｔ（Ｌ－配置又はＤ－配置のいずれか）、酸性、及び塩基性アミノ酸から選択されるアミノ酸であり；
X_5は、無極性アミノ酸であり；並びに
X_2及びX_4は、それぞれＬ－Ｐｈｅ及びＬ－Ｌｙｓを基準にして保存的アミノ酸を表わす。

【０１５４】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1～X_5の少なくとも１つは、Ｄ－アミノ酸残基である。

【０１５５】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、リンカービルラジカルは、Ｃ（＝Ｏ）、（C_1～C_{10}）アルキル－NR_5－Ｃ（＝Ｏ）、（C_2～C_{10}）アルケニル－NR_6－Ｃ（＝Ｏ）、（C_2～C_{10}）アルキニル－NR_7－Ｃ（＝Ｏ）、（C_1～C_{10}）アルキル－NR_8－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_{10}）アルキル－NR_9－Ｃ（＝Ｏ）、（C_1～C_{10}）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_{10}）アルキルNR_{10}－Ｃ（＝Ｏ）、（C_1～C_{10}）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－NR_{12}－（C_1～C_{10}）アルキル－NR_{13}－Ｃ（＝Ｏ）、（C_1～C_{10}）アルキル－Ｏ－（C_1～C_{10}）アルキル－NR_{11}－Ｃ（＝Ｏ）、（C_1～C_{10}）アルキル－$NR_{14}R_{15}$－（C_1～C_{10}）アルキル－NR_{16}－Ｃ（＝Ｏ）、（C_1～C_{10}）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（C_1～C_{10}）アルキル－NR_{17}－Ｃ（

＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＲ１８－Ｃ（＝Ｏ）からなる群から選択され、Ｒ５～Ｒ１８は、上記で規定されている通りである。

【０１５６】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、リンカービルラジカルは、Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＲ５－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ５）アルケニル－ＮＲ６－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ５）アルキニル－ＮＲ７－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＲ８－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＲ９－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ５）アルキルＮＲ１０－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ１２－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＲ１３－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＲ１１－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＲ１４Ｒ１５－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＲ１６－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＲ１７－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＲ１８－Ｃ（＝Ｏ）からなる群から選択され、Ｒ５～Ｒ１８は、上記で規定されている通りである。

【０１５７】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、Ｒ５～Ｒ２２は水素を表わす。

【０１５８】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、リンカービルラジカルは、Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ１０）アルケニル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ１０）アルキニル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ５）アルケニル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ５）アルキニル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ１０）アルケニル－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ１０）アルキニル－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ５）アルケニル－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ２～Ｃ５）アルキニル－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（＝Ｏ）、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（＝Ｏ）、及び（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ５）アルキル－Ｎ（ＣＨ３）－Ｃ（＝Ｏ）からなる群から選択される。

【０１５９】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、リンカービルラジカルは、－Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ２）３－ＮＨ－ＣＯ－、－（ＣＨ２）２－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ２）－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－、及び（ＣＨ２）２－Ｏ－（ＣＨ２）２－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）からなる群から選択される。

【０１６０】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｒ１は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ２－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ３である。

【０１６１】

本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている

実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｒ３及びＲ４の一方は水素であり、他方は、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキルである。本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｒ３及びＲ４は、同じか又は異なり、水素を表わす。本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｒ３及びＲ４は、同じか又は異なり、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキルを表わす。本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｒ３は水素であり、Ｒ４は（Ｃ１～Ｃ５）アルキルである。本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｒ３及びＲ４は、同じ（Ｃ１～Ｃ１０）アルキルである。本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｒ３及びＲ４は、同じ（Ｃ１～Ｃ５）アルキルである。本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｒ３は水素であり、Ｒ４は－ＣＨ３である。本発明の第１の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｒ３及びＲ４は同じであり、－ＣＨ３を表わす。

【０１６２】

本発明の第１の態様のペプチドの一実施形態では、「置換（Ｃ１～Ｃ１０）アルキル」は、（Ｃ１～Ｃ１０）アルキルが、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル、及び（Ｃ３～Ｃ６）シクロアキルラジカルから選択される同じ又は異なる１又は２つのラジカルにより置換されていることを意味する。

【０１６３】

本発明の第１の態様のペプチドの別の実施形態では、「置換（Ｃ２～Ｃ１０）アルケニル」は、（Ｃ２～Ｃ１０）アルケニルが、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル、及び（Ｃ３～Ｃ６）シクロアキルから選択される１又は２つのラジカルにより置換されていることを意味する。

【０１６４】

本発明の第１の態様のペプチドの最後の実施形態では、「置換（Ｃ２～Ｃ１０）アルキニル」は、（Ｃ２～Ｃ１０）アルキニルが、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ５）アルキル、及び（Ｃ３～Ｃ６）シクロアキルから選択される１又は２つのラジカルにより置換されていることを意味する。

【０１６５】

本発明の第１の態様の一実施形態では、本ペプチドは、配列番号２～配列番号５４からなる群から選択される。

【０１６６】

【表３】

配列番号	配列	特徴
1	RDFQSFRKMWPFFAM	
2	RDFQSFRKMWPFFAM	アセチル化；アミド化
3	RDFQSFRKMWPFFAM	D-Asp2
4	RDFQSFRKMWPFFAM	アセチル化；アミド化；D-Asp2
5	RAFQSFRKMWPFFAM	
6	RAFQSFRKMWPFFAM	D-Ala2
7	RSFQSFRKMWPFFAM	
8	RYFQSFRKMWPFFAM	
9	RWFQSFRKMWPFFAM	
10	REFQSFRKMWPFFAM	
11	RNFQSFRKMWPFFAM	
12	RKFQSFRKMWPFFAM	
13	RAFQSFRKMWPFFAM	アセチル化；アミド化
14	RAFQSFRKMWPFFAM	アセチル化；アミド化；D-Ala2
15	RDAQSFRKMWPFFAM	
16	RDWQSFRKMWPFFAM	
17	RDYQSFRKMWPFFAM	
18	RDLQSFRKMWPFFAM	
19	RDFQAFRKMWPFFAM	
20	RDFQRFRKMWPFFAM	
21	RDFQNFRKMWPFFAM	
22	RDFQWFRKMWPFFAM	
23	RDFQEFRKMWPFFAM	
24	RDFQYFRKMWPFFAM	
25	RDFQKFRKMWPFFAM	
26	RDFQSFRAMWPFFAM	
27	RDFQSFREMWPFFAM	
28	RDFQSFRHMWPFFAM	
29	RDFQSFRRMWPFFAM	
30	RDFQSFRKMWAFFAM	
31	RDFQSFRKMWRFFAM	
32	RDFQSFRKMWNFFAM	
33	RDFQSFRKMWVFFAM	
34	RDFQSFRKMWEFFAM	
35	RDFQSFRKMWYFFAM	
36	RDFQSFRKMWGFFAM	
37	RDFQSFRKMWKFFAM	

３８	ＲＤＦＱＳＦＲＫＭＷＡＦＦＡＭ	アセチル化；アミド化；D-Met15
３９	ＲＤＦＱＡＦＲＫＭＷＰＦＦＡＭ	アセチル化；アミド化；D-Ala5
４０	ＲＤＦＱＳＦＲＫＭＷＡＦＦＡＭ	アセチル化；アミド化；D-Ala11
４１	ＲＡＦＱＡＦＲＫＭＷＰＦＦＡＭ	アセチル化；アミド化；
４２	ＲＡＦＱＡＦＲＫＭＷＰＦＦＡＭ	線状（未アセチル化；未アミド化）
４３	ＲＡＦＱＡＦＲＫＭＷＰＦＦＡＭ	アセチル化；アミド化；D-Ala2;D-ala5
４４	ＲＡＦＱＳＦＲＫＭＷＡＦＦＡＭ	アセチル化；アミド化
４５	ＲＡＦＱＡＦＲＫＭＷＡＦＦＡＭ	アセチル化；アミド化
４６	ＲＡＦＱＳＦＲＫＭＷＰＦＦＡＭ	D-Arg1
４７	ＲＡＦＱＳＦＲＫＭＷＰＦＦＡＭ	D-Met15
４８	ＲＡＦＱＳＦＲＫＭＷＰＦＦＡＭ	D-Arg1;D-Met15
４９	ＲＤＦＱＳＦＲＫＭＷＰＦＦＡＭ	Ｌは C(=O)
５０	ＲＡＦＱＡＦＲＫＭＷＰＦＦＡＭ	Ｌは C(=O)
５１	ＲＡＦＱＡＦＲＫＭＷＰＦＦＡＭ	D-Ala2; Ｌは C(=O)
５２	ＲＡＦＱＡＦＲＫＭＷＰＦＦＡＭ	D-Ala2;及びＬは-$(CH_2)_3$-NH-C(=O)-
５３	ＲＡＦＱＡＦＲＫＭＷＰＦＦＡＭ	D-Ala2;Ｌは-$(CH_2)_2$-NH-C(=O)-(CH_2)-NH-C(=O)-
５４	ＲＡＦＱＡＦＲＫＭＷＰＦＦＡＭ	D-Ala2;Ｌは-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-NH-C(=O)-

「アセチル化」は、R_1が-C(=O)-CH_2-NH-C(=O)-CH_3であることを意味する。
「アミド化」は、R_2及びR_2'の一方が水素であり、他方が-C(=O)NH_2であることを意味する。
「Ｌ」は、本発明で規定されたリンカーを意味する。

【０１６７】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、本ペプチドは、配列番号２、配列番号３、配列番号１３、配列番号１４、配列番号３８、配列番号４１、配列番号４３～配列番号４５、及び配列番号４９～配列番号５４からなる群から選択される。
【０１６８】
本発明の第１の態様の別の実施形態では、本ペプチドは、配列番号６～１２、配列番号１５～３７、配列番号４６、及び配列番号４７からなる群から選択される。
【０１６９】
第１２の態様では、本発明は、上記で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_1が、Ｄ－アミノ酸を表わすか、又はその代わりにX_1が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的アミノ酸であり、上記非保存的アミノ酸が、無極性、中性極性、及び塩基性極性アミノ酸残基から選択されるペプチドを提供する。上記で提供されている実施形態は全て、本発明の第１の態様下のR_1～R_{40}及びX_2～X_5の意味に関して、本発明の第１２の態様のペプチドの実施形態でもある。
【０１７０】
本発明の第１２の態様の実施形態では、X_1は、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的アミノ酸を表わし、X_2～X_5は、同じ又は異なるアミノ酸残基を表わす。
【０１７１】
本発明の第１２の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は、Ａｌａ、Ｓｅｒ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ａｓｎ、及びＬｙｓからなる群から選択される、Ｌ－又はＤ－配置のいずれかのアミノ酸残基である。
【０１７２】

本発明の第１２の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_2及びX_5は、同じ又は異なる無極性アミノ酸残基を表わし、X_3は中性極性アミノ酸残基を表わし、X_4は塩基性アミノ酸残基を表わす。本発明の第１２の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－又はＤ－Ｐｒｏである。本発明の第１２の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－Ｐｒｏである。

【０１７３】

本発明の第１２の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は、Ａｌａ、Ｓｅｒ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ａｓｎ、及びＬｙｓからなる群から選択される、Ｌ－又はＤ－配置のいずれかのアミノ酸残基であり、X_2及びX_5は、同じ又は異なる無極性アミノ酸残基を表わし、X_3は中性極性アミノ酸残基を表わし、X_4は塩基性アミノ酸残基を表わす。本発明の第１２の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は、Ａｌａ、Ｓｅｒ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ａｓｎ、及びＬｙｓからなる群から選択される、Ｌ－又はＤ－配置のいずれかのアミノ酸残基であり、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－又はＤ－Ｐｒｏである。本発明の第１２の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は、Ａｌａ、Ｓｅｒ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ａｓｎ、及びＬｙｓからなる群から選択される、Ｌ－又はＤ－配置のいずれかのアミノ酸残基であり、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－Ｐｒｏである。

【０１７４】

本発明の第１２の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1は水素であり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである。本発明の第１２の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1がＨであり、R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、X_2がＬ－Ｐｈｅを表わし、X_3がＬ－Ｓｅｒを表わし、X_4がＬ－Ｌｙｓを表わし、X_5がＬ－Ｐｒｏを表わし、X_1が無極性アミノ酸を表わす場合、X_1は、Ｇｌｙ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｐｒｏ、Ｐｈｅ、Ｔｒｐ、及びＭｅｔ（Ｄ－又はＬ－配置のいずれか）から選択される。

【０１７５】

本発明の第１２の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様又は本発明の第１の態様の実施形態のいずれか１つで規定された通りである。

【０１７６】

本発明の第１２の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つとの組合せで、Ｎ（ｔ）のアミノ酸残基及び／又はＣ（ｔ）のアミノ酸残基は、Ｄ－配置を有する。

【０１７７】

本発明の第１２の態様の最後の実施形態では、式（Ｉ）のペプチドは、配列番号５～９、１１～１４、及び４６～４８からなる群から選択される。

【０１７８】

第１３の態様では、本発明は、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_2がＤ－アミノ酸を表わすか、又はその代わりにX_2がＬ－Ｐｈｅを基

準にして非保存的アミノ酸を表し、上記非保存的アミノ酸が、中性極性アミノ酸、酸性極性アミノ酸、及び塩基性極性アミノ酸から選択されるペプチドを提供する。上記で提供されている実施形態は全て、本発明の第１の態様下のR_1～R_{40}、X_1、及びX_3～X_5の意味に関して、本発明の第１３の態様のペプチドの実施形態でもある。

【０１７９】

本発明の第１３の態様の一実施形態では、X_2は、Ｌ－Ｐｈｅを基準にして非保存的アミノ酸を表わし、X_1及びX_3～X_5は、同じ又は異なるアミノ酸残基を表わす。

【０１８０】

本発明の第１３の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_2は中性極性アミノ酸を表わす。本発明の第１３の態様の別の実施形態では、X_2はＬ－又はＤ－Ｔｙｒである。

【０１８１】

本発明の第１３の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は酸性アミノ酸残基を表し、X_3は中性極性アミノ酸残基を表し、X_4は塩基性アミノ酸残基を表し、X_5は無極性アミノ酸残基を表わす。

【０１８２】

本発明の第１３の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は酸性アミノ酸残基を表し、X_2は中性極性アミノ酸を表し、X_3は中性極性アミノ酸残基を表し、X_4は塩基性アミノ酸残基を表し、X_5は無極性アミノ酸残基を表わす。

【０１８３】

本発明の第１３の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は酸性アミノ酸残基を表し、X_2はＬ－又はＤ－Ｔｙｒを表し、X_3は中性極性アミノ酸残基を表し、X_4は塩基性アミノ酸残基を表し、X_5は無極性アミノ酸残基を表わす。

【０１８４】

本発明の第１３の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－又はＤ－Ａｓｐであり、X_2は中性極性アミノ酸を表わし、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－又はＤ－Ｐｒｏである。

【０１８５】

本発明の第１３の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－又はＤ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－又はＤ－Ｔｙｒを表わし、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－又はＤ－Ｐｒｏである。

【０１８６】

本発明の第１３の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－Ａｓｐであり、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－Ｐｒｏである。

【０１８７】

本発明の第１３の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－Ａｓｐであり、X_2は中性極性アミノ酸を表わし、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－Ｐｒｏである。

【０１８８】

本発明の第１３の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－又はＤ－Ｔｙｒを表わし、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－Ｐｒｏである。

【０１８９】
本発明の第１３の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1は水素であり、R_2及びR_2’の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである。
【０１９０】
本発明の第１３の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つとの組合せで、Ｎ（ｔ）のアミノ酸残基及び／又はＣ（ｔ）のアミノ酸残基は、Ｄ－配置を有する。
【０１９１】
本発明の第１３の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、式（Ｉ）のペプチドは配列番号１７である。
【０１９２】
第１４の態様では、本発明は、X_3がＤ－アミノ酸を表わすか、又はその代わりにX_3が、無極性、酸性極性、及び塩基性極性アミノ酸残基から選択されるＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的アミノ酸を表わすペプチドを提供する。上記で提供されている実施形態は全て、本発明の第１の態様下のR_1～R_{40}、X_1、X_2、X_4、及びX_5の意味に関して、本発明の第１４の態様のペプチドの実施形態でもある。
【０１９３】
本発明の第１４の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_3は、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的アミノ酸であり、X_1、X_2、X_4、及びX_5は、同じ又は異なるアミノ酸残基を表わす。
【０１９４】
本発明の第１４の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_3は、無極性アミノ酸及び塩基性極性アミノ酸から選択される、Ｌ－Ｓｅｒを基準にして非保存的アミノ酸を表わす。
【０１９５】
本発明の第１４の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_3は、Ａｌａ、Ａｒｇ、Ｔｒｐ、Ｇｌｕ、及びＬｙｓからなる群から選択される、Ｌ－又はＤ－配置のいずれかのアミノ酸残基である。
【０１９６】
本発明の第１４の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は酸性アミノ酸残基を表し、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_4は塩基性アミノ酸残基を表し、X_5は無極性アミノ酸残基を表わす。
【０１９７】
本発明の第１４の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X^1は酸性アミノ酸残基を表し、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_3は、Ａｌａ、Ａｒｇ、Ｔｒｐ、Ｇｌｕ、及びＬｙｓからなる群から選択され、X_4は塩基性アミノ酸残基を表し、X_5は無極性アミノ酸残基を表わす。
【０１９８】
本発明の第１４の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－又はＤ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－又はＤ－Ｐｒｏである。
【０１９９】
本発明の第１４の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－又はＤ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_3は、Ａｌａ、Ａｒｇ、Ｔｒｐ、Ｇｌｕ、及びＬｙｓからなる群から選択され、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－又はＤ－Ｐｒｏである。
【０２００】

本発明の第１４の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_3は、Ａｌａ、Ａｒｇ、Ｔｒｐ、Ｇｌｕ、及びＬｙｓからなる群から選択され、X_4はＬ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－Ｐｒｏである。

【０２０１】

本発明の第１４の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1は水素であり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである。

【０２０２】

本発明の第１４の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、上記で規定されている通りである。本発明の第１４の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_3$である。

【０２０３】

本発明の第１４の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つとの組合せで、Ｎ（ｔ）のアミノ酸残基及び／又はＣ（ｔ）のアミノ酸残基はＤ－配置を有する。

【０２０４】

本発明の第１４の態様の最後の実施形態では、本ペプチドは、配列番号１９～２０、２２～２３、２５、又は３９の１つである。

【０２０５】

第１５の態様では、本発明は、式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_4がＤ－アミノ酸を表わすか、又はその代わりにX_4がＬ－塩基性極性アミノ酸を表わすペプチドを提供する。上記で提供されている実施形態は全て、本発明の第１の態様下のR_1～R_{40}、X_1～X_3、及びX_5の意味に関して、本発明の第１５の態様のペプチドの実施形態でもある。

【０２０６】

本発明の第１５の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_4はＬ－又はＤ－配置のいずれかのＨｉｓ及びＡｒｇから選択される。

【０２０７】

本発明の第１５の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_4はＬ－Ｈｉｓ又はＬ－Ａｒｇである。

【０２０８】

本発明の第１５の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は酸性アミノ酸残基を表し、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_3は中性極性アミノ酸残基を表し、X_5は無極性アミノ酸残基を表わす。

【０２０９】

本発明の第１５の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は酸性アミノ酸残基を表し、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_3は中性極性アミノ酸残基を表し、X_4はＬ－又はＤ－配置のいずれかのＨｉｓ及びＡｒｇから選択され、X_5は無極性アミノ酸残基を表わす。

【０２１０】

本発明の第１５の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は酸性アミノ酸残基を表し、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_3は中性極性アミノ酸残基を表し、X_4はＬ－Ｈｉｓ又はＬ－Ａｒｇであり、X_5は無極性アミノ酸残基を表わす。

【０２１１】
本発明の第１５の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－又はＤ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_5はＬ－又はＤ－Ｐｒｏである。
【０２１２】
本発明の第１５の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－又はＤ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－又はＤ－配置のいずれかのＨｉｓ及びＡｒｇから選択され、X_5はＬ－又はＤ－Ｐｒｏである。
【０２１３】
本発明の第１５の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－又はＤ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－Ｈｉｓ又はＬ－Ａｒｇであり、X_5はＬ－又はＤ－Ｐｒｏである。
【０２１４】
本発明の第１５の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_5はＬ－Ｐｒｏである。
【０２１５】
本発明の第１５の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－又はＤ－配置のいずれかのＨｉｓ及びＡｒｇから選択され、X_5はＬ－Ｐｒｏである。
【０２１６】
本発明の第１５の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－Ｈｉｓ又はＬ－Ａｒｇであり、X_5はＬ－Ｐｒｏである。
【０２１７】
本発明の第１５の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1は水素であり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである。
【０２１８】
本発明の第１５の態様の最後の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本ペプチドは、配列番号２８又は２９の一方である。
【０２１９】
第１６の態様では、本発明は、式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_5がＤ－アミノ酸を表わすか、又はその代わりにX_5が、中性極性アミノ酸及び塩基性極性アミノ酸から選択されるＬ－Ｐｒｏを基準にして非保存的アミノ酸を表わすペプチドを提供する。上記で提供されている実施形態は全て、本発明の第１の態様下のR_1～R_{40}及びX_1～X_4の意味に関して、本発明の第１６の態様のペプチドの実施形態でもある。
【０２２０】
本発明の第１６の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_5は、Ｌ－Ｐｒｏを基準にして非保存的アミノ酸を表し、X_1～X_4は、同じ又は異なるアミノ酸残基を表わす。
【０２２１】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_5はＬ－又はＤ－塩基性アミノ酸である。

【０２２２】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_5は、Ａｒｇ、Ａｓｎ、Ｔｙｒ、及びＬｙｓからなる群から選択される、Ｌ－又はＤ－配置のいずれかのアミノ酸残基である。
【０２２３】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は酸性極性アミノ酸を表し、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_3は中性極性アミノ酸残基を表し、X_4は塩基性アミノ酸残基を表わす。
【０２２４】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は酸性極性アミノ酸を表し、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_3は中性極性アミノ酸残基を表し、X_4は塩基性アミノ酸残基を表し、X_5はＬ－又はＤ－塩基性アミノ酸である。
【０２２５】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1は酸性極性アミノ酸を表し、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_3は中性極性アミノ酸残基を表し、X_4は塩基性アミノ酸残基を表し、X_5は、Ａｒｇ、Ａｓｎ、Ｔｙｒ、及びＬｙｓからなる群から選択されるＬ－又はＤ－配置のいずれかのアミノ酸残基である。
【０２２６】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－又はＤ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓである。
【０２２７】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－又はＤ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－又はＤ－塩基性アミノ酸である。
【０２２８】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－又はＤ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓであり、X_5は、Ａｒｇ、Ａｓｎ、Ｔｙｒ、及びＬｙｓからなる群から選択されるＬ－又はＤ－配置のいずれかのアミノ酸残基である。
【０２２９】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－Ｌｙｓである。
【０２３０】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－Ｌｙｓであり、X_5はＬ－又はＤ－塩基性アミノ酸である。
【０２３１】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1はＬ－Ａｓｐであり、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－Ｌｙｓであり、X_5は、Ａｒｇ、Ａｓｎ、Ｔｙｒ、及びＬｙｓからなる群から選択される、Ｌ－又はＤ－配置のいずれかのアミノ酸残

基である。
【０２３２】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1及びR_2は水素であり、R_2は－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨである。
【０２３３】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1は－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキルであり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4は、上記で規定されている通りである。
【０２３４】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1は－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－CH_3であり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）NR_3R_4であり、R_3及びR_4は、上記で規定されている通りである。
【０２３５】
本発明の第１６の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つとの組合せで、Ｎ（ｔ）のアミノ酸残基及び／又はＣ（ｔ）のアミノ酸残基は、Ｄ－配置を有する。
【０２３６】
本発明の第１６の態様の最後の実施形態では、本ペプチドは、配列番号３１、３２、３４、３５、３７、及び３８からなる群から選択される。
【０２３７】
第１７の態様では、本発明は、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_1及びX_3が、同じか又は異なり、Ｄ－又はＬ－無極性アミノ酸を表わすペプチドを提供する。上記で提供されている実施形態はすべて、本発明の第１の態様下のR_1～R_{40}、X_2、及びX_4～X_5の意味に関して、本発明の第１７の態様のペプチドの実施形態でもある。
【０２３８】
本発明の第１７の態様の１つの実施形態では、X_1及びX_3は、Ｌ－Ａｌａ又はＤ－Ａｌａである。
【０２３９】
本発明の第１７の態様の別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1がＨであり、R_2及びR_2の一方が水素であり、他方が－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨであり、X_2がＬ－Ｐｈｅを表わし、X_4がＬ－Ｌｙｓを表わし、X_5がＬ－Ｐｒｏを表わし、X_1及びX_3が両方とも、同じ立体配置を有する同じ無極性アミノ酸を表わす場合、X_1及びX_3は、Ｄ－又はＬ－Ｇｌｙ、Ｄ－又はＬ－Ｖａｌ、Ｄ－又はＬ－Ｌｅｕ、Ｄ－又はＬ－Ｉｌｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｈｅ、Ｄ－又はＬ－Ｐｒｏ、Ｄ－又はＬ－Ｔｒｐ、Ｄ－及びＬ－Ｍｅｔからなる群から選択される。
【０２４０】
本発明の第１７の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1及びR_2は、上記で規定されているリンカービルラジカルを形成する。
【０２４１】
本発明の第１７の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1は水素であり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－ＣＯＯＨである。
【０２４２】
本発明の第１７の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1は－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－ＮＨ－Ｃ（

＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり、Ｒ$_2$及びＲ$_2$ の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、Ｒ$_3$及びＲ$_4$は、本発明の第１の態様で規定されている通りである。

【０２４３】

本発明の第１７の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、非保存的アミノ酸の１又は複数はＤ－アミノ酸である。

【０２４４】

本発明の第１７の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｘ$_2$は無極性アミノ酸残基を表し、Ｘ$_4$は塩基性アミノ酸残基を表し、Ｘ$_5$は無極性アミノ酸残基を表わす。

【０２４５】

本発明の第１７の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｘ$_1$及びＸ$_3$はＬ－又はＤ－Ａｌａであり、Ｘ$_2$は無極性アミノ酸残基を表し、Ｘ$_4$は塩基性アミノ酸残基を表し、Ｘ$_5$は無極性アミノ酸残基を表わす。

【０２４６】

本発明の第１７の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｘ$_2$はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、Ｘ$_4$はＬ－又はＤ－Ｌｙｓであり、Ｘ$_5$はＬ－又はＤ－Ｐｒｏである。

【０２４７】

本発明の第１７の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｘ$_1$及びＸ$_3$は、Ｌ－又はＤ－Ａｌａであり、Ｘ$_2$はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、Ｘ$_4$はＬ－又はＤ－Ｌｙｓであり、Ｘ$_5$はＬ－又はＤ－Ｐｒｏである。

【０２４８】

本発明の第１７の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｘ$_2$はＬ－Ｐｈｅであり、Ｘ$_4$はＬ－Ｌｙｓであり、Ｘ$_5$はＬ－Ｐｒｏである。

【０２４９】

本発明の第１７の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｘ$_1$及びＸ$_3$はＬ－又はＤ－Ａｌａであり、Ｘ$_2$はＬ－Ｐｈｅであり、Ｘ$_4$はＬ－Ｌｙｓであり、Ｘ$_5$はＬ－Ｐｒｏである。

【０２５０】

第１８の態様では、本発明は、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、Ｘ$_1$が、Ｌ－Ａｓｐを基準にして非保存的アミノ酸を表し、Ｘ$_5$が、無極性アミノ酸残基を表わすペプチドを提供する。上記で提供されている実施形態は全て、本発明の第１の態様下のＲ$_1$～Ｒ$_{40}$及びＸ$_2$～Ｘ$_4$の意味に関して、本発明の第１８の態様のペプチドの実施形態でもある。

【０２５１】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｘ$_1$及びＸ$_5$は、同じか又は異なり、Ｄ－又はＬ－無極性アミノ酸を表わす。

【０２５２】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｘ$_1$及びＸ$_5$は、Ｄ－又はＬ－Ａｌａを表わす。

【０２５３】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、Ｘ$_1$及びＸ$_5$は、Ｄ－Ａｌａを表わす。

【０２５４】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_3は中性極性アミノ酸残基を表し、X_4は塩基性アミノ酸残基を表わす。

【０２５５】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1及びX_5は、同じか又は異なり、Ｄ－又はＬ－無極性アミノ酸を表し、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_3は中性極性アミノ酸残基を表し、X_4は塩基性アミノ酸残基を表わす。

【０２５６】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1及びX_5はＤ－又はＬ－Ａｌａを表し、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_3は中性極性アミノ酸残基を表し、X_4は塩基性アミノ酸残基を表わす。

【０２５７】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1及びX_5はＤ－Ａｌａを表し、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_3は中性極性アミノ酸残基を表し、X_4は塩基性アミノ酸残基を表わす。

【０２５８】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓである。

【０２５９】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1及びX_5は、同じか又は異なり、Ｄ－又はＬ－無極性アミノ酸を表し、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓである。

【０２６０】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1及びX_5は、Ｄ－又はＬ－Ａｌａを表し、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓである。

【０２６１】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1及びX_5はＤ－Ａｌａを表し、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－又はＤ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓである。

【０２６２】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1及びX_5は、同じか又は異なり、Ｄ－又はＬ－無極性アミノ酸を表し、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－Ｌｙｓである。

【０２６３】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1及びX_5は、Ｄ－又はＬ－Ａｌａを表し、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－Ｌｙｓである。

【０２６４】

本発明の第１８の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1及びX_5は、Ｄ－Ａｌａを表し、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_3はＬ－Ｓｅｒであり、X_4はＬ－Ｌｙｓである。

【０２６５】
本発明の第１８の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1は水素であり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－ＣＯＯＨである。
【０２６６】
本発明の第１８の態様の１つの実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、R_1は－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_5）アルキルであり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、本発明の第１の態様で規定されている通りである。
【０２６７】
第１９の態様では、本発明は、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_1、X_3、及びX_5の２又はそれよりも多くが、それぞれＬ－Ａｓｐ、Ｌ－Ｓｅｒ、及びＬ－Ｐｒｏを基準にして非保存的アミノ酸であるペプチドを提供する。上記で提供されている実施形態は全て、本発明の第１の態様下のR_1～R_{40}、X_2、及びX_4の意味に関して、本発明の第１９の態様のペプチドの実施形態でもある。
【０２６８】
第２０の態様では、本発明は、本発明の第１の態様で規定された式（Ｉ）のペプチドであって、式中、X_1及びX_3が、それぞれＬ－Ａｓｐ及びＬ－Ｓｅｒを基準にして非保存的アミノ酸を表し、X_5が、無極性アミノ酸残基を表わすペプチドを提供する。上記で提供されている実施形態はすべて、本発明の第１の態様下のR_1～R_{40}、X_2、及びX_4の意味に関して、本発明の第２０の態様のペプチドの実施形態でもある。
【０２６９】
本発明の第２０の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1及びX_3は、同じか又は異なり、Ｄ－又はＬ－無極性アミノ酸を表わす。
【０２７０】
本発明の第２０の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1、X_3、及びX_5は、Ｄ－Ａｌａである。
【０２７１】
本発明の第２０の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_4は塩基性アミノ酸残基を表わす。
【０２７２】
本発明の第２０の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1、X_3、及びX_5はＤ－Ａｌａを表し、X_2は無極性アミノ酸残基を表し、X_4は塩基性アミノ酸残基を表わす。
【０２７３】
本発明の第２０の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓである。
【０２７４】
本発明の第２０の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1、X_3、及びX_5はＤ－Ａｌａを表し、X_2はＬ－又はＤ－Ｐｈｅであり、X_4はＬ－又はＤ－Ｌｙｓである。
【０２７５】
本発明の第２０の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_4はＬ－Ｌｙｓである。
【０２７６】

本発明の第２０の態様の一実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、X_1、X_3、及びX_5はＤ－Ａｌａであり、X_2はＬ－Ｐｈｅであり、X_4はＬ－Ｌｙｓである。

【０２７７】

態様１７～２０のいずれか１つで規定されている式（Ｉ）のペプチドの別の実施形態では、R_1及びR_2は、本発明の第１の態様で規定されているリンカービルラジカルを形成する。

【０２７８】

態様１７～２０のいずれか１つで規定されている式（Ｉ）のペプチドの別の実施形態では、R_1は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_5$）アルキルであり、R_2及びR_2の一方は水素であり、他方は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_3$Ｒ$_4$であり、R_3及びR_4は、上記で規定された通りである。

【０２７９】

態様１７～２０のいずれか１つで規定されている式（Ｉ）のペプチドは、配列番号４１～４５及び５０～５４からなる群から選択される。

【０２８０】

本発明のペプチドは、（ａ）結合させようとするアミノ酸の脱保護及び（ｂ）保護アミノ酸カップリングサイクルの連続ステップが実施される固相合成等の日常的なプロトコールに従って調製することができる。

【０２８１】

保護基は、Ｎ－保護基、Ｃ－保護基、又は側鎖保護基であってもよい。３つ全ての範疇に属する保護基は市販されている。

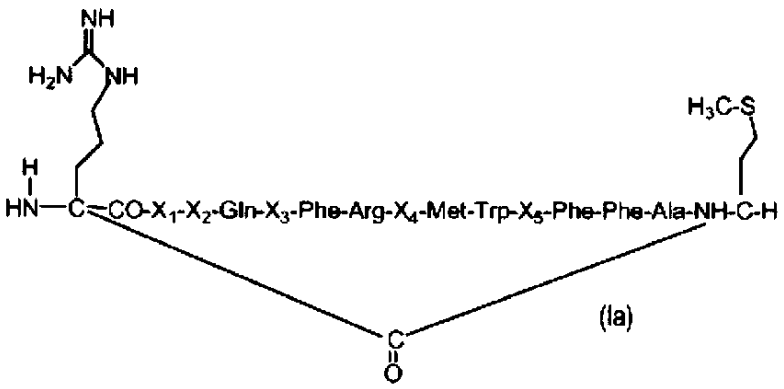
【０２８２】

アミノ酸保護基の例示的で非制限的な例は、Ｎ－保護基であるｔ－Ｂｏｃ（又はＢｏｃ）及びＦｍｏｃである。ｔ－Ｂｏｃ又はＦｍｏｃがペプチドの合成で使用される場合、４つの主ステップは、以下の通りである：（ａ）脱保護反応にて保護基を尾部のアミノ酸（商業的に入手可能）から除去すること、（ｂ）脱保護試薬を洗い流して、クリーンなカップリング環境を提供すること、（ｃ）カップリング試薬と組み合わせて、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）等の溶媒に溶解した保護アミノ酸を、合成カラムに送液すること、及び（ｄ）カップリング試薬を洗い流して、クリーンな脱保護環境を提供すること。特定のＮ－保護基に応じて、脱保護試薬及びカップリング試薬は、いずれでもよい。当業者であれば、当業者の一般的知識に基づき、日常的な方法により、必要に応じて特定の条件を最適化することができる。

【０２８３】

式（Ｉ）のペプチドが式（Ｉａ）の１つである特定の場合では、方法は、第１の段階では、例えば固相合成によるペプチド配列の合成、及び第２の段階では、上記合成に起因するペプチドの遊離アミノ及びカルボキシ末端基間の環化反応を含む。環化工程で使用される条件及び試薬は、日常的に決定することができる。

【化３】

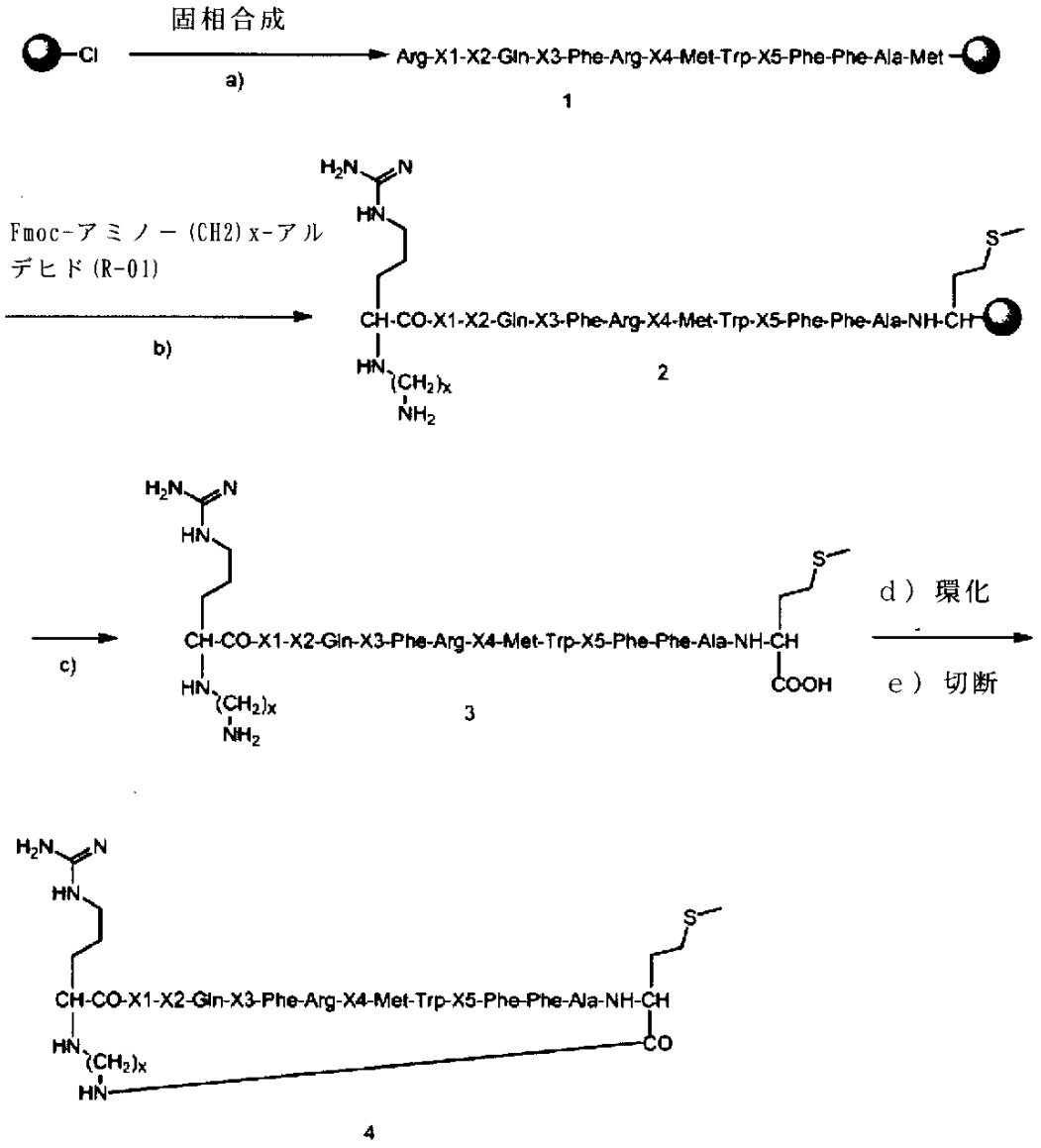


(Ia)

【０２８４】
別の特定の場合では、式（Ｉ）のペプチドが、$Ｒ_{１}$及び$Ｒ_{２}$が、アミド、エステル、ケトン、又はエーテルを含むビルラジカルを形成するペプチドである場合、ペプチドを調製するための方法は、アミンをカルボキシル基と反応される工程（アミドの場合）、カルボン酸をアルコールと反応させる工程（エステルの場合）、第二級アルコールの酸化による工程（ケトンの場合）、又はアルコールの脱水による工程（エーテルの場合）を含む。この種の反応は、技術水準で周知であり、当業者であれば、日常的な方法を使用して、こうしたリンカーを有するペプチドを調製することができる。
【０２８５】
本発明のペプチドの合成の例示的で非制限的な例は、下記のスキームＩ、ＩＩ、及びＩＩＩに提供されている。当業者であれば、この情報から開始して、末端アミド基（（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－$ＮＲ_{５}$－Ｃ（＝Ｏ）、（$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{１０}$）アルケニル－$ＮＲ_{６}$－Ｃ（＝Ｏ）、（$Ｃ_{２}$～$Ｃ_{１０}$）アルキニル－$ＮＲ_{７}$－Ｃ（＝Ｏ）等）、分子間アミド基（（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－$ＮＲ_{８}$－Ｃ（＝Ｏ）－（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－$ＮＲ_{９}$Ｃ（＝Ｏ）又は（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－$ＮＲ_{１２}$－（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－$ＮＲ_{１３}$Ｃ（＝Ｏ）等）、分子間アミン（（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－$ＮＲ_{１４}Ｒ_{１５}$－（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－$ＮＲ_{１６}$－Ｃ（＝Ｏ））、エステル（（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－$ＮＲ_{１７}$－Ｃ（＝Ｏ）、（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－$ＮＲ_{１８}$－Ｃ（＝Ｏ）等）、ケトン（（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－$ＮＲ_{１０}$－Ｃ（＝Ｏ）等）、又はエーテル（（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－Ｏ－（$Ｃ_{１}$～$Ｃ_{１０}$）アルキル－$ＮＲ_{１１}$－Ｃ（＝Ｏ）等）のいずれかを含む他のリンカーを調製することができる。
【０２８６】

【化４】

スキームＩ



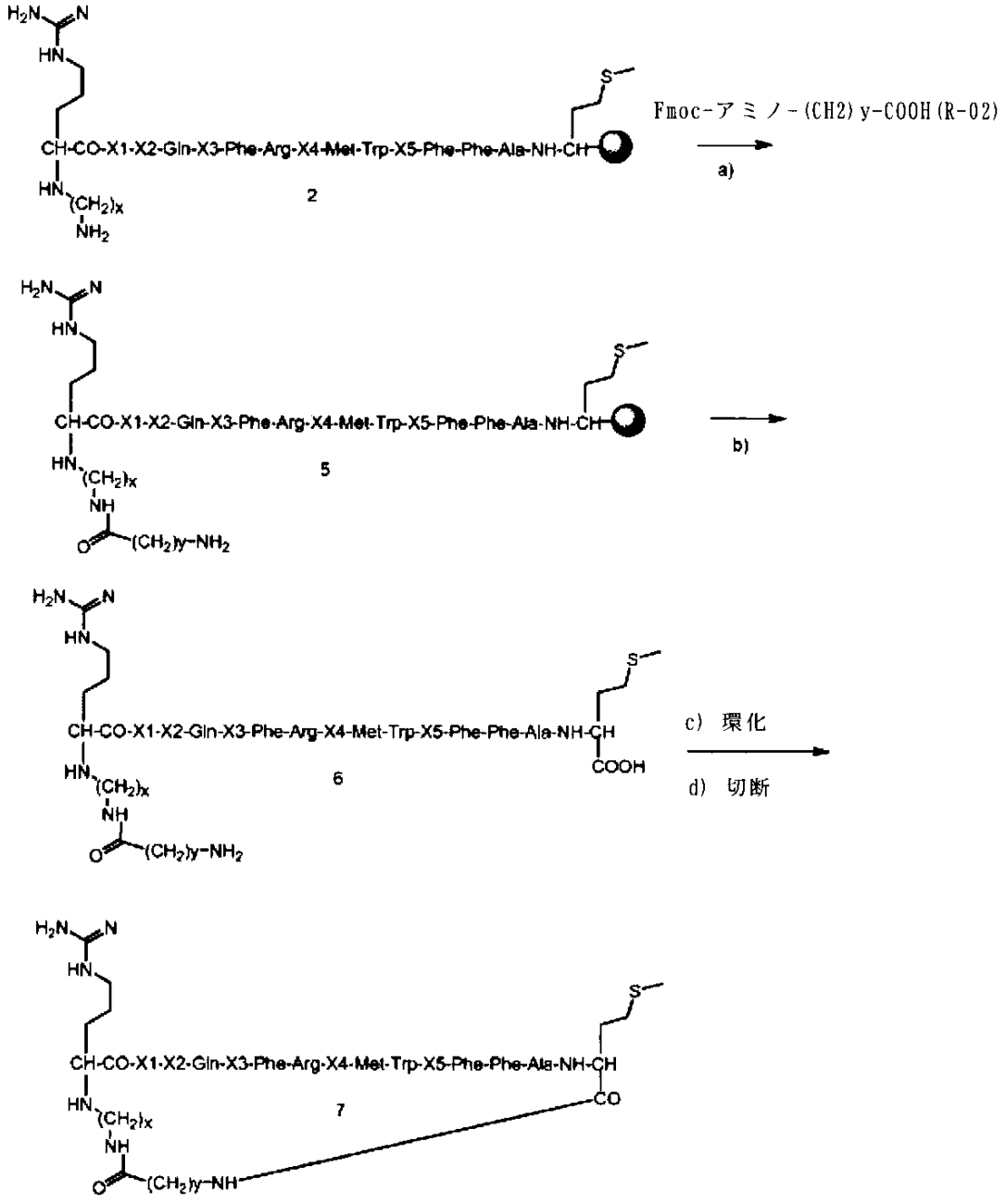
【０２８７】

条件：ａ）Ｆｍｏｃ－Ｍｅｔ－ＯＨ（０．８当量）、ＤＩＥＡ（４当量）、ＤＣＭ（５ｍＬ）、２時間；その後ＭｅＯＨ、３０分間；他のＦｍｏｃ保護アミノ酸は、ＨＢＴＵ（２．８５当量）及びＤＩＥＡ（６当量）でカップリング、１時間；及び２０％ピペリジン／ＤＭＦでデブロッキング、３０分間；ｂ）Ｆｍｏｃ－アミノ－（CH_2）$_x$－アルデヒド（Ｒ－０１）（１．５当量）、トリメトキシメタン（６当量）、CH_3COOH（６当量）、１０分間、及び$NaBH_3CN$（４．５当量）、１時間；ｃ）１％ＴＦＡ／ＤＣＭ、５分間；ｄ）ＤＣＭ中ＨＡＴＵ（１．５当量）及びＤＩＥＡでｐＨ＞７；ｅ）９０％ＴＦＡ／５％ＥＤＴ／２．５％ＴＩＳ／２．５％H_2O、２時間。

【０２８８】

【化５】

スキームＩＩ



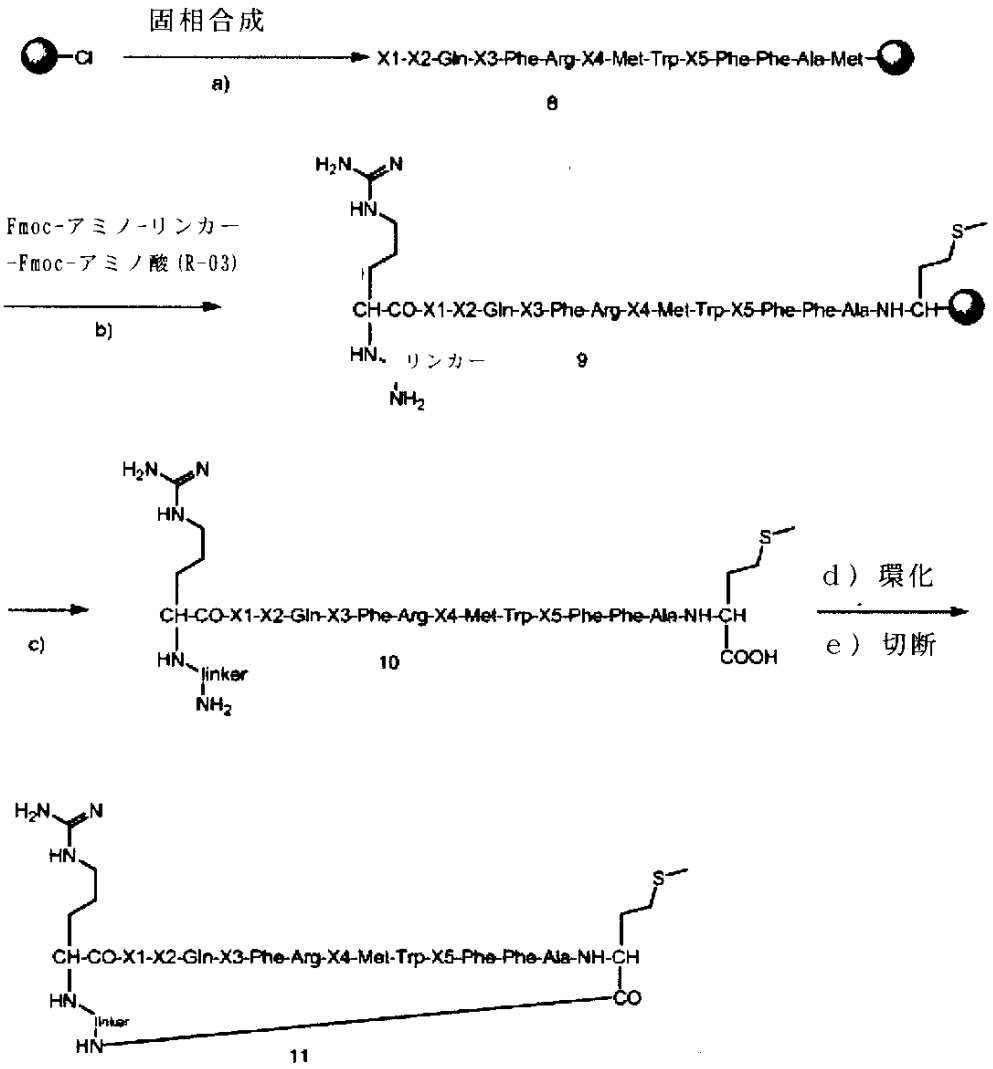
【０２８９】

条件：ａ）Ｆｍｏｃ－アミノ－（ＣＨ$_2$）$_y$－ＣＯＯＨ（Ｒ－０２）（３当量）、ＨＢＴＵ（２．８５当量）、ＤＩＥＡ（６当量）；ｂ）１％ＴＦＡ／ＤＣＭ、５分間；ｃ）ＤＣＭ中ＨＡＴＵ（１．５当量）及びＤＩＥＡでｐＨ＞７；ｄ）９０％ＴＦＡ／５％ＥＤＴ／２．５％ＴＩＳ／２．５％Ｈ$_2$Ｏ、２時間。

【０２９０】

【化６】

スキームＩＩＩ



【０２９１】

条件：ａ）Ｆｍｏｃ－Ｍｅｔ－ＯＨ（０．８当量）、ＤＩＥＡ（４当量）、ＤＣＭ（５ｍＬ）、２時間；その後ＭｅＯＨ、３０分間；他のＦｍｏｃ保護アミノ酸は、ＨＢＴＵ（２．８５当量）及びＤＩＥＡ（６当量）でカップリング、１時間；及び２０％ピペリジン／ＤＭＦでデブロッキング、３０分間；ｂ）Ｆｍｏｃ－アミノ－リンカー－Ｆｍｏｃ－アミノ酸（Ｒ－０３）（１．５当量）、ＨＡＴＵ（１．９当量）、ＤＩＥＡ（３当量）、２時間；ｃ）１％ＴＦＡ／ＤＣＭ、５分間；ｄ）ＤＣＭ中ＨＡＴＵ（１．５当量）及びＤＩＥＡでｐＨ＞７。ｅ）９０％ＴＦＡ／５％ＥＤＴ／２．５％ＴＩＳ／２．５％H_2O、２時間。

【０２９２】

第２の態様では、本発明は、構築体を提供する。

【０２９３】

本発明では、「細胞透過剤」という用語は、本発明のペプチドを、ペプチドがＦｏｘＰ３と結合し阻害する能力に負の影響を及ぼさずに、細胞膜を横切って送達することを促進する任意の作用剤を含む。

【０２９４】

本発明の第２の態様の１つの実施形態では、細胞透過剤は細胞透過性ペプチドである。この実施形態では、構築体は融合タンパク質に相当する。

【０２９５】
本発明では、「細胞透過性ペプチド」（「ＣＰＰ」）という用語は、種々の分子積荷（ナノサイズ粒子から小型化学分子及びＤＮＡの大型断片まで）の細胞の取り込みを促進する短鎖ペプチドを指す。「積荷」は、共有結合による化学連結を介して、又は非共有結合相互作用を介して、ペプチドのＣ（ｔ）又はＮ（ｔ）に付随される。ＣＰＰの機能は、積荷を細胞内に送達することであり、これは、一般的には、研究及び医学に使用される送達ベクターで送達された積荷のエンドサイトーシスにより生じるプロセスである。現行の使用は、ＣＰＰ媒介性積荷送達に細胞特異性が欠如していることにより、及びそれらの取り込みの機序が十分に理解されていないことにより、制限されている。ＣＰＰは、典型的には、リジン又はアルギニン等の正荷電アミノ酸を高相対存在量で含むか、又は極性／荷電アミノ酸及び無極性疎水性アミノ酸の交互パターンを含む配列を有するかのいずれかであるアミノ酸組成を有する。これら２つのタイプの構造は、それぞれ、ポリカチオン性又は両親媒性と呼ばれる。第３のクラスのＣＰＰは、正味電荷が低い無極性残基のみを含む疎水性ペプチドであるか、又は細胞取り込みに重要な疎水性アミノ酸基を有する。本発明で提供されるペプチドのＣＰＰとのコンジュゲーションは、固相合成又は溶液選択的キャッピング（ｓｏｌｕｔｉｏｎｓｅｌｅｃｔｉｖｅｃａｐｐｉｎｇ）等の周知の日常的プロトコールに従って実施することができる。（Ｃｏｐｏｌｏｖｉｃｉ　Ｄ．Ｍ．ら「Ｃｅｌｌ－Ｐｅｎｅｔｒａｔｉｎｇ　Ｐｅｐｔｉｄｅｓ：Ｄｅｓｉｇｎ，Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，　ａｎｄ　Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ」、２０１４年、ＡＣＳ　Ｎａｎｏ、２０１４年、８巻（３号）、１９７２～１９９４頁を参照）。

【０２９６】
ペプチドを細胞に内部移行する能力を有する事実上あらゆる細胞透過性ペプチドを使用することができるものの、特定の実施形態では、上記キャリアペプチドは、「ＰＴＤ」（「タンパク質形質導入ドメイン」）セグメントを含むペプチドである。タンパク質形質導入ドメイン（ＰＴＤ）を含むタンパク質の例示的で非限定的な例としては、ヒト免疫不全ウイルス１（ＨＩＶ－１）ＴＡＴ（「トランス作用翻訳タンパク質（ｔｒａｎｓａｃｔｉｎｇｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌｐｒｏｔｅｉｎ）」）タンパク質、ドロソフィラ・アンテナペディア（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ　ａｎｔｅｎｎａｐｅｄｉａ）ホメオティック転写因子（Ａｎｔｐ）、及び単純ヘルペスウイルス１（ＨＳＶ－１）ＶＰ２２　ＤＮＡ結合タンパク質が挙げられるが、インフルエンザウイルス赤血球凝集素、ラクトフェリン、線維芽細胞増殖因子－１、線維芽細胞増殖因子－２、ならびにＨｏｘａ－５、Ｈｏｘｂ－４、及びＨｏｘｃ－８タンパク質等の他のタンパク質も、ペプチドを細胞に内部移行する特性を有することが示唆されている（Ｆｏｒｄ　Ｋ．Ｇ．ら、Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒａｐｙ、２００１年、８巻：１～４頁）。

【０２９７】
本発明のペプチドは、本発明のペプチドを細胞に内部移行させる能力を有するキャリアペプチドの（アミノ又はカルボキシル）末端のいずれか１つと結合させることができる。従って、特定の実施形態では、本発明のペプチドのカルボキシル末端が、上記キャリアペプチドのアミノ末端と結合されているが、別の特定の実施形態では、本発明のペプチドのアミノ末端が、上記キャリアペプチドのカルボキシル末端に結合されている。

【０２９８】
本発明のペプチドは、直接的に細胞透過性ペプチドと結合されてもよく、又は結合されていなくともよい。従って、特定の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本発明のペプチドは、細胞透過性ペプチドと直接的に結合されている。別の実施形態では、任意選択で、上記又は下記で提供されている実施形態のいずれか１つと組み合わせて、本発明の第２の態様の構築体は、本発明の第１の態様で規定されたペプチドと細胞透過性ペプチドとの間に位置するスペーサーペプチドを更に含む。上記スペーサーペプチドは、有利には、非構造化ドメインを生じさせるペプチド等、構造的可撓性を有するペプチドである。構造的可撓性を有する事実上あらゆるペプチドを、スペーサーペプチドとして使用することができるものの、上記スペーサ

ーペプチドの例示的で非限定的な例としては、アミノ酸部分の、例えばＧｌｙ及び／又はＳｅｒの反復、又はアミノ酸部分の任意の他の好適な反復を含むペプチドが挙げられる。

【０２９９】

本発明の第２の態様の別の実施形態では、細胞透過剤は生体適合性であり、活性成分を分解から保護することが知られているナノ粒子送達系である。

【０３００】

「ナノ粒子」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも２つの寸法がナノスケールである、特に３つ全ての寸法がナノスケールである粒子を指し、この場合、ナノスケールは、約１ｎｍ～約３００ｎｍの範囲である。特に、ナノ粒子が、ナノワイヤー又はナノチューブ等、実質的に円形の断面を有する実質的に棒状形状を有する場合、「ナノ粒子」は、少なくとも２つの寸法がナノスケールであり、これら２つの寸法が、ナノ粒子の断面である粒子を指す。

【０３０１】

細胞内取り込みを増加させる生分解性ナノ粒子送達系、例えば、米国特許出願公開第２００９／０１３６５８５号に記載されているポリマー性表面修飾ナノ粒子も使用することができる。例としては、例えば、中でも、ヘパリン、ドデシルメチルアンモニウムブロミド（ＤＭＡＢ）、ＤＥＡＥ－デキストラン、リポフェクチン、及びフィブリノーゲン等の公知の表面修飾剤で表面修飾されたポリＤＬ－ラクチド－ｃｏ－グリコリド（ＰＬＧＡ）ナノ粒子が挙げられる。

【０３０２】

「脂質ナノ粒子」という用語は、本明細書で使用される場合、その膜が全て脂質で作られているナノ粒子を指す。好適な脂質としては、限定ではないが、ホスファチジルコリン（「ＰＣ」）、ホスファチジルエタノールアミン（「ＰＥ」）、ホスファチジルセリン（「ＰＳ」）、ホスファチジルグリセロール（「ＰＧ」）、ホスファチジルイノシトール（「ＰＩ」）、及びホスファチジン酸（「ＰＡ」）等のリン脂質が挙げられる。そのようなリン脂質は、一般的には、２つのアシル鎖を有し、それらは、両方とも飽和されているか、両方とも不飽和であるか、又は一方が飽和で他方が不飽和であるかのいずれかであり、上記鎖としては、限定ではないが、ミリステート、パルミテート、ステアレート、オレエート、リノレエート、リノレエート、アラキデート、アラキドネート、ベヘネート、及びリグノセレート鎖が挙げられる。また、リン脂質は、好適な反応性基をそれらに付着させることにより誘導体化することができる。そのような基は、一般的にはアミノ基であり、従って、誘導体化リン脂質は、典型的には、ホスファチジルエタノールアミンである。ＰＥとの付着に好適な異なる部分としては、限定ではないが、以下のものが挙げられる：生物学的膜に対するリポソームの融合性の増強に有用なアシル鎖；標的細胞近傍でのリポソームの不安定化に有用なペプチド；抗体等の標的指向性部分とリポソームとの架橋に有用なビオチン及びマレイミド部分；並びにガングリオシド、ポリアルキルエーテル、ポリエチレングリコール、及び有機ジカルボン酸等の種々の分子。ナノ粒子の膜を構成することができる他の脂質としては、これらに限定されないが、コレステロール及びＤＯＰＣが挙げられる。

【０３０３】

１つの実施形態では、脂質ナノ粒子は、リポソーム及び固体脂質ナノ粒子からなる群から選択される。別の実施形態では、脂質ナノ粒子はリポソームである。

【０３０４】

「固体脂質ナノ粒子」という用語は、典型的に球状であり、１０～１０００ナノメートルの平均直径を有する粒子を指す。固体脂質ナノ粒子は、親油性分子を可溶化することができる固体脂質コアマトリクスを有する。脂質コアは、界面活性剤（乳化剤）により安定化される。脂質という用語は、本明細書ではより幅広い意味で使用され、トリグリセリド（例えば、トリステアリン）、ジグリセリド（例えば、バヘン酸グリセロール（ｇｌｙｃｅｒｏｌｂａｈｅｎａｔｅ））、モノグリセリド（例えば、モノステアリン酸グリセロール）、脂肪酸（例えば、ステアリン酸）、ステロイド（例えば、コレステロール）、及び

ワックス（例えば、パルミチン酸セチル）を含む。全てのクラスの乳化剤（電荷及び分子量に関して）が、脂質分散物の安定化に使用されている。

【０３０５】

本発明では、「リポソーム」という用語は、各々が、反対に配向されている両親媒性脂質分子を含む２つの単層を含む１又は複数の脂質二分子膜を含む自己集合構造と理解されるべきである。両親媒性脂質は、１又は２つの無極性（疎水性）アシル鎖に共有結合で連結されている極性（親水性）頭部基領域を含む。疎水性アシル鎖と周囲水性媒体との間の接触がエネルギー的に好ましくないため、両親媒性脂質分子は、それらの極性頭部基が二分子膜表面に向かって配向され、二分子膜が内部に向かって配向されるように配置されるように、アシル鎖が誘導される。従って、アシル鎖が水性環境との接触から効率的に遮断されるエネルギー的に安定した構造が形成される。

【０３０６】

リポソームは、単一の脂質二分子膜（単層リポソーム、「ＵＬＶ」）、又は複数の脂質二分子膜（多重膜リポソーム、「ＭＬＶ」又は「ＳＰＬＶ」）を有する場合がある。各二分子膜は、水性区画を取り囲むか又は封入する。脂質分子の保護障壁内に水性容積をこのように封入することを考慮すると、リポソームは、封入された分子、例えば核酸を、外部環境に存在する因子、例えばヌクレアーゼ酵素の分解効果から隔離することができる。

【０３０７】

リポソームは、様々なサイズ、例えば、２５ｎｍと小さいか又は１０，０００ｎｍ以上もの大きな平均直径を有することができる。リポソームのサイズは、当業者により決定及び説明される範囲内に十分に入る幾つかの要因、例えば脂質組成及び調製方法により影響を受け、これも当業者の知識内に入る準弾性光散乱等の幾つかの技法により決定される。

【０３０８】

超音波処理、即ちホモジナイゼーション及びミリングなど、これらも当業者に周知である種々の方法論を使用して、より大型のリポソームからより小さなサイズのリポソームを調製することができる。押出しを使用して、リポソームのサイズを低減することができる。つまり、圧力下で、リポソームを、画定され選択されたサイズのフィルター細孔に通すことにより、所定の平均サイズを有するリポソームを生成することができる。また、接線流ろ過を使用して、リポソームのサイズを正規化することができ、つまり、より低いサイズ非均質性及びより均質な画定サイズ分布を有するリポソームの集団を生成することができる。

【０３０９】

本発明のペプチドは、Ｔａｎｄｒｕｐ Ｓｃｈｍｉｄｔ Ｓ．ら、「Ｌｉｐｏｓｏｍｅ－Ｂａｓｅｄ Ａｄｊｕｖａｎｔｓ ｆｏｒ Ｓｕｂｕｎｉｔ Ｖａｃｃｉｎｅｓ：Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ ｆｏｒ Ｓｕｂｕｎｉｔ Ａｎｔｉｇｅｎｓ ａｎｄ Ｉｍｍｕｎｏｓｔｉｍｕｌａｔｏｒｓ」、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ、２０１６年３月１０日；８巻（１号）に開示されているもの等、技術水準で周知の方法を使用して、粒子内に封入することができる。

【０３１０】

細胞透過剤は、Ｔｒｅｇ細胞表面の分子を認識及び結合する能力を有する分子をコンジュゲートすることにより更に機能化することができる。

【０３１１】

また、１つの実施形態では、細胞透過剤は、インプラント及びマイクロカプセル化送達系を含む放出制御製剤等、体内からの急速な排出から本発明のペプチドを保護する。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸等の、生分解性生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤は、標準的技法を使用して調製することができるか、又は商業的に取得することができる。

【０３１２】

必要に応じて、本発明の融合タンパク質は、任意選択で、本発明の融合タンパク質の単

離又は精製に有用なアミノ酸配列を含んでいてもよい。上記配列は、本発明のペプチドの機能性に悪影響を及ぼさない、本発明の融合タンパク質の領域に位置することになる。融合タンパク質を単離又は精製するために使用することができる事実上あらゆるアミノ酸配列（一般的にタグペプチドと呼ばれる）が、本発明の融合タンパク質に存在していてもよい。非限定的な例として、融合タンパク質の単離又は精製に有用な上記アミノ酸配列は、例えば、中でも、アルギニンタグ（Ａｒｇタグ）、ヒスチジンタグ（Ｈｉｓタグ）、ＦＬＡＧ－タグ、Ｓｔｒｅｐ－タグ、ｃ－ｍｙｃ－タグ等、抗体により認識され得るエピトープ、ＳＢＰ－タグ、Ｓ－タグ、カルモジュリン結合ペプチド、セルロース結合ドメイン、キチン結合ドメイン、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼタグ、マルトース結合タンパク質、ＮｕｓＡ、ＴｒｘＡ、ＤｓｂＡ、Ａｖｉタグ、又はβ－ガラクトシダーゼであってもよい。

【０３１３】

本発明の融合タンパク質は、本発明のペプチドと本発明のペプチドを細胞に内部移行させる能力を有する細胞透過性ペプチドとのカップリング反応により得ることができ、以前に言及されているもの（例えば、固相化学合成）等の従来の合成法により、又は組換え技法により得られていてもよい。

【０３１４】

第３の態様では、本発明は、（ａ）本発明のペプチド、又は本発明の第２の態様で規定された構築体、又は上記ペプチド及び上記構築体の両方、並びに（ｂ）１又は複数の免疫調節化合物を含む組合せを提供する。

【０３１５】

本発明では、「免疫調節化合物」という用語は、免疫応答を誘導、増強、抑制する化合物を指す。

【０３１６】

１つの実施形態では、１又は複数の免疫調節化合物は、がん細胞に効果を示す。つまり上記化合物は、がん免疫調節化合物である。がん免疫療法は、能動的、受動的、又はハイブリッド（能動的及び受動的）に分類することができる。こうした手法は、がん細胞が、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）として知られており、多くの場合、タンパク質又は他の巨大分子（例えば、炭水化物）である、免疫系により検出され得る分子を表面に有することが多いという事実を活用する。能動的免疫療法は、免疫系に指図して、ＴＡＡを標的とすることにより腫瘍細胞を攻撃させる。受動的免疫療法は、既存の抗腫瘍応答を増強し、モノクローナル抗体、リンパ球、及びサイトカインを使用することを含む。Ｍｅｒｇｈｏｕｂ Ｔ．及び同僚は、技術水準のがん免疫調節化合物に関する完全な概説を提供する（Ｋｈａｌｉｌ Ｄ．Ｎ．ら、「Ｔｈｅ Ｎｅｗ Ｅｒａ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ：Ｍａｎｉｐｕｌａｔｉｎｇ Ｔ－Ｃｅｌｌ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ｔｏ Ｏｖｅｒｃｏｍｅ Ｍａｌｉｇｎａｎｃｙ」、Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２０１５年、１２８巻、１～６８頁）。

【０３１７】

本発明の第３の態様の１つの実施形態では、免疫調節化合物は、様々なＴｒｅｇリンパ球の免疫抑制活性を阻害又は制御する。その作用機序（例えば、ｓｃｕｒｆｉｎの阻害によるか又は他の機序によるか）に関わらず、本発明のペプチド及び構築体とは異なる、Ｔｒｅｇリンパ球の免疫抑制活性を阻害又は制御する事実上あらゆる化合物が、必要に応じて、本発明の第３の態様の組合せに存在していてもよい。本発明のペプチド及び構築体とは異なり、本発明のペプチド及び構築体と共に使用することができる、Ｔｒｅｇリンパ球の活性を阻害又は制御する代替的な化合物の例示的で非限定的な例としては、限定ではないが、中でも、抗ＣＤ２５、抗ＣＴＬＡ４、抗ＧＩＴＲ抗体、抗ＰＤ－１、抗ＰＤ－Ｌ１、抗ＬＡＧ３、抗ＯＸ４０、サイトカインＴＧＦ－ベータ、ＩＬ－１０、又はＩＬ－９を阻害する化合物、シクロホスファミド フルダラビン等の化学療法化合物、又はケモカインＣＣＬ１７若しくはＣＣＬ２２の阻害剤が挙げられる。

【０３１８】

第４の態様では、本発明は、少なくとも１つの獣医学的又は薬学的に許容される賦形剤と共に、治療有効量の本発明のペプチド、又は本発明の第２の態様の構築体、又は本発明の第３の態様の組合せを含む獣医学的組成物又は医薬組成物を提供する。

【０３１９】

「治療有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、投与すると、取り組んでいる疾患の発症を予防するか、又は症状の１若しくは複数をある程度まで緩和するのに十分な、ペプチド又は構築体又は組合せの量を指す。無論、本発明に従って投与される化合物の具体的な用量は、投与される化合物、投与経路、治療されている特定の条件、及び類似の考慮項目を含む、症例を取り巻く具体的な状況により決定されることになる。

【０３２０】

「薬学的に許容される賦形剤又は担体」という用語は、薬学的に許容される材料、組成物、又はビヒクルを指す。各成分は、医薬組成物の他の成分と適合性であるという意味で、薬学的に許容されなければならない。また、各成分は、ヒトの組織又は器官と接触させての使用に好適であり、過度の毒性、炎症、アレルギー応答、免疫原性、又は他の問題若しくは合併症を示さず、合理的なベネフィット／リスク比に見合うものでなければならない。同様に、「獣医学的に許容される塩」という用語は、非ヒト動物と接触させての使用に好適であることを意味する。

【０３２１】

好適な薬学的に許容される賦形剤の例は、溶媒、分散媒、希釈剤、又は他の液体ビヒクル、分散又は懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘又は乳化剤、保存剤、固体結合剤、及び潤滑剤等である。任意の従来の賦形剤媒体は、任意の望ましくない生物学的効果をもたらすか、そうでなければ医薬組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することなどにより、物質又はその誘導体と非適合性である場合を除き、その使用は、本発明の範囲内であることが企図される。

【０３２２】

本発明の医薬組成物中の活性成分、薬学的に許容される賦形剤、及び／又は任意の追加成分の相対量は、その種類、サイズ、及び／又は治療しようとする対象の状態に応じて、更に組成物が投与される経路に応じて様々である。

【０３２３】

医薬組成物の製造に使用される薬学的に又は獣医学的に許容される賦形剤としては、これらに限定されないが、不活性希釈剤、分散及び／若しくは顆粒化剤、界面活性剤及び／若しくは乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存剤、緩衝剤、潤滑剤、並びに／又は油が挙げられる。着色剤、コーティング剤、甘味剤、及び香味料等の賦形剤が、製剤専門家の判断に従って組成物中に存在していてもよい。

【０３２４】

本発明のペプチド又は構築体又は組合せを含む医薬組成物は、任意の剤形、例えば固体又は液体で存在していてもよく、任意の好適な経路、例えば、経口、非経口、直腸、又は局所経路により投与することができ、所望の剤形、例えば軟膏剤（リポゲル、ヒドロゲル等）、点眼剤、エアロゾル噴霧剤、注射剤、浸透圧ポンプ等の製剤化に必要な薬学的に許容される賦形剤を含むことになる。

【０３２５】

例示的な希釈剤としては、これらに限定されないが、以下のものが挙げられる：炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム　ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉糖、及びそれらの組合せ。

【０３２６】

例示的な顆粒化及び／又は分散剤としては、これらに限定されないが、以下のものが挙げられる：ジャガイモデンプン、コーンスターチ、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クレイ、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、アガー、ベントナ

イト、セルロース及び木材製品、天然スポンジ、陽イオン交換レジン、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン（クロスポビドン）、ナトリウムカルボキシメチルデンプン（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシルメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファ化デンプン（デンプン１５００）、微晶質デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（Ｖｅｅｇｕｍ）、ラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム化合物、及びそれらの組合せ。

【０３２７】

例示的な結合剤としては、これらに限定されないが、以下のものが挙げられる：デンプン（例えば、コーンスターチ及びデンプンペースト）；ゼラチン；糖（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール）；天然及び合成ゴム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイルランドコケの抽出物、パンワールゴム（ｐａｎｗａｒｇｕｍ）、ガティゴム、イサポール穀皮（ｉｓａｐｏｌｈｕｓｋ）の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリビニルピロリドン）、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（Ｖｅｅｇｕｍ）、及びカラマツアラビノガラクタン）；アルギン酸塩；ポリエチレンオキシド；ポリエチレングリコール；無機カルシウム塩；ケイ酸；ポリメタクリレート；ワックス；水；アルコール；並びにそれらの組合せ。

【０３２８】

例示的な保存剤としては、酸化防止剤、キレート剤、抗微生物保存剤、抗真菌保存剤、アルコール保存剤、酸性保存剤、及び他の保存剤を挙げることができる。例示的な酸化防止剤としては、これらに限定されないが、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、アコルビルパルミテート（ａｃｏｒｂｙｌｐａｌｍｉｔａｔｅ）、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、及び亜硫酸ナトリウムが挙げられる。例示的なキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、クエン酸一水和物、エデト酸二ナトリウム、エデト酸二カリウム、エデト酸、フマル酸、リンゴ酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、エデト酸三ナトリウムが挙げられる。

【０３２９】

例示的な緩衝剤としては、これらに限定されないが、以下のものが挙げられる：クエン酸緩衝溶液、酢酸緩衝溶液、リン酸緩衝溶液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、Ｄ－グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、リン酸水素カルシウム、リン酸、第三リン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、リン酸一水素カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱性物質除去水、等張性生理食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、及びそれらの組合せ。

【０３３０】

例示的な潤滑剤としては、これらに限定されないが、以下のものが挙げられる：ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベハン酸グリセリル（ｇｌｙｃｅｒｙｌｂｅｈａｎａｔｅ）、硬化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの組合せ。

【０３３１】

第５の態様では、本発明は、薬剤として使用するための、本発明の第１の態様のペプチド、又は本発明の第２の態様の構築体、又は本発明の第３の態様の組合せを提供する。

【０３３２】

本発明の第３の態様の組合せが、薬剤として投与される場合、成分（ペプチド及び／又は構築体並びに１又は複数の免疫調節化合物）の各々１つの投与は、連続して、別々に、又は同時に実施することができる。

【０３３３】

一般的には、Ｔｒｅｇリンパ球が免疫抑制的役割を果たすあらゆる感染性プロセス又は新生物プロセスを、本発明のペプチドで治療することができる。

【０３３４】

同様に、本発明のペプチド及び構築体を使用して、抗ウイルス又は抗腫瘍ワクチンを増強することができる。それは、ワクチン接種後にそれらを投与し、その後それらの投与中に本発明のペプチドによりＴｒｅｇリンパ球が阻止されることにより、ワクチンの成分の応答の増強が可能になることになるからである。

【０３３５】

加えて、Ｔｒｅｇリンパ球は、抗原に対する経口寛容に中心的な役割を果たし得るため（Ｈｕｉｂｒｅｇｔｓｅ，Ｉ．Ｌ．ら、「Ｉｎｄｕｃｔｉｏｎ ｏｆ ｏｖａｌｂｕｍｉｎ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｔｏｌｅｒａｎｃｅ ｂｙ ｏｒａｌ ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ ｓｅｃｒｅｔｉｎｇ ｏｖａｌｂｕｍｉｎ」、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ、２００７年、１３３巻、５１７～５２８頁）、経口投与された抗原に対するこの寛容が破壊されるべきである状況で本発明のペプチドを使用することができると考えられる。

【０３３６】

本発明のペプチド、構築体、及び組合せで潜在的に治療することができる病理の代表的な例としては、新生物疾患及び感染性疾患が挙げられる。本明細書で使用される場合、「新生物疾患」という用語は、腫瘍（つまり、良性か又は悪性かには関わりなく、腫瘍を形成する細胞数の増加により容積、特に固塊の増加を引き起こす組織障害）及びがん（隣接組織に侵入することが可能であり、遠隔器官に播種することが可能な異常細胞の制御されない増殖により特徴付けられる疾患）を両方とも含む。同様に、「感染性疾患」という用語は、一般的に、感染因子、例えばウイルス、細菌、真菌、寄生動物等により引き起こされる疾患に関する。このタイプの感染性又は新生物性（がん性）プロセスでは、Ｔｒｅｇリンパ球は、治癒することが好ましいと考えられる感染性又は新生物性プロセスに対する免疫応答の活性化を阻害することが可能であるため、負の効果を発揮する。

【０３３７】

図１及び図２に示されているように、本発明のペプチドは、肝臓がん細胞に対する抗腫瘍活性を示し、図３には、本発明のペプチドが、結腸がん細胞増殖の予防に有効であることが示されている。

【０３３８】

従って、１つの実施形態では、本発明のペプチド、本発明の第２の態様の構築体、本発明の第３の態様の組合せ、及び／又は本発明の第４の態様の医薬組成物若しくは獣医学的組成物は、結腸がん又は肝臓がんの治療に使用される。

【０３３９】

本発明のペプチド及び構築体で治療することができるウイルス感染症の例示的で非限定的な例としては、以下のものが挙げられる：ウイルス由来の事実上あらゆる感染症、例えば、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、ＨＩＶ、ヒトパピローマウイルス、ヘルペスウイルス、例えば、単純ヘルペスウイルス１型（ＨＳＶ－１）、単純ヘルペスウイルス２型（ＨＳＶ－２）、帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、ヒトヘルペスウィルス６型（ＨＨＶ－６）、ヒトヘルペスウィルス７型（ＨＨＶ－７）、エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、カポジヘルペスウイルス（ＨＨＶ－８）等のヒトヘルペスウィルス等により引き起こされる感染症。

【０３４０】
本発明のペプチド及び構築体で治療することができる細菌感染症の例示的で非限定的な例としては、これらに限定されないが、マイコバクテリウム・レプレ（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｌｅｐｒａｅ）により引き起こされる感染症、マイコバクテリウム・ツベルクローシス（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）により引き起こされる感染症、エルシニア・ペスチス（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ）により引き起こされる感染症、ヘリコバクター・ピロリ（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ）により引き起こされる胃感染症などが挙げられる。
【０３４１】
本発明のペプチド及び構築体で治療することができる真菌感染の例示的で非限定的な例としては、これらは限定されないが、カンジダ・アルビカンス（Ｃａｎｄｉｄａ ａｌｂｉｃａｎｓ）により引き起こされる感染症、トリコフィトン・ルブルム（Ｔｒｉｃｈｏｐｈｙｔｏｎ ｒｕｂｒｕｍ）により引き起こされる感染症、アスペルギルス種（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｓｐ．）により引き起こされる感染症などが挙げられる。
【０３４２】
本発明のペプチド及び構築体で治療することができる寄生虫感染症の例示的で非限定的な例としては、これらに限定されないが、リーシュマニア症、例えば、内臓リーシュマニア症、プラスモジウム寄生動物により引き起こされるマラリア等の感染症、トキソプラズマ症等が挙げられる。
【０３４３】
本発明のペプチド及び構築体で治療することができる新生物疾患の例示的で非限定的な例としては、これらに限定されないが、乳頭腫、腺腫、脂肪腫、骨腫、筋腫、血管腫、母斑、成熟奇形腫、癌腫、肉腫、又は未熟型奇形腫、例えば、黒色腫、骨髄腫、白血病、ホジキンリンパ腫、基底細胞腫、有棘細胞腫、乳がん、卵巣がん、子宮がん、肺がん、気管支がん、前立腺がん、結腸がん、膵臓がん、腎臓がん、食道がん、肝臓がん腫、頭頸部がん等が挙げられる。
【０３４４】
その代わりに、本発明のペプチド及び本発明の第２の態様の構築体は、組換えＤＮＡ技術により得ることができる。従って、別の態様では、本発明は、本発明のペプチド又は構築体をコードするＤＮＡ配列を提供する。上記ＤＮＡ配列は、本発明のペプチド又は構築体のアミノ酸配列から容易に推定することができる。
【０３４５】
上記ＤＮＡ配列は、ＤＮＡ構築物に含まれていてもよい。従って、別の態様では、本発明は、本発明のペプチド又は構築体をコードするＤＮＡ配列を含むＤＮＡ構築体を提供する。上記ＤＮＡ構築物は、作用可能に結合された、本発明のペプチド又は構築体をコードするＤＮＡ配列の発現を制御する配列を含んでいてもよい。制御配列は、本発明のペプチド又は構築体の転写、必要に応じて翻訳を制御及び調節する配列であり、上記ＤＮＡ配列又は構築体を含む形質転換宿主細胞において機能性のプロモータ配列、ターミネータ配列等を含む。特定の実施形態では、上記発現制御配列は、細菌において機能性である。上記ＤＮＡ構築物は、有利には、上記ＤＮＡ構築物を有する形質転換宿主細胞の選択を可能にするマーカー又はモチーフ若しくは表現型をコードする遺伝子を更に含む。本発明により提供されるＤＮＡ構築物は、技術水準で広く知られている技法の使用により得ることができる（Ｓａｍｂｒｏｏｋら、「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｃｌｏｎｉｎｇ，ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、第４版、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｎ．Ｙ．、２０１２年、１～３巻）第１巻：Ｃｌｏｎｉｎｇ ａｎｄ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｗｉｔｈ Ｐｌａｓｍｉｄ Ｖｅｃｔｏｒｓの第３章）。
【０３４６】
本発明により提供されるＤＮＡ配列又はＤＮＡ構築物は、好適なベクターに挿入することができる。従って、別の態様では、本発明は、上記ＤＮＡ配列又は構築体を含む、発現ベクター等のベクターに関する。ベクターの選択は、それがその後導入されることになる

宿主細胞に依存することになる。例として、上記ＤＮＡ配列が導入されるベクターは、上記ＤＮＡ配列が宿主細胞に導入された場合に、上記細胞のゲノムに組み込まれるか又は組み込まれないプラスミド又はベクターであってもよい。上記ベクターは、当業者に知られている従来方法により得ることができる（Ｓａｍｂｒｏｏｋら、２０１２年、上記で言及）。

【０３４７】

別の態様では、本発明は、本発明により提供されるＤＮＡ配列若しくはＤＮＡ構築物又は以前に言及されているベクターを含む、形質転換宿主細胞などの宿主細胞に関する。上記細胞は、原核細胞であってもよく、又は真核細胞であってもよい。

【０３４８】

同様に、別の態様では、本発明は、本発明のペプチド又は本発明の構築体を産生するための方法であって、本発明により提供される配列、ＤＮＡ構築体、又はベクターを含む宿主細胞を、本発明の上記ペプチド又は構築体の産生を可能にする条件下で増殖させること、及び必要に応じて、本発明の上記ペプチド又は構築体を回収することを含む方法に関する。上記宿主細胞の培養を最適化するための条件は、使用される宿主細胞に依存することになる。必要に応じて、本発明のペプチド又は構築体を産生するためのプロセスは、上記ペプチド又は構築体の単離及び精製を更に含む。

【０３４９】

加えて、本発明により提供される上記ＤＮＡ配列及びＤＮＡ構築体は、Ｔｒｅｇリンパ球の免疫抑制活性を一過性に制御又は阻止することが好適であるか又は必要である病理を治療するためのベクター及び細胞の調製に使用することができる。従って、別の態様では、本発明は、Ｔｒｅｇリンパ球の免疫抑制活性を一過性に制御又は阻止することが好適であるか又は必要である病理、例えば、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生虫感染症等、及び新生物疾患を治療するためのベクター及び細胞の調製における、上記ＤＮＡ配列及びＤＮＡ構築体の使用に関する。本発明のこの態様によると、上記ＤＮＡ配列又は構築体は、ウイルスベクター又は非ウイルスベクター等の遺伝子移入ベクターと接触させることができる。本発明のこの実施形態の実施に好適なウイルスベクターとしては、これらに限定されないが、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、アルファウイルスベクター、ヘルスペスウイルス（ｈｅｒｓｐｅｓｖｉｒａｌ）ベクター、コロナウイルス由来ベクター等が挙げられる。本発明のこの実施形態の実施に好適な非ウイルス型ベクターとしては、これらに限定されないが、ネイキッドＮＤＡ、リポソーム、ポリアミン、デンドリマー、陽イオン性糖ポリマー、リポソーム－ポリカチオン複合体、タンパク質、受容体媒介性遺伝子移入系等が挙げられる。

【０３５０】

本明細書及び特許請求の範囲の全体にわたって、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という単語及び上記単語の変化形は、他の技術的特徴、添加物、成分、又はステップを除外することが意図されていない。更に、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という単語は、「～からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」の場合を包含する。本発明の追加の目的、利点、及び特徴は、当業者であれば本明細書を検討すると明白になるか、又は本発明の実施により知ることができる。以下の例及び図面は、例示のために提供されており、本発明を限定することは意図されていない。図面に関する、及び特許請求の範囲で括弧内に示されている参照符号は、もっぱら特許請求の範囲の明瞭性を増加させることを試みるためのものであり、特許請求の範囲の限定とは解釈されないものとする。更に、本発明は、本明細書に記載されている特定の及び好ましい実施形態のあらゆる考え得る組合せを包含する。

【実施例】

【０３５１】

１．調製用ＨＰＬＣ精製方法の基本手順

ＨＰＬＣ測定は、２３３ポンプ（バイナリ）、オートサンプラー及びＵＶ検出器（波長＝２１４又は２１５＆２５４ｎｍ）のＧｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１を使用して実施した。

溶媒Ａ：０．０７５％ＴＦＡを有する水；溶媒Ｂ：アセトニトリル。方法に応じて、異なるカラム及び室温での勾配を使用した（下記の表）。

【０３５２】

【数１】

方法	勾配（室温）	逆相ＨＰＬＣカラム
1	20mL/分で 60 分以内に 20%B から 50%B	Agilent SB-フェニル調製用 HT (250×30mm; 7μm)
2	20mL/分で 60 分以内に 13%B から 43%B	Agilent SB-フェニル調製用 HT (250×30mm; 7μm)
3	20mL/分で 60 分以内に 8%B から 38%B	Agilent SB-フェニル調製用 HT (250×30mm; 7μm)
4	25mL/分で 60 分以内に 9%B から 39%B; その後 25mL/分で 48 分かけて 90%B	直列の Luna C18 (200×25mm;10μm) 及び Gemini C18 (150*30mm; 5μm)
5	25mL/分で 60 分以内に 8%B から 38%B; その後 25mL/分で 48 分かけて 90%B	直列の Luna C18 (200×25mm;10μm) 及び Gemini C18 (150*30mm; 5μm)
6	25mL/分で 60 分以内に 14%B から 39%B; その後 25mL/分で 45 分かけて 90%B	直列の Luna C18 (200×25mm;10μm) 及び Gemini C18 (150*30mm; 5μm)
7	20mL/分で 60 分以内に 15%B から 45%B	Agilent SB-フェニル調製用 HT (250×30mm; 7μm)
8	20mL/分で 60 分以内に 15%B から 45%B	Agilent SB-フェニル調製用 HT (250×30mm; 7μm)

【０３５３】

２．ＨＰＬＣ分析の基本手順

ＨＰＬＣ分析は、島津製作所ＬＣ－２０ＡＢ又はＬＣ－２０ＡＤ又はＡｇｉｌｅｎｔ１１００シリーズＨＰＬＣ及びＵＶ検出（２１０／２２０／２５４ｎｍ）を使用して実施した。溶媒Ａ：０．１％ＴＦＡを有する水；溶媒Ｂ：０．１％ＴＦＡを有するアセトニトリル。方法に応じて、異なるカラム及び勾配を使用した（下記の表）。

【０３５４】

【数２】

方法	逆相ＨＰＬＣカラム	勾配、温度
1	Zorbax Eclipse XDB-C18 カラム (4.6×150mm, 5μm)	1mL/分で 27 分以内に 10%B から 60%B、35℃
2	Gemini-NX(C18、5μm、110Å)カラム (150×4.6mm, 5μm)	1mL/分で 20 分以内に 25%B から 55%B、30℃
3	Gemini-NX(C18、5μm、110Å)カラム (150×4.6mm, 5μm)	1mL/分で 20 分以内に 20%B から 50%B、30℃
4	Gemini-NX(C18、5μm、110Å)カラム (150×4.6mm, 5μm)	1mL/分で 20 分以内に 25%B から 55%B; その後 B で 3 分間、30℃
5	Symmetry C18 カラム (4.6×150mm, 5μm)	1mL/分で 30 分以内に 20%B から 80%B、25℃

【０３５５】

３．ＬＣＭＳ分析の基本手順

ＬＣＭＳ分析は、トリプル四重極質量分析計（６４１０）に接続されたＨＰＬＣ Ａｇｉｌｅｎｔ １２００装置を使用して実施した。ＵＶ検出は２２０ｎｍ。溶媒Ａ：０．１％ＴＦＡを有する水；溶媒Ｂ：０．１％ＴＦＡを有するアセトニトリル。Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム（２．１×３０ｍｍ、３．５μｍ）は室温。勾配：１．０ｍｌ／分にて０．９分間で１０％から８０％Ｂ、その後１．０ｍｌ／分にて０．６分間で９０％Ｂまで、その後１．０ｍｌ／分にて０．５分間１０％Ｂを維持した。

【０３５６】

実施例では以下の略語を使用した。

【０３５７】

ＨＰＬＣ：高速液体クロマトグラフィー；ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー；ＭＷ：マイクロ波；ｃａｌｃ：理論値；ｒｔ：室温；Ｒｔ：滞留時間；ｍｉｎ：分；Ｐｒｅｐ：調製用；ｅｑ：当量；ｒｐｍ：毎分回転数；ＵＶ：紫外線；ＰＧ：保護基；ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸；ＣＴＣ：クロロトリチルクロリド；Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル；ＤＣＭ：ジクロロメタン；ＤＩＰＥＡ又はＤＩＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン；ＭｅＯＨ：メタノール；ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド；ＨＡＴＵ：１－［ビス（ジメチルアミノ基）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム－３－オキシドヘキサフルオロホスフェート；ＨＢＴＵ：Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート；ＥＤＴ：エタンジチオール；ＴＩＳ：チオアニソール；ＨＯＢｔ ヒドロキシベンゾトリアゾール；ＤＩＣ：Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド；ＴＨＦ：テトラヒドロフラン；ＤＥＡＤ：ジエチルアゾジカルボキシレート；Ｐｂｆ：２，２，４，６，７－ペンタメチルジヒドロベンゾフラン；ＰＰｈ３：トリフェニルホスフィン；ＥｔＯＡｃ又はＥＡ：酢酸エチル；Ｎｓ：ニトロベンゼンスルホニル；ＮｓＣｌ：２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド；Ｆｍｏｃ：フルオレニルメチルオキシカルボニル；Ｆｍｏｃ－Ｃｌ：９－フルオレニルメトキシカルボニルクロリド；Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ：９－フルオレニルメチルＮ－スクシンイミジルカルボネート；Ｔｒｔ：トリチル。

【０３５８】

下記で提供されているペプチド合成の実施例で使用された保護アミノ酸の表：

【数３】

	化学名	CAS
Fmoc-Met-OH	Fmoc-L-メチオニン	71989-28-1
Fmoc-Ala-OH	Fmoc-L-アラニン	35661-39-3
Fmoc-Phe-OH	Fmoc-L-フェニルアラニン	35661-40-6
Fmoc-Pro-OH	Fmoc-L-プロリン	71989-31-6
Fmoc-Trp(Boc)-OH	N(in)-Boc-Nα-Fmoc-L-トリプトファン	143824-78-6
Fmoc-Lys(Boc)-OH	Nα-Fmoc-Nε-Boc-L-リジン	71989-26-9
Fmoc-Arg(Pbf)-OH	Nα-Fmoc-Nω-Pbf-L-アルギニン	154445-77-9
Fmoc-Gln(Trt)-OH	Nα-Fmoc-Nδ-トリチル-L-グルタミン	132327-80-1
Fmoc-D-Ala-OH	Fmoc-D-アラニン	79990-15-1
Fmoc-Gly-OH	Fmoc-グリシン	29022-11-5
Fmoc-Ser(tBu)-OH	Fmoc-O-tert-ブチル-L-セリン	71989-33-8
Fmoc-Asp(tBu)-OH	Fmoc-L-アスパラギン酸 4-tert-ブチルエステル	71989-14-5
Fmoc-D-Asp(tBu)-OH	Fmoc-D-アスパラギン酸 4-tert-ブチルエステル	112883-39-3
Ac-Gly-OH	N-アセチルグリシン	543-24-8

【０３５９】

これらはすべて、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ、Ｍｅｒｃｋ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ又はＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈから購入した。

【０３６０】

線形ペプチドの合成

【０３６１】

配列番号３のペプチドの合成

ＣＴＣレジン（０．２ｍｍｏｌ、０．１７ｇ、１．２ｍｍｏｌ／ｇ）及びＦｍｏｃ－Ｍｅｔ－ＯＨ（７４．３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１．０当量）を含む混合物に、ＤＣＭ（２．００ｍＬ）を添加し、その後、ＤＩＥＡ（６．００当量）を添加し、２時間混合した。その後、キャッピングのために、ＭｅＯＨ（０．２ｍＬ）を添加し、３０分間混合した。デブロッキングのために、ＤＭＦ中２０％ピペリジンを使用した。他のアミノ酸を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の活性化因子試薬ＨＡＴＵ（２．８５当量）及びＤＩＰＥＡ（６．０当量）を使用して、３当量でカップリングした。ニンヒドリン呈色反応又はテトラクロロ－ｐ－ベンゾキノン試験により、反応をモニターした。合成終了後、ペプチドレジンをＤＭＦ×３、ＭｅＯＨ×３で洗浄し、その後一晩$Ｎ_2$通気下で乾燥した。その後、ペプチドレジンを、２．５％ＥＤＴ／２．５％$Ｈ_2Ｏ$／９５％ＴＦＡで３時間にわたって２回処理した。ペプチド溶液を、冷却ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（８ｍＬ）で沈殿させ、遠心分離した（３０００ｒｐｍで２分間）。上清をデカントし、沈殿物を、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１００ｍＬ）で２回洗浄した。粗ペプチドを収集し、真空下で２時間乾燥し、その後調製用ＨＰＬＣ（基本手順、方法４）により精製し、その後凍結乾燥して、最終産物配列番号３（１７５ｍｇ、３．１％収率）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋１）：１９９３．９、$Ｃ_{95}Ｈ_{132}Ｎ_{24}Ｏ_{20}Ｓ_2$の理論値：１９９２．９、ｍ／ｚ測定値９９７．５、［Ｍ／２＋Ｈ］＋　６６５．４［Ｍ／３＋Ｈ］＋。ＨＰＬＣ分析方法４、Ｒｔ＝９．７８分。

【０３６２】

配列番号３について上記で提供されたものと同じプロトコールに従って、このセクションの残り線形ペプチドを同様に調製した。

【０３６３】

ペプチドのＣ（ｔ）をアミド化する場合（$Ｒ_2$ 又は$Ｒ_2$－Ｃ（＝Ｏ）$ＮＨ_2$のいずれか）、ＣＴＣレジンの代わりに、Ｒｉｎｋ　Ａｍｉｄｅ　ＭＢＨＡレジン（Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ、カタログ番号４３１０４１－８３－７９）を使用して固相合成を実施した。ペプ

チドのＮ（ｔ）をアセチル化する場合、アセチル化Ｇｌｙ残基（ＣＨ$_3$－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ－ＣＨ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ）を最後のアミノ酸として固相合成に組み込んだ。

【０３６４】

【表４】

配列番号	調製用 HPLC 法	[M/2+H]+	[M/3+H]+	分析用 HPLC 法	Rt (分)
5	5	975.6	650.8	4	9.27
6	6	975.7	650.7	4	10.19
42	3	967.5	645.4	3	11.61
2				1	15.9
4				1	16.8
7				1	15.5
8				1	20.6
9				1	17.3
10				1	15.0
11				1	19.09
12				1	20.06
13				1	17.9
15				1	15.4
16				1	16.8
17				1	15.9
18				1	16.3
19				1	14.4
20				1	15.5
21				1	16.3
22				1	18.2
23				1	16.7
24				1	17.1
25				1	19.0
26				1	15.9
27				1	17.7
28				1	16.1
29				1	16.1
30				1	14.7
31				1	16.1
32				1	15.1
33				1	17.8
34				1	17.9
35				1	17.3
36				1	16.5
37				1	15.7
38				1	16.4
39				1	16.5
40				1	16.4
41				1	15.9
43				1	16.4
44				1	18.0
45				1	19.5
3				5	14.72
14				5	15.36
46				5	14.49

配列番号	調製用 HPLC 法	[M/2+H]+	[M/3+H]+	分析用 HPLC 法	Rt (分)
47				5	14.30
48				5	14.78

【０３６５】

「調製用ＨＰＬＣ精製法」の列にある空欄は、特定のＨＰＬＣ精製法を実施しなかったことを意味する。

【０３６６】

頭尾環状ペプチドの合成

【０３６７】

配列番号５１のペプチドの合成

このペプチドは、Ｆｍｏｃ－Ｍｅｔ－ＣＴＣレジン（０．３ｍｍｏｌ、０．５ｍｍｏｌ／ｇ）を使用して、固相合成により合成した。他のアミノ酸を、ＨＢＴＵ（０．３２４ｇ、２．８５当量）及びＤＩＥＡ（０．３２ｍＬ、６．０当量）を用いて１時間カップリングした。デブロッキングのために、ＤＭＦ中２０％ピペリジンを使用した。カップリング反応を、ニンヒドリン呈色反応によりモニターした。ＭｅＯＨ（３×）で洗浄した後、レジンを真空下で２時間乾燥した。レジンを１％ＴＦＡ／ＤＣＭ（１０ｍＬ）で５分間処理し、ろ過した。ＴＦＡ混合物をＤＩＥＡでｐＨ７に調整し、ＴＦＡ混合物を、３００ｍＬのＤＣＭに添加し、それをＤＩＣ（２．０当量）及びＨＯＢｔ（２．０当量）で１６時間処理した。蒸発させて粗保護ペプチドを得、ペプチドを、９５％ＴＦＡ／２．５％ＴＩＳ／２．５％H_2O（１００ｍＬ）で２時間処理した。ＴＦＡ混合物を、冷却メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（１００ｍＬ）で沈殿させ、遠心分離した（５０００ｒｐｍ、２分間）。上清をデカントし、沈殿物をもう１度洗浄した（５０ｍＬ）。粗ペプチドを、真空下で２時間乾燥し、その後調製用ＨＰＬＣ（基本手順、方法７）により精製し、その後凍結乾燥して、最終産物配列番号５１（１６．１ｍｇ、２．８１％）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋１）：１９１５．９、$C_{94}H_{130}N_{24}O_{16}S_2$の理論値：１９１４．９、ｍ／ｚ測定値９５８．４、［Ｍ／２＋Ｈ］＋　６３９．３［Ｍ／３＋Ｈ］＋。ＨＰＬＣ分析方法２、Ｒｔ＝１２．６５分。

【０３６８】

同様に、配列番号５０のペプチドを得た。

【０３６９】

【表５】

配列番号	調製用 HPLC 法	[M/2+H]+	[M/3+H]+	分析用 HPLC 法	Rt (分)
50	8	958.7	639.4	2	11.56

【０３７０】

配列番号５２のペプチドの合成

ＣＴＣレジン（０．２ｍｍｏｌ、ｓｕｂ＝１．０ｍｍｏｌ／ｇ、２００ｍｇ）及びＦｍｏｃ－Ｍｅｔ－ＯＨ（５９．３６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．８当量）を含む混合物に、ＤＣＭ（５ｍＬ）を添加し、ＤＩＥＡ（４．０当量）を滴加した。レジンを２時間混合した。ＭｅＯＨを添加し（０．５ｍＬ）、３０分間混合した。他のアミノ酸は、ＨＢＴＵ（２．８５当量）及びＤＩＥＡ（６．０当量）で１時間カップリングした。最後の工程では、Ｆｍｏｃ－３－アミノプロパナール（Ｒ－０１ａ）（１．５当量）及びトリメトキシメタン（６当量）及びCH_3COOH（６当量）を含む混合物に、１０分後、$NaBH_3CN$（４．５当量）を添加し、約１時間反応させた。デブロッキングのために、ＤＭＦ中２０％ピペリジンを使用した。カップリング反応を、ニンヒドリン呈色反応によりモニターした。ＭｅＯＨで洗浄した後、レジンを、真空下で２時間乾燥した。レジンを１％ＴＦＡ／ＤＣＭ（１０ｍＬ）で５分間処理し、蒸発させて粗ペプチドを得、凍結乾燥して粗産物を得、粗物質を１００ｍＬのＤＣＭに添加し、ＤＩＥＡでｐＨ＞７に調整し、その後ＨＡＴＵ（１．５当量）を添加した。蒸発させて、粗環化ペプチドを得た。粗環化ペプチドを、９０％ＴＦＡ／５％ＥＤＴ／２．５％Ｔｉｓ／２．５％H_2Oで２時間処理した。ＴＦＡ混合物を、冷却メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（１００ｍＬ）で沈殿させ、遠心分離した（５０００ｒｐｍ、２分間）。上清をデカントし、沈殿物をもう１度洗浄した（５０ｍＬ）。粗ペプチドを、真空下で２時間乾燥し、その後調製用ＨＰＬＣ（基本手順、方

法１）により精製し、その後凍結乾燥して、最終産物配列番号５２（１６．４ｍｇ）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋１）：１９７３．０２、$C_{97}H_{137}N_{25}O_{16}S_2$の理論値：１９７２．０１、ｍ／ｚ測定値９８６．９、［Ｍ／２＋Ｈ］＋　６５８．３［Ｍ／３＋Ｈ］＋。ＨＰＬＣ分析方法１、Ｒｔ＝９．４８分。

【０３７１】

配列番号５３のペプチドの合成

ＣＴＣレジン（０．２ｍｍｏｌ、ｓｕｂ＝１．０ｍｍｏｌ／ｇ、２００ｍｇ）及びＦｍｏｃ－Ｍｅｔ－ＯＨ（５９．３６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．８当量）を含む混合物に、ＤＣＭ（５ｍＬ）を添加し、ＤＩＥＡ（４．０当量）を滴加した。レジンを２時間混合した。ＭｅＯＨを添加し（０．５ｍＬ）、３０分間混合した。他のアミノ酸は、ＨＢＴＵ（２．８５当量）及びＤＩＥＡ（６．０当量）で１時間カップリングした。最後のステップでは、Ｆｍｏｃ－２－アミノアセトアルデヒド（Ｒ－０１ｂ）（１．５当量）及びトリメトキシメタン（６当量）及びCH_3COOH（６当量）を含む混合物に、１０分後、$NaBH_3CN$（４．５当量）を添加し、約１時間反応させた。デブロッキングのために、ＤＭＦ中２０％ピペリジンを使用した。Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ（Ｒ－０２）（３当量）を、ＨＢＴＵ（２．８５当量）及びＤＩＥＡ（６当量）を用いてカップリングした。カップリング反応を、ニンヒドリン呈色反応によりモニターした。ＭｅＯＨで洗浄した後、レジンを真空下で２時間乾燥し、以降、配列番号５２と同じサイクレーション（ｃｙｃｌａｔｉｏｎ）、切断、及び精製の手順（調製用ＨＰＬＣ基本手順、方法１）に従って、最終産物配列番号５３（１６．８ｍｇ）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋１）：２０１６．０２、$C_{98}H_{138}N_{26}O_{17}S_2$の理論値：２０１５．０１、ｍ／ｚ測定値１００８．５、［Ｍ／２＋Ｈ］＋６７２．６［Ｍ／３＋Ｈ］＋。ＨＰＬＣ分析方法１、Ｒｔ＝８．５６分。

【０３７２】

配列番号５４のペプチドの合成

ＣＴＣレジン（０．２ｍｍｏｌ、ｓｕｂ＝１．０ｍｍｏｌ／ｇ、２００ｍｇ）及びＦｍｏｃ－Ｍｅｔ－ＯＨ（５９．３６ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．８当量）を含む混合物に、ＤＣＭ（５ｍＬ）を添加し、ＤＩＥＡ（４．０当量）を滴加した。レジンを２時間混合した。ＭｅＯＨを添加し（０．５ｍＬ）、３０分間混合した。他のアミノ酸は、ＨＢＴＵ（２．８５当量）及びＤＩＥＡ（６．０当量）で１時間カップリングした。反応物（Ｓ）－１０－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３－オキソ－１１－（３－（３－（（２，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）スルホニル）グアニジノ）プロピル）－２，７－ジオキサ－４，１０－ジアザドデカン－１２－酸（Ｒ－０３ａ）（１．５当量）を、ＨＡＴＵ（１．９当量）及びＤＩＥＡ（３．０当量）で１時間カップリングした。デブロッキングのために、ＤＭＦ中２０％ピペリジンを使用した。カップリング反応を、ニンヒドリン呈色反応によりモニターした。ＭｅＯＨで洗浄した後、レジンを、真空下で２時間乾燥した。レジンを１％ＴＦＡ／ＤＣＭ（１０ｍＬ）で５分間処理し、蒸発させて粗ペプチドを得、凍結乾燥して粗産物を得、粗物質を１００ｍＬのＤＣＭに添加し、ＤＩＥＡでｐＨ＞７に調整し、その後ＨＡＴＵ（１．５当量）を添加した。蒸発させて、粗ペプチドを得た。粗物質を、９０％ＴＦＡ／５％ＥＤＴ／２．５％Ｔｉｓ／２．５％H_2Oで２時間処理した。ＴＦＡ混合物を、冷却メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（１００ｍＬ）で沈殿させ、遠心分離した（５０００ｒｐｍ、２分間）。上清をデカントし、沈殿物をもう１度洗浄した（５０ｍＬ）。粗ペプチドを、真空下で２時間乾燥し、その後調製用ＨＰＬＣ（基本手順、方法２）により精製し、その後凍結乾燥して、最終産物配列番号５４（１５．１ｍｇ）を得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋１）：２００３．０３、$C_{98}H_{139}N_{25}O_{17}S_2$の理論値：２００２．０３、ｍ／ｚ測定値１００２．１、［Ｍ／２＋Ｈ］＋　６６８．３［Ｍ／３＋Ｈ］＋。ＨＰＬＣ分析方法２、Ｒｔ＝１２．６５分。

【０３７３】

中間体Ｉ－１４ａ：（Ｓ）－１１－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－２，２－ジメチル－４－オキソ－１２－（３－（３－（（２，２，４，６，７

－ペンタメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）スルホニル）グアニジノ）プロピル）－３，８－ジオキサ－５，１１－ジアザトリデカン－１３－酸の調製

【０３７４】

ＣＴＣレジン（５ｍｍｏｌ、ｓｕｂ＝１．０ｍｍｏｌ／ｇ、５．０ｇ）及びＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ（３．２４ｇ、５．０ｍｍｏｌ、１．０当量）を含む混合物に、ＤＣＭ（５０ｍＬ）を添加し、ＤＩＥＡ（４．０当量）を滴加した。レジンを２時間混合した。ＭｅＯＨを添加し（５ｍＬ）、３０分間混合した。Ｆｍｏｃ保護ペプチドレジン（９，メチルＮ２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｎｗ－（（２，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）スルホニル）－Ｌ－アルギニネート）ＣＴＣレジン）を、ＤＭＦ中２０％ピペリジンで３０分間処理した。デブロッキング後、レジンをＤＭＦ（２０ｍＬ）で５回洗浄した。レジンを、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中ＮｓＣｌ（２．０当量）及びＤＩＥＡ（４．０当量）で１時間処理し、その後ＤＭＦ（５×）で洗浄し、レジンを、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル）カルバメート（２．０当量）及びＰＰｈ３（２．０当量）で処理し、ＤＥＡＤ（２．０当量）をＴＨＦ（１００ｍＬ）に滴加し、レジンを１時間通気し、レジンをＤＭＦ（５×）で洗浄し、レジンを、ＤＭＦ（１００ｍＬ）中ナトリウムベンゼンチオレート（２．０当量）で１時間処理し、レジンをＤＭＦ（５×）で洗浄し、レジンを、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中Ｆｍｏｃ－Ｃｌ（２．０当量）及びＤＩＥＡ（４．０当量）で３０分間処理した。カップリング反応を、ニンヒドリン呈色反応によりモニターした。レジンを、ＤＭＦ（３×）及びＭｅＯＨ（３×）で洗浄し、真空下で２時間乾燥した。その後、レジンを、１％ＴＦＡ／ＤＣＭ（５０ｍＬ）で５分間処理し、蒸発させて粗物質を得た。

【０３７５】

中間体Ｉ－１５ａ：Ｎ２－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｎ２－（２－（２－アミノエトキシ）エチル）－Ｎｗ－（（２，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）スルホニル）－Ｌ－アルギニンの調製

【０３７６】

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、２０ｍＬ）中のＩ－１４ａ（２．００ｇ、２．３９ｍｍｏｌ、１．００当量）溶液を、１５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣは、反応が終了したことを示した。混合物をろ過し、ろ過液を減圧下で濃縮し、化合物Ｉ－１５ａ（９００ｍｇ、粗）を白色固形物として得た。

【０３７７】

反応物Ｒ－０３ａ：（Ｓ）－１０－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－１－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）－３－オキソ－１１－（３－（３－（（２，２，４，６，７－ペンタメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）スルホニル）グアニジノ）プロピル）－２，７－ジオキサ－４，１０－ジアザドデカン－１２－酸の調製

【０３７８】

化合物Ｉ－１５ａ（９００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（４５２．７０ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、１．１０当量）、アセトン（５ｍＬ）中の$NaHCO_3$（４０８ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、４．００当量）、H_2O（５ｍＬ）の混合物を、１５℃で３時間撹拌した。ＴＬＣは、反応が終了したことを示した。アセトンを減圧下で除去し、残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、１Ｍ ＨＣｌでｐＨ＝３に酸性化し、ＥＡ（５０ｍＬ）で抽出し、H_2O（２０ｍＬ）、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製して、化合物Ｒ－０３ａ（８００ｍｇ、５４．７５％収率）を白色固形物として得た。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋１）：９５８．４ $C_{53}H_{59}N_5O_{10}S$の測定値：９５７．４。ＬＣＭＳ手順は上記で規定されている通りである。

【０３７９】

生物学的試験
【０３８０】
１．組換えタンパク質の調製
タンパク質のＣ末端が６つのヒスチジンでタグ付けされたヒトＦＯＸＰ３を産生するために、プラスミドｐＥＴ２０ｂ　ＦＯＸＰ３－Ｈｉｓを生成した。手短かに言えば、プラスミドｐＤＥＳＴ１５－ＦＯＸＰ３（Ｃａｓａｌ博士、マドリード、スペインにより提供）をテンプレートとして使用し、プライマーＵｐｐｅｒ　ＦＯＸＰ３　ＮｄｅＩ　ｃａｔａｔｇｃｃｃａａｃｃｃｃａｇｇｃ（配列番号５５）及びＬｏｗｅｒ　ＦＯＸＰ３　ｇｃｇｇｃｃｇｃｇｇｇｇｃｃａｇｇｔｇｔａｇｇｇｔｔ（配列番号５６）を使用して、ＦＯＸＰ３をＰＣＲにより増幅した。得られた断片を、ｐＥＴ２０ｂのＮｄｅＩ及びＮｏｔＩ部位にサブクローニングした。プライマーＵｐｐｅｒ　Ｒｕｎｘ１　ａｔｇｃｇｔａｔｃｃｃｃｇｔａｇａｔｇ（配列番号５７）及びＬｏｗｅｒ　Ｒｕｎｘ１　ｇｔａｇｇｇｃｃｔｃｃａｃａｃｇｇｃｃｔｃ（配列番号５８）を使用して、健常志願者から得た（インフォームドコンセントに署名した後）活性化ＣＤ４　Ｔ細胞をＰＣＲすることにより、ｐＥＴ４５ｂ　Ｈｉｓ－Ｒｕｎｘ１を得、断片をｐｃＤＮＡ３．１にクローニングした。その後、ｐＥＴ４５ｂ及びｐｃＤＮＡ３．１－Ｒｕｎｘ１を、ＢａｍＨＩ及びＮｏｔＩで消化し、ライゲーションして、ｐＥＴ４５ｂ－Ｒｕｎｘ１を得た。プラスミドを使用して、組換えタンパク質発現用のＢＬ２１細胞（ＤＥ３；Ｎｏｖａｇｅｎ、シュヴァルバッハ、ドイツ）を形質転換した。形質転換したＢＬ２１細胞を、３７℃にてＬＢ培地で増殖させた（１リットルの最終培養培地）（アンピシリン０．１ｍｇ／ｍｌを有する）。培養のＯＤが０．５～１．０になったら、ＩＰＴＧ（０．４ｍＭ、終濃度）を添加した。その後、細菌を撹拌しながら一晩（ｏｖｅｒｎｉｎｇｔ）培養し、８０００ｒｐｍで１０分間遠心分離した。その後、細胞ペレットを、４ｍｌのＴｒｉｓ－ＨＣｌ　０．１Ｍに再懸濁し、－８０℃で凍結した。その後、細胞ペレットを、解凍し、リソザイム（ｌｉｓｏｚｙｍｅ）（２５ＫＵ）及びプロテアーゼ阻害剤カクテルと共に、３０℃で１５分間インキュベートしてから、フレンチプレスで細胞溶解を誘導した。その後、得られたプールを、１１．０００ｒｐｍで２０分間遠心分離した）。組換えタンパク質を、製造業者の使用説明書に従って、ＦＰＬＣプラットフォーム（ＡＫＴＡ、Ｐｈａｒｍａｃｉａ）を使用して、親和性クロマトグラフィー（Ｈｉｓｔｒａｐ、Ｐｈａｒｍａｃｉａ）により、フレンチプレス細胞抽出物の可溶性画分から精製した。融合タンパク質ＧＳＴ－ＦＯＸＰ３（ヒトＦＯＸＰ３遺伝子に由来するアイソフォームＡに融合されたＧＳＴ）をコードするプラスミドｐＤＥＳＴ１５－ＦＯＸＰ３を、組換えタンパク質発現用のＢＬ２１細胞に形質転換した。ＧＳＴ－ＦＯＸＰ３タンパク質を、上記に記載されているように、製造業者の使用説明者に従って高速タンパク質液体クロマトグラフィープラットフォーム（ＡＫＴＡ；Ａｍｅｒｓｈａｍ）を使用して、親和性クロマトグラフィー（ＧＳＴｒａｐ；Ａｍｅｒｓｈａｍ、ピスカタウエイ、ニュージャージー州）により、細胞抽出物の可溶性画分から精製した。溶出タンパク質を、Ｈｉｔｒａｐ脱塩カラム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）を使用して脱塩し、クマシーブルー（Ｂｉｏ－Ｓａｆｅクマシー試薬；Ｂｉｏ－Ｒａｄ、ハーキュリーズ、カリフォルニア州）を使用したＳＤＳ－ＰＡＧＥ及びエスタンブロットにより分析した。
【０３８１】
２．表面プラズモン共鳴及びＡｌｐｈａｓｃｒｅｅｎ技術による生体分子相互作用分析
ＰｒｏｔｅＯｎ　ＸＰＲ３６（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、ハーキュリーズ、カリフォルニア州、米国）光学バイオセンサーを使用して、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）により、ＦＯＸＰ３と結合するペプチドのスクリーニングを実施した。組換えタンパク質ＦＯＸＰ３－６Ｈｉｓを、以前のセクションで開示されているようにＥ－Ｃｏｌｉから産生及び精製し、スルホ－ＮＨＳ及びＥＤＣ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）カップリング試薬及び製造業者の使用説明書を使用して、ＧＬＭセンサチップ（１７６－５０１２、Ｂｉｏ－Ｒａｄ）に共有結合で固定した。タンパク質固定化後、チップ表面をエタノールアミンで処理して、過剰な反応性エステルを不活化した。
【０３８２】

試験しようとするペプチドの個々の溶液（１～２０μＭ）を、３０μｌ／分の流れのランニング緩衝液（リン酸緩衝生理食塩水、０．００５％（ｖ／ｖ）Ｔｗｅｅｎ２０、ｐＨ７．４）で、三重重複によりインジェクトした。スポット間シグナル（タンパク質が固定されていないチップ表面で得られた）を基準として使用した。結果は、本発明のペプチド／ｐ６０比として、下記の表６に要約されている。

【０３８３】

転写制御因子としての機能には、ＦＯＸＰ３の二量体化が必要であることが判明している。更に、ＦＯＸＰ３と転写因子Ｒｕｎｘ１との相互作用は、胸腺Ｔ細胞発生を含む正常な血球新生だけでなく、Ｔｒｅｇサプレッサー活性にも、極めて重要に必要とされる（Ｌｏｚａｎｏら、Ｆｒｏｎｔ　Ｏｎｃｏｌ．２０１３年、３巻：２９４頁に概説されている）。両活性は、Ｐ６０とＦｏｘｐ３との相互作用の区域である、Ｆｏｘｐ３の中間領域により媒介される。従って、本発明者らは、製造業者の使用説明書（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、ベネルックス）に従ってＡｌｐｈａｓｃｒｅｅｎ技術により、ＦＯＸＰ３／Ｒｕｎｘ１ヘテロ二量体化及びＦＯＸＰ３／ＦＯＸＰ３ホモ二量体化に対するＰ６０及びそれらの突然変異体の効果を研究した。ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（商標）は、目的の生体分子にコンジュゲートされたドナー及びアクセプタービーズの接近を測定するように設計された、ビーズに基づく技術である。

【０３８４】

ＦＯＸＰ３／ＦＯＸＰ３ホモ二量体化を測定するために、組換えＦｏｘｐ３をヒスティン（Ｈｉｓｔｉｎｅ）タグと共に上記のセクション（１）に開示されているよう発現させ、製造業者の使用説明書に従って、ニッケルキレートアクセプタービーズ（カタログＡＬ１０８　Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）で捕捉した。ＧＳＴタグを発現する他の型の組換えＦＯＸＰ３（上記のセクション（１）に開示されているように調製した）を、製造業者の使用説明書に従って、グルタチオンドナービーズ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　カタログ６７６５３００）で捕捉した。２つのタンパク質が共に相互作用すると、ドナー及びアクセプタービーズが接近する。ドナービーズの励起は、アクセプタービーズからの光の放射をもたらす。発生したシグナルは、タンパク質の量に比例した。反応は、９６ウェルＯｐｔｉｗｅｌｌマイクロタイタープレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　カタログ６００５５６０）中の４０μｌ最終容積で実施した。反応緩衝液は、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．９、２００ｍＭ　ＫＣｌ、１ｍＭ　$MgCl_2$、及び０．０５％ＢＳＡを含んでいた。

【０３８５】

Ｆｏｘｐ３－Ｒｕｎｘ１相互作用を測定するために、Ｆｏｘｐ３－ＧＳＴ及びＮＦＡＴ－６Ｈｉｓタンパク質を使用した。

【０３８６】

ヘキサ－ヒスチジンタグと共にＥ．Ｃｏｌｉで発現させた組換えＲｕｎｘ１（上記のセクション（１）に開示されているように得られた）を、製造業者の使用説明書に従って、ニッケルキレートアクセプタービーズで捕捉し、ＧＳＴタグと共に発現させた組換えＦＯＸＰ３を、製造業者の使用説明書に従ってグルタチオンドナービーズ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）で捕捉した。Ｈｉｓタグ付Ｒｕｎｘ１（４６ｎＭ終濃度）を、１００ｎＭ　ＧＳＴ－ＦＯＸＰ３及び試験しようとするペプチド（１から１００μＭまでの異なる濃度で添加した）と共に、室温で１時間インキュベートした。

【０３８７】

続いて、ニッケルキレートコーディングアクセプタービーズ及びグルタチオンドナービーズを、各ビーズの終濃度が２０μｇ／ｍｌになるように添加した。タンパク質及びビーズを室温で１時間インキュベートし、付随が生じることを可能にした。

【０３８８】

ＧＳＴタグ付きＦＯＸＰ３（４０ｎＭ）及びＨｉｓタグ付ＦＯＸＰ３（４００ｎＭ）を、表示のペプチド（２０μＭ）の存在下又は非存在下で１時間共培養した。その後、ドナー及びアクセプタービーズを、上記に記載のように添加し、２時間インキュベートした。

【０３８９】

反応の直射光への曝露をできるだけ回避し、アクセプタービーズからの光の放射を、表示のインキュベーション期間後に、ＥｎＶｉｓｉｏｎプレートリーダで測定した（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、ベネルックス）。下記の表に提供されているデータは、倍数変化、つまり試験したペプチドのｐ６０（配列番号１）に対する結合単位の比を提供する。

【０３９０】

表６：ＦｏｘＰ３との結合（ＦＯＸＰ３／ＦＯＸＰ３ホモ二量体化）

【表６】

配列番号	Ｆｏｘｐ３との結合
	ペプチド／ｐ６０結合比（倍数変化）
１	１，０
２	２，４
３	２，８
４	４，２
５	４，１
６	３，３
７	１，４
８	１，４
９	１，４
１１	１，４
１２	２，２
１３	３，２
１４	３，６
１５	１，１
１６	３，７
１７	３，３
１８	１，９
１９	１，１
２０	３，７
２１	３，２
２２	２，４
２３	１，３
２４	４，６
２５	４，０
２８	２，６
２９	１，４
３０	１，１
３１	２，８
３２	１，４
３３	１，３
３５	１，３
３７	４，１
３８	１，１
３９	３，３

４０	２，２
４１	３，７
４２	４，１
４３	４，９
４４	３，０
４５	８，０
４６	２，７
４７	１，７
４８	２，５
４９	５，０
５０	２１，４
５１	２１，４
５２	１３，０
５３	２，２
５４	２５，３

【０３９１】
表７：ＦｏｘＰ３阻害（ＦＯＸＰ３／ＲｕｎＸ１ヘテロ二量体化）
【表７】

配列番号	Ｆｏｘｐ３－Ｒｕｎｘ１阻害 ％阻害（１００μＭ）
１	５４，５
５	７６，０
１４	８０（２，５μＭ）
１５	５５，６
１９	７４，７
３０	７３，９
４６	９５（２，５μＭ）
４７	７５（２，５μＭ）
４８	７０（２，５μＭ）
５０	６０（２，５μＭ）

【０３９２】
３．Ｉｎ Ｖｉｔｒｏ Ｔｒｅｇ抑制アッセイ
【０３９３】
３．１．マウスＴｃｏｎｖ／Ｔｒｅｇの精製
脾臓をＢＡＬＢ／ｃマウス（Ｈａｒｌａｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）から摘出し、１ｍｌ注射器で１００μｍ細胞ストレーナを通してホモジナイズして５０ｍＬコニカルチューブに入れ、ＰＢＳ（無カルシウム）で２回すすいで、細胞をすべて回収した。細胞ホモジネートを、３００×ｇで１０分間遠心分離し、ホモジネートを、１脾臓当たり１ｍｌのＡＣＫ溶解緩衝液に再懸濁した。ゆっくりと２分間旋回させ、その後１２ｍｌのＰＢＳを添加することにより反応を停止させた。
【０３９４】
細胞を３００×ｇで１０分間遠心分離し、ＣＤ２５－及びＣＤ２５＋細胞の精製を、製造業者の使用説明者に従って磁気ビーズを使用して実施した（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ、ＣＤ２５マイクロビーズキットＭＯＵＳＥ、Ｒｅｆ１３０－０９１－０７２）。細胞を標識した後、製造業者の使用説明書に従って、Ａｕｔｏｍａｃｓ－Ｐｒｏデバイスを使用して、そ

れらを精製した。陰性画分は、ＣＤ２５－細胞に相当し、エフェクターＴｃｏｎｖ細胞として使用した。陽性画分は、ＣＤ２５＋Ｔ細胞に相当し、Ｔｒｅｇ細胞として使用した。抗ＣＤ２５－ＡＰＣ標識及び抗ＣＤ４－ＦＩＴＣ標識抗体を使用したフローサイトメトリーを使用して、単離細胞の純度を確認した。Ｆｏｘｐ３発現を、製造業者（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）の使用説明者に従って、ＡＰＣで標識された抗Ｆｏｘｐ３染色抗体を使用して分析した。精製した細胞を洗浄し、培養培地に再懸濁し、アッセイのために、Ｔ細胞培養培地（１０％ウシ胎仔血清及び抗生物質で補完されたＲＰＭＩ１６４０）で２×１０^{5}／ｍｌ（Ｔｒｅｇｓの場合）及び２×１０^{6}／ｍｌ（Ｔｃｏｎｖの場合）の濃度に希釈した（以下を参照）。

【０３９５】

３．２．Ｔｒｅｇサプレッサーアッセイ。

制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）機能を測定するための最初のｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイは、１０年よりも以前に２つのグループにより記載された。ＣＤ２５＋Ｔ細胞集団が制御活性を有していたという観察は、マウス及びヒトに由来する天然Ｔｒｅｇ細胞の単離を可能にした。この知識により、ＣＤ４＋ＣＤ２５＋Ｔ細胞は、集団をｉｎ ｖｉｔｒｏで共培養した際に、活性化ＣＤ４＋ＣＤ２５及びＣＤ８＋Ｔ細胞の増殖を強力に抑制することができることが示された。以下のプロトコールは、Ｔｒｅｇ機能が抗原提示細胞（ＡＰＣ）の非存在下で測定される基本的なタイプのｉｎ ｖｉｔｒｏ Ｔｒｅｇ抑制アッセイである。このプロトコールでは、活性化は、抗ＣＤ３抗体により媒介され、２つの細胞タイプ、標的Ｔｃｏｎｖ及びＴｒｅｇのみを含む。このプロトコールでは、実験は、９６ウェル丸底プレートの総容積２００μｌにセットアップされる。試薬は全て、それらの所望の終濃度の４倍に調製し、総容積が２００μｌになり、従って活性成分の所望の終濃度が得られるように、５０μｌをアッセイに添加した。上記に記載されているように調製した精製Ｔｒｅｇ及びＴｃｏｎｖを、Ｔ細胞培養培地で、それぞれ２×１０^{5}／ｍｌ及び２×１０^{6}／ｍｌに希釈及び調整した。Ｔｒｅｇ及びＴｃｏｎｖを、丸底９６ウェルプレートの各５０μｌ培養培地（１０％ウシ胎仔血清及び抗生物質で補完されたＲＰＭＩ１６４０）に添加した。５０μｌの抗ＣＤ３抗体を、刺激として添加して（終濃度は２．５μｇ／ｍｌになる）、Ｔ細胞増殖を誘導した。５０μＬの試験しようとするペプチドの各々を、１００μＭの濃度で対応するウェルに添加し、最良の結果をもたらしたものを、より低い濃度で再び試験して、IC_{50}値を決定した。最終容積は全てのウェルで２００μｌだった。Ｔｃｏｎｖのみ、Ｔｃｏｎｖ＋抗ＣＤ３、Ｔｃｏｎｖ＋抗ＣＤ３＋Ｔｒｅｇ、又はＴｃｏｎｖ＋抗ＣＤ３＋Ｔｒｅｇ＋ペプチドを、四重重複で試験した。Ｔｒｅｇを有していないＴｃｏｎｖ＋抗ＣＤ３を使用して、Ｔｃｏｎｖの最大増殖を決定し、Ｔｃｏｎｖ＋抗ＣＤ３＋Ｔｒｅｇを使用して、Ｔｒｅｇ阻害を決定した。プレートを、３７℃、５％CO_2で７２時間インキュベートし、その後０．１μＣｉ［^{3}Ｈ］チミジンでパルスした（１ウェル当たり２５μｌの培養培地中）インキュベーションの８時間後、細胞培養を、セルハーベスタ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）及びユニフィルタプレートを使用して回収した。その後、プレートを５０℃で乾燥し、シンチレーション試薬（２５μｌ）（Ｍｉｃｒｏｓｃｉｎｔ、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）を各ウェルに添加した。１分間当たりの計数（ｃｐｍ）を、ダイレクトベータカウンタ（ＴｏｐＣｏｕｎｔ、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）で決定した。

【０３９６】

ｉｎ ｖｉｔｒｏ Ｔｒｅｇ抑制アッセイの結果は、最も一般的には、［^{3}Ｈ］チミジンが増殖中の細胞内に組み込まれる際のｃｐｍとして報告される。ＴｒｅｇをＴｃｏｎｖ細胞と共に共培養すると、Ｔｃｏｎｖ細胞の増殖能力が低減されるため、Ｔｃｏｎｖ及びＴｒｅｇを両方とも含むウェルは、Ｔｃｏｎｖ細胞のみを含むウェルよりも低いｃｐｍを示すことになる。加えて、Ｔｃｏｎｖ細胞のＴｒｅｇに対する比が増加すると共に、ｃｐｍ値は、比例的に増加する。Ｔｒｅｇは、ｉｎ ｖｉｔｒｏでの増殖が非常に不良であるため、ｃｐｍ値に著しくは寄与しない。日毎又は試料毎のばらつきのため、実験の重複測定は、同一のｃｐｍ値をもたらさないことが多いだろう。そのため、わずかに（又は著しく

）異なるｃｐｍ値を示す多数の実験を描写するために、抑制パーセント（％ｓｕｐｐ）算出アッセイを算出することができる。抑制パーセントは、下記式を使用して算出される：（（Ｔｃｏｎｖ細胞のみｃｐｍ－Ｔｒｅｇで処理したＴｃｏｎｖ細胞のｃｐｍ）／Ｔｃｏｎｖ細胞のみのｃｐｍ）＊１００。その代わりに、代表的な実験をｃｐｍで描写してもよい。ペプチドが、Ｔｒｅｇ活性を阻害することができる場合、抗ＣＤ３刺激に応答したＴｃｏｎｖのＴ細胞増殖の回復が予測されるべきであることが予測される。従って、下記式を使用したＴｒｅｇ活性の阻害％の計算を実施した：１００＊（（Ｔｃｏｎｖ細胞＋抗ＣＤ３＋Ｔｒｅｇ＋ペプチドのｃｐｍ）－（Ｔｃｏｎｖ細胞＋抗ＣＤ３＋Ｔｒｅｇのｃｐｍ））／（（Ｔｃｏｎｖ細胞＋抗ＣＤ３のｃｐｍ）－（Ｔｃｏｎｖ細胞＋抗ＣＤ３＋Ｔｒｅｇのｃｐｍ））。スクリーニング目的の場合、ペプチドのほとんどは、１００μＭで試験した。ある場合には、最適化ペプチドを、異なる濃度で試験して、Ｔｒｅｇ活性の５０％を阻害することができるペプチド濃度（ＩＣ$_{50}$）を算出した。

【０３９７】

結果は、下記の表８～１０に要約されている。

【０３９８】

【表８】

配列番号	ＩＣ$_{50}$（μＭ）
１	３８，３
３	２７，２
４	１３，４
１３	１２，５
１４	１２，５
４１	１，９
４５	３，０
４６	１２，５
４７	３５，０
４８	２０，０
５０	０，８

【０３９９】

表８に提供されているデータから、Ｔｒｅｇ活性に対する阻害効果が達成され、５０％Ｔｒｅｇ活性を阻害するために添加されるペプチドの量が顕著に低減される（ｐ６０の場合に使用される量と比較して）と結論付けることができる。

【０４００】

表９：Ｔｒｅｇ阻害－阻害％（１００μＭ）

【表９】

配列番号	阻害％（１００μＭ）
１	１１５，６
３	
４	
５	３４７，１
９	２１０，０
１９	１５９，５
３０	１７０，３

【０４０１】

表９に提供されているデータから、ｐ６０と比較して、Ｔｒｅｇ活性に対する阻害効果の増加が、本発明のペプチドにより達成されると結論付けることができる。

【０４０２】

表１０：二量体化阻害結果

【表１０】

配列番号	阻害％（１００μＭ）＊
１	５９，７
２	８０（２０μＭ）
５	７４，３
１４	９０（２０μＭ）
１９	８９，０
３０	８１，３
４６	９０（２０μＭ）

【０４０３】

４．Ｉｎ ｖｉｖｏ実験

【０４０４】

４．１ 腫瘍拒絶実験

腫瘍拒絶実験では、Ｈｅｐａ１２９細胞（10^6細胞／マウス）を、Ｃ３Ｈ／ＨｅＮマウス（ｎ＝６）に皮下注射（ｓｃ）した。１０日後に、腫瘍が直径５mmに達したら、マウスを異なる実験群に無作為に分割した。一群のマウスを、抗ＰＤ１抗体（ＢＥ０１４６、ＢｉｏＸｃｅｌｌ）でｉ．ｐ．処置した（５０μｇ／マウス）。この初回投与の１週間後に、抗体投与を繰り返した。抗ＰＤ１で処置したマウスの群には、１０日目から２０日目まで環状ペプチド配列番号５０も投与した（５０μｇ／マウス／日）。２つの垂直な直径（ミリメートル）の平均として表される腫瘍サイズを、定期的な間隔で測定した。平均腫瘍直径が２０mmよりも大きくなったら、マウスを犠牲にした。マウスは、実験期間中、適切な動物ケアセンターに収容され、動物実験に必要とされる国際的なガイドラインに従って取り扱われた。実験は、組織内倫理委員会による承認を受けた。

【０４０５】

結果は、図１及び図２に提供されている。抗ＰＤ１投与は、試験した用量では有意な抗腫瘍効果を示さなかった。しかし、重要なことには、抗ＰＤ１抗体投与を配列番号５０のペプチドの投与と組み合わせると、顕著な抗腫瘍活性が検出された。

【０４０６】

抗腫瘍ワクチン接種実験では、不完全フロイントアジュバント（ＩＦＡ）で乳化された５０ナノモル／マウスのペプチドＡＨ１で免疫されたＢＡＬＢ／ｃ動物（Ｃａｓａｒｅｓら、２０１０年、上記）を、１０ナノモル／マウスの、表示されている本発明のＴｒｅｇ阻害ペプチド配列番号５１又は生理食塩水で、１日１回で１０日間、腹腔内処置した。１０日目に、１０６個のＣＴ２６腫瘍細胞をマウスにｓ．ｃ．注射した。腫瘍サイズを、週２回カリパスでモニターし、式Ｖ＝（長さ×幅２）／２により表した。腫瘍サイズが$4cm^3$よりも大きな容積に達したら、マウスを犠牲にした。

【０４０７】

結果は、図３に提供されている。本発明のペプチドは、結腸がん細胞の増殖の予防に顕著な効果を示す。実際、ＣＴ２６腫瘍細胞注射後の３０日目には、本発明のペプチドは、腫瘍の増殖を予防し、ｐ６０は効率的でなく、約$2000mm^3$の腫瘍容積をもたらした。

【０４０８】

５．統計分析

正規性をＳｈａｐｉｒｏ－Ｗｉｌｋ Ｗ試験で評価した。統計分析は、パラメトリック

検定（スチューデントｔ検定及び一元配置ＡＮＯＶＡ）及びノンパラメトリック（クラスカル－ワリス及びマン－ウィットニーＵ）検定を使用して実施した。全ての試験で、ｐ値＜０．０５を統計的に有意であるとみなした。連続変数の記述的データは、平均±ＳＥＭとして報告されている。Ｗｉｎｄｏｗｓ用のＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを統計分析に使用した。

【０４０９】

６．ヒト及びマウス肝臓ミクロソーム安定性

収集したデータを分析して、試験したペプチドの１μＭ終濃度での半減期（$t_{1/2}$、分）を算出した。手短かに言えば、試験したペプチド（１０ｍＭ）の５μＬのストック溶液を、４９５μＬの１：１メタノール／水で希釈した（終濃度は１００μＭ、５０％ＭｅＯＨ）。その後、５０μＬのこの中間溶液を、４５０μＬの１００ｍＭリン酸カリウム緩衝液で希釈して、１０μＭの濃度にした（作業用溶液、５％ＭｅＯＨ）。ＮＡＤＰＨ再生系は、β－ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスフェート（Ｓｉｇｍａ、カタログ＃Ｎ０５０５）、イソクエン酸（Ｓｉｇｍａ、カタログ＃Ｉ１２５２）、及びインキュベーション時には１単位／ｍＬの終濃度のイソクエン酸デヒドロゲナーゼ（Ｓｉｇｍａ、カタログ＃Ｉ２００２）を含む。

【０４１０】

ヒト肝臓ミクロソームを、ＢＤ　Ｇｅｎｔｅｓｔ（カタログ＃４５２１１７）から取得し、マウス肝臓ミクロソームを、Ｘｅｎｏｔｅｃｈ（カタログ＃Ｍ１０００）から取得し、０．７ｍｇタンパク質／ｍＬの終濃度にした。１０μＬのペプチド溶液及び８０μＬのミクロソーム溶液の容積を、９６ウェルプレートに添加し、３７℃で１０分間インキュベートした。１０μＬのＮＡＤＰＨ再生系を添加することにより反応を開始させ、３００μＬの停止溶液（１００ｎｇ／ｍＬのトルブタミド及び１００ｎｇ／ｍＬのラベタロールを内部標準として含む、４℃のＡＣＮ）を、様々なインキュベーション時間（０、５、１０、２０、３０、及び６０分間）で添加することにより停止させた。試験化合物の濃度を、分析物／内部標準のピーク面積比を使用してＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法（島津製作所ＬＣ２０－ＡＤ／ＡＰＩ４０００）により定量化し、各時間地点下での親化合物の喪失パーセントを算出して、半減期を決定した。

【０４１１】

表１１及び表１２は、推定半減期（$t_{1/2}$、分）、並びにヒト肝臓ミクロソーム（ＨＬＭ）及びマウス肝臓ミクロソーム（ＭＬＭ）と共に２０分間及び６０分間インキュベーションした後に残存するペプチドのパーセンテージ（％）を示す。

【０４１２】

【表１１】

	ヒト肝臓ミクロソーム		
配列番号	T1/2（分）	20分後の残存％	６０分後の残存％
P60(1)	<2.5	0	0
3	<2.5	0	0
50	5.30	6.20	0
51	61.7	48.7	46.1
52	41.4	76.9	40.1
53	11.1	32.9	2.8
54	18.4	55.7	11.0

【０４１３】

【表１２】

	マウス肝臓ミクロソーム		
配列番号	T1/2（分）	20分後の残存％	６０分後の残存％
P60(1)	<2.5	0	0
3	<2.5	0	0
50	8	12	0
51	63.8	62.7	47.7
52	46.9	98.9	48.0
53	12.3	57.0	3.7
54	30.9	97.3	30.1

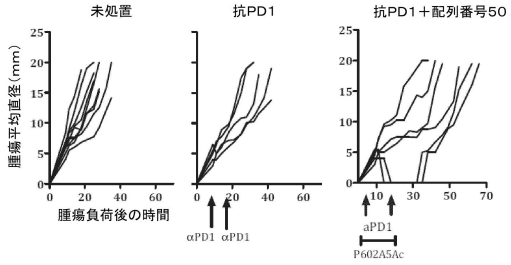
【０４１４】
本発明の環状ペプチドは、ｐ６０と比較して、顕著に増加した安定性を示す。
【０４１５】
参考文献リスト
Ａｌｔｓｃｈｕｌら、「Ｂａｓｉｃ ｌｏｃａｌ ａｌｉｇｎｍｅｎｔ ｓｅａｒｃｈ ｔｏｏｌ」１９９０年、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ、２１５巻、４０３～４１０頁；
Ｃａｓａｒｅｓ Ｎ．ら、「Ａ ｐｅｐｔｉｄｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ ＦＯＸＰ３ ｉｍｐａｉｒｓ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌ ａｃｔｉｖｉｔｙ ａｎｄ ｉｍｐｒｏｖｅｓ ｖａｃｃｉｎｅ ｅｆｆｉｃａｃｙ ｉｎ ｍｉｃｅ」、２０１０年、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、１８５巻（９号）、５１５０～５１５９頁；
Ｃｏｐｏｌｏｖｉｃｉ Ｄ．Ｍ．ら、「Ｃｅｌｌ－Ｐｅｎｅｔｒａｔｉｎｇ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ：Ｄｅｓｉｇｎ，Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ」、２０１４年、ＡＣＳ Ｎａｎｏ、８巻（３号）、１９７２～１９９４頁；
Ｆｏｒｄ Ｋ．Ｇ．ら、Ｐｒｏｔｅｉｎ ｔｒａｎｓｄｕｃｔｉｏｎ：ａｎ ａｌｔｅｒｎａｔｉｖｅ ｔｏ ｇｅｎｅｔｉｃ ｉｎｔｅｒｖｅｎｔｉｏｎ？ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ、２００１年；８巻：１～４頁；
Ｆｒａｓｓａｎｉｔｏ Ｍ．Ａ．ら、「Ｍｙｅｌｏｍａ ｃｅｌｌｓ ａｃｔ ａｓ ｔｏｌｅｒｏｇｅｎｉｃ ａｎｔｉｇｅｎ－ｐｒｅｓｅｎｔｉｎｇ ｃｅｌｌｓ ａｎｄ ｉｎｄｕｃｅ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｖｉｔｒｏ」、２０１５年、Ｅｕｒ Ｊ Ｈａｅｍａｔｏｌ．、９５巻（１号）、６５～７４頁
Ｈｉｇｇｉｎｓら、「ＣＬＵＳＴＡＬ Ｖ：ｉｍｐｒｏｖｅｄ ｓｏｆｔｗａｒｅ ｆｏｒ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｌｉｇｎｍｅｎｔ」、１９９２年、ＣＡＢＩＯＳ、８巻（２号）、１８９～１９１頁；
Ｈｕｉｂｒｅｇｔｓｅ，Ｉ．Ｌ．ら、「Ｉｎｄｕｃｔｉｏｎ ｏｆ ｏｖａｌｂｕｍｉｎ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｔｏｌｅｒａｎｃｅ ｂｙ ｏｒａｌ ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ ｌａｃｔｉｓ ｓｅｃｒｅｔｉｎｇ ｏｖａｌｂｕｍｉｎ」、２００７年、Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ、１３３巻、５１７～５２８頁；
Ｊｏｏｓｔｅｎ Ｓ．Ａ．ら、「Ｈｕｍａｎ ＣＤ４ ａｎｄ ＣＤ８ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ ｄｉｓｅａｓｅｓ ａｎｄ ｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎ」、２００８年、Ｈｕｍ． Ｉｍｍｕｎｏｌ．、６９巻（１１号）、７６０～７０頁；
Ｌｏｚａｎｏ Ｔ．ら、「Ｓｅａｒｃｈｉｎｇ ｆｏｒ ｔｈｅ Ａｃｈｉｌｌｅｓ Ｈｅｅｌ ｏｆ ＦＯＸＰ３」、２０１３年、Ｆｒｏｎｔ．Ｏｎｃｏｌ．、３巻、２９４頁；
Ｋｈａｌｉｌ ＤＮら、「Ｔｈｅ Ｎｅｗ Ｅｒａ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ：Ｍａｎｉｐｕｌａｔｉｎｇ Ｔ－Ｃｅｌｌ Ａｃｔｉｖｉｔｙ ｔｏ Ｏｖｅｒｃｏｍｅ Ｍａｌｉｇｎａｎｃｙ」、Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２０１５年、１２８巻、１～６８頁；

Ｎｉｓｈｉｋａｗａ Ｈ．ら、「Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ｔｕｍｏｒ ｉｍｍｕｎｉｔｙ」、２０１０年、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ、１２７巻、７５９～７６７頁；
Ｏｎｏ Ｍ．ら、「Ｆｏｘｐ３ ｃｏｎｔｒｏｌｓ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ－ｃｅｌｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎ ｂｙ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｎｇ ｗｉｔｈ ＡＭＬ１／Ｒｕｎｘ１」、２００７年、Ｎａｔｕｒｅ、４４６巻（７１３６号）、６８５～６８９頁；
Ｓａｍｂｒｏｏｋら、「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｃｌｏｎｉｎｇ，ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」、第４版、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．、２０１２年、１～３頁） 第１巻：Ｃｌｏｎｉｎｇ ａｎｄ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｗｉｔｈ Ｐｌａｓｍｉｄ Ｖｅｃｔｏｒｓの第３章；
Ｓｏｎ Ｘ．ら、「Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ａｎｄ ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｆｅａｔｕｒｅｓ ｏｆ ＦＯＸＰ３ ｄｉｍｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｒｅｌｅｖａｎｔ ｔｏ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌ ｆｕｎｃｔｉｏｎ」、２０１２年、Ｃｅｌｌ Ｒｅｐ．、１巻（６号）、６６５～６７５頁；
Ｔａｎｄｒｕｐ Ｓｃｈｍｉｄｔ Ｓ．ら、「Ｌｉｐｏｓｏｍｅ－Ｂａｓｅｄ Ａｄｊｕｖａｎｔｓ ｆｏｒ Ｓｕｂｕｎｉｔ Ｖａｃｃｉｎｅｓ：Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ ｆｏｒ Ｓｕｂｕｎｉｔ Ａｎｔｉｇｅｎｓ ａｎｄ Ｉｍｍｕｎｏｓｔｉｍｕｌａｔｏｒｓ」、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ、２０１６年３月１０日；８巻（１号）；
Ｗｉｌｌｉａｍｓ Ｌ．Ｍ．及びＲｕｄｅｎｓｋｙ Ａ．Ｙ．、「Ｍａｉｎｔｅｎａｎｃｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｆｏｘｐ３－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ ｐｒｏｇｒａｍ ｉｎ ｍａｔｕｒｅ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌｓ ｒｅｑｕｉｒｅｓ ｃｏｎｔｉｎｕｅｄ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ Ｆｏｘｐ３」、２００７年、Ｎａｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．、８巻、２７７～２８４頁

【図面】

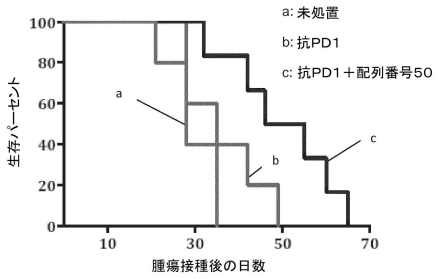
【図１】

FIG. 1



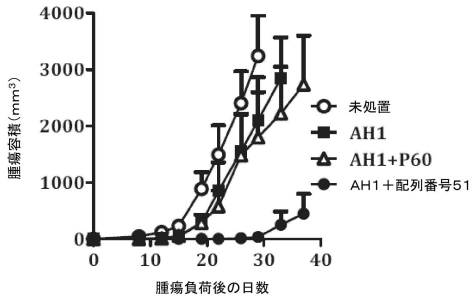
【図２】

FIG. 2



【図３】

FIG. 3



【配列表】

0007212942000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類　　ＦＩ
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)　　Ａ６１Ｋ　45/00　１０１
Ａ６１Ｋ　38/12　(2006.01)　　Ａ６１Ｋ　38/12

デ プロピエダッド インダストリアル，セイエメア
(72)発明者　ラサルテ サガスチベルザ，フアン ホセ
スペイン国 パンプローナ ３１００８，アベニーダ ピオ １２ ５５，オフィシナ デ プロピエダッド インダストリアル，セイエメア
(72)発明者　ロサノ モレダ，テレサ
スペイン国 パンプローナ ３１００８，アベニーダ ピオ １２ ５５，オフィシナ デ プロピエダッド インダストリアル，セイエメア
(72)発明者　オヤルサバル サンタマリナ，フレン
スペイン国 パンプローナ ３１００８，アベニーダ ピオ １２ ５５，オフィシナ デ プロピエダッド インダストリアル，セイエメア
(72)発明者　ラバル グラシア，マリア オブデュリア
スペイン国 パンプローナ ３１００８，アベニーダ ピオ １２ ５５，オフィシナ デ プロピエダッド インダストリアル，セイエメア

審査官　坂崎 恵美子
(56)参考文献　特表２０１１－５０４１０８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１５／１２４７１５（WO，Ａ１）
The Journal of Immunology，2010年，Vol.185，p.5150-5159
Current Medicinal Chemistry，2002年，Vol.9，p.963-978
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｋ　７／０８
Ｃ０７Ｋ　７／６４
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）