

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年9月20日(2018.9.20)

【公表番号】特表2017-526644(P2017-526644A)

【公表日】平成29年9月14日(2017.9.14)

【年通号数】公開・登録公報2017-035

【出願番号】特願2017-501706(P2017-501706)

【国際特許分類】

C 07 K	7/64	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	27/16	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	25/28	(2006.01)
A 61 P	21/02	(2006.01)
A 61 P	25/14	(2006.01)
A 61 P	25/16	(2006.01)
A 61 P	9/00	(2006.01)
A 61 P	21/00	(2006.01)
A 61 P	35/02	(2006.01)
A 61 K	38/10	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)
C 12 N	15/00	(2006.01)

【F I】

C 07 K	7/64	
A 61 P	43/00	1 1 1
A 61 P	25/00	
A 61 P	27/16	
A 61 P	35/00	
A 61 P	25/28	
A 61 P	21/02	
A 61 P	25/14	
A 61 P	25/16	
A 61 P	9/00	
A 61 P	21/00	
A 61 P	35/02	
A 61 K	38/10	
C 12 N	15/00	A
C 12 N	15/00	Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成30年8月2日(2018.8.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】神経保護および神経修復用のE P H A 4環状ペプチドアンタゴニスト

**【技術分野】****【0001】****関連出願の相互参照**

本出願は、米国特許法第119(e)条に準拠する優先権を主張し、その内容全体が本明細書中参照として明確に援用されている、2014年7月15日に出願した米国仮特許出願第62/025,002号の出願日の特典が与えられている。

**【0002】****政府のライセンス権**

本発明は、米国国立衛生研究所により与えられた5P01CA138390、米国国立衛生研究所により与えられたR01GM098871、米国国立衛生研究所により与えられたR01NS087070、米国国立衛生研究所により与えられたP30CA030199の下、政府の支援を受けて作製されている。米国政府は本発明において特定の権利を有する。

**【0003】****配列表の参照**

本特許出願の一部として、ファイルサイズ49KBを有する3IPS B1-0001W OSeqList.txtという名称の配列表のファイルが提出されており、この内容全体は本明細書中参照として明確に援用されている。

**【背景技術】****【0004】**

エフリン(Eph)受容体は、生理機能および疾患において多くの機能を有する受容体チロシンキナーゼの大きなファミリーである。これらは、主にN末端エフリン結合ドメインに位置する高親和性の結合ポケットを介して、その活性化リガンドであるエフリンに結合する。5つのエフリンAリガンドのそれぞれが、9つのEphA受容体のほとんどに結合することができ、3つのエフリンBリガンドのそれぞれが、5つのEphB受容体に結合することができる。システインリッチ領域および2つのフィプロネクチンII型ドメインにより、エフリン結合ドメインは膜貫通セグメントに結合される。Eph受容体の細胞質部分は、膜近傍セグメント、キナーゼドメイン、SAM(Sterile-alphamotif)ドメイン、およびC末端PDZドメイン結合モチーフを含む。Eph受容体と、GPIアンカー(エフリンA)または膜貫通ドメイン(エフリンB)を介して細胞表面に結合されているエフリンリガンドとの間の相互作用は、典型的には、細胞-細胞接触部位で起こる。エフリンの結合は、受容体のキナーゼドメインの活性化を促進し、「フォワード」シグナルの引き金となる。Eph受容体と結合したエフリンリガンドはまた、「リバース」シグナルを媒介することにより発現される細胞にも影響し得る。

**【0005】**

エフリンA受容体4(EphA4)のシグナリングは、5つのGPI結合型エフリンAおよび3つの膜貫通エフリンBを含むすべてのエフリンリガンドにより、活性化することができる。神経系で高度に発現された、EphA4チロシンキナーゼ活性および下流のシグナリングは、軸索成長の阻害および樹状突起棘として知られているシナップス構造の退縮をもたらす。ニューロンにおけるEphA4の反発作用は、そのシナップス標的に向かって伸びる軸索の成長の誘導を支援し、損傷後の軸索再生の阻害に寄与し得る。さらに、EphA4が、アストロサイトで発現されるエフリンA3リガンドと相互作用すると、細胞外神経伝達物質のグルタミン酸塩の取り込みを制限するエフリンを介して「リバース」シグナルを刺激することにより、シナップス伝達を調節する。EphA4はまた、シナップスの形態および可塑性を制御する成年の海馬のニューロンで高度に発現されている。さらに、EphA4は、脳神経幹細胞を未分化状態で維持することに寄与すると見られている。これは、EphA4が筋芽細胞の分化に寄与し得る筋肉とは対照的である。

**【0006】**

EphA4の活性および/または機能の調節不全は、神経変性障害の病態生理、神経毒性の促進、神経の分化および再生の阻害、ならびに癌の進行に関与している。たとえば、

EphA4の低い発現および機能喪失変異は、有効な治療介入の手段が未だに全くない致死性の疾患である筋萎縮性側索硬化症(ALS)の発症の遅延および生存の延長に関連している。たとえ部分的であってもEphA4遺伝子の不活性化はALSの動物モデルにおいて有益な効果を示しており、EphA4の阻害は神経変性に対抗する魅力的な戦略である。さらに、EphA4は、脊髄損傷後の神経再生の潜在的阻害剤として同定された。マウスの実験から、コカイン投与に対する行動応答におけるEphA4の役割が示唆されている。さらにまた、脊髄損傷、ならびにアルツハイマー病、多発性硬化症、脳卒中、および外傷性脳損傷などの他の神経疾患の病因に対するEphA4の関与を裏付ける証拠がある。疾患有する神経系におけるEphA4のこれらの病理学的な役割は、アルツハイマー病患者の脳におけるエフリンリガンドまたはA<sub>2</sub>オリゴマーによる発現および活性化の増加に関連するとされており、軸索成長、シナプス機能、およびニューロン生存の異常な阻害をもたらす。さらにEphA4シグナリングは蝸牛感覚有毛細胞の生成を防止しており、EphA4活性の阻害が難聴の治療に有効であり得ることを示唆している。最終的には増え続けている証拠により、EphA4が、神経膠芽腫、胃癌、肺癌、前立腺癌、および乳癌を含む様々な種類の癌にも関与することが示されている。たとえばEphA4のダウンレギュレーション試験は、白血病、前立腺癌、肺癌、および胃癌の細胞増殖および肝癌の転移におけるEphA4の役割を示唆している。反対の相関が肺癌患者で見いだされたが、EphA4の高度の発現は、乳癌および胃癌の患者の短い生存とも相関している。またEphA4は、皮膚T細胞リンパ腫の白血病バリアントであるセザリー症候群でも高度にアップレギュレートされている。最後に、EphAは、神経膠芽腫細胞における線維芽細胞増殖因子受容体1の発癌作用を増強し得る。よって、EphA - エフリンの相互作用を阻害することは、神経系における軸索の再生および神経の修復の促進、神経保護の提供、ならびにシナプス可塑性の調節、ならびに癌の進行の阻害に有益とすることができます。

#### 【0007】

エフリンによるEphA4受容体シグナリングを遮断するための2つの主な戦略は、キナーゼ阻害剤を使用したEphA4キナーゼ活性の阻害、およびアンタゴニストを使用したEphA4リガンド結合ドメインに対するエフリンの結合の阻害である。キナーゼ阻害剤は、ATP結合ポケットの高い保存性により典型的に複数のキナーゼを標的とするため、低い選択性により妨害されている。このように、EphA4に選択性的なキナーゼ阻害剤を同定することは非常に困難である。対照的に、細胞外EphA4リガンド結合ドメインにおけるエフリン結合ポケットは、より選択性的なアンタゴニストの標的化のために利用することができる固有の特徴を有する。しかしながら、エフリン結合ポケットは非常に広く(900<sup>2</sup>超)、小分子の高い結合親和性にとって浅く、今まで見いだされた小分子EphA4アンタゴニストはあまり効力がなく、問題の多い特徴を示すことから治療応用にとって適切でない。他方で、EphA4のエフリン結合ポケットに非常に選択性のあるペプチドアンタゴニストが同定されている。今まで同定された最も有効なペプチドアンタゴニストは、培養系および動物モデルでEphA4シグナリングを特異的に阻害することが示された、直線状のドデカペプチドKYL PYWPVLSL(KYL; SEQ ID NO:1)であった。KYLペプチドは、従来のラットSOD1 G93A ALSモデルにおいてALSの発病を有意に弱めた。さらに、近年のデータは、KYLペプチドが、in vitroおよびin vivoでのマウスアルツハイマー病モデルで、A<sub>2</sub>オリゴマーの毒性作用を阻害できることを示した。また、KYLペプチドは、ラット脊髄損傷モデルの軸索の新芽形成および肢機能の回復を促進することが示された。よって、KYLペプチドは、EphA4アンタゴニスト薬剤の治療有望性を明確に示した。しかしながら、K<sub>D</sub>値が約800~1000nMでは、直線状のKYLペプチドは望ましい特性を失い、よって治療薬開発のプラットフォームとして理想的には適していない。さらに、より小さなEphA4ペプチド模倣アンタゴニストに関する環状ノナペプチドライブラーのファージディスプレイスクリーニングおよびNMRベースのスクリーニングはいずれも、KYLよりも有効なペプチドを得ることができなかつた。

### 【0008】

よって、神経変性障害、神経毒性、神経再生、および癌の治療に適した治療剤にするための、生物系で必要とされる有効性および安定性を有するEphA4ペプチドアンタゴニストを同定することが、未だに必要とされている。

### 【発明の概要】

### 【0009】

本明細書の態様は、EphA4受容体アンタゴニストを開示する。EphA4受容体アンタゴニストは、配列X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:3)、またはX<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:4)、またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:5)であって、式中X<sub>1</sub>が、独立してA、DAla(D-A)、A、E、G、Q、D、L、S、F、またはYであり；X<sub>2</sub>が、独立してP、A、G、Ahx、Avaa、Abu、A、またはSarであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、H、またはIであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立して任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立して任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して任意のアミノ酸であり、式中C<sub>4</sub>およびC<sub>12</sub>がジスルフィド架橋を形成し、式中C<sub>12</sub>が、任意にアミド化されており、アミノ末端が任意にアセチル化され得る、配列を含む、本質的に当該配列からなる、または当該配列からなる、環状ペプチドを含むことができる。環状ペプチドの長さは、アミノ酸10~16以上の長さであってもよい。

### 【0010】

本明細書の他の態様は、本明細書中開示される1つまたは複数のEphA4受容体アンタゴニストを含む医薬組成物を開示する。本明細書中開示される医薬組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容可能な担体をさらに含むことができる。

### 【0011】

本明細書の他の態様は、EphA4に起因する疾患、障害、または病態を治療する方法を開示する。開示される方法は、本明細書中開示されるEphA4受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物を、その必要がある個体に投与することを含むことができる。本明細書中開示されるEphA4受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物の投与は、EphA4に起因する疾患、障害、または病態に関連する1つまたは複数の症状を低減する。EphA4に起因する疾患、障害、または病態として、限定するものではないが、神経変性疾患、難聴、神経再生の促進、神経保護の促進、または癌が挙げられる。

### 【0012】

本明細書の他の態様は、神経変性疾患を治療する方法を開示する。開示される方法は、本明細書中開示されるEphA4受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物を、その必要がある個体に投与することを含むことができる。本明細書中開示されるEphA4受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物の投与は、神経変性疾患に関連する1つまたは複数の症状を低減する。

### 【0013】

本明細書の他の態様は、難聴を治療する方法を開示する。開示される方法は、本明細書中開示されるEphA4受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物を、その必要がある個体に投与することを含むことができる。本明細書中開示されるEphA4受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物の投与は、難聴に関連する1つまたは複数の症状を低減する。

### 【0014】

本明細書の他の態様は、神経再生を促進する方法を開示する。開示される方法は、本明細書中開示されるEphA4受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物を、その必要がある個体に投与することを含むことができる。本明細書中開示されるE

p h A 4 受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物の投与は、ニューロンの分化および／または成長を刺激または促進することにより、神経再生を促進する。

#### 【0015】

本明細書の他の態様は、神経保護を促進する方法を開示する。開示される方法は、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物を、その必要がある個体に投与することを含むことができる。本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物の投与は、ニューロンまたは神経組織を損傷から保護することにより、神経保護を促進する。

#### 【0016】

本明細書の他の態様は、癌を治療する方法を開示する。開示される方法は、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物を、その必要がある個体に投与することを含むことができる。本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物の投与は、癌に関連する1つまたは複数の症状を低減する。

#### 【0017】

本明細書の他の態様は、E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態を治療するための薬物の製造における、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストの使用を開示する。本明細書の他の態様は、神経変性疾患を治療するための薬物の製造における、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストの使用を開示する。本明細書の他の態様は、難聴を治療する薬物の製造における、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストの使用を開示する。本明細書の他の態様は、癌を治療する薬物の製造における、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストの使用を開示する。

#### 【0018】

本明細書の他の態様は、E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態の治療における、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物の使用を開示する。本明細書の他の態様は、神経変性疾患の治療における、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物の使用を開示する。本明細書の他の態様は、難聴の治療における、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物の使用を開示する。本明細書の他の態様は、癌の治療における、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物の使用を開示する。

#### 【0019】

本明細書の他の態様は、神経再生を促進する薬物の製造における、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストの使用を開示する。本明細書の他の態様は、神経保護を促進する薬物の製造における、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストの使用を開示する。

#### 【0020】

本明細書の他の態様は、神経再生の促進における、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物の使用を開示する。本明細書の他の態様は、神経保護の促進における、本明細書中開示されるE p h A 4 受容体アンタゴニストまたは本明細書中開示される医薬組成物の使用を開示する。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0021】

【図1】図1Aは、表面表示として示されるAPY（橙色）と複合体を形成したEPhA4リガンド結合ドメイン（灰色）の結晶構造を示す。図1Bは、リボン表示として示されるAPY（橙色のステイック）と複合体を形成したEPhA4リガンド結合ドメイン（灰色）の結晶構造を示す。図1Cは、表面表示として示されるエフリンA2のGHループ（緑色、PDB 2W03）の一部と複合体を形成したEPhA4リガンド結合ドメイン（灰色）の結晶構造を示す。図1Dは、リボン表示として示されるエフリンA2受容体結合ドメイン（緑色）と複合体を形成したEPhA4リガンド結合ドメイン（灰色）の結

晶構造を示す。(E)表面表示として示されるエフリンB2のGHループ(シアン色、PDB 2W02)の一部と複合体を形成したEPHA4リガンド結合ドメイン(灰色);図1Fは、リボン表示として示されるエフリンB2受容体結合ドメイン(シアン色)と複合体を形成したEPHA4リガンド結合ドメイン(灰色)の結晶構造を示す。EPHA4リガンド結合ドメインにおけるエフリン結合ポケット内に位置するDEループ、GHループ、およびJKループは、より暗い灰色の色調で示されている。

【図2】図2Aは、赤色で酸素、青色で窒素、および黄色でジスルフィド結合を含む、橙色のスティック表示で示されるAPYの構造の詳細な図を示す。図2Bは、APYの3つの分子内水素結合(緑色の破線、距離をとして黒色で示す)の詳細な図を示す。図2Cは、EPHA4のエフリン結合ポケット内のAPYの詳細な図を示し、EPHA4と相互作用する疎水性残基を球として示し、EPHA4を、より暗い灰色の色調のDEループ、GHループ、およびJKループと共に灰色の表面表示で示す。図2Dは、APY(橙色)およびEPHA4(灰色)の残基の間の5つの水素結合(緑色の破線、距離をとして黒色で示す)の詳細な図を示し、水素結合に関係するEPHA4の残基のみを示す;図2Eは、Tyr6<sub>APY</sub>とGln71<sub>EPH4A</sub>との間、およびGln71<sub>EPH4A</sub>とThr69<sub>EPH4A</sub>との間の水素結合(緑色の破線、距離をとして黒色で示す)の詳細な図を示す。

【図3】図3Aは、ELISAにおいて固定化したEPHA4Fcに対するエフリン-A5AP結合のAPYによる阻害を示す競合阻害曲線を示し、0.1μMのペプチド濃度を赤色で示す。図3Bは、EPHA4に対するペプチド結合に関する等温滴定型熱量測定プロファイル(各パネルの上部)、および反応熱について積分した値(プランク減算および注入したペプチドの量に対する正規化の後)対EPHA4/ペプチドのモル比(各パネルの下部)のプロットを示す;図3Cは、APY-A1a8.amに関するEPH受容体の選択性を示す。

【図4】図4Aは、APY-A1a8.am(緑色)とAPY(橙色)の結晶構造を重ねて示し、ターン領域、特にAPY-A1a8.amペプチドに関して残基を表示するA1a8、Ser9、およびTrp10残基(スティックの表示により強調)で顕著な差異を明らかにする。図4Bは、APY-A1a8.amの分子内水素結合を示す。

【図5】図5Aは、エフリンA5によるEPHA4チロシンリン酸化の阻害を示し、右のグラフに、各実験のエフリンA5/ペプチドなしの条件のリン酸化レベルに対して正規化した、2つの実験のイムノプロットからの個々のEPHA4チロシンリン酸化レベルの定量化を示す。図5Bは、EPHA4依存性の成長円すいの崩壊の阻害を示す;図5Cは、APY-A1a8.amペプチドが、MTTアッセイを使用して評価した際に検出可能な細胞傷害性作用を有さないことを示す。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0022】

EPHA4は、エフリンAおよびエフリンBリガンドの両方に結合することができる、特に無差別の受容体である。μM以下のEPHA4を得ることが困難であることは、おそらくは、複数のリガンドの結合に適応するEPHA4のエフリン結合ポケットの性質によるものである。たとえばEPHA4のエフリン結合ポケットは非常に広く(推定900<sup>2</sup>超)は、十分なホットスポット領域を有しておらず、非常に動的であり、複数の立体構造をとることができる。これらの特性は、小分子および柔軟な直線状のペプチドリガンドが結合するための潜在的な自由エネルギーの増加を低下させる。直線状のペプチドとは対照的に、環状ペプチドは、その非結合形態ではより構造化されており、結合親和性および薬物動態的な特性を改善することができる。さらに環状ペプチドは、その環状の立体構造によりEPHA4のエフリン結合ポケットなどの広い空洞をより良好に占有することができる。

##### 【0023】

この目的に向けて、EPHA4に関して高い効力および選択性、および良好な生理学的な安定性を有するペプチドを同定するために、環状ペプチドAPYCVYRGSWSC(

A P Y ; S E Q I D N O : 2 ) を最適化した。A P Yペプチドは、一つには、分子内ジスルフィド結合を有し、K Y LよりもE p h A 4に対する効力がごくわずかに低いだけで、しかもE p h A 4を選択的に阻害するが、他のE p h受容体を阻害しないため、選択された。E p h A 4リガンド結合ドメインに結合したA P Yの結晶構造を、A P Y媒介アンタゴニズムの機構を明らかにするために解析した。この構造解析により、改善したA P Y環状ペプチド誘導体の合理的な設計が可能となった。これらの誘導体のうちの1つの結晶構造は、効力の増加に寄与する特徴を明らかにする。また二次的なファージディスプレイスクリーニングを、異なるペプチド残基の重要性を区別するために行った。この情報を使用することにより、良好な効力および安定性を示すさらなるA P Y環状ペプチド誘導体を作製した。本明細書中開示されるより有効なA P Y環状ペプチド誘導体は、神経変性障害、神経毒性、神経再生、および癌においてE p h A 4を標的化するための治療剤として作用できる。

#### 【0024】

本明細書の態様は、一つには、E p h A 4受容体アンタゴニストを開示する。本明細書中開示されるE p h A 4受容体アンタゴニスト(E p h A 4アンタゴニストとも呼ばれる)は、E p h A 4受容体シグナリング活性を選択的に低減もしくは阻害、および/またはE p h A 4受容体の他のいずれかの機能性を低減もしくは阻害する環状ペプチドである。この実施形態の態様では、環状ペプチドを含むE p h A 4受容体アンタゴニストは、E p h A 4受容体シグナリング活性および/またはE p h A 4受容体の他の機能性を完全に阻害する。この実施形態の態様では、環状ペプチドを含むE p h A 4受容体は、E p h A 4受容体シグナリング活性および/またはE p h A 4受容体の他の機能性を、たとえば約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約60%、または約100%選択的に低減または阻害しうる。この実施形態の他の態様では、環状ペプチドを含むE p h A 4受容体アンタゴニストは、E p h A 4受容体シグナリング活性および/またはE p h A 4受容体の他の機能性を、たとえば少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも60%、または少なくとも100%選択的に低減または阻害しうる。この実施形態のさらなる他の態様では、環状ペプチドを含むE p h A 4受容体アンタゴニストは、E p h A 4受容体シグナリング活性および/またはE p h A 4受容体の他の機能性を、たとえば最大10%、最大20%、最大30%、最大40%、最大50%、最大60%、最大70%、最大80%、最大60%、または最大100%選択的に低減または阻害しうる。この実施形態のさらなる別の実施形態では、環状ペプチドを含むE p h A 4受容体アンタゴニストは、E p h A 4受容体シグナリング活性および/またはE p h A 4受容体の他の機能性を、たとえば約10%～約20%、約10%～約30%、約10%～約40%、約10%～約50%、約10%～約60%、約10%～約70%、約10%～約80%、約10%～約90%、約10%～約100%、約20%～約30%、約20%～約40%、約20%～約50%、約20%～約60%、約20%～約70%、約20%～約80%、約20%～約90%、約20%～約100%、約30%～約40%、約30%～約50%、約30%～約60%、約30%～約70%、約30%～約80%、約30%～約90%、約30%～約100%、約40%～約50%、約40%～約60%、約40%～約70%、約40%～約80%、約40%～約90%、約40%～約100%、約50%～約60%、約50%～約70%、約50%～約80%、約50%～約90%、約50%～約100%、約60%～約70%、約60%～約80%、約60%～約90%、約60%～約100%、約70%～約80%、約70%～約90%、約70%～約100%、約80%～約90%、約80%～約100%、または約90%～約100%低減または阻害しうる。

#### 【0025】

本明細書の態様は、一つには環状ペプチドを開示する。本明細書中開示される環状ペプチドは、4位および12位の2つのシステイン(C y s)の間にジスルフィド架橋を有するアミノ酸12個のペプチドである、A P Y(S E Q I D N O : 2)由来のペプチド

である。本明細書中開示されるすべての A P Y 環状ペプチドペプチドは、ペプチドに環状構造を与えるのに役立つジスルフィド架橋を含む。本明細書中開示されるすべての A P Y 環状ペプチドは、E p h A 4 受容体アンタゴニストとして有用である。本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドは、F m o c および B o c を含む液相合成または固相合成などの標準的な技術を使用して、化学的に合成することができる。

#### 【 0 0 2 6 】

この実施形態の態様では、A P Y 環状ペプチドは、たとえばアミノ酸約 9 残基、約 10 残基、約 11 残基、約 12 残基、約 13 残基、約 14 残基、または約 15 残基の長さを有してもよい。この実施形態の他の態様では、A P Y 環状ペプチドは、たとえばアミノ酸少なくとも 9 残基、少なくとも 10 残基、少なくとも 11 残基、少なくとも 12 残基、少なくとも 13 残基、少なくとも 14 残基、少なくとも 15 残基、少なくとも 16 残基、少なくとも 17 残基、少なくとも 18 残基、少なくとも 19 残基、または少なくとも 20 残基の長さを有してもよい。この実施形態のさらなる他の態様では、A P Y 環状ペプチドは、たとえばアミノ酸最大 9 残基、最大 10 残基、最大 11 残基、最大 12 残基、最大 13 残基、最大 14 残基、最大 15 残基、最大 16 残基、最大 17 残基、最大 18 残基、最大 19 残基、または最大 20 残基の長さを有してもよい。この実施形態のさらなる他の態様では、A P Y 環状ペプチドは、たとえばアミノ酸約 9 ~ 約 10 残基、約 9 ~ 約 11 残基、約 9 ~ 約 12 残基、約 9 ~ 約 13 残基、約 9 ~ 約 14 残基、約 9 ~ 約 15 残基、約 9 ~ 約 16 残基、約 9 ~ 約 17 残基、約 9 ~ 約 18 残基、約 9 ~ 約 19 残基、約 9 ~ 約 20 残基、約 10 ~ 約 11 残基、約 10 ~ 約 12 残基、約 10 ~ 約 13 残基、約 10 ~ 約 14 残基、約 10 ~ 約 15 残基、約 10 ~ 約 16 残基、約 10 ~ 約 17 残基、約 10 ~ 約 18 残基、約 10 ~ 約 19 残基、約 10 ~ 約 20 残基、約 11 ~ 約 12 残基、約 11 ~ 約 13 残基、約 11 ~ 約 14 残基、約 11 ~ 約 15 残基、約 11 ~ 約 16 残基、約 11 ~ 約 17 残基、約 11 ~ 約 18 残基、約 11 ~ 約 19 残基、約 11 ~ 約 20 残基、約 12 ~ 約 13 残基、約 12 ~ 約 14 残基、約 12 ~ 約 15 残基、約 12 ~ 約 16 残基、約 12 ~ 約 17 残基、約 12 ~ 約 18 残基、約 12 ~ 約 19 残基、約 12 ~ 約 20 残基、約 13 ~ 約 14 残基、約 13 ~ 約 15 残基、約 13 ~ 約 16 残基、約 13 ~ 約 17 残基、約 13 ~ 約 18 残基、約 13 ~ 約 19 残基、約 13 ~ 約 20 残基、約 14 ~ 約 15 残基、約 14 ~ 約 16 残基、約 14 ~ 約 17 残基、約 14 ~ 約 18 残基、約 14 ~ 約 19 残基、約 14 ~ 約 20 残基、約 15 ~ 約 16 残基、約 15 ~ 約 17 残基、約 15 ~ 約 18 残基、約 15 ~ 約 19 残基、約 15 ~ 約 20 残基、約 16 ~ 約 17 残基、約 16 ~ 約 18 残基、約 16 ~ 約 19 残基、約 16 ~ 約 20 残基、または約 16 ~ 約 20 残基の長さを有してもよい。

#### 【 0 0 2 7 】

本明細書の態様は、一つには、アミド化 ( a m ) により修飾された本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドを開示する。アミド化は、アミノ酸の遊離カルボキシル基へのアミド官能基の付加をもたらす化学反応である。C 末端のアミド化では、アミド基は、ペプチドの C 末端残基の遊離カルボキシル基に付加される。C 末端のアミド化は、潜在的な電荷を除去することにより、広範なエキソペプチダーゼによる迅速な分解からペプチドをさらに保護するため、ペプチドの安定性を上げる。この実施形態の態様では、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドは、C 末端アミノ酸の遊離カルボキシル基へアミド基を付加することにより、アミド化されている。この実施形態の別の態様では、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドは、1 2 位に位置するシステインでアミド化されている。

#### 【 0 0 2 8 】

本明細書の態様は、一つには、アセチル化 ( a c ) により任意に修飾された本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドを開示する。アセチル化は、アミノ酸の遊離アミノ基へのアセチル官能基の付加をもたらす化学反応である。N 末端のアセチル化では、アセチル化は、ペプチドの N 末端残基の遊離アミノ基に付加される。N 末端アセチルは、潜在的な電荷を除去することにより、広範なエキソペプチドダーゼによる迅速な分解からペプチドをさらに保護するため、ペプチドの安定性を上げる。この実施形態の態様では、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドは、N 末端のアミノ酸の遊離アミノ基にアセチル基を付加

することにより、アセチル化される。この実施形態の別の態様では、本明細中開示されるAPY環状ペプチドは、1位でアセチル化される。この実施形態のさらなる別の実施形態では、本明細書中開示されるAPY環状ペプチドは、N末端アミノ酸の遊離アミノ基でアセチル化されていない。

#### 【0029】

本明細書の態様は、一つには、アミノ末端で任意に修飾された本明細書中開示されるAPY環状ペプチドを開示する。アセチル化に加えて、本明細書中開示されるAPYペプチドは、任意に、ペプチドの安定性を上げるために他の官能基により修飾されてもよい。この実施形態の一態様では、本明細書中開示されるAPY環状ペプチドは、カルボキシベンジル(Cbz)によりN末端で修飾されてもよい。この実施形態のさらなる別の態様では、本明細書中開示されるAPY環状ペプチドは、カルボキシベンジル(Cbz)によりN末端で修飾されていない。

#### 【0030】

一実施形態では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:3)、X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:4)、またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:5)であって、式中X<sub>1</sub>が、独立して、A、D-A、A、E、G、Q、D、L、S、F、またはYであり；X<sub>2</sub>が、独立してP、A、G、Ahx、Ava、Abu、A、またはSarであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、H、またはIであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立して任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立して任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が独立して任意のアミノ酸である、配列を有する。本明細書中開示されるAPY環状ペプチドの残基C<sub>4</sub>およびC<sub>12</sub>は、ジスルフィド架橋を形成する。この実施形態の一態様では、残基C<sub>12</sub>は任意にアミド化されている。この実施形態の別の態様では、アミノ末端残基は任意にアセチル化されている。

#### 【0031】

この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:3)、X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:4)、またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:5)であって、式中、それらのいずれかの残基の位置の組み合わせにおいて、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸である、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:3)、X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:4)、またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:5)であって、式中、それらのいずれかの残基の位置の組み合わせにおいて、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の実施形態では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:3)、X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:4)、またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:5)であって、式中、それらのいずれかの残基の位置の組み合わせにおいて、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。

NO : 3 )、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>1</sub>  
X<sub>2</sub> (SEQ ID NO : 4 )、またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 5 )であって、式中、それらのいずれかの残基の位置の組み合わせにおいて、X<sub>1</sub>が、独立して、A、D - A、A、E、G、またはQであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 3 )、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 4 )、またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 5 )であって、式中、それらのいずれかの残基の位置の組み合わせにおいて、X<sub>1</sub>が、独立して、A、D - A、A、E、G、またはQであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 3 )、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 4 )、またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 5 )であって、式中、それらのいずれかの残基の位置の組み合わせにおいて、X<sub>1</sub>が、独立して、A、D - A、A、E、G、またはQであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、またはNであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、配列を有する。

### 【0032】

この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 3 )、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 4 )、またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 5 )であって、式中、それらのいずれかの残基の位置の組み合わせにおいて、X<sub>1</sub>が、独立してA、D - A、A、またはEであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸である、配列を有する。この実施形態の他の実施形態では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 3 )、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 4 )、またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 5 )であって、式中、それらのいずれかの残基の位置の組み合わせにおいて、X<sub>1</sub>が、独立してA、D - A、A、またはEであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E

、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列  $X_1 - X_2 - X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 3)、 $X_2 - X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 4)、または  $X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 5) であって、式中、それらのいずれかの残基の位置の組み合わせにおいて、 $X_1$  が、独立して A、D-A、A、またはEであり； $X_2$  が、独立して P または A であり； $X_3$  が、独立して Y、F、W、V、L、またはHであり； $X_5$  が、独立して V または L であり； $X_6$  が、独立して Y、F、W、またはHであり； $X_7$  が、独立して R、T、N、D、S、またはQであり； $X_9$  が、独立して S、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；および  $X_{11}$  が、独立して S、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列  $X_1 - X_2 - X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 3)、 $X_2 - X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 4)、または  $X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 5) であって、式中、それらのいずれかの残基の位置の組み合わせにおいて、 $X_1$  が、独立して A、D-A、A、またはEであり； $X_2$  が、独立して P または A であり； $X_3$  が、独立して Y、F、W、V、L、またはHであり； $X_5$  が、独立して V または L であり； $X_6$  が、独立して Y、F、W、またはHであり； $X_7$  が、独立して R、T、N、D、S、またはQであり； $X_9$  が、独立して S、E、T、V、D、Yであり；および  $X_{11}$  が、独立して S、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列  $X_1 - X_2 - X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 3)、 $X_2 - X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 4)、または  $X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 5) であって、式中、それらのいずれかの残基の位置の組み合わせにおいて、 $X_1$  が、独立して A、D-A、A、またはEであり； $X_2$  が、独立して P または A であり； $X_3$  が、独立して Y、F、W、V、L、またはHであり； $X_5$  が、独立して V または L であり； $X_6$  が、独立して Y、F、W、またはHであり； $X_7$  が、独立して R、T、N、D、S、またはQであり； $X_9$  が、独立して S、E、T、V、D、Yであり；および  $X_{11}$  が、独立して S、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。

### 【0033】

この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列  $X_1 - X_2 - X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 3)、 $X_2 - X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 4)、または  $X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 5) であって、式中、 $X_1$  が、独立して A、D-A、A、またはEであり； $X_2$  が、独立して P または A であり； $X_3$  が、独立して Y、F、またはWであり； $X_5$  が、独立して V または L であり； $X_6$  が、独立して Y、F、またはWであり； $X_7$  が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり； $X_9$  が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；および  $X_{11}$  が、独立して P を除く任意のアミノ酸である、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列  $X_1 - X_2 - X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 3)、 $X_2 - X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 4)、または  $X_3 - C_4 - X_5 - X_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W - X_{11} - C_{12}$  (SEQ ID NO: 5) であって、式中、 $X_1$  が、独立して A、D-A、A、またはEであり； $X_2$  が、独立して P または A であり； $X_3$  が、独立して Y、F、またはWであり； $X_5$  が、独立して V または L であり； $X_6$  が、独立して Y、F、またはWであり； $X_7$  が、独立して R、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり； $X_9$  が、独

立して S、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、または H であり；および X<sub>1</sub> が、独立して S、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、または G である、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY 環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>1</sub><sub>1</sub> - C<sub>1</sub><sub>2</sub> (SEQ ID NO: 3)、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>1</sub><sub>1</sub> - C<sub>1</sub><sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4)、または X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>1</sub><sub>1</sub> - C<sub>1</sub><sub>2</sub> (SEQ ID NO: 5) であって、式中 X<sub>1</sub> が、独立して A、D-A、A、または E であり；X<sub>2</sub> が、独立して P または A であり；X<sub>3</sub> が、独立して Y、F、または W であり；X<sub>5</sub> が、独立して V または L であり；X<sub>6</sub> が、独立して Y、F、または W であり；X<sub>7</sub> が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり；X<sub>9</sub> が、独立して S、E、T、V、W、R、L、D、Y であり；および X<sub>1</sub><sub>1</sub> が、独立して S、E、L、N、T、K、V、I、または H である、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY 環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>1</sub><sub>1</sub> - C<sub>1</sub><sub>2</sub> (SEQ ID NO: 3)、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>1</sub><sub>1</sub> - C<sub>1</sub><sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4)、または X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>1</sub><sub>1</sub> - C<sub>1</sub><sub>2</sub> (SEQ ID NO: 5) であって、式中、X<sub>1</sub> が、独立して A、D-A、A、または E であり；X<sub>2</sub> が、独立して P または A であり；X<sub>3</sub> が、独立して Y、F、または W であり；X<sub>5</sub> が、独立して V または L であり；X<sub>6</sub> が、独立して Y、F、または W であり；X<sub>7</sub> が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり；X<sub>9</sub> が、独立して S、E、T、V、D、Y であり；および X<sub>1</sub><sub>1</sub> が、独立して S、E、L、N、K、V、I、または H である、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY 環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>1</sub><sub>1</sub> - C<sub>1</sub><sub>2</sub> (SEQ ID NO: 3)、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>1</sub><sub>1</sub> - C<sub>1</sub><sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4)、または X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>1</sub><sub>1</sub> - C<sub>1</sub><sub>2</sub> (SEQ ID NO: 5) であって、式中、X<sub>1</sub> が、独立して A、D-A、A、または E であり；X<sub>2</sub> が、独立して P または A であり；X<sub>3</sub> が、独立して Y、F、または W であり；X<sub>5</sub> が、独立して V または L であり；X<sub>6</sub> が、独立して Y、F、または W であり；X<sub>7</sub> が、独立して R、T、または N であり；X<sub>9</sub> が、独立して S、E、T、または V であり；および X<sub>1</sub><sub>1</sub> が、独立して S、E、L、または N である、配列を有する。

#### 【0034】

別の実施形態では、APY 環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 6)、X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 7) または X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 8) であって、式中、X<sub>1</sub> が、独立して A、D-A、A、E、G、または Q であり；X<sub>3</sub> が、独立して Y、F、W、V、L、または H であり；X<sub>5</sub> が、独立して V または L であり；X<sub>6</sub> が、独立して Y、F、W、または H であり；X<sub>7</sub> が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub> が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；および X<sub>1</sub><sub>1</sub> が、独立して P を除く任意のアミノ酸である、配列を有する。本明細書中開示される APY 環状ペプチドの残基 C<sub>4</sub> および C<sub>12</sub> は、ジスルフィド架橋を形成する。この実施形態の一態様では、C<sub>12</sub> は任意にアミド化されている。この実施形態の別の態様では、アミノ末端残基は任意にアセチル化されている。

#### 【0035】

この実施形態の態様では、APY 環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 6)、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 7) または X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 8) であって、式中、X<sub>1</sub> が、独立して A、D-A、A、E、G、または Q であり；X<sub>3</sub> が、独立して Y、F、W、V、L、または H あり；

X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:6)、P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:7)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:8)であって、式中X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:6)、P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:7)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:8)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の実施形態では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:6)、P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:7)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:8)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、またはNであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、配列を有する。

### 【0036】

この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:6)、P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:7)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:8)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、またはEであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:6)、P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:7)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:8)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、またはEであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、

S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:6)、P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:7)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:8)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、またはEであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:6)、P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:7)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:8)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、またはEであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、またはNであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、配列を有する。

### 【0037】

別の実施形態では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:9)、X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:10)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:11)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>2</sub>が、独立してP、A、G、A h x、A v a、A b u、A、またはS a rであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸である、配列を有する。本明細書中開示されるAPY環状ペプチドの残基C<sub>4</sub>およびC<sub>12</sub>は、ジスルフィド架橋を形成する。この実施形態の一態様では、残基C<sub>12</sub>は任意にアミド化されている。この実施形態の別の態様では、アミノ末端残基は任意にアセチル化されている。

### 【0038】

この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:9)、X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:10)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:11)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して、A、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:9)、X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:10)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:11)であって、式中、X<sub>1</sub>

1が、独立して、A、D - A、A、E、G、またはQであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 9)、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 10)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 11)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して、A、D - A、A、E、G、またはQであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 9)、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 10)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 11)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して、A、D - A、A、E、G、またはQであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、またはNであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、配列を有する。

### 【0039】

この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 9)、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 10)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 11)であって、式中X<sub>1</sub>が、独立してA、D - A、A、またはEであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 9)、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 10)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 11)であって、式中X<sub>1</sub>が、独立してA、D - A、A、またはEであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 9)、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 10)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 11)であって、式中X<sub>1</sub>が、独立してA、D - A、A、またはEであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。

、独立してY、F、またはWであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:9)、X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:10)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:11)であって、式中X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、またはEであり；X<sub>2</sub>が、独立してPまたはAであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、またはNであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、配列を有する。

## 【0040】

別の実施形態では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:12)、P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:13)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:14)であって、式中X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸である、配列を有する。本明細書中開示されるAPY環状ペプチドの残基C<sub>4</sub>およびC<sub>12</sub>は、ジスルフィド架橋を形成する。この実施形態の一態様では、残基C<sub>12</sub>は任意にアミド化されている。この実施形態の別の態様では、アミノ末端残基は任意にアセチル化されている。

## 【0041】

この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:12)、P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:13)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:14)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:12)、P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:13)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:14)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:12)、P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:13)またはX<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:14)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して

A、D - A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 12)、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 13)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 14)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D - A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、またはNであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、配列を有する。

## 【0042】

この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 12)、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 13)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 14)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D - A、A、またはEであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 12)、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 13)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 14)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D - A、A、またはEであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 12)、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 13)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 14)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D - A、A、またはEであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 12)、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 13)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 14)であって、式中X<sub>1</sub>が、独立してA、D - A、A、またはEであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。

## 【0043】

別の実施形態では、A P Y 環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 15)、P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 16)、Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 17) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>6</sub>が、独立して Y、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して P を除く任意のアミノ酸である、配列を有する。本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドの残基 C<sub>4</sub> および C<sub>12</sub> は、ジスルフィド架橋を形成する。この実施形態の一態様では、残基 C<sub>12</sub> は任意にアミド化されている。この実施形態の別の態様では、アミノ末端残基は任意にアセチル化されている。

## 【0044】

この実施形態の態様では、A P Y 環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 15)、P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 16)、Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 17) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>6</sub>が、独立して Y、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立して R、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、A P Y 環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 15)、P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 16)、Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 17) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>6</sub>が、独立して Y、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立して R、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、A P Y 環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 15)、P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 16)、Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 17) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>6</sub>が、独立して Y、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立して R、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、A P Y 環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 15)、P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 16)、Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 17) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>6</sub>が、独立して Y、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立して R、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。

## 【0045】

この実施形態の態様では、A P Y 環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 15)、

P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ)  
I D N O : 1 6 ) , Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 7 ) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、またはEであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 5 )  
、P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 6 ) 、Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 7 ) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、またはEであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 5 ) 、P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 6 ) 、Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 7 ) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、またはEであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 5 ) 、P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 6 ) 、Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 7 ) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、またはEであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 5 ) 、P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 6 ) 、Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 7 ) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、またはEであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。

## 【0046】

別の実施形態では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 8 ) 、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 9 ) またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 2 0 ) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸である、配列を有する。本明細書中開示されるAPY環状ペプチドの残基C<sub>4</sub>およびC<sub>12</sub>は、ジスルフィド架橋を形成する。この実施形態の一態様では、残基C<sub>12</sub>は任意にアミド化されている。この実施形態の別の態様では、アミノ末端残基は任意にアセチル化されている。

## 【0047】

この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 8 ) 、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 1 9 ) またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ I D N O : 2 0 ) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D

- A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 18)、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 19)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 20)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 18)、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 19)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 20)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 18)、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 19)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 20)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 18)、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 19)またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 20)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、またはNであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、配列を有する。

【 0 0 4 8 】

この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 18)、 P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 19) または X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 20) であって、式中、 X<sub>1</sub> が、独立して A、D - A、A、または E であり； X<sub>3</sub> が、独立して Y、F、または W であり； X<sub>7</sub> が、独立して R、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、または E であり； X<sub>9</sub> が、独立して S、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、または H であり； および X<sub>11</sub> が、独立して S、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、または G である、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 18)、 P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 19) または X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 20) であって、式中、 X<sub>1</sub> が、独立して A、D - A、A、または E であり； X<sub>3</sub> が、独立して Y、F、または W であり； X<sub>7</sub> が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり； X<sub>9</sub> が、独立して S、E、T、V、W、R、L、D、Y であり； および X<sub>11</sub> が、独立して S、E、L、N、T、K、V、I、または H である、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列 X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub>

$\underline{- C_{1,2} (SEQ ID NO: 18)}$ 、 $\underline{P_2 - X_3 - C_4 - V_5 - Y_6 - X_7 - A_8}$   
 $\underline{- X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 19)}$ または $\underline{X_3 - C_4 - V_5}$   
 $\underline{- Y_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 20)}$ で  
 あって、式中、 $\underline{X_1}$ が、独立して A、D-A、A、または E であり； $\underline{X_3}$ が、独立して  
 Y、F、または W であり； $\underline{X_7}$ が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり； $\underline{X_9}$   
 が、独立して S、E、T、V、D、Y であり；および $\underline{X_{1,1}}$ が、独立して S、E、L、N  
 、K、V、I、または H である、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、  
 APY 環状ペプチドは、配列 $\underline{X_1 - P_2 - X_3 - C_4 - V_5 - Y_6 - X_7 - A_8 - X_9}$   
 $\underline{- W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 18)}$ 、 $\underline{P_2 - X_3 - C_4 - V_5 - Y}$   
 $\underline{6 - X_7 - A_8 - X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 19)}$ または  
 $\underline{X_3 - C_4 - V_5 - Y_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 20)}$ であって、式中、 $\underline{X_1}$ が、独立して A、D-A、A、または E であり； $\underline{X_3}$ が、独立して Y、F、または W であり； $\underline{X_7}$ が、独立して R、T、または N であり； $\underline{X_9}$ が、独立して S、E、T、または V であり；および $\underline{X_{1,1}}$ が、独立して S、E、L、または N である、配列を有する。

## 【0049】

別の実施形態では、APY 環状ペプチドは、配列 $\underline{X_1 - P_2 - Y_3 - C_4 - V_5 - Y_6}$   
 $\underline{- X_7 - A_8 - X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 21)}$ 、 $\underline{P_2 - Y_3 - C_4 - V_5 - Y_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 22)}$ または $\underline{Y_3 - C_4 - V_5 - Y_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 23)}$ であって、式中、 $\underline{X_1}$ が、独立して A、D-A、A、E、G、または Q であり； $\underline{X_7}$ が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり； $\underline{X_9}$ が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；および $\underline{X_{1,1}}$ が、独立して P を除く任意のアミノ酸である、配列を有する。本明細書中開示される APY 環状ペプチドの残基 $\underline{C_4}$ および $\underline{C_{1,2}}$ はジスルフィド架橋を形成する。この実施形態の一態様では、残基 $\underline{C_{1,2}}$ は任意にアミド化されている。この実施形態の別の態様では、アミノ末端残基は任意にアセチル化されている。

## 【0050】

この実施形態の態様では、APY 環状ペプチドは、配列 $\underline{X_1 - P_2 - Y_3 - C_4 - V_5}$   
 $\underline{- Y_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 21)}$ 、 $\underline{P_2 - Y_3 - C_4 - V_5 - Y_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 22)}$ または $\underline{Y_3 - C_4 - V_5 - Y_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 23)}$ であって、式中、 $\underline{X_1}$ が、独立して A、D-A、A、E、G、または Q であり； $\underline{X_7}$ が、独立して R、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、または E であり； $\underline{X_9}$ が、独立して S、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、または H であり；および $\underline{X_{1,1}}$ が、独立して S、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、または G である、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY 環状ペプチドは、配列 $\underline{X_1 - P_2 - Y_3 - C_4 - V_5 - Y_6 - X_7 - A_8 - X_9}$   
 $\underline{- W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 21)}$ 、 $\underline{P_2 - Y_3 - C_4 - V_5 - Y_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 22)}$ または $\underline{Y_3 - C_4 - V_5 - Y_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 23)}$ であって、式中、 $\underline{X_1}$ が、独立して A、D-A、A、E、G、または Q であり； $\underline{X_7}$ が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり； $\underline{X_9}$ が、独立して S、E、T、V、W、R、L、D、Y であり；および $\underline{X_{1,1}}$ が、独立して S、E、L、N、T、K、V、I、または H である、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY 環状ペプチドは、配列 $\underline{X_1 - P_2 - Y_3 - C_4 - V_5 - Y_6 - X_7 - A_8 - X_9}$   
 $\underline{- W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 21)}$ 、 $\underline{P_2 - Y_3 - C_4 - V_5 - Y_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 22)}$ または $\underline{Y_3 - C_4 - V_5 - Y_6 - X_7 - A_8 - X_9 - W_{1,0} - X_{1,1} - C_{1,2} (SEQ ID NO: 23)}$ であって、式中、 $\underline{X_1}$ が、独立して A、D-A、A、E、G、または Q

であり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:21)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:22)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:23)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、またはNであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、配列を有する。

### 【0051】

この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:21)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:22)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:23)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、またはEであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:21)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:22)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:23)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、またはEであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:21)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:22)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:23)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、またはEであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:21)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:22)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:23)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、またはEであり；X<sub>7</sub>が、独立してR、T、またはNであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、配列を有する。

### 【0052】

別の実施形態では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:24)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:25)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:26)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；および

X<sub>1</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸である、配列を有する。本明細書中開示されるAPY環状ペプチドの残基C<sub>4</sub>およびC<sub>1</sub>は、ジスルフィド架橋を形成する。この実施形態の一態様では、C<sub>1</sub>は、任意にアミド化されている。この実施形態の別の態様では、アミノ末端残基は任意にアセチル化されている。

#### 【0053】

この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 24)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 25)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 26)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 24)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 25)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 26)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 24)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 25)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 26)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 24)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 25)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 26)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。

#### 【0054】

この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 24)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 25)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 26)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、配列を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 24)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 25)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO: 26)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立し

てS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:24)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:25)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:26)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、配列を有する。この実施形態のさらなる他の態様では、APY環状ペプチドは、配列X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:24)、P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:25)またはY<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:26)であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、配列を有する。

## 【0055】

別の実施形態では、APY環状ペプチドは、配列APYCVYR ASWSC(SEQ ID NO:35)、APYCVYR ASWSC-am(SEQ ID NO:36)、APYCVYK ASWSC-am(SEQ ID NO:45)、APYCVYR ASWSC(SEQ ID NO:46)、APYCVYR ASWSC-am(SEQ ID NO:47)、APYCVYK ASWSC-am(SEQ ID NO:48)、APYCVYR AEWECA(SEQ ID NO:49)、APYCVYR AEWECA-am(SEQ ID NO:50)、D-APYCVYR ASWSC(SEQ ID NO:51)、D-APYCVYR ASWSC-am(SEQ ID NO:52)、APYCVWR ASWSC(SEQ ID NO:53)、APYCVYT AEWLCA(SEQ ID NO:54)、APYCVYN ATWNCA(SEQ ID NO:55)、APYCVYR AVWECA(SEQ ID NO:56)、APVCVWR ASWSC(SEQ ID NO:57)、APLCVWR ASWSC(SEQ ID NO:58)、APLCVYR ASWSC(SEQ ID NO:59)、APWCVFRAWSWC(SEQ ID NO:60)、APHCVFR ASWSC(SEQ ID NO:61)、APFCLYT ADWVC(SEQ ID NO:62)、APYCVYD ATWIC(SEQ ID NO:63)、APYCVYS ATWHC(SEQ ID NO:64)、APYCVYD ASWNCA(SEQ ID NO:65)、APYCVYQ AYWKC(SEQ ID NO:66)、APYCVYR ASWSC(SEQ ID NO:67)、EPYCVYR ASWSC(SEQ ID NO:68)、APLCVYR ASWSC(SEQ ID NO:69)、Ahx-YCVYR ASWSC-am(SEQ ID NO:119)、Avaa-YCVYR ASWSC-am(SEQ ID NO:120)、Abu-YCVYR ASWSC-am(SEQ ID NO:121)、A-YCVYR ASWSC-am(SEQ ID NO:122)、GYCVYR ASWSC-am(SEQ ID NO:123)またはSar1-Y-Ala8.am(SEQ ID NO:124)を有する。この実施形態の態様では、APY環状ペプチドは、配列APYCVYR ASWSC-am(SEQ ID NO:36)、APYCVYK ASWSC-am(SEQ ID NO:45)、APYCVYR ASWSC(SEQ ID NO:46)、APYCVYR ASWSC-am(SEQ ID NO:47)、APYCVYR AEWECA-am(SEQ ID NO:50)、D-APYCVYR ASWSC-am(SEQ ID NO:52)、APYCVWR ASWSC(SEQ ID NO:53)、APYCVYT AEWLCA(SEQ ID NO:54)、APYCVYN ATWNCA(SEQ ID NO:55)またはAPYCVYR AVWECA(SEQ ID NO:56)を有する。この実施形態の他の態様では、APY環状

ペプチドは、配列 A P Y C V Y R A S W S C - a m ( S E Q I D N O : 3 6 ) 、 A P Y C V Y R A S W S C - a m ( S E Q I D N O : 4 7 ) 、または A P Y C V Y R A E W E C - a m ( S E Q I D N O : 5 0 ) を有する。

#### 【 0 0 5 6 】

本明細書の態様は、一つには、E p h A 4 リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットに選択的に結合する、本明細中開示される A P Y 環状ペプチドのような E P h A 4 アンタゴニストを開示する。選択的な結合は、たとえば結合親和性および結合特異性などの結合の特性を含む。結合親和性は、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドのような E P h A 4 アンタゴニストが、E p h A 4 リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットに存在する時間の長さを表し、E p h A 4 アンタゴニストがエフリン結合ポケットに結合する強度として見ることができる。結合親和性は、平衡時の比率 K d / K a として定義されている、E p h A 4 アンタゴニストの平衡解離定数 ( $K_d$ ) により説明することができる。ここで K a は、E p h A 4 アンタゴニストの会合速度定数であり、K d は、E p h A 4 アンタゴニストの解離速度定数である。結合親和性は、会合および解離の両方により決定され、高い会合のみでも低い解離のみでも高い親和性を確保することができない。会合速度定数 (K a) 、またはオンレート定数 (on - rate constant (K on)) は、単位時間あたりの結合事象の数、または E p h A 4 アンタゴニストおよび E p h A 4 リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットがそのリガンド - 受容体複合体へと可逆的に会合する傾向を測定する。会合速度定数は、M - 1 s - 1 で表され、以下のように記号で表される：[リガンド] × [受容体] × K on。会合速度定数が大きいと、E p h A 4 アンタゴニストは、E p h A 4 リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットにより迅速に結合するか、または E p h A 4 アンタゴニストと E p h A 4 との間の結合親和性が高くなる。解離速度定数またはオフレート定数 (off - rate constant (K off)) は、単位時間あたりの解離事象の数、またはリガンド - 受容体複合体がこの構成要素の分子、すなわち E p h A 4 アンタゴニストおよび E p h A 4 へと可逆的に分離（解離）する傾向を測定する。解離速度定数は、 $s^{-1}$  で表され、以下のように記号で表される：[リガンド + 受容体] × K off。解離速度定数が小さくなると、E p h A 4 アンタゴニストは、E p h A 4 リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットに、より強固に結合するか、または E p h A 4 アンタゴニストと E p h A 4 との間の結合親和性が高くなる。平衡解離定数 ( $K_d$ ) は、新たなリガンド - 受容体の複合体が形成される速度が、リガンド - 受容体の複合体が平衡時に解離する速度に等しくなる状態を測定する。平衡解離定数は M で表され、 $K_{off} / K_{on} = [\text{受容体}] \times [\text{リガンド}] / [\text{受容体} + \text{リガンド}]$  として定義されており、式中、[受容体] は、受容体のモル濃度であり、[リガンド] はリガンドのモル濃度であり、[受容体 + リガンド] は、リガンド - 受容体の複合体のモル濃度であり、濃度はすべて、系が平衡である場合の当該構成要素の濃度である。平衡解離定数が小さくなると、E p h A 4 アンタゴニストは、E p h A 4 リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットにより強固に結合するか、または E p h A 4 アンタゴニストと E p h A 4 との間の結合親和性がより高くなる。

#### 【 0 0 5 7 】

よって、一実施形態では、本明細書中に開示される A P Y 環状ペプチドのような E p h A 4 アンタゴニストの結合親和性は、E p h A 4 受容体に関して、たとえば  $1 \times 10^5 M^{-1}s^{-1}$  未満、 $5 \times 10^5 M^{-1}s^{-1}$  、 $1 \times 10^6 M^{-1}s^{-1}$  未満、 $5 \times 10^6 M^{-1}s^{-1}$  未満、 $1 \times 10^7 M^{-1}s^{-1}$  未満、 $5 \times 10^7 M^{-1}s^{-1}$  未満、または  $1 \times 10^8 M^{-1}s^{-1}$  未満の会合速度定数を有し得る。別の実施形態では、本明細書中に開示される A P Y 環状ペプチドのような E p h A 4 アンタゴニストの結合親和性は、E p h A 4 受容体に関して、たとえば  $1 \times 10^5 M^{-1}s^{-1}$  超、 $5 \times 10^5 M^{-1}s^{-1}$  超、 $1 \times 10^6 M^{-1}s^{-1}$  超、 $5 \times 10^6 M^{-1}s^{-1}$  超、 $1 \times 10^7 M^{-1}s^{-1}$  超、 $5 \times 10^7 M^{-1}s^{-1}$  超、または  $1 \times 10^8 M^{-1}s^{-1}$  超の会合速度定数を有し得る。他の態様では、本明細書中に開示される A P Y 環状ペプチドのような E p h A 4 アンタゴニストの結合親和性は、E p h A 4 受容体に関して、 $1 \times 10^5 M^{-1}s^{-1} \sim 1 \times 1$

$\frac{0^8 M^{-1} s^{-1}}{1 s^{-1}} \sim 1 \times 10^6 M^{-1} s^{-1} \sim 1 \times 10^8 M^{-1} s^{-1}$ 、 $1 \times 10^5 M^{-1} s^{-1}$ の会合速度定数を有し得る。  
 $\frac{1}{s^{-1}} \sim 1 \times 10^7 M^{-1} s^{-1}$ 、または $1 \times 10^6 M^{-1} s^{-1} \sim 1 \times 10^7 M^{-1} s^{-1}$

## 【0058】

別の実施形態では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの結合親和性は、EphA4受容体以外のエフリン受容体に関して、たとえば $1 \times 10^0 M^{-1} s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^0 M^{-1} s^{-1}$ 、 $1 \times 10^1 M^{-1} s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^1 M^{-1} s^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^2 M^{-1} s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^2 M^{-1} s^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^3 M^{-1} s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^3 M^{-1} s^{-1}$ 未満、または $1 \times 10^4 M^{-1} s^{-1}$ 未満の会合速度定数を有し得る。別の実施形態では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの結合親和性は、EphA4受容体以外のエフリン受容体に関して、たとえば最大 $1 \times 10^0 M^{-1} s^{-1}$ 、最大 $5 \times 10^0 M^{-1} s^{-1}$ 、最大 $1 \times 10^1 M^{-1} s^{-1}$ 、最大 $5 \times 10^1 M^{-1} s^{-1}$ 、最大 $1 \times 10^2 M^{-1} s^{-1}$ 、最大 $5 \times 10^2 M^{-1} s^{-1}$ 、最大 $1 \times 10^3 M^{-1} s^{-1}$ 、最大 $5 \times 10^3 M^{-1} s^{-1}$ 、または最大 $1 \times 10^4 M^{-1} s^{-1}$ の会合速度定数を有し得る。

## 【0059】

別の実施形態では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの結合親和性は、EphA4受容体に関して、たとえば $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^{-3} s^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ 未満、または $1 \times 10^{-5} s^{-1}$ 未満の解離速度定数を有し得る。この実施形態の他の態様では、本明細書中に開示されるHIV抗体の結合親和性は、EphA4受容体に関して、たとえば $1.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 未満、 $2.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 未満、 $3.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 未満、 $4.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 未満、 $5.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 未満、 $6.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 未満、 $7.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 未満、 $8.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 未満、または $9.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 未満の解離速度定数を有し得る。別の実施形態では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの結合親和性は、EphA4受容体に関して、たとえば $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ 超、 $5 \times 10^{-3} s^{-1}$ 超、 $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ 超、 $5 \times 10^{-4} s^{-1}$ 超、または $1 \times 10^{-5} s^{-1}$ 超の解離速度定数を有し得る。この実施形態の他の態様では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの結合親和性は、EphA4受容体に関して、たとえば $1.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 超、 $2.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 超、 $3.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 超、 $4.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 超、 $5.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 超、 $6.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 超、 $7.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 超、 $8.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 超、または $9.0 \times 10^{-4} s^{-1}$ 超の解離速度定数を有し得る。他の態様では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの結合親和性は、EphA4受容体に関して $1 \times 10^{-3} s^{-1} \sim 1 \times 10^{-5} s^{-1}$ 、 $1 \times 10^{-3} s^{-1} \sim 1 \times 10^{-4} s^{-1}$ 、または $1 \times 10^{-4} s^{-1} \sim 1 \times 10^{-5} s^{-1}$ の解離速度定数を有し得る。

## 【0060】

別の実施形態では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのような修飾されたEphA4アンタゴニストの結合親和性は、EphA4受容体に関して $500 nM$ 未満の平衡解離定数を有し得る。この実施形態の一態様では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのような修飾EphA4アンタゴニストの結合親和性は、EphA4受容体に関して、たとえば $500 nM$ 未満、 $450 nM$ 未満、 $400 nM$ 未満、 $350 nM$ 未満、 $300 nM$ 未満、 $250 nM$ 未満、 $200 nM$ 未満、 $150 nM$ 未満、 $100 nM$ 未満、 $75 nM$ 未満、 $50 nM$ 未満、 $25 nM$ 未満、 $20 nM$ 未満、 $15 nM$ 未満、 $10 nM$ 未満、 $5 nM$ 未満、 $1 nM$ 未満、 $0.5 nM$ 未満、または $0.1 nM$ 未満の平衡解離定数を有し得る。この実施形態の一態様では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのような修飾EphA4アンタゴニストの結合親和性は、EphA4受容体に関して、たとえば約 $0.1 nM \sim$ 約 $10 nM$ 、約 $0.1 nM \sim$ 約 $25 nM$ 、約 $0.1 nM \sim$ 約 $75 nM$ 、約

0.1 nM～約100nM、約0.1 nM～約125nM、約0.1 nM～約150nM、約0.5 nM～約10nM、約0.5 nM～約25nM、約0.5 nM～約75nM、約0.5 nM～約100nM、約0.5 nM～約125nM、約0.5 nM～約150nM、約1 nM～約10nM、約1 nM～約25nM、約1 nM～約75nM、約1 nM～約100nM、約1 nM～約125nM、約1 nM～約150nM、約5 nM～約10nM、約5 nM～約25nM、約5 nM～約75nM、約5 nM～約100nM、約5 nM～約125nM、約5 nM～約150nM、約10 nM～約25nM、約10 nM～約50nM、約10 nM～約75nM、約10 nM～約100nM、約10 nM～約125nM、約10 nM～約150nM、約10 nM～約175nM、または約10 nM～約200nMの平衡解離定数を有し得る。

#### 【0061】

結合特異性は、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストが、EphA4リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットを含む分子と、このエフリン結合ポケットを含まない分子とを区別する能力である。結合特異性を測定する一方法は、このエフリン結合ポケットを含まない分子に関するEphA4アンタゴニストのK<sub>on</sub>会合速度に対して、EphA4リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットを含む分子に関するEphA4アンタゴニストのK<sub>on</sub>会合速度を比較することである。たとえば、EphA4リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットに選択的に結合する本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの会合速度定数(K<sub>a</sub>)を、EphA4以外のEph受容体のエフリン結合ポケットと比較する。この実施形態の態様では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストは、EphA4受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットに関して、たとえば $1 \times 10^0 M^{-1} s^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^1 M^{-1} s^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^2 M^{-1} s^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^3 M^{-1} s^{-1}$ 未満、または $1 \times 10^4 M^{-1} s^{-1}$ 未満の会合速度定数(k<sub>a</sub>)を有してもよい。この実施形態の他の態様では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストは、EphA4受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットに関して、たとえば最大 $1 \times 10^0 M^{-1} s^{-1}$ 、最大 $1 \times 10^1 M^{-1} s^{-1}$ 、最大 $1 \times 10^2 M^{-1} s^{-1}$ 、最大 $1 \times 10^3 M^{-1} s^{-1}$ 、または最大 $1 \times 10^4 M^{-1} s^{-1}$ の会合速度定数(k<sub>a</sub>)を有してもよい。

#### 【0062】

この実施形態の他の態様では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストは、EphA4受容体以外のエフリン受容体と比較して、EphA4リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットに関して、たとえば少なくとも2倍以上、少なくとも3倍以上、少なくとも4倍以上、少なくとも5倍以上、少なくとも6倍以上、少なくとも7倍以上、少なくとも8倍以上、または少なくとも9倍以上の会合速度定数(K<sub>a</sub>)を有してもよい。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストは、EphA4受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットと比較して、EphA4リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットに関して、たとえば少なくとも10倍以上、少なくとも20倍以上、少なくとも30倍以上、少なくとも40倍以上、少なくとも50倍以上、少なくとも60倍以上、少なくとも70倍以上、少なくとも80倍以上、または少なくとも90倍以上、少なくとも100倍以上、少なくとも200倍以上、少なくとも300倍以上、少なくとも400倍以上、少なくとも500倍以上、少なくとも600倍以上、少なくとも700倍以上、少なくとも800倍以上、少なくとも900倍以上、少なくとも1,000倍以上、少なくとも1,200倍以上、少なくとも1,400倍以上、少なくとも1,600倍以上、少なくとも1,800倍以上、少なくとも2,000倍以上、少なくとも2,500倍以上、少なくとも5,000倍以上、少なくとも7,500倍以上、または少なくとも10,000倍以上の会合速度定数(K<sub>a</sub>)を有してもよい。この実施形態の態様では、EphA4受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットとして、EphA2受容体、EphA3受容体、EphA5受容体、EphA6受容体、EphA7受容体、Eph

EphA8受容体、EphB1受容体、EphB2受容体、EphB3受容体、EphB4受容体、EphB6受容体、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

#### 【0063】

この実施形態の他の態様では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストは、EphA4受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットと比較して、EphA4リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットに関して、たとえば最大1倍以上、最大2倍以上、最大3倍以上、最大4倍以上、最大5倍以上、最大6倍以上、最大7倍以上、最大8倍以上、または最大9倍以上の会合速度定数( $K_a$ )を有してもよい。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストは、EphA4受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットと比較して、EphA4リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットに関して、たとえば最大10倍以上、最大20倍以上、最大30倍以上、最大40倍以上、最大50倍以上、最大60倍以上、最大70倍以上、最大80倍以上、最大90倍以上、最大100倍以上、最大200倍以上、最大300倍以上、最大400倍以上、最大500倍以上、最大600倍以上、最大700倍以上、最大800倍以上、最大900倍以上、最大1,000倍以上、最大1,200倍以上、最大1,400倍以上、最大1,600倍以上、最大1,800倍以上、最大2,000倍以上、最大2,500倍以上、最大5,000倍以上、最大7,500倍以上、または最大10,000倍以上の会合速度定数( $K_a$ )を有してもよい。この実施形態の態様では、EphA4受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットとして、EphA2受容体、EphA3受容体、EphA5受容体、EphA6受容体、EphA7受容体、EphA8受容体、EphB1受容体、EphB2受容体、EphB3受容体、EphB4受容体、EphB6受容体、またはそれらのいずれかの組み合わせが挙げられる。

#### 【0064】

本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの結合特異性は、このようなEphA4アンタゴニストが、EphA4受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットに対してEphA4リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケットを区別できる比率と考えてもよい。この実施形態の態様では、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストは、EphA4リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケット対EphA4受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットの結合特異性の比率が、たとえば少なくとも2:1、少なくとも3:1、少なくとも4:1、少なくとも5:1、少なくとも64:1、少なくとも7:1、少なくとも8:1、少なくとも9:1、少なくとも10:1、少なくとも15:1、少なくとも20:1、少なくとも25:1、少なくとも30:1、少なくとも35:1、または少なくとも40:1であってもよい。この実施形態の態様では、EphA4受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットとして、EphA2受容体、EphA3受容体、EphA5受容体、EphA6受容体、EphA7受容体、EphA8受容体、EphB1受容体、EphB2受容体、EphB3受容体、EphB4受容体、EphB6受容体、またはそれらのいずれかの組み合わせが挙げられる。

#### 【0065】

本明細書の態様は、一つには、生理学的安定性を示す本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストを開示する。生理学的安定性は、たとえば生物学的半減期および血漿中半減期などの特性を含む。生物学的半減期は、除去速度がほぼ指數関数的である場合の、生物系における特定の物質の総量の1/2が、たとえば腎臓、肝臓、および排泄機能などを介した生物プロセスにより分解または排出されるのに必要な時間である。典型的には、生物学的半減期は、物質の薬理学的および/または生理学的特性をアッセイすることにより測定される。血漿中半減期は、生物系における特定の物質の総濃度の1/2が、血漿中で定常状態に達するのに必要な時間である。物質の生物学的半減期と血漿中半減期との間の関係は、組織での蓄積、活性代謝物、および受容体の相互作用を含む要因によって複雑となり得る。

【 0 0 6 6 】

【 0 0 6 7 】

別の実施形態では、本明細書中に開示されるA P Y環状ペプチドのようなE p h A 4アンタゴニストは、治療上有効な血漿中半減期を示し得る。この実施形態の態様では、本明細書中に開示されるA P Y環状ペプチドのようなE p h A 4アンタゴニストは、たとえば約12時間、約18時間、約24時間、約30時間、約36時間、約42時間、約48時間、約54時間、約60時間、約66時間、約72時間、約78時間、約84時間、約90時間、または約96時間の、血漿中半減期を示してもよい。この実施形態の他の態様では、本明細書中に開示されるA P Y環状ペプチドのようなE p h A 4アンタゴニストは、たとえば少なくとも12時間、少なくとも18時間、少なくとも24時間、少なくとも30時間、少なくとも36時間、少なくとも42時間、少なくとも48時間、少なくとも54時間、少なくとも60時間、少なくとも66時間、少なくとも72時間、少なくとも78時間、少なくとも84時間、少なくとも90時間、または少なくとも96時間の、血漿中半減期を示してもよい。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中に開示されるA P Y環状ペプチドのようなE p h A 4アンタゴニストは、たとえば最大12時間、最大18時間、最大24時間、最大30時間、最大36時間、最大42時間、最大48時間、最大54時間、最大60時間、最大66時間、最大72時間、最大78時間、最大84時間、最大90時間、または最大96時間の、血漿中半減期を示してもよい。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中に開示されるA P Y環状ペプチドのようなE p h A 4アンタゴニストは、たとえば約12時間～約24時間、約12時間～約36時間、約12時間～約48時間、約12時間～約60時間、約12時間～約72時間、約12時間～約84時間、約12時間～約96時間、約24時間～約36時間、約24時間～約72時間、約24時間～約84時間、約24時間～約60時間、約24時間～約12時間、約24時間～約24時間、約24時間～約36時間、約24時間～約48時間、約24時間～約60時間、約24時間～約72時間、約24時間～約84時間、

約24時間～約96時間、約36時間～約48時間、約36時間～約60時間、約36時間～約72時間、約36時間～約84時間、約36時間～約96時間、約48時間～約60時間、約48時間～約72時間、約48時間～約84時間、約60時間～約84時間、約60時間～約96時間、約72時間～約84時間、約72時間～約96時間、または約84時間～約96時間の、血漿中半減期を示してもよい。

#### 【0068】

本明細書の態様は、一つには、医薬組成物を開示する。本明細書中使用されるように、用語「医薬組成物」は、「治療用組成物」または「薬学的に許容可能な治療用組成物」と同義であり、たとえば本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストなどの活性成分の治療上有効な濃度を含む組成物を指す。本明細書中開示される医薬組成物は、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストを1種含んでもよい。あるいは、本明細書中開示される医薬組成物は、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストを複数種含んでもよい。この実施形態の態様では、本明細書中開示される医薬組成物は、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストを、約1、約2、約3、約4、または約5種含んでもよい。この実施形態の他の態様では、本明細書中開示される医薬組成物は、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストを、1種以上、2種以上、3種以上、4種以上、または5種以上含んでもよい。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中開示される医薬組成物は、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストを、最大1種、最大2種、最大3種、最大4種、または最大5種含んでもよい。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中開示される医薬組成物は、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストを、約1～約2種、約1～約3種、約1～約4種、約1～約5種、約2～約3種、約2～約4種、約2～約5種、約3～約4種、約3～約5種、または約4～約5種含んでもよい。

#### 【0069】

医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、個体に適切な治療応答を誘発するために十分な量である。典型的にはこの量は、有意に有害な副作用を引き起こさない量でもある。このような量は、本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようないずれのEphA4アンタゴニストを使用するかに応じて変動する。特定の医薬組成物の最適な量は、個体における抗体の力価および他の応答の観察を含む標準的な試験により、確認することができる。

#### 【0070】

一般的に、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの有効かつ安全な量は、約1ng～約1,000μgで変動する。この実施形態の態様では、治療用組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、たとえば約1ng、約2ng、約3ng、約4ng、約5ng、約6ng、約7ng、約8ng、約9ng、約10ng、約15ng、約20ng、約25ng、約30ng、約35ng、約40ng、約45ng、約50ng、約55ng、約60ng、約65ng、約70ng、約75ng、約80ng、約85ng、約90ng、約95ng、約100ng、約110ng、約120ng、約130ng、約140ng、約150ng、約160ng、約170ng、約180ng、約190ng、約200ng、約210ng、約220ng、約230ng、約240ng、約250ng、260ng、約270ng、約280ng、約290ng、約300ng、約310ng、約320ng、約330ng、約340ng、約350ng、360ng、約370ng、約380ng、約390ng、約400ng、約410ng、約420ng、約430ng、約440ng、約450ng、460ng、約470ng、約480ng、約490ng、約500ng、約510ng、約520ng、約530ng、約540ng、約550ng、560ng、約570ng、約580ng

、約590ng、約600ng、約610ng、約620ng、約630ng、約640ng、約650ng、660ng、約670ng、約680ng、約690ng、約700ng、約710ng、約720ng、約730ng、約740ng、約750ng、760ng、約770ng、約780ng、約790ng、約800ng、約810ng、約820ng、約830ng、約840ng、約850ng、860ng、約870ng、約880ng、約890ng、約900ng、約910ng、約920ng、約930ng、約940ng、約950ng、960ng、約970ng、約980ng、約990ng、または約1,000ngであってもよい。

#### 【0071】

この実施形態の他の態様では、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、たとえば少なくとも1ng、少なくとも2ng、少なくとも3ng、少なくとも4ng、少なくとも5ng、少なくとも6ng、少なくとも7ng、少なくとも8ng、少なくとも9ng、少なくとも10ng、少なくとも15ng、少なくとも20ng、少なくとも25ng、少なくとも30ng、少なくとも35ng、少なくとも40ng、少なくとも45ng、少なくとも50ng、少なくとも55ng、少なくとも60ng、少なくとも65ng、少なくとも70ng、少なくとも75ng、少なくとも80ng、少なくとも85ng、少なくとも90ng、少なくとも95ng、少なくとも100ng、少なくとも110ng、少なくとも120ng、少なくとも130ng、少なくとも140ng、少なくとも150ng、少なくとも160ng、少なくとも170ng、少なくとも180ng、少なくとも190ng、少なくとも200ng、少なくとも210ng、少なくとも220ng、少なくとも230ng、少なくとも240ng、少なくとも250ng、260ng、少なくとも270ng、少なくとも280ng、少なくとも290ng、少なくとも300ng、少なくとも310ng、少なくとも320ng、少なくとも330ng、少なくとも340ng、少なくとも350ng、360ng、少なくとも370ng、少なくとも380ng、少なくとも390ng、少なくとも400ng、少なくとも410ng、少なくとも420ng、少なくとも430ng、少なくとも440ng、少なくとも450ng、460ng、少なくとも470ng、少なくとも480ng、少なくとも490ng、少なくとも500ng、少なくとも510ng、少なくとも520ng、少なくとも530ng、少なくとも540ng、少なくとも550ng、560ng、少なくとも570ng、少なくとも580ng、少なくとも590ng、少なくとも600ng、少なくとも610ng、少なくとも620ng、少なくとも630ng、少なくとも640ng、少なくとも650ng、660ng、少なくとも670ng、少なくとも680ng、少なくとも690ng、少なくとも700ng、少なくとも710ng、少なくとも720ng、少なくとも730ng、少なくとも740ng、少なくとも750ng、760ng、少なくとも770ng、少なくとも780ng、少なくとも790ng、少なくとも800ng、少なくとも810ng、少なくとも820ng、少なくとも830ng、少なくとも840ng、少なくとも850ng、860ng、少なくとも870ng、少なくとも880ng、少なくとも890ng、少なくとも900ng、少なくとも910ng、少なくとも920ng、少なくとも930ng、少なくとも940ng、少なくとも950ng、960ng、少なくとも970ng、少なくとも980ng、少なくとも990ng、または少なくとも1,000ngであってもよい。

#### 【0072】

この実施形態のさらなる他の態様では、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、たとえば最大1ng、最大2ng、最大3ng、最大4ng、最大5ng、最大6ng、最大7ng、最大8ng、最大9ng、最大10ng、最大15ng、最大20ng、最大25ng、最大30ng、最大35ng、最大40ng、最大45ng、最大50ng、最大55ng、最大60ng、最大65ng、最大70ng、最大75ng、最大80ng、最大85ng、最大90ng、最大95ng、最大100ng、最大110ng、最大120ng、最大1

30ng、最大140ng、最大150ng、最大160ng、最大170ng、最大180ng、最大190ng、最大200ng、最大210ng、最大220ng、最大230ng、最大240ng、最大250ng、260ng、最大270ng、最大280ng、最大290ng、最大300ng、最大310ng、最大320ng、最大330ng、最大340ng、最大350ng、360ng、最大370ng、最大380ng、最大390ng、最大400ng、最大410ng、最大420ng、最大430ng、最大440ng、最大450ng、460ng、最大470ng、最大480ng、最大490ng、最大500ng、最大510ng、最大520ng、最大530ng、最大540ng、最大550ng、560ng、最大570ng、最大580ng、最大590ng、最大600ng、最大610ng、最大620ng、最大630ng、最大640ng、最大650ng、660ng、最大670ng、最大680ng、最大690ng、最大700ng、最大710ng、最大720ng、最大730ng、最大740ng、最大750ng、760ng、最大770ng、最大780ng、最大790ng、最大800ng、最大810ng、最大820ng、最大830ng、最大840ng、最大850ng、860ng、最大870ng、最大880ng、最大890ng、最大900ng、最大910ng、最大920ng、最大930ng、最大940ng、最大950ng、960ng、最大970ng、最大980ng、最大990ng、または最大1,000ngであってもよい。

#### 【0073】

この実施形態のさらなる他の態様では、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、たとえば約1ng～約10ng、約1ng～約20ng、約1ng～約30ng、約1ng～約40ng、約1ng～約50ng、約1ng～約60ng、約1ng～約70ng、約1ng～約80ng、約1ng～約90ng、約1ng～約100ng、約1ng～約110ng、約1ng～約120ng、約1ng～約130ng、約1ng～約140ng、約1ng～約150ng、約5ng～約10ng、約5ng～約20ng、約5ng～約30ng、約5ng～約40ng、約5ng～約50ng、約5ng～約60ng、約5ng～約70ng、約5ng～約80ng、約5ng～約90ng、約5ng～約100ng、約5ng～約110ng、約5ng～約120ng、約5ng～約130ng、約5ng～約140ng、約5ng～約150ng、約10ng～約20ng、約10ng～約30ng、約10ng～約40ng、約10ng～約50ng、約10ng～約60ng、約10ng～約70ng、約10ng～約80ng、約10ng～約90ng、約10ng～約100ng、約10ng～約110ng、約10ng～約120ng、約10ng～約130ng、約10ng～約140ng、約10ng～約150ng、約10ng～約175ng、約10ng～約200ng、約10ng～約225ng、約10ng～約250ng、約25ng～約50ng、約25ng～約75ng、約25ng～約100ng、約25ng～約125ng、約25ng～約150ng、約25ng～約175ng、約25ng～約200ng、約25ng～約225ng、約25ng～約250ng、約50ng～約75ng、約50ng～約100ng、約50ng～約125ng、約50ng～約150ng、約50ng～約175ng、約50ng～約200ng、約50ng～約225ng、約50ng～約250ng、約75ng～約100ng、約75ng～約125ng、約75ng～約150ng、約75ng～約175ng、約75ng～約200ng、約75ng～約225ng、または約75ng～約250ngの範囲にあってもよい。

#### 【0074】

この実施形態のさらなる他の態様では、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、たとえば約100ng～約125ng、約100ng～約150ng、約100ng～約175ng、約100ng～約200ng、約100ng～約225ng、約100ng～約250ng、約100ng～約275ng、約100ng～約300ng、約100ng～約325ng、約

100ng～約350ng、約100ng～約375ng、約100ng～約400ng、約100ng～約425ng、約100ng～約450ng、約100ng～約475ng、約100ng～約500ng、約100ng～約525ng、約100ng～約550ng、約100ng～約575ng、約100ng～約600ng、約125ng～約150ng、約125ng～約175ng、約125ng～約200ng、約125ng～約225ng、約125ng～約250ng、約125ng～約275ng、約125ng～約300ng、約125ng～約325ng、約125ng～約350ng、約125ng～約375ng、約125ng～約400ng、約125ng～約425ng、約125ng～約450ng、約125ng～約475ng、約125ng～約500ng、約125ng～約525ng、約125ng～約550ng、約125ng～約575ng、約125ng～約600ng、約150ng～約175ng、約150ng～約200ng、約150ng～約225ng、約150ng～約250ng、約150ng～約275ng、約150ng～約300ng、約150ng～約325ng、約150ng～約350ng、約150ng～約375ng、約150ng～約400ng、約150ng～約425ng、約150ng～約450ng、約150ng～約475ng、約150ng～約500ng、約150ng～約525ng、約150ng～約550ng、約150ng～約575ng、約150ng～約600ng、約200ng～約225ng、約200ng～約250ng、約200ng～約275ng、約200ng～約300ng、約200ng～約325ng、約200ng～約350ng、約200ng～約375ng、約200ng～約400ng、約200ng～約425ng、約200ng～約450ng、約200ng～約475ng、約200ng～約500ng、約200ng～約525ng、約200ng～約550ng、約200ng～約575ng、約200ng～約600ng、約200ng～約625ng、約200ng～約650ng、約200ng～約675ng、約200ng～約700ng、約200ng～約725ng、約200ng～約750ng、約200ng～約775ng、約200ng～約800ng、約200ng～約825ng、約200ng～約850ng、約200ng～約875ng、約200ng～約900ng、約200ng～約925ng、約200ng～約950ng、約200ng～約975ng、または約200ng～約1,000ngの範囲であってもよい。

### 【0075】

この実施形態のさらなる他の態様では、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、たとえば約250ng～約275ng、約250ng～約300ng、約250ng～約325ng、約250ng～約350ng、約250ng～約375ng、約250ng～約400ng、約250ng～約425ng、約250ng～約450ng、約250ng～約475ng、約250ng～約500ng、約250ng～約525ng、約250ng～約550ng、約250ng～約575ng、約250ng～約600ng、約250ng～約625ng、約250ng～約650ng、約250ng～約675ng、約250ng～約700ng、約250ng～約725ng、約250ng～約750ng、約250ng～約775ng、約250ng～約800ng、約250ng～約825ng、約250ng～約850ng、約250ng～約875ng、約250ng～約900ng、約250ng～約925ng、約250ng～約950ng、約250ng～約975ng、約250ng～約1,000ng、約300ng～約325ng、約300ng～約350ng、約300ng～約375ng、約300ng～約400ng、約300ng～約425ng、約300ng～約450ng、約300ng～約475ng、約300ng～約500ng、約300ng～約525ng、約300ng～約550ng、約300ng～約575ng、約300ng～約600ng、約300ng～約625ng、約300ng～約650ng、約300ng～約675ng、約300ng～約700ng、約300ng～約725ng、約300ng～約750ng、約300ng～約775ng、約300ng～約800ng、約300ng～約825ng、約300ng～約850ng

n g、約300n g～約875n g、約300n g～約900n g、約300n g～約925n g、約300n g～約950n g、約300n g～約975n g、約300n g～約1,000n g、約400n g～約425n g、約400n g～約450n g、約400n g～約475n g、約400n g～約500n g、約400n g～約525n g、約400n g～約550n g、約400n g～約575n g、約400n g～約600n g、約400n g～約625n g、約400n g～約650n g、約400n g～約675n g、約400n g～約700n g、約400n g～約725n g、約400n g～約750n g、約400n g～約775n g、約400n g～約800n g、約400n g～約825n g、約400n g～約850n g、約400n g～約875n g、約400n g～約900n g、約400n g～約925n g、約400n g～約950n g、約400n g～約975n g、または約400n g～約1,000n gの範囲であってもよい。

#### 【0076】

この実施形態のさらなる他の態様では、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、たとえば約500n g～約525n g、約500n g～約550n g、約500n g～約575n g、約500n g～約600n g、約500n g～約625n g、約500n g～約650n g、約500n g～約675n g、約500n g～約700n g、約500n g～約725n g、約500n g～約750n g、約500n g～約775n g、約500n g～約800n g、約500n g～約825n g、約500n g～約850n g、約500n g～約875n g、約500n g～約900n g、約500n g～約925n g、約500n g～約950n g、約500n g～約975n g、約500n g～約1,000n g、約600n g～約625n g、約600n g～約650n g、約600n g～約675n g、約600n g～約700n g、約600n g～約725n g、約600n g～約750n g、約600n g～約775n g、約600n g～約800n g、約600n g～約825n g、約600n g～約850n g、約600n g～約875n g、約600n g～約900n g、約600n g～約925n g、約600n g～約950n g、約600n g～約975n g、または約800n g～約1,000n gの範囲であってもよい。

#### 【0077】

この実施形態の態様では、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、たとえば約1μg、約2μg、約3μg、約4μg、約5μg、約6μg、約7μg、約8μg、約9μg、約10μg、約15μg、約20μg、約25μg、約30μg、約35μg、約40μg、約45μg、約50μg、約55μg、約60μg、約65μg、約70μg、約75μg、約80μg、約85μg、約90μg、約95μg、約100μg、約110μg、約120μg、約130μg、約140μg、約150μg、約160μg、約170μg、約180μg、約190μg、約200μg、約210μg、約220μg、約230μg、約240μg、約250μg、約260μg、約270μg、約280μg、約290μg、約300μg、約310μg、約320μg、約330μg、約340μg、約350μg、約360μg、約370μg、約380μg、約390μg、約400μg、約410μg、約420μg、約430μg、約440μg、約450μg、約460μg、約470μg、約480μg、約490μg、約500μg、約510μg、約520μg、約530μg、約540μg、約550μg、約560μg、約570μg、約580μg、約590μg、約600μg、約610μg、約620μg、約630μg、約640μg

、約 650 µg、660 µg、約 670 µg、約 680 µg、約 690 µg、約 700 µg、約 710 µg、約 720 µg、約 730 µg、約 740 µg、約 750 µg、760 µg、約 770 µg、約 780 µg、約 790 µg、約 800 µg、約 810 µg、約 820 µg、約 830 µg、約 840 µg、約 850 µg、860 µg、約 870 µg、約 880 µg、約 890 µg、約 900 µg、約 910 µg、約 920 µg、約 930 µg、約 940 µg、約 950 µg、960 µg、約 970 µg、約 980 µg、約 990 µg、または約 1,000 µg であってもよい。

#### 【0078】

この実施形態の他の態様では、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、たとえば少なくとも1 µg、少なくとも2 µg、少なくとも3 µg、少なくとも4 µg、少なくとも5 µg、少なくとも6 µg、少なくとも7 µg、少なくとも8 µg、少なくとも9 µg、少なくとも10 µg、少なくとも15 µg、少なくとも20 µg、少なくとも25 µg、少なくとも30 µg、少なくとも35 µg、少なくとも40 µg、少なくとも45 µg、少なくとも50 µg、少なくとも55 µg、少なくとも60 µg、少なくとも65 µg、少なくとも70 µg、少なくとも75 µg、少なくとも80 µg、少なくとも85 µg、少なくとも90 µg、少なくとも95 µg、少なくとも100 µg、少なくとも110 µg、少なくとも120 µg、少なくとも130 µg、少なくとも140 µg、少なくとも150 µg、少なくとも160 µg、少なくとも170 µg、少なくとも180 µg、少なくとも190 µg、少なくとも200 µg、少なくとも210 µg、少なくとも220 µg、少なくとも230 µg、少なくとも240 µg、少なくとも250 µg、260 µg、少なくとも270 µg、少なくとも280 µg、少なくとも290 µg、少なくとも300 µg、少なくとも310 µg、少なくとも320 µg、少なくとも330 µg、少なくとも340 µg、少なくとも350 µg、360 µg、少なくとも370 µg、少なくとも380 µg、少なくとも390 µg、少なくとも400 µg、少なくとも410 µg、少なくとも420 µg、少なくとも430 µg、少なくとも440 µg、少なくとも450 µg、460 µg、少なくとも470 µg、少なくとも480 µg、少なくとも490 µg、少なくとも500 µg、少なくとも510 µg、少なくとも520 µg、少なくとも530 µg、少なくとも540 µg、少なくとも550 µg、560 µg、少なくとも570 µg、少なくとも580 µg、少なくとも590 µg、少なくとも600 µg、少なくとも610 µg、少なくとも620 µg、少なくとも630 µg、少なくとも640 µg、少なくとも650 µg、660 µg、少なくとも670 µg、少なくとも680 µg、少なくとも690 µg、少なくとも700 µg、少なくとも710 µg、少なくとも720 µg、少なくとも730 µg、少なくとも740 µg、少なくとも750 µg、760 µg、少なくとも770 µg、少なくとも780 µg、少なくとも790 µg、少なくとも800 µg、少なくとも810 µg、少なくとも820 µg、少なくとも830 µg、少なくとも840 µg、少なくとも850 µg、860 µg、少なくとも870 µg、少なくとも880 µg、少なくとも890 µg、少なくとも900 µg、少なくとも910 µg、少なくとも920 µg、少なくとも930 µg、少なくとも940 µg、少なくとも950 µg、960 µg、少なくとも970 µg、少なくとも980 µg、少なくとも990 µg、または少なくとも1,000 µg であってもよい。

#### 【0079】

この実施形態のさらなる他の態様では、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、たとえば最大1 µg、最大2 µg、最大3 µg、最大4 µg、最大5 µg、最大6 µg、最大7 µg、最大8 µg、最大9 µg、最大10 µg、最大15 µg、最大20 µg、最大25 µg、最大30 µg、最大35 µg、最大40 µg、最大45 µg、最大50 µg、最大55 µg、最大60 µg、最大65 µg、最大70 µg、最大75 µg、最大80 µg、最大85 µg、最大90 µg、最大95 µg、最大100 µg、最大110 µg、最大120 µg、最大130 µg、最大140 µg、最大150 µg、最大160 µg、最大170 µg、最大1

80 µg、最大190 µg、最大200 µg、最大210 µg、最大220 µg、最大230 µg、最大240 µg、最大250 µg、260 µg、最大270 µg、最大280 µg、最大290 µg、最大300 µg、最大310 µg、最大320 µg、最大330 µg、最大340 µg、最大350 µg、360 µg、最大370 µg、最大380 µg、最大390 µg、最大400 µg、最大410 µg、最大420 µg、最大430 µg、最大440 µg、最大450 µg、460 µg、最大470 µg、最大480 µg、最大490 µg、最大500 µg、最大510 µg、最大520 µg、最大530 µg、最大540 µg、最大550 µg、560 µg、最大570 µg、最大580 µg、最大590 µg、最大600 µg、最大610 µg、最大620 µg、最大630 µg、最大640 µg、最大650 µg、660 µg、最大670 µg、最大680 µg、最大690 µg、最大700 µg、最大710 µg、最大720 µg、最大730 µg、最大740 µg、最大750 µg、760 µg、最大770 µg、最大780 µg、最大790 µg、最大800 µg、最大810 µg、最大820 µg、最大830 µg、最大840 µg、最大850 µg、860 µg、最大870 µg、最大880 µg、最大890 µg、最大900 µg、最大910 µg、最大920 µg、最大930 µg、最大940 µg、最大950 µg、960 µg、最大970 µg、最大980 µg、最大990 µg、または最大1,000 µgであってもよい。

#### 【0080】

この実施形態のさらなる他の態様では、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、たとえば約1 µg～約10 µg、約1 µg～約20 µg、約1 µg～約30 µg、約1 µg～約40 µg、約1 µg～約50 µg、約1 µg～約60 µg、約1 µg～約70 µg、約1 µg～約80 µg、約1 µg～約90 µg、約1 µg～約100 µg、約1 µg～約110 µg、約1 µg～約120 µg、約1 µg～約130 µg、約1 µg～約140 µg、約1 µg～約150 µg、約5 µg～約10 µg、約5 µg～約20 µg、約5 µg～約30 µg、約5 µg～約40 µg、約5 µg～約50 µg、約5 µg～約60 µg、約5 µg～約70 µg、約5 µg～約80 µg、約5 µg～約90 µg、約5 µg～約100 µg、約5 µg～約110 µg、約5 µg～約120 µg、約5 µg～約130 µg、約5 µg～約140 µg、約5 µg～約150 µg、約10 µg～約20 µg、約10 µg～約30 µg、約10 µg～約40 µg、約10 µg～約50 µg、約10 µg～約60 µg、約10 µg～約70 µg、約10 µg～約80 µg、約10 µg～約90 µg、約10 µg～約100 µg、約10 µg～約110 µg、約10 µg～約120 µg、約10 µg～約130 µg、約10 µg～約140 µg、約10 µg～約150 µg、約10 µg～約160 µg、約10 µg～約170 µg、約10 µg～約180 µg、約10 µg～約190 µg、約10 µg～約200 µg、約10 µg～約210 µg、約10 µg～約220 µg、約10 µg～約230 µg、約10 µg～約240 µg、約10 µg～約250 µg、約10 µg～約260 µg、約10 µg～約270 µg、約10 µg～約280 µg、約10 µg～約290 µg、約10 µg～約300 µg、約10 µg～約310 µg、約10 µg～約320 µg、約10 µg～約330 µg、約10 µg～約340 µg、約10 µg～約350 µg、約10 µg～約360 µg、約10 µg～約370 µg、約10 µg～約380 µg、約10 µg～約390 µg、約10 µg～約400 µg、約10 µg～約410 µg、約10 µg～約420 µg、約10 µg～約430 µg、約10 µg～約440 µg、約10 µg～約450 µg、約10 µg～約460 µg、約10 µg～約470 µg、約10 µg～約480 µg、約10 µg～約490 µg、約10 µg～約500 µg、約10 µg～約510 µg、約10 µg～約520 µg、約10 µg～約530 µg、約10 µg～約540 µg、約10 µg～約550 µg、約10 µg～約560 µg、約10 µg～約570 µg、約10 µg～約580 µg、約10 µg～約590 µg、約10 µg～約600 µg、約10 µg～約610 µg、約10 µg～約620 µg、約10 µg～約630 µg、約10 µg～約640 µg、約10 µg～約650 µg、約10 µg～約660 µg、約10 µg～約670 µg、約10 µg～約680 µg、約10 µg～約690 µg、約10 µg～約700 µg、約10 µg～約710 µg、約10 µg～約720 µg、約10 µg～約730 µg、約10 µg～約740 µg、約10 µg～約750 µg、約10 µg～約760 µg、約10 µg～約770 µg、約10 µg～約780 µg、約10 µg～約790 µg、約10 µg～約800 µg、約10 µg～約810 µg、約10 µg～約820 µg、約10 µg～約830 µg、約10 µg～約840 µg、約10 µg～約850 µg、約10 µg～約860 µg、約10 µg～約870 µg、約10 µg～約880 µg、約10 µg～約890 µg、約10 µg～約900 µg、約10 µg～約910 µg、約10 µg～約920 µg、約10 µg～約930 µg、約10 µg～約940 µg、約10 µg～約950 µg、約10 µg～約960 µg、約10 µg～約970 µg、約10 µg～約980 µg、約10 µg～約990 µg、または約10 µg～約100 µgの範囲であってもよい。

#### 【0081】

この実施形態のさらなる他の態様では、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、たとえば約100 µg～約125 µg、約100 µg～約150 µg、約100 µg～約175 µg、約100 µg～約200 µg、約100 µg～約225 µg、約100 µg～約250 µg、約100 µg～約275 µg、約100 µg～約300 µg、約100 µg～約325 µg、約100 µg～約350 µg、約100 µg～約375 µg、約100 µg～約400 µg

、約100μg～約425μg、約100μg～約450μg、約100μg～約475μg、約100μg～約500μg、約100μg～約525μg、約100μg～約550μg、約100μg～約575μg、約100μg～約600μg、約125μg～約150μg、約125μg～約175μg、約125μg～約200μg、約125μg～約225μg、約125μg～約250μg、約125μg～約275μg、約125μg～約300μg、約125μg～約325μg、約125μg～約350μg、約125μg～約375μg、約125μg～約400μg、約125μg～約425μg、約125μg～約450μg、約125μg～約475μg、約125μg～約500μg、約125μg～約525μg、約125μg～約550μg、約125μg～約575μg、約125μg～約600μg、約150μg～約175μg、約150μg～約200μg、約150μg～約225μg、約150μg～約250μg、約150μg～約275μg、約150μg～約300μg、約150μg～約325μg、約150μg～約350μg、約150μg～約375μg、約150μg～約400μg、約150μg～約425μg、約150μg～約450μg、約150μg～約475μg、約150μg～約500μg、約150μg～約525μg、約150μg～約550μg、約150μg～約575μg、約150μg～約600μg、約200μg～約250μg、約200μg～約275μg、約200μg～約300μg、約200μg～約325μg、約200μg～約350μg、約200μg～約375μg、約200μg～約400μg、約200μg～約425μg、約200μg～約450μg、約200μg～約475μg、約200μg～約500μg、約200μg～約525μg、約200μg～約550μg、約200μg～約575μg、約200μg～約600μg、約200μg～約625μg、約200μg～約650μg、約200μg～約675μg、約200μg～約700μg、約200μg～約725μg、約200μg～約750μg、約200μg～約775μg、約200μg～約800μg、約200μg～約825μg、約200μg～約850μg、約200μg～約875μg、約200μg～約900μg、約200μg～約925μg、約200μg～約950μg、約200μg～約975μg、または約200μg～約1,000μgの範囲であってもよい。

【 0 0 8 2 】

この実施形態のさらなる他の態様では、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示される A P Y 環状ペプチドのような E p h A 4 アンタゴニストの量は、たとえば約 2 5 0 μ g ~ 約 2 7 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 3 0 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 3 2 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 3 5 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 3 7 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 4 0 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 4 2 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 4 5 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 4 7 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 5 0 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 5 2 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 5 5 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 5 7 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 6 0 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 6 2 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 6 5 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 6 7 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 7 0 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 7 2 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 7 5 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 7 7 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 8 0 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 8 2 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 8 5 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 8 7 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 9 0 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 9 2 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 9 5 0 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 9 7 5 μ g 、約 2 5 0 μ g ~ 約 1 , 0 0 0 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 3 2 5 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 3 5 0 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 3 7 5 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 4 0 0 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 4 2 5 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 4 5 0 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 4 7 5 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 5 0 0 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 5 2 5 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 5 5 0 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 5 7 5 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 6 0 0 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 6 2 5 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 6 5 0 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 6 7 5 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 7 0 0 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 7 2 5 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 7 5 0 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 7 7 5 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 8 0 0 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 8 2 5 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 8 5 0 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 8 7 5 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 9 0 0 μ g 、約 3 0 0 μ g ~ 約 9

25 μg、約300 μg～約950 μg、約300 μg～約975 μg、約300 μg～約1,000 μg、約400 μg～約425 μg、約400 μg～約450 μg、約400 μg～約475 μg、約400 μg～約500 μg、約400 μg～約525 μg、約400 μg～約550 μg、約400 μg～約575 μg、約400 μg～約600 μg、約400 μg～約625 μg、約400 μg～約650 μg、約400 μg～約675 μg、約400 μg～約700 μg、約400 μg～約725 μg、約400 μg～約750 μg、約400 μg～約775 μg、約400 μg～約800 μg、約400 μg～約825 μg、約400 μg～約850 μg、約400 μg～約875 μg、約400 μg～約900 μg、約400 μg～約925 μg、約400 μg～約950 μg、約400 μg～約975 μg、または約400 μg～約1,000 μgの範囲であってもよい。

#### 【0083】

この実施形態のさらなる他の態様では、医薬組成物に含まれる本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニストの量は、たとえば約500 μg～約525 μg、約500 μg～約550 μg、約500 μg～約575 μg、約500 μg～約600 μg、約500 μg～約625 μg、約500 μg～約650 μg、約500 μg～約675 μg、約500 μg～約700 μg、約500 μg～約725 μg、約500 μg～約750 μg、約500 μg～約775 μg、約500 μg～約800 μg、約500 μg～約825 μg、約500 μg～約850 μg、約500 μg～約875 μg、約500 μg～約900 μg、約500 μg～約925 μg、約500 μg～約950 μg、約500 μg～約975 μg、約500 μg～約1,000 μg、約600 μg～約625 μg、約600 μg～約650 μg、約600 μg～約675 μg、約600 μg～約700 μg、約600 μg～約725 μg、約600 μg～約750 μg、約600 μg～約775 μg、約600 μg～約800 μg、約600 μg～約825 μg、約600 μg～約850 μg、約600 μg～約875 μg、約600 μg～約900 μg、約600 μg～約925 μg、約600 μg～約950 μg、約600 μg～約975 μg、約600 μg～約1,000 μg、約700 μg～約725 μg、約700 μg～約750 μg、約700 μg～約775 μg、約700 μg～約800 μg、約700 μg～約825 μg、約700 μg～約850 μg、約700 μg～約875 μg、約700 μg～約900 μg、約700 μg～約925 μg、約700 μg～約950 μg、約700 μg～約975 μg、または約800 μg～約1,000 μgの範囲であってもよい。

#### 【0084】

本明細書中開示される医薬組成物は、任意に、活性成分の治療用組成物への処理を促進する、1つまたは複数の薬学的に許容可能な担体を含むことができる。本明細書中使用されるように、「薬学的に許容可能な」は、個体に投与する場合に、逆反応、アレルギー反応、または他の有害もしくは望ましくない反応を生成しないいずれかの分子実体または組成物を表す。本明細書中使用されるように、用語「薬理学的に許容可能な担体」は、「薬学的に許容可能な担体」と同義であり、実質的に、投与される場合に有害な作用を長期間または持続的に有さないいずれかの化合物を意味し、「薬理学的に許容可能なビヒクル、安定剤、希釈剤、添加剤、補助剤、または賦形剤」などの用語を包有する。このような担体は、一般的に活性化合物と混合され、または活性化合物を希釈または封入することが許容され、固体、半固体、または液体の薬剤であり得る。活性成分は可溶性であり得るか、または所望の担体中に懸濁剤として送達できることが理解されている。限定するものではないが、例えば水、生理食塩水、グリシン、ヒアルロン酸などの水性媒体；たとえばマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどの固体の担体；溶媒；分散媒体；コーティング剤；抗菌剤および抗真菌剤；等張剤および吸収遅延剤；または他のいずれかの活性成分を含む、様々な薬学的に許容可能な担体のいずれかを使用す

ことができる。薬理学的に許容可能な担体の選択は、投与形式に依存し得る。いずれかの薬理学的に許容可能な担体が活性成分と不適合である場合を除き、薬学的に許容可能な組成物におけるその使用が考慮されている。このような薬学的担体の特定の使用の非限定的な例は、PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS (Howard C. Ansel et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7<sup>th</sup> ed. 1999); REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20<sup>th</sup> ed. 2000); GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10<sup>th</sup> ed. 2001)、およびHANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, 4<sup>th</sup> edition 2003)で見出すことができる。これらのプロトコルは通例の手順であり、いかなる修正も、当業者の範囲内にあり、本明細書中の教示由来のものである。

#### 【0085】

本明細書中開示される医薬組成物は、限定するものではないが、緩衝剤、保存剤、等張調節剤、塩、抗酸化剤、浸透圧調節剤、生理学的物質、薬理学的物質、增量剤、乳化剤、湿潤剤、甘味剤または芳香剤などを含む他の薬学的に許容可能な成分（または医薬組成物）を任意に含んでもよい。得られる調製物が薬理学的に許容可能である限り、本明細書中に開示される治療用組成物を調製するために、pHを調節するための様々な緩衝剤および手段を使用することができる。このような緩衝剤として、限定するものではないが、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、中性緩衝生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、およびホウ酸緩衝液が挙げられる。必要に応じて、酸または塩基を使用して組成物のpHを調節できることが理解されている。薬学的に許容可能な抗酸化剤として、限定するものではないが、二亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシスティン、ブチルヒドロキシアニソール、およびブチルヒドロキシトルエンが挙げられる。有用な保存剤として、限定するものではないが、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサール、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、安定化オキシクロロ配合剤、およびキレート剤、たとえばDTPAまたはDTPA-ビスマミド、カルシウムDTPA、およびCaNaDTPA-ビスマミドなどが挙げられる。医薬組成物に有用な浸透圧調節剤として、限定するものではないが、たとえば塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、またはグリセリン、および他の薬学的に許容可能な浸透圧調節剤などの塩が挙げられる。たとえば本明細書中開示される-HIV抗体などの活性成分は塩として提供されてもよく、限定するものではないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸などを含む多くの酸を用いて形成することができる。塩は、対応する遊離塩基形態よりも水性または他のプロトン溶媒中でより可溶である傾向がある。薬理学の分野で知られているこれら物質および他の物質を治療用組成物に含めることができることが理解されている。

#### 【0086】

本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのような1つまたは複数のEphA4アンタゴニストを含む医薬組成物は、医学的および獣医学的応用に有用である。医薬組成物は単独で、または他の補助活性成分、薬剤、薬物、またはホルモンと併用して投与されてもよい。医薬組成物は、限定するものではないが、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠の作製、粉化、乳化、カプセル化、捕捉、および凍結乾燥を含む様々な処理のいずれかを使用して製造してもよい。医薬組成物は、限定するものではないが、滅菌溶液、懸濁物、エマルジョン、凍結乾燥物、錠剤、丸剤、ペレット、カプセル、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、または投与に適した他の剤形を含む様々な形態のいずれかをとることができる。

**【 0 0 8 7 】**

本明細書の態様は、一つには、EphA4に起因する疾患、障害、または病態を治療する方法を開示する。EphA4に起因する疾患、障害、または病態は、病態生理作用が、細胞におけるEphA4シグナリングの活動亢進、または空間的もしくは時間的に異常なEphA4シグナリングを引き起こす方法によるEphA4シグナリングの調節不全によるものである、いずれかの病態、疾患、または障害を表す。

**【 0 0 8 8 】**

このような方法は、治療方法（EphA4ベース疾患の発症の後）および予防方法（EphA4ベース疾患の発症の前）を含む。たとえば、EphA4に起因する疾患、障害、または病態に関して個体を治療するための治疗方法および予防方法は、EphA4に起因する疾患、障害、または病態のリスクのある個体を治療すること、EphA4に起因する疾患、障害、または病態を有する個体を治療すること、個体のEphA4に起因する疾患、障害、もしくは病態の可能性を減少もしくは低下させるため、EphA4に起因する疾患、障害、もしくは病態に対する個体の易罹患性を減少もしくは低減させるため、または個体のEphA4に起因する疾患、障害、もしくは病態を阻害もしくは予防するため、および罹患した個体から罹患していない個体へのEphA4に起因する疾患、障害、または病態の伝搬を減少、低減、阻害、もしくは抑制するために、EphA4に起因する疾患、障害、または病態から個体を保護する方法を含む。このような方法は、EphA4に起因する疾患、障害、または病態を有する、または有するリスクのある個体を治療的または予防的に処置するため、本明細書中に開示される医薬組成物を投与することを含む。よって、方法は、EphA4に起因する疾患、障害、もしくは病態を治療できる、またはEphA4に起因する疾患、障害、もしくは病態からの保護（たとえば予防的な保護）を個体に提供できる。

**【 0 0 8 9 】**

一実施形態では、EphA4に起因する疾患、障害、または病態を治療する方法は、本明細書中に開示される1つまたは複数のAPY環状ペプチドのような1つまたは複数のEphA4アンタゴニスト、または本明細書中開示される医薬組成物を、EphA4に起因する疾患、障害、または病態に関連する1つまたは複数の生理的な状態または症状を低減するために十分な量で、その必要のある個体に投与することにより、EphA4に起因する疾患、障害、または病態を治療することを含む。この実施形態の態様では、EphA4に起因する疾患、障害、または病態として、限定するものではないが、神経変性疾患、難聴、神経再生の促進、神経保護の促進、および癌が挙げられる。

**【 0 0 9 0 】**

神経変性疾患は、脳および末梢神経の機能に影響する病態である。これらは、ニューロンの劣化からもたらされ、進行性の中枢神経または末梢神経の機能不全を特徴とする。これらは2つの群：運動または感覚の問題を引き起こす状態と、記憶に影響するか、または認知症に関連する状態とに分類される。EphA4シグナリング活性は、この両方のカテゴリーにとって重要な機能を有する。たとえば、EphA4の発現の増加およびエフリンリガンドによるEphA4の活性化は、EphA4シグナリングが軸索成長の異常な阻害、異常なシナプス機能、および不十分なニューロンの生存をもたらすため、ALS、アルツハイマー病、多発性硬化症、脳卒中および外傷性脳損傷、ならびに他の神経変性疾患の発病の一因となる。よって本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニスト、または本明細書中に開示される医薬組成物は、これらAPY環状ペプチドがEphA4シグナリングを阻害することから、高いEphA4レベルを発現するいずれかの神経変性疾患を治療する際に有益である。神経変性疾患として、限定するものではないが、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、カナバン病、コケイン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ギラン・バレー症候群、HIV誘導型神経変性、ハンチントン病、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体認知症、マシャド・ジョセフ病、多発性硬化症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、レフサム

病、サンドホフ病、シルダー病、脊髄損傷、スティール・リチャードソン・オルゼウスキーリー病 (S t e e l e - R i c h a r d s o n - O l s z e w s k i ) 、脳卒中、脊髄癆および / または外傷性脳損傷が挙げられる。神経変性疾患に関連する症状として、限定するものではないが、運動異常、知覚異常、肢を握る行動 (l i m b g r a s p i n g ) 、筋力低下、萎縮、麻痺、軸索成長の異常な阻害、異常な軸索輸送、異常なシナプス機能、シナプス伝達の減少、シナプス可塑性不全、シナプスの減少、ニューロンの変性、運動ニューロンの変性、運動ニューロンの減少、不十分なニューロンの生存、記憶喪失、学習障害、認知症、アミロイド斑の沈着、異常な神経フィラメントの集積、反応性アストログリア、および / または反応性ミクログリアが挙げられる。

#### 【0091】

別の実施形態では、E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態を治療する方法は、神経変性疾患を治療する方法を含む。この実施形態の一態様では、神経変性疾患を治療する方法は、本明細書中に開示される 1 つまたは複数の A P Y 環状ペプチドのような 1 つまたは複数の E p h A 4 アンタゴニスト、または本明細書中開示される医薬組成物を、神経変性疾患に関連する 1 つまたは複数の生理的な状態または症状を低減するために十分な量でその必要のある個体に投与することにより、神経変性疾患を治療することを含む。

#### 【0092】

蝸牛有毛細胞は、すべての脊椎動物における聴覚系および前庭系の両方の主要な感覚受容体である。メカノトランスタクションを介して、有毛細胞は、その環境における動き(すなわち音)を検出し、聴覚に貢献する。有毛細胞の損傷は、聴覚の減少、すなわち感音性難聴を引き起こす。このような損傷は、遺伝的原因および / または環境上の原因により起こり得る。たとえば有毛細胞の変性および / または細胞死は、必須の増殖因子の欠如、外因性の毒素(聴覚毒性薬剤など)、雑音もしくは音による過剰刺激、ウイルスもしくは細菌感染症、自己免疫病態、または遺伝性疾患により引き起こされ得る。ヒトの蝸牛有毛細胞は再生できないため、損傷した細胞を交換できず、よってこれらの喪失は、永続性の難聴をもたらす。神経変性疾患に関連する症状は、限定するものではないが、聴覚の減少および / または感音性難聴を含む。現在、E p H A 4 シグナリングは、新規の蝸牛有毛細胞の生成を防止することが知られており、E p H A 4 活性の阻害が難聴の治療に有効な治療であり得ることが示唆されている。

#### 【0093】

別の実施形態では、E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態を治療する方法は、難聴を治療する方法を含む。この実施形態の一態様では、難聴を治療する方法は、本明細書中に開示される 1 つまたは複数の A P Y 環状ペプチドのような 1 つまたは複数の E p h A 4 アンタゴニスト、または本明細書中に開示される医薬組成物を、難聴に関連する 1 つまたは複数の生理的な状態または症状を低減させるために十分な量でその必要のある個体に投与することにより、難聴を治療することを含む。この実施形態の一態様では、本明細書中に開示される 1 つまたは複数の A P Y 環状ペプチドのような 1 つまたは複数の E p h A 4 アンタゴニスト、または本明細書中に開示される医薬組成物の投与は、蝸牛の感覚有毛細胞の生成を促進する。この実施形態の一態様では、投与は、耳の領域への注射によるものである。

#### 【0094】

神経再生 (n e r v e r e g e n e r a t i o n または n e u r o r e g e n e r a t i o n ) は、神経組織、細胞、または細胞産物の再増殖または修復を表す。このような機構は、新規のニューロン、グリア、軸索、ミエリン、またはシナプスの再生を含み得る。神経再生は、末梢神経系 (P N S) と中枢神経系 (C N S) との間で軸索の再生を制御する機能的な機構が異なるが、いずれも、損傷後の軸索の再生の阻害に寄与する E p h A 4 シグナリングの影響を受ける。よって、本明細書中に開示される A P Y 環状ペプチドのような E p h A 4 アンタゴニスト、または本明細書中に開示される医薬組成物は、E p h A 4 シグナリング活性を阻害することによる神経再生の促進に有用であり得る。神経再生の欠如に関連する症状として、限定するものではないが、運動異常、知覚異常、肢を握る

行動 (limb grasping)、筋力低下、萎縮、麻痺、神経機能の喪失、運動ニューロンの機能の喪失、感覚ニューロンの機能の喪失、神経増殖の阻害、軸索成長の阻害、シナップス可塑性の阻害、シナップスの減少、アストロサイト神経膠症、および / またはグリア性瘢痕が挙げられる。

#### 【0095】

別の実施形態では、EphA4に起因する疾患、障害、または病態を治療する方法は、神経再生を促進する方法を含む。この実施形態の一態様では、神経再生を促進する方法は、本明細書中に開示される1つまたは複数のAPY環状ペプチドのような1つまたは複数のEphA4アンタゴニスト、または本明細書中に開示される医薬組成物を、神経の分化および / または成長を刺激または促進させるために十分な量で、その必要がある個体に投与することにより神経再生を促進させることを含む。

#### 【0096】

最初の大脳の損傷後、一連の事象が、増悪事象の病因に関わらず最初の損傷を増幅する。二次的な生化学的变化が、関連する神経細胞死を伴うその後の組織損傷の一因となる。1つのこのような二次的な化学応答は、軸索の再生、神経発生、シナップス形成、および血管新生を防止する増殖阻害性の応答である。EphA4シグナリングは、神経損傷後の神経の成長を阻害することが知られている。よって本明細書中に開示されるAPY環状ペプチドのようなEphA4アンタゴニスト、または本明細書中に開示される医薬組成物は、このその後の損傷を最小限にする神経保護を提供するために有用であり得る。ここでの二次的な組織損傷は、これらAPY環状ペプチドがEphA4シグナリングを阻害することから、EphA4シグナリング活性に依存する。

#### 【0097】

別の実施形態では、EphA4に起因する疾患、障害、または病態を治療する方法は、神経保護を促進する方法を含む。この実施形態の一態様では、神経保護を促進する方法は、本明細書中に開示される1つまたは複数のAPY環状ペプチドのような1つまたは複数のEphA4アンタゴニスト、または本明細書中に開示される医薬組成物を、損傷からニューロンまたは神経組織を保護するために十分な量でその必要のある個体に投与することにより、神経保護を促進することを含む。

#### 【0098】

当初は軸索誘導分子として同定されたエフリンおよびEph受容体は、現在、無数の細胞の伝達事象に関与していることが知られている。多くのAクラスおよびBクラスの受容体が、悪性黒色腫、グリオーマ、前立腺癌、乳癌、小細胞肺癌、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、および結腸直腸癌を含む幅広い様々な腫瘍で過剰発現されていることが示されている。その後の研究で、Eph受容体が、血管の形成（脈管形成）およびリモデリング（血管新生）、よって腫瘍増殖の重要なステップを調節することが示された。神経膠芽腫、胃癌、肺癌、前立腺癌、および乳癌を含む様々な種類の癌にEphA4が関与しているという証拠が増加している。たとえばEphA4のダウンレギュレーションの研究は、白血病、前立腺癌、肺癌、および胃癌の細胞増殖、および肝癌の転移におけるEphA4の役割を示唆している。EphA4の高度の発現はまた、乳癌および胃癌の患者でより短い生存と相関しているが、反対の相関が肺癌患者で見いだされた。またEphA4は、皮膚T細胞リンパ腫の白血病バリアントであるセザリー症候群では高度にアップレギュレートされている。最後に、EphA4は、神経膠芽腫細胞の線維芽細胞増殖因子受容体1の発がん作用を増強し得る。よって、EphA4 - エフリンの相互作用を阻害することは、神経系における軸索の再生および神経の修復の促進、神経保護の提供、およびシナップス可塑性の調節、ならびに癌の進行の阻害に有益であり得る。

#### 【0099】

別の実施形態では、EphA4に起因する疾患、障害、または病態を治療する方法は、癌を治療する方法を含む。この実施形態の一態様では、癌を治療する方法は、本明細書中に開示される1つまたは複数のAPY環状ペプチドのような1つまたは複数のEphA4アンタゴニスト、または本明細書中に開示される医薬組成物を、癌に関連する1つまたは

複数の生理的な状態または症状を低減するために十分な量でその必要のある患者に投与することにより、癌を治療することを含む。本明細書中に開示されるA P Y環状ペプチドのようなE p h A 4アンタゴニスト、または本明細書中に開示される医薬組成物は、高いE p h A 4レベルを発現するいずれかの癌を治療する際に有益であり得る。この実施形態の一態様では、癌として、限定するものではないが、神経膠芽腫、胃癌、肺癌、前立腺癌、乳癌、肝癌、白血病、および皮膚T細胞リンパ腫の白血病バリアントであるセザリー症候群が挙げられる。

#### 【0100】

本発明の態様は、一つには、個体を提供する。個体は、ヒトを含むいずれかの哺乳類を含み、ヒトは患者であり得る。

#### 【0101】

本発明の態様は、一つには、本明細書中に開示されるA P Y環状ペプチド、または本明細書中に開示される医薬組成物を投与することを提供する。本明細書中使用されるように、用語「投与すること」は、本明細書中開示されるA P Y環状ペプチドまたは本明細書中に開示される医薬組成物を、臨床的に、治療的に、または実験的に有益な結果をもたらす可能性のある個体に提供するいずれかの送達機構を表す。本明細書中開示されるA P Y環状ペプチドまたは本明細書中に開示される医薬組成物を個体に投与するために使用される実際の送達機構は、限定するものではないが、E p h A 4に起因する疾患の種類、E p h A 4に起因する疾患の位置、E p h A 4に起因する疾患の原因、E p h A 4に起因する疾患の重症度、E p h A 4に起因する疾患にとって望ましい軽減の度合い、E p h A 4に起因する疾患にとって望ましい軽減の持続期間、使用される特定のA P Y環状ペプチドもしくは医薬組成物、使用される特定のA P Y環状ペプチドもしくは医薬組成物の排泄速度、使用される特定のA P Y環状ペプチドもしくは医薬組成物の薬力学、医薬組成物に含まれる他の化合物の性質、特定の投与経路、個体の特定の特徴、病歴および危険因子、たとえば年齢、体重、全身健康状態など、またはそれらの組み合わせを含む要因を考慮して、当業者により決定することができる。

#### 【0102】

本明細書中開示される組成物は、細胞の取り込みの手法を使用して個体に投与することができる。細胞の取り込み手法を使用した本明細書中開示される組成物の投与は、限定するものではないが、たとえば錠剤、液剤、カプセル、散剤などのいずれかの許容可能な形態での経口投与；たとえば滴剤、スプレー、クリーム、ゲル、または軟膏などのいずれかの許容可能な形態での局所投与；たとえば静脈注射、静脈内点滴、動脈内注射、動脈内点滴、および血管へのカテーテルでの滴下などのいずれかの許容可能な形態での血管内投与；たとえば腹腔内注射、筋肉内注射、皮下注射、皮下点滴、眼内注射、網膜注射、網膜下注射、髄腔内注射、脳室内注射、または硬膜外注射などのいずれかの許容可能な形態での組織周囲および組織内投与；たとえばカテーテルでの滴下などのいずれかの許容可能な形態での小胞内投与；およびたとえばインプラント、パッチ、ペレット、カテーテル、浸透圧ポンプ、坐剤、生体分解性送達システム、非生体分解性送達システム、または別の移植された放出延長システムもしくは徐放システムなどのデバイスの留置によるものを含む、様々な経腸性または非経口性の手法を含む。生体分解性ポリマーおよび使用方法の例示的な列挙は、たとえばHand book of Biodegradable Polymers (Abraham J. Domb et al., eds., Overseas Publishers Association, 1997)に記載されている。

#### 【0103】

本明細書中開示されるA P Y環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物は、E p h A 4に起因する疾患、障害、または病態を治療するために十分な量で投与される。この実施形態の態様では、本明細書中開示されるA P Y環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の投与量は、E p h A 4に起因する疾患、障害、もしくは病態に関連する1つもしくは複数の生理的な状態もしくは症状を低減するために十分な量、または

E p h A 4 に起因する疾患、障害、もしくは病態から個体を保護するために十分な量である。本明細書中使用されるように、用語「十分な量」は、「有効量」、「有効用量」、「治療上有効量」、または「治療上有效用量」を含み、所望の治療効果を達成するために必要な本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の最少量を表し、E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態に関連する 1 つまたは複数の生理学的な状態または症状を低減または阻害するために十分な量を含む。

#### 【 0 1 0 4 】

この実施形態の態様では、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態に関連する 1 つまたは複数の生理学的な状態または症状を、たとえば少なくとも 10 %、少なくとも 20 %、少なくとも 30 %、少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 100 %、低減または阻害する。この実施形態の他の態様では、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態に関連する 1 つまたは複数の生理学的な状態または症状を、たとえば最大 10 %、最大 20 %、最大 30 %、最大 40 %、最大 50 %、最大 60 %、最大 70 %、最大 80 %、最大 90 %、または最大 100 %、低減または阻害する。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態に関連する 1 つまたは複数の生理学的な状態または症状を、たとえば約 10 % ~ 約 100 %、約 10 % ~ 約 90 %、約 10 % ~ 約 80 %、約 10 % ~ 約 70 %、約 10 % ~ 約 60 %、約 10 % ~ 約 50 %、約 10 % ~ 約 40 %、約 20 % ~ 約 100 %、約 20 % ~ 約 90 %、約 20 % ~ 約 80 %、約 20 % ~ 約 70 %、約 20 % ~ 約 60 %、約 20 % ~ 約 50 %、約 20 % ~ 約 40 %、約 30 % ~ 約 100 %、約 30 % ~ 約 90 %、約 30 % ~ 約 80 %、約 30 % ~ 約 70 %、約 30 % ~ 約 60 %、または約 30 % ~ 約 50 %、低減または阻害する。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態に関連する 1 つまたは複数の生理学的な状態または症状を、たとえば少なくとも 1 週間、少なくとも 1 ヶ月間、少なくとも 2 ヶ月間、少なくとも 3 ヶ月間、少なくとも 4 ヶ月間、少なくとも 5 力月間、少なくとも 6 か月間、少なくとも 7 力月間、少なくとも 8 か月間、少なくとも 9 力月間、少なくとも 10 力月間、少なくとも 11 力月間、または少なくとも 12 か月間、低減または阻害する。

#### 【 0 1 0 5 】

個体に投与される本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の実際の有効量は、限定するものではないが、E p h A 4 に起因する疾患、障害、もしくは病態の種類、E p h A 4 に起因する疾患、障害、もしくは病態の位置、E p h A 4 に起因する疾患、障害、もしくは病態の原因、E p h A 4 に起因する疾患、障害、もしくは病態の重症度、E p h A 4 に起因する疾患、障害、もしくは病態に望ましい軽減の度合い、E p h A 4 に起因する疾患、障害、もしくは病態に望ましい軽減の持続期間、使用される特定の A P Y 環状ペプチドもしくは医薬組成物、使用される特定の A P Y 環状ペプチドもしくは医薬組成物の排泄速度、使用される特定の A P Y 環状ペプチドもしくは医薬組成物の薬力学、医薬組成物に含まれる他の化合物の性質、使用される特定の投与経路、個体の特定の特徴、病歴および危険因子、たとえば年齢、体重、全身健康状態など、またはそれらのいずれかの組み合わせを含む要因を考慮して、当業者により決定することができる。さらに、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の反復投与を使用する場合、実際の治療上有効量は、さらに、限定するものではないが、投与回数、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドもしくは本明細書中開示される医薬組成物の半減期、またはそれらのいずれかの組み合わせを含む要因に依存する。本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、ヒトに投与する前に、in vitro アッセイおよび動物モデルを使用す

る in vivoでの投与試験から推定することができることが当業者に知られている。様々な投与経路の有効性が異なるという観点から、必要な有効量が広く変動すると予測される。たとえば、経口投与は、一般的に、静脈内または硝子体内注射による投与よりも高い投与レベルを必要とすることが予測される。これら投与レベルの変更は、当業者によく知られている標準的な経験的な最適化ルーチンを使用して調節することができる。正確な治療上有効な投与レベルおよびパターンは、好ましくは上記で同定した要因を考慮して主治医により決定される。

#### 【0106】

この実施形態の他の態様では、本明細書中開示されるAPY環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、概して、約0.001μg/kg/日～約100μg/kg/日の範囲にある。この実施形態の態様では、本明細書中開示されるAPY環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、たとえば少なくとも0.001μg/kg/日、少なくとも0.01μg/kg/日、少なくとも0.1μg/kg/日、少なくとも1.0μg/kg/日、少なくとも5.0μg/kg/日、少なくとも10μg/kg/日、少なくとも15μg/kg/日、少なくとも20μg/kg/日、少なくとも25μg/kg/日、少なくとも30μg/kg/日、少なくとも35μg/kg/日、少なくとも40μg/kg/日、少なくとも45μg/kg/日、または少なくとも50μg/kg/日であってよい。

#### 【0107】

この実施形態の他の態様では、本明細書中開示されるAPY環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、たとえば約0.001μg/kg/日～約10μg/kg/日、約0.001μg/kg/日～約15μg/kg/日、約0.001μg/kg/日～約20μg/kg/日、約0.001μg/kg/日～約25μg/kg/日、約0.001μg/kg/日～約30μg/kg/日、約0.001μg/kg/日～約35μg/kg/日、約0.001μg/kg/日～約40μg/kg/日、約0.001μg/kg/日～約45μg/kg/日、約0.001μg/kg/日～約50μg/kg/日、約0.001μg/kg/日～約75μg/kg/日、または約0.001μg/kg/日～約100μg/kg/日の範囲であってよい。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中開示されるAPY環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、たとえば約0.01μg/kg/日～約10μg/kg/日、約0.01μg/kg/日～約15μg/kg/日、約0.01μg/kg/日～約20μg/kg/日、約0.01μg/kg/日～約25μg/kg/日、約0.01μg/kg/日～約30μg/kg/日、約0.01μg/kg/日～約35μg/kg/日、約0.01μg/kg/日～約40μg/kg/日、約0.01μg/kg/日～約45μg/kg/日、約0.01μg/kg/日～約50μg/kg/日、約0.01μg/kg/日～約75μg/kg/日、または約0.01μg/kg/日～約100μg/kg/日の範囲であってよい。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中開示されるAPY環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、たとえば約0.1μg/kg/日～約10μg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約15μg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約20μg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約25μg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約30μg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約35μg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約40μg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約45μg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約50μg/kg/日、約0.1μg/kg/日～約75μg/kg/日、または約0.1μg/kg/日～約100μg/kg/日の範囲であってよい。

#### 【0108】

この実施形態の他の態様では、本明細書中開示されるAPY環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、たとえば約1μg/kg/日～約10μg/kg/日、約1μg/kg/日～約15μg/kg/日、約1μg/kg/日～約20μg/kg/日、約1μg/kg/日～約25μg/kg/日、約1μg/kg/日～約30μ

g / kg / 日、約 1 μg / kg / 日 ~ 約 35 μg / kg / 日、約 1 μg / kg / 日 ~ 約 40 μg / kg / 日、約 1 μg / kg / 日 ~ 約 45 μg / kg / 日、約 1 μg / kg / 日 ~ 約 50 μg / kg / 日、約 1 μg / kg / 日 ~ 約 75 μg / kg / 日、または約 1 μg / kg / 日 ~ 約 100 μg / kg / 日の範囲であってもよい。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中開示される APY 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、たとえば約 5 μg / kg / 日 ~ 約 10 μg / kg / 日、約 5 μg / kg / 日 ~ 約 15 μg / kg / 日、約 5 μg / kg / 日 ~ 約 20 μg / kg / 日、約 5 μg / kg / 日 ~ 約 25 μg / kg / 日、約 5 μg / kg / 日 ~ 約 30 μg / kg / 日、約 5 μg / kg / 日 ~ 約 35 μg / kg / 日、約 5 μg / kg / 日 ~ 約 40 μg / kg / 日、約 5 μg / kg / 日 ~ 約 45 μg / kg / 日、約 5 μg / kg / 日 ~ 約 50 μg / kg / 日、約 5 μg / kg / 日 ~ 約 75 μg / kg / 日、または約 5 μg / kg / 日 ~ 約 100 μg / kg / 日の範囲であってもよい。

#### 【0109】

この実施形態の他の態様では、本明細書中開示される APY 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、概して約 0.001 μg / 日 ~ 約 100 μg / 日の範囲である。この実施形態の態様では、本明細書中開示される APY 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、たとえば少なくとも 0.001 μg / 日、少なくとも 0.01 μg / 日、少なくとも 0.1 μg / 日、少なくとも 1.0 μg / 日、少なくとも 5.0 μg / 日、少なくとも 10 μg / 日、少なくとも 15 μg / 日、少なくとも 20 μg / 日、少なくとも 25 μg / 日、少なくとも 30 μg / 日、少なくとも 35 μg / 日、少なくとも 40 μg / 日、少なくとも 45 μg / 日、または少なくとも 50 μg / 日であってもよい。

#### 【0110】

この実施形態の他の態様では、本明細書中開示される APY 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、たとえば約 0.001 μg / 日 ~ 約 10 μg / 日、約 0.001 μg / 日 ~ 約 15 μg / 日、約 0.001 μg / 日 ~ 約 20 μg / 日、約 0.001 μg / 日 ~ 約 25 μg / 日、約 0.001 μg / 日 ~ 約 30 μg / 日、約 0.001 μg / 日 ~ 約 35 μg / 日、約 0.001 μg / 日 ~ 約 40 μg / 日、約 0.001 μg / 日 ~ 約 45 μg / 日、約 0.001 μg / 日 ~ 約 50 μg / 日、約 0.001 μg / 日 ~ 約 75 μg / 日、または約 0.001 μg / 日 ~ 約 100 μg / 日の範囲であってもよい。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中開示される APY 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、たとえば約 0.01 μg / 日 ~ 約 10 μg / 日、約 0.01 μg / 日 ~ 約 15 μg / 日、約 0.01 μg / 日 ~ 約 20 μg / 日、約 0.01 μg / 日 ~ 約 25 μg / 日、約 0.01 μg / 日 ~ 約 30 μg / 日、約 0.01 μg / 日 ~ 約 35 μg / 日、約 0.01 μg / 日 ~ 約 40 μg / 日、約 0.01 μg / 日 ~ 約 45 μg / 日、約 0.01 μg / 日 ~ 約 50 μg / 日、約 0.01 μg / 日 ~ 約 75 μg / 日、または約 0.01 μg / 日 ~ 約 100 μg / 日の範囲であってもよい。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中開示される APY 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、たとえば約 0.1 μg / 日 ~ 約 10 μg / 日、約 0.1 μg / 日 ~ 約 15 μg / 日、約 0.1 μg / 日 ~ 約 20 μg / 日、約 0.1 μg / 日 ~ 約 25 μg / 日、約 0.1 μg / 日 ~ 約 30 μg / 日、約 0.1 μg / 日 ~ 約 35 μg / 日、約 0.1 μg / 日 ~ 約 40 μg / 日、約 0.1 μg / 日 ~ 約 45 μg / 日、約 0.1 μg / 日 ~ 約 50 μg / 日、約 0.1 μg / 日 ~ 約 75 μg / 日、または約 0.1 μg / 日 ~ 約 100 μg / 日の範囲であってもよい。

#### 【0111】

この実施形態の他の態様では、本明細書中開示される APY 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、たとえば約 1 μg / 日 ~ 約 10 μg / 日、約 1 μg / 日 ~ 約 15 μg / 日、約 1 μg / 日 ~ 約 20 μg / 日、約 1 μg / 日 ~ 約 25 μg / 日、約 1 μg / 日 ~ 約 30 μg / 日、約 1 μg / 日 ~ 約 35 μg / 日、約 1 μg / 日 ~ 約 40 μg / 日、約 1 μg / 日 ~ 約 45 μg / 日、約 1 μg / 日 ~ 約 50 μg / 日、約 1 μ

g / 日 ~ 約 75 μg / 日、または約 1 μg / 日 ~ 約 100 μg / 日の範囲であってもよい。この実施形態のさらなる他の態様では、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、たとえば約 5 μg / 日 ~ 約 10 μg / 日、約 5 μg / 日 ~ 約 15 μg / 日、約 5 μg / 日 ~ 約 20 μg / 日、約 5 μg / 日 ~ 約 25 μg / 日、約 5 μg / 日 ~ 約 30 μg / 日、約 5 μg / 日 ~ 約 35 μg / 日、約 5 μg / 日 ~ 約 40 μg / 日、約 5 μg / 日 ~ 約 45 μg / 日、約 5 μg / 日 ~ 約 50 μg / 日、約 5 μg / 日 ~ 約 75 μg / 日、または約 5 μg / 日 ~ 約 100 μg / 日の範囲であってもよい。

#### 【 0 1 1 2 】

投与は、単回投与または累積（連続）投与とすることができます、当業者によって容易に決定することができる。たとえば E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態の治療は、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量の 1 回の投与を含んでもよい。非限定的な例として、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、たとえば単回の注射または堆積（d e p o s i t i o n）として、個体に 1 回投与することができる。あるいは、H I V に起因する疾患の治療は、たとえば毎日、数日おき、週に 1 回、月に 1 回、または 1 年に 1 回などのある範囲の時間にわたり実行される、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量の複数回の投与を含んでもよい。非限定的な例として、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物は、1 年に 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、または 6 回、個体に投与することができる。投与時間は、個体の症状の重症度などの要因に応じて、個体間で変動する場合がある。たとえば、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量は、不定の期間、または個体が治療を必要としなくなるまで、3 ヶ月に 1 回個体に投与することができる。当業者は、個体の状態を、治療工程にわたりモニタリングできること、および投与される本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物の有効量をそれに従って調節できることを認識している。

#### 【 0 1 1 3 】

また、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドまたは本明細書中開示される医薬組成物は、治療の全般的な治療効果を上げるために、他の治療化合物と併用して個体に投与することもできる。ある適応症を治療するために複数の化合物を使用することは、副作用の存在を低減しつつ、有益な効果を上げることができる。

#### 【 0 1 1 4 】

また本明細書の態様は、以下のように記載することができる。

付記項 1 . 配列 X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>1</sub>  
- C<sub>1</sub> - C<sub>1</sub> ( S E Q    I D    N O : 3 ) 、 X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub>  
- X<sub>9</sub> - W - X<sub>1</sub> - C<sub>1</sub> ( S E Q    I D    N O : 4 ) 、 または X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>1</sub> - C<sub>1</sub> ( S E Q    I D    N O : 5 ) であって、式中、 X<sub>1</sub> が、独立して、 A 、 D - A 、 A 、 E 、 G 、 Q 、 D 、 L 、 S 、 F 、または Y であり； X<sub>2</sub> が、独立して P 、 A 、 G 、 A h x 、 A v a 、 A b u 、 A 、または S a r であり； X<sub>3</sub> が、独立して Y 、 F 、 W 、 V 、 L 、 H 、または I であり； X<sub>5</sub> が、独立して V または L であり； X<sub>6</sub> が、独立して Y 、 F 、 W 、または H であり； X<sub>7</sub> が、独立して任意のアミノ酸であり； X<sub>9</sub> が、独立して任意のアミノ酸であり； および X<sub>1</sub> - C<sub>1</sub> が、独立して任意のアミノ酸であり、 C<sub>4</sub> および C<sub>1</sub> がジスルフィド架橋を形成し、 C<sub>1</sub> が任意にアミド化されており、アミノ末端残基が任意にアセチル化されている、配列を含む、または本質的にからなる、またはからなる環状ペプチドを含む E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 2 . X<sub>1</sub> が、独立して A 、 D - A 、 A 、 E 、 G 、または Q である、実施形態 1 に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 3 . X<sub>1</sub> が、独立して A 、 D - A 、 A 、または E である、実施形態 1 または実

施形態 2 に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 4 . X<sub>2</sub> が P である、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 5 . X<sub>3</sub> が、独立して Y、F、W、V、L、または H である、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 6 . X<sub>3</sub> が、独立して Y、F、または W である、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 7 . X<sub>5</sub> が V である、実施形態 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 8 . X<sub>6</sub> が、独立して Y、F、または W である、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 9 . X<sub>7</sub> が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub> が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；および X<sub>11</sub> が、独立して P を除く任意のアミノ酸である、実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 10 . X<sub>7</sub> が、独立して、独立して R、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、または E であり；X<sub>9</sub> が、独立して S、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、または H であり；および X<sub>11</sub> が、独立して S、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、または G である、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 11 . X<sub>7</sub> が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり；X<sub>9</sub> が、独立して S、E、T、V、W、R、L、D、Y であり；および X<sub>11</sub> が、独立して S、E、L、N、T、K、V、I、または H である、実施形態 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 12 . X<sub>7</sub> が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり；X<sub>9</sub> が、独立して S、E、T、V、D、Y であり；および X<sub>11</sub> が、独立して S、E、L、N、K、V、I、または H である、実施形態 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 13 . X<sub>7</sub> が、独立して R、T、または N であり；X<sub>9</sub> が、独立して S、E、T、または V であり；および X<sub>11</sub> が、独立して S、E、L、または N である、実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 14 . 配列が、X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 6)、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 7) または X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 8) であって、式中、X<sub>1</sub> が、独立して A、D - A、A、E、G、または Q であり；X<sub>3</sub> が、独立して Y、F、W、V、L、または H であり；X<sub>5</sub> が、独立して V、または L であり；X<sub>6</sub> が、独立して Y、F、W、または H であり；X<sub>7</sub> が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub> が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；および X<sub>11</sub> が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり、C<sub>4</sub> および C<sub>12</sub> がジスルフィド架橋を形成し、C<sub>12</sub> が任意にアミド化されており、前記アミノ末端残基が任意にアセチル化されている、配列を含む、または本質的にからなる、またはからなる、実施形態 1、2、4、5、または 10 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 15 . X<sub>1</sub> が、独立して A、D - A、A、または E である、実施形態 14 に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 16 . X<sub>3</sub> が、独立して Y、F、または W である、実施形態 14 または実施形態 15 に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 17 . X<sub>5</sub> が V である、実施形態 14 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 18 . X<sub>6</sub> が、独立して Y、F、または W である、実施形態 14 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 19 . X<sub>7</sub>が、独立して R、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、または E であり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、または H であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、または G である、実施形態 14 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 20 . X<sub>7</sub>が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、V、W、R、L、D、Y であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、N、T、K、V、I、または H である、実施形態 14 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 21 . X<sub>7</sub>が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、V、D、Y であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、N、K、V、I、または H である、実施形態 14 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 22 . X<sub>7</sub>が、独立して R、T、または N であり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、または V であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、または N である、実施形態 11 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 23 . 配列が、X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 9)、X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 10) または X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 11) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D - A、A、E、G、または Q であり；X<sub>2</sub>が、独立して P、A、G、A h x、A v a、A b u、A、または S a r であり；X<sub>3</sub>が、独立して Y、F、W、V、L、または H であり；X<sub>6</sub>が、独立して Y、F、W、または H であり；X<sub>7</sub>が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり、C<sub>4</sub> および C<sub>12</sub> がジスルフィド架橋を形成し、C<sub>12</sub> が任意にアミド化されており、前記アミノ末端残基が任意にアセチル化されている、配列を含む、または本質的にからなる、またはからなる、実施形態 1、2、5、7、または 10 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 24 . X<sub>1</sub>が、独立して A、D - A、A、または E である、実施形態 23 に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 25 . X<sub>2</sub>が P である、実施形態 23 または実施形態 24 に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 26 . X<sub>3</sub>が、独立して Y、F、または W である、実施形態 23 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 27 . X<sub>6</sub>が、独立して Y、F、または W である、実施形態 23 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 28 . X<sub>7</sub>が、独立して R、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、または E であり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、または H であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、または G である、実施形態 23 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 29 . X<sub>7</sub>が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、V、W、R、L、D、Y であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、N、T、K、V、I、または H である、実施形態 23 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 30 . X<sub>7</sub>が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、V、D、Y であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、N、K、V、I、または H である、実施形態 23 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 3 1 . X<sub>7</sub>が、独立して R、T、または N であり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、または V であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、または N である、実施形態 2 3 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 3 2 . 配列が、X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 12)、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 13) または X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 14) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、E、G、または Q であり；X<sub>3</sub>が、独立して Y、F、W、V、L、または H であり；X<sub>6</sub>が、独立して Y、F、W、または H であり；X<sub>7</sub>が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり、C<sub>4</sub> および C<sub>12</sub> がジスルフィド架橋を形成し、C<sub>12</sub> が任意にアミド化されており、前記アミノ末端残基がアセチル化されている、配列を含む、または本質的にからなる、またはからなる、実施形態 1、2、5、または 10 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 3 3 . X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、または E である、実施形態 3 2 に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 3 4 . X<sub>3</sub>が、独立して Y、F、または W である、実施形態 3 2 または実施形態 3 3 に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 3 5 . X<sub>6</sub>が、独立して Y、F、または W である、実施形態 3 2 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 3 6 . X<sub>7</sub>が、独立して R、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、または E であり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、または H であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、または G である、実施形態 3 2 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 3 7 . X<sub>7</sub>が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、V、W、R、L、D、Y あり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、N、T、K、V、I、または H である、実施形態 3 2 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 3 8 . X<sub>7</sub>が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、V、D、Y あり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、N、K、V、I、または H である、実施形態 3 2 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 3 9 . X<sub>7</sub>が、独立して R、T、または N であり；X<sub>9</sub>が、独立して S、E、T、または V であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して S、E、L、または N である、実施形態 3 2 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 4 0 . 前記配列が、X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 15)、P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 16) または Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 17) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、E、G、または Q であり；X<sub>6</sub>が、独立して Y、F、W、または H であり；X<sub>7</sub>が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり、C<sub>4</sub> および C<sub>12</sub> がジスルフィド架橋を形成し、C<sub>12</sub> が任意にアミド化されており、前記アミノ末端残基が任意にアセチル化されている、配列を含む、または本質的にからなる、またはからなる、実施形態 1、2、または 10 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 4 1 . X<sub>1</sub>が、独立して A、D-A、A、または E である、実施形態 4 0 に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 4 2 . X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWである、実施形態4 0 または実施形態4 1 に記載のE p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 4 3 . X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、実施形態4 0 ~ 4 2 のいずれか1項に記載のE p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 4 4 . X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、実施形態4 0 ~ 4 3 のいずれか1項に記載のE p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 4 5 . X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、実施形態4 0 ~ 4 4 のいずれか1項に記載のE p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 4 6 . X<sub>7</sub>が、独立してR、T、またはNであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、実施形態4 0 ~ 4 5 のいずれか1項に記載のE p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 4 7 . 配列が、X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 18)、P<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 19) またはX<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W<sub>10</sub> - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO : 20) であって、式中、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり、C<sub>4</sub> および C<sub>12</sub> がジスルフィド架橋を形成し、C<sub>12</sub> が任意にアミド化されており、前記アミノ末端残基が任意にアセチル化されている、配列を含む、または本質的にからなる、またはからなる、実施形態1、2、5、または10 ~ 13 のいずれか1項に記載のE p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 4 8 . X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、またはEである、実施形態4 7 に記載のE p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 4 9 . X<sub>3</sub>が、独立してY、F、またはWである、実施形態4 7 または実施形態4 8 に記載のE p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 5 0 . X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、実施形態4 7 ~ 4 9 のいずれか1項に記載のE p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 5 1 . X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、実施形態4 7 ~ 5 0 のいずれか1項に記載のE p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 5 2 . X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、実施形態4 7 ~ 5 1 のいずれか1項に記載のE p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 5 3 . X<sub>7</sub>が、独立してR、T、またはNであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、実施形態4 7 ~ 5 2 のいずれか1項に記載のE p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 5 4 . 配列が、X<sub>1</sub> - P<sub>2</sub> - Y<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - V<sub>5</sub> - Y<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W

1\_0 - X\_1\_1 - C\_1\_2 (SEQ ID NO: 21)、P\_2 - Y\_3 - C\_4 - V\_5 - Y\_6 - X\_7 - A\_8 - X\_9 - W\_1\_0 - X\_1\_1 - C\_1\_2 (SEQ ID NO: 22) または Y\_3 - C\_4 - V\_5 - Y\_6 - X\_7 - A\_8 - X\_9 - W\_1\_0 - X\_1\_1 - C\_1\_2 (SEQ ID NO: 23) であって、式中、X\_1 が、独立して A、D-A、A、E、G、または Q であり；X\_7 が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；X\_9 が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；および X\_1\_1 が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり、C\_4 および C\_1\_2 がジスルフィド架橋を形成し、C\_1\_2 が任意にアミド化されており、前記アミノ末端残基が任意にアセチル化されている、配列を含む、または本質的にからなる、またはからなる、実施形態 1、2、または 10～13 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 55. X\_1 が、独立して A、D-A、A、または E である、実施形態 54 に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 56. X\_7 が、独立して R、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、または E であり；X\_9 が、独立して S、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、または H であり；および X\_1\_1 が、独立して S、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、または G である、実施形態 54 または実施形態 55 に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 57. X\_7 が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり；X\_9 が、独立して S、E、T、V、W、R、L、D、Y であり；および X\_1\_1 が、独立して S、E、L、N、T、K、V、I、または H である、実施形態 54～56 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 58. X\_7 が、独立して R、T、N、D、S、または Q であり；X\_9 が、独立して S、E、T、V、D、Y であり；および X\_1\_1 が、独立して S、E、L、N、K、V、I、または H である、実施形態 54～57 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 59. X\_7 が、独立して R、T、または N であり；X\_9 が、独立して S、E、T、または V であり；および X\_1\_1 が、独立して S、E、L、または N である、実施形態 54～57 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 60. 配列が、X\_1 - P\_2 - Y\_3 - C\_4 - V\_5 - Y\_6 - R\_7 - A\_8 - X\_9 - W\_1\_0 - X\_1\_1 - C\_1\_2 (SEQ ID NO: 24)、P\_2 - Y\_3 - C\_4 - V\_5 - Y\_6 - R\_7 - A\_8 - X\_9 - W\_1\_0 - X\_1\_1 - C\_1\_2 (SEQ ID NO: 25) または Y\_3 - C\_4 - V\_5 - Y\_6 - R\_7 - A\_8 - X\_9 - W\_1\_0 - X\_1\_1 - C\_1\_2 (SEQ ID NO: 26) であって、式中、X\_1 が、独立して A、D-A、A、E、G、または Q であり；X\_9 が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり；および X\_1\_1 が、独立して P を除く任意のアミノ酸であり、C\_4 および C\_1\_2 がジスルフィド架橋を形成し、C\_1\_2 が任意にアミド化されており、前記アミノ末端残基が任意にアセチル化されている、配列を含む、または本質的にからなる、またはからなる、実施形態 1、2、または 10～13 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 61. X\_1 が、独立して A、D-A、A、または E である、実施形態 60 に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 62. X\_9 が、独立して S、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、または H であり；および X\_1\_1 が、独立して S、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、または G である、実施形態 60 または実施形態 61 に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 63. X\_9 が、独立して S、E、T、V、W、R、L、D、Y であり；および X\_1\_1 が、独立して S、E、L、N、T、K、V、I、または H である、実施形態 60～62 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 64. X\_9 が、独立して S、E、T、V、D、Y であり；および X\_1\_1 が、独立して S、E、L、N、K、V、I、または H である、実施形態 60～63 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 65 . X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、実施形態60～64のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項 66 . C<sub>12</sub>がアミド化されている、実施形態1～65のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項 67 . 約10個～約12個の長さのアミノ酸を有する、実施形態1～66のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項 68 . 12個の長さのアミノ酸を有する、実施形態1～67のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項 69 . 前記配列が、APYCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 35)、APYCVYR ASWSC - am (SEQ ID NO: 36)、APYCVYK ASWSC - am (SEQ ID NO: 45)、APYCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 46)、APYCVYR ASWSC - am (SEQ ID NO: 47)、APYCVYK ASWSC - am (SEQ ID NO: 48)、APYCVYR AEWECA (SEQ ID NO: 49)、APYCVYR AEWECA - am (SEQ ID NO: 50)、D-APYCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 51)、D-APYCVYR ASWSC - am (SEQ ID NO: 52)、APYCVWR ASWSC (SEQ ID NO: 53)、APYCVYT AEWLCA (SEQ ID NO: 54)、APYCVYN ATWNCA (SEQ ID NO: 55)、APYCVYR AVWEC (SEQ ID NO: 56)、APVCVWR ASWSC (SEQ ID NO: 57)、APLCVWR ASWSC (SEQ ID NO: 58)、APLCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 59)、APWC VFR ASWSC (SEQ ID NO: 60)、APHCVFR ASWSC (SEQ ID NO: 61)、APFCLYT ADWVC (SEQ ID NO: 62)、APYCVYD ATWIC (SEQ ID NO: 63)、APYCVYS ATWHC (SEQ ID NO: 64)、APYCVYD ASWNC (SEQ ID NO: 65)、APYCVYQ AYWKC (SEQ ID NO: 66)、APYCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 67)、EPYCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 68)、APLCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 69)、Ahx-YCVYR ASWSC - am (SEQ ID NO: 119)、Ava-YCVYR ASWSC - am (SEQ ID NO: 120)、Abu-YCVYR ASWSC - am (SEQ ID NO: 121)、A-YCVYR ASWSC - am (SEQ ID NO: 122)、GYCVYR ASWSC - am (SEQ ID NO: 123)またはSar1-Y-Ala8.am (SEQ ID NO: 124)である、実施形態1～68のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項 70 . 配列が、APYCVYR ASWSC - am (SEQ ID NO: 36)、APYCVYK ASWSC - am (SEQ ID NO: 45)、APYCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 46)、APYCVYR ASWSC - am (SEQ ID NO: 47)、APYCVYR AEWECA - am (SEQ ID NO: 50)、D-APYCVYR ASWSC - am (SEQ ID NO: 52)、APYCVWR ASWSC (SEQ ID NO: 53)、APYCVYT AEWLCA (SEQ ID NO: 54)、APYCVYN ATWNCA (SEQ ID NO: 55)またはAPYCVYR AVWEC (SEQ ID NO: 56)である、実施形態69に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項 71 . 配列が、APYCVYR ASWSC - am (SEQ ID NO: 36)、APYCVYR ASWSC - am (SEQ ID NO: 47)またはAPYCVYR AEWECA - am (SEQ ID NO: 50)である、実施形態70に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項 72 . アミノ末端残基がアセチル化されているか、またはアミノ末端残基がカルボキシベンジルで修飾されているか、または前記アミノ末端残基がアセチル化されておら

ず、もしくはカルボキシベンジルで修飾されていない、実施形態1～71のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項73. EphA4受容体に関して、 $1 \times 10^5 M^{-1}s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^5 M^{-1}s^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^6 M^{-1}s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^6 M^{-1}s^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^7 M^{-1}s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^7 M^{-1}s^{-1}$ 未満、または $1 \times 10^8 M^{-1}s^{-1}$ 未満の会合速度定数を有する、実施形態1～72のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項74. 前EphA4受容体に関して、 $1 \times 10^5 M^{-1}s^{-1} \sim 1 \times 10^8 M^{-1}s^{-1}$ 、 $1 \times 10^6 M^{-1}s^{-1} \sim 1 \times 10^8 M^{-1}s^{-1}$ 、 $1 \times 10^5 M^{-1}s^{-1} \sim 1 \times 10^7 M^{-1}s^{-1}$ 、または $1 \times 10^6 M^{-1}s^{-1} \sim 1 \times 10^7 M^{-1}s^{-1}$ の会合速度定数を有する、実施形態1～73のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項75. EphA4受容体に関して、 $1 \times 10^{-3}s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^{-3}s^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^{-4}s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^{-4}s^{-1}$ 未満、または $1 \times 10^{-5}s^{-1}$ 未満の解離速度定数を有する、実施形態1～74のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項76. EphA4受容体に関して、 $1 \times 10^{-3}s^{-1} \sim 1 \times 10^{-5}s^{-1}$ 、 $1 \times 10^{-3}s^{-1} \sim 1 \times 10^{-4}s^{-1}$ 、または $1 \times 10^{-4}s^{-1} \sim 1 \times 10^{-5}s^{-1}$ の解離速度定数を有する、実施形態1～75のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項77. EphA4受容体以外のエフリン受容体に関して、 $1 \times 10^0 M^{-1}s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^0 M^{-1}s^{-1}$ 、 $1 \times 10^1 M^{-1}s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^1 M^{-1}s^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^2 M^{-1}s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^2 M^{-1}s^{-1}$ 未満、 $1 \times 10^3 M^{-1}s^{-1}$ 未満、 $5 \times 10^3 M^{-1}s^{-1}$ 未満、または $1 \times 10^4 M^{-1}s^{-1}$ 未満の解離速度定数を有する、実施形態1～76のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項78. EphA4受容体以外のエフリン受容体に関して、最大 $1 \times 10^0 M^{-1}s^{-1}$ 、最大 $5 \times 10^0 M^{-1}s^{-1}$ 、最大 $1 \times 10^1 M^{-1}s^{-1}$ 、最大 $5 \times 10^1 M^{-1}s^{-1}$ 、最大 $1 \times 10^2 M^{-1}s^{-1}$ 、最大 $5 \times 10^2 M^{-1}s^{-1}$ 、最大 $1 \times 10^3 M^{-1}s^{-1}$ 、最大 $5 \times 10^3 M^{-1}s^{-1}$ 、または最大 $1 \times 10^4 M^{-1}s^{-1}$ の解離速度定数を有する、実施形態1～77のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項79. EphA4受容体に関して、 $500 nM$ 未満、 $450 nM$ 未満、 $400 nM$ 未満、 $350 nM$ 未満、 $300 nM$ 未満、 $250 nM$ 未満、 $200 nM$ 未満、 $150 nM$ 未満、 $100 nM$ 未満、 $75 nM$ 未満、 $50 nM$ 未満、 $25 nM$ 未満、 $20 nM$ 未満、 $15 nM$ 未満、 $10 nM$ 未満、 $5 nM$ 未満、 $1 nM$ 未満、 $0.5 nM$ 未満、または $0.1 nM$ 未満の平衡解離速度定数を有する、実施形態1～78のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項80. EphA4受容体に関して、約 $0.1 nM \sim$ 約 $10 nM$ 、約 $0.1 nM \sim$ 約 $25 nM$ 、約 $0.1 nM \sim$ 約 $75 nM$ 、約 $0.1 nM \sim$ 約 $100 nM$ 、約 $0.1 nM \sim$ 約 $125 nM$ 、約 $0.1 nM \sim$ 約 $150 nM$ 、約 $0.5 nM \sim$ 約 $10 nM$ 、約 $0.5 nM \sim$ 約 $25 nM$ 、約 $0.5 nM \sim$ 約 $75 nM$ 、約 $0.5 nM \sim$ 約 $100 nM$ 、約 $0.5 nM \sim$ 約 $125 nM$ 、約 $0.5 nM \sim$ 約 $150 nM$ 、約 $1 nM \sim$ 約 $10 nM$ 、約 $1 nM \sim$ 約 $25 nM$ 、約 $1 nM \sim$ 約 $75 nM$ 、約 $1 nM \sim$ 約 $100 nM$ 、約 $1 nM \sim$ 約 $125 nM$ 、約 $1 nM \sim$ 約 $150 nM$ 、約 $5 nM \sim$ 約 $10 nM$ 、約 $5 nM \sim$ 約 $25 nM$ 、約 $5 nM \sim$ 約 $75 nM$ 、約 $5 nM \sim$ 約 $100 nM$ 、約 $5 nM \sim$ 約 $125 nM$ 、約 $5 nM \sim$ 約 $150 nM$ 、約 $10 nM \sim$ 約 $25 nM$ 、約 $10 nM \sim$ 約 $50 nM$ 、約 $10 nM \sim$ 約 $75 nM$ 、約 $10 nM \sim$ 約 $100 nM$ 、約 $10 nM \sim$ 約 $125 nM$ 、約 $10 nM \sim$ 約 $150 nM$ 、約 $10 nM \sim$ 約 $175 nM$ 、または約 $10 nM \sim$ 約 $200 nM$ の平衡解離速度定数を有する、実施形態1～79のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項 8 1 . E p h A 4 受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットに関して、 $1 \times 10^0 M^{-1} s^{-1}$  未満、 $1 \times 10^1 M^{-1} s^{-1}$  未満、 $1 \times 10^2 M^{-1} s^{-1}$  未満、 $1 \times 10^3 M^{-1} s^{-1}$  未満、または $1 \times 10^4 M^{-1} s^{-1}$  未満の会合速度定数を有する、実施形態 1 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 8 2 . E p h A 4 受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットに関して、最大 $1 \times 10^0 M^{-1} s^{-1}$ 、最大 $1 \times 10^1 M^{-1} s^{-1}$ 、最大 $1 \times 10^2 M^{-1} s^{-1}$ 、最大 $1 \times 10^3 M^{-1} s^{-1}$ 、または最大 $1 \times 10^4 M^{-1} s^{-1}$  の会合速度定数を有する、実施形態 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 8 3 . E p h A 4 受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットに関して、少なくとも 2 倍以上、少なくとも 3 倍以上、少なくとも 4 倍以上、少なくとも 5 倍以上、少なくとも 6 倍以上、少なくとも 7 倍以上、少なくとも 8 倍以上、または少なくとも 9 倍以上、少なくとも 10 倍以上、少なくとも 20 倍以上、少なくとも 30 倍以上、少なくとも 40 倍以上、少なくとも 50 倍以上、少なくとも 60 倍以上、少なくとも 70 倍以上、少なくとも 80 倍以上、少なくとも 90 倍以上、少なくとも 100 倍以上、少なくとも 200 倍以上、少なくとも 300 倍以上、少なくとも 400 倍以上、少なくとも 500 倍以上、少なくとも 600 倍以上、少なくとも 700 倍以上、少なくとも 800 倍以上、少なくとも 900 倍以上、少なくとも 1,000 倍以上、少なくとも 2,500 倍以上、少なくとも 5,000 倍以上、少なくとも 7,500 倍以上、または少なくとも 10,000 倍以上の会合速度定数を有する、実施形態 1 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 8 4 . E p h A 4 受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットに関して、最大 1 倍以上、最大 2 倍以上、最大 3 倍以上、最大 4 倍以上、最大 5 倍以上、最大 6 倍以上、最大 7 倍以上、最大 8 倍以上、または最大 9 倍以上、最大 10 倍以上、最大 20 倍以上、最大 30 倍以上、最大 40 倍以上、最大 50 倍以上、最大 60 倍以上、最大 70 倍以上、最大 80 倍以上、最大 90 倍以上、最大 100 倍以上、最大 200 倍以上、最大 300 倍以上、最大 400 倍以上、最大 500 倍以上、最大 600 倍以上、最大 700 倍以上、最大 800 倍以上、最大 900 倍以上、最大 1,000 倍以上、最大 2,500 倍以上、最大 5,000 倍以上、最大 7,500 倍以上、または最大 10,000 倍以上である会合速度定数を有する、実施形態 1 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 8 5 . E p h A 4 リガンド結合ドメインのエフリン結合ポケット対 E p h A 4 受容体以外のエフリン受容体のエフリン結合ポケットの結合特異性の比率が、少なくとも 2 : 1 、少なくとも 3 : 1 、少なくとも 4 : 1 、少なくとも 5 : 1 、少なくとも 6 4 : 1 、少なくとも 7 : 1 、少なくとも 8 : 1 、少なくとも 9 : 1 、少なくとも 10 : 1 、少なくとも 15 : 1 、少なくとも 20 : 1 、少なくとも 25 : 1 、少なくとも 30 : 1 、少なくとも 35 : 1 、または少なくとも 40 : 1 である、実施形態 1 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 8 6 . E p h A 4 受容体の活性を、少なくとも 10 % 、少なくとも 20 % 、少なくとも 30 % 、少なくとも 40 % 、少なくとも 50 % 、少なくとも 60 % 、少なくとも 70 % 、少なくとも 80 % 、少なくとも 60 % 、または少なくとも 100 % 低減させる、実施形態 1 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 8 7 . 少なくとも 12 時間、少なくとも 18 時間、少なくとも 24 時間、少なくとも 30 時間、少なくとも 36 時間、少なくとも 42 時間、少なくとも 48 時間、少なくとも 54 時間、少なくとも 60 時間、少なくとも 66 時間、少なくとも 72 時間、少なくとも 78 時間、少なくとも 84 時間、少なくとも 90 時間、または少なくとも 96 時間の生物学的半減期を有する、実施形態 1 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

付記項 8 8 . 約 12 時間 ~ 約 24 時間、約 12 時間 ~ 約 36 時間、約 12 時間 ~ 約 48 時間、約 12 時間 ~ 約 60 時間、約 12 時間 ~ 約 72 時間、約 12 時間 ~ 約 84 時間、約 12 時間 ~ 約 96 時間、約 24 時間 ~ 約 36 時間、約 24 時間 ~ 約 48 時間、約 24 時間

～約60時間、約24時間～約72時間、約24時間～約84時間、約24時間～約96時間、約36時間～約48時間、約36時間～約60時間、約36時間～約72時間、約36時間～約84時間、約36時間～約96時間、約48時間～約60時間、約48時間～約72時間、約48時間～約84時間、約60時間～約96時間、約72時間～約84時間、約72時間～約96時間、または約84時間～約96時間の生物学的半減期を有する、実施形態1～87のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項89.少なくとも12時間、少なくとも18時間、少なくとも24時間、少なくとも30時間、少なくとも36時間、少なくとも42時間、少なくとも48時間、少なくとも54時間、少なくとも60時間、少なくとも66時間、少なくとも72時間、少なくとも78時間、少なくとも84時間、少なくとも90時間、または少なくとも96時間の血漿中半減期を有する、実施形態1～88のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項90.約12時間～約24時間、約12時間～約36時間、約12時間～約48時間、約12時間～約60時間、約12時間～約72時間、約12時間～約84時間、約12時間～約96時間、約24時間～約60時間、約24時間～約72時間、約24時間～約84時間、約24時間～約96時間、約36時間～約48時間、約36時間～約60時間、約36時間～約72時間、約36時間～約84時間、約36時間～約96時間、約48時間～約60時間、約48時間～約72時間、約48時間～約84時間、約60時間～約96時間、約72時間～約84時間、約72時間～約96時間、または約84時間～約96時間の血漿中半減期を有する、実施形態1～89のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

付記項91.請求項1～90のいずれか1項に記載の1つまたは複数のEphA4受容体アンタゴニストを含む医薬組成物。

付記項92.1つまたは複数のEphA4受容体アンタゴニストが、それぞれ約100ng～約1,000μgの量で存在する、実施形態91に記載の医薬組成物。

付記項93.医薬組成物が、1つまたは複数の薬学的に許容可能な担体をさらに含む、実施形態91または実施形態92に記載の医薬組成物。

付記項94.EphA4に起因する疾患、障害、または病態を治療する方法であって、実施形態1～90のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト、または実施形態90～93のいずれか1項に記載の医薬組成物を、その必要がある個体に投与することを含み、投与が、前記EphA4受容体に起因する疾患、障害、または病態に関連する1つまたは複数の症状を低減させる、方法。

付記項95.前記EphA4に起因する疾患、障害、または病態が、病態生理作用が、細胞のEphA4シグナリングの活動亢進、または空間的もしくは時間的に異常なEphA4シグナリングを引き起こす方法によるEphA4シグナリングの調節不全によるものである状態、疾患、障害、および／または病態を含む、実施形態94に記載の方法。

付記項96.前記EphA4に起因する疾患、障害、または病態が、神経変性疾患、難聴、神経再生の促進、神経保護の促進、または癌である、実施形態94または実施形態95に記載の方法。

付記項97.神経変性疾患を治療する方法であって、実施形態1～90のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト、または実施形態90～93のいずれか1項に記載の医薬組成物をその必要がある個体に投与することを含み、投与が、前記神経変性疾患に関連する1つまたは複数の症状を低減させる、方法。

付記項98.神経変性疾患が、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、カナバン病、コケイン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ギラン・バレー症候群、HIV誘導型神経変性、ハンチントン病、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体認知症、マシャド・ジョセフ病、多発性硬化症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッハ病、ピック病、原発性

側索硬化症、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、脊髄損傷、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄癆および／または外傷性脳損傷である、実施形態 9 7 に記載の方法。

付記項 9 9 . 1 つまたは複数の症状が、運動異常、知覚異常、肢を握る行動、筋力低下、萎縮、麻痺、軸索成長の異常な阻害、異常な軸索輸送、異常なシナプス機能、シナプス伝達の減少、シナプス可塑性不全、シナプスの減少、ニューロンの変性、運動ニューロンの変性、運動ニューロンの減少、不十分なニューロンの生存、記憶喪失、学習障害、認知症、アミロイド斑の沈着、異常な神経フィラメントの集積、反応性アストログリア、および／または反応性ミクログリアを含む、実施形態 9 7 または実施形態 9 8 に記載の方法。

付記項 1 0 0 . 難聴を治療する方法であって、実施形態 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト、または実施形態 9 0 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物をその必要がある個体に投与することを含み、投与が、難聴に関連する 1 つまたは複数の症状を低減させる、方法。

付記項 1 0 1 . 医薬組成物の投与が、新たな蝸牛感覚有毛細胞の生成を促進する、実施形態 1 0 0 に記載の方法。

付記項 1 0 2 . 1 つまたは複数の症状が、聴覚の減少および感音性難聴を含む、実施形態 1 0 0 または実施形態 1 0 1 に記載の方法。

付記項 1 0 3 . 神経再生を促進する方法であって、実施形態 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト、または実施形態 9 0 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を、神経の分化および／または増殖の促進を刺激するために十分な量でその必要がある個体に投与することにより、神経再生を促進することを含む、方法。

付記項 1 0 4 . 神経保護を促進する方法であって、実施形態 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト、または実施形態 9 0 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を、損傷からニューロンまたは神経組織を保護するために十分な量でその必要がある個体に投与することにより、神経保護を促進することを含む、方法。

付記項 1 0 5 . 癌を治療する方法であって、実施形態 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト、または実施形態 9 0 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を、その必要がある個体に投与することを含み、投与が、前記癌に関連する 1 つまたは複数の症状を低減させる、方法。

付記項 1 0 6 . 癌が、病態生理作用が、細胞の E p h A 4 シグナリングの活動亢進、または空間的もしくは時間的に異常な E p h A 4 シグナリングを引き起こす方法による E p h A 4 シグナリングの調節不全によるものである状態を含む、実施形態 1 0 5 に記載の方法。

付記項 1 0 6 . 癌が、神経膠芽腫、胃癌、肺癌、前立腺癌、乳癌、肝癌、白血病、またはセザリー症候群である、実施形態 1 0 5 または実施形態 1 0 6 に記載の方法。

付記項 1 0 7 . E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態を治療するための薬物の製造における、実施形態 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニストの使用。

付記項 1 0 8 . E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態の治療における、実施形態 1 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニストまたは実施形態 9 0 ~ 9 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

付記項 1 0 9 . E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態が、病態生理作用が、細胞の E p h A 4 シグナリングの活動亢進、または空間的もしくは時間的に異常な E p h A 4 シグナリングを引き起こす方法による E p h A 4 シグナリングの調節不全によるものである状態、疾患、障害、および／または病態を含む、実施形態 1 0 7 または実施形態 1 0 8 に記載の使用。

付記項 1 1 0 . E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態が、神経変性疾患、難聴、神経再生の促進、神経保護の促進、または癌である、実施形態 1 0 7 ~ 1 0 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

付記項 111 . 神経変性疾患を治療するための薬物の製造における、実施形態 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニストの使用。

付記項 112 . 神経変性疾患の治療における、実施形態 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト、または実施形態 90 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

付記項 113 . 前記神経変性疾患が、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、カナバン病、コケイン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ギラン・バレー症候群、HIV 誘導型神経変性、ハンチントン病、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体認知症、マシャド・ジョセフ病、多発性硬化症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、脊髄損傷、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄癆、および / または外傷性脳損傷である、実施形態 111 または実施形態 112 に記載の使用。

付記項 114 . 難聴を治療するための薬物の製造における、実施形態 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニストの使用。

付記項 115 . 難聴の治療における、実施形態 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト、または実施形態 90 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

付記項 116 . 薬物、E ph A 4 受容体アンタゴニスト、または医薬組成物が、新たな蝸牛感覚有毛細胞の産生を促進する、実施形態 114 または 115 に記載の方法。

付記項 117 . 神経再生を促進する薬物の製造における、実施形態 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニストの使用。

付記項 118 . 神経再生の促進における、実施形態 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト、または実施形態 90 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

付記項 119 . 神経保護を促進させる薬物の製造における実施形態 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニストの使用。

付記項 120 . 神経保護の促進における、実施形態 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト、または実施形態 90 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

付記項 121 . 癌を治療する薬物の製造における、実施形態 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニストの使用。

付記項 122 . 癌の治療における、実施形態 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の E ph A 4 受容体アンタゴニスト、または実施形態 90 ~ 93 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

付記項 123 . 前記癌が、病態生理作用が、細胞の E ph A 4 シグナリングの活動亢進、または空間的もしくは時間的に異常な E ph A 4 シグナリングを引き起こす方法による E ph A 4 シグナリングの調節不全によるものである状態を含む、実施形態 121 または実施形態 122 に記載の方法。

付記項 124 . 前記癌が、神経膠芽腫、胃癌、肺癌、前立腺癌、乳癌、肝癌、白血病、またはセザリー症候群である、実施形態 121 ~ 123 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【 0115 】

##### 実施例

以下の非限定的な実施例は、現在企図されている代表的な実施形態のより完全な理解を促進するため、例示的な目的のためにのみ提供されている。これらの実施例は、本明細書中開示されている化合物、医薬組成物、または障害を治療する方法もしくは使用を含む、本明細書中に記載される実施形態を限定すると解釈してはならない。

#### 【 0116 】

##### 実施例 1

A PY 環状ペプチドの合成

N末端で遊離アミン、およびアミド化したC末端またはC末端で遊離カルボン酸を有するA P Y環状ペプチドを、販売元(GenScript)から得た。ペプチドのアミドを、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)固相ペプチド合成のための手動の合成サイクルを使用して合成した。典型的には、Rinkアミド樹脂(0.69mmol/g、Novabiochem)を使用して、0.2mmolのスケールで合成を行った。2.5mlの0.4MのHCTU(1.0mMol)およびDIEA(261μL、1.5mmol)に溶解したFmocで保護したアミノ酸(1.1mmol)を使用して、カップリングを20分間行った。Fmocの脱保護を、過剰な20%の4-Meピペリジンで合計7分間処理することにより、促進した。ペプチドを脱保護し、室温で2分間攪拌しながらTFA:TIS:EDT:H2O(92.5:2.5:2.5:2.5)を使用して樹脂から分離した。TFAをN<sub>2</sub>下で80%蒸発させ、氷冷したジエチルエーテルを使用して沈殿させ、ろ過し、冷却したエーテルでさらに洗浄した。粗製ペプチドを、45%のアセトニトリル/水、0.05%のTFAに溶解し、凍結乾燥した。試料を20%の酢酸で可溶化した後に、逆相高速液体クロマトグラフィー(HPLC)およびエレクトロスプレーイオン化質量分析により解析した。試料が十分に均質である場合、これを0.1mg/mlのペプチド濃度で、0.1MのNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>(pH 8)中で酸化的にフォールディングさせた後、HPLC精製を行った。有意な合成副生成物が存在した場合、ペプチドを酸化する前にHPLCにより精製した。ペプチド(>95%)の同一性および純度を、逆相HPLCおよびエレクトロスプレーイオン化質量分析により検証した。さらなる解析のため、ペプチドを、約10mMの濃度でDMSOまたは水に溶解し、280nmで吸光度を測定することにより濃度を検証した。

#### 【0117】

実施例2：EphA4と複合体を形成したA P Y環状ペプチドの結晶構造

EphA4リガンド結合ドメインは非結合型およびエフリンリガンドとの複合体型で結晶化されているが、EphA4のエフリン結合ポケットを標的とするペプチドおよび小分子を含む複合体は、構造上の評価が行われていない。

#### 【0118】

EphA4リガンド結合ドメイン(Alaにより置換されたCys204を含む残基29~204)を、pETNK1-His-3C-LIC発現ベクターにクローニングし、E.coli origami 2(DE3)細菌細胞で発現させ、20℃で一晩増殖させた。細胞を超音波処理により溶解し、EphA4リガンド結合ドメインを、Ni<sup>2+</sup>アフィニティクロマトグラフィーにより精製した。N末端のHisタグを、3Cプロテアーゼで切断し(EphA4のN末端で余分の3個のGPG残基を残す)、100mMのNaCl、10mMのHepes(pH 7.9)中で平衡化したSuperdex 200カラムを使用したゲルろ過により除去した。タンパク質のアリコートを液体窒素で急速に凍結し、-80℃で保存した。

#### 【0119】

結晶化のため、EphA4リガンド結合ドメインを、1.5倍モル過剰のペプチドに添加した。結晶化の試験を、商用スクリーニングを伴うシッティングドロップ蒸気拡散法を使用して行った。A P Yに関して添加剤の4%の1,3-ブタンジオール、またはA P Y-Ala8.amlに関して3%の1,6-ヘキサンジオールを用いて、0.2MのMgCl<sub>2</sub>、0.1MのTris HCl(pH 8.5)、25%のPEG 3350中のアディティブスクリーンHT(Hampton Research)を使用した2回目のスクリーニングラウンドの後に、単一の回折品質の結晶を得た。結晶を、20%のグリセロールを添加したリザーバー溶液中に凍結保護し、100Kの窒素流で冷凍冷却した。データセットを、100Kで回転陽極X線発生装置(Rigaku)で収集し、iMosflmおよびCCP4スイートのソフトウェアで処理した。最初の解析は、空間群P222<sub>1</sub>を示唆したが、複数の試験は結晶の双晶を示唆し、最終的にP2<sub>1</sub>を、真の空間群として決定した。初期位相は、検索モデルとしてのPDB 2WO1鎖B<sup>3-6</sup>からの座標を使用した分子置換により得た。非結晶学的対称性(NCS)の拘束を、最初の精密化ラウンド

で使用したが、後の精密化相は、T L S（並進／回転／回転を伴う並進）、および双晶精密化（双晶分画：いずれの構造も約0.35／0.65）を含むものであった。M o l P r o b i t yを、構造の検証に使用した。データ収集および精密化の統計値を、付帯表1にまとめる。

### 【表1】

表1.データ収集および精密化の統計値		
	APY-EphA4	APY- $\beta$ Ala8.am-EphA4
結晶		
空間群	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub>
格子サイズ a, b, c (Å)	36.27, 127.7, 84.57	37.22, 127.2, 84.6
格子サイズ $\alpha, \beta, \gamma (^{\circ})$	90,90,90	90,90,90
データ処理の統計値		
分解能 (Å)	50.95-2.42 (2.52-2.42)	50.83-2.41 (2.51-2.41)
R <sub>merge</sub>	0.073 (0.219)	0.061 (0.207)
反射	179142 (18172)	99518 (27979)
固有の反射	27280 (2882)	9181 (27766)
Vol	14.4 (4.9)	13.1 (4.8)
CC1/2	0.995 (0.971)	0.996 (0.935)
完全性 (%)	93.4 (90.1)	92.3 (80.6)
多重度	6.6 (6.3)	3.6 (3.3)
モデル		
非対称単位あたりのペプチド-EphA4の複合体	4	4
原子なし:ペプチド/EphA4	388/5703	392/5670
原子なし:水	176	150
原子なし:他の溶媒	60	140
精密化の統計値		
分解能 (Å)	50.95-2.42 (2.48-2.42)	40.14-2.41 (2.47-2.41)
反射	25901 (1765)	26512 (1676)
R <sub>work</sub> /R <sub>free</sub>	0.1706/0.2325 (0.301/0.423)	0.1731/0.2405 (0.199/0.261)
R.m.s. 偏差 : 結合の長さ (Å)	0.011	0.0095
R.m.s. 偏差 : 結合の角度 (Å)	1.468	1.416
ラマチャンドランの好みい傾向 (%)*	91.8	93.1
ラマチャンドランの好みい傾向 (%)*	7.9	6.8
MolProbity スコアバーセンタイル*	2.25/84 <sup>th</sup>	1.86/96 <sup>th</sup>

\* $\beta$  Ala残基は、解析から除外した。

### 【0120】

結晶化状態の十分なスクリーニングの後、APY-EphA4リガンド結合ドメイン複合体の結晶を作製するのに成功し、その結晶構造を2.4の分解能で解析した（表1）。この構造は、非対称単位に4つのAPY-EphA4複合体を含み、APY-EphA4の相互作用に関する詳細な情報を提供する。APY環状ペプチドは、エフリン結合ポケット内で利用可能な表面の約70%（600<sup>2</sup>）を効率的に利用する（図1A、1B）。リガンドに結合していない（PDBエントリー、3CKH、2W01、4BK4、および4M4P）またはエフリンに結合した構造（図1B、1D、1F）と、APYに結合したEphA4リガンド結合ドメインの構造の比較から、APY環状ペプチドが、EphA4の重要なループに立体構造の変化を誘導することが明らかとなる。ペプチドが結合すると、DEループおよびJKループを高度に構造化された逆平行シートの立体構造に固定し、それによってエフリン結合ポケットは「閉鎖した」立体構造をとり（図1D、1Fと図1Bを比較）、EphA4リガンド結合ドメインに関して報告された極度の構造上の柔軟性を妨げる。この構造上の再配置は、APY環状ペプチドがEphA4へのエフリンリガンドの結合を立体的に不可能にする競合阻害剤として機能するだけでなく、エフリンの結合に適していないEphA4リガンド結合ドメインの立体構造を促進することを示す（図1B）。EphA4リガンド結合ドメインにAPYが結合すると、エフリン誘導型の活性化を促進すると提唱されている受容体クラスタリング相互作用をも阻害するはずである。よって、APY-EphA4複合体の構造は、APY環状ペプチドが、複数の共同の機構を介してEphA4シグナリングを有効に阻害できることを示す。

### 【0121】

この構造はまた、APY環状ペプチドにおけるGly8の重要な役割も明らかにする。このGly8は、ペプチドの環状の部分の頂端にあり（図2A、2B）、天然のアミノ酸の

うち G 1 y とのみ適合するラマチャンドランプロットの回旋角（分子 A では = 115.9°； = -17.6°）を伴う。これは、EphA4 と相互作用する APY 残基の正確なアライメントに重要である「クラス 1 の 3 残基のヘアピン」構造の形成を可能にする。G 1 y 8 の周りの P ターン（図 2B、より厚いステイックで示されている）は、G 1 y と Ser 9 との間の短く好ましくない N-N 距離により示されるように、大きな歪みを示す（図 2B、緑色の破線、での距離を赤色で示す）。Tyr 3、Tyr 6、Trp 10、およびジスルフィド結合を含むペプチドの片側の残基は、エフリン結合ポケットとの疎水性相互作用に関わっており、結合したペプチドの反対側は、大部分が溶媒に曝露されたままである（図 2C）。APY は、EphA4 リガンド結合ドメインと 5 つの水素結合を形成する（Tyr 3<sub>APY</sub> の骨格の NH と、Cys 73<sub>EphA4</sub> の骨格のカルボニルとの間；Tyr 3<sub>APY</sub> の側鎖のヒドロキシルとPro 112<sub>EphA4</sub> の骨格のカルボニルとの間；Tyr 6<sub>APY</sub> の骨格 NH と Gln 71<sub>EphA4</sub> の側鎖カルボニルとの間；Tyr 6<sub>APY</sub> の骨格のカルボニルと、Gln 71<sub>EphA4</sub> の側鎖の NH との間；および Trp 10<sub>APY</sub> の側鎖の NH と Thr 104<sub>EphA4</sub> の側鎖のヒドロキシルとの間）（図 2D）。さらに、Gln 71<sub>EphA4</sub> の側鎖は、隣接する Thr 69<sub>EphA4</sub> の側鎖との水素結合により正しい位置に存在し、Thr 69<sub>EphA4</sub> を Ala に置換すると、APY 結合が失われることと一致する（図 2E）。また I59A および A193S の変異も、APY の結合を無効にすることが示されており、この構造は、これら EphA4 残基の両方が、ペプチドとの疎水性相互作用にも関与することを示している。対照的に、Thr 104<sub>EphA4</sub> を Ala に置換しても、APY の結合を減少させず、このことにより、Ala が、Tyr 6<sub>APY</sub> および Trp 10<sub>APY</sub> を収容する疎水性パッチに寄与することにより水素結合の喪失を相殺し得ることが示唆される。

#### 【0122】

EphA4 との相互作用に加えて、3 つの分子内水素結合は、ペプチドの -ヘアピン立体構造を安定化させる（Val 5 の骨格の NH と Ser 11 の骨格のカルボニルとの間；Val 5 の骨格のカルボニルと Ser 11 の骨格の NH との間；および Arg 7 の骨格の NH と Ser 9 の骨格のカルボニルとの間）（図 2D）。さらなるペプチドの安定化はが、ジスルフィド結合に抵抗して集合する、Tyr 6<sub>APY</sub> および Trp 10<sub>APY</sub> を含む芳香族のスタッキングによりもたらされる（図 2B）。まとめると、この結晶構造は、APY ペプチドがアロステリック作用をも誘導する EphA4 競合アンタゴニストであり、その環状のスキヤフォールドが、EphA4 の動的なエフリン結合ポケットを占有するための理想的な解決策を表すことを証明する。

#### 【0123】

##### 実施例 3

###### APY 環状ペプチドアンタゴニストの構造による最適化

EphA4 に結合した APY のヘアピン構造の鍵となる役割、およびその頂端の G 1 y 8 がこの構造の形成を許容する唯一の天然のアミノ酸であるという事実を考慮して、G 1 y 8 をいくつかの非天然アミノ酸と置換して、これらの置換が、ターン構造を保存しつつ EphA4 の結合に関するペプチドのより良好な配置を可能にし得るかどうかを決定するために探索した。さらに、Tyr 3<sub>APY</sub> の骨格のカルボニルとの追加的な水素結合の形成が、ペプチドの立体構造をさらに安定化させるからどうかを決定するために、APY の C 末端（Cys 12）のアミド化を評価した。よって、C 末端でアミド化されたペプチドを作製し、ELISAにおいて、EphA4 に対するエフリン A5 の結合を阻害するその能力を測定した。

#### 【0124】

EphA4-エフリン A5 の結合の阻害に関するペプチドの IC<sub>50</sub> 値を決定するために、プロテイン A でコーティングした 96 ウェルプレート（Pierce / Thermo Scientific）を、80 μl / ウェルの TBS-T (0.01% Tween-20 を含む、50 mM の Tris HCl、150 mM の NaCl (pH 7.5) ) 中の 1 μg / mL の EphA4 Fc と共に、室温で 1 時間インキュベートした。このウェ

ルをTBS Tで3回洗浄し、40 μl / ウェルのTBS T中で、0.05 nMのエフリンA5 - アルカリホスファターゼ(AP)および異なる濃度のペプチドと共に室温で1.5時間インキュベートした。次にこのウェルを洗浄し、結合したエフリンA5 APを、SEAP緩衝液(105 mMのジエタノールアミン、0.5 mMのMgCl<sub>2</sub>、pH 9.8)で希釈した1 mg / mlのp-ニトロフェニルリン酸の基質(Pierce / Thermo Scientific)を添加することにより定量化した。OD<sub>405</sub>を測定し、Fcでコーティングしたウェル由来の吸光度をバックグラウンドとして減算した。

### 【0125】

予測されるように、C末端のアミド化(APY.amに至る)は、APYのアンタゴニストの効力を上げ(約10倍)、Gly8の置換は、多様な効果を有した(図3A、表1)。DAla8は、効力に実質的に影響を与えず、Dアミノ酸がターンの形成を可能にするという事実と一致した。対照的に、比較のために行ったGly8のLAla8への置換は、効力の約30倍の減少をもたらし、ターン立体構造の重要性を確認した。残基8をアキラルなアミノイソ酪酸(Aib8)との置換を介してさらに拘束すると、おそらくはEphA4の結合に干渉し得る追加的なメチル基のため、効力は10倍超低減した。

### 【0126】

重要な知見は、APYの骨格構造がわずかに歪んでいるように見えることであった。たとえば水素結合は、理想的な2.9の長さよりもわずかに長い(図2B)。さらに、ターンの立体構造により、Gly8およびSer9のアミド基が近接し(2.6)、このことによりおそらくは静電反発力をもたらしている。ペプチドの頂端での密接な3残基のターンの歪みを解放するために、本出願人は、Gly8をAlaに置換することにより(3-アミノプロパン酸)、メチレンスペーサーを骨格に挿入した。注目すべきことに、これは、APY.amのアンタゴニストの効力を約8倍増加させ、これは、APY-Ala8.amの約30 nMのIC<sub>50</sub>に対応する(当初のAPY環状ペプチドよりも約85倍の改善)(図3A、表2)。

### 【表2】

表2. EphA4アンタゴニストとしてのAPY環状ペプチドの効力および親和性				
ペプチド	SEQ ID NO:	IC <sub>50</sub> ± SE (n) <sup>a</sup> by ELISA (nM)	K <sub>d</sub> by ITC (nM)	選択性 (μM)
APY	2	2,900 ± 300 (9)	1,400	> 15-倍
APY.am	27	280 ± 20 (3)	300	nd
ac.PY.am	28	> 10,000 (3)	nd	nd
DAla1-PY.am	29	1,100 ± 249 (3)	nd	nd
βAla1-PY.am	30	680 ± 130 (3)	nd	nd
APY-Ala8.am	31	7,700 ± 400 (3)	2,500	nd
APY-Aib8.am	32	2,600 ± 200 (3)	nd <sup>b</sup>	nd
APY-DAla8.am	33	280 ± 30 (3)	250	nd
APY-βAla8.am	34	34 ± 3 (13)	30	> 120-倍
ac.APY-βAla8.am	35	920 ± 60 (3)	nd	nd
ALY-βAla8.am	36	62 ± 13 (4)	nd	nd
PY-βAla8.am	37	48 ± 9 (6)	nd	nd
ac.PY-βAla8.am	38	537 ± 101 (3)	nd	nd
KY-βAla8.am	39	260 ± 58 (6)	nd	nd
ac.KY-βAla8.am	40	1,161 ± 301 (5)	nd	nd
HY-βAla8.am	41	596 ± 127 (3)	nd	nd
Y-βAla8.am	42	1,472 ± 342 (4)	nd	nd
Ahx1-Y-βAla8.am	119	83 ± 16 (6)	nd	nd
Ava1-Y-βAla8.am	120	67 ± 6 (6)	nd	nd
γAbu1-Y-βAla8.am	121	nd	nd	nd
βAla1-Y-βAla8.am	122	nd	nd	nd
Gly1-Y-βAla8.am	123	nd	nd	nd
Sar1-Y-βAla8.am	124	nd	nd	nd

<sup>a</sup>n = 実験の数  
<sup>b</sup>nd = 決定せず  
βAla = β-アラニン, DAla = D-アラニン; Ahx = アミノヘキサン酸 ; Ava = アミノペンタン酸(吉草酸) ; γAbu = γ-アミノ酪酸 ; Sar = サルコシン(N-メチルグリシン) .

### 【0127】

APY環状ペプチドのアミノ末端のアセチル化は、EphA4に関する結合親和性を減

少させるように見えた(表2)。たとえばAPY-A1a8.amのアセチル化は、EphA4に関する結合親和性の約30倍の減少をもたらした。同様の結果が、試験した他のAPY環状ペプチドを用いて得られた(表2)。

#### 【0128】

EphA4リガンド結合ドメインに対するペプチドの結合に関する解離定数( $K_D$ )の値の相補的な決定を、等温滴定型熱量測定(ITEC)を使用して確認した。EphA4リガンド結合ドメインおよびAPY環状ペプチドを希釈して、10mMのHepes(pH 7.6)および100mMのNaCl中5%のDMSOを含む最終緩衝液を得た。等温滴定型熱量測定(ITEC)の実験を、ITEC200熱量計(Microcal)を使用して行った。1mMのペプチド溶液の2μlのアリコートを、65~95μMの濃度で205μLのEphA4リガンド結合ドメイン溶液を含むセルに注入した。実験データを、Originソフトウェアパッケージ(Microcal)を使用して解析した。ITEC解析から、C末端のアミド化およびA1aのGly8との置換が結合親和性を増加させ、APY-A1a8.amの $K_D$ は35nMであることが確認された(表2)。この親和性の改善により、APY-A1a8.amが、今まで開発された中で最も効力の高いEphA4アンタゴニストとなる(図3B)。

#### 【0129】

APY-A1a.amのEph受容体選択性を評価するために、Eph受容体Fc融合タンパク質を、プロテインAでコーティングしたウェル上にて1μg/mlで固定化し、ペプチドの存在下または不存在下で、0.05nMのエフリンA5 AP(EphA受容体)またはエフリンB2 AP(EphB受容体)と共にインキュベートした。ELISA用のエフリンA5 APおよびエフリンB2 APを、Lamberto, et al., Distinctive Binding of Three Antagonistic Peptides to the Ephrin-Binding Pocket of the EphA4 Receptor, Biochem J. 445: 47-56 (2012)に開示される方法に従って、一過性にトランスフェクトしたHEK293T細胞において産生させた。この文献全体は本明細書中参照として援用されている。結合したエフリンA5の値を、ペプチドの非存在下で結合したエフリンA5に関する値に対して正規化し、 $I_{C_{50}}$ 値を各曲線下に示す。重要なことに、結合親和性の増加にも関わらず、ペプチドは、EphA4に対して選択性が高いままである。固定化したEphA Fc受容体に対するエフリンA5 APの結合、およびEphB Fc受容体に対するエフリンB2 APの結合の阻害を測定したELISAは、3.7μMのAPY-A1a8.amが、EphA4に対するエフリンの結合を選択的に阻害することを示す(図3C)。さらにAPY-A1a8.amは、EphA4の $I_{C_{50}}$ 値よりも約100倍高い濃度で使用される場合、他のEph受容体を阻害しない(図3C)。

#### 【0130】

実施例4:EphA4と複合体を形成したAPY-A1a8.amの結晶構造

APY-A1a8.amの効力の劇的な増加の根底にある分子の詳細を良好に理解するために、さらなる結晶化解析を行った。APY-EphA4複合体に使用した結晶化条件により最初の結晶を生成し、これをさらに精密化して回折結晶を得て、これによって本発明者は分解能2.4でAPY-A1a8.am-EphA4複合体の構造を解析することができた(表1)。結合したAPY-A1a8.amとAPYとの比較により、非常に類似した全体的な立体構造が明らかとなった(図4A)。しかしながら、APY-A1a8.amのC末端アミドとTyro3との間の追加的な水素結合の存在を含む、全体の分子内の水素結合のパターンおよび立体構造は、APYペプチドよりもAPY-A1a8.amにとって好ましい。たとえば追加的な水素結合は、APY-A1a8.amのアミド化C末端を、Tyro3の骨格のカルボニル官能基と結合させ、ペプチド全体の安定化およびEphA4との相互作用の改善をもたらす(図4B)。さらに、結晶非対称性単位の4つのPY-A1a8.am-EphA4複合体を、APY-EphA4構造

における対応物と比較すると、APY-Ala8.amの最適化された結合と一致する追加的な特性を明らかとなった。これらは、APYのGly8とSer9との間の対応する距離と比較して、Ala8の骨格のNHとAPY-Ala8.amのSer9との間の距離がより長いために、より歪みが少なくなったターンを含む(表3)。さらに、ペプチド内の水素結合の距離は、APY分子よりも4つのAPY-Ala8.am分子において、ばらつきが少くなり、より好ましいものである(表3)。これは、ITC実験におけるAPY-EphA4複合体の形成に対するエンタルピーの寄与の増加を反映している(図3B)。

【表3】

結合	(Å)							
	APY				APY-βAla8.am			
	A	B	C	D	A	B	C	D
Gly8/βAla8 N - Ser9 N	2.6	2.7	2.6	2.6	3.4	3.0	3.3	3.1
Arg7 N - Ser9 O	3.1	3.1	3.1	3.0	3.1	2.9	3.0	2.9
Val5 O - Ser11 N	3.7	2.9	3.3	3.0	3.0	3.0	3.1	3.0
Val5 N - Ser11 O	3.1	3.0	3.7	3.2	2.8	3.2	3.2	3.1
Tyr3 O - C-末端 N	—	—	—	—	3.4	3.0	3.1	3.6

## 【0131】

実施例5：二次的なファージディスプレイスクリーニングは、EphA4の結合に重要なAPYの特性を明らかにする。

異なるAPY残基の役割をさらに特徴づけるために、Cys4およびCys12(APYの環状の立体構造にとって必須)ならびにGly8(Pターンにとって必須)を保持するが、いくつかの他の位置で多様な残基を有する、4つの二次的なファージディスプレライブラリーを構築した。

【表4】

表4. ファージディスプレライブラリー		
名称	配列	SEQ ID NO:
APYペプチド	APYCVYRGSWSC	2
ライブラリー1	APXCVXRGSWSC	111
ライブラリー2	[AP(Y/F)CX(Y/F/W/L/C)XGXCCC]	112
ライブラリー3	APYCVYXGXWXC	113
ライブラリー4	XXXCVYRGSWSC	114

Xは任意のアミノ酸である。

## 【0132】

二次的なファージディスプレライブラリーを、製造社の推奨(New England BioLabs)に従って、PAGE-精製したオリゴヌクレオチドおよびM13KEgIIIクローニングベクターを使用することにより、作製した。ライブラリーを作製するために、以下のプライマーを使用した：ライブラリー1 SEQ ID NO:115；ライブラリー2 SEQ ID NO:116；ライブラリー3 SEQ ID NO:117；ライブラリー4 SEQ ID NO:118。プロテインGでコーティングしたウェルにおいて、トリス緩衝生理食塩水(TBS; 50mMのTris-HCl、150mMのNaCl、pH7.5)中10μg/mlで固定化したFc(EphA4Fc；R&D Systems)に融合したマウスのEphA4エクトドメイン上でパニングを行った。EphA4Fcを含まないウェルを陰性対照として使用した。TBS中0.5%のミルクを用いて、室温で1時間ウェルをブロッキングし、洗浄緩衝液(0.5%のTween-20を含むTBS)で洗浄した後、0.1%のTween-20を含む100μlのTBSで希釈したファージライブラリー( $10^7$ ~ $10^8$ のブラーク形成単

位）と共に、室温で1時間インキュベートした。未結合のファージを洗浄緩衝液で洗い流し、結合したファージを、0.2MのグリシンHCl（pH2.2）を用いて10分間溶離させた。溶離物を直ちに1MのTrisHCl（pH9.1）で中和した。

#### 【0133】

溶離したファージの力価を測定するために、10 $\mu$ g/mlのテトラサイクリンを含むLB中約0.6のOD<sub>600</sub>まで増殖させたE.coli ER2738細胞に、EphA4Fcでコーティングしたウェル、または対照のウェルから溶離させた異なる希釈のファージを、製造社の推奨（New England Biolabs）に従って5分間感染させた。EphA4結合性ファージを多く含むプレートからのブラークを、製造社の推奨（New England Biolabs）に従って増幅させ、EphA4の結合に関してELISAで試験した。製造社の推奨（New England Biolabs）に従ってファージのDNAを精製し、シークエンシングした。

#### 【0134】

EphA4へのファージの結合を測定するために、Ni-NTA HisSorb Strips（Qiagen）を、ヘキサヒスチジンC末端タグを有する1 $\mu$ g/mlのEphA4Fcを含むTBS中、または対照としのTBSのみを用いて1時間インキュベートした。次に、TBSに希釈した0.5%のミルクでウェルを1時間プロッキングし、洗浄緩衝液で洗浄した後、単一のブラークから増幅させたファージの1:200の希釈物と共に、室温で1時間インキュベートした。次にウェルを洗浄した後、西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）コンジュゲート M13抗体（GE Healthcare；#27-9421-01）を添加した。ファージの結合を、50mMのクエン酸（pH4.0）に溶解したABTS基質で検出した。OD<sub>405</sub>を測定し、EphA4Fcを含まないウェルからの吸光度をバックグラウンドとして減算した。

#### 【0135】

異なるファージクローンのEphA4結合の強度を比較するために、Ni-NTA HisSorb Stripsを、EphA4FcまたはバックグラウンドとしてのFc（Fisher Scientific）でコーティングした。異なる濃度のKYLアンタゴニストペプチドの存在下またはKYLの非存在下で、50 $\mu$ lのTBS、0.1%のTween-20中で1OD<sub>280</sub>に対応するファージ濃度で、1時間ウェルをインキュベートした。結合したファージを、HRPコンジュゲート M13抗体で定量化した。

#### 【0136】

重要なTyr3、Tyr6、およびTrp10を他のアミノ酸に置換できるかどうかを試験するために、本出願人は、これらの位置で様々な残基を含むライプラリーからEphA4結合ファージを単離した。ペプチド EphA4の構造と一致して、22のペプチドのシークエンシングにより、Leu（7個のペプチド）、Tyr（5個のペプチド）、Phe/Val（それぞれ3個のペプチド）およびIle/Trp/His（それぞれ1個のペプチド）を含む、3位での疎水性アミノ酸に優先性があることが示された（表5、ライプラリー1および4）。ファージディスプレイのペプチドのおおよその相対的な結合強度を評価するために、KYLペプチドアンタゴニストを使用して、ELISAでEphA4に対するファージの結合と競合させた。この結果は、ファージの結合を阻害するためには高濃度のKYLが必要であったため、3位にTyr、Phe、Trp、Val、Leu、His、およびTrpを有する（しかしIleを含まない）ペプチドが、EphA4に強力に結合できることを示唆する（表5、ライプラリー1および4）。さらに、多様な6位および/または10位を有するライプラリーから単離したファージディスプレイペプチドは、芳香性アミノ酸のみが、6位で認容され、10位ではTrpのみ認容されることを示唆する（表5、ライプラリー1および2）。これは、APY-EphA4疎水性相互作用のパターンの鍵となる特性のうちの1つである、2つの残基の間の芳香族スタッキングの形成と一致する。

【表5】

表5. 二次的なファージディスプレイのスクリーニング由来のペプチド				
ライブラリー クローン	クローンの番号	ペプチド	ファージ-EphA4 結合の阻害 <sup>f</sup>	SEQ ID NO:
1-1	1 <sup>a</sup>	AP <u>Y</u> CVW <u>RGSWSC</u>	++++	70
1-2	1	AP <u>V</u> CVW <u>RGSWSC</u>	+++	71
1-3	9	AP <u>L</u> CVW <u>RGSWSC</u>	+++	72
1-4	2 <sup>b,c</sup>	AP <u>L</u> CVY <u>RGSWSC</u>	+++	73
1-5	1	APICVY <u>RGSWSC</u>	+	74
1-6	1	AP <u>W</u> CVF <u>RGSWSC</u>	+++	75
1-7	1	AP <u>H</u> CVF <u>RGSWSC</u>	+++	76
2-1	2	AP <u>Y</u> C <u>SYYGQWMC</u>	++	77
2-2	15	AP <u>F</u> CLYT <u>GDWVC</u>	+++	78
2-3	6	AP <u>F</u> CSWAGWWTC	+	79
3-1	1	AP <u>Y</u> CVY <u>I</u> GEWL <u>C</u>	++++	80
3-2	2	AP <u>Y</u> CVY <u>DGTWIC</u>	+++	81
3-3	1	AP <u>Y</u> CVY <u>GGTWR</u> C	+	82
3-4	1	AP <u>Y</u> CVY <u>SGTWH</u> C	+++	83
3-5	4	AP <u>Y</u> CVY <u>NGTWNC</u>	++++	84
3-6	2	AP <u>Y</u> CVY <u>DGSWNC</u>	+++	85
3-7	2 <sup>a</sup>	AP <u>Y</u> CVY <u>KGSWNC</u>	nd <sup>d</sup>	86
3-8	1 <sup>a</sup>	AP <u>Y</u> CVY <u>EGLWNC</u>	nd	87
3-9	1	AP <u>Y</u> CVY <u>SGW</u> WNC	++	88
3-10	1	AP <u>Y</u> CVY <u>SGWWK</u> C	++	89
3-11	1	AP <u>Y</u> CVY <u>SGRWEC</u>	++	90
3-12	1	AP <u>Y</u> CVY <u>RGVWE</u> C	++++	91
3-13	1 <sup>a</sup>	AP <u>Y</u> CVY <u>OGLWEC</u>	nd	92
3-14	1 <sup>a</sup>	AP <u>Y</u> CVY <u>GGLWTC</u>	+	92
3-15	1 <sup>a</sup>	AP <u>Y</u> CVY <u>AGKWSC</u>	nd	94
3-16	1	AP <u>Y</u> CVY <u>QGYWKC</u>	+++	95
3-17	1	AP <u>Y</u> CVY <u>NGRWDC</u>	++	96
3-18	1 <sup>a</sup>	AP <u>Y</u> CVY <u>RGHWGC</u>	nd	97
3-19	1 <sup>a</sup>	G <u>P</u> YCVY <u>KGNWWC</u>	++	98
4-1	1	<u>AP</u> YCVY <u>RGSWSC</u>	+++	99
4-2	2	<u>E</u> P <u>Y</u> CVY <u>RGSWSC</u>	+++	100
4-3	2	<u>D</u> A <u>Y</u> CVY <u>RGSWSC</u>	+	101
4-4	1	<u>A</u> A <u>F</u> CVY <u>RGSWSC</u>	+	102
4-5	1 <sup>c</sup>	<u>A</u> P <u>L</u> CVY <u>RGSWSC</u>	+++	103
4-6	1	<u>L</u> P <u>L</u> CVY <u>RGSWSC</u>	+	104
4-7	1	<u>G</u> P <u>L</u> CVY <u>RGSWSC</u>	++	105
4-8	1	<u>S</u> ALCVY <u>RGSWSC</u>	+	106
4-9	1	<u>Q</u> ALCVY <u>RGSWSC</u>	++	107
4-10	1	<u>F</u> P <u>V</u> CVY <u>RGSWSC</u>	+	108
4-11	1	<u>L</u> P <u>V</u> CVY <u>RGSWSC</u>	+	109
4-12	1	<u>Y</u> PM <u>CVYRGSWSC</u>	+	110

<sup>a</sup> パニング由来ではない  
<sup>b</sup> 異なるDNA配列を有するクローン。APYペプチドの配列（ライブラリー4から単離）を枠で囲む。  
<sup>c</sup> 異なるライブラリーから単離される同じペプチド配列  
<sup>d</sup> nd, 未決定  
<sup>e</sup> Ala1からGlyへの変化はライブラリーにおいて設計しておらず、よって異常なオリゴヌクレオチドによるものである。  
<sup>f</sup> ファージ-EphA4結合を阻害するために必要とされるKYL濃度

【0137】

APYのN末端(Ala-Phe)に関して、EphA4結合ファージは、1位で様々な残基を含んだ(表4、ライブラリー4)。2位で、Pheは最も頻度が高く(12個中

8個のペプチド)、A1aは残りのペプチドに存在した。しかしながらA1a1/G1u1およびPro2を有するファージクローンのみが、EphA4に対して高い結合を示した(表4、ライブラリー4)。よって、結晶構造において明らかに重要な接点がないにも関わらず、APYの環状部分の外側の3つすべての残基の同一性は、APYの結合活性に重要である。

#### 【0138】

また結晶構造は、APYおよびAPY-A1a8.amのArg7、Ser9、およびSer11が、EphA4残基との直接的な相互作用に関与していないことも示す。実際に、幅広い様々なアミノ酸が、EphA4結合性ファージにおいてこれらの位置を占有することができる(表4、ライブラリー2および3)。さらに、残基7、9、および11が無作為化されているライブラリー3から無作為に選択したファージクローンのうちのおおよそ半分が、EphA1上でのパニングにより単離していなかったにも関わらず、EphA4に結合した。興味深いことに、このライブラリー由来の非結合ペプチドの1つを除くすべてが、無作為化した位置の一つでProを有する。よって、ほとんどのアミノ酸は、おそらくはAPYの環状部分の立体構造に及ぼすProの妨害作用により、Proを除きAPYスキヤフォールドの7位、9位、および11位を占有することができるようと思われる。これらのデータは、EphA4に結合したAPY誘導体の溶媒曝露側を形成する残基が、たとえば薬物動態的な特性を改善するペプチドの誘導体化のために、結合親和性の実質的な喪失を伴うことなく改変できることを示す。

#### 【0139】

##### 実施例6：APY環状ペプチドアンタゴニストのさらなる構造による最適化

当初のAPY環状ペプチドおよびAPY-A1a8.amの結晶構造と共に二次的なファージディスプレイのスクリーニングの知見に基づき、さらなるAPY環状ペプチドを、効力を増加させる目的で設計した。さらに、A1a1は、血清アミノペプチダーゼによるペプチドの切断を受けやすいことから、安定性を増加させるため、A1a1を、いくつかの異なる天然ではないアミノ酸に置換した。1つの誘導体(APY-d3.am)は、配列 APYCVYR ASWSC-am (SEQ ID NO: 47) を有し、A1a1およびG1y8の両方が A1a(3-アミノプロパン酸)に置換され、およびアミド化C末端を有する。別の誘導体(APY-d4.am)は、配列 APYCVYR AEWEC-am (SEQ ID NO: 50) を有し、A1a1およびG1y8の両方が A1a(3-アミノプロパン酸)に置換され、およびアミド化C末端を有することに加え、Ser9およびSer11の両方がグルタミンに置換されている。第3の誘導体(DA1a1-PY-A1a8.am)は、配列 D-APYCVYR ASWSC-am (SEQ ID NO: 52) を有し、A1a1がD-A1aに置換され、G1y8が A1a(3-アミノプロパン酸)に置換され、およびアミド化C末端を有する。

#### 【0140】

別の組の実験では、7位の効果を、Arg7をLysと置換することにより評価した。1つの誘導体(APY-Lys7-A1a8.am)は、配列 APYCVYK ASWSC-am (SEQ ID NO: 45) を有し、Arg7がLysに置換され、G1y8が A1a(3-アミノプロパン酸)に置換され、およびアミド化C末端を有する。別の誘導体(A1a1-PY-Lys7-A1a8.am)は、配列 APYCVYK AEWEC-am (SEQ ID NO: 48) を有し、A1a1およびG1y8の両方が A1a(3-アミノプロパン酸)に置換され、Arg7がLysに置換され、およびアミド化C末端を有する。

#### 【0141】

この結果は、APY-d3が、EphA4-エフリンの結合を特異的に阻害することを示し、ELISAでの $I_{C_{50}}$ 値は約30nMであり、およびITCにより測定した $K_D$ は約30nMであった。APY-d4は、APY-d3よりも2倍良好な成績を示し、ELISAにおいて約15nMの $I_{C_{50}}$ 値で EphA4-エフリンの結合を阻害した。すべてのAPY環状ペプチドは、従来知られているいずれかのEphA4アンタゴニストよ

りも少なくとも 35 倍の効力、および当初の APY 環状ペプチドよりも少なくとも 50 倍の効力を示す。

#### 【表 6】

表 6.EphA4アンタゴニストとしてのAPY環状ペプチドの効力および親和性				
ペプチド	SEQ ID NO:	IC <sub>50</sub> ± SE (n) <sup>a</sup> by ELISA (nM)	I T C (nM) による K <sub>D</sub>	ELISA (μM) による選択性
APY-βAla8.am	36	34 ± 3 (13)	30	> 120- 倍
APY-Lys7-βAla8.am	45	68 ± 11 (13)	nd	nd
APY-d3.am	46	30 ± 5 (16)	30	> 300- 倍
βAla1-PY-Lys7-βAla8.am	48	70 ± 17 (5)	nd	nd
APY-d4.am	50	16 ± 2 (4)	nd	> 300- 倍
DAla1-PY-βAla8.am	52	63 ± 13 (6)	45	> 150- 倍

<sup>a</sup>n = 実験数

#### 【0142】

重要なことに、結合親和性の増加にも関わらず、APY-d3.am、APY-d4.am および APY-DAla1.am は、EphA4 に対して選択性が高いままである。固定化した EphA Fc 受容体に対するエフリン A5/AP の結合、および EphB Fc 受容体に対するエフリン B2/AP の結合の阻害を測定した ELISA は、APY-d3.am、APY-d4.am および APY-DAla1.am が、それぞれ EphA4 に対するエフリンの結合を選択的に阻害することを示す（表 6）。さらに、本明細書中開示される APY 環状ペプチドは、EphA4 の IC<sub>50</sub> 値よりも約 100 倍高い濃度で使用する場合、他の Eph 受容体を阻害しない。たとえば、エフリン受容体の EphA2、EphA3、EphA5、EphA6、EphA7、EphA8、EphB1、EphB2、EphB3、EphB4、または EphB6 では、認識可能な APY 環状ペプチドの結合は検出されなかった。

#### 【0143】

実施例 7：APY 環状ペプチドの μM 以下の量は、細胞での EphA4 活性化を阻害する。

生細胞中の本明細書中開示される APY 環状ペプチドのアンタゴニストの効力を評価するために、EphA4 受容体媒介型のリン酸化を、細胞培養アッセイを使用して決定した。EphA4 を、様々な濃度の APY、APY-A1a8.am、または APY-d3.am の存在下で、エフリン-A5 Fc (+) または Fc 対照 (-) で処置した、安定にトランスフェクトされたヒトの胚性腎臓 (HEK293) 細胞から免疫沈降した。免疫沈降物を、ホスホチロシン (PTyr) に関して探索し、EphA4 に関して再度探索した。これらの実験は、APY-A1a8.am が、約 0.3 μM の IC<sub>50</sub> 値でエフリン A5 誘導型 EphA4 の活性化を阻害し、1.6 μM の APY-A1a8.am ではほぼ完全に阻害することを明らかにした（図 5A）。この阻害は、神経再生および ALS のマウスモデルに従来使用されている Eph4A アンタゴニストペプチドである KYL または APY（図 5A）よりも 20 倍以上効力が高い。同様に、APY-d3.am もまた、約 0.24 μM の IC<sub>50</sub> 値でエフリン A5 誘導型 EphA4 の活性化を阻害し、1.0 μM の APY-d3.am ではほぼ完全に阻害する。この阻害は、KYL または APY よりも 50 倍以上効力が高い。これらの結果は、本明細書中開示される環状ペプチドが、細胞におけるエフリン誘導型の EphA4 の活性化の有効な阻害剤でもあることを示す。

#### 【0144】

軸索新芽形成の機能不全および神経再支配の欠損は、ALS などの神経変性疾患の基礎となる病態の一部であると考えられ、最終的には神経細胞死を引き起こす。成長円すいの崩壊は、損傷した軸索が発芽および再生できなくなる機能不全に関連しているため、ニューロンの成長円すいの崩壊（軸索の先端での構造の拡大）を阻害する APY 環状ペプチド

の能力を、エフリン A 5 誘導型の崩壊が E p h A 4 の活性化に依存し、5 μM の K Y L ペプチドにより遮断することができる網膜鼻側外植片を使用して評価した。胎生 6 日目 (E 6) のニワトリの網膜鼻息外植片を、PBS 中 200 μg / ml のポリ D - リジンで一晩、次に、PBS 中 20 μg / ml のラミニンで 3 時間あらかじめコーティングした 3 5 mm のガラス底 MatTek プレート上で、37° で培養した。外植片を、0.4% のメチルセルロース (Sigma - Aldrich)、0.45% のグルコース、N - 2 サプリメント (Life Technologies)、2 mM の L - グルタミン (Life Technologies)、1 mM のピルビン酸ナトリウム、0.1% の BSA および抗生剤を含む D M E M - F 12 中で一晩培養した。次に培養培地を、メチルセルロースを含まない培地と交換し、3 時間後に網膜の外植片を、0.3 μM の APY - Ala 8 . am または 0.15 μM の APY - d 3 . am と共に 30 分間インキュベートした後、APY 環状ペプチドの持続的存在下で、1 μg / ml のあらかじめクラスタリングしたエフリン A 5 Fc または対照としての Fc で 30 分間刺激した。エフリン A 5 Fc は、1 / 10 のポリクローナル Fc 抗体 (Jackson Laboratories) と共に氷中で 30 分間インキュベートすることによりあらかじめクラスタリングした。次に外植片を、PBS 中 3.7% のホルムアルデヒド、4% のスクロースで、室温で 30 分固定し、PBS 中 0.1% の Triton X - 100 で 3 分間透過処理し、線維状のアクチンを、ローダミンコンジュゲートファロイジン (Life Technologies) で染色した。成長円すいを、蛍光顕微鏡下で撮影し、盲検でスコア付けした。ラメリポディアまたはフィロポディアが神経突起の先端に存在していない場合、成長円すいが崩壊したとスコア付けした。APY - Ala 8 . am に関して、崩壊した成長円すいの平均パーセンテージを示すヒストグラムを作製した (各実験の条件あたり約 70 ~ 500)。エラーバーは、3 つの実験からの標準誤差を表す。<sup>\*</sup>一元配置 ANOVA によりペプチドの非存在下での Fc と比較して、P < 0.05。

#### 【0145】

この結果は、APY - Ala 8 . am が、0.3 μM の濃度で成長円すいの崩壊を効果的に遮断したことを示す (図 5B)。このヒストグラムは、Fc のみで処理した対照の神経突起が、40% の成長円すいの崩壊のみを示し、対して Fc およびエフリン A 5 で処理した細胞は、約 65% の成長円すいの崩壊を呈し、崩壊が統計学的に有意に増加したことを示す。他方で、Fc および APY - Ala 8 . am で処置した神経突起は、約 30% の成長円すいの崩壊を示したが、Fc、エフリン - A 5、および APY - Ala 8 . am で処理した神経突起も同様に 30% のみの成長円すいの崩壊を示し、これは非刺激神経突起と同等のレベルであった。同様に、APY - d 3 . am は、0.15 μM の濃度で E p h A 4 依存的なニューロンの成長円すいの崩壊を強力に阻害する。たとえば、Fc でのみ処置した対照の神経突起は、20% のみ成長円すいの崩壊を示し、対して、Fc およびエフリン A 5 で処理した細胞は、約 70% の成長円すいの崩壊を示し、崩壊が統計学的に有意に増加した。他方で、Fc および APY - d 3 . am で処理した神経突起は約 30% の成長円すいの崩壊を示し、対して Fc、エフリン - A 5、および APY - d 3 . am で処理した細胞は、40% 未満のみの成長円すいの崩壊を呈し、これは、非刺激神経突起と同等のレベルであった。APY 環状ペプチドは、エフリンの非存在下で成長円すいの形態に検出可能な影響を及ぼさず、これは、非特異的な作用または毒性がないことと一致する。これらのデータは、本明細書中開示される APY 環状ペプチドが、E p h A 4 受容体シグナリングの存在下で成長円すいの崩壊を効果的に遮断したことを示す。

#### 【0146】

APY 環状ペプチドの細胞毒性を評価するために、MTT (3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2',5'-ジフェニルテトラゾリウムプロミド) 比色分析アッセイを行った。HT22マウスの海馬ニューロンを、10% の FBS、1 mM のピルビン酸ナトリウム、および抗生剤を補充した D M E M で増殖させた。96 ウェルプレートに細胞を播種し、30 μM の APY - Ala 8 . am または 2.7 μM の APY - d 3 . am (水に溶解した原液から希釀) と共に、または対照としてペプチドの非存在下で 24 時間イ

ンキュベートした。次に C O<sub>2</sub> インキュベーターにおいて、P B S 中 5 m g / m l の M T T (Sigma - Al d r i c h) と共に、細胞を 3 7 °で 2 時間インキュベートした。得られたホルマザン結晶を、100%の D M S O を添加することにより可溶化し、O D<sub>570</sub> を測定した。この細胞の生存率のアッセイは、成長円すいの崩壊を阻害するために十分な濃度よりも約 100 倍高い濃度の 30 μM の APY - A l a 8 . a m で 24 時間処置した海馬ニューロン由来の H T 2 2 細胞株において、有意な細胞毒性を明らかにしなかった（図 5 C）。同様に、成長円すいの崩壊を阻害するために必要とされる濃度よりも約 100 倍高い濃度の、2.7 μM の APY - d 3 . a m で 24 時間処置した海馬ニューロン由来の H T 2 2 細胞株でも、有意な細胞毒性は観察されなかった。K Y L ペプチドは、神経の修復を促進し、神経変性を相殺するための選択肢である E p h A 4 アンタゴニストであった。これらのデータは、本明細書中開示される APY 環状ペプチドが細胞傷害性ではないことを示す。

## 【 0 1 4 7 】

実施例 8：培養培地、血漿、および脳脊髄液における APY 環状ペプチドの安定性

本明細書中に開示される APY 環状ペプチドの安定性を評価するために、これらペプチドが E p h A 4 - エフリン - A 5 の相互作用を阻害する能力を、マウスの血漿またはラットの脳脊髄液 (C S F) における異なるインキュベーション時間の後に、評価した。これらの安定性のアッセイでは、APY 環状ペプチド 200 μM を、血漿または C S F 中、37 °でインキュベートした。異なる時点でのリコートを回収し、E p h A 4 A P - エフリン - A 5 F c 結合の阻害を測定する E L I S A に使用した。E L I S A では、エフリン A 5 F c を、上述のようにプロテイン A でコーティングした 96 ウェルプレート中、室温で 1 時間、1 μg / m l で固定化した。ペプチドを含む血漿または C S F を、0.05 nM の E p h A 4 A P と共に、1 : 20 の希釈（タンパク質の分解の非存在下での APY 環状ペプチド 10 μM の最終濃度に対応する）で、ウェル中で、4 °で 30 分間インキュベートした。これらのペプチド濃度は、エフリン - A 5 F c に対する E p h A 4 A P の結合の約 80 % の阻害を生じる。結合した A P 融合タンパク質の量を、280 nM で吸光度を測定することにより定量化した。F c でコーティングし、E p h A 4 A P および血漿または血清と共にインキュベートしたウェルから得た吸光度を、バックグラウンドとして減算した。APY 環状ペプチドを含まない条件付けした血漿または血清（ペプチドなし）と共にインキュベートしたウェルから得たシグナルを使用して、0 % の阻害レベル（有効性 = 0 ）を決定し、血漿または血清でインキュベートしていない APY 環状ペプチド（無処置のペプチド）の存在下でのシグナルを、正規化に使用した（有効性 = 1 ）。

## 【 表 7 】

表 7. APY 環状ペプチドの半減期		
ペプチド	半減期 (t <sub>1/2</sub> ) 血漿	半減期 (t <sub>1/2</sub> ) C S F
KYL	11 分	nd
APY	16 分	nd
APY-βAla8.am	2 時間	0.5 to 3 時間
APY-d3.am	>72 時間	>72 時間
DAla1-PY-βAla8.am	>72 時間	>72 時間

## 【 0 1 4 8 】

この結果は、K Y L および APY ペプチドがそのアンタゴニスト活性を急速に喪失することを示しており、マウスの血清中の半減期はそれぞれ 11 分および 16 分である。A P Y - A l a 8 . a m は、2 ~ 8 倍の安定性の増加を示し、マウスの血漿中の半減期は約 2 時間であり、ラットの C S F 中の半減期は、条件に応じて約 30 分 ~ 約 3 時間である。特に、本明細書中に開示される APY 環状ペプチドの 1 位に非天然アミノ酸を付加すると、ペプチドの半減期は有意に増加した。たとえば A P Y - d 3 および D A l a 1 - P Y - A l a 8 . a m は、両方とも、安定性の有意な増加を示し、マウスの血漿またはラット

の C S F 中の半減期は約 7 2 時間であった。これらの結果は、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドが、アンタゴニストの活性の半減期を有意に増加させるように改変できることを示す。

#### 【 0 1 4 9 】

実施例 9 : A L S における A P Y 環状ペプチドの治療上の有用性

A L S に及ぼす、本明細書中に開示される A P Y 環状ペプチドの治療効果を評価するために、A P Y 環状ペプチドによる E p h A 4 シグナリングの阻害を、A L S のマウス S O D 1 <sup>\*</sup> G 9 3 A モデルを使用して試験した。S O D 1 <sup>\*</sup> G 9 3 A トランスジェニックマウスは、コドン 9 3 でグリシンのアラニンへの 1 アミノ酸置換を有するヒト C u / Z n スーパーオキシドジスムターゼ 1 ( S O D 1 ) を発現する。この病原性の変異は家族性 A L S の早期発症に関連しており、半接合体の S O D 1 <sup>\*</sup> G 9 3 A 動物は、運動ニューロン、ならびに反応性アストログリアおよびミクログリアの変性における界面活性剤抵抗性の S O D - ユビキチンの凝集体の進行性の蓄積および異常な神経フィラメントの蓄積によりニューロンの変性を示す。ニューロンの変性は、異常な軸索輸送による脊髄からの運動ニューロンの減少により、1 つまたは複数の肢に肢を握る行動、広範囲の筋力低下、萎縮、および麻痺をもたらす。またトランスジェニックマウスでは寿命が短縮される。

#### 【 0 1 5 0 】

S O D 1 <sup>\*</sup> G 9 3 A マウスおよび年齢をマッチさせた対照として使用した非トランスジェニックマウスの脳の脳室に、ミニポンプを使用して本明細書中開示される A P Y - A 8 . a m 、 A P Y - d 3 、または A P Y - d 4 、または A P Y - d 3 ダイマーなどの A P Y 環状ペプチドを投与する。行動解析から、対照と比較した S O D 1 <sup>\*</sup> G 9 3 A マウスの筋肉の機能を明らかにする。次に、S O D 1 <sup>\*</sup> G 9 3 A マウスおよび対照の筋肉および神経筋接合部の病態を、アミロイド ( A ) 抗体を使用する標準的な組織学的染色および免疫染色化学を使用してアッセイする。これらの結果は、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドが、疾患の発症および発病を遅らせ、運動ニューロンの喪失を減少させ、および / またはマウスを長く生存させることにより、E p h A 4 シグナリングの阻害における本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドの治療効果、および A L S の治療におけるその有用性を証明する。さらに、これらのデータは、E p h A 4 シグナリングの阻害が、アルツハイマー病において治療上の利益を提供するという K Y L ペプチド ( 作用の弱い E p h A 4 ペプチドアンタゴニスト ) で得た知見を確認するものである。

#### 【 0 1 5 1 】

実施例 1 0

アルツハイマー病における A P Y 環状ペプチドの治療上の有用性

アルツハイマー病に及ぼす本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドの治療効果を評価するために、A P Y 環状ペプチドによる E p h A 4 シグナリングの阻害を、P r P 遺伝子プロモーターの制御下でアミロイド前駆体タンパク質 6 9 5 の二重変異型 ( K M 6 7 0 / 6 7 1 N L + V 7 1 7 F ) をコードする T g C R N D 8 モデルを含む、A P P / P S 1 または他のマウスアルツハイマー病モデルを使用して試験した。たとえば C h r i s h t i , e t a l . , Early - Onset Amyloid Deposition and Cognitive Deficits in Transgenic Mice Expressing a Double Mutant Form of Amyloid Precursor Protein 695 , J . Biol . Chem . 276 ( 24 ) : 21562 - 21570 ( 2001 ) を参照されたい。この文献全体は本明細書中参照として援用されている。A P P / P S 1 二重トランスジェニックマウスは、いずれも C N S ニューロンを対象とするキメラマウス / ヒトのアミロイド前駆体タンパク質 ( M o / H u A P P 6 9 5 s w e ) および変異ヒトプレセニリン 1 ( P S 1 - d E 9 ) を発現する。病原性の変異はいずれも、アルツハイマー病の早期発症に関連しトランスジェニックマウスは月齢 6 ~ 7 力月までに脳において眼に見えるアミロイド斑の沈着を示し、シナプスの減少が起こる。A P P / P S 1 マウスはまた、食物報酬型の 4 アームの空間迷路試験 ( food - rewarded four - arm spati

a l m a z e t a s k ) の逆転学習障害、モーリス水迷路試験における空間学習および記憶の認知欠損、ならびに海馬 C A 1 の長期増強 ( L T P ) の阻害などの特定の行動学的異常を示す。よって、A P P / P S 1 マウスは、シナプスの減少、グルタミン酸作動性シナプス伝達の低減、および海馬におけるシナプス可塑性不全を示す。

#### 【 0 1 5 2 】

A P P / P S 1 マウス、ならびに年齢をマッチさせた対照として使用される非トランスジェニックマウスの脳に、本明細書中に開示される A P Y - A 8 . a m 、 A P Y - d 3 、または A P Y - d 4 、または A P Y - d 3 ダイマーなどの A P Y 環状ペプチドを脳内注入により 3 週間投与する。次に、A P P / P S 1 マウスおよび対照の大脳皮質および海馬における アミロイド沈着およびニューロンの減少を、アミロイド ( A ) 抗体を使用した標準的な組織染色および免疫化学検査を使用してアッセイする。これらの結果は、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドが、A P P P / P S マウスにおいて A 毒性を阻害し、および / または正常なシナプス機能を回復させ、および / または L T P の機能を回復させることを示し、これにより E p h A 4 シグナリングの阻害における本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドの治療効果およびアルツハイマー病の治療におけるその有用性を例証する。さらに、これらのデータは、E p h A 4 シグナリングの阻害が、アルツハイマー病に治療上の利益を提供するという K Y L ペプチド ( 作用の弱い E p h A 4 ペプチドアンタゴニスト ) で得た知見を確認するものである。

#### 【 0 1 5 3 】

##### 実施例 1 1 : 脳卒中における A P Y 環状ペプチドの治療上の有用性

脳卒中 ( s t o k e ) の回復に及ぼす本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドの治療効果を評価するために、A P Y 環状ペプチドによる E p h A 4 シグナリングの阻害を、マウスの脳卒中の光照射血栓症 ( p h o t o t h r o m b o s i s ) モデルを使用して試験した。たとえば Lemmens , et al . , Modifying Expression of Eph A 4 and its Downstream Targets Improves Functional Recovery after Stroke , Hum . Mol . Genet . 22 ( 11 ) : 2214 - 2220 ( 2013 ) を参照されたい。この文献全体は本明細書中参照として援用されている。限局的な皮質の虚血を、月齢 3 ~ 4 ヶ月の野生型系統のマウスに光照射血栓症により誘導する。光照射血栓症の誘導の前に、3 種類の運動能力の評価を記録するために、動物に、4 ~ 4 r . p . m で回転させた加速型ローターロッドトレッドミル ( U g o B a s i l e ) 上で 1 週間毎日、 3 0 0 秒間のトレーニングを行う。トレーニングの次の週に、ベースラインの能力を 6 回の試行で記録する。手法の 1 日後に脳卒中の誘導を評価し、 3 回の試行の平均値および / または最大の能力がベースラインと比較して 7 5 % であった場合に動物を除外する。また梗塞の体積を、グリア線維性酸性タンパク質 ( G F A P ) に対する抗体を用いて免疫染色した連続冠状切片を使用して計算し、反対側と比較する。E P h A 4 およびグリア線維性酸性タンパク質 ( G F A P ) に対する抗体を使用する免疫組織化学検査により、神経再生を評価する。

#### 【 0 1 5 4 】

実験上の脳卒中の誘導から 3 日後に、マウスを、処置群と、年齢をマッチさせた対照として使用する無処置群とに分類する。処置したマウスに、本明細書中開示される A P Y - A 8 . a m 、 A P Y - d 3 または A P Y - d 4 、または A P Y - d 3 ダイマーなどの A P Y 環状ペプチドを、 1 日 1 回 4 週間投与する。処置した動物および無処置の動物の運動能力の評価を、脳卒中後 1 日目、 7 日目、 1 3 日目、 1 9 日目、 2 6 日目、および 3 4 日目に行う。梗塞の体積もまた測定する。

#### 【 0 1 5 5 】

これらの結果は、本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドによる治療が、実験上の脳卒中後の運動機能を実質的に改善することを示す。本明細書中開示される A P Y 環状ペプチドで治療したマウスは、対照の動物 ( 無処置 ) と比較してロータロッド試験の能力の改善、および軸索新芽形成の増加を示す。これらの結果は、E p h A 4 シグナリングの阻害

における本明細書中開示されるA P Y環状ペプチドの治療効果、および脳卒中の治療におけるその有用性を証明する。

#### 【0156】

##### 実施例12：神経再生におけるA P Y環状ペプチドの治療上有用性

神経再生に及ぼす本明細書中開示されるA P Y環状ペプチドの治療効果を評価するため、A P Y環状ペプチドによるE p h A 4シグナリングの阻害を、神経再生に関するマウスの皮質脊髄路損傷モデルを使用して試験した。脊髄損傷は、多くの場合、長い軸索が、C N Sで再生できないため、永続的に無能力となる。E P h受容体は、アクチンの細胞骨格に及ぼす作用を介して軸索の伸長を阻害する。皮質脊髄の軸索を切断すると、E p h A 4が、皮質脊髄の軸索の断端で高レベルに蓄積し、同族のリガンドのエフリンB 2は、病変部位でアップレギュレートされて損傷した軸索を限局する。

#### 【0157】

野生型のマウスに麻酔をかけ、T 1 2 - L 1領域の皮質脊髄の軸索を切断するため、脊髄の片側切断手術を行う。動物を外科手術から回復させ、完全な麻痺のみを示すマウスを使用する。片側切断マウスおよび年齢をマッチさせた対照として使用される無手術のマウスの頸髄領域に、本明細書中開示されるA P Y - A 8 . a m、A P Y - d 3、またはA P Y - d 4などのA P Y環状ペプチドを脳内注入により投与する。脊髄の病変から5週間後に、順行性トレーサー技術ならびにE p h A 4およびグリア線維産生タンパク質(G F A P)を使用した免疫組織化学検査を使用することにより、ならびに歩幅の長さ、グリッド上を歩くまたは登る能力、および/または後肢の握力の測定などの、脊髄の片側切断の前後の行動学評価を使用することにより、神経再生に関してマウスを評価する。

#### 【0158】

これらの結果は、本明細書中開示されるA P Y環状ペプチドによる治療が、軸索新芽形成の促進ならびに/または肢の機能の改善および回復により、対照と比較して片側切断動物の回復を実質的に改善することを示す。本明細書中開示されるA P Y環状ペプチドで治療したマウスは軸索新芽形成を呈し、アストロサイトのグリオーシスおよびグリア性瘢痕の低減を示し、損傷から1~3ヶ月以内に、歩幅の長さの回復、グリッド上を歩くまたは登る能力、および/または罹患した後肢で握る能力が回復することを証明する。これらの結果は、E p h A 4シグナリングの阻害における本明細書中開示されるA P Y環状ペプチドの治療効果および神経再生の促進におけるその有用性を示す。さらにこれらのデータは、E p h A 4シグナリングの阻害が神経再生に治療上の利益を提供するというK Y Lペプチド(作用の弱いE p h A 4ペプチドアンタゴニスト)で得た知見を確認するものである。

#### 【0159】

##### 実施例13：A P Y環状ペプチドを使用した治療処置

46歳の男性は、手および腕の筋力低下およびしびれを訴えている。所定の病歴の検査および健康診断の後、医師はこの女性をA L Sと診断する。この男性を、本明細書中開示されるA P Y環状ペプチドを含む医薬組成物の、1日2回の経口投与により治療する。あるいはこの男性を、この医薬組成物を3日ごとに1回投与することにより治療する。男性の病態をモニタリングし、治療から約1ヶ月後に、男性は、健康状態の改善があり、しびれが重篤ではなく、いくらかの力が手および腕に戻ったと述べている。3ヶ月の健診で、男性は、しびれがなくなり、筋力低下に苦しむことはないと述べている。A L Sにおける症状のこの低減は、本明細書中開示される医薬組成物による治療の成功を示すものである。同様の方法で、本明細書中開示される医薬組成物を、たとえばアレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、毛細血管拡張性運動失調症、カナバン病、コケイン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ギラン・バレー症候群、H I V誘導型神経変性、ハンチントン病、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体認知症、マシャド・ジョセフ病、多発性硬化症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、レフサム病、サンドホフ病、シルダーリ病、脊髄損傷、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄癆および/または外傷性脳損傷などの

他の神経変性疾患を治療するために使用し得る。

【0160】

69歳の男性は物忘れを訴えており、特定の事象または行動を思い出すことができない。所定の病歴の検査および健康診断の後、医師はこの女性をアルツハイマー病と診断する。この男性を、本明細書中開示されるA PY環状ペプチドを含む医薬組成物の、1日2回の経口投与により治療する。あるいはこの男性を、この医薬組成物を3日ごとに1回投与することにより治療する。男性の病態をモニタリングし、治療から約1ヶ月後に、男性は、健康状態の改善があり、物忘れが重篤ではなく、事象または行動を良好に思い出すことができると述べている。3ヶ月の健診で、男性は、物忘れおよび記憶が改善し続けていると述べている。アルツハイマー病の症状のこの低減は、本明細書中開示される医薬組成物による治療の成功を示す。同様に、本明細書中開示される医薬組成物を、たとえばアレキサンダー病、アルパース病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、カナバン病、コケイン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ギラン・バレー症候群、HIV誘導型神経変性、ハンチントン病、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体認知症、マシャド・ジョセフ病、多発性硬化症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、脊髄損傷、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄癆および/または外傷性脳損傷などの他の神経変性疾患を治療するために使用し得る。

【0161】

51歳の女性は、手の振戦、眼の疼痛、およびかすみ目、ならびに疲労を訴えている。所定の病歴の検査および健康診断の後、医師はこの女性を多発性硬化症と診断する。この女性を、本明細書中開示されるA PY環状ペプチドを含む医薬組成物の、1日1回の経口投与により治療する。女性の病態をモニタリングし、治療から約1ヶ月後、女性は、健康状態に改善があり、眼の疼痛およびかすみ目が沈静し、手の振戦が少なくなり、いくらかのエネルギーが戻ったと述べている。1ヶ月および3ヶ月の健診で、女性は、眼の疼痛およびかすみ目がなくなり、手の振戦に悩まなくなり、疲れていないことを述べている。多発性硬化症の症状のこの低減は、本明細書中開示される医薬組成物による治療の成功を示す。同様に、本明細書中開示される医薬組成物を、たとえばアレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、カナバン病、コケイン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ギラン・バレー症候群、HIV誘導型神経変性、ハンチントン病、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体認知症、マシャド・ジョセフ病、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、脊髄損傷、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脳卒中、脊髄癆および/または外傷性脳損傷などの他の神経変性疾患を治療するために使用し得る。

【0162】

66歳の男性は、意識を失った後に重篤な疼痛を訴えている。医師は、この疼痛が、脳卒中により引き起こされた中枢神経の疼痛によるものと決定している。この男性を、本明細書中開示されるA PY環状ペプチドを含む医薬組成物を1日おきに服用して投与することにより治療する。あるいはこの男性を、医薬組成物を3日ごとに1回投与することにより治療する。男性の病態をモニタリングし、治療から約7日後に、この男性は疼痛が低減していると述べている。1ヶ月および3ヶ月の健診で、男性は、疼痛が低減しつづけていると述べている。この男性で行われた試験は、神経の再生が起こっていることを示す。この中枢神経の疼痛の症状の低減および/またはニューロンの再生的な増殖は、本明細書中開示される医薬組成物での治療の成功を示す。同様に、本明細書中開示される医薬組成物を、難聴などの、別の病態、疾患、または障害により引き起こされる神経再生および/または神経保護を促進させるために使用し得る。

【0163】

49歳の女性は、主治医により進行性転移性乳癌であると診断された。転移性乳癌は、両方の肺で見いだされたいつかの腫瘍を含む、腫瘍からなるものであった。この女性を

、本明細書中開示されるA P Y環状ペプチドを含む医薬組成物を3日ごとに1回服用して投与することにより治療する。あるいはこの女性を、医薬組成物を1日1回投与することにより治療する。この治療から1ヶ月後に、患者にC A Tスキャンを行い、腫瘍の増殖が停止しており、乳癌が患者においてこの治療期間の間進行していなかったことを明らかにした。この腫瘍増殖の低減は、本明細書中開示される医薬組成物での治療の成功を示す。同様に、本明細書中開示される医薬組成物を、神経膠芽腫、胃癌、肺癌、前立腺癌、乳癌、肝癌、白血病、またはセザリー症候群などの異なる種類の癌を治療するために使用し得る。

#### 【0164】

最後に、本明細書の態様は特定の実施形態を参照することにより強調されているが、当業者は、これらの開示された実施形態が、本明細書中開示される対象物の原理の単なる例であることを容易に理解している。よって、開示された対象物は、本明細書中記載される特定の方法論、プロトコル、および／または試薬に決して限定されないと理解すべきである。同様に、開示される対象の様々な修正もしくは変化、または代替的な構成を、本明細書の趣旨から逸脱することなく本明細書中の教示に従って作製できる。最後に、本明細書中使用される用語は、単に特定の実施形態を説明することを目的としており、特許請求の範囲によってのみ定義される本発明の範囲を限定しないと意図される。よって、本発明は、示され記載されているまさにその通りのものに限定されない。

#### 【0165】

本発明を行うための本発明者らに知られているベストモードを含む本発明の特定の実施形態を本明細書に記載する。当然、これら記載されている実施形態の変更は、上記の記載を読むことによって当業者に明らかとなる。本発明者らは、当業者が、適宜このような変更を用いることを予測しており、本発明者らは、本発明が本明細書中具体的に示されるもの以外の方法で実践されると意図している。よって本発明は、特許法によって許容される限り添付の特許請求の範囲に記載される対象物のすべての修正および均等物を含む。可能性のあるこれらすべての変更における上述の実施形態のいずれかの組み合わせは、本明細書中特段他の記載がなく、または文脈と明確に矛盾しない限り、本明細書に包含される。

#### 【0166】

本発明の代替的な実施形態、要素、またはステップのグループ分けは、限定的に解釈すべきではない。各グループのメンバーは、個々に、または本明細書中開示される他のグループメンバーのいずれかと組み合わせて言及され、請求されてもよい。あるグループの1つまたは複数のメンバーが、簡便性および／または特許適格性の理由のために、あるグループに含まれてもよく、またはあるグループから削除されてもよいことが予測される。このような包有または削除のいずれかが起こる場合、本明細書は修正されたグループを含むとされ、よって、添付の特許請求の範囲に使用されるすべてのマーカッシュ群の記載を満たすものである。

#### 【0167】

特段他の記載がない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される特徴、項目、量、パラメータ、特性、用語などを表すすべての数は、用語「約」によりすべての例で修飾されると理解されている。本明細書中使用される用語「約」は、そのように定量化された特徴、項目、量、パラメータ、または用語が、記載される特徴、項目、量、パラメータ、特性、または用語の値の±10%より上および下の範囲を含むことを意味する。よって、特段反対の記載がない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲に記載される数学的なパラメータは、変動し得る近似値である。たとえば、質量分析機器は、所定の検体の質量を決定する際にわずかに変動する可能性があるため、イオンの質量またはイオンの質量／電荷比の文脈における用語「約」は、±0.50の原子質量単位を表す。少なくとも、および特許請求の範囲の均等物の教義の適用を限定する試みとしてではなく、それぞれの数値は、少なくとも、記録される有意な桁の数に照らして、および通常の技術を使用することにより、解釈されるべきである。

#### 【0168】

実施形態または実施形態の態様に関連した用語「may」または「can」の使用は、代替的な「may not」または「cannot」の意味をも有する。同様に、本明細書が、実施形態または実施形態の態様が、本発明の対象物の一部として含まれてもよく、または含むことができると開示している場合、負の限定または排他的な条件も同様に明示的に意味され、すなわち実施形態または実施形態の一態様は、本発明の対象物の一部として含まれていなくてもよく、または含むことができないことを意味する。同様に、実施形態または実施形態の態様に関連した用語「任意に」の使用は、このような実施形態または実施形態の態様が、本発明の対象物の一部として含まれてもよく、または本発明の対象物の一部として含まれていなくてもよいことを意味する。このような負の限定または排他的な条件が当てはまるかどうかは、負の限定または排他的な条件が、請求される対象物に記載されているかどうかに基づくものである。

#### 【0169】

本発明の広い範囲に記載される数字の範囲および値は近似値であるにも関わらず、特定の実施例に記載される数学的な範囲および値は、可能な限り正確に報告されている。しかしながら、数学的な範囲または値は、本質的に、各試験測定値で見いだされる標準偏差からもたらされる特定の誤差を必然的に含む。本明細書中の値の数値範囲の記載は、単に、その範囲内に入るそれぞれ個別の数値を個々に言及する簡単な方法として役立つと意図されている。本明細書中特段記載がない限り、数値範囲のそれぞれ個々の値は、本明細書中個々に記載されているように本明細書に組み込まれている。

#### 【0170】

本明細書を説明する文脈（特に以下の特許請求の範囲の文脈）で使用されている用語「a」、「an」、「the」、および類似語は、本明細書中特段他の記載がなく、または文脈と明確に矛盾しない限り、単数形および複数形の両方を包有すると解釈されている。本明細書中に記載されるすべての方法は、本明細書中特段他の記載がなく、または文脈と明確に矛盾しない限り、いずれかの適切な順序で行うことができる。本明細書中提供されるいずれかおよびすべての例、または例示的な言語（たとえば「など」）の使用は、単に本発明を良好に例示することを意図しており、本発明の範囲を限定するものではない。本明細書中のいかなる言語も、本発明の実践に必須のいかなる請求されていない要素も示すものとして解釈されるべきではない。

#### 【0171】

本明細書中開示される特定の実施形態は、言語「からなる」または「本質的に～からなる」を使用して特許請求の範囲においてさらに限定され得る。特許請求の範囲で使用する場合、出願または補正で追加するかに関わらず、移行句「からなる」は、特許請求の範囲で明記されていないすべての要素、ステップ、または成分を排除する。移行句「本質的に～からなる」は、明記された物質またはステップ、および基本的かつ新規の特徴に著しく影響しない物質またはステップに、特許請求の範囲を限定する。よってそのように特許請求される本発明の実施形態は、本質的または明示的に本明細書中に記載されており、有効である。

#### 【0172】

本明細書に記載され、同定されているすべての特許、特許公報、および他の刊行物は、たとえば本発明に関連して使用され得る当該刊行物に記載される組成物および方法を説明かつ開示する目的のため、その全体が本明細書中参照として個々におよび明示的に援用されている。これらの刊行物は、本願の出願日より以前に単にその開示がなされたために提供されている。これに関連して、本発明が、先行発明に基づいて又は他のいかなる理由にせよ、このような開示の日付を早める権利がないと自認したと解釈されるべきではない。これら文書の内容に関する現在までのすべての声明または提示は、本願にとって利用可能な情報に基づくものであり、これら文書の日付または内容の正確性に関する承認を構成するものではない

#### 【手続補正2】

#### 【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも12個の長さのアミノ酸を有し、配列 X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub> - A<sub>8</sub> - X<sub>9</sub> - W - X<sub>11</sub> - C<sub>12</sub> (SEQ ID NO: 3) を含む環状ペプチドを含むEphA4受容体アンタゴニストであって、X<sub>1</sub>が、独立して、A、D-A、A、E、G、Q、D、L、S、F、またはYであり；X<sub>2</sub>が、独立してP、A、G、A-hx、Av-a、Abu、A、またはSarであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、H、またはIであり；X<sub>5</sub>が、独立してVまたはLであり；X<sub>6</sub>が、独立してY、F、W、またはHであり；X<sub>7</sub>が、独立して、任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立して任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立して任意のアミノ酸であり、C<sub>4</sub>およびC<sub>12</sub>が、ジスルフィド架橋を形成し、ならびにC<sub>12</sub>が、任意にアミド化されている、EphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項2】

X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQである、請求項1に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項3】

X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、またはEである、請求項1または請求項2に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項4】

X<sub>2</sub>がPである、請求項1～3のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項5】

X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHである、請求項1～4のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項6】

X<sub>5</sub>が、独立してY、F、またはWである、請求項1～5のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項7】

X<sub>5</sub>がVである、請求項1～6のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項8】

X<sub>6</sub>が、独立してY、F、またはWである、請求項1～7のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項9】

X<sub>7</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸である、請求項1～8のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項10】

X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、Q、Y、K、A、G、またはEであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Y、Q、V、W、R、N、L、K、またはHであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、V、I、H、K、M、D、W、T、またはGである、請求項1～9のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項11】

X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、W、R、L、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、T、K、V、I、またはHである、請求項1～10のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

**【請求項 12】**

X<sub>7</sub>が、独立してR、T、N、D、S、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、V、D、Yであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、N、K、V、I、またはHである、請求項1～11のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

**【請求項 13】**

X<sub>7</sub>が、独立してR、T、またはNであり；X<sub>9</sub>が、独立してS、E、T、またはVであり；およびX<sub>11</sub>が、独立してS、E、L、またはNである、請求項1～12のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

**【請求項 14】**

前記配列が、X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:6)を含み、C<sub>4</sub>およびC<sub>12</sub>がジスルフィド架橋を形成し、ならびにC<sub>12</sub>が任意にアミド化されている、請求項1、2、4、5、または10～13のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

**【請求項 15】**

前記配列が、X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:9)を含み、C<sub>4</sub>およびC<sub>12</sub>がジスルフィド架橋を形成し、ならびにC<sub>12</sub>が任意にアミド化されている、請求項1、2、5、7、または10～13のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

**【請求項 16】**

前記配列が、X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:12)を含み、C<sub>4</sub>およびC<sub>12</sub>がジスルフィド架橋を形成し、ならびにC<sub>12</sub>が任意にアミド化されている、請求項1、2、5、または10～13のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

**【請求項 17】**

前記配列が、X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-X<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:15)を含み、C<sub>4</sub>およびC<sub>12</sub>がジスルフィド架橋を形成し、ならびにC<sub>12</sub>が任意にアミド化されている、請求項1、2、または10～13のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

**【請求項 18】**

前記配列が、X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-X<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:18)を含み、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>3</sub>が、独立してY、F、W、V、L、またはHであり；X<sub>7</sub>が独立してPを除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が独立してPを除く任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が独立してPを除く任意のアミノ酸であり；C<sub>4</sub>およびC<sub>12</sub>がジスルフィド架橋を形成し、ならびにC<sub>12</sub>が任意にアミド化されている、請求項1、2、5、または10～13のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

**【請求項 19】**

前記配列が、X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-X<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:21)を含み、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>7</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；X<sub>9</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり、C<sub>4</sub>およびC<sub>12</sub>がジスルフィド架橋を形成し、ならびにC<sub>12</sub>が任意にアミド化されている、請求項1、2、または10～13のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

**【請求項 20】**

前記配列が、X<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>-Y<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-Y<sub>6</sub>-R<sub>7</sub>-A<sub>8</sub>-X<sub>9</sub>-W<sub>10</sub>-X<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>(SEQ ID NO:24)を含み、X<sub>1</sub>が、独立してA、D-A、A、E、G、またはQであり；X<sub>9</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり；およびX<sub>11</sub>が、独立してPを除く任意のアミノ酸であり、C<sub>4</sub>およびC<sub>12</sub>がジスルフィド架橋を形成し、ならびにC<sub>12</sub>が任意にアミド化されている、請求項1、2、または10～1

3のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項21】

C<sub>1-2</sub>がアミド化されている、請求項1～20のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項22】

前記配列が、APYCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 35)、APYCVYR ASWSC-am (SEQ ID NO: 36)、APYCVYK ASWSC-am (SEQ ID NO: 45)、APYCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 46)、APYCVYR ASWSC-am (SEQ ID NO: 47)、APYCVYK ASWSC-am (SEQ ID NO: 48)、APYCVYR AEWEC (SEQ ID NO: 49)、APYCVYR AEWEC-am (SEQ ID NO: 50)、D-APYCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 51)、D-APYCVYR ASWSC-am (SEQ ID NO: 52)、APYCVWR ASWSC (SEQ ID NO: 53)、APYCVYT AEWLIC (SEQ ID NO: 54)、APYCVYN ATWNC (SEQ ID NO: 55)、APYCVYR AVWEC (SEQ ID NO: 56)、APVCVWR ASWSC (SEQ ID NO: 57)、APLCVWR ASWSC (SEQ ID NO: 58)、APLCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 59)、APWCVFRA SWSC (SEQ ID NO: 60)、APHCVFR ASWSC (SEQ ID NO: 61)、APFCLYT ADWVC (SEQ ID NO: 62)、APYCVYD ATWIC (SEQ ID NO: 63)、APYCVYS ATWHC (SEQ ID NO: 64)、APYCVYD ASWNC (SEQ ID NO: 65)、APYCVYQ AYWKC (SEQ ID NO: 66)、APYCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 67)、EPYCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 68)、APLCVYR ASWSC (SEQ ID NO: 69)、Ahx-YCVYR ASWSC-am (SEQ ID NO: 119)、Ava-YCVYR ASWSC-am (SEQ ID NO: 120)、Abu-YCVYR ASWSC-am (SEQ ID NO: 121)、A-YCVYR ASWSC-am (SEQ ID NO: 122)、GYCVYR ASWSC-am (SEQ ID NO: 123)またはSar1-Y-Ala8.am (SEQ ID NO: 124)である、請求項1～21のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項23】

EphA4受容体に関して、500nM未満、450nM未満、400nM未満、350nM未満、300nM未満、250nM未満、200nM未満、150nM未満、100nM未満、75nM未満、50nM未満、25nM未満、20nM未満、15nM未満、10nM未満、5nM未満、1nM未満、0.5nM未満または0.1nM未満の平衡解離速度定数を有する、請求項1～22のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト。

【請求項24】

EphA4受容体に関して、約0.1nM～約10nM、約0.1nM～約25nM、約0.1nM～約75nM、約0.1nM～約100nM、約0.1nM～約125nM、約0.1nM～約150nM、約0.5nM～約10nM、約0.5nM～約25nM、約0.5nM～約75nM、約1nM～約100nM、約1nM～約125nM、約1nM～約150nM、約5nM～約10nM、約5nM～約25nM、約5nM～約75nM、約5nM～約100nM、約5nM～約125nM、約5nM～約150nM、約10nM～約25nM、約10nM～約50nM、約10nM～約75nM、約10nM～約100nM、約10nM～約125nM、約10nM～約150nM、約10nM～約175nM、または約10nM～約200nMの平衡解離速度定数を有する、請求項1～23のい

ずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

【請求項 25】

E p h A 4 受容体以外のエフリン受容体のエフリン 結合ポケットに関して、少なくとも 2 倍以上、少なくとも 3 倍以上、少なくとも 4 倍以上、少なくとも 5 倍以上、少なくとも 6 倍以上、少なくとも 7 倍以上、少なくとも 8 倍以上、または少なくとも 9 倍以上、少なくとも 10 倍以上、少なくとも 20 倍以上、少なくとも 30 倍以上、少なくとも 40 倍以上、少なくとも 50 倍以上、少なくとも 60 倍以上、少なくとも 70 倍以上、少なくとも 80 倍以上、少なくとも 90 倍以上、少なくとも 100 倍以上、少なくとも 200 倍以上、少なくとも 300 倍以上、少なくとも 400 倍以上、少なくとも 500 倍以上、少なくとも 600 倍以上、少なくとも 700 倍以上、少なくとも 800 倍以上、少なくとも 900 倍以上、少なくとも 1,000 倍以上、少なくとも 2,500 倍以上、少なくとも 5,000 倍以上、少なくとも 7,500 倍以上、または少なくとも 10,000 倍以上の平衡解離速度定数を有する、請求項 1～24 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

【請求項 26】

少なくとも 10 %、少なくとも 20 %、少なくとも 30 %、少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 %、少なくとも 60 %、または少なくとも 100 %、E p h A 4 受容体の活性を低減する、請求項 1～25 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

【請求項 27】

少なくとも 12 時間、少なくとも 18 時間、少なくとも 24 時間、少なくとも 30 時間、少なくとも 36 時間、少なくとも 42 時間、少なくとも 48 時間、少なくとも 54 時間、少なくとも 60 時間、少なくとも 66 時間、少なくとも 72 時間、少なくとも 78 時間、少なくとも 84 時間、少なくとも 90 時間、または少なくとも 96 時間の血漿中半減期を有する、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

【請求項 28】

約 12 時間～約 24 時間、約 12 時間～約 36 時間、約 12 時間～約 48 時間、約 12 時間～約 60 時間、約 12 時間～約 72 時間、約 12 時間～約 84 時間、約 12 時間～約 96 時間、約 24 時間～約 36 時間、約 24 時間～約 48 時間、約 24 時間～約 60 時間、約 24 時間～約 72 時間、約 24 時間～約 84 時間、約 24 時間～約 96 時間、約 36 時間～約 48 時間、約 36 時間～約 60 時間、約 36 時間～約 72 時間、約 36 時間～約 84 時間、約 36 時間～約 96 時間、約 48 時間～約 60 時間、約 48 時間～約 72 時間、約 48 時間～約 84 時間、約 48 時間～約 96 時間、約 60 時間～約 72 時間、約 60 時間～約 84 時間、約 60 時間～約 96 時間、約 72 時間～約 84 時間、約 72 時間～約 96 時間、または約 84 時間～約 96 時間の血漿中半減期を有する、請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト。

【請求項 29】

請求項 1～28 のいずれか 1 項に記載の 1 つまたは複数の E p h A 4 受容体アンタゴニストを含む医薬組成物。

【請求項 30】

前記 1 つまたは複数の E p h A 4 受容体アンタゴニストが、それぞれ約 100 ng～約 1,000 μg の量で存在する、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記医薬組成物が、1 つまたは複数の薬学的に許容可能な担体をさらに含む、請求項 29 または請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

E p h A 4 に起因する疾患、障害、または病態の治療における、請求項 1～28 のいずれか 1 項に記載の E p h A 4 受容体アンタゴニスト、または請求項 29～31 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 33】

EphA4に起因する疾患、障害、または病態を治療するための薬物の製造における、請求項1～28のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニストの使用。

【請求項34】

EphA4に起因する疾患、障害、または病態の治療方法であって、請求項1～28のいずれか1項に記載のEphA4受容体アンタゴニスト、または請求項29～31のいずれか1項に記載の医薬組成物を、それを必要とする個体に投与することを含み、投与が、EphA4に起因する疾患、障害、または病態に関連する1つまたは複数の症状を低減する、方法。

【請求項35】

EphA4に起因する疾患、障害、または病態が、病態生理作用が細胞におけるEphA4シグナリングの活動亢進、または空間的もしくは時間的に異常なEphA4シグナリングを引き起こす方法によるEphA4シグナリングの調節不全によるものである、状態、疾患、障害、および／または病態を含む、請求項31もしくは請求項32に記載の使用、または請求項34に記載の方法。

【請求項36】

EphA4に起因する疾患、障害、または病態が、神経変性疾患、難聴、神経再生の促進、神経保護の促進、または癌である、請求項32、33、もしくは35のいずれか1項に記載の使用、または請求項34もしくは請求項35に記載の方法。

【請求項37】

前記神経変性疾患が、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、力ナバン病、コケイン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ギラン・バレー症候群、HIV誘導型神経変性、ハンチントン病、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体病、マシャド・ジョセフ病、多発性硬化症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、脊髄損傷、スティール・リチャードソン・オルゼウスキーパー病、脳卒中、脊髄癆および／または外傷性脳損傷である、請求項36に記載の使用または方法。

【請求項38】

前記1つまたは複数の症状が、運動異常、知覚異常、肢を握る行動(limb grasing)、筋力低下、萎縮、麻痺、軸索成長の異常な阻害、異常な軸索輸送、異常なシナプス機能、シナプス伝達の減少、シナプス可塑性不全、シナプスの減少、ニューロンの変性、運動ニューロンの変性、運動ニューロンの減少、不十分なニューロンの生存、記憶喪失、学習障害、認知症、アミロイド斑の沈着、異常な神経フィラメントの集積、反応性アストログリア、および／または反応性ミクログリアを含む、請求項34～37のいずれか1項に記載の方法。

【請求項39】

前記癌が、神経膠芽腫、胃癌、肺癌、前立腺癌、乳癌、肝癌、白血病、またはセザリー症候群である、請求項32、33、もしくは35に記載の使用、または請求項34もしくは請求項35に記載の方法。