

【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8月16日(2018.8.16)

【公表番号】特表2017-532289(P2017-532289A)

【公表日】平成29年11月2日(2017.11.2)

【年通号数】公開・登録公報2017-042

【出願番号】特願2017-500952(P2017-500952)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/47 Z N A

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 39/39

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/00

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/53 N

C 1 2 P 21/08

C 0 7 K 7/08

C 0 7 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】平成30年7月5日(2018.7.5)

【手続補正 1】

【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】

アミノ酸配列

V₁₈F₁₉F₂₀A₂₁E₂₂D₂₃V₂₄G₂₅S₂₆N₂₇K₂₈G₂₉A₃₀I₃₁I₃₂G₃₃(配列番号2)と62.5%以上、68.75%以上、75%以上、81.25%以上、87.5%以上、または93.75%以上の同一性を有するアミロイド (A) アミノ酸配列を含む免疫原性産物であって、

i) American Type Culture Collection 寄託番号 PTA-7240 により示されるハイブリドーマから得られるモノクローナル抗体 7C6、American Type Culture Collection 寄託番号 PTA-7405 により示されるハイブリドーマから得られるモノクローナル抗体 4D10 または American Type Culture Collection 寄託番号 PTA-7241 により示されるハイブリドーマから得られるモノクローナル抗体 5F7 からなる

群から選択されるモノクローナル抗体と反応性であり、該モノクローナル抗体は産物に、好ましくは 1×10^{-6} M の K_D もしくはより大きい親和性で結合し、かつ

i i) 血小板因子 4 (PF-4) に対する交差反応性を全く有さないまたは低い交差反応性を有するポリクローナル抗血清を誘導することができる
免疫原性産物。

【請求項 2】

さらに、以下の (a) - (e) の特性の 1 以上により特徴づけられる、請求項 1 に記載の産物、

(a) ポリクローナル抗血清が、マウスまたはウサギに由来するポリクローナル抗血清である、

(b) ポリクローナル抗血清が、産物に結合する抗体が富化された親和性精製抗血清である、

(c) PF-4 に対するポリクローナル抗血清の交差反応性が、PF-4 に対する参照抗 PF-4 抗体の交差反応性より少なくとも 10 倍、例えば、少なくとも 20 倍、少なくとも 30 倍または少なくとも 50 倍、より好ましくは少なくとも 100 倍、例えば、少なくとも 200 倍、少なくとも 300 倍または少なくとも 500 倍、さらにより好ましくは少なくとも 1000 倍、例えば、少なくとも 2000 倍、少なくとも 3000 倍または少なくとも 5000 倍、さらにより好ましくは少なくとも 10000 倍、例えば、少なくとも 20000 倍、少なくとも 30000 倍または少なくとも 50000 倍、最も好ましくは少なくとも 100000 倍小さい、

(d) 血小板因子 4 が、カニクイザル血漿中の PF-4 またはヒト血漿中の PF-4 である、または

(e) 交差反応性が、血漿 PF-4 に対する、固定化されているポリクローナル抗血清の結合である。

【請求項 3】

ポリクローナル抗血清が、モノマー A (1-42)、モノマー A (1-40)、フィブリノゲン A (1-42) およびフィブリノゲン A (1-40) からなる群から選択される少なくとも 1 つの A 形態に対する抗血清の親和性より少なくとも 2 倍、例えば、少なくとも 3 倍または少なくとも 5 倍、好ましくは少なくとも 10 倍、例えば、少なくとも 20 倍、少なくとも 30 倍または少なくとも 50 倍、より好ましくは少なくとも 100 倍、例えば、少なくとも 200 倍、少なくとも 300 倍または少なくとも 500 倍、さらにより好ましくは少なくとも 1000 倍、例えば、少なくとも 2000 倍、少なくとも 3000 倍または少なくとも 5000 倍、さらにより好ましくは少なくとも 10000 倍、例えば、少なくとも 20000 倍、少なくとも 30000 倍または少なくとも 50000 倍、最も好ましくは少なくとも 100000 倍大きい A グロブリンに対する親和性を有し、該 A グロブリンが好ましくは A (1-42) グロブリン、A (12-42) グロブリンおよび A (20-42) グロブリンから選択される、請求項 1 または 2 に記載の産物。

【請求項 4】

ポリクローナル抗血清が、A (1-42) グロブリンおよび A (12-42) グロブリンからなる群から選択される少なくとも 1 つの A グロブリンに対する抗血清の親和性より少なくとも 2 倍、例えば、少なくとも 3 倍または少なくとも 5 倍、好ましくは少なくとも 10 倍、例えば、少なくとも 20 倍、少なくとも 30 倍または少なくとも 50 倍、より好ましくは少なくとも 100 倍、例えば、少なくとも 200 倍、少なくとも 300 倍または少なくとも 500 倍、さらにより好ましくは少なくとも 1000 倍、例えば、少なくとも 2000 倍、少なくとも 3000 倍または少なくとも 5000 倍、さらにより好ましくは少なくとも 10000 倍、例えば、少なくとも 20000 倍、少なくとも 30000 倍または少なくとも 50000 倍、最も好ましくは少なくとも 100000 倍大きい A (20-42) グロブリンに対する親和性を有する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の産物。

【請求項 5】

さらに、以下の (a) - (c) の特性の 1 以上により特徴づけられる、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の産物、

(a) アミノ酸配列の少なくとも一部がループ、好ましくは、ヘアピンループを形成する、

(b) $F_{19} F_{20} A_{21}$ (配列番号 8) および $A_{30} I_{31} I_{32}$ (配列番号 9) に対応する産物のアミノ酸配列部分が、逆平行に配向している、または

(c) アミノ酸配列の一部が、 $V_{24} G_{25} S_{26} N_{27}$ (配列番号 10) および $V_{24} G_{25} S_{26} N_{27} K_{28}$ (配列番号 11) から選択される配列を含むループを形成する。

【請求項 6】

前記 A アミノ酸配列を複数、好ましくは 2 から 48 個、含むオリゴマーである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の産物。

【請求項 7】

(a) 前記 A アミノ酸配列を含む A ペプチドを溶媒に溶解するステップ、

(b) 両親媒性物質を A ペプチドの溶液に加えるステップ、

(c) 得られた混合物をインキュベートして、オリゴマーを形成するステップ、および

(d) 任意に、オリゴマーをタンパク質分解的に切断するステップ

を含む方法により得られる、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の産物。

【請求項 8】

A アミノ酸配列が、アミノ酸配列

$V_{18} F_{19} F_{20} A_{21} E_{22} D_{23} V_{24} G_{25} S_{26} N_{27} K_{28} G_{29} A_{30} I_{31} I_{32} G_{33} L_{34} M_{35} V_{36} G_{37} G_{38} V_{39}$ (配列番号 3) と 72 % 以上、77 % 以上、81 % 以上、86 % 以上、90 % 以上または 95 % 以上の同一性を有する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の産物。

【請求項 9】

さらに、以下の (a) - (c) の特性の 1 以上により特徴づけられる、請求項 8 に記載の産物、

(a) 第 1 のアミノ酸配列 $L^A_{34} M^A_{35} V^A_{36} G^A_{37} G^A_{38}$ (配列番号 5) が、第 2 のアミノ酸配列 $L^B_{34} M^B_{35} V^B_{36} G^B_{37} G^B_{38}$ (配列番号 5) と平行に配向し、 $M^A_{35} (NH) - V^B_{36} (NH)$ 、 $G^A_{37} (NH) - G^B_{38} (NH)$ 、 $L^A_{34} (NH) - L^B_{34} (CH_3)$ 、 $M^A_{35} (NH) - V^B_{36} (CH_3)$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの原子対のプロトン間距離が、好ましくは 1.8 から 6.5 オングストロームである、

(b) 第 1 のアミノ酸配列 $G^A_{33} L^A_{34} M^A_{35} V^A_{36} G^A_{37} G^A_{38} V^A_{39}$ (配列番号 6) が、第 2 のアミノ酸配列 $G^B_{33} L^B_{34} M^B_{35} V^B_{36} G^B_{37} G^B_{38} V^B_{39}$ (配列番号 6) と平行に配向して、 $G^A_{33} (NH) - G^B_{34} (NH)$ 、 $M^A_{35} (NH) - V^B_{36} (NH)$ 、 $G^A_{37} (NH) - G^B_{38} (NH)$ 、 $L^A_{34} (NH) - L^B_{34} (CH_3)$ 、 $M^A_{35} (NH) - V^B_{36} (CH_3)$ 、 $G^A_{38} (NH) - V^B_{39} (CH_3)$ および $V^A_{39} (NH) - V^B_{39} (CH_3)$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの原子対のプロトン間距離が、好ましくは 1.8 から 6.5 オングストロームである、または

(c) 2 つの A アミノ酸配列間の分子間平行シートを含み、該分子間平行シートは、好ましくは第 1 のアミノ酸配列 $G^A_{33} L^A_{34} M^A_{35} V^A_{36} G^A_{37} G^A_{38} V^A_{39}$ (配列番号 7) および第 2 のアミノ酸配列 $G^B_{33} L^B_{34} M^B_{35} V^B_{36} G^B_{37} G^B_{38} V^B_{39}$ (配列番号 7) を含み、好ましくは原子対 $G^A_{33} (CO) - L^B_{34} (N)$ 、 $L^B_{34} (CO) - M^A_{35} (N)$ 、 $M^A_{35} (CO) - V^B_{36} (N)$ 、 $V^B_{36} (CO) - G^A_{37} (N)$ および $G^B_{37} (CO) - G^A_{38} (N)$ が 3.3 ± 0.5 の距離にあり、CO が主鎖酸素原子を示し、残基のファイ () 角度が -180 から -30 の範囲にあり、残基のプサイ () 角度が約 60 から 180 までまたは約 -1

80 から - 150 までの範囲にある。

【請求項 10】

A アミノ酸配列が、アミノ酸配列

V₁₂ H₁₃ H₁₄ Q₁₅ K₁₆ L₁₇ V₁₈ F₁₉ F₂₀ A₂₁ E₂₂ D₂₃ V₂₄ G₂₅ S₂₆ N₂₇ K₂₈ G₂₉ A₃₀ I₃₁ I₃₂ G₃₃ L₃₄ M₃₅ V₃₆ G₃₇ G₃₈ V₃₉ (配列番号 4) の一部 (X - Y) と 62.5% 以上、64% 以上、67% 以上、71% 以上、75% 以上、78% 以上、82% 以上、85% 以上、89% 以上、92% 以上または 96% 以上の同一性を有し、X が数 12 . . 18 からなる群から選択され、Y が数 33 . . 39 からなる群から選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の産物。

【請求項 11】

V₁₂、H₁₃、H₁₄、Q₁₅、K₁₆、L₁₇、V₁₈、F₁₉、F₂₀、A₂₁、E₂₂ または D₂₃ に対応するアミノ酸残基の少なくとも 1 つおよび K₂₈、G₂₉、A₃₀、I₃₁、I₃₂、G₃₃、L₃₄、M₃₅、V₃₆、G₃₇、G₃₈、V₃₉ に対応するアミノ酸残基の少なくとも 1 つが、互いに共有結合している、請求項 10 に記載の産物。

【請求項 12】

さらに、以下の (a) - (w) の特性の 1 以上により特徴づけられる、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の産物、

(a) V₁₈ に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、プロリン、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンからなる群から選択される、

(b) F₁₉ に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、アラニン、グリシン、プロリン、バリン、ロイシン、メチオニンおよびイソロイシンからなる群から選択される、

(c) F₂₀ に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、プロリン、アラニン、グリシン、バリン、ロイシン、メチオニンおよびイソロイシンからなる群から選択される、

(d) A₂₁ に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、グリシン、プロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンからなる群から選択される、

(e) E₂₂ に対応するアミノ酸が、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アラニン、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、プロリンおよびグルタミンからなる群から選択される、

(f) D₂₃ に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニンおよびグルタミンからなる群から選択される、

(g) V₂₄ に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、グルタミン、プロリン、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンからなる群から選択される、

(h) G₂₅ に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、アスパラギン酸およびグルタミン酸からなる群から選択される、

(i) S₂₆ に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、プロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファンからなる群から選択される、

(j) N₂₇ に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、バリン、ロイシ

(u) A₂₁ に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、グリシン、プロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンからなる群から選択され、D₂₃ に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニンおよびグルタミンからなる群から選択される、

(v) E₂₂ に対応するアミノ酸が、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アラニン、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、プロリンおよびグルタミンからなる群から選択され、G₂₅ に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、アスパラギン酸およびグルタミン酸からなる群から選択される、または

(w) E₂₂ に対応するアミノ酸が、バリン、ロイシン、メチオニン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アラニン、システイン、アスパラギン、セリン、トレオニン、プロリンおよびグルタミンからなる群から選択され、S₂₆ に対応するアミノ酸が、ヒスチジン、アルギニン、リシン、プロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファンからなる群から選択される。

【請求項 13】

請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の産物を含む組成物。

【請求項 14】

アミロイド症の治療または防止に使用する、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の産物。

【請求項 15】

請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の産物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるアミロイド症を治療または防止する方法。

【請求項 16】

産物が、能動免疫のためのものである、請求項 14 に記載の使用のための産物または請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

アミロイド症の診断に使用する、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の産物。

【請求項 18】

アミロイド症を有すると疑われる対象からの試料を準備すること、試料を請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の産物と、産物および抗体を含む複合体の形成に十分な時間および条件下で接触させることを含み、複合体の存在が、対象がアミロイド症を有することを示す、アミロイド症を診断する方法。

【請求項 19】

アミロイド症が、アルツハイマー病またはダウン症候群のアミロイド症である、請求項 14、16 および 17 のいずれか一項に記載の使用のための産物、請求項 15、16 および 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の産物に結合することができる作用物を同定する方法であって、a) 目的の 1 つ以上の作用物を、1 つ以上の作用物が産物に結合するのに十分な時間および条件下で、産物に曝露するステップならびに b) 産物に結合する作用物を同定するステップを含む方法であって、該作用物が、好ましくは、抗体、非抗体結合分子、アプタマーおよび低分子量化合物から選択される方法。

【請求項 21】

【化 1】

$D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}A_{19}F_{20}A_{21}E_{22}D_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 13),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}A_{20}A_{21}E_{22}D_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 14),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}F_{20}A_{21}A_{22}D_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 15),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}F_{20}A_{21}F_{22}D_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 16),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}F_{20}A_{21}V_{22}D_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 17),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}F_{20}A_{21}L_{22}D_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 18),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}F_{20}A_{21}E_{22}K_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 19),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}F_{20}A_{21}E_{22}L_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 20),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}F_{20}A_{21}E_{22}D_{23}V_{24}V_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 21),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}F_{20}A_{21}E_{22}D_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}G_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 22),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}G_{20}A_{21}A_{22}D_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 23),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}A_{20}A_{21}E_{22}D_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}A_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 24),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}C_{20}A_{21}E_{22}D_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}C_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 25),

 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}F_{20}Q_{21}L_{22}D_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 26),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}F_{20}L_{21}Q_{22}D_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 27),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}F_{20}Q_{21}E_{22}N_{23}V_{24}G_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 28),
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}F_{20}A_{21}A_{22}D_{23}V_{24}A_{25}S_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 29) および
 $D_1A_2E_3F_4R_5H_6D_7S_8G_9Y_{10}E_{11}V_{12}H_{13}H_{14}Q_{15}K_{16}L_{17}V_{18}F_{19}F_{20}A_{21}A_{22}D_{23}V_{24}G_{25}A_{26}N_{27}K_{28}$
 $G_{29}A_{30}I_{31}I_{32}G_{33}L_{34}M_{35}V_{36}G_{37}G_{38}V_{39}V_{40}I_{41}A_{42}T_{43}$ (配列番号 : 30)

からなる群から選択されるアミノ酸配列の一部 (X - Y) と同じアミノ酸配列を含み、 X
 が数 1 . . 1 8、4 . . 1 8 または 1 2 . . 1 8 または 1 8 からなる群から選択され、 Y
 が数 3 3 . . 4 3、3 3 . . 4 2、3 3 . . 4 1 または 3 3 . . 4 0 からなる群から選択

され、(X - Y) は好ましくは、(1 - 42)、(4 - 42)、(12 - 42) または (18 - 42) からなる群から選択される分子、または前記アミノ酸配列の少なくとも2つの非隣接残基が互いに共有結合している、そのクロスリンクされた誘導体。