

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2025年7月3日(03.07.2025)



(10) 国際公開番号

WO 2025/142861 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 47/42 (2017.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01) C07K 7/08 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07K 11/02 (2006.01)

県本巢市浅木318番地1 (JP). 国立
大学法人北陸先端科学技術大学院大学
(JAPAN ADVANCED INSTITUTE OF SCIENCE
AND TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒9231292 石川
県能美市旭台一丁目1番地 (JP). 国立大
学法人広島大学(HIROSHIMA UNIVERSITY)
[JP/JP]; 〒7398511 広島県東広島市鏡山一丁
目3番2号 (JP). 国立大学法人大阪大学
(OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大
阪府吹田市山田丘1番1号 (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/045520

(22) 国際出願日: 2024年12月23日(23.12.2024)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2023-223187 2023年12月28日(28.12.2023) JP

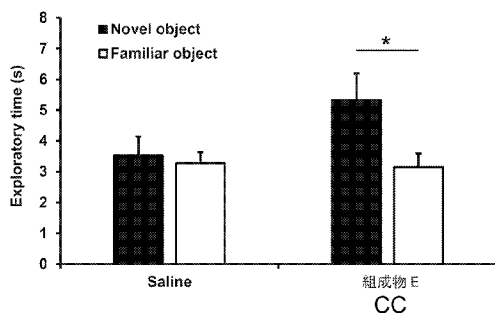
(71) 出願人: 一丸ファルコス株式会社(ICHIMARU
PHARCOS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5010475 岐阜

(72) 発明者: 坂元 孝太郎(SAKAMOTO Kotaro);
〒5010475 岐阜県本巢市浅木318番地1
一丸ファルコス株式会社内 (JP). 都 英次
郎(MIYAKO Eijiro); 〒9231292 石川県能美市
旭台一丁目1番地 国立大学法人北陸先端
科学技術大学院大学内 (JP). 吾郷 由希夫
(AGO Yukio); 〒7398511 広島県東広島市鏡

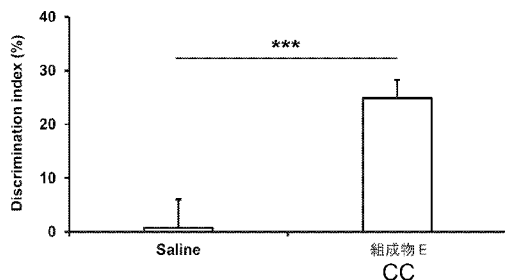
(54) Title: COMPOSITION

(54) 発明の名称: 組成物

[図6]
(A)



(B)



CC Composition

(57) Abstract: Provided is, inter alia, a composition having brain migration properties. A composition according to the present disclosure contains: a drug; a linear peptide and/or a cyclic peptide composed of an amino acid sequence represented by formula (2), a derivative or modification thereof, or a pharmacologically acceptable salt thereof; and at least one surfactant. Formula (2): X²³-X²⁴-X²⁵-X²⁶-X²⁷-X²⁸-X²⁹-X³⁰-X³¹-X³²-X³³-X³⁴

WO 2025/142861 A1

山一丁目3番2号 国立大学法人広島大学内 (JP). 中川 晋作 (NAKAGAWA Shinsaku); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人レクシード・テック (IP LAW FIRM LEXCEED TECH); 〒1006511 東京都千代田区丸の内一丁目5番1号 新丸の内ビルディング (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

(57) 要約: 脳移行性を有する組成物等を提供する。本開示の組成物は、薬剤と、式(2)で表される、アミノ酸配列からなる直鎖状ペプチド及び/又は環状ペプチド、その誘導体若しくは修飾体又は薬理学的に許容されるそれらの塩と、少なくとも1種類の界面活性剤と、を含む。式(2): $X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19} - X^{20} - X^{21} - X^{22} - X^{23} - X^{24} - X^{25} - X^{26} - X^{27} - X^{28} - X^{29} - X^{30} - X^{31} - X^{32} - X^{33} - X^{34}$

明 細 書

発明の名称：組成物

技術分野

[0001] 本開示は、組成物に関する。

背景技術

[0002] 下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（PACAP）と近縁の神経ペプチドである血管作動性腸管ペプチド（VIP）、及びそれらの受容体であるGタンパク質共役型受容体（GPCR）：VIPR1及びVIPR2（VPAC1受容体及びVPAC2受容体とも呼ばれる。）は、脳組織に広く発現しており、心血管系、腎系、消化器系、免疫系、内分泌系、生殖器系等の多数の末梢組織にも発現している。脳組織におけるVIPR2の過剰な活性化は、認知機能障害を含む統合失調症等の精神疾患の発症に関与していることが報告されている（非特許文献1）。また、脳転移等の転移性が高い乳癌においても、VIPR2の活性化が、乳癌細胞の増殖や転移に関与していることが報告されている（非特許文献2、3）。難治性である大腸癌においても、VIPR2の活性化が、癌免疫を抑制することにより、大腸癌細胞の増殖に関与していることが報告されている（非特許文献4）。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：Ago, Yukio et al. “Reductions in synaptic proteins and selective alteration of prepulse inhibition in male C57BL/6 mice after postnatal administration of a VIP receptor (VIPR2) agonist.” *Psychopharmacology* vol. 232, 12 (2015): 2181-9. doi:10.1007/s00213-014-3848-z

非特許文献2：Asano, Satoshi et al. “Vasoactive intestinal peptide-VIPR2 signaling regulates tumor cell migration.” *Frontiers in oncology* vol. 12 852358. 27 Sep. 2022, doi:10.3389/fonc.2022.852358

非特許文献3: Asano, Satoshi et al. “Vasoactive intestinal peptide receptor 2 signaling promotes breast cancer cell proliferation by enhancing the ERK pathway.” Peptides vol. 161 (2023): 170940. doi:10.1016/j.peptides.2023.170940

非特許文献4: Kittikuluth, Wararat et al. “Vasoactive intestinal peptide blockade suppresses tumor growth by regulating macrophage polarization and function in CT26 tumor-bearing mice.” Scientific reports vol. 13, 1 927. 17 Jan. 2023, doi:10.1038/s41598-023-28073-6

発明の概要

発明が解決しようとする課題

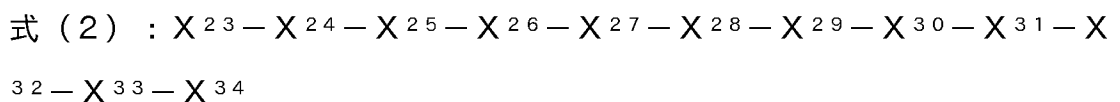
[0004] 本発明者らは、鋭意研究の結果、VIPR2に対するアンタゴニスト活性を有し、血漿中で安定に存在する環状ペプチドが、マウスの認知機能低下を抑制可能であることや、大腸癌細胞の増殖を抑制可能であることを見出した。そこで、本発明者らは、前記ペプチドを血中等から投与し、脳組織へ輸送させようと試みたが、血液中から脳組織への物質の移行を制限する血液脳関門 (Blood-Brain Barrier: BBB) により、前記ペプチドの脳への移行が制限されるという問題が生じた。

[0005] そこで、本開示は、脳移行性を有する組成物等の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 前記目的を達成するために、本開示の組成物は、薬剤と、下記式(2)で表される、アミノ酸配列からなる直鎖状ペプチド及び/又は環状ペプチド、その誘導体若しくは修飾体又は薬理学的に許容されるそれらの塩と、少なくとも1種類の界面活性剤と、

を含む:



前記式(2)中、

X^{23} 及び X^{24} は、それぞれ独立に、セリン、ホモセリン、スレオニン、シス

テイン、D体システイン、アロスレオニン、2, 3-ジアミノプロピオン酸、2, 4-ジアミノブタン酸、オルニチン、リジン、アルギニン、プロリン、*cis*-4-ヒドロキシープロリン、又は*trans*-4-ヒドロキシープロリンを表し、

X²⁵は、ヒスチジン、チロシン、O-メチルチロシン、フェニルアラニン、4-アミノフェニルアラニン、4-フルオロフェニルアラニン、又は4-クロロフェニルアラニンを表し、

X²⁶は、オルニチン、リジン、ホモリジン、アルギニン、又はホモアルギニンを表し、

X²⁷は、メチオニン、ノルロイシン、リジン、アルギニン、チロシン、O-メチルチロシン、フェニルアラニン、4-アミノフェニルアラニン、4-フルオロフェニルアラニン、又は4-クロロフェニルアラニンを表し、

X²⁸は、メチオニン、ロイシン、ノルロイシン、イソロイシン、バリン、リジン、又はアルギニンを表し、

X²⁹及びX³²は、それぞれ独立に、メチオニン、ロイシン、ノルロイシン、イソロイシン、バリン、2-アミノヘプタン酸、又は2-アミノオクタン酸を表し、

X³⁰は、アラニン、D体アラニン、又は2-アミノイソ酪酸を表し、

X³¹は、グリシン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、又はグルタミン酸を表し、

X³³は、存在しないか、プロリンを表し、

X³⁴は、セリン、スレオニン、システイン、D体システイン、又はプロリンを表し、

前記式(2)のペプチドは、N末端、C末端、又はアミノ酸の側鎖に直接又はリンカーを介してアルキル鎖を有し、

X²³又はX²⁴とX³⁴とは、環状化に関与する場合はシステイン又はD体システインであり、それぞれの側鎖-SH基の間で、ジスルフィド結合又はメチ

レン基、アセチルメチレン基、エチレン基、もしくはプロピレン基のリンカーを介して共有結合を形成し、前記形成により、前記式(2)のペプチドは、分子内に1つの環状構造を有していてもよい。

発明の効果

[0007] 本開示によれば、脳移行性を有する組成物等の提供ができる。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]図1は、ジパルミトイル基の付加方法を示すスキームである。

[図2]図2は、ジステアロイル基の付加方法を示すスキームである。

[図3]図3は、ジステアロイル基の付加方法を示すスキームである。

[図4]図4は、本開示の組成物の調製方法を示すスキームである。

[図5]図5は、組成物A～Dの脳移行性を示すバイオイメージング画像及びグラフである。

[図6]図6は、試験試行の結果を示すグラフである。

[図7]図7は、薬物動態試験の結果を示す表である。

発明を実施するための形態

[0009] 以下、本開示について、例をあげて説明する。以下の説明において、各発明の説明は、特に言及がない限り、互いに援用可能である。

[0010] <定義>

本明細書において、「ペプチド」は、未修飾アミノ酸（天然のアミノ酸）、修飾アミノ酸、及び／又は人工アミノ酸から構成され、2個以上のアミノ酸がペプチド結合により縮合してできる化合物を意味する。

[0011] 本明細書において、「アミノ酸」は、その最も広い意味で用いられ、天然アミノ酸に加え、非天然構造を有する人工アミノ酸や誘導体を意味する。前記アミノ酸は、例えば、L-アミノ酸、非天然アミノ酸、アミノ酸の特徴である当業界で公知の特性を有する化学的に合成された化合物等があげられる。前記非天然アミノ酸は、例えば、主鎖の構造が天然型と異なる α/α -二置換アミノ酸（2-アミノイソ酪酸等の α -メチル化アミノ酸等）、N-アルキルーアミノ酸（N-メチル化アミノ酸等）、D-アミノ酸、N-置換グ

リシン（ペプチド）、主鎖が伸長しているアミノ酸（ β ホモアミノ酸及び γ ホモアミノ酸）、側鎖の構造が天然型と異なるアミノ酸（シクロヘキシルアラニン、アリルグリシン、2-（2-ピリジル）-グリシン、及び3-（1H-ベンゾイミダゾール-2-イル）-アラニン等）、側鎖の一部が置換されているアミノ酸（ノルロイシン、ジアミノプロパン酸、及び3-（2-ピリジル）-アラニン等）、側鎖に余分のCやアルキル基やメチル基を有するアミノ酸（ホモノルロイシン及び γ -メチルロイシン等）、側鎖にハロゲン原子（F、Cl、Br、I）を有するアミノ酸（3-クロロアラニン等）、側鎖にハロゲン原子（F、Cl、Br、I）を有するカルボン酸（3-クロロプロパン酸等）、側鎖に官能基を有するカルボン酸（3-ブテン酸等）、側鎖に余分のNやアミノ基を有するアミノ酸（ β -アジドアラニン及びオルニチン等）、側鎖に余分のOやメトキシ基を有するアミノ酸（O-メチルセリン及びO-メチルスレオニン等）、側鎖に余分のヒドロキシ基を有するアミノ酸（3-ヒドロキシフェニルアラニン等）、側鎖に余分のカルボキシ基（-COOH）を有するアミノ酸（3-カルボキシフェニルアラニン等）、側鎖に余分のSを有するアミノ酸（エチオニン等）、側鎖中のカルボン酸官能基がエステルで保護されているアミノ酸（アスパラギン酸-4-メチルエステル等）、側鎖のチオ基（-S-）が酸化されてスルフィニル基（-S(=O)-）及び／又はスルホニル基（-S(=O)₂-）に変換されているアミノ酸（メチオニンスルホキッド）等があげられる。

[0012] 本明細書において、「薬学的に許容される担体」は、医薬組成物の製剤技術において通常使用し得る溶媒及び／又は添加剤を意味する。前記薬学的に許容される担体は、例えば、生体に対して有害性が略ない、又は全くないのであることが好ましい。

[0013] 本明細書において、「対象」は、動物又は動物由来の細胞、組織若しくは器官を意味する。前記対象は、特に、ヒトを含む意味で用いられる。前記動物は、ヒト及び非ヒト動物を意味する。前記非ヒト動物は、例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル、イルカ、アシカ

等の哺乳類動物があげられる。

[0014] 本明細書において、「予防」は、疾患もしくは病態の発症の可能性の低下、疾患もしくは病態の発症の抑制、遅延、もしくは停止、病態の進行の抑制、軽減、遅延もしくは停止、又は重症化の抑制、低減、遅延もしくは、停止を意味する。前記「予防」は、例えば、対象疾患を発病する対象（患者）に対する治療でもよいし、対象疾患のモデル動物の治療でもよい。

[0015] 本明細書において、「脳移行性」は、対象物質を血中に投与した場合に、前記対象物質が血液脳関門を通過し、脳組織において前記対象物質が検出されること、脳組織に発現する標的タンパク質に関連する薬効が観察されること、及び／又は脳組織に発現する標的タンパク質の下流シグナルが変化すること等を意味する。

[0016] 本明細書において、「プロドラッグ」は、生体内で代謝を受けることにより薬理活性を示す薬物に変換される物質を意味する。

[0017] 本明細書において、「VIPR2」は、血管作動性腸管ペプチド受容体2 (vasoactive intestinal peptide receptor 2) を意味する。前記VIPR2は、別名で、VPAC2受容体ともいう。ヒトVIPR2は、例えば、Genbankにアクセッション番号：NP_003373.2で登録されたアミノ酸配列からなるタンパク質（配列番号1）があげられる。また、ヒトVIPR2は、例えば、Genbankにアクセッション番号：NM_003382.5で登録されている核酸配列からなるポリヌクレオチド（配列番号2、ストップコドンを含む）があげられる。

[0018] ヒトVIPR2のアミノ酸配列（配列番号1）

MRTLLPPALLTCWLLAPVNSIHPECRFHLEIQEEETKCAELLRSQTEKHKACSGVWDNITCWRPANVGE
TVTVPCKVFSNFYSKAGNISKNCTSDGWSETFPDFVDACGYSDPEDESKITFYILVKAIYTLGYSVSL
MSLATGSIILCLFRKLHCTRNIIHLNLFILRAISVLVKDDVLYSSSGTLHCPDQPSSWVGCKLSLV
FLQYCI MANFFWLLVEGLYLHTLLVAMPLPPRRCFLAYLLIGWGLPTVCIGAWTAARLYLEDTGCDTND
HSVPWWVIRIPILISIIIVNFVLFISIIIRILLQKLTSPDVGGNDQSQYKRLAKSTLLLIPLFGVHYMVFA
VFPISSISKYQILFELCLGSFQGLVVAVLYCFLNSEVQCELKRKWR SRCPTPSASRDYRVCSSFSRNG

SEGALQFHRGSRAQSFLQTETSVI

[0019] ヒト V I P R 2 の塩基配列 (配列番号 2)

5' -atgCGGACGCTGCTGCCTCCCGCGCTGCTGACCTGCTGGCTGCTCGCCCCGTGAACAGCATTCAAC
CCAGAAATGCCGATTTTCATCTGGAAATACAGGAGGAAGAAACAAAAATGTGCAGAGCTTCTGAGGTCTCAA
ACAGAAAAACACAAAGCCTGCAGTGGCGTCTGGGACAACATCACGTGCTGGCGGCTGCCAATGTGGGA
GAGACCGTCACGGTGCCTGCCAAAAGTCTTCAGCAATTTTACAGCAAAGCAGGAAACATAAGCAA
AACTGTACGAGTGACGGATGGTCAGAGACGTTCCAGATTTCTGTCGATGCCGTGGCTACAGCGACCCG
GAGGATGAGAGCAAGATCACGTTTTATATTCTGGTGAAGCCATTTATACACTGGGCTACAGTGTCTCT
CTGATGTCTCTTGCAACAGGAAGCATAATTCTGTGCCCTTTCAGGAAGCTGCACCTGCACCAGGAATTAC
ATCCACCTGAACCTGTTCTGTCTTTCATCCTGAGAGCCATCTCAGTGTGGTCAAGGACGACGTTCTC
TACTCCAGCTCTGGCACGTTGCACCTGCCAGCCATCCTCCTGGGTGGGCTGCAAGCTGAGCCTG
GTCTTCTGTCAGTACTGCATCATGGCCAACCTCTCTGGCTGCTGGTGGAGGGGCTCTACTCCACACC
CTCCTGGTGGCCATGCTCCCCCTAGAAGGTGCTTCTGGCCTACCTCCTGATCGGATGGGGCTCCCC
ACCGTCTGCATCGGTGCATGGACTGCGGCCAGGCTCTACTTAGAAGACACCGGTTGCTGGGATACAAAC
GACCACAGTGTGCCCTGGTGGGTCATACGAATACCGATTTAATTTCCATCATCGTCAATTTTGTCTT
TTTATTAGTATTATACGAATTTTGTGTCAGAAGTTAACATCCCCAGATGTCGGCGGCAACGACCAGTCT
CAGTACAAGAGGCTGGCCAAGTCCACGCTCCTGCTTATCCCCTGTTTCGGCGTCCACTACATGGTGT
GCCGTGTTTCCCATCAGCATCTCCTCCAAATACCAGATACTGTTTGAGCTGTGCCCTCGGGTCTTCCAG
GGCCTGGTGGTGGCCGCTCCTCTACTGTTTCTGAAACAGTGAGGTGCAGTGCAGCTGAAGCGAAAATGG
CGAAGCCGGTGCCTGACCCCGTCCGCGAGCCGGGATTACAGGCTGCGGTTCTCCTTCTCCCGCAAC
GGCTCGGAGGGCGCCCTGCAGTTCACCCGCGGCTCCCGCGCCAGTCTTCTGCAAACGGAGACCTCG
GTCATCTAG-3'

[0020] 本明細書において、「LRP1」は、低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質1 (low density lipoprotein receptor-related proteins 1) を意味する。ヒトLRP1は、例えば、Genbankにアクセッション番号: Q07954で登録されたアミノ酸配列からなるタンパク質 (配列番号3) があげられる。また、ヒトLRP1は、例えば、Genbankにアクセッション番号: NM_002323.2で登録されている核酸配列からなるポリヌクレオチド (配列番号4) があげ

られる。

[0021] ヒトLRP1のアミノ酸配列（配列番号3）

MLTPPLLLLLPLLSALVAAAIDAPKTCSPKQFACRDQITCISKGWRCGERDCPDGSDEAPEICPQSKA
QRCQPNEHNCLGTELCVPM SRLCNGVQDCMDGSDEGPHCRELQGNCSRLGCQHHCVPTLDGPTCYCNSS
FQLQADGKTCKDFDECSVYGTCSQLCTNTDGSFICGCVGYLLQPDNRSCAKNEPVD RPPVLLIANSQ
NILATYLSGAQVSTITPTSTRQTTAMDFSYANETVCWVHVGD SAAQTQLKCARMPGLKGFVDEHTINIS
LSLHHVEQMAIDWLTGNFYFVDDIDDRIFVCNRNGDTCVTLLDLELYNPKGIALDPAMGKVFVFDYGGI
PKVERCDMDGQNRKLVDSKIVFPHGITLDLVSRLVYWADAYLDYIEVVDYEGKGRQTIIQGILIEHLY
GLTVFENYLYATNSDNANAQQKTSVIRVNRFNSTEYQVVTRVDKGGALHIYHQRQPRVRS HACENDQY
GKPGGCS DICLLANSHKARTCRCRSGFSLGSDGKSCKKPEHELFLVYGKGRPGIIRGMDMGAKVPDEHM
IPIENLMNPRALDFHAETGFIYFADTTSYLIGRQKIDGTERETILKDG IHNVEGVAVDWMDNLYWTD
GPKKTISVARLEKAAQTRKTLIEGKMPRAIVVDPLNGWMYWTDWEEDPKDSRRGRLE RAWMDGSHRD
IFVTSKTVLWPNGLSLDIPAGRLYWDAFYDRIETILLNGTDRKIVYEGPELNHAFGLCHHGNYLFWTE
YRSGSVYRLERGVGGAPPTVTLLR SERPPIFEIRMYDAQQQVGTNKCRVNNGGCSSLCLATPGSRQCA
CAEDQVLDADGVTCLANPSYVPPPQCQPGEFACANSRCIQERWKCDGNDCLDNSDEAPALCHQHTCPS
DRFKCENNR CIPNRWLCGDND CGNSEDESNATCSARTCPPNQFSCASGR CIPISWTCDLDDDCGDRSD
ESASCAYPTCFPLTQFTCNNGRCININWRCDNDND CGDNSDEAGCSHSCSSTQFKCNSGR CIPEHWTC
GDND CGDYSETHANCTNQATRPPGGCHTDEFQCRLDGLCIPLRWRCDGDTDCMDSSDEKSCEGVTHVC
DPSVKFGCKDSARCISKAWVCDGDND CEDNSDEENCESLACRPPSHPCANNTSVCLPPDKLCDGNDDCG
DGSDEGELCDQCSLNGGCSHNCSVAPGEGIVCSCPLGMELGPDNHTCQIQSYCAKHLKCSQKCDQNK
SVKCSYEGWVLEPDGESCRSLDPFKPFIIFSNRHEIRRIDLHKGDYSVLV PGLRNTIALDFHLSQSAL
YWTDVVEDKIYRGKLLDNGALTSFEVVIQYGLATPEGLAVDWIAGNIYWVESNLDQIEVAKLDGTLRTT
LLAGDIEHPRAIALDPRDGILFWTDWDASLPRIEAAASMSGAGRRTVHRETGSGGWPNGLTVDYLEKRIL
WIDARSDAIYSARYDGS GHMEVLRGHEFLSHPFAVTLYGGEVYWTDWRTNTLAKANKWTGHNVTVVQRT
NTQPFDLQVYHPSRQPMAPNPCEANGGQGPCSHLCLINYNRTVSCACPHLMKLHKDNTTCYEFKKFLLY
ARQMEIRGVDLDAPYYNYIISFTVPDIDNVTVL DYDAREQRVYWSVVRTQAIKRAFINGTVETVVSAD
LPNAHGLAVDWVSRNLFWTSYDTNKKQINVARLDGSFKNAVVGLEQPHGLVVHPLRGKLYWTDGDNIS
MANMDGSNRTLLFSGQKGPVGLAIDFPESKLYWISSGNHTINRCNLDGSGLEVIDAMRSQ LGKATALAI

MGDKLWWADQVSEKMGTCADGSGSVVLRNSTTLMHMKVYDESIQLDHKGTNPCSVNNGDCSQLCLP
TSETTRSCMCTAGYSLRSGQQACEGVGSFLLYSVHEGIRGIPLDPNDKSDALVPVSGTSLAVGIDFHA
NDTIYVWDMGLSTISRKRQDTWREDVVTNGIGRVEGIAVDWIAGNIYWDQGFVIEVARLNGSFRYV
VISQGLDKPRAITVHPEKGYLFWTEWQYPRIERSRLDGTERVVLVNVSWPNGISVDYQDGKLYWCD
ARTDKIERIDLETGENREVVLSNNMDFSVSVFEDFIYWSDRTHANGSIKRGSKDNATDSVPLRTGIG
VQLKDIKVFNRDRQGTNVCAVANGGCQQLCLYRGRGQRACACAHGMLAEDGASCREYAGYLLYSERTI
LKSIHLSDERNLNAPVQPFEDPEHMKNVIALAFDYRAGTSPGTPNRIFFSDIHFNGNIQQINDDGSRIT
IVENVGSVEGLAYHRGWDTLYWTSYTTSTITRHTVDQTRPGAFERETVITMSGDDHPRAFLDECQNL
FWTNWNEQHPSIMRAALSGANVLTLEKDIRTPNGLAIDHRAEKLYFSDATLDKIERCEYDGSRYVIL
KSEPVHPFGLAVYGEHIFWTDWVRAVQRANKHVGSNMMLLRVDIPQQPMGIIAVANDTNSCELSPCRI
NNGGCQDLCLLTHQGHVNCSCRGGRILQDDLTCRAVNSSCRAQDEFECANGECINFSLTCDGVPCHKDK
SDEKPSYCNSRRCKKTRQCSNGRCVSNMLWCNGADDCGDGSDIIPCNTACGVGEFRCRDGTICGNSS
RCNQFVDCEDASDEMNCATDCSSYFRLGVKGVLFQPCERTSLCYAPSWVCDGANDCGDYSRDERDCPGV
KRPRCPLNYFACPSGRCIPMSWTCDEKEDCEHGEDETHCNKFCSEAQFECQNHRCISKQWLCDGSDDCG
DGSDEAAHCEGKTCGPSSFSCPGTHVCVPERWLCDGDKCADGADESIAAGCLYNSTCDDREFMCQNRQ
CIPKHFVCDHDRDCADGSDESPECEYPTCGPSEFRANGRCLSSRQWECGENDCHDQSDAPKNPHCT
SQEHKCNASSQFLCSSGRCVAEALLCNGQDDCGDSSDERGCHINECLSRKLSGCSQDCEDLKIGFKCRC
RPGFRLKDDGRTCADVDECSTTFPCSQRCINTHGSYKCLCVEGYAPRGGDPHCKAVTDEEPFLIFANR
YYLRKLNLDGSNYTLLKQGLNNAVALDFDYREQMIYWDVTTQGSIMRRMHLNGSNVQVLHRTGLSNPD
GLAVDWVGGNLYWCDKGRDTIEVSKLNGAYRTVLVSSGLREPRALVVDVQNGLYWTDWGDHSLIGRIG
MDGSSRSVIVDTKITWPNGLTLDYVTERIYWADAREDYIEFASLDGSRHVLSQDIPHIFALTLFEDY
VYWTDWETKSINRAHKTGTNKTLTISTLHRPMDLHVHALRQPDVPHPCVNVNNGGCSNLCLLSPGGG
HKCACPTNFYLGSDGRTCVSNCTASQFVCKNDKCIPFWWKCDTEDDCGDHSDEPPDCPEFKCRPGQFQC
STGICTNPAFICDGDNDQDNSDEANCDIHVCLPSQFKCTNTNRCIPGIFRCNGQDNCGDGEDERDCPE
VTCAPNQFQCSITKRCIPRVWVCDRDNDVCGSDEPANCTQMTCGVDEFRCCKDSGRCIPARWKCDGEDD
CGDGSDEPKEECDERTCEPYQFRCKNNRCVPGRWQCDYDNDCGDNSDEESCTPRPCSESEFSCANGRCI
AGRWKCDGDHDCADGSDEKCTPRCDMDQFQCKSGHCIPLRWRCDADADCMDGSDEEACGTGVRTCPLD
EFQCNNTLCKPLAWKCDGEDDCGDNSENPEECARFVCPNRPFRCKNDRVCLWIGRQCDGTDNCGDGT

DEEDCEPPTAHTTHCKDKKEFLCRNQRCLESSLRCNMFDDCGDGSDEEDCSIDPKLTSCATNASICGDE
ARCVRTEKAAYCACRSGFHTVPGQPQCQDINECLRFGTCSQLCNNTKGGHLCSCARNFMKTHNTCKAEG
SEYQVLYIADDNEIRSLFPGPHSAYEQAFQGDSEVRIDAMDVHVKAGR VYWTNWHTGTISYRSLPPAA
PPTTSNRHRRQIDRGVTHLNISGLKMPRGIAIDWVAGNVYWTDSGRDVIEVAQMKG ENRKT LISGMIDE
PHAIIVDPLRGTMYWSDWGNHPKIETAAMDGTLRETLVQDNIQWPTGLAVDYHNERLYWADAKLSVIGS
IRLNGTDPIVAADSKRGLSHPFSIDVFEDIYGVTYINNRVFKIHKFGHSPLVNL TGGLSHASDVVLYH
QHKQPEVTNPCDRKKCEWLCLLSPSGPVCTCPNGKRLDNGTCVPVPSPTPPP DAPRPGTCNLQCFNGGS
CFLNARRQPKCRCQPRYTGDKCELDQCWEHCRNGGTCAASPSGMPTCRCPTGFTGPKCTQQVCAGYCAN
NSTCTVNQGNQPQCRCPLPGFLGDRQCQRQCSGYCENFGTCQMAADGSRQCRCTAYFEGSRCEVNKCSRC
LEGACVVNKQSGDVTCTDGRVAPSCLTCVGHCSNGGSC TMNSKMMPECQCPHMTGPRCEEHVFSQQ
QPGHIASILIPLLLLLLLLLVAGVVFYKRRVQGAKGFQHQ RMTNGAMNVEIGNPTYKMYEGGEPDDVG
GLLDADFALDPDKPTNFTNPVYATLYMGGHGSRHSLASTDEKRELLGRGPEDEIGDPLA

[0022] ヒトLRP1の塩基配列（配列番号4、ストップコドンを含む）

5' - atgctgacccccgccgttgctcctgctgctgccccctgctctcagctctggtcgcgggcggtatcga
cgccccctaaacttgacagcccccaagcagtttgctgacagagatcaataacctgtatctcaaagggctg
gcgggtgcgacggtgagagggactgcccagacggatctgacgaggccccctgagatttgtccacagagtaa
ggcccagcgatgccagccaaacgagcataactgcctgggtactgagctgtgtgttccccatgtccccgct
ctgcaatgggggtccaggactgcatggacggctcagatgaggggccccactgccgagagctccaaggcaa
ctgctctcgccctgggctgccagcaccattgtgtccccacactcgatgggcccacctgctactgcaacag
cagctttcagcttcaggcagatggcaagacctgcaaagattttgatgagtgtcagtgtagggcacctg
cagccagctatgcaccaacacagacggctccttcatatgtggctgtgttgaaggataacctctgcagcc
ggataaccgctcctgcaaggccaagaacgagccagtagaccggccccctgtgctgttgatagccaactc
ccagaacatcttgccacgtacctgagtggggcccagggtgtctaccatcacacctacgagcacgcggca
gaccacagccatggacttcagctatgccaacgagaccgatgctgggtgcatgttggggacagtgtgctg
tcagacgcagctcaagtgtgcccgcagcctggcctaaagggcttcgtggatgagcacaccatcaacat
ctccctcagctctgcaccacgtggaacagatggccatcgactggctgacaggcaacttctactttgtgga
tgacatcgatgataggatctttgtctgcaacagaaatggggacacatgtgtcacattgctagacctgga
actctacaacccccaaagggcattgccctggaccctgccatgggggaagggtgttttccactgactatgggca

gatcccaaagggtggaacgctgtgacatggatgggcagaaccgcaccaagctcgtcgacagcaagattgt
gtttcctcatggcatcacgctggacctggtcagccgcttgtctactgggcagatgcctatctggacta
tattgaagtggaggactatgagggcaagggccgcccagaccatcatccagggcatcctgattgagcacct
gtacggcctgactgtgtttgagaattatctctatgccaccaactcggacaatgccaatgccagcagaa
gacgagtgtgatccgtgtgaaccgctttaacagcaccgagtaccaggtgtcaccgggtggacaaggg
tggtgccctccacatctaccaccagaggcgtcagccccgagtgaggagccatgccgtgaaaacgacca
gtatgggaagccgggtggctgctctgacatctgctgtggccaacagccacaaggcgggacctgccg
ctgccgttccggcttcagcctgggcagtgacgggaagtcatgcaagaagccggagcatgagctgttctt
cgtgtatggcaagggccggccagggatcatccggggcatggataggggccaaggtcccggatgagca
catgatccccattgaaaacctcatgaacccccgagccctggacttccacgctgagaccggcttcatcta
ctttgccgacaccaccagctacctcattggccgcccagaagattgatggcactgagcgggagaccatcct
gaaggacggcatccacaatgtggaggggtggccgtggactggatgggagacaatctgtactggacgga
cgatgggccccaaaaagacaatcagcgtggccaggctggagaaaagctgctcagaccggcaagactttaat
cgagggcaaaatgacacacccccagggctattgtgggtggatccactcaatgggtggatgtactggacaga
ctgggaggaggacccccaggacagtcggcgtgggcggctggagagggcgaggatggatggctcacaccg
agacatctttgtcacctccaagacagtgctttggcccaatgggctaagcctggacatcccggctgggcg
cctctactgggtggatgacctctacgaccgcatcgagacgatactgctcaatggcacagaccggaagat
tgtgtatgaaggctctgagctgaaccacgctttggcctgtgtcaccatggcaactacctctctggac
tgagtatcggagtggcagtgctctaccgcttggaacgggggttaggaggcgcacccccactgtgacct
tctgcgagtgagcggccccccatctttgagatccgaatgtatgatgccagcagcagcaagttggcac
caacaaatgccgggtgaacaatggcggctgcagcagcctgtgcttggccaccccgggagccgacgtg
cgctgtgctgaggaccaggtgttggacgcagacggcgtcacttgccttggcgaacccatcctacgtgcc
tccaccccagtgccagccaggcaggtttgctgtgccaacagccgctgcatccaggagcgtggaagtg
tgacggagacaacgattgcctggacaacagtgatgaggccccagccctctgccaatcagcacacctgcc
ctcggaccgattcaagtgcgagaacaaccggtgcatcccaaccgctggctctgagcggggacaatga
ctgtgggaacagtgaaatgagttccaatgccactgtttcagcccgcacctgccccccaaccagttctc
ctgtgccagtgggcgtgcatccccatctcctggacgtgtgatctggatgacgactgtggggaccgctc
tgatgagctgcttctgtgtgcctatcccacctgcttccccctgactcagtttacctgcaacaatggcag

atgtatcaacatcaactggagatgcgacaatgacaatgactgtggggacaacagtgacgaagccggctg
cagccactcctgttcttagcaccagttcaagtgaacagcgggcttgcatccccgagcactggacctg
cgatggggacaatgactgaggagactacagtgatgagacacacgccaactgcaccaaccaggccacgag
gccccctgggtggctgccacactgatgagttccagtgccggctggatggactatgcatccccctgcggtg
gcgctgcatggggacactgactgcatggactccagcgatgagaagagctgtgagggagtgaccacgt
ctgcatccccagtgtaagtttggctgcaaggactcagctcggtgcatcagcaaagcgtgggtgtgtga
tggcgacaatgactgtgaggataactcggacgaggagaactgagagctcccggctgcaggccacctc
gcaccttgtgccaacaacacctcagctcgcctgccccctgacaagctgtgtgatggcaacgacgactg
tggcgacggctcagatgagggcgagctctgcgaccagtgctctctgaataacgggtggctgcagccaaa
ctgctcagtgccacctggcgaaggcatgtgtgttccctgccccctgggcatggagctggggccccgaaa
ccacacctgccagatccagagctactgtgccaagcatctcaaatgcagccaaaagtgcgaccagaacia
gttcagcgtgaagtgtcctgctacgagggctgggtcctggaacctgacggcgagagctgccgcagcct
ggacccccctcaagccgttcatcattttctccaaccgcatgaaatccggcgcatcgatctcacaagg
agactacagcgtcctgggtgcccggcctgcgcaacaccatcgcccggacttccacctcagccagagcgc
cctctactggaccgacgtgggtggaggacaagatctaccgcggaagctgctggacaacggagccccgac
tagtttcgaggtgggtgattcagatggcctggccacaccgagggcctggctgtagactggattgcagg
caacatctactgggtggagagtaacctggatcagatcgaggtggccaagctggatgggacctccggac
cacctgctggccgggtgacattgagcaccgaaggcaatcgactggatccccgggatgggatcctgtt
ttggacagactgggatgccagcctgccccgcatgaggcagcctccatgagtggggctggggcgccgac
cgtgcaccgggagaccggctctgggggctggcccaacgggctcaccgtggactaccggagaagcgc
cctttggattgacgccaggtcagatgccatttactcagcccgttacgacggctctggccacatggaggt
gcttcggggacacgagttcctgtcgcaccgcttgcagtgacgctgtacgggggggaggtctactggac
tgactggcgaacaacacactggctaaaggccaacaagtggaccggccacaatgtcaccgtggtacagag
gaccaacaccagcccccttgacctgcaggtgtaccaccccccccggcagccatggctcccaatccccg
tgaggccaatgggggcccagggccccctgctcccacctgtgtctcatcaactacaaccggaccgtgtcctg
cgctgccccccacctcatgaagctccacaaggacaacaccacctgctatgagtttaagaagttcctgct
gtacgcacgtcagatggagatccgaggtgtggacctggatgctcccctactacaactacatcatctcctt
cacggtgccccgacatcgacaacgtcacagtgttagactacgatgcccggagcagcgtgtgtactggctc

tgacgtgCGGACACAGGCCATCAAGCGGGCTTCATCAACGGCACAGGCGTGGAGACAGTCGTCTCTGC
AGACTTGCCAAATGCCACGGGCTGGCTGTGGACTGGGTCTCCCGAAACCTGTTCTGGACAAGCTATGA
CACCAATAAGAAGCAGATCAATGTGGCCCGGCTGGATGGCTCCTTCAAGAACGCAGTGGTGCAGGGCT
GGAGCAGCCCCATGGCCTGTCTGTCACCCTCTGCGTGGGAAGCTCTACTGGACCGATGGTGACAACAT
CAGCATGGCCAACATGGATGGCAGCAATCGCACCCCTGCTCTCAGTGGCCAGAAGGGCCCCGTGGGCT
GGCTATTGACTTCCCTGAAAGCAAACCTCTACTGGATCAGCTCCGGGAACCATACCATCAACCGCTGCAA
CCTGGATGGGAGTGGGCTGGAGGTCATCGATGCCATGCGGAGCCAGCTGGGCAAGGCCACCGCCCTGGC
CATCATGGGGGACAAGCTGTGGTGGGCTGATCAGGTGTCGGAAAAGATGGGCACATGCAGCAAGGCTGA
CGGCTCGGGCTCCGTGGTCTTCGGAACAGCACCCCTGGTGTGCACATGAAGTCTATGACGAGAG
CATCCAGCTGGACCATAAGGGCACCAACCCCTGCAGTGTCAACAACGGTGACTGCTCCAGCTCTGCT
GCCACGTGAGAGACGACCCGCTCCTGCAATGTGCACAGCCGGCTATAGCCTCCGGAGTGGCCAGCAGGC
CTGCGAGGGCGTAGGTTCCTTCTCCTGTACTCTGTGCATGAGGGAATCAGGGGAATCCCCTGATCC
CAATGACAAGTCAGATGCCCTGGTCCCAGTGTCCGGGACCTCGCTGGCTGTGCGCATCGACTTCCACGC
TGAAAATGACACCATCTACTGGGTGGACATGGGCTGAGCACGATCAGCCGGGCCAAGCGGGACCAGAC
GTGGCGTGAAGACGTGGTGACCAATGGCATGGCCGTGTGGAGGGCATGTCAGTGGACTGGATCGCAGG
CAACATCTACTGGACAGACCAGGGCTTTGATGTCAATCGAGGTCGCCCAGCTCAATGGCTCCTTCCGCTA
CGTGGTGTACTTCCCAGGGCTTAGACAAGCCCCGGGCCATCACCGTCCACCCGGAGAAAGGGTACTTGT
CTGGACTGAGTGGGTGAGTATCCGCGTATTGAGCGGTCTCGGCTAGATGGCACGGAGCGTGTGGTGT
GGTCAACGTGAGCATCAGCTGGCCCAACGGCATCTCAGTGGACTACCAGGATGGGAAGCTGTACTGGTG
CGATGCACGGACAGACAAGATTGAACGGATCGACCTGGAGACAGGTGAGAACCAGGAGGTGGTCTGTCT
CAGCAACAACATGGACATGTTTTAGTGTCTGTGTTGAGGATTTCACTACTGGAGTGACAGGACTCA
TGCCAACGGCTCTATCAAGCGCGGGAGCAAAGACAATGCCACAGACTCCGTGCCCCGCGAACCGGCAT
CGGCGTCCAGCTTAAAGACATCAAAGTCTTCAACCGGGACCGGCAGAAAGGCACCAACGTGTGCGCGGT
GGCCAATGGCGGGTGCAGCAGCTGTGCTGTACCAGGGCCGTGGGCAGCGGGCTGCGCTGTGCCA
CGGGATGCTGGCTGAAGACGGAGCATCGTCCGCGAGTATGCCGGCTACCTGCTCTACTCAGAGCGCAC
CATTTCTAAGAGTATCCACCTGTCCGATGAGCGCAACCTCAATGCGCCCCTGCAGCCCTTCGAGGACCC
TGAGCACATGAAGAAGTCATCGCCCTGGCCTTTGACTACCAGGGCAGGCACCTCTCCGGGCACCCCCAA
TCGCATCTTCTCAGCGACATCCACTTTGGGAACATCCAACAGATCAACGACGATGGCTCCAGGAGGAT

caccattgtggaaaacgtgggctccgtggaaggcctggcctatcaccgtggctgggacactctctattg
gacaagctacacgacatccaccatcacgcgccacacagtggaccagaccccggcggggccttcgagcg
tgagaccgtcatcactatgtctggagatgaccacccacgggcttcgttttggacgagtgccagaacct
catgttctggaccaactggaatgagcagcatcccagcatcatgcgggcggcgtctcgggagccaatgt
cctgacccttatcgagaaggacatccgtacccccaatggcctggccatcgaccaccgtgccgagaagct
ctacttctctgacgccaccctggacaagatcgagcggtgcgagtatgacggctcccaccgctatgtgat
cctaaagtcagagcctgtccaccccttcgggctggccgtgtatggggagcacatttctggactgactg
gggtcggcggggcagtcagcggggccaacaagcacgtgggcagcaacatgaagctgctgcgcgtggacat
ccccagcagcccatgggcatcatcgccgtggccaacgacaccaacagctgtgaactctctccatgccg
aatcaacaacgggtggctgccaggacctgtgtctgctcactcaccagggccatgtcaactgctcatgccg
agggggccgaatcctccaggatgacctcaccgtccgagcggtgaaatcctcttgccgagcacaagatga
gtttgagtggtccaatggcgagtgcatcaacttcagcctgacctgcgacggcgtccccactgcaagga
caagtccgatgagaagccatcctactgcaactcccgccgtgcaagaagacttccggcagtcagcaa
tgggcgctgtgtgtccaacatgctgtgggtgcaacggggccgacgactgtggggatggctctgacgagat
cccttgcaacaagacagcctgtgggtgtggcgagttccgctgccgggacgggacctgcatcgggaaactc
cagccgctgcaaccagtttgtggatgtgaggacgcctcagatgagatgaactgcagtgccaccgactg
cagcagctacttccgctgggcgtgaagggcgtgctctccagccctgcgagcggacctcactctgcta
cgcaccacagctgggtgtgtgatggcgccaatgactgtggggactacagtgatgagcgcgactgccagg
tgtgaaacgccccagatgccctctgaattacttcgctgccctagtgggcgctgcatccccatgagctg
gacgtgtgacaaagaggatgactgtgaacatggcgaggacgagaccacatgcaacaagtctgctcaga
ggcccagtttgagtgccagaaccatcgctgcatctccaagcagtggtgtgtgacggcagcgatgactg
tggggatggctcagacgaggctgctcactgtgaaggcaagacgtgcggccccctctctctctctgcc
tggcaccacagctgtgcgtccccgagcgtggctctgtgacggtgacaaagactgtgctgatggtgcaga
cgagagcatcgacgctggttgcttgtacaacagcactgtgacgaccgtgagttcatgtgccagaaccg
ccagtgcatccccaaagcacttcgtgtgtgaccacgaccgtgactgtgcagatggctctgatgagtcccc
cgagtgtagtaccgacctgcggccccagtgagttccgctgtgccaatgggcgctgtctgagctcccg
ccagtgggagtgtagtggcgagaatgactgccacgaccagagtgacgaggctccaagaaccacactg
caccagccaagagcacaagtgcaatgcctcgtcacagttcctgtgcagcagtgggcgtgtgtggctga

ggcactgctctgcaacggccaggatgactgtggcgacagctcggacgagcgtggctgccacatcaatga
gtgtctcagccgcaagctcagtggtgcagccaggactgtgaggacctcaagatcggcttcaagtgccg
ctgtcgccctggcttccggctgaaggacgacggccggacgtgtgctgatgtggacgagtcagcaccac
cttccccctgcagccagcgtgcatcaaacactcatggcagctataagtgctgtgtgtggagggctatgc
accccgcggcggcgacccccacagctgcaaggctgtgactgacgaggaaccgtttctgatcttcgcaa
ccggtactacctgcgcaagctcaacctggacgggtccaactacacgttacttaagcagggcctgaacaa
cgccgttgccctggatgttgactaccgagagcagatgatctactggacagatgtgaccaccaggggcag
catgatccgaaggatgcacctaacgggagcaatgtgcaggctctacaccgtacaggcctcagcaacc
cgatgggctggctgtggactgggtgggtggcaacctgtactggtgcgacaaaggccgggacaccatcga
gggtgtccaagctcaatggggcctatcggacgggtgctggtcagctctggcctccgtgagcccagggtctt
gggtgggtggatgtgcagaatgggtacctgtactggacagactggggtgaccattcactgatcggccgcat
cggcatggatgggtccagccgagcgtcatcgtggacaccaagatcacatggcccaatggcctgacgct
ggactatgtcactgagcgcacatctactgggcccagcggcggaggactacattgaatttgccagcctgga
tggctccaatcgccacgttggtgctgagccaggacatcccgcacatctttgcactgacctgtttgagga
ctacgtctactggaccgactgggaaacaaagtccat taaccgagcccacaagaccacgggcaccaacaa
aacgctcctcatcagcagcgtgcaccggcccatggacctgcatgtcttccatgcccctgcgcccagccaga
cgtgcccacatcaccctgcaaggtaacaatgggtggctgcagcaacctgtgacctgtgtccccggggg
agggcacaaatgtgacctgccccaccaacttctacctgggcagcagatgggcgcacctgtgtgtccaactg
cacggctagccagtttgatgcaagaacgacaagtgcatccccctctggtggaagtgtgacaccgagga
cgactgcggggaccactcagacgagccccggactgcccctgagttcaagtgcggccccggacagttcca
gtgctccacaggtatctgcacaaacctgccttcatctgcgatggcgacaaatgactgccaggacaacag
tgacgaggccaactgtgacatccacgtct

gcttgcccagtcagttcaaatgcaccaacaccaaccgctgtattcccggcatcttccgctgcaatgggc
aggacaactgcggagatggggaggatgagagggactgccccgaggtgacctgcgcccccaaccagttcc
agtgtccattaccaaacgggtgcatccccgggtctgggtctgcgaccgggacaaatgactgtgtggatg
gcagtgatgagcccgccaactgcaccagatgacctgtggtgtggacgagttccgctgcaaggattcgg
gccgctgcatcccagcgcgttggaaagtgtgacggagaggatgactgtggggatggctcggatgagccca
aggaagagtgtgatgaacgcacctgtgagccataaccagttccgctgcaagaacaaccgctgcgtgcccg

gccgctggcagtgcgactacgacaacgattgcggtgacaactccgatgaagagagctgcacccctcggc
cctgctccgagagtgagttctcctgtgccaacggccgctgcatcgcgggcgctggaaatgcatggag
accacgactgcgcgacggctcggacgagaaaagactgcacccccgcgtgacatggaccagttccagt
gcaagagcggccactgcatccccctgcgctggcgctgtgacgcagacgccgactgcatggacggcagcg
acgaggaggcctgcgccactggcgctggcactgccccctggacgagttccagtgcaacaacacctgt
gcaagccgctggcctggaagtgcgatggcgaggatgactgtggggacaactcagatgagaaccccgagg
agtggtgcccggttcgtgtgcccctccaaccggcccttccgttgcaagaatgaccgctctgtctgtgga
tcgggcgccaatgcatggcagggacaactgtggggatgggactgatgaagaggactgtgagccccca
cagcccacaccaccactgcaaagacaagaaggagttctgtgcccgaaccagcgtgcctctcctcct
ccctgcgctgcaacatgttcgatgactgccccggcactctgacgaggaggactgcagcatcgaccca
agctgaccagctgcgccaccaatgccagcatctgtggggacgaggcacgctgctgcgccaccgagaaag
cggcctactgtgctgcccgtcgggcttccacaccgtgcccggccagcccggatgccaagacatcaacg
agtgctgcgcttcggcacctgctcccagctctgcaacaacaccaagggcggccacctctgcagctgcg
ctcggaaacttcatgaagacgcacaacacctgcaaggccgaaggctctgagtaccaggtcctgtacatcg
ctgatgacaatgagatccgcagcctgttccccggccacccccattcggcttacgagcaggcatccagg
gtgacgagagtgctccgcatgatgctatggatgtccatgtcaaggctggccgtgtctattggaccaact
ggcacacgggcaccatctcctaccgcagcctgccacctgctgcgctcctaccacttccaaccgccacc
ggcgacagattgaccggggtgtcaccacctcaacatttcagggtgaaagtgccagaggcatcgcca
tcgactgggtggccggaacgtgtactggaccgactcgggcccagatgtgatgaggtggcgcagatga
agggcgagaaccgcaagacgctcatctcgggcatgattgacgagccccacgccaattgtggtggaccac
tgagggggaccatgtactggtcagactggggcaaccacccaagattgagacggcagcgtggatggga
cgcttcgggagacactggtgcaggacaacattcagtgggcccacaggcctggccgtggattatcacaatg
agcggctgtactgggcagacgccaagcttccagtcacggcagcatccggctcaatggcacggaccca
ttgtggctgctgacagcaaacgaggcctaagtcaccccttcagcatcgacgtctttgaggattacatct
atggtgtcacctacatcaataatcgtgtcttcaagatccataagtttgccacagcccccttggtcaacc
tgacagggggcctgagccacgcctctgacgtggtcctttaccatcagcacaagcagcccgaagtacca
accatgtgaccgcaagaaatgcgagtggtctctgcctgctgagccccagtgggcctgtctgcacctgtc
ccaatgggaagcggctggacaacggcacatgcgtgctgtgccccttccaacgccccccccagatgctc

cccggcctggaacctgtaacctgcagtgcttcaacgggtggcagctgtttcctcaatgcacggaggcagc
ccaagtgccgctgccaaccccgtacacgggtgacaagtggaactggaccagtgtgggagcactgtc
gcaatgggggcacctgtgtgctccccctctggcatgccacgtgccggtgccccacgggcttcacgg
gccccaaatgcacccagcaggtgtgtgctgggctactgtgccaacaacagcacctgcactgtcaaccagg
gcaaccagccccagtgccgatgcctaccggcttccctgggcgaccgctgccagtaccggcagtgtctg
gctactgtgagaactttggcacatgccagatggctgtgatggctcccgacaatgccgctgcactgcct
actttgagggatcgaggtgtgaggtgaacaagtgacagccgctgtctcgaagggcctgtgtggtcaaca
agcagagtggggatgtcacctgcaactgcacggatggccgggtggccccagctgtctgacctgcgtcg
gccactgcagcaatggcggctcctgtaccatgaacagcaaaatgatgctgagtgccagtgccacccc
acatgacagggccccgggtgtgaggagcacgtcttcagccagcagcagccaggacatatagcctccatcc
taatccctctgctgtttgctgctgctgctggttctgggtggccggagtggattctggtataagcggcgag
tccaaggggctaagggcttccagcaccaacggatgaccaacggggccatgaacgtggagattggaacc
ccacctacaagatgtacgaaggcggagagcctgatgatgtgggaggcctactggacgctgactttgcc
tggacctgacaagcccaccaacttcaccaaccccgtgatgccacactctacatggggggccatggca
gtcggcactccctggccagcagggacgagaagcgagaactcctgggcccggggccctgaggacgagatag
gggacccttggcatag-3'

- [0023] 本明細書において、「界面活性剤」は、親水基及び疎水基（親油基）を有する化合物を意味する。前記界面活性剤は、例えば、アニオン（陰イオン）界面活性剤、カチオン（陽イオン）界面活性剤、両性イオン界面活性剤、及びノニオン（非イオン）界面活性剤があげられる。前記アニオン界面活性剤は、水溶液中で、陰イオンに解離する界面活性剤を意味する。前記カチオン界面活性剤は、水溶液中で、陽イオンに解離する界面活性剤を意味する。前記両性イオン界面活性剤は、水溶液中で、水溶液のpHに依存して、陽イオン又は陰イオンに解離する界面活性剤を意味する。前記ノニオン界面活性剤は、水溶液中で、イオンに解離しない界面活性剤を意味する。
- [0024] 以下、本開示について例をあげて説明するが、本開示は以下の例等に限定されるものではなく、任意に変更して実施できる。また、本開示における各説明は、特に言及がない限り、互いに援用可能である。なお、本明細書にお

いて、「～」という表現を用いた場合、その前後の数値又は物理値を含む意味で用いる。また、本明細書において、「A及び／又はB」という表現には、「Aのみ」、「Bのみ」、「A及びBの双方」が含まれる。

[0025] <組成物>

本開示の組成物は、薬剤と、下記式（2）で表される、アミノ酸配列からなる直鎖状ペプチド及び／又は環状ペプチド、その誘導体若しくは修飾体又は薬理的に許容されるそれらの塩と、少なくとも1種類の界面活性剤と、を含む：

式（2）： $X^{23}-X^{24}-X^{25}-X^{26}-X^{27}-X^{28}-X^{29}-X^{30}-X^{31}-X^{32}-X^{33}-X^{34}$ （配列番号5）

前記式（2）中、

X^{23} 及び X^{24} は、それぞれ独立に、セリン、ホモセリン、スレオニン、システイン、D体システイン、アロスレオニン、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノブタン酸、オルニチン、リジン、アルギニン、プロリン、cis-4-ヒドロキシープロリン、又はtrans-4-ヒドロキシープロリンを表し、

X^{25} は、ヒスチジン、チロシン、O-メチルーチロシン、フェニルアラニン、4-アミノフェニルアラニン、4-フルオロフェニルアラニン、又は4-クロロフェニルアラニンを表し、

X^{26} は、オルニチン、リジン、ホモリジン、アルギニン、又はホモアルギニンを表し、

X^{27} は、メチオニン、ノルロイシン、リジン、アルギニン、チロシン、O-メチルーチロシン、フェニルアラニン、4-アミノフェニルアラニン、4-フルオロフェニルアラニン、又は4-クロロフェニルアラニンを表し、

X^{28} は、メチオニン、ロイシン、ノルロイシン、イソロイシン、バリン、リジン、又はアルギニンを表し、

X^{29} 及び X^{32} は、それぞれ独立に、メチオニン、ロイシン、ノルロイシン、

イソロイシン、バリン、2-アミノヘプタン酸、又は2-アミノオクタン酸を表し、

X³⁰は、アラニン、D体アラニン、又は2-アミノイソ酪酸を表し、

X³¹は、グリシン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、又はグルタミン酸を表し、

X³³は、存在しないか、プロリンを表し、

X³⁴は、セリン、スレオニン、システイン、D体システイン、又はプロリンを表し、

前記式(2)のペプチドは、N末端、C末端、又はアミノ酸の側鎖に直接又はリンカーを介してアルキル鎖を有し、

X²³又はX²⁴とX³⁴とは、環状化に関与する場合はシステイン又はD体システインであり、それぞれの側鎖-SH基の間で、ジスルフィド結合又はメチレン基、アセチルメチレン基、エチレン基、もしくはプロピレン基のリンカーを介して共有結合を形成し、前記形成により、前記式(2)のペプチドは、分子内に1つの環状構造を有していてもよい。

[0026] 本開示の組成物は、薬剤と、前記式(2)で表される、アミノ酸配列からなる直鎖状ペプチド及び/又は環状ペプチド、その誘導體若しくは修飾体又は薬理的に許容されるそれらの塩と、少なくとも1種類の界面活性剤とを含むことが特徴であって、その他の構成及び条件は、特に制限されない。本開示の組成物は、脳移行性を有するため、前記本開示の組成物に含まれる薬剤を脳に輸送することが可能である。このため、本開示の組成物は、中枢神経系等において機能を発揮することができると推定される。

[0027] 本開示において、前記薬剤は、例えば、脳移行を目的とする薬剤であれば、特に制限されず、例えば、VIPR2に対するアンタゴニスト活性を有するペプチドであることが好ましい。具体的には、前記薬剤は、例えば、下記式(1)で表される、アミノ酸配列からなる環状ペプチド、その誘導體若しくは修飾体又は薬理的に許容されるそれらの塩であってもよい：

式(1) : c [X¹-Pro²-X³-Tyr⁴-Leu⁵-Pro⁶-c (X⁷

—X⁸—L e u⁹—C y s¹⁰] —X¹¹) —X¹²—X¹³ (配列番号6)

前記式(1)中、

X¹は、システイン、M p a (3-メルカプトプロピオン酸)又はD体システインを表し、

X³は、N-メチル化グリシン、N-メチル化アラニン、2-アゼチジン-2-カルボン酸、プロリン、ヒドロキシプロリン、3,4-デヒドロプロリン、ピペコリン酸、セリン、又はリジンを表し、

X⁸は、チロシン、プロリン、又はアルギニンを表し、

X⁷及びX¹¹は、リジン及びアスパラギン酸、オルニチン及びグルタミン酸、アスパラギン酸及びリジン、グルタミン酸及びオルニチン、リジン及びグルタミン酸、又はグルタミン酸及びリジンのいずれかの組み合わせを表し、

X¹²及びX¹³は、それぞれ独立に、ロイシン、イソロイシン、又はノルロイシンを表し、

X¹及びC y s¹⁰は、それぞれの側鎖の間でジスルフィド結合を形成し、

X⁷及びX¹¹は、それぞれの側鎖の間でアミド結合を形成し、前記形成により、前記前記式(1)のペプチドは、分子内に2つの環状構造を有し、

前記式(1)のペプチドのN末端アミノ基及びC末端カルボキシ基は、修飾されていても欠失していてもよい。

[0028] 前記薬剤が、V I P R 2に対するアンタゴニスト活性を有するペプチドである場合、前記薬剤によって、V I P R 2の機能が阻害されるため、認知機能の改善及び／又は乳癌等の脳に転移した癌細胞の増殖抑制等が可能である。

[0029] 以下、前記式(1)で表されるペプチドにおける各置換基について、例を挙げて説明する。各置換基の説明において、特に言及がない場合、他の置換基の説明における具体例を援用できる。また、以下の説明で特に言及がない場合、前記式(1)で表されるペプチドの説明は、例えば、前記式(1)で表されるそれらの塩の説明に援用できる。

[0030] 具体例として、前記式(1)における各置換基は、以下である：

X¹が、システインを表し、X³が、プロリン又はセリンを表し、X⁷が、リジンを表し、X⁸が、チロシンを表し、X¹¹が、アスパラギン酸を表し、そして、X¹²及びX¹³が、それぞれ独立にロイシン、イソロイシン又はノルロイシンを表す。

[0031] 前記式(1)において、前記ペプチドは、例えば、N末端アミノ基がアセチル化(Ac)されていてもよい。

[0032] 前記式(1)において、前記ペプチドは、例えば、C末端カルボキシ基がアミド化(NH₂)されていてもよい。

[0033] 前記式(1)は、例えば、以下のペプチドがあげられる：

Ac-c [Cys¹-Pro²-Pro³-Tyr⁴-Leu⁵-Pro⁶-c (Lys⁷-Tyr⁸-Leu⁹-Cys¹⁰)]-Asp¹¹-Leu¹²-Ile¹³-NH₂ (Cys¹とCys¹⁰の側鎖間でS-S結合を形成、Lys⁷とAsp¹¹の側鎖間でアミド結合を形成) (配列番号7)

[0034] 前記式(1)において、前記ペプチドは、例えば、前記式(1)のアミノ酸配列において、1~数個のアミノ酸が欠失、付加、挿入、及び/又は置換された同一性を有するアミノ酸配列からなり、前記ペプチドの活性を有するペプチドであってもよい。前記「ペプチドの活性を有する」は、例えば、前記ペプチドがVIPR2アンタゴニストである場合、VIPR2に対するアンタゴニスト活性を有することを意味する。前記「1~数個」は、例えば、前記式(1)のアミノ酸配列において、例えば、1~5個、1~4個、1~3個、1又は2個、1個である。本開示において、アミノ酸数等の個数の数値範囲は、例えば、その範囲に属する正の整数を全て開示するものである。つまり、例えば、「1~5個」との記載は、「1、2、3、4、5個」の全ての開示を意味する(以下、同様)。

[0035] 前記式(1)において、前記ペプチドは、例えば、前記式(1)のアミノ酸配列に対して、80%以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、前記ペプチドの活性を有するペプチドであってもよい。前記「ペプチドの活性を有する」は、例えば、前記ペプチドがVIPR2アンタゴニストである場合

、VIPR2に対するアンタゴニスト活性を有することを意味する。前記「80%以上の同一性」は、例えば、前記式(1)のアミノ酸配列に対して、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上である。前記「同一性」は、2つの塩基配列又はアミノ酸配列をアライメントすることによって求めることができる(以下、同様)。前記アライメントは、例えば、BLAST、FASTA等を用いてデフォルトのパラメータで算出できる。

[0036] 本開示において、前記式(2)で表されるペプチドは、LRP1結合ペプチドである。このため、本開示の組成物は、血液脳関門のLRP1に結合可能であり、本開示の組成物に含まれる薬剤を、脳に移行することができる。

[0037] 以下、前記式(2)で表されるペプチドにおける各置換基について、例を挙げて説明する。各置換基の説明において、特に言及がない場合、他の置換基の説明における具体例を援用できる。また、以下の説明で特に言及がない場合、前記式(2)で表されるペプチドの説明は、例えば、前記式(2)で表されるそれらの塩の説明に援用できる。

[0038] 具体例として、前記式(2)において、 X^{23} 、 X^{24} 、及び X^{33} は、例えば、以下である：

X^{23} は、セリン、スレオニン、システイン、D体システイン、又はプロリンを表し、

X^{24} は、セリン、ホモセリン、スレオニン、アロスレオニン、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノブタン酸、オルニチン、リジン、アルギニン、プロリン、cis-4-ヒドロキシプロリン、又はtrans-4-ヒドロキシプロリンを表し、

X^{33} は、存在しない。

[0039] 具体例として、前記式(2)において、 X^{23} 、 X^{24} 、及び X^{33} は、例えば、以下である：

X^{23} は、セリン、スレオニン、システイン、D体システイン、又はプロリンを表し、

X²⁴は、セリン、ホモセリン、スレオニン、アロスレオニン、2, 3-ジアミノプロピオン酸、2, 4-ジアミノブタン酸、オルニチン、リジン、アルギニン、プロリン、cis-4-ヒドロキシープロリン、又はtrans-4-ヒドロキシープロリンを表し、

X³³は、プロリンを表す。

[0040] 具体例として、前記式(2)において、X²³、X²⁴、及びX³³は、例えば、以下である：

X²³は、セリン、ホモセリン、スレオニン、アロスレオニン、2, 3-ジアミノプロピオン酸、2, 4-ジアミノブタン酸、オルニチン、リジン、アルギニン、プロリン、cis-4-ヒドロキシープロリン、又はtrans-4-ヒドロキシープロリンを表し、

X²⁴は、セリン、スレオニン、システイン、D体システイン、又はプロリンを表し、

X³³は、プロリンを表す。

[0041] 前記式(2)において、前記ペプチドは、例えば、N末端にリンカーを介してアルキル鎖を有してもよい。前記アルキル鎖は、例えば、直鎖型であってもよいし、分岐型であってもよい。前記アルキル鎖は、例えば、ホスファチジルエタノールアミンの一部を構成してよい。

[0042] 前記アルキル鎖の炭素数は、C10~C28であることが好ましい。具体的には、前記アルキル鎖は、例えば、C10~C28の直鎖構造、(C10~C28)_{2~3}の分枝構造等があげられる。前記アルキル鎖は、例えば、二重結合(C=C)及び/又は三重結合(C≡C)を一つ以上含んでもよい。

[0043] 前記アルキル鎖は、例えば、ジミリストイル基((CH₂)₁₂CH₃×2)、ジパルミトイル基((CH₂)₁₄CH₃×2)、ジステアロイル基((CH₂)₁₆CH₃×2)、ジオレオイル基((CH₂)₇C=C(CH₂)₇CH₃×2)、ジエイコサノイル基((CH₂)₁₈CH₃×2)、ジドコサノイル基((CH₂)₂₀CH₃×2)、テトラコサノイル基((CH₂)₂₂CH₃×2)、ヘキサコサノイル基((CH₂)₂₄CH₃×2)、オクタコサノイル基((CH₂

) $_{26}CH_3 \times 2$)、又はトリアコンタノイル基 ($(CH_2)_{28}CH_3 \times 2$) 等があげられる。前記式 (2) のペプチドへのアルキル鎖の付加は、例えば、ペプチドへの脂肪酸の付加反応により実施できる。具体例として、前記ジパルミトイル基の付加方法は、例えば、図 1 に示すように、特願 2022-125238 号 (国際出願 PCT/JP2023/024137 号) に記載の DBCO (Dibenzocyclooctyne) -KS-487 と 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N- (6-azidohexanoyl) (16:0 azidocaproyl PE, Cat No: 870126P-25mg, Sigma-Aldrich 社製) とを混合し、クリック反応させる方法等があげられる。前記ジステアロイル基の付加方法は、例えば、図 2 に示すように、ペプチドの N 末端の α アミノ基又は N 末端側に配置したリジンの側鎖 ϵ アミノ基に対して、DSPE (1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン) -PEG13-NHS (Cat No: BP-28871, BROADPHARM 社製)、DSPE-PEG-NHS, MW600 (Cat No: BP-26254, BROADPHARM 社製)、又は DSPE-PEG-NHS, MW1000 (Cat No: BP-26220, BROADPHARM 社製) を反応させる方法等があげられる。なお、前記 MW600 及び前記 MW1000 は、PEG 鎖の平均分子量を表す。PEGX (X は数字) は、 $-(CH_2CH_2O)_X-$ 意味する。また、前記ジステアロイル基の付加方法は、例えば、図 3 に示すように、ペプチドの N 末端の α アミノ基又は N 末端側に配置したリジンの側鎖 ϵ アミノ基に対して、リンカーを介さずに DSPE-NHS (Cat No: BP-26160, BROADPHARM 社製) を反応させる方法等があげられる。前記ジオレオイル基の付加方法は、例えば、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン及びペプチドを DSS (Disuccinimidyl suberate) 等の架橋剤によって架橋させる方法があげられる。

[0044] 前記式 (2) において、前記リンカーは、例えば、PEG を含んでもよい。前記リンカーが PEG を含む場合、前記 PEG の平均分子量は、例えば、2000 以下であることが好ましく、具体的には、1000 以下、600 以下であることが好ましい。前記 PEG は、例えば、重合度に分布がない単一物であってもよいし、分布がある混合物であってもよい。

[0045] 前記式 (2) において、前記リンカーは、例えば、 X^N で表されてもよい。

前記X^Nは、例えば、1～22個の任意のアミノ酸残基である。前記X^Nは、例えば、LRP1への結合を阻害しない配列であれば、特に限定されず、グリシンリンカー、グリシンとセリンを組み合わせたGSリンカー等のPEGリンカーの代替可能な配列等があげられる。具体的には、Lys-(Gly)_{1~19}-Thr-Pro (配列番号8)、Lys-(Gly-Gly-Gly-Ser)₅-Pro (配列番号9)、Lys-(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₄-Pro (配列番号10)、(Gly)_{1~20}-Thr-Pro (配列番号11)、(Gly-Gly-Gly-Ser)₅-Pro (配列番号12)、(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₄-Pro (配列番号13)等があげられる。

[0046] 前記式(2)は、例えば、以下のペプチドがあげられる。

c(Cys²³-Thr²⁴-Tyr²⁵-Lys²⁶-Tyr²⁷-Nle²⁸-Leu²⁹-Ala³⁰-Glu³¹-Nle³²-Cys³⁴)-OH (Cys²³とCys³⁴側鎖間でS-S結合を形成) (配列番号14)

[0047] 前記式(2)は、例えば、以下のペプチドがあげられる。

Gly¹-Thr²-Pro³-c(Cys²³-Thr²⁴-Tyr²⁵-Lys²⁶-Tyr²⁷-Nle²⁸-Leu²⁹-Ala³⁰-Glu³¹-Nle³²-Cys³⁴)-OH (Cys²³とCys³⁴側鎖間でS-S結合を形成) (配列番号15)

[0048] 前記式(2)は、例えば、以下のペプチドがあげられる。

(C15)₂-DBCO-PEG5-DBCO-PEG4-Gly¹-Thr²-Pro³-c(Cys²³-Thr²⁴-Tyr²⁵-Lys²⁶-Tyr²⁷-Nle²⁸-Leu²⁹-Ala³⁰-Glu³¹-Nle³²-Cys³⁴)-OH (Cys²³とCys³⁴側鎖間でS-S結合を形成) (配列番号15)

[0049] 前記式(2)は、例えば、以下のペプチドがあげられる。

Gly¹-Gly²-Gly³-Gly⁴-Gly⁵-Gly⁶-Thr⁷-Pro⁸-c(Cys²³-Thr²⁴-Tyr²⁵-Lys²⁶-Tyr²⁷-Nle²⁸-Leu²⁹-Ala³⁰-Glu³¹-Nle³²-Cys³⁴)-OH (Cys

²³とCys³⁴側鎖間でS-S結合を形成) (配列番号16)

[0050] 前記式(2)は、例えば、以下のペプチドがあげられる。

(C17)₂-PEG(MW600)-Gly¹-Gly²-Gly³-Gly⁴
-Gly⁵-Gly⁶-Thr⁷-Pro⁸-c(Cys²³-Thr²⁴-Tyr²⁵-Lys²⁶-Tyr²⁷-Nle²⁸-Leu²⁹-Ala³⁰-Glu³¹-Nle³²-Cys³⁴)-OH (Cys²³とCys³⁴側鎖間でS-S結合を形成) (配列番号16)

[0051] 前記式(2)は、例えば、以下のペプチドがあげられる。

Gly¹-Gly²-Gly³-Gly⁴-Gly⁵-Gly⁶-Gly⁷-Thr⁸-Pro⁹-c(Cys²³-Thr²⁴-Tyr²⁵-Lys²⁶-Tyr²⁷-Nle²⁸-Leu²⁹-Ala³⁰-Glu³¹-Nle³²-Cys³⁴)-OH (Cys²³とCys³⁴側鎖間でS-S結合を形成) (配列番号17)

[0052] 前記式(2)は、例えば、以下のペプチドがあげられる。

(C17)₂-PEG(MW600)-Gly¹-Gly²-Gly³-Gly⁴
-Gly⁵-Gly⁶-Gly⁷-Thr⁸-Pro⁹-c(Cys²³-Thr²⁴-Tyr²⁵-Lys²⁶-Tyr²⁷-Nle²⁸-Leu²⁹-Ala³⁰-Glu³¹-Nle³²-Cys³⁴)-OH (Cys²³とCys³⁴側鎖間でS-S結合を形成) (配列番号17)

[0053] 前記式(2)は、例えば、以下のペプチドがあげられる。

(Gly-Gly-Gly-Ser)₅-Pro²¹-c(Cys²³-Thr²⁴-Tyr²⁵-Lys²⁶-Tyr²⁷-Nle²⁸-Leu²⁹-Ala³⁰-Glu³¹-Nle³²-Cys³⁴)-OH (Cys²³とCys³⁴側鎖間でS-S結合を形成) (配列番号18)

[0054] 前記式(2)は、例えば、以下のペプチドがあげられる。

(C17)₂-(Gly-Gly-Gly-Ser)₅-Pro²¹-c(Cys²³-Thr²⁴-Tyr²⁵-Lys²⁶-Tyr²⁷-Nle²⁸-Leu²⁹-Ala³⁰-Glu³¹-Nle³²-Cys³⁴)-OH (Cys²³とCys³⁴側鎖間でS-S結合を形成) (配列番号18)

- [0055] 前記式(2)において、前記ペプチドは、例えば、前記式(2)のアミノ酸配列において、1～数個のアミノ酸が欠失、付加、挿入、及び／又は置換された同一性を有するアミノ酸配列からなり、前記ペプチドの活性を有するペプチドであってもよい。前記「ペプチドの活性を有する」は、例えば、前記ペプチドがLRP1結合活性を有することを意味する。前記「1～数個」は、例えば、前記式(2)のアミノ酸配列において、例えば、1～5個、1～4個、1～3個、1又は2個、1個である。
- [0056] 前記式(2)において、前記ペプチドは、例えば、前記式(2)のアミノ酸配列に対して、80%以上の同一性を有するアミノ酸配列からなり、前記ペプチドの活性を有するペプチドであってもよい。前記「ペプチドの活性を有する」は、例えば、LRP1結合活性を有することを意味する。前記「80%以上の同一性」は、例えば、前記式(1)のアミノ酸配列に対して、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上である。
- [0057] 本開示において、前記式(1)又は式(2)のペプチドは、例えば、その誘導体であってもよい。前記誘導体は、例えば、ペプチドの飽和脂肪鎖が不飽和脂肪鎖に置換されているもの、ペプチドの原子の一部が放射性又は非放射性の同位体原子を含む他の原子に置換されているもの、ペプチドのアミド結合がチオアミド結合($-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-$)に置換されているもの、ペプチドのアミド結合がアルケン($-\text{C}=\text{C}-$)に置換されているもの、ペプチドのアミド結合がアルキル($-\text{C}-\text{C}-$)に置換されているもの、ペプチドのアミド結合がヒドロキシエチレン($-\text{C}(\text{OH})-\text{C}-$)に置換されているもの、ペプチドのアミド結合がエステル($-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$)に置換されているもの、ペプチドのアミド結合がアルケン($-\text{C}=\text{C}-$)に置換されているもの、ペプチドのアミド結合が($-\text{C}-\text{NH}-$)に置換されているもの、又はペプチドのアミド結合が($-\text{C}(=\text{O})-\text{C}-$)に置換されているもの等があげられる。
- [0058] 本開示において、前記式(1)又は式(2)のペプチドは、例えば、その

修飾体であってもよい。前記修飾体は、例えば、ペプチドの α 位炭素が二置換されているもの、ペプチドのアミド結合がN-アルキル化されているもの、ペプチドの官能基の一部がハロゲン化、シアノ化、ニトロ化、オキシ化、ヒドロキシ化、アミノ化、デアミノ化、デヒドロ化、アミド化、アセチル化、メトキシ化、プレニル化、アルキル化等の修飾を受けているもの（例えば、ペプチドのアミノ基の一部がアセチル化、ホルミル化、ミリストイル化、パルミトイル化、ピログルタミン酸化、アルキル化又はデアミノ化されているもの、ペプチドのカルボキシ基の一部がN-ピロリジニル化又はN-ピペリジニル化されているもの、アミド（アミド、メチルアミド、エチルアミド、*p*-ニトロアニリド、 β -ナフチルアミド等）やエステル（メチルエステル、エチルエステル、チオエステル等）になっているもの等）、ペプチドのSがスルホキシドS(=O)又はスルホンS(=O)₂になっているもの、ペプチドがケミカルリンカーを介して多量体化しているもの、ペプチドがビオチン標識化されているもの、ペプチドが蛍光標識化されているもの、ペプチドが発光標識化されているもの、さらにはアルキル鎖、ポリエチレングリコール、抗体、レクチン類、糖鎖、酵素、膜透過性ペプチド、低分子化合物、又はタンパク質のユビキチン化を誘導する分子等とペプチドを融合させたもの等があげられる。

[0059] 本開示において、前記式(1)又は式(2)のペプチドは、例えば、その塩であってもよい。前記塩は、生理学的に許容される塩基や酸との塩であれば制限されず、例えば、無機酸（塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等）の付加塩、有機酸（*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、*p*-ブロモフェニルスルホン酸、カルボン酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸等）の付加塩、無機塩基（水酸化アンモニウム、又はアルカリ、若しくはアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等）、アミノ酸の付加塩等があげられる。

[0060] 本開示において、前記式(1)又は式(2)のペプチドは、例えば、プロドラッグであってもよい。前記プロドラッグは、例えば、前記ペプチドのA

ミノ基がアシル化、アルキル化又はリン酸化された化合物（例えば、前記ペプチドのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、又はtert-ブチル化された化合物）、前記ペプチドのヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化、又はホウ酸化された化合物（例えば、前記ペプチドのヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、又はジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）、前記ペプチドのヒドロキシ基やカルボキシ基がエステル化、又はアミド化された化合物（例えば、前記ペプチドのヒドロキシ基やカルボキシ基がC₁₋₆アルキルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、又はメチルアミド化された化合物）等があげられる。これらの化合物は、例えば、公知の方法によって前記式（1）又は式（2）のペプチドから製造することができる。

[0061] 前記プロドラッグは、例えば、生理的条件下で前記ペプチドに変化するものであってもよい。この場合、生理的条件下によるペプチドへの変化は、例えば、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163～198頁の記載を参照することができる。

[0062] 本開示において、前記プロドラッグは、例えば、塩を形成していてもよい。前記塩は、例えば、前記ペプチドの塩として例示した塩等があげられる。

[0063] 本開示において、前記ペプチドは、例えば、結晶であってもよい。前記ペプチドが結晶の場合、例えば、結晶形は単一であってもよいし、混合物であってもよい。前記結晶は、例えば、公知の結晶化方法によって製造することができる。

[0064] 本開示において、前記ペプチドは、例えば、薬学的に許容され得る共結晶、又は共結晶塩であってもよい。前記結晶又は前記共結晶塩は、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性及び安定性等）を持つ、室温で二種、又はそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質である。前記共結晶又は前記共結晶塩は、例えば、公知の共結晶化法によって製造することができる。

[0065] 本開示において、前記界面活性剤は、例えば、前記薬剤のペプチドを可溶化する作用を有する限り、特に制限されない。前記界面活性剤は、例えば、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、Triton（商標）X-100、ノノキシノール-9、トリエタノールアミン、トリエタノールアミンポリペプチドオレエート、ポリオキシエチレン-660ヒドロキシステアレート（PEG-15、Solutol H15）、大豆レシチン、ポロキサマー、ヘキサデシルアミン、オクタデシルアミン、オクタデシルアミノ酸エステル、リソレシチン、ジメチルージオクタデシルアンモニウムブロミド、メトキシヘキサデシルグリセロール、プルロニック（pluronic）（登録商標）ポリオール、ポリアミン（例えば、ピラン、硫酸デキストラン、ポリIC、カーボポール）、油エマルジョン、及びミネラルゲル（例えば、リン酸アルミニウム）等があげられる。前記界面活性剤は、好ましくは、ポリオキシエチレン-35-リシノール酸塩等のポリオキシエチレンヒマシ油（誘導体を含む）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである。前記界面活性剤は、合成品を用いてもよいし、市販品を用いてもよい。前記界面活性剤は、例えば、1種類を用いてもよいし、複数種類を組み合わせ用いてもよい。

[0066] 前記ポリオキシエチレンヒマシ油は、市販品を用いる場合、例えば、BASF社のCREMOPHOR（登録商標）EL、CREMOPHOR（登録商標）ELP、CREMOPHOR（登録商標）RH40等があげられる。

- [0067] 前記ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルは、市販品を用いる場合、例えば、ICI Americas社のTWEEN（登録商標）80（ポリソルベート80）、ポリオキシエチレン20モノオレイン酸ソルビタン、TWEEN（登録商標）85（ポリソルベート85）、TWEEN（登録商標）20（ポリソルベート20）等があげられる。
- [0068] 前記界面活性剤の含有量は、例えば、前記組成物の総質量を基準として、1質量%～30質量%、3質量%～20質量%、5～15質量%、又は10質量%～20質量%であることが好ましい。
- [0069] 本開示の組成物は、例えば、さらに、ジメチルスルホキシド（DMSO）を含んでもよい。前記DMSOは、難溶性物質を溶解するための比較的毒性の少ない有機溶媒として知られている。本開示の組成物が前記DMSOを含む場合、前記本開示の組成物中におけるDMSOの含有量は、例えば、前記組成物の総質量を基準として好ましくは、50質量%以下であり、より好ましくは20質量%以下である。前記本開示の組成物中におけるDMSOの含有量は、例えば、前記組成物の総質量を基準として、例えば、0.1質量%以上、1質量%以上、又は5質量%以上である。
- [0070] 本開示の組成物は、例えば、ミセルを含んでもよい。前記ミセルは、例えば、前記式（2）で表される、アミノ酸配列からなる直鎖状ペプチド及び／又は環状ペプチド、その誘導体若しくは修飾体又は薬理学的に許容されるそれらの塩と、前記界面活性剤とから構成されることが好ましい。前記ミセルは、例えば、前記薬剤を含むことが好ましい。
- [0071] 本開示の組成物は、例えば、液体又は固体である。前記液体の溶媒は、水、水性／有機性混合物の水性溶媒等があげられる。前記液体のpHは、例えば、pH5.5～7.5、pH6～7、pH6～6.5があげられる。前記液体の場合、室温、冷蔵（例えば、2～8℃）又は冷凍（例えば、-20℃又は-80℃）で保存してもよい。前記本開示の組成物が固体の場合、好適な方法で固体を調製することができ、例えば、凍結保護剤の添加によるケーキ又は粉末の形態があげられる。前記本開示の組成物が個体の場合、溶解す

ることができるため、好適な媒体で再構成し、投与に好適な液体を調製することができる。前記固体を再構成するのに好適な溶媒は、例えば、水、生理食塩水、緩衝液、リン酸緩衝化生理食塩水、リンガー（乳酸加又はデキストロース）溶液、必須無機質媒体、アルコール／水溶液、デキストロース溶液等があげられる。

[0072] 本開示の組成物は、さらに、薬学的に許容される担体を含んでもよい。前記担体は、例えば、前記有効成分を投与するための懸濁剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤、吸着防止剤、界面活性剤、希釈剤、媒体、pH調整剤、無痛化剤、緩衝剤、含硫還元剤、酸化防止剤等があげられ、本開示の効果を妨げない範囲で適切に添加することができる。

[0073] 前記懸濁剤は、特に制限されず、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等があげられる。

[0074] 前記溶液補助剤は、特に制限されず、例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステル等があげられる。

[0075] 前記安定化剤は、特に制限されず、例えば、デキストラン40、メチルセルロース、ゼラチン、亜硫酸ナトリウム、メタ硫酸ナトリウム等があげられる。

[0076] 前記等張化剤は、特に制限されず、例えば、D-マンニトール、ソルビトール等があげられる。

[0077] 前記保存剤は、特に制限されず、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。

[0078] 前記吸着防止剤は、特に制限されず、例えば、ヒト血清アルブミン、レシチン、デキストラン、エチレンオキシドプロピレンオキシド共重合体、ヒド

ロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール等があげられる。

[0079] 前記含硫還元剤は、特に制限されず、例えば、N-アセチルシステイン、N-アセチルホモシステイン、チオキト酸、チオジグリコール、チオエタノールアミン、チオグリセロール、チオソルビトール、チオグリコール酸及びその塩、チオ硫酸ナトリウム、グルタチオン、炭素原子数1~7のチオアルカン酸等のスルホヒドリル基を有するもの等があげられる。

[0080] 前記酸化防止剤は、特に制限されず、例えば、エリソルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、 α -トコフェロール、酢酸トコフェロール、L-アスコルビン酸及びその塩、L-アスコルビン酸パルミテート、L-アスコルビン酸ステアレート、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸トリアミル、没食子酸プロピル又はエチレンジアミン4酢酸ナトリウム(EDTA)、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等のキレート剤等があげられる。

[0081] 本開示の組成物は、さらに、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩；クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、酢酸ナトリウム等の有機塩；グルコース等の糖類；等の一般的に添加される成分を適宜添加していてもよい。

[0082] 本開示の組成物において、代謝及び排泄されやすい性質に鑑みて、前記ペプチドは、各種の修飾を行うことができる。前記修飾は、例えば、アルキル鎖、ポリエチレングリコール、又は糖鎖等の付加があげられる。前記修飾によって、本開示の組成物の血中滞留時間を長くする、抗原性を低下させることができる。

[0083] 本開示の組成物において、本開示のペプチドは、内包されていてもよい。前記内包は、例えば、ポリ乳酸・グリコール(PLGA)等の生体内分解性の高分子化合物、多孔性ヒドロキシアパタイト、リポソーム、表面修飾リポソーム、不飽和脂肪酸で調製したエマルジョン、ナノパーティクル、ナノス

フェア等を徐放化基剤として用いることで実施できる。

[0084] 本開示の組成物は、例えば、in vitroで用いてもよいし、in vivoで用いてもよい。本開示の組成物は、例えば、研究用試薬として使用することもでき、医薬品として使用することもできる。前者の場合、本開示の組成物は、例えば、試験試薬又は試験キットということもできる。

[0085] 本開示の組成物の投与対象は、特に制限されない。本開示の組成物をin vivoで使用する場合、前記対象（投与対象）は、例えば、前述の例示を援用できる。前記本開示の組成物をin vitroで使用する場合、前記投与対象は、例えば、細胞、組織、器官等があげられ、前記細胞は、例えば、生体から採取した細胞、培養細胞等があげられ、前記組織又は器官は、例えば、生体から採取した組織（生体組織）又は器官等があげられる。

[0086] 本開示の組成物をin vivoで使用する場合、前記投与対象は、中枢神経系疾患及び／又は脳転移癌に罹患していない健常者でもよいし、中枢神経系疾患及び／又は脳転移癌に罹患している可能性がある者でもよいし、中枢神経系疾患及び／又は脳転移癌に罹患している患者でもよい。前記投与対象は、好ましくは、中枢神経系疾患及び／又は脳転移癌の罹患の予防並びに／若しくは治療が望まれる対象が好ましい。

[0087] 前記中枢神経系疾患は、例えば、精神障害（統合失調症、統合失調情動障害、統合失調症様、妄想障害等）、小児精神障害（注意欠陥障害、注意欠陥／多動性障害、行為障害、自閉症等）、神経変性障害、神経幹細胞障害、神経前駆体障害、虚血性障害、神経外傷性障害、情動障害、精神運動障害、睡眠障害（過眠症、概日リズム睡眠障害、不眠症、睡眠時異常行動、睡眠遮断等）、不安といった精神障害（急性ストレス障害、全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害、外傷後ストレス障害、広場恐怖、強迫性障害等）、虚偽性精神障害（急性幻覚性躁病等）、衝動制御障害（強迫性賭博、間欠性爆発性障害等）、気分障害（双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害、躁病、混合情動状態等）、大うつ病、慢性うつ病、季節性うつ病、精神病性うつ病、季節性うつ病、認知障害（健忘、老年認知症、HIV関連認知症、アルツハイマ

一病、ハンチントン病、レビー小体型認知症、血管性認知症、薬物関連認知症、遅発性ジスキネジー、間代性筋痙攣、ジストニー、譫妄、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、HIV疾患、ジル・ドウ・ラ・トゥレット症候群、てんかん、筋痙縮、軽度認知障害等）、精神薄弱（痙縮、ダウン症候群、脆弱X症候群等）；月経前症候群（PMS）、月経前不快気分障害（PDD）、産後うつ病、ニューロン損傷障害（眼損傷、眼の網膜症又は黄斑変性、耳鳴、聴覚障害、脳浮腫等）、パーキンソン病、パーキンソン病様障害、偏頭痛、てんかん、アルツハイマー病、脳損傷、脳卒中、脳血管疾患（脳動脈硬化症、脳アミロイド血管症、遺伝性脳出血、脳低酸素症－虚血等）、薬物依存症（麻薬依存症、アルコール中毒、アンフェタミン依存症、コカイン嗜癖、ニコチン依存症、薬物禁断症候群等）、摂食障害（食欲不振症、過食症、気晴らし食い障害、多食症、肥満、強迫性摂食障害、氷食症等）等があげられる。

[0088] 本開示の組成物の使用条件（投与条件）は、特に制限されず、例えば、前記組成物における前記有効成分の種類、投与対象の種類等に応じて、投与形態、投与時期、投与量等を適宜設定できる。

[0089] 本開示の組成物の投与方法は、例えば、髄腔内投与、筋肉内投与、皮下投与、静脈内投与等、経皮投与が例示されるが、例えば、投与者の技術によらず、安全に、かつ安定的に投与できることから、注射や点滴によって、筋肉内投与又は皮下投与することが好ましい。前記経皮投与は、例えば、イオントフォレシス法等があげられる。

[0090] 本開示の組成物の投与量は、投与対象に対して、本開示の組成物に含まれる薬剤を脳に輸送できる量、すなわち、有効用量である。前記投与量は、例えば、投与対象の年齢、体重、症状等によって適宜決定することができる。

[0091] 本開示の組成物の投与回数は、1又は複数回である。前記複数回は、例えば、2回、3回、4回、5回又はそれ以上である。前記投与回数は、投与対象への効果を確認しながら、適宜決定されてもよい。前記複数回投与する場合、投与間隔は、投与対象の予防効果を確認しながら、適宜決定でき、例え

ば、1日1回、1週1回、2週1回、1ヶ月1回、3ヶ月1回、6か月1回等があげられる。

[0092] 本開示の組成物は、投与対象における中枢神経系疾患及び／又は脳転移癌に起因する、少なくとも1つの症状を予防又は軽減しうる。中枢神経系疾患及び／又は脳転移癌の罹患の症状は、頭痛、嘔吐、視力障害、意識障害、痙攣発作、麻痺、及び言語障害等があげられる。本開示の組成物は、中枢神経系疾患及び／又は脳転移癌の罹患に関連する少なくとも1つの症状を予防又は軽減しうる。前記症状の軽減は、例えば、主観的又は客観的に評価でき、具体例として、前記投与対象による自己評価；医師の評価；QOL (Quality of Life) 評価；中枢神経系疾患及び／又は脳転移癌の罹患の症状の進行遅延、又は中枢神経系疾患及び／又は脳転移癌の罹患の症状の重症度の軽減の評価等があげられる。前記客観的な評価は、動物による評価でもよいし、ヒトによる評価でもよい。

[0093] 前記脳転移癌の検査は、例えば、コンピュータ断層撮影 (Computed Tomography : C T) 検査、ポジトロン断層撮影法 (Positron Emission Tomography : P E T) 検査、又は磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging : M R I) 検査等を用いて行うことができる。

[0094] 前記脳転移癌の原発がんは、例えば、肺がん、乳がん、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫等があげられる。

[0095] 本開示の組成物の製造方法は、例えば、後述の実施例1に記載の方法を参照できる。一例として、前記本開示の組成物の製造方法は、前記薬剤と、前記式(2)で表されるペプチドと、前記界面活性剤とを混合することにより製造できる。

[0096] 前記混合温度は、例えば、前記薬剤と、前記式(2)で表されるペプチドと、前記界面活性剤とが混合可能な温度であれば、特に制限されず、一例として、40～60℃が好ましい。前記混合時間は、例えば、前記式(2)で表

されるペプチドと、前記界面活性剤とが混合可能な時間であれば、特に制限されず、一例として、60分～6時間程度が好ましい。

[0097] 前記混合前、前記アルキル鎖を含む分子をDMSOに溶解し、前記溶解後、前記式(2)で表されるペプチドを添加することにより、前記式(2)で表されるペプチドのアルキル化処理を行ってもよい。

[0098] <認知機能の改善に用いるための組成物>

別の態様において、本開示は、認知機能の改善可能な組成物を提供する。本開示の認知機能の改善に用いるための組成物は、本開示の組成物を含む。本開示の認知機能の改善に用いるための組成物によれば、認知機能の改善効果を得ることができる。

[0099] 前記「認知機能の改善」は、学習、記憶、注意、及び処理の少なくとも1つの機能が向上することを意味する。前記認知機能の改善は、例えば、認知機能の測定を実施することにより評価できる。前記認知機能の測定は、例えば、学習テスト、記憶テスト、及び／又は注意／処理速度テストによって評価できる。前記学習テストは、例えば、受動的回避試験、恐怖条件付け試験等があげられる。前記記憶テストは、例えば、Y字迷路課題、8方向放射状迷路課題、新奇物体認識試験、Morris水迷路試験等があげられる。前記注意／処理速度テストは、例えば、5-選択反応時間課題(5-choice serial reaction time task)等があげられる。前記認知機能の測定は、後述の実施例1(7)に準じて、新奇物体認識試験により評価することが好ましい。

[0100] 本開示の認知機能の改善に用いるための組成物は、例えば、投与対象に対して使用することにより、認知機能を改善することができる。これにより、本開示の認知機能の改善に用いるための組成物は、例えば、認知機能の改善効果を得ることができる。本開示の認知機能の改善に用いるための組成物の使用条件(投与条件)は、前記本開示の組成物の使用条件の説明を援用できる。

[0101] <脳における腫瘍の増殖の抑制に用いるための組成物>

別の態様において、本開示は、脳における腫瘍の増殖の抑制可能な組成物

を提供する。本開示の脳における腫瘍の増殖の抑制に用いるための組成物は、本開示の組成物を含む。本開示の脳における腫瘍の増殖の抑制に用いるための組成物によれば、脳における腫瘍の増殖の抑制効果を得ることができる。

[0102] 前記脳における腫瘍の増殖の抑制は、例えば、CT検査、PET検査、又はMRI検査等を実施し、腫瘍の大きさを測定することにより評価できる。

[0103] 本開示の脳における腫瘍の増殖の抑制に用いるための組成物は、例えば、投与対象に対して使用することにより、脳における腫瘍の増殖を抑制することができる。これにより、本開示の脳における腫瘍の増殖の抑制に用いるための組成物は、例えば、脳における腫瘍の増殖の抑制効果を得ることができる。本開示の脳における腫瘍の増殖の抑制に用いるための組成物の使用条件（投与条件）は、前記本開示の組成物の使用条件の説明を援用できる。

[0104] <使用>

別の態様において、本開示は、中枢神経系疾患及び／又は脳転移癌の予防並びに／若しくは治療方法に使用するための本開示の組成物の使用である。また、本開示は、認知機能の改善及び／又は脳における腫瘍の増殖の抑制に用いるための本開示の組成物の使用である。本開示の組成物の使用は、本開示の組成物の説明を援用できる。

実施例

[0105] つぎに、本発明の実施例について説明する。ただし、本発明は、以下の実施例により制限されない。市販の試薬は、特に示さない限り、それらのプロトコルに基づいて使用した。なお、「mol/l」は、「M」と表記することもある。

[0106] [実施例1]

本開示の組成物が脳移行性を示すことを確認した。

[0107] (1) 材料

Ac-c [Cys-Pro-Pro-Tyr-Leu-Pro-c (Lys-Tyr-Leu-Cys) - Asp] - Leu-Ile-NH₂ (KS-1

33、配列番号7) 及び DBCO-PEG5-DBCO-PEG4-Gly-Thr-Pro-c (Cys-Thr-Tyr-Lys-Tyr-Nle-Leu-Ala-Glu-Nle-Cys)-OH (DBCO-KS-487、配列番号15) は、それぞれ特許文献1と特許文献2に記載の方法に従って、株式会社スクラム (東京、日本) に委託して合成した。また、16:0 azidocaproyl PE (Cat No: 870126P-25mg) はシグマアルドリッチ社より、Cremophor EL (Cat No: 09727-14) はナカライテスク株式会社より、ICG (Cat No: I0535) は東京化成工業により購入した。

[0108] (2) ICG、ジパルミトイル化KS-487、及びCremophor ELを含む組成物の調製

図1に示すように、3.0mgのDBCO-KS-487 (分子量2701.2g/mol) 及び1.0mgの16:0 azidocaproyl PE (分子量848.2g/mol) をDMSO (100 μ l) に溶解した。前記溶解後、室温 (約25 $^{\circ}$ C、以下同様。)、一晩の条件下で、静置し、DBCO基とazido基間でクリック反応によって、ジパルミトイル化KS-487を調製した。

[0109] 図4に示すように、ICG、ジパルミトイル化KS-487、及びCremophor ELを用いて、ミセルの調製を行った。具体的には、ジパルミトイル化KS-487を含むDMSO溶液に、1.0mgのICGを添加し、溶解した。つぎに、100 μ lのCremophor EL及び350 μ lの精製水を混合して、界面活性剤液を調製した。前記調製後、ジパルミトイル化KS-487及びICGを含むDMSO溶液に前記界面活性剤液を添加した。前記添加後のサンプルを、ボルテックスでよく混合し、約50 $^{\circ}$ Cの熱水中で超音波処理を行った。前記超音波処理後、450 μ lの精製水を添加した。前記添加後のサンプルを、ボルテックスでよく混合し、約50 $^{\circ}$ Cの熱水中で再び超音波処理を行った。前記超音波処理後のサンプルを、氷上で冷却し、30分に一回程度ボルテックスで混合後に冷水中で超音波処理し、氷上にて冷却することを繰り返した。この工程を3~4時間実施することで、澄明な組成物 (組成物D

)を得た。前記組成物は、使用するまでは冷蔵保存とした。

[0110] (3) ICGを含む組成物の調製

ICGをDMSOに溶解し、KS-487及びCremophor ELを含まずICGを含む組成物Aを調製した。

[0111] (4) ICG及びCremophor ELを含む組成物の調製

ジパルミトイル化KS-487を添加しないこと以外は、前記実施例1(2)に記載の方法と同様の方法によって、組成物Bを調製した。

[0112] (5) ICG、ジパルミトイル化KS-487、及びCremophor ELを含む組成物の調製

前記実施例1(2)の組成物において、ジパルミトイル化KS-487の添加量を基準(1倍)として、ジパルミトイル化KS-487を0.3倍添加したこと以外は、前記実施例1(2)に記載の方法と同様の方法によって、組成物Cを調製した。

[0113] 調製後の前記組成物B~DにおけるCremophor ELの終濃度は、10体積%であり、DMSOの終濃度は、10体積%であった。

[0114] (6) バイオイメージングによる脳移行性の評価

本開示の組成物について、バイオイメージングによって脳移行性の評価を行った。具体的には、前記実施例1(2)~(5)で調製した組成物A~Dを、PBSを用いて、10倍に希釈した(ICGの終濃度0.1mg/ml)。前記希釈後、BALB/cCrSlcマウス(6週齢、n=3)の皮下に、400 μ lの各組成物の希釈液を投与した。前記投与48時間後、PBSで還流し、脳を採取した。その後、VISQUETM InVivo Smart-LF(VIEWWORKS社製)を用いて、バイオイメージングを行った。前記バイオイメージングにおいて、励起波長740-790nm、蛍光波長810-860nmを測定した。画像解析はCleVueTM Software(VIEWWORKS社)を用いた。これらの結果を、図5に示す。

[0115] 図5は、組成物A~Dの脳移行性を示すバイオイメージング画像及びグラ

フである。図5 (A) において、左から右にかけて、明視野 (bright field)、蛍光観察における脳の前方 (front side)、蛍光観察における脳の後方 (back side)、及び蛍光観察における脳の割断面 (split section) を示す。図5 (B) において、縦軸は、蛍光強度を示し、横軸は、組成物の種類を示す。図5 に示すように、ICGのみからなる組成物Aを投与した場合、ICGに由来する蛍光は、脳からほとんど検出されなかった。ジパルミトイル化KS-487を含まない組成物Bは、ICGに由来する蛍光がわずかに、脳から検出された。ジパルミトイル化KS-487を含む組成物C及びDは、ジパルミトイル化KS-487の添加濃度依存的に、ICGに由来する蛍光が、脳から検出された。これらの結果から、ICG、ジパルミトイル化KS-487、及びCremophor ELを含む組成物は、末梢組織への投与により、脳組織へと移行することがわかった。

[0116] (7) 新奇物体認識試験

VIPR2アンタゴニストペプチドKS-133をマウスに経鼻投与すると脳組織のVIPR2下流シグナルの一つであるCREBのリン酸化が有意に抑制されることが報告されている (参考文献1)。また、KS-133を統合失調症モデルマウスの血液脳関門が未成熟な生後発達早期に皮下投与すると認知機能の低下が抑制されることが報告されている (参考文献1)。これらのことは、KS-133が統合失調症モデルマウスの脳組織に到達すると、認知機能が変化することを示している。そこで、KS-133、ジパルミトイル化KS-487、及びCremophor ELを含む組成物を統合失調症モデルマウスに投与した場合に、認知機能が変化するのか検討した。具体的には、KS-133、ジパルミトイル化KS-487、及びCremophor ELを含む組成物 (組成物E) を調製した。前記調製は、ICGの代わりにKS-133を用いたこと以外、実施例1 (2) と同様の方法によって、実施した。前記統合失調症モデルマウスは、特願2020-059721号 (国際公開第2021/200259号公報) に記載の方法によって作製した。出生1日目のマウスに対して、VIPR2選択的なアゴニストであるRO25-15

53を、1日1回、14日間の条件で、皮下投与した。前記皮下投与後、飼育を継続して成長したマウス（6週齢）に対して、前記組成物E、または生理食塩水を、1日1回、14日間の条件で、皮下投与した。前記皮下投与には、前記組成物Eに含まれるKS-133が3mg/kgとなるように生理食塩水で希釈したものを使用した。前記皮下投与24時間後、物体認識のトレーニングを行った。また、前記皮下投与24時間後、新奇物体に対する認識試験に供した。前記新奇物体に対する認識試験は、非特許文献1に準じ、明期（8:00-20:00）に行った。まず、30ルクスの照度に設定した防音実験室内において、木製の滅菌済みソフトチップ（三協ラボサービス株式会社）のみを敷いたアクリル変性ポリ塩化ビニル製の試験ケージ（30cm×30cm×35cm）において、1日10分間、連続3日間の条件で、被験マウスを馴化させた。前記試験4日目に、壁から8cm離れた位置に異なる2つの物体（object a、bはゴルフボール、レゴブロック、プラスチックの円柱及びコンセントより2つをランダムに選択）を置き、10分間自由に探索させた（訓練試行）。前記探索の24時間後に、物体bを新奇物体である物体cと置換した試験ケージ内で5分間自由に探索させた（試験試行）。前記訓練試行及び前記試験試行における前記マウスの行動をビデオ録画し、2つの物体に対するそれぞれの探索時間（exploratory time）を計測した。前記試験試行における総探索時間に対する物体cと物体aの探索時間差の割合（%）を識別指数（discrimination index）として算出した。これらの結果を、図6に示す。

参考文献1：Sakamoto, Kotaro et al. “Generation of KS-133 as a Novel Bicyclic Peptide with a Potent and Selective VIPR2 Antagonist Activity that Counteracts Cognitive Decline in a Mouse Model of Psychiatric Disorders.” *Frontiers in pharmacology* vol. 12 751587. 4 Nov. 2021, doi:10.3389/fphar.2021.751587

[0117] 図6は、試験試行の結果を示すグラフである。図6（A）において、縦軸

は、探索時間 (exploratory time) を示し、横軸は、投与した薬剤の内訳を示す。図6 (B) において、縦軸は、識別指数 (discrimination index) を示す。図6 (A) に示すように、前記組成物Eを投与した群 ($n = 16 / \text{グループ}$) では、既知物体に対する探索時間に比べて、新奇物体に対する探索時間が有意に長くなった (スチューデントの t 検定による p 値が 0.05 未満)。一方、生理食塩水を投与したコントロール群 ($n = 16 / \text{グループ}$) では、探索時間に有意な差はみられなかった。また、図6 (B) に示すように、前記組成物Eを投与した群の識別指数は、生理食塩水を投与したコントロール群と比較して、有意に高くなった (スチューデントの t 検定による p 値が 0.001 未満)。これらの結果から、KS-133、ジパルミトイル化KS-487、及びCremophor ELを含む組成物を末梢組織に投与すると、脳組織へと移行し、認知機能が改善することがわかった。

[0118] (8) 薬物動態試験によるKS-133の脳組織への移行量の評価

KS-133、ジパルミトイル化KS-487、Cremophor ELを含む組成物Eを、KS-133の濃度が $2 \text{ mg} / \text{mL}$ となるように生理食塩水で希釈した薬液を調製した。前記調製後、前記薬液を雄ICRマウスの皮下に $10 \text{ mg} / \text{kg}$ で投与した。投与してから1、3、6、10時間後に、血漿、肝臓、大脳皮質、及び視床下部を採取し、各組織中のKS-133の濃度を、LC-MS/MSで測定した。これらの結果を、図7に示す。

[0119] 図7は、薬物動態試験の結果を示す表である。図7に示すように、血漿中のKS-133の濃度 (nmol / ml) は、「1、3、6、10時間後に、それぞれ、14.717、22.465、10.600、2.005」又は「1、3、6、10時間後に、それぞれ、19.112、24.938、13.369、1.008」であった。血漿中のKS-133の濃度ピークは、投与後3時間であった。視床下部中のKS-133の濃度 (nmol / g) は、「1、3、6、10時間後に、それぞれ、0.074、0.124、0.027、0.015」又は「1、3、6、10時間後にそれぞれ0.097、0.137、0.065、0.015」であった。視床下部中のK

S-133の濃度ピークは、投与後3時間であった。大脳皮質中のKS-133の濃度 (nmol/g) は、「1、3、6、10時間後にそれぞれ0.096、0.121、0.056、0.014」又は「1、3、6、10時間後にそれぞれ0.105、0.137、0.068、0.011」であった。大脳皮質中のKS-133の濃度ピークは、投与後3時間であった。そして、肝臓中のKS-133の濃度 (nmol/g) は、「1、3、6、10時間後にそれぞれ3.642、6.308、3.796、0.941」又は「1、3、6、10時間後にそれぞれ4.750、8.292、3.883、0.612」であった。肝臓中のKS-133の濃度ピークは、投与後3時間であった。いずれの組織におけるKS-133の濃度推移は、よく相関していた。本薬物動態試験の結果から、前記組成物Eの投与によって、視床下部や大脳皮質等の脳組織に、KS-133が時間依存的に移行することが示された。そして、これらの結果は、図6において、KS-133、ジパルミトイル化KS-487、及びCremophor ELを含む本開示の組成物が示した薬効のメカニズムが、KS-133が末梢組織から脳組織へと移行し、VIPR2の下流シグナルが抑制した結果であることを強く支持するものである。

[0120] 以上、実施形態及び実施例を参照して本開示を説明したが、本開示は、上記実施形態及び実施例に限定されるものではない。本開示の構成や詳細には、本開示の範囲内で当業者が理解しうる様々な変更をすることができる。

[0121] この出願は、2023年12月28日に提出された日本出願特願2023-223187を基礎とする優先権を主張し、その開示の全てをここに取り込む。

[0122] 本明細書において引用した特許、特許出願及び文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用される。

[0123] <付記>

上記の実施形態及び実施例の一部又は全部は、以下の付記のように記載されうるが、以下には限られない。

<組成物>

(付記1)

薬剤と、

下記式(2)で表される、アミノ酸配列からなる直鎖状ペプチド及び／又は環状ペプチド、その誘導体若しくは修飾体又は薬理学的に許容されるそれらの塩と、

少なくとも1種類の界面活性剤と、

を含む組成物：

式(2)： $X^{23}-X^{24}-X^{25}-X^{26}-X^{27}-X^{28}-X^{29}-X^{30}-X^{31}-X^{32}-X^{33}-X^{34}$

前記式(2)中、

X^{23} 及び X^{24} は、それぞれ独立に、セリン、ホモセリン、スレオニン、システイン、D体システイン、アロスレオニン、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノブタン酸、オルニチン、リジン、アルギニン、プロリン、cis-4-ヒドロキシープロリン、又はtrans-4-ヒドロキシープロリンを表し、

X^{25} は、ヒスチジン、チロシン、O-メチルーチロシン、フェニルアラニン、4-アミノフェニルアラニン、4-フルオロフェニルアラニン、又は4-クロロフェニルアラニンを表し、

X^{26} は、オルニチン、リジン、ホモリジン、アルギニン、又はホモアルギニンを表し、

X^{27} は、メチオニン、ノルロイシン、リジン、アルギニン、チロシン、O-メチルーチロシン、フェニルアラニン、4-アミノフェニルアラニン、4-フルオロフェニルアラニン、又は4-クロロフェニルアラニンを表し、

X^{28} は、メチオニン、ロイシン、ノルロイシン、イソロイシン、バリン、リ

ジン、又はアルギニンを表し、

X²⁹及びX³²は、それぞれ独立に、メチオニン、ロイシン、ノルロイシン、イソロイシン、バリン、2-アミノヘプタン酸、又は2-アミノオクタン酸を表し、

X³⁰は、アラニン、D体アラニン、又は2-アミノイソ酪酸を表し、

X³¹は、グリシン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、又はグルタミン酸を表し、

X³³は、存在しないか、プロリンを表し、

X³⁴は、セリン、スレオニン、システイン、D体システイン、又はプロリンを表し、

前記式(2)のペプチドは、N末端、C末端、又はアミノ酸の側鎖に直接又はリンカーを介してアルキル鎖を有し、

X²³又はX²⁴とX³⁴とは、環状化に関与する場合はシステイン又はD体システインであり、それぞれの側鎖-SH基の間で、ジスルフィド結合又はメチレン基、アセチルメチレン基、エチレン基、もしくはプロピレン基のリンカーを介して共有結合を形成し、前記形成により、前記式(2)のペプチドは、分子内に1つの環状構造を有していてもよい。

(付記2)

前記式(2)において、

X²³は、セリン、スレオニン、システイン、D体システイン、又はプロリンを表し、

X²⁴は、セリン、ホモセリン、スレオニン、アロスレオニン、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノブタン酸、オルニチン、リジン、アルギニン、プロリン、cis-4-ヒドロキシプロリン、又はtrans-4-ヒドロキシプロリンを表し、

X³³は、存在しない、付記1に記載の組成物。

(付記3)

前記式(2)において、

X²³は、セリン、スレオニン、システイン、D体システイン、又はプロリンを表し、

X²⁴は、セリン、ホモセリン、スレオニン、アロスレオニン、2, 3-ジアミノプロピオン酸、2, 4-ジアミノブタン酸、オルニチン、リジン、アルギニン、プロリン、cis-4-ヒドロキシプロリン、又はtrans-4-ヒドロキシプロリンを表し、

X³³は、プロリンを表す、付記1に記載の組成物。

(付記4)

前記式(2)において、

X²³は、セリン、ホモセリン、スレオニン、アロスレオニン、2, 3-ジアミノプロピオン酸、2, 4-ジアミノブタン酸、オルニチン、リジン、アルギニン、プロリン、cis-4-ヒドロキシプロリン、又はtrans-4-ヒドロキシプロリンを表し、X²⁴は、セリン、スレオニン、システイン、D体システイン、又はプロリンを表し、

X³³は、プロリンを表す、付記1に記載の組成物。

(付記5)

前記薬剤は、下記式(1)で表される、アミノ酸配列からなる環状ペプチド、その誘導体若しくは修飾体又は薬理的に許容されるそれらの塩である、付記1から4のいずれかに記載の組成物：

式(1) : c [X¹-Pro²-X³-Tyr⁴-Leu⁵-Pro⁶-c (X⁷-X⁸-Leu⁹-Cys¹⁰)] -X¹¹ -X¹²-X¹³

前記式(1)中、

X¹は、システイン、Mpa (3-メルカプトプロピオン酸) 又はD体システインを表し、

X³は、N-メチル化グリシン、N-メチル化アラニン、2-アゼチジン-2-カルボン酸、プロリン、ヒドロキシプロリン、3, 4-デヒドロプロリン、ピペコリン酸、セリン、又はリジンを表し、

X⁸は、チロシン、プロリン、又はアルギニンを表し、

X⁷及びX¹¹は、リジン及びアスパラギン酸、オルニチン及びグルタミン酸、アスパラギン酸及びリジン、グルタミン酸及びオルニチン、リジン及びグルタミン酸、又はグルタミン酸及びリジンのいずれかの組み合わせを表し、

X¹²及びX¹³は、それぞれ独立に、ロイシン、イソロイシン、又はノルロイシンを表し、

X¹及びCys¹⁰は、それぞれの側鎖の間でジスルフィド結合を形成し、

X⁷及びX¹¹は、それぞれの側鎖の間でアミド結合を形成し、前記形成により、前記前記式(1)のペプチドは、分子内に2つの環状構造を有し、

前記式(1)のペプチドのN末端アミノ基及びC末端カルボキシ基は、修飾されていても欠失していてもよい。

(付記6)

前記式(2)において、

前記アルキル鎖の炭素数は、C10以上である、付記1から5のいずれかに記載の組成物。

(付記7)

前記式(2)において、

前記アルキル鎖は、ジミリストイル基((CH₂)₁₂CH₃×2)、ジパルミトイル基((CH₂)₁₄CH₃×2)、ジステアロイル基((CH₂)₁₆CH₃×2)、ジオレオイル基((CH₂)₇C=C(CH₂)₇CH₃×2)、ジエイコサノイル基((CH₂)₁₈CH₃×2)、ジドコサノイル基((CH₂)₂₀CH₃×2)、テトラコサノイル基((CH₂)₂₂CH₃×2)、ヘキサコサノイル基((CH₂)₂₄CH₃×2)、オクタコサノイル基((CH₂)₂₆CH₃×2)、又はトリアコンタノイル基((CH₂)₂₈CH₃×2)である、付記1から6のいずれかに記載の組成物。

(付記8)

前記(2)のペプチドは、N末端にリンカーを介してアルキル鎖を有する、付記1から7のいずれかに記載の組成物。

(付記9)

前記式 (2) において、

前記リンカーは、PEG を含み、

前記 PEG の平均分子量は、2000 以下である、付記 1 から 8 のいずれかに記載の組成物。

(付記 10)

前記リンカーは、 X^N で表され、

X^N は、1 ~ 22 個の任意のアミノ酸残基である、付記 1 から 9 のいずれかに記載の組成物。

(付記 11)

X^N は、 $Lys-(Gly)_{1\sim 19}-Thr-Pro$ 、 $Lys-(Gly-Gly-Gly-Ser)_5-Pro$ 、 $Lys-(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_4-Pro$ 、 $(Gly)_{1\sim 20}-Thr-Pro$ 、 $(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_5-Pro$ 、又は $(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_4-Pro$ で表される、付記 10 に記載の組成物。

(付記 12)

前記組成物の総質量を基準として、前記界面活性剤の含有量は、10 質量% 以上である、付記 1 から 11 のいずれかに記載の組成物。

(付記 13)

前記界面活性剤は、ポリオキシエチレンヒマシ油及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群から選択される、付記 1 から 12 のいずれかに記載の組成物。

(付記 14)

前記界面活性剤は、ポリオキシエチレン-35-リシノール酸塩又はポリソルベート 80 である、付記 13 に記載の組成物。

(付記 15)

さらに、ジメチルスルホキシドを含む、付記 1 から 14 のいずれかに記載の組成物。

(付記 16)

ミセルを含み、

前記ミセルは、前記式（２）で表される、アミノ酸配列からなる直鎖状ペプチド及び／又は環状ペプチド、その誘導体若しくは修飾体又は薬理的に許容されるそれらの塩と、前記界面活性剤とから構成され、

前記ミセルは、前記薬剤を含む、付記１から１５のいずれかに記載の組成物。

（付記１７）

中枢神経系疾患及び／又は脳転移癌の予防並びに／若しくは治療方法に使用するための、付記１から１６のいずれかに記載の組成物。

（付記１８）

脳移行性を有する、付記１から１７のいずれかに記載の組成物。

（付記１９）

認知機能の改善に用いるための、付記１から１８のいずれかに記載の組成物。

産業上の利用可能性

[0124] 以上説明したように、本開示によれば、脳移行性を有する組成物等を提供できる。このため、本開示は、例えば、医薬品の分野において、極めて有用といえる。

請求の範囲

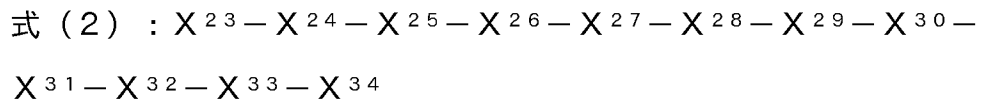
[請求項1]

薬剤と、

下記式(2)で表される、アミノ酸配列からなる直鎖状ペプチド及び／又は環状ペプチド、その誘導体若しくは修飾体又は薬理的に許容されるそれらの塩と、

少なくとも1種類の界面活性剤と、

を含む組成物：



前記式(2)中、

X^{23} 及び X^{24} は、それぞれ独立に、セリン、ホモセリン、スレオニン、システイン、D体システイン、アロスレオニン、2, 3-ジアミノプロピオン酸、2, 4-ジアミノブタン酸、オルニチン、リジン、アルギニン、プロリン、cis-4-ヒドロキシプロリン、又はtrans-4-ヒドロキシプロリンを表し、

X^{25} は、ヒスチジン、チロシン、O-メチルチロシン、フェニルアラニン、4-アミノフェニルアラニン、4-フルオロフェニルアラニン、又は4-クロロフェニルアラニンを表し、

X^{26} は、オルニチン、リジン、ホモリジン、アルギニン、又はホモアルギニンを表し、

X^{27} は、メチオニン、ノルロイシン、リジン、アルギニン、チロシン、O-メチルチロシン、フェニルアラニン、4-アミノフェニルアラニン、4-フルオロフェニルアラニン、又は4-クロロフェニルアラニンを表し、

X^{28} は、メチオニン、ロイシン、ノルロイシン、イソロイシン、バリン、リジン、又はアルギニンを表し、

X^{29} 及び X^{32} は、それぞれ独立に、メチオニン、ロイシン、ノルロイシン、イソロイシン、バリン、2-アミノヘプタン酸、又は2-ア

ミノオクタン酸を表し、

X³⁰は、アラニン、D体アラニン、又は2-アミノイソ酪酸を表し

、

X³¹は、グリシン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、又はグルタミン酸を表し、

X³³は、存在しないか、プロリンを表し、

X³⁴は、セリン、スレオニン、システイン、D体システイン、又はプロリンを表し、

前記式(2)のペプチドは、N末端、C末端、又はアミノ酸の側鎖に直接又はリンカーを介してアルキル鎖を有し、

X²³又はX²⁴とX³⁴とは、環状化に関与する場合はシステイン又はD体システインであり、それぞれの側鎖-SH基の間で、ジスルフィド結合又はメチレン基、アセチルメチレン基、エチレン基、もしくはプロピレン基のリンカーを介して共有結合を形成し、前記形成により、前記式(2)のペプチドは、分子内に1つの環状構造を有していてもよい。

[請求項2]

前記式(2)において、

X²³は、セリン、スレオニン、システイン、D体システイン、又はプロリンを表し、

X²⁴は、セリン、ホモセリン、スレオニン、アロスレオニン、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノブタン酸、オルニチン、リジン、アルギニン、プロリン、cis-4-ヒドロキシプロリン、又はtrans-4-ヒドロキシプロリンを表し、

X³³は、存在しない、請求項1に記載の組成物。

[請求項3]

前記式(2)において、

X²³は、セリン、スレオニン、システイン、D体システイン、又はプロリンを表し、

X²⁴は、セリン、ホモセリン、スレオニン、アロスレオニン、2,

3-ジアミノプロピオン酸、2, 4-ジアミノブタン酸、オルニチン、リジン、アルギニン、プロリン、cis-4-ヒドロキシプロリン、又はtrans-4-ヒドロキシプロリンを表し、
X³³は、プロリンを表す、請求項1に記載の組成物。

[請求項4]

前記式(2)において、

X²³は、セリン、ホモセリン、スレオニン、アロスレオニン、2, 3-ジアミノプロピオン酸、2, 4-ジアミノブタン酸、オルニチン、リジン、アルギニン、プロリン、cis-4-ヒドロキシプロリン、又はtrans-4-ヒドロキシプロリンを表し、

X²⁴は、セリン、スレオニン、システイン、D体システイン、又はプロリンを表し、

X³³は、プロリンを表す、請求項1に記載の組成物。

[請求項5]

前記薬剤は、下記式(1)で表される、アミノ酸配列からなる環状ペプチド、その誘導体若しくは修飾体又は薬理的に許容されるそれらの塩である、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物：

式(1) : c [X¹-Pro²-X³-Tyr⁴-Leu⁵-Pro⁶-c (X⁷-X⁸-Leu⁹-Cys¹⁰]-X¹¹)-X¹²-X¹³

前記式(1)中、

X¹は、システイン、Mpa (3-メルカプトプロピオン酸) 又はD体システインを表し、

X³は、N-メチル化グリシン、N-メチル化アラニン、2-アゼチジン-2-カルボン酸、プロリン、ヒドロキシプロリン、3, 4-デヒドロプロリン、ピペコリン酸、セリン、又はリジンを表し、

X⁸は、チロシン、プロリン、又はアルギニンを表し、

X⁷及びX¹¹は、リジン及びアスパラギン酸、オルニチン及びグルタミン酸、アスパラギン酸及びリジン、グルタミン酸及びオルニチン、リジン及びグルタミン酸、又はグルタミン酸及びリジンのいずれかの組み合わせを表し、

X¹²及びX¹³は、それぞれ独立に、ロイシン、イソロイシン、又はノルロイシンを表し、

X¹及びCys¹⁰は、それぞれの側鎖の間でジスルフィド結合を形成し、

X⁷及びX¹¹は、それぞれの側鎖の間でアミド結合を形成し、前記形成により、前記前記式(1)のペプチドは、分子内に2つの環状構造を有し、

前記式(1)のペプチドのN末端アミノ基及びC末端カルボキシ基は、修飾されていても欠失していてもよい。

[請求項6]

前記式(2)において、

前記アルキル鎖の炭素数は、C10以上である、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項7]

前記式(2)において、

前記アルキル鎖は、ジミリストイル基((CH₂)₁₂CH₃×2)、ジパルミトイル基((CH₂)₁₄CH₃×2)、ジステアロイル基((CH₂)₁₆CH₃×2)、ジオレオイル基((CH₂)₇C=C(CH₂)₇CH₃×2)、ジエイコサノイル基((CH₂)₁₈CH₃×2)、ジドコサノイル基((CH₂)₂₀CH₃×2)、テトラコサノイル基((CH₂)₂₂CH₃×2)、ヘキサコサノイル基((CH₂)₂₄CH₃×2)、オクタコサノイル基((CH₂)₂₆CH₃×2)、又はトリアコンタノイル基((CH₂)₂₈CH₃×2)である、請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項8]

前記(2)のペプチドは、N末端にリンカーを介してアルキル鎖を有する、請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項9]

前記式(2)において、

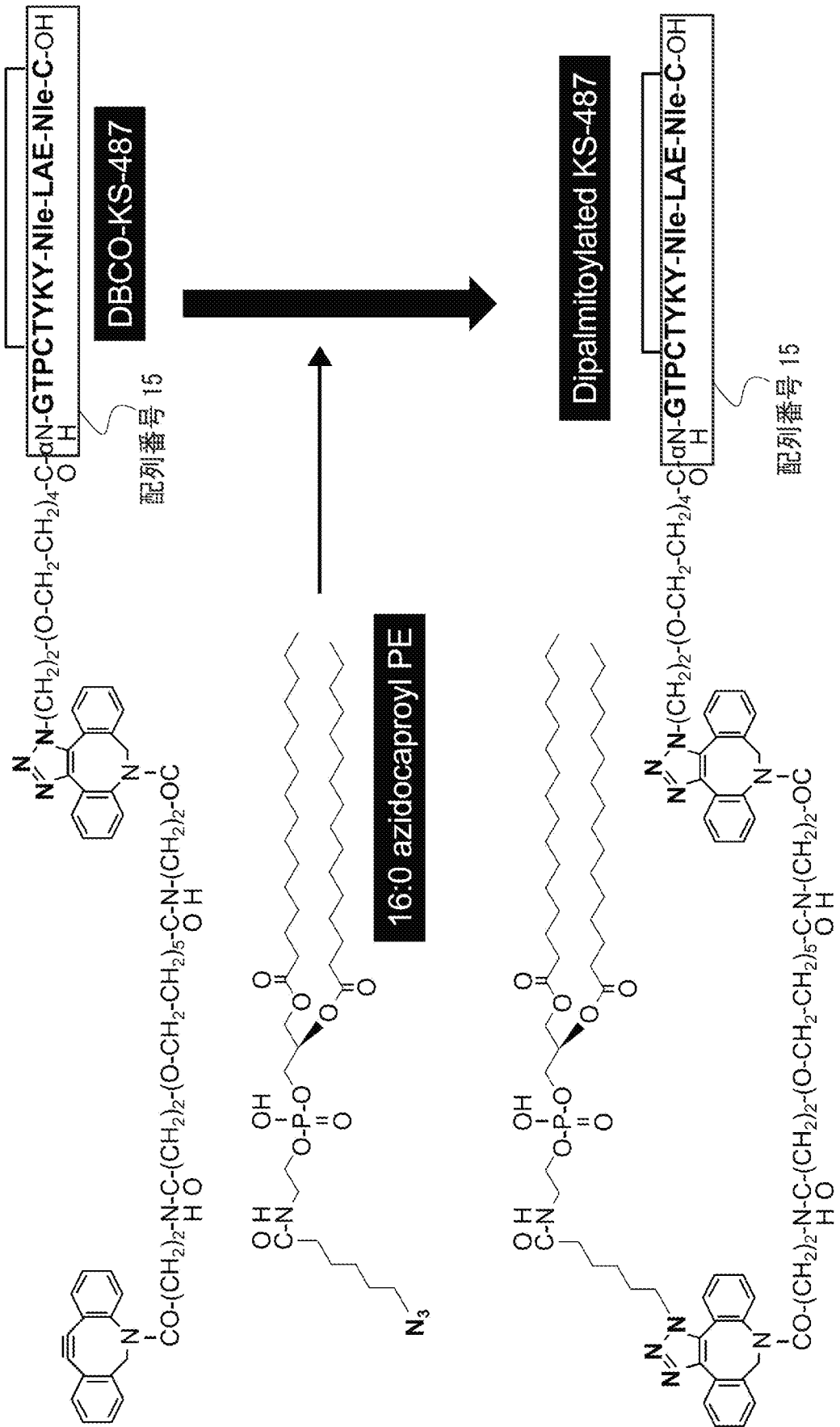
前記リンカーは、PEGを含み、

前記PEGの平均分子量は、2000以下である、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。

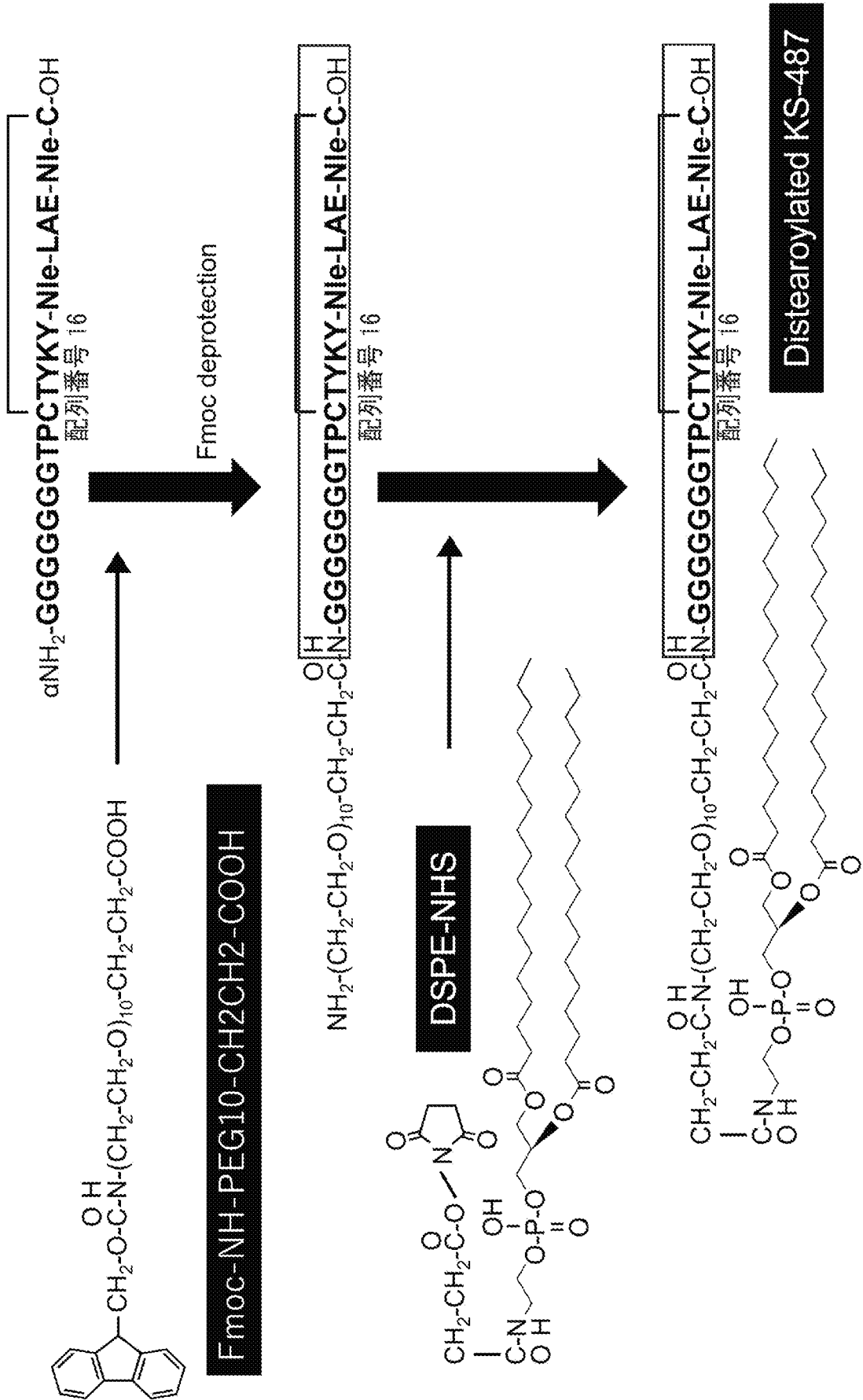
- [請求項10] 前記リンカーは、 X^N で表され、
 X^N は、1～22個の任意のアミノ酸残基である、請求項1から9のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項11] X^N は、 $Lys-(Gly)_{1\sim 19}-Thr-Pro$ 、 $Lys-(Gly-Gly-Gly-Ser)_5-Pro$ 、 $Lys-(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_4-Pro$ 、 $(Gly)_{1\sim 20}-Thr-Pro$ 、 $(Gly-Gly-Gly-Ser)_5-Pro$ 、又は $(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_4-Pro$ で表される、請求項10に記載の組成物。
- [請求項12] 前記組成物の総質量を基準として、前記界面活性剤の含有量は、10質量%以上である、請求項1から11のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項13] 前記界面活性剤は、ポリオキシエチレンヒマシ油及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群から選択される、請求項1から12のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項14] 前記界面活性剤は、ポリオキシエチレン-35-リシノール酸塩又はポリソルベート80である、請求項13に記載の組成物。
- [請求項15] さらに、ジメチルスルホキシドを含む、請求項1から14のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項16] ミセルを含み、
前記ミセルは、前記式(2)で表される、アミノ酸配列からなる直鎖状ペプチド及び／又は環状ペプチド、その誘導体若しくは修飾体又は薬理学的に許容されるそれらの塩と、前記界面活性剤とから構成され、
前記ミセルは、前記薬剤を含む、請求項1から15のいずれか一項に記載の組成物。
- [請求項17] 中枢神経系疾患及び／又は脳転移癌の予防並びに／若しくは治療方法に使用するための、請求項1から16のいずれか一項に記載の組成物

-
- [請求項18] 脳移行性を有する、請求項1から17のいずれか一項に記載の組成物
-
- [請求項19] 認知機能の改善に用いるための、請求項1から18のいずれか一項に記載の組成物。

[図1]

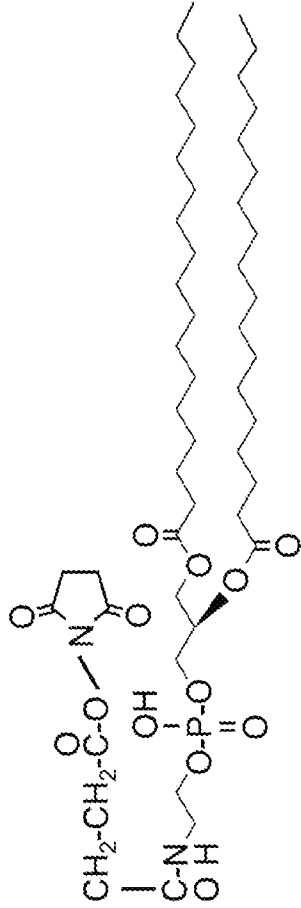


[図2]



[図3]

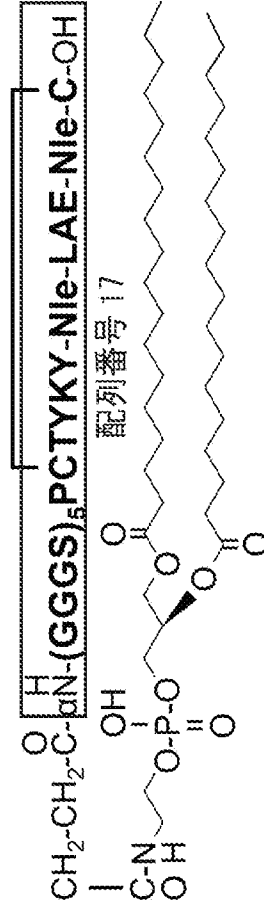
$\alpha\text{NH}_2\text{-(GGGS)}_5\text{PCTYKY-Nie-LAE-Nie-C-OH}$
配列番号 17



DSPE-NHS

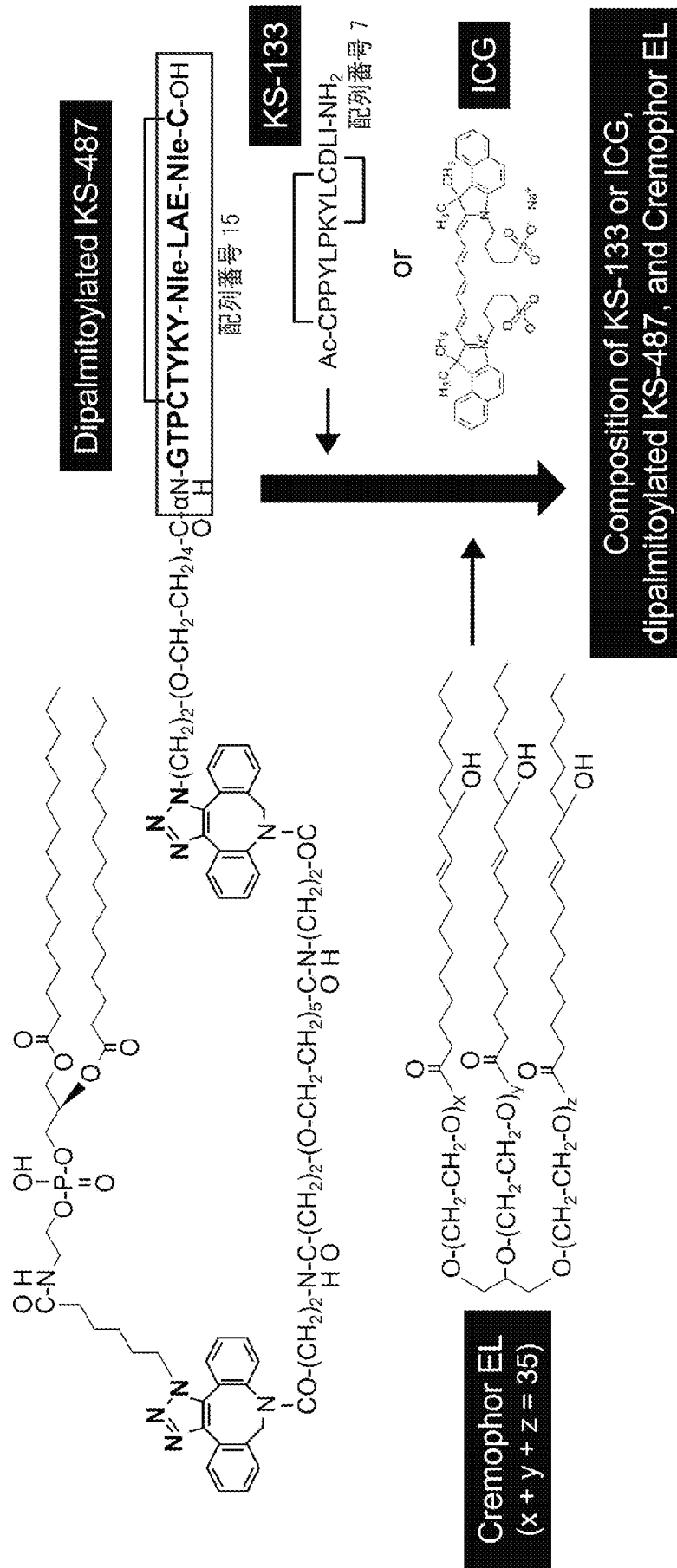


Distearylated KS-487



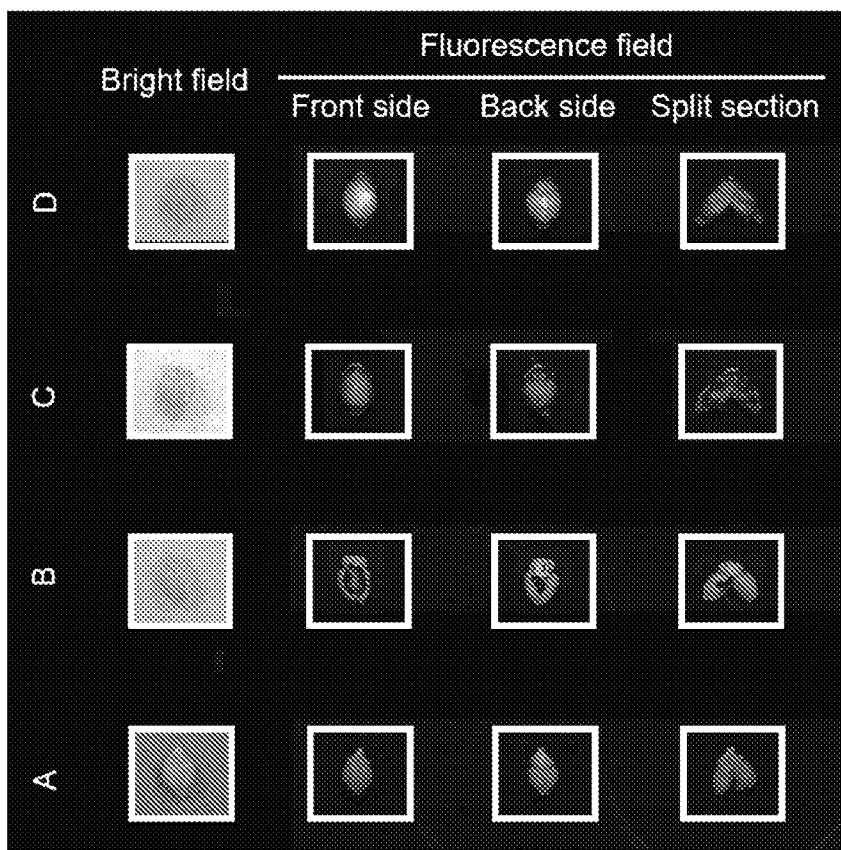
配列番号 17

[図4]

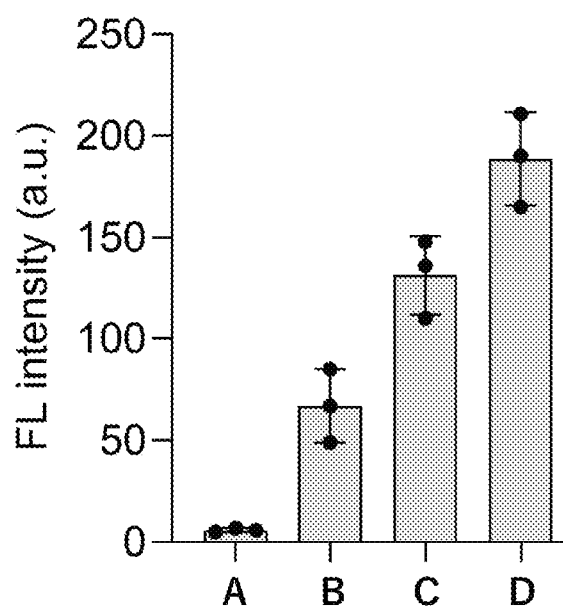


[図5]

(A)

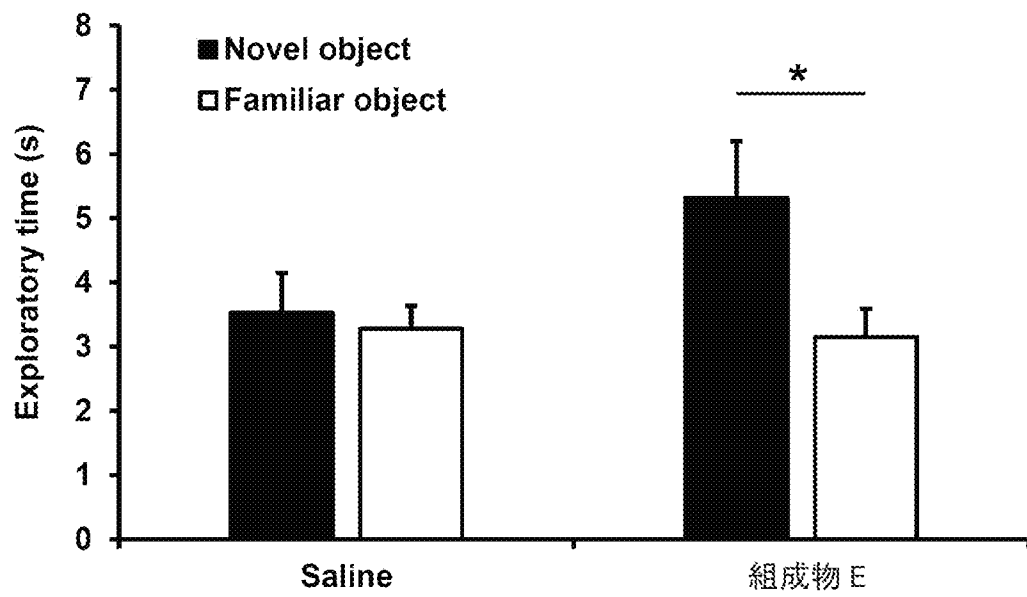


(B)

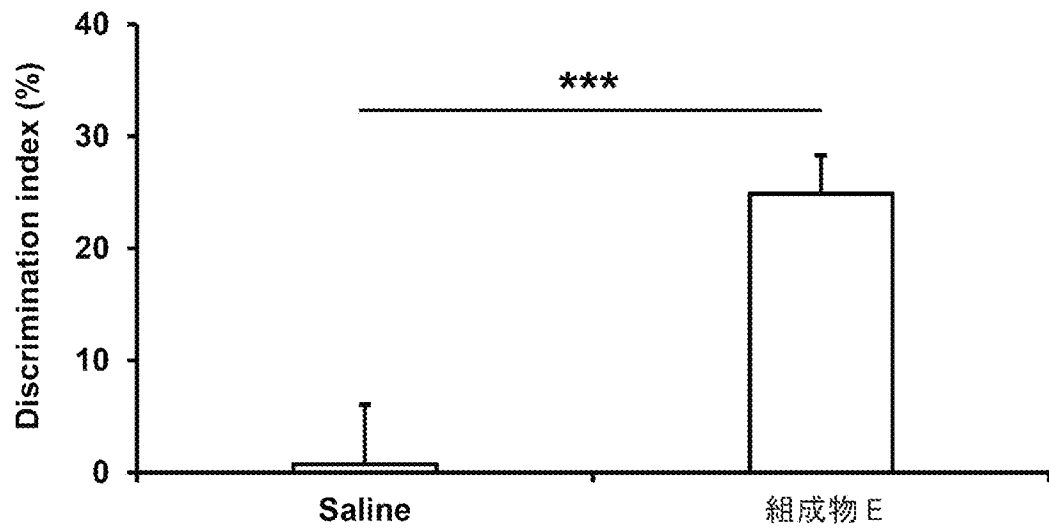


[図6]

(A)



(B)



[7]

(A) KS-133 concentration in plasma and tissues

Time after administration Individual mouse number	Concentration (nmol/mL or g)										
	試験1					試験2					
	1 h	3 h	6 h	10 h	1 h	3 h	6 h	10 h	1 h	3 h	
G	E	C	A	H	F	D	B				
Plasma	14.717	22.465	10.600	2.005	19.112	24.938	13.369	1.008			
Hypothalamus	0.074	0.124	0.027	0.015	0.097	0.137	0.065	0.015			
Cerebral cortex	0.096	0.121	0.056	0.014	0.105	0.137	0.068	0.011			
Liver	3.642	6.308	3.796	0.941	4.750	8.292	3.883	0.612			

(B) Average concentration of KS-133 in plasma and tissues and relative concentration of KS-133

Time after administration	Concentration (nmol/mL or g)				Relative concentration (%)			
	1 h	3 h	6 h	10 h	1 h	3 h	6 h	10 h
Plasma	16.914	23.701	11.984	1.507	100	100	100	100
Hypothalamus	0.085	0.131	0.046	0.015	0.5	0.6	0.4	1.0
Cerebral cortex	0.100	0.129	0.062	0.012	0.6	0.5	0.5	0.8
Liver	4.196	7.300	3.840	0.777	24.8	30.8	32.0	51.5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/045520

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p>A61K 47/42(2017.01)i; A61K 38/10(2006.01)i; A61K 38/12(2006.01)i; A61K 47/20(2006.01)i; A61K 47/34(2017.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07K 7/08(2006.01)n; C07K 11/02(2006.01)n</p> <p>FI: A61K47/42 ZNA; A61K38/10; A61K38/12; A61K47/20; A61K47/34; A61P25/00; A61P25/28; A61P35/00; A61P35/04; A61P43/00 111; C07K7/08; C07K11/02</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K47/42; A61K38/10; A61K38/12; A61K47/20; A61K47/34; A61P25/00; A61P25/28; A61P35/00; A61P35/04; A61P43/00; C07K7/08; C07K11/02		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2025 Registered utility model specifications of Japan 1996-2025 Published registered utility model applications of Japan 1994-2025		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CApus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2022-522940 A (UCL BUSINESS LTD.) 21 April 2022 (2022-04-21) claims 1, 8, 12, 13, 15, 16, 18, paragraphs [0015], [0016], [0023], [0077]-[0081], examples, in particular, examples 1-3	1, 2, 5, 8, 10-12, 15-19
A	claims 1, 8, 12, 13, 15, 16, 18, paragraphs [0015], [0016], [0023], [0077]-[0081], examples, in particular, examples 1-3	3, 4, 6, 7, 9, 13, 14
Y	SHAO, K. et al. Angiopep-2 modified PE-PEG based polymeric micelles for amphotericin B delivery targeted to the brain. Journal of Controlled Release. 2010, vol. 147, pp. 118-126, <doi:10.1016/j.jconrel.2010.06.018> abstract, p. 118, right column, sections 2.1, 2.5	1, 2, 5, 8, 10-12, 15-19
A	abstract, p. 118, right column, sections 2.1, 2.5	3, 4, 6, 7, 9, 13, 14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“D” document cited by the applicant in the international application</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
07 March 2025		18 March 2025
Name and mailing address of the ISA/JP		Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/045520

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SAKAMOTO, K. Generation of KS-487 as a novel LRP1-binding cyclic peptide with higher affinity, higher stability and BBB permeability. <i>Biochemistry and Biophysics Reports</i> . 2022, vol. 32, 101367, < https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101367 > abstract, p. 2, left column, lines 10-12, from the bottom, fig. 3, etc.	1, 2, 5, 8, 10-12, 15-19
A	abstract, p. 2, left column, lines 10-12, from the bottom, fig. 3, etc.	3, 4, 6, 7, 9, 13, 14
Y	SAKAMOTO, K. et al. Generation of KS-133 as a Novel Bicyclic Peptide with a Potent and Selective VIPR2 Antagonist Activity that Counteracts Cognitive Decline in a Mouse Model of Psychiatric Disorders. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2021, vol. 12, article 751587, <doi: 10.3389/fphar.2021.751587> abstract, fig. 1, 2, etc.	1, 2, 5, 8, 10-12, 15-19
A	abstract, fig. 1, 2, etc.	3, 4, 6, 7, 9, 13, 14
P, X	SAKAMOTO, K. et al. Cyclic Peptides KS-133 and KS-487 Multifunctionalized Nanoparticles Enable Efficient Brain Targeting for Treating Schizophrenia. <i>JACS Au</i> . 20 June 2024, vol. 4, pp. 2811-2817, < https://doi.org/10.1021/jacsau.4c00311 > abstract, etc.	1-19
P, X	SAKAMOTO, K. et al. KS-133/KS-487 Nanoparticles Exhibit Potent Antitumor Effects through Synergistic LRP1 Targeting and VIPR2 Inhibition: Therapeutic Nanoarchitectonics for Solid Tumors. <i>Advanced Therapeutics</i> . November 2024, vol. 7, 2400278, <DOI: 10.1002/adtp.202400278> abstract, etc.	1-19
P, A	WO 2024/029242 A1 (ICHIMARU PHARCOS INC.) 08 February 2024 (2024-02-08) claims, examples	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/045520

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed.
 - b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
 accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2024/045520

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2022-522940	A	21 April 2022	US 2022/0096382 A1 WO 2020/144467 A1 claims 1, 8, 12, 13, 15, 16, 18, p. 6, 2, 3rd paragraphs, p. 7, the last paragraph to p. 8, 1st paragraph, p. 20, 5th paragraph to p. 21, 3rd paragraph, examples EP 3908325 A1 KR 10-2021-0113291 A CN 113646003 A	

WO	2024/029242	A1	08 February 2024	(Family: none)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 47/42(2017.01)i; A61K 38/10(2006.01)i; A61K 38/12(2006.01)i; A61K 47/20(2006.01)i; A61K 47/34(2017.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07K 7/08(2006.01)n; C07K 11/02(2006.01)n</p> <p>FI: A61K47/42 ZNA; A61K38/10; A61K38/12; A61K47/20; A61K47/34; A61P25/00; A61P25/28; A61P35/00; A61P35/04; A61P43/00 111; C07K7/08; C07K11/02</p>																							
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K47/42; A61K38/10; A61K38/12; A61K47/20; A61K47/34; A61P25/00; A61P25/28; A61P35/00; A61P35/04; A61P43/00; C07K7/08; C07K11/02</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2025年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2025年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2025年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2025年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2025年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2025年													
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																						
日本国公開実用新案公報	1971 - 2025年																						
日本国実用新案登録公報	1996 - 2025年																						
日本国登録実用新案公報	1994 - 2025年																						
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2022-522940 A (ユーシーエル ビジネス リミテッド) 21.04.2022 (2022-04-21)</td> <td>1, 2, 5, 8, 10-12, 15-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>請求項1、8、12、13、15、16、18、段落0015, 0016, 0023, 0077-0081, 実施例、特に実施例1-3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>請求項1、8、12、13、15、16、18、段落0015, 0016, 0023, 0077-0081, 実施例、特に実施例1-3</td> <td>3, 4, 6, 7, 9, 13, 14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>SHAO K. et al., Angiopep-2 modified PE-PEG based polymeric micelles for amphotericin B delivery targeted to the brain, Journal of Controlled Release, 2010, Vol.147, pp.118-126, <doi:10.1016/j.jconrel.2010.06.018></td> <td>1, 2, 5, 8, 10-12, 15-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>ABSTRACT, 第118頁右欄、2.1, 2.5の項</td> <td></td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>ABSTRACT, 第118頁右欄、2.1, 2.5の項</td> <td>3, 4, 6, 7, 9, 13, 14</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	Y	JP 2022-522940 A (ユーシーエル ビジネス リミテッド) 21.04.2022 (2022-04-21)	1, 2, 5, 8, 10-12, 15-19	A	請求項1、8、12、13、15、16、18、段落0015, 0016, 0023, 0077-0081, 実施例、特に実施例1-3		A	請求項1、8、12、13、15、16、18、段落0015, 0016, 0023, 0077-0081, 実施例、特に実施例1-3	3, 4, 6, 7, 9, 13, 14	Y	SHAO K. et al., Angiopep-2 modified PE-PEG based polymeric micelles for amphotericin B delivery targeted to the brain, Journal of Controlled Release, 2010, Vol.147, pp.118-126, <doi:10.1016/j.jconrel.2010.06.018>	1, 2, 5, 8, 10-12, 15-19	A	ABSTRACT, 第118頁右欄、2.1, 2.5の項		A	ABSTRACT, 第118頁右欄、2.1, 2.5の項	3, 4, 6, 7, 9, 13, 14
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																					
Y	JP 2022-522940 A (ユーシーエル ビジネス リミテッド) 21.04.2022 (2022-04-21)	1, 2, 5, 8, 10-12, 15-19																					
A	請求項1、8、12、13、15、16、18、段落0015, 0016, 0023, 0077-0081, 実施例、特に実施例1-3																						
A	請求項1、8、12、13、15、16、18、段落0015, 0016, 0023, 0077-0081, 実施例、特に実施例1-3	3, 4, 6, 7, 9, 13, 14																					
Y	SHAO K. et al., Angiopep-2 modified PE-PEG based polymeric micelles for amphotericin B delivery targeted to the brain, Journal of Controlled Release, 2010, Vol.147, pp.118-126, <doi:10.1016/j.jconrel.2010.06.018>	1, 2, 5, 8, 10-12, 15-19																					
A	ABSTRACT, 第118頁右欄、2.1, 2.5の項																						
A	ABSTRACT, 第118頁右欄、2.1, 2.5の項	3, 4, 6, 7, 9, 13, 14																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																							
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献</p> <p>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“&” 同一パテントファミリー文献</p>																							
<p>国際調査を完了した日</p> <p>07.03.2025</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>18.03.2025</p>																						
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP)</p> <p>〒100-8915</p> <p>日本国</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>北村 悠美子 4U 4501</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3439</p>																						

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	SAKAMOTO K. , Generation of KS-487 as a novel LRP1-binding cyclic peptide with higher affinity, higher stability and BBB permeability, <i>Biochemistry and Biophysics Reports</i> , 2022, Vol.32, 101367, < https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101367 > ABSTRACT, 第2頁左欄下段から第10-12行、Fig.3等	1, 2, 5, 8, 10-12, 15-19
A	ABSTRACT, 第2頁左欄下段から第10-12行、Fig.3等	3, 4, 6, 7, 9, 13, 14
Y	SAKAMOTO K. et al., Generation of KS-133 as a Novel Bicyclic Peptide with a Potent and Selective VIPR2 Antagonist Activity that Counteracts Cognitive Decline in a Mouse Model of Psychiatric Disorders, <i>Frontiers in Pharmacology</i> , 2021, Vol.12, Article 751587, < doi: 10.3389/fphar.2021.751587 > ABSTRACT, FIGURE 1, 2等	1, 2, 5, 8, 10-12, 15-19
A	ABSTRACT, FIGURE 1, 2等	3, 4, 6, 7, 9, 13, 14
P, X	SAKAMOTO K. et al., Cyclic Peptides KS-133 and KS-487 Multifunctionalized Nanoparticles Enable Efficient Brain Targeting for Treating Schizophrenia, <i>JACS Au</i> , 2024.06.20, Vol.4, pp.2811-2817, < https://doi.org/10.1021/jacsau.4c00311 > ABSTRAT等	1-19
P, X	SAKAMOTO K. et al., KS-133/KS-487 Nanoparticles Exhibit Potent Antitumor Effects through Synergistic LRP1 Targeting and VIPR2 Inhibition: Therapeutic Nanoarchitectonics for Solid Tumors, <i>Advanced Therapeutics</i> , 2024.11, Vol.7, 2400278, < DOI: 10.1002/adtp.202400278 > ABSTRACT等	1-19
P, A	WO 2024/029242 A1 (一丸ファルコス株式会社) 08.02.2024 (2024 - 02 - 08) 特許請求の範囲、実施例	1-19

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。
- a. 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
- b. 国際出願日後に、国際調査のために提出された配列表（PCT規則13の3.1(a)）
 配列表が出願時の国際出願の開示の範囲を超えるものではない旨の陳述書が添付されていた。
2. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、この国際調査報告は、WIPO標準ST.26に準拠する配列表なしで有意義な国際調査をすることができる限度において作成された。
3. 補足意見：

国際調査報告
特許ファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/045520

引用文献	公表日	特許ファミリー文献	公表日
JP 2022-522940 A	21.04.2022	US 2022/0096382 A1 WO 2020/144467 A1 claim 1, 8, 12, 13, 15, 16, 18, 第6頁第2, 3段落、 第7頁最終段落-第8頁第1段 落、第20頁第5段落-第21頁 第3段落、実施例 EP 3908325 A1 KR 10-2021-0113291 A CN 113646003 A	
WO 2024/029242 A1	08.02.2024	(ファミリーなし)	