(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6573293号
(P6573293)
(45)発行日　令和1年9月11日(2019.9.11)　(24)登録日　令和1年8月23日(2019.8.23)

(51)Int.Cl.		F I		
C07K 7/06	(2006.01)	C07K	7/06	
A23L 33/18	(2016.01)	A23L	33/18	ZNA
A61K 38/08	(2019.01)	A61K	38/08	
A61K 48/00	(2006.01)	A61K	48/00	
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	

請求項の数 12　(全 19 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-517115(P2018-517115)
(86)(22)出願日　平成29年2月27日(2017.2.27)
(65)公表番号　特表2018-519362(P2018-519362A)
(43)公表日　平成30年7月19日(2018.7.19)
(86)国際出願番号　PCT/KR2017/002116
(87)国際公開番号　WO2017/155233
(87)国際公開日　平成29年9月14日(2017.9.14)
審査請求日　平成29年12月8日(2017.12.8)
(31)優先権主張番号　10-2016-0028227
(32)優先日　平成28年3月9日(2016.3.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(31)優先権主張番号　10-2016-0134176
(32)優先日　平成28年10月17日(2016.10.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)

(73)特許権者　517432569
カイン　サイエンス　シーオー．，エルティーディー．
ＫＩＮＥ　ＳＣＩＥＮＣＥＳ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ．
大韓民国、ソウル、ガンナム－グ、ヨンドン－デロ、１０６－ギル、４２、３（サムソン－ドン、ソンドベンチャータワー）
（ＳｕｎｇｄｏＶｅｎｔｕｒｅＴｏｗｅｒ，Ｓａｍｓｅｏｎｇ－ｄｏｎｇ）３，４２，Ｙｅｏｎｇｄｏｎｇ－ｄａｅｒｏ　１０６－ｇｉｌ，Ｇａｎｇｎａｍ－ｇｕ，Ｓｅｏｕｌ　０６１７２　（ＫＲ）
(74)代理人　110001139
ＳＫ特許業務法人
最終頁に続く

(54)【発明の名称】炎症性疾患の予防または治療用ペプチド及びこの用途

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
配列番号１または２で表示されるアミノ酸からなる、ペプチド。
【請求項２】
前記ペプチドのＮ-またはＣ-末端はアセチル基、フルオレニルメトキシカルボニル基、ホルミル基、パルミトイル基、ミリスチル基、ステアリル基、及びポリエチレングリコール(ＰＥＧ)からなる群から選択される保護基と結合されていることを特徴とする、請求項１に記載のペプチド。
【請求項３】
炎症性疾患の予防または治療に使用するための、配列番号１または２で表示されるアミノ酸からなるペプチドを有効成分で含む、薬学的組成物。
【請求項４】
前記ペプチドのＮ-またはＣ-末端はアセチル基、フルオレニルメトキシカルボニル基、ホルミル基、パルミトイル基、ミリスチル基、ステアリル基、及びポリエチレングリコール(ＰＥＧ)からなる群から選択される保護基と結合されていることを特徴とする、 請求項３に記載の薬学的組成物。
【請求項５】
前記炎症性疾患はアトピー、乾癬、皮膚炎、アレルギー、関節炎、鼻炎、中耳炎、咽喉炎、扁桃炎、膀胱炎、腎臓炎、骨盤炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、全身紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematodes、ＳＬＥ)、喘息、むくみ、遅延型アレルギー(

ＩＶ型アレルギー)、移植拒否、移植片対宿主病、自家免疫脳脊髄炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、嚢胞性線維症、糖尿性網膜症、虚血性-再灌流損傷、血管再狭窄、絲球體腎炎、及び胃腸管アレルギーからなる群から選択されることを特徴とする、 請求項３に記載の薬学的組成物。

【請求項６】

前記関節炎は骨関節炎、退行性関節炎、リュウマチ関節炎、剥離骨軟骨炎、関節靭帯損傷、半月状軟骨板損傷、関節の不正整列、無血性壊死症、及び小児特発性関節炎からなる群から選択されることを特徴とする、 請求項５に記載の薬学的組成物。

【請求項７】

前記組成物は炎症性サイトカインの生成を抑制させることを特徴とする、 請求項３に記載の薬学的組成物。

【請求項８】

前記炎症性サイトカインはＩＬ-１８(Interleukin-１８)であることを特徴とする、 請求項７に記載の薬学的組成物。

【請求項９】

前記組成物は薬学的に許容可能な担体をさらに含むことを特徴とする、 請求項３に記載の薬学的組成物。

【請求項１０】

前記組成物は配列番号１または２で表示されるアミノ酸からなるペプチド以外の抗炎症剤と同時に、別に、または順次併用投与されることを特徴とする、 請求項３に記載の薬学的組成物。

【請求項１１】

前記組成物は経口投与用、筋肉内投与用、静脈内投与用、腹腔内投与用、皮下投与用、皮内投与用、または局所投与用として製剤化されることを特徴とする、 請求項３に記載の薬学的組成物。

【請求項１２】

配列番号１または２で表示されるアミノ酸からなるペプチドを有効成分で含む、健康機能食品組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、炎症性疾患の予防または治療用ペプチド及びこの用途に関するものである。

【０００２】

本発明は、大韓民国汎部支援下で課題番号ＫＤＤＦ２０１４０４-０４によってなされたものであり、前記課題の研究管理専門機関は汎部新薬開発事業団、研究事業名は汎部全周期新薬開発事業、研究課除名はサイトカイン来由ペプチドＳＩＳ-１を利用した関節炎改善先導物質導出、研究期間は２０１４．０７．０１～２０１６．０６．３０．である。

【０００３】

本特許出願は、２０１６年０３月０９日、及び２０１６年１０月１７日に大韓民国特許庁に提出された大韓民国特許出願第１０-２０１６-００２８２２７号、及び第１０-２０１６-０１３４１７６号に対して優先権を主張し、前記特許出願の開示事項は本明細書に参照として挿入される。

【背景技術】

【０００４】

炎症は細胞や組織がある原因によって損傷を受ければ、その反応を最小化して損傷された部位を原状に回復させようとする一連の防御目的で現われる現象であり、神経及び血管、リンパ管、体液反応、細胞反応を起こして結果的に痛症、むくみ、発赤、発熱などを起こして機能障害を誘発する。炎症を誘発する原因として外傷、凍傷、火傷、放射能などによる物理的要因と酸(acid)のような化学物質による化学的要因及び抗体反応による免疫学的要因などがあり、その外に血管やホルモン不均衡によっても発生する。外部刺激で損傷さ

れた細胞などは炎症誘発サイトカイン(pro-inflammatory cytokine)類及びケモカイン(chemokine)、インターロイキン(interleukine)、インターフェロン(interferon)などの多様な生物学的媒介物質を分泌して血管拡張が起きて透過性が高くなることによって抗体、補体、血漿(plasma)、食菌細胞らが炎症部位に寄り集まるようになる。このような現象が紅斑の原因になる。炎症を消失させるために炎症源の除去、生体反応及び症状を減少させる作用をする薬物を抗炎症剤と称する。現在まで抗炎症の目的で利用されている物質としては非ステロイド系でイブプロフェン(ibuprofen)、インドメタシン(indomethacin)などがあり、ステロイド系統でデキサメタゾン(dexamethasone)などがあるが、安定性面で問題点を抱いていてその使用が制限されている。このような側面で最大の効果と最小の副作用を有する安全な抗炎症製剤の開発が要求される。

【０００５】

代表的な炎症性疾患である関節炎は、ヒトが経験する一番苦しい疾患のうちで一つとして、痛症は勿論、歩行障害による日常生活に大きい障害をもたらす。

【０００６】

関節炎は大きく細菌による有菌性関節炎と細菌と無関係な無菌性関節炎で分類することができ、関節炎の種類はおおよそ１００種を超えるものとして知られている。

【０００７】

これらのうちで一番有り勝ちなものとして退行性関節炎、リュウマチ関節炎、通風性関節炎、全身性エリテマトーデス（ルプス）、及び通風などがある。韓国人の国民１千名のうちで４７人が関節炎を病んでいるものとして調査されて全国的に総１９０万余名が関節炎で苦しむものとして現存している。長期的な活動障害をもたらす主要原因疾患として関節炎はアメリカで６５歳以上年寄りの活動障害の最大の原因として指摘されている。韓国でも関節炎は中風に引き続き長期活動障害の主要原因疾患として現存しているのが実情であり、女性が男性より関節炎で苦しむ割合が高いものとして知られている。

【０００８】

このような関節炎の治療のために、リュウマチ関節炎の場合、食べ物及び栄養素の供給、副木固定などの一般的な保存療法外にも消炎痛み止め、ステロイド製剤、金(gold)療法、ステロイドの局所注入、免疫抑制療法などの薬物療法、手術療法、及び関節をあまりむりやりに動かさない限度内で適切な物理運動療法などを遂行することができる。一方、退行性関節炎の場合は適切な運動及びリハビリ治療、消炎痛み止め、副腎皮質ホルモン剤、軟骨保護剤、関節内潤滑剤などを投与する薬物治療または手術療法を遂行することができる。

【０００９】

前記関節炎の治療に使用される薬物などは、痛症とむくみを減少させて疾病の進行を遅らせることに使われている。しかし、これら関節炎治療剤の副作用で胃腸関係障害があり、長期服用時胃潰瘍及び出血が生ずる恐れが存在する。

【００１０】

胃腸管副作用の発生率を高める原因としては、６５歳以上の高齢、潰瘍、出血の既往歴、ステロイドや抗凝固剤の併用、喫煙や飲酒などがある。このような副作用を減らすためには薬服用後体の具合を観察して、胃腸関係副作用が発生した場合には直ちに服用を中断して担当医師と相談しなければならず、胃腸関係副作用が少ない薬(選択的消炎剤、ＣＯＸ-２阻害剤)に変更しなければならない。現在臨床に適用されている関節炎治療剤は、非ステロイド性抗炎剤であるメトトレキサート(methotrexateと、ＭＴＸ)、ハイドロキシクロロキン(hydroxychloroquine)、オーラノフィン(auranofin)などの抗リュウマチ剤(disease-modifying antirheumatic drug、ＤＭＡＲＤ)である低分子医薬品などとＴＮＦ-α阻害剤として開発されたエタネルセプト(Etanercept、商品名エンブレル、Enbrel)、インフリキシマブ(Infliximab、商品名レミケード、Remicade)、アダリムマブ(Adalimumab、ヒュミラ、Humira)などのタンパク質医薬品が主である。前記メトトレキサートは元々抗癌剤として開発された医薬品であり、現在は関節炎治療剤としても使われているが、正常細胞に対する毒性によって長期的に使えば副作用が酷くて結局５０％以上の患者が治療に失敗

したものとして報告されている。
【００１１】
このような背景下で、従来の抗炎症製剤、特に、関節炎治療剤の副作用を最小化させながら有効な治療効果を有する新しい治療剤の開発が要求される実情において、これに対する研究が活発に進められているが(韓国公開特許第１０-２０１５-０１２５００１号)、まだ不備なのが実情である。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１２】
本発明は、前記のような問題点を解決するために案出されたものとして、本発明者らは、二量体または三量体形態のペプチドを製造し、代表的な炎症性疾患であるリュウマチ関節炎マウスモデルを利用して前記ペプチド投与による優秀な抗炎症効果を確認して、これに基づいて本発明を完成した。
【００１３】
これに、本発明の目的は、配列番号１または２で表示されるアミノ酸からなる、ペプチドを提供するものである。
【００１４】
また、本発明の他の目的は、前記ペプチドまたはこれをコーディングするポリヌクレオチドを有効成分として含む、炎症性疾患の予防または治療用薬学的組成物を提供するものである。
【００１５】
また、本発明のまた他の目的は、前記ペプチドを有効成分として含む、炎症性疾患の予防または改善用健康機能食品/化粧料組成物を提供するものである。
【００１６】
しかし、本発明が達成しようとする技術的課題は、以上で言及した課題で制限されないし、言及されなかったまた他の課題らは下の記載から当業者に明確に理解されることができるであろう。
【課題を解決するための手段】
【００１７】
前記のような本発明の目的を達成するために、本発明は配列番号１または２で表示されるアミノ酸からなる、ペプチドを提供する。
【００１８】
本発明の一具体例として、前記ペプチドのＮ-またはＣ-末端はアセチル基、フルオレニルメトキシカルボニル基、ホルミル基、パルミトイル基、ミリスチル基、ステアリル基、及びポリエチレングリコール(ＰＥＧ)からなる群から選択される保護基と結合されることができる。
【００１９】
また、本発明は前記ペプチドまたは、これをコーディングするポリヌクレオチドを有効成分として含む炎症性疾患の予防または治療用薬学的組成物を提供する。
【００２０】
本発明の一具体例として、前記炎症性疾患はアトピー、乾癬、皮膚炎、アレルギー、関節炎、鼻炎、中耳炎、咽喉炎、扁桃炎、膀胱炎、腎臓炎、骨盤炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、全身紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematodes、ＳＬＥ)、喘息、むくみ、遅延型アレルギー(ＩＶ型アレルギー)、移植拒否、移植片対宿主病、自家免疫脳脊髄炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、嚢胞性線維症、糖尿性網膜症、虚血性-再灌流損傷、血管再狭窄、絲球體腎炎、及び胃腸管アレルギーからなる群から選択されることができる。
【００２１】
本発明の他の具体例として、前記組成物は炎症性サイトカインの生成を抑制させることができる。

【００２２】
本発明のまた他の具体例として、前記組成物は薬学的に許容可能な担体をさらに含むことができる。
【００２３】
本発明のまた他の具体例として、前記組成物は前記ペプチドまたは、これをコーディングするポリヌクレオチド以外の抗炎症剤と同時に、別に、または順次併用投与されることができる。
【００２４】
本発明のまた他の具体例として、前記組成物は経口投与用、筋肉内投与用、静脈内投与用、腹腔内投与用、皮下投与用、皮内投与用、または局所投与用として製剤化されることができる。
【００２５】
また、本発明は前記ペプチドを有効成分として含む炎症性疾患の予防または改善用健康機能食品/化粧料組成物を提供する。
【００２６】
また、本発明は前記ペプチドを個体に投与する段階を含む、炎症性疾患の治療方法を提供する。
【００２７】
また、本発明は前記ペプチドの炎症性疾患治療用途を提供する。
【発明の効果】
【００２８】
本発明による二量体または三量体形態の新規ペプチドは、抗炎症作用を通じて優秀な治療効果を示すだけでなく、非常に小さな大きさのペプチドでなされて、外部物質の投与による副作用を最小化させることができるが、既存の炎症性疾患の治療剤を取り替えることができる有効物質として活用され得るものとして期待される。
【図面の簡単な説明】
【００２９】
【図１】コラーゲン誘導関節炎マウスモデルの製造過程及び本発明のペプチド(ＰＳＰ dimerまたはＰＳＰ trimer)の投与時期を概略的に示した模式図である。
【図２】コラーゲン誘導関節炎マウスモデルであり、２次免疫反応誘導以後、ペプチド処理による関節炎進行指数を周期的に評価した結果である(Normal:正常マウス、Vehicle control:対照群マウス、ＰＳＰ：ＰＳＰ monomerを処理したマウス)。
【図３】コラーゲン誘導関節炎マウスモデルであり、２次免疫反応誘導以後、ペプチド処理による関節炎進行指数を周期的に評価した結果である(Normal:正常マウス、Vehicle control:対照群マウス、ＰＳＰ dimer:ＰＳＰ dimerを処理したマウス)。
【図４】コラーゲン誘導関節炎マウスモデルであり、２次免疫反応誘導以後、ペプチド処理による関節炎進行指数を周期的に評価した結果である(Normal:正常マウス、Vehicle control:対照群マウス、ＰＳＰ trimer:ＰＳＰ trimerを処理したマウス)。
【図５】本発明のペプチド処理による足首関節周辺のむくみ及び発赤緩和効果を肉眼で確認した結果である。
【図６】本発明のペプチド処理による関節部位の軟骨損傷治癒効果を、組織学的検査を通じて確認した結果である。
【図７】本発明のペプチド処理による関節部位内ＩＬ-１８の発現量減少を免疫組織化学染色法(Immunohistochemistryと、ＩＨＣ)を通じて確認した結果である。
【図８】コラーゲン誘導関節炎マウスモデルであり、２次免疫反応誘導以後、ＰＳＰ dimer及びメトトレキサート処理による関節炎進行指数を周期的に評価して比べた結果である(Normal:正常マウス、Vehicle:対照群マウス、ＰＳＰ dimer:ＰＳＰ dimerで処理したマウス、ＭＴＸ:メトトレキサートを処理したマウス)。
【図９】コラーゲン誘導関節炎マウスモデルで、２次免疫反応誘導以後、ＰＳＰ trimer及びメトトレキサート処理による関節炎進行指数を周期的に評価して比べた結果だ(Norma

l:正常マウス、Vehicle:対照群マウス、ＰＳＰ trimer:ＰＳＰ trimerで処理したマウス、ＭＴＸ:メトトレキサートで処理したマウス)。
【図１０】多様な濃度(０．１μmole、１μmole、１０μmole)のＰＳＰ dimer(Ｐ６)をマウスに腹腔投与した後、これによる体重変化を確認した結果である。
【図１１】多様な濃度(０．１μmole、１μmole、１０μmole)のＰＳＰ trimer(Ｐ９)をマウスに腹腔投与した後、これによる体重変化を確認した結果である。
【発明を実施するための形態】
【００３０】
以下、本発明を詳しく説明することにする。
【００３１】
本発明は、配列番号１または２で表示されるアミノ酸からなる、ペプチドを提供する。
【００３２】
本発明で、""ペプチド(peptide)""はアミド結合(または、ペプチド結合)で連結された２個以上のアミノ酸からなるポリマーを意味し、本発明の目的上、抗炎症活性を有するペプチドを意味する。ペプチド治療剤に対する多様な研究にもかかわらず、ペプチド自体の大きさがとても大きいため、標的組織または細胞に効果的に導入されることができないか、または半減期が短くて短期間に体内で消滅する短所を示したが、本発明は有効な抗炎症活性を有すると共に１０個以下のアミノ酸からなる、二量体または三量体形態のペプチドを最初に究明したという点で技術的意義がある。
【００３３】
本発明のペプチドは配列番号１または２で表示されるアミノ酸からなることができ、前記配列番号１または２で表示されるアミノ酸配列とそれぞれ７５％以上、望ましくは８０％以上、より望ましくは、９０％以上、一番望ましくは、９５％以上の配列相同性を有するアミノ酸配列を含むことができ、標的化配列、タグ(tag)、標識された残基、半減期またはペプチド安定性を増加させるための特定目的で製造されたアミノ酸配列も追加的に含むことができる。
【００３４】
また、本発明のペプチドは当該分野で広く公知された多様な方法で獲得することができる。一例として、ポリヌクレオチドリコンビネーション（組換）とタンパク質発現システムを利用して製造するか、またはペプチド合成のような化学的合成を通じて試験管内で合成する方法、及び無細胞タンパク質合成法などで製造されることができる。
【００３５】
また、より良い化学的安定性、強化された薬理特性(半減期、吸水性、力価、効能など)、変更された特異性(例えば、広範囲な生物学的活性スペクトラム)、減少された抗原性を獲得するために、ペプチドのＮ-またはＣ-末端に保護基が結合されてもよい。望ましくは、前記保護基はアセチル基、フルオレニルメトキシカルボニル基、ホルミル基、パルミトイル基、ミリスチル基、ステアリル基またはポリエチレングリコール(ＰＥＧ)であることがあり得るが、ペプチドの改質、特にペプチドの安定性を増進させることができる成分なら、制限なしに含むことができる。本発明で使用される用語、""安定性""は生体内タンパク質切断酵素の攻撃から本発明のペプチドを保護するイン・ビボ安定性だけでなく、貯蔵安定性(例えば、常温貯蔵安定性)も意味する。
【００３６】
本発明で、""ポリヌクレオチド(polynucleotide)""はヌクレオシドが結合された重合体として、遺伝情報を伝達する役割をする。本発明の目的上、配列番号１または２のペプチドをコーディングし、前記ペプチドをコーディングするポリヌクレオチド配列とそれぞれ７５％以上、望ましくは８５％以上、より望ましくは９０％以上、一番望ましくは９５％以上配列相同性を有する配列を含むことができる。
【００３７】
本発明で使用される用語、""相同性""は野生型アミノ酸配列またはポリヌクレオチド配列との類似の程度を示すためのものであり、このような相同性の比較は当業界で広く知られ

た比較プログラムを利用して遂行することができるし、２個以上の配列間相同性を百分率(%)で計算することができる。

【００３８】

本発明の他の様態として、本発明は前記ペプチドまたはこれをコーディングするポリヌクレオチドを有効成分として含む、炎症性疾患の予防または治療用薬学的組成物と、炎症性疾患の治療のための配列番号１または２で表示されるアミノ酸からなる、ペプチドの用途と、及び治療学的有効量の前記ペプチドを個体に投与することを含む、炎症性疾患の治療方法を提供する。

【００３９】

本発明で使用される用語、""予防""は本発明による薬学的組成物の投与によって炎症性疾患を抑制させるか、または発病を遅らせるすべての行為を意味する。

【００４０】

本発明で使用される用語、""治療""は本発明による薬学的組成物の投与によって炎症性疾患に対する症状が好転されるか、またはよく変更されるすべての行為を意味する。

【００４１】

本発明で、""個体""は炎症性疾患の治療を要する対象を意味し、より具体的にヒトまたは非ヒトである霊長類、マウス(mouse)、犬、猫、馬及び牛などの哺乳類を意味する。

【００４２】

本発明の組成物による予防または治療対象疾病である""炎症性疾患""は炎症を主病変とする疾病を総称する意味として、これに制限されるものではないが、望ましくはアトピー、乾癬、皮膚炎、アレルギー、関節炎、鼻炎、中耳炎、咽喉炎、扁桃炎、膀胱炎、腎臓炎、骨盤炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、全身紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematodes、ＳＬＥ)、喘息、むくみ、遅延型アレルギー(ＩＶ型アレルギー)、移植拒否、移植片対宿主病、自家免疫脳脊髄炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、嚢胞性線維症、糖尿性網膜症、虚血性-再灌流損傷、血管再狭窄、絲球體腎炎、または胃腸管アレルギーであることができるし、ここで、関節炎は細菌や外傷、自家免疫疾患などのような多様な原因によって関節内に炎症性変化で誘発される疾患を言うものとして、望ましくは、骨関節炎、退行性関節炎、リュウマチ関節炎、剥離性骨軟骨炎、関節靭帯損傷、半月状軟骨板損傷、関節の不正整列、無血性壊死症、及び小児特発性関節炎であることがあるし、一番望ましくは、リュウマチ関節炎であることがある。

【００４３】

本発明の一実施例によれば、ＰＳＰ断片(ＰＳＰ monomer)を利用してdimerまたはtrimer形態のペプチドを製造し(実施例１参照)、代表的な炎症性疾患であるリュウマチ関節炎マウスモデルを利用して関節炎進行指数の減少を確認し、損傷された関節部位での免疫細胞浸潤とパンヌス形成抑制、炎症性サイトカインであるＩＬ-１８の発現量減少、及び従来関節炎治療剤であるメトトレキサートとの比較を通じて前記ペプチドの抗炎症活性による治療効果を確認した(実施例２参照)。

【００４４】

本発明で使用される用語、""抗炎症活性""は炎症反応を抑制することを称えており、前記炎症はある刺激に対する生体組織の防御反応のうちで一つであり、組織変質、循環障害と滲出、及び組織増殖と共に併発する複雑な病変を意味する。

【００４５】

本発明の薬学的組成物はこのような抗炎症活性のうちで一つであり、炎症性サイトカインを抑制するものでありえるし、前記炎症性サイトカインは望ましくは、ＩＬ-１８(Interleukin-１８)でありえるが、これに制限されるものではない。

【００４６】

一方、本発明のペプチドまたは、これをコーディングするポリヌクレオチドはコロイド懸濁液、粉末、食塩水、脂質、リポソーム、微小球体(microspheres)、またはナノ球形粒子のような薬学的に許容されることができる担体で運搬されることができる。これらは運搬手段と複合体を形成するか、または関連されることができ、脂質、リポソーム、微細粒子

、金、ナノ粒子、ポリマー、縮合反応剤、多糖類、ポリアミノ酸、デンドリマー、サポニン、吸着増進物質または脂肪酸のような当業界で公知の運搬システムを使って生体内に運搬されることができる。

【００４７】

以外にも、薬学的に許容される担体は製剤時通常利用されるラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシア、ゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微細結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、メチルセルロース、メチルハイドロキシベンゾエート、プロピルハイドロキシベンゾエート、滑石、ステアリン酸マグネシウム及びミネラルオイルなどを含むことができるが、これに限定されるものではない。また、前記成分など以外に潤滑剤、湿潤剤、甘味剤、風味剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤などを追加で含むことができる。

【００４８】

本発明の薬学的組成物は目的とする方法によって経口投与するか、または非経口投与(例えば、筋肉内、静脈内、腹腔内、皮下、皮内、または局所に適用)することができ、投与量は患者の状態及び体重、疾病の程度、薬物形態、投与経路及び時間によって異なるが、当業者によって適切に選択されることができる。

【００４９】

本発明の薬学的組成物は薬学的に有効な量、例えば、０．１乃至１０μmolで投与する。本発明において""薬学的に有効な量""は、医学的治療に適用可能な合理的なメリット/危険の割合で疾患を治療するのに十分な量を意味し、有効容量水準は患者の疾患の種類、重症度、薬物の活性、薬物に対する敏感度、投与時間、投与経路及び排出の割合、治療期間、同時使用される薬物を含んだ要素及びその他の医学分野によく知られた要素によって決めることができる。

【００５０】

本発明の他の薬学的組成物は、個別治療剤として投与するか、または他の抗炎症剤と併用して投与されることができ、従来の抗炎症剤とは同時に、別に、または順次投与されることができるし、単一または多重投与されることができる。前記要素などをすべて考慮して副作用なしに最小限の量で最大効果を得ることができる量を投与することが重要であり、これは当業者が容易に決めることができる。

【００５１】

具体的に本発明の薬学的組成物の有効量は、患者の年齢、性別、状態、体重、体内での活性成分の吸収度、不活性率、排泄速度、疾病種類、併用される薬物によって変わることができ、投与経路、肥満の重症度、性別、体重、年齢などによって増減されることができる。

【００５２】

また、本発明の他の様態として、本発明は前記ペプチドを有効成分として含む、炎症性疾患の予防または改善用健康機能食品/化粧料組成物を提供する。

【００５３】

本発明で使用される用語、""改善""とは、治る状態と関連されるパラメーター、例えば、症状の程度を少なくても減少させるすべての行為を意味する。この時、前記健康機能食品組成物は炎症性疾患の予防または改善のために該当疾患の発病段階以前または発病後、治療のための薬剤と同時にまたは別に使用されることができる。

【００５４】

本発明の健康機能食品組成物は、有効成分を食品にそのまま添加するか、または他の食品または食品成分と共に使用されることができ、通常の方法によって適切に使用されることができる。有効成分の混合量はその使用目的(予防または改善用)によって好適に決めることができる。一般に、食品または飲料の製造時に本発明の組成物は原料に対して望ましく１５重量％以下、望ましくは１０重量％以下の量で添加されることができる。しかし、健康及び衛生を目的とするか、または健康調節を目的とする長期間の摂取の場合には前記量

は前記範囲以下であってもよい。

【００５５】

本発明の健康機能食品組成物は、前記有効成分を含むこと以外に特別な制限なしに他の成分らを必須成分として含むことができる。例えば、通常の飲料のようにさまざまな風味剤または天然炭水化物などを追加成分として含むことができる。前述した天然炭水化物の例はモノ－サッカライド、例えば、葡萄糖、果糖などと、ジ－サッカライド、例えばマルトス、スクロースなどと、及びポリサッカライド、例えばシクロデキストリンなどのような通常的な糖、及びキシリトール、ソルビトール、エリトリトールなどの糖アルコールであることができる。前述の以外の風味剤として天然風味剤(ソーマチン、ステビア抽出物(例えば、レバウジオシドＡ、グリチルリチンなど))及び合成風味剤(サッカリン、アスパルテームなど)を好適に使用することができる。前記天然炭水化物の割合は当業者の選択によって適切に決めることができる。

【００５６】

前記以外に本発明の健康機能食品組成物は、さまざまな営養剤、ビタミン、鉱物(電解質)、合成風味剤及び天然風味剤などの風味剤、着色剤及び増進剤(チーズ、チョコレートなど)、ペクチン酸及びその塩、アルギン酸及びその塩、有機酸、保護性コロイド増粘剤、ｐＨ調節剤、安定化剤、防腐剤、グリセリン、アルコール、炭酸飲料に使用される炭酸化剤などを含むことができる。このような成分は独立してまたは組み合わせて使用することができるし、このような添加剤の割合も当業者によって適切に選択されることができる。

【００５７】

本発明の化粧料組成物は当業界で通常製造されるどのような剤形でも製造されることができるし、例えば、溶液、懸濁液、乳濁液、ペースト、ゲル、クリーム、ローション、パウダー、せっけん、界面活性剤-含有クレンジング、オイル、粉末ファンデーション、乳濁液ファンデーション、ワックスファンデーション及びスプレーなどとして剤形化されることができるが、これに限定されるものではない。より詳細には、柔軟化粧水、栄養化粧水、栄養クリーム、マッサージクリーム、エッセンス、アイクリーム、クレンジングクリーム、クレンジングフォーム、クレンジングウォーター、パック、スプレーまたはパウダーの剤形として製造されることができる。

【００５８】

本発明の化粧料組成物に含有された有効な担体は剤形によって、当業界で通常利用される担体が利用されることができる。本発明の剤形がペースト、クリームまたはゲルの場合には担体成分として動物性油、植物性油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、シリカ、タルクまたは酸化亜鉛などが利用されることができる。

【００５９】

本発明の剤形がパウダーまたはスプレーの場合には担体成分としてラクトス、タルク、シリカ、アルミニウムヒドロキシド、カルシウムシリケートまたはポリアミドパウダーが利用されることができるし、特に、スプレーの場合には追加的にクロロフルオロハイドロカーボン、プロパン/ブタンまたはジメチルエーテルのような推進体を含むことができる。

【００６０】

本発明の剤形が溶液または乳濁液の場合には担体成分として溶媒、溶解化剤または乳濁化剤が利用され、例えば水、エタノール、イソプロパノール、エチルカーボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジル ベンゾエート、プロピレングリコール、１、３-ブチルグリコールオイル、グリセロール脂肪族エステル、ポリエチレングリコールまたはソルビタンの脂肪酸エステルがある。

【００６１】

本発明の剤形が懸濁液の場合には担体成分として水、エタノールまたはプロピレングリコールのような液状の希釈剤、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールエステル及びポリオキシエチレンソルビタンエステルのような懸濁剤、微小セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、アガーまたはトラガント

などが利用されることができる。

【００６２】

本発明の剤形が界面-活性剤含有クレンジングの場合には担体成分として脂肪族アルコールソルペイト、脂肪族アルコールエーテルソルペイト、スルホコハク酸モノエステル、イセチオナート、イミダゾリウム誘導体、メチルタウレート、サルコシネート、脂肪酸アミドエーテルソルペイト、アルキルアミドベタイン、脂肪族アルコール、脂肪酸グリセリド、脂肪酸ジエタノールアミド、植物性油、ラノリン誘導体またはエトキシル化グリセロール脂肪酸エステルなどが利用されることができる。

【００６３】

本発明の化粧料組成物に含まれる成分は有効成分と担体成分以外に、化粧料組成物に通常利用される成分などを含んで、例えば抗酸化剤、安定化剤、溶解化剤、ビタミン、顔料及び香料のような通常の補助剤を含むことができる。

【００６４】

以下、本発明の理解を助けるために望ましい実施例を提示する。しかし、下記の実施例は本発明をより易しく理解するために提供されるものであるだけで、下記実施例よって本発明の内容が限定されるものではない。

【実施例】

【００６５】

実施例１．ペプチドの製作

本実施例では、ＰＳＰ断片(ＰＳＰ monomer)を利用して、下記表１に示したようにdimerまたはtrimer形態の重合体を製作した。以後、高性能液体クロマトグラフィー(SHIMADZU Prominence HPLC)を利用して合成されたペプチドを純粋分離し、カラムはShiseido capcell pak Ｃ１８ Column(４．６x５０mm)を利用した。また、質量分析機(ＨＰ１１００series ＬＣ/ＭＳＤ)を利用して、合成されたペプチドの質量を確認した。

【００６６】

【表１】

ペプチド名称	アミノ酸配列
ＰＳＰ dimer	ＰＳＰＰＳＰ（配列番号１）
ＰＳＰ trimer	ＰＳＰＰＳＰＰＳＰ（配列番号２）

【００６７】

実施例２．コラーゲン誘導関節炎マウスモデルを利用した関節炎治療効果分析

本実施例では、下記文献のコラーゲン誘導リュウマチ関節炎マウスモデル(Collagen-induced arthritis(ＣＩＡ)mouse model)を利用して、代表的な炎症性疾患であるリュウマチ関節炎に対するＰＳＰ dimerまたはtrimerの治療効果を確認しようとした(Nat Protoc.２００７；２(５):１２６９-７５．)。

【００６８】

２-１．コラーゲン誘導関節炎マウス製造及びペプチドの投与

コラーゲン誘導関節炎(Collagen-induced arthritis、ＣＩＡ)マウスモデルはヒトのリュウマチ関節炎と類似な特徴を有した自家免疫疾患系列の関節炎モデルとして、下記のように製造した。

【００６９】

まず、牛の第２型コラーゲン(Bovine type II collagen、Chondrex社、アメリカ)とフロイント完全補助剤(Freund's complete adjuvant、Chondrex社、アメリカ)を１:１で混合してエマルジョン化した後、前記エマルジョン化されたコラーゲン溶液５０ｕｌを６週齢ＤＢＡ/１Jマウスのしっぽに皮内注射して１次免疫(immunization)を誘導した。１次免疫

後２週目に牛の第２型コラーゲンとフロイント不完全補助剤を１:１で混合してエマルジョン化した後、前記エマルジョン化されたコラーゲン溶液５０ｕｌを再びマウスしっぽに皮内注射して２次免疫(boosting)を誘導した。２次免疫後、その翌日から１週間に３回ずつ本発明のペプチド(ＰＳＰ dimer(１μmole)またはＰＳＰ trimer(１μmole))を腹腔投与し、比較実験群をＰＳＰ monomerで処理した群、対照群(Vehicle control)としてＰＢＳで処理した群をそれぞれ利用した。前記コラーゲン誘導関節炎マウスモデルの製造過程及びペプチドの投与時期は図１に概略的に示した。

【００７０】

２-２．関節炎深化程度評価

本発明のペプチド処理による関節炎進行推移を察しようと、時間の経過による関節炎の深化程度を関節炎進行指数で評価して測定した。具体的な実験条件を知らない観察者二人が一週間に三度ずつ、関節炎進行程度を評価した。この時、関節炎進行指数は、下記表２のRossoliniecなどによる関節炎進行評価基準によって各足当たり０点乃至４点で評価して総０点乃至１６点(四つの足合算)で示したし、以後、二名の観察者が評価した結果の平均値を算出して関節炎の重症度を数値化した。

【００７１】

【表２】

点数	症状
０点	むくみや腫脹がなし
１点	足または足首関節に限った軽なむくみと発赤が観察される
２点	足首関節で足根骨にかけた軽なむくみと発赤が観察される
３点	足首関節で足根骨にかけた中等度のむくみと発赤が観察される
４点	足首から足全体にかけてむくみと発赤があって関節硬直が観察される。

【００７２】

その結果、下記表３と図２に示したように、対照群マウス(Vehicle control、ＰＢＳ)では、３６日目に関節炎進行指数が１０．５に至る程度に関節炎が早く進行されることを確認することができただけでなく、ＰＳＰ monomerの処理にもかかわらず、このような関節炎の進行は抑制または遅延されない(３６日目；１０．２)ことが分かった。

【００７３】

【表３】

	16	18	20	22	25	27	29	32	34	36 (day)
Normal	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Vehicle control	0.0	0.0	1.0	1.0	1.8	2.3	4.3	5.0	7.0	10.5
PSP monomer	0.0	0.0	0.4	1.0	2.6	4.4	7.4	8.0	9.4	10.2

【００７４】

これに反して、ＰＳＰ dimerまたはＰＳＰ trimerで処理した群の場合には、対照群またはＰＳＰ monomerで処理したマウスで著しく増加した関節炎進行指数が下記表４、表５、図３、及び図４に示したように、それぞれ６．５と５．６と著しく減少されることを確認

することができた。また、足首関節周辺のむくみ及び発赤の程度を肉眼で確認した結果、図５に示したように、対照群に比べてＰＳＰ dimerまたはＰＳＰ trimerで処理した群で、むくみ及び発赤症状が著しく緩和されていることがわかったため、有意な抗炎症効果及び関節炎治療効果を確認することができた。

【００７５】

【表４】

	16	18	20	22	25	27	29	32	34	36 (day)
Normal	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Vehicle control	0.0	0.0	1.0	1.0	1.8	2.3	4.3	5.0	7.0	10.5
PSP dimer	0.0	0.0	0.5	0.5	1.3	1.0	2.5	3.3	6.0	6.5

【００７６】

【表５】

	21	23	25	27	29	32	34	36	39 (day)
Normal	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Vehicle control	0.0	0.0	0.4	1.2	1.8	2.8	4.6	6.6	8.6
PSP trimer	0.0	0.0	0.6	0.8	1.4	1.4	2.6	3.6	5.6

【００７７】

２-３．組織分析

本発明のペプチド処理による関節部位の軟骨損傷治癒効果を確認しようと、前記実施例２-２の関節炎深化程度の評価を終えた後、組織学的分析を実施した。具体的には、マウスの後ろ足関節組織を採取した後、これを１０％ホルマリンで固定した。以後、骨で石灰質をとり除いた後、前記組織のパラフィン切片を製造し、Ｈ ＆ Ｅ(Hematoxylin & Eosin)染色を通じて病変部位を観察した。

【００７８】

その結果、図６に示したように、正常マウス(Normal)と比べる時、対照群マウス(Vehicle control、ＰＢＳ)では関節炎進行の主な病理組職学的所見である関節部位の免疫細胞浸潤(Infiltration)、パンヌス(Pannus)形成、軟骨破壊、及び骨浸食などが観察された一方、ＰＳＰ dimer及びＰＳＰ trimerで処理した群では前記のような特徴的な現象が大きく減少して正常マウスに近く関節部位が回復していることを確認することができた。

【００７９】

２-４．炎症性サイトカイン分析

リュウマチ関節炎は慢性炎症性疾患のうちの一つとして、リュウマチ関節炎患者の血液だけではなく関節組織でもＩＬ-１８(Interleukin-１８)のような炎症性サイトカインの濃度が増加されることが報告されたことがある。このような事実に基づいて、本実施例では本発明のペプチド処理による関節炎の治療効果をＩＬ-１８の発現量変化を通じて確認しようとした。前記ＩＬ-１８の発現は免疫組織化学染色法(Immunohistochemistry；ＩＨＣ)を利用して測定し、このために、パラフィン組織切片でパラフィン成分をとり除いた後、再水和(Rehydration)させて抗体が染色されることができる環境を設けた。以後、ＩＬ-１８抗体を処理して各組織切片を染色し、ＤＡＢ substrateを使ってＩＬ-１８と結合した抗体が赤く発色されるようにした。

【００８０】

その結果、図７に示したように、正常マウス(Normal)と比べる時、対照群マウス(Vehicle control、ＰＢＳ)では従来報告されたように、ＩＬ-１８の発現が著しく増加した反面、ＰＳＰ dimer及びＰＳＰ timerで処理した群ではＩＬ-１８の発現が正常マウス水準で大

きく減少されることを確認することができた。

【００８１】

２-５．メトトレキサートとの関節炎治療効果比較

現在臨床で関節炎治療剤として活用されている薬物の中の一つであるメトトレキサート(Methotrexate、ＭＴＸ)は免疫抑制剤として優秀な抗炎症及び関節炎治療効果を見せてくれるが、正常細胞に対する毒性、口腔潰瘍、脱毛、癩癇性肺炎、骨髄機能抑制などの副作用の憂慮があって十分な服薬指導と共に服薬後細心な注意を傾けなければならない必要がある薬物として知られている。本実施例では前記実施例２-２と等しい方法を利用して、本発明のペプチドとメトトレキサート(１mg/kg)による関節炎治療効果を関節炎進行指数で評価して比べた。

【００８２】

その結果、下記表６、表７、図８、及び図９に示したように、ＰＳＰ dimerまたはＰＳＰ trimerを処理した余分のすべてはメトトレキサートを処理した群と近似な関節炎進行指数を示したし、これを通じて優秀な関節炎治療効果を再び確認することができた。

【００８３】

【表６】

	14	17	20	22	25	27	29	31	35 (day)
Normal	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Vehicle control	0.0	0.0	0.0	0.6	2.2	3.8	5.4	7.4	11.0
PSP dimer	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	1.2	2.0	4.2	4.2
MTX	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.8	2.8	3.2

【００８４】

【表７】

	14	17	20	22	25	27	29	31	35 (day)
Normal	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Vehicle control	0.0	0.0	0.0	0.6	2.2	3.8	5.4	7.4	11.0
PSP trimer	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8	1.6	3.0	4.4
MTX	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.8	2.8	3.2

【００８５】

前記結果などを総合して見る時、本発明のペプチド(ＰＳＰ dimerまたはＰＳＰ trimer)は代表的な炎症性疾患であるリュウマチ関節炎の炎症反応を効果的に緩和させることができるところ、炎症性疾患の治療のための有効物質で活用されることができることが分かった。

【００８６】

実施例３．毒性評価

本実施例では本発明のペプチドの毒性を誘発するかどうかを確認しようと、多様な濃度(０．１μmole、１μmole、１０μmole)のＰＳＰ dimerまたはtrimerをマウスに腹腔投与した後、各マウスの致死如何及び体重変化を測定した。一方、対照群は非投与群(Normal)及びＰＢＳを処理した群(ＰＢＳ)を利用した。

【００８７】

その結果、前記実施例２で優秀な関節炎治療効果を見せた１μmoleだけでなく、１０μmoleの濃度でも前記ペプチド処理によるマウスの致死は観察されなかったし、下記表８、表９、図１０、及び図１１に示したように、すべての濃度で、マウスの体重は対照群と大きい差を示さなかったところ、本発明のペプチドは生体内毒性を誘発しない安全な成分であ

ることが分かった。

【００８８】

【表８】

Body weight (g)

Days		15	18	22	25	29	32	36
Normal	1	24	22.8	21.6	20.1	21.6	20.3	26.1
	2	20.7	24.6	28.1	21.5	29.3	29.5	29.7
	3	22.2	21.1	25.8	28.1	19.9	26.1	22.8
	4	19.7	26.5	23.2	22.7	26.1	22.3	20.4
	5	25.8	20.4	20.8	25.5	22.5	22.4	22.3
PBS	1	22.2	23.7	24.4	24.2	23.7	23.1	23.8
	2	21.2	22.1	22.1	21.7	21.3	21.5	21.5
	3	19.8	21	21.1	20	19.8	20.9	22
	4	18.4	20	21.1	20.2	20.5	21.7	21.8
	5	23.2	23.7	24.8	24.3	25	25.3	25.7
	6	17.9	19.1	21.1	19.3	18.3	19.7	19.9
PSP dimer 0.1μmol	1	20.7	20.7	23.3	22.7	23.2	23.5	23.7
	2	20.2	21.1	21.9	21.4	21.7	22.1	18.6
	3	21.6	22.7	23.5	22.1	22.7	23.3	22.4
	1	21	22.4	22.9	23	23.3	22.7	22.3
	2	20.1	21.2	21.4	21.1	19.5	19.3	18.6
	3	20.9	21.8	23.1	22.5	23.2	23.9	24.2
	4	19.9	21.1	22.3	21.7	21.7	21	20.2
PSP dimer 1μmol	1	23.4	23.3	24.4	23.9	23.9	24	23
	2	19.4	20	20.7	19.6	20.1	20.7	20.7
	3	21.1	22.5	22.5	21.8	21.8	23.2	23.4
	1	22.1	22.1	23.2	22.9	23.4	22.8	21.4
	2	20.2	20.8	21.5	21.6	21.3	21.1	19.4
	3	21.5	21.8	22.5	22.3	22.7	22.7	23
	4	19.8	21.1	22.5	22.4	23.1	24.1	24.5
PSP dimer 10μmol	1	19.5	20.8	21.4	21.1	21.3	21	20.6
	2	21.9	23.3	23.9	22.6	22.3	22.4	21.7
	3	21.7	22.9	22.2	20.5	20.9	21.9	22
	1	20.2	21.2	21.7	21.2	21.2	21.7	21.1
	2	21	21.7	22.8	21.8	21.1	21.4	21.4
	3	20.6	21.1	21.3	21.4	21.1	21.5	21.9
	4	22	23.1	23.1	22.6	22.3	23.1	22.3

【００８９】

【表９】

Body weight (g)

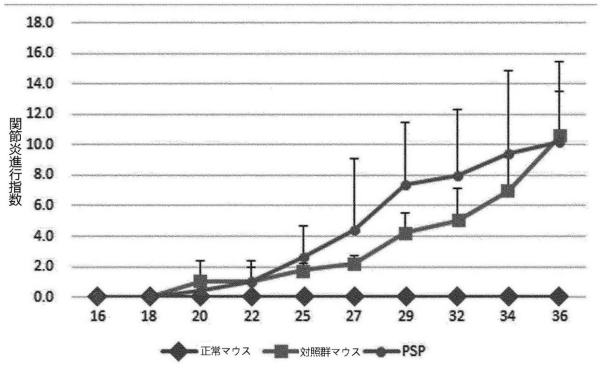
Days		15	17	20	24	27	31	34
Normal	1	22.35	22.7	22.2	22.9	23	23	23.6
	2	22.36	22.7	22.6	23.7	22.5	23.5	21.4
	3	22.45	22.7	22.6	23.6	21	23.6	23
	4	22.78	22.7	22.4	23.7	22.8	23.3	23.6
	5	21.42	21.4	21.4	21.9	23.1	21.7	23.4
PBS	1	18.41	18	19.4	20	19.5	19.7	20
	2	22.5	22.5	23.2	24	23.7	24.8	22.7
	3	22.47	22.6	22.1	23.2	22.6	22.3	21.2
	4	20.43	20.7	20.7	21.2	21.5	22.2	21.3
	5	20.99	21.6	21.5	22	21	22.1	22.2
	6	21.75	22.1	22	22	22.8	23.1	22.4
PSP trimer 0.1μmol	1	20.75	21	21.2	22.2	21.3	20.3	19.7
	2	20.64	20.6	21.3	21.7	21.4	21.3	20.5
	3	21.54	21.5	20.8	22.6	22.7	21	19.8
	1	19.43	19.1	19.6	19.9	19.5	18.6	18.1
	2	22.27	22.3	22.9	23.8	23.6	24.3	24.1
	3	20.75	21.3	21.9	22.8	22.2	23.3	23
	4	21.68	21.7	21.7	21.9	21.8	21	21.3
PSP trimer 1μmol	1	20.76	21.5	22.3	23.2	22.3	21.4	20.1
	2	21.15	21.1	21.6	22.6	22.4	22.7	22.6
	3	21.62	22.2	22.9	23.8	23.8	22.8	21.1
	1	21.02	21.7	22.1	22.7	22.8	22.5	19.9
	2	20.4	21.3	21.8	22.7	22.6	21.4	20.7
	3	21.15	21.5	20.8	21.3	21.5	21.7	22
	4	19.02	19.1	19.2	20.2	19.8	19.9	19.3
PSP trimer 10μmol	1	21.9	21.2	21.1	22.5	21.9	22.5	22.7
	2	23.39	23	23.2	23.8	23.1	23.9	23.9
	3	21.077	22.5	23	24	23.7	24.1	24.3
	1	20.1	21	21.3	22.4	22.5	21.9	20.8
	2	18.84	19	19.7	20.2	20.8	21.2	20.8
	3	20.59	20.7	22.7	22.9	22.3	22.5	22
	4	22.15	22.9	22.9	23	22.8	22.6	22.4

【００９０】

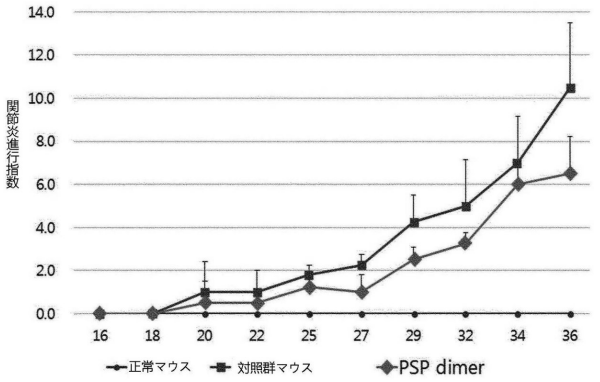
前述した本発明の説明は例示のためのものであり、本発明が属する技術分野の通常の知識を有した者は本発明の技術的思想や必須な特徴を変更しなくても他の具体的な形態で易しく変形が可能であるということを理解することができるであろう。そのため、以上で記述した実施例らはすべての面で例示的なものであり、限定的ではないものとして理解しなければならない。

【図１】

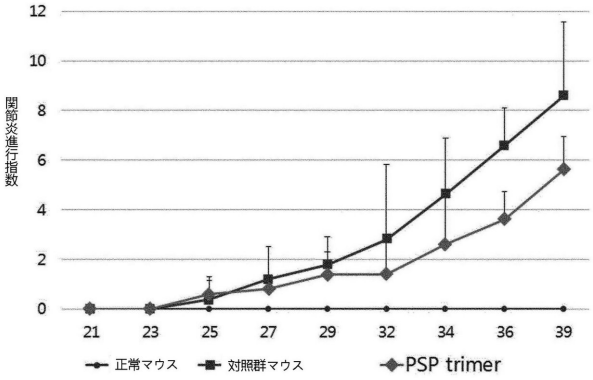
【図２】



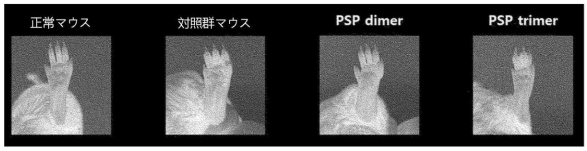
【図３】



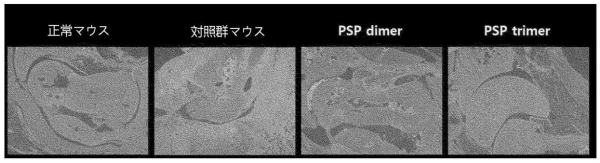
【図４】



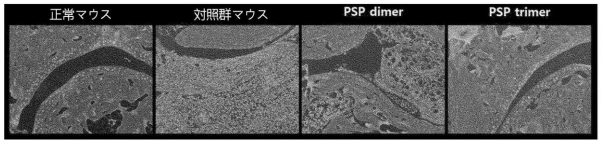
【図５】



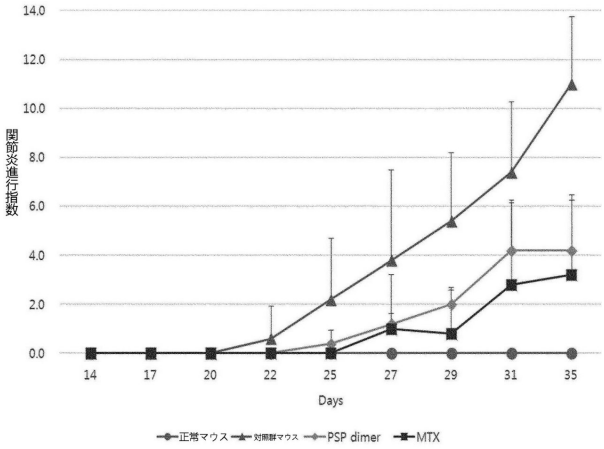
【図６】



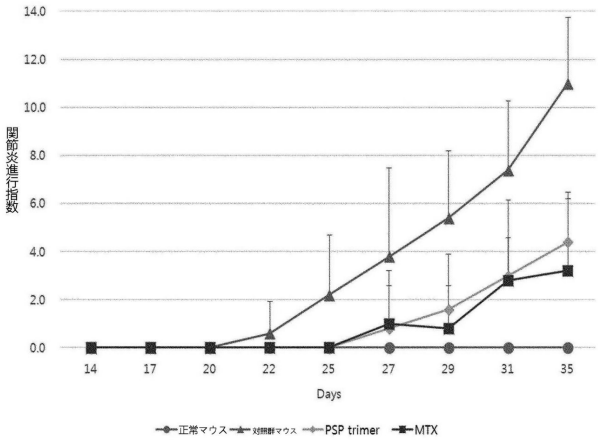
【図７】



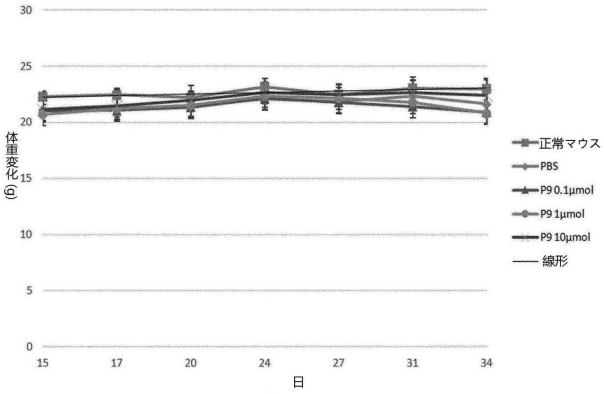
【図８】



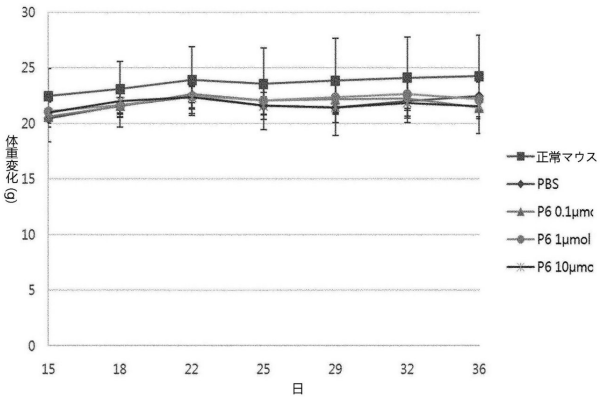
【図９】



【図１１】



【図１０】



【配列表】

0006573293000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P	37/08	
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 11/02	*(2006.01)*	A61P	11/02	
A61P 27/16	*(2006.01)*	A61P	27/16	
A61P 13/10	*(2006.01)*	A61P	13/10	
A61P 19/00	*(2006.01)*	A61P	19/00	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	29/00	１０１
		A61P	43/00	１１１

(74)代理人 100130328
弁理士 奥野 彰彦
(74)代理人 100130672
弁理士 伊藤 寛之
(72)発明者 チョ、デホ
大韓民国、ソウル、ガンナムーグ、アプクジョンーロ、２０１、８１－１４０６（アプクジョンードン、ヒョンダイアパート）
(72)発明者 キム、キョンウン
大韓民国、ソウル、ガンブクーグ、サムヤンーロ、１９ーギル、２５、１２０－３０４（ミアードン、サムソンレミアンツリヴェラ１チャアパート）
(72)発明者 パク、ソンヨン
大韓民国、ギョンギード、ヨンインーシ、スジーグ、シムコクーロ、８１、１０４－１０２（サンヒョンードン、サムソンシェルビル）
(72)発明者 ゾン、ミョンジン
大韓民国、ソウル、マポーグ、ソンミサンーロ、１７ーギル、２７、２０３（ヨンナムードン、トチョングリーンゾーン）
(72)発明者 リー、ジュヒョン
大韓民国、ギョンギード、ゴヤンーシ、ドクヤンーグ、マサンーロ、１１４ボンーギル、９、１０７－２１０（ジュギョードン、グレイスビル）

審査官 植原 克典

(56)参考文献 国際公開第０１／０７８５０３（WO，Ａ１）
特開平０７－０２５７８３（ＪＰ，Ａ）
特表２０１３－５１３６５７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｋ 7／
Ａ６１Ｋ 38／
ＧｅｎＢａｎｋ／ＥＭＢＬ／ＤＤＢＪ／ＧｅｎｅＳｅｑ
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/BIOSIS(STN)