

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成23年2月24日(2011.2.24)

【公表番号】特表2009-508532(P2009-508532A)

【公表日】平成21年3月5日(2009.3.5)

【年通号数】公開・登録公報2009-009

【出願番号】特願2008-532384(P2008-532384)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/495	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
C 0 7 K	16/22	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
C 0 7 K	14/71	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	1/32	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/08	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/577	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 0 7 K	7/06	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	14/495	
C 1 2 N	1/15	

C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/00	A
C 0 7 K	16/22	
C 1 2 P	21/02	H
C 1 2 Q	1/68	A
A 0 1 K	67/027	
C 1 2 N	5/00	B
C 0 7 K	14/71	
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	1/32	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/00	
G 0 1 N	33/577	B
G 0 1 N	33/53	D
C 1 2 P	21/08	
C 0 7 K	7/06	

**【手続補正書】****【提出日】**平成23年1月7日(2011.1.7)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

SEQ ID NO:1～314、333～347およびそれらの変種、類似体、相同体、または断片からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、化合物。

**【請求項2】**

SEQ ID NO:1～314、333～347およびそれらの変種、類似体、相同体、または断片からな

る群より選択されるアミノ酸配列をコードする、ヌクレオチド配列。

【請求項3】

請求項2記載の核酸を含むベクター。

【請求項4】

核酸分子に機能的に連結されるプロモーターをさらに含む、請求項3記載のベクター。

【請求項5】

請求項4記載のベクターを含む細胞。

【請求項6】

請求項1記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項7】

請求項1記載の化合物に免疫特異的に結合する、抗体またはその断片。

【請求項8】

モノクローナル抗体である、請求項7記載の抗体。

【請求項9】

ヒト化抗体である、請求項8記載の抗体。

【請求項10】

請求項7記載の抗体および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項11】

請求項4記載のベクターおよび薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項12】

以下の工程を含む、化合物を調製するための方法：

(a) 該化合物の発現を提供する条件下で、請求項4記載のベクターを含む細胞を培養する工程；および

(b) 発現された該化合物を回収する工程。

【請求項13】

以下の工程を含む、試料中の請求項1記載の化合物の存在または量を決定するための方法：

(a) 試料を提供する工程；

(b) 該化合物に免疫特異的に結合する抗体と該試料を接触させる工程；および

(c) 該化合物に結合した抗体の存在または量を決定し、それによって、該試料中の該化合物の存在または量を決定する工程。

【請求項14】

以下の工程を含む、試料中の請求項2記載の核酸分子の存在または量を決定するための方法：

(a) 試料を提供する工程；

(b) 該核酸分子に結合するプローブと試料を接触させる工程；および

(c) 該核酸分子に結合したプローブの存在または量を決定し、それによって、該試料中の該核酸分子の存在または量を決定する工程。

【請求項15】

以下の工程を含む、請求項1記載の化合物に結合する候補化合物を同定する方法：

(a) 候補化合物を請求項1記載の化合物と接触させる工程；および

(b) 該候補化合物が請求項1記載の化合物に結合するか否かを決定する工程。

【請求項16】

組織分化因子関連障害または疾患を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防が所望される対象に、対象における組織分化因子関連障害または疾患を治療または予防するのに十分な量の請求項1記載の少なくとも1つの化合物を投与する工程を含む、方法。

【請求項17】

化合物が経口投与される、請求項16記載の方法。

【請求項18】

化合物が静脈内、腹腔内、皮下、局所的、または他の経路によって投与される、請求項16記載の方法。

【請求項 19】

組織分化因子関連障害が、組織変性疾患および組織再生からなる群より選択される、請求項16記載の方法。

【請求項 20】

組織変性疾患が、腎臓病、外傷性脳または脊髄損傷、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、関節炎、気腫、骨粗鬆症、心筋症、肝硬変、変性神経疾患、ホールト・オーラム疾患、眼疾患、糖尿病性腎症、変性骨疾患、肝疾患、歯周病、糖尿病、循環器病、炎症性疾患、免疫疾患、骨疾患、生殖機能疾患、造血性疾患、電離放射線による細胞損傷、低酸素による細胞損傷、および癌からなる群より選択される、請求項19記載の方法。

【請求項 21】

組織再生が、筋肉、樹状組織、神経、腎臓、脳、骨、皮膚、肺、筋肉、卵巣、精巣、心臓、脾臓、軟骨、神経、歯周、象牙質、肝臓、血管、結合組織、リンパ組織、造血組織、および腎組織からなる群より選択される、請求項19記載の方法。

【請求項 22】

組織再生疾患または障害が腎臓または腎組織を含む、請求項19記載の方法。

【請求項 23】

組織再生疾患または障害が心臓または心臓血管系を含む、請求項19記載の方法。

【請求項 24】

組織再生疾患または障害が癌を含む、請求項19記載の方法。

【請求項 25】

対象がヒトである、請求項16記載の方法。

【請求項 26】

組織分化因子関連障害または疾患を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防が所望される対象に、対象における組織分化因子関連障害を治療または予防するのに十分な量の請求項5記載の細胞を投与する工程を含む、方法。

【請求項 27】

対象がヒトである、請求項26記載の方法。

【請求項 28】

1つまたは複数の容器中に、請求項6記載の薬学的組成物およびその内容物を使用するための説明書を含む、キット。

【請求項 29】

1つまたは複数の容器中に、請求項10記載の薬学的組成物およびその内容物を使用するための説明書を含む、キット。

【請求項 30】

1つまたは複数の容器中に、請求項11記載の薬学的組成物およびその内容物を使用するための説明書を含む、キット。

【請求項 31】

以下の工程を含む、第1の対象における組織分化因子受容体のレベルの変化と関連する疾患の存在または素因を決定するための方法：

- (a) 第1の対象から試験試料を提供する工程；
- (b) 請求項1記載の化合物と、第1の対象からの試験試料を接触させる工程；
- (c) 化合物／組織分化因子受容体複合体のレベルを検出する工程；
- (d) 該第1の対象からの試料中の組織分化因子受容体の発現のレベルを定量する工程；
- および

(e) 疾患を有しないか、または疾患に対する素因を有しないことが知られている第2の対象からの対照試料中に存在する組織分化因子受容体の量と、工程(a)の試料中の組織分化因子受容体の量とを比較する工程であって、ここで、対照試料と比較した第1の対象における組織分化因子受容体の発現レベルの変化により、疾患の存在または疾患に対する

素因が示される、工程。

【請求項 3 2】

病理学的状態を軽減するのに十分な量の化合物を対象に投与する工程を含む、対象における病理学的状態を治療する方法であって、ここで該化合物がSEQ ID NO:1～314、333～347からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む化合物に対して少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を有する化合物である、方法。

【請求項 3 3】

病理学的状態を軽減するのに十分な量の請求項7記載の抗体を対象に投与する工程を含む、対象における病理学的状態を治療する方法。

【請求項 3 4】

SEQ ID NO:1～314、333～347またはその断片、変種、または相同体からなる群より選択される化合物の発現または活性を調節する少なくとも1つの化合物を対象に投与する工程を含む、対象における組織分化因子関連障害を治療する方法。

【請求項 3 5】

組織分化因子関連障害が、腎臓病、外傷性脳損傷、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、関節炎、気腫、骨粗鬆症、心筋症、肝硬変、変性神経疾患、ホールト・オーラム疾患、眼疾患、糖尿病性腎症、変性骨疾患、変形性関節症、関節リウマチ、肝疾患、歯周病、糖尿病、循環器病、炎症性疾患、免疫疾患、骨疾患、生殖機能疾患、造血性疾患、電離放射線による細胞損傷、低酸素による細胞損傷、および癌からなる群より選択される、請求項34記載の方法。

【請求項 3 6】

SEQ ID NO:1～314、333～347からなる群より選択される、組織分化因子関連障害または疾患を治療する際の使用のための化合物。

【請求項 3 7】

化合物がSEQ ID NO:1～314、333～347からなる群より選択される、組織分化因子関連障害の治療のための医薬の製造のための化合物の使用。

【請求項 3 8】

以下の工程を含む、請求項1記載のTDFRP化合物に結合する化合物を同定する方法：

- a) 候補化合物を提供する工程；
- b) 該候補化合物とTDFRP化合物との間で複合体が形成される条件下で、請求項1記載のTDFRP化合物と該候補化合物を接触させる工程；
- c) 該複合体の共結晶が形成する条件下で該複合体をインキュベートする工程；
- d) X線回折によって該複合体の構造的原子配位を決定する工程；および
- e) 該複合体の構造をモデリングしてTDFRP化合物への候補化合物の結合を決定する工程。

【請求項 3 9】

請求項37記載の方法によって調製される、化合物および試験化合物の結晶調製物。

【請求項 4 0】

以下の工程を含む、請求項1記載のTDFRP化合物に結合する化合物を同定する方法：

- a) 候補化合物を提供する工程；
- b) 該候補化合物とTDFRP化合物との間で複合体が形成される条件下で請求項1記載のTDFRP化合物と該候補化合物を接触させる工程；
- c) 核磁気共鳴スペクトル分析または質量分析法の方法によって複合体の結合または構造を決定する工程；および任意で、
- e) 該複合体の構造をモデリングする工程。

【請求項 4 1】

非ヒト対象細胞中のゲノムに組み込まれており、調節領域である第1のセグメントならびにSEQ ID NO:1～314および333～347からなる群より選択される化合物をコードするポリヌクレオチド配列である第2のセグメントを有する核酸化合物を含むトランスジェニック非ヒト対象であって、該第1のセグメントが該第2のセグメントに機能的に連結されている

、トランスジェニック非ヒト対象。

【請求項 4 2】

トランスジェニックマウスである、請求項41記載のトランスジェニック非ヒト対象。

【請求項 4 3】

第1のセグメントが、細胞または組織特異的調節の支配下にある調節可能な発現エレメントである、請求項41記載のトランスジェニック非ヒト対象。

【請求項 4 4】

請求項41記載の非ヒトトランスジェニック対象に由来するかまたはそこから培養される、組織または細胞。

【請求項 4 5】

組織分化因子関連障害または疾患を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防が所望される対象に、対象における組織分化因子関連障害または疾患を治療または予防するのに十分な量の、1つまたは複数の治療剤と組み合わせた請求項1記載の少なくとも1つの化合物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 4 6】

少なくとも1つの請求項1記載の化合物と組み合わせて使用される治療剤が、TDF受容体の低分子模倣物、TDFアゴニスト、TDFアンタゴニスト、骨形態形成タンパク質、ACE阻害剤、抗新生物剤、抗生物質、ワクチン、免疫抑制剤、抗高血圧剤、およびヘッジホッグシグナル伝達経路のメディエーターからなる群より選択される、請求項45記載の方法。

【請求項 4 7】

化合物が以下のポリペプチドからなる群より選択される、請求項45記載の方法：

CYFDDSSNVLCKKYRS (SEQ ID NO:45)

CYFDDSSQVICKKYRS (SEQ ID NO:43)

CYFDDSSNVICKKYKS (SEQ ID NO:23)

CYFDDSSNVICKRYRS (SEQ ID NO:24)

CYFDDSSNVICRKYRS (SEQ ID NO:25)

CYFDDSSSVLCKKYRS (SEQ ID NO:209)

CHFDDSSNVLCKKYRS (SEQ ID NO:211)

CYFDDSSNVLCKKYRN (SEQ ID NO:213)

CYFNDSSQVLCKKKHRS (SEQ ID NO:215)

CYFDDSSNVLCKKYRS-NH2 (SEQ ID NO:33)

CYYDDSSNVLCKKYRS (SEQ ID NO:217)

CYFNDSSQVLCKRYRS (SEQ ID NO:221)

CYYDDSSNVLCKRYRS-NH2 (SEQ ID NO:222)

CYYDNSSSVLCKRYRS (SEQ ID NO:333)

CYYDDSSSVLCKKYRS (SEQ ID NO:131)

CYYDNSSSVLCKKYRS (SEQ ID NO:335)

CYYDNSSSVLCKQYRS (SEQ ID NO:340)

CYFDDSSNV-Nva-CKKYRS (SEQ ID NO:343)。

【請求項 4 8】

複数の請求項1記載の化合物を含む、複数ドメインTDFRP。

【請求項 4 9】

ドメインがリンカーによって接続されている、請求項48記載の複数ドメインTDFRP。

【請求項 5 0】

組織分化因子関連障害または疾患を治療または予防する方法であって、このような治療または予防が所望される対象に、対象における組織分化因子関連障害または疾患を治療または予防するのに十分な量の請求項48記載の複数ドメインTDFRPを投与する工程を含む、方法。

【請求項 5 1】

組織分化因子関連障害または疾患を治療または予防する方法であって、このような治療または予防が所望される対象に、対象における組織分化因子関連障害または疾患を治療または予防するのに十分な量の、1つまたは複数の治療剤と組み合わせた請求項48記載の複数ドメインTDFRPを投与する工程を含む、方法。

【請求項 5 2】

SEQ ID NO:1～383およびそれらの変種、類似体、相同意体、または断片からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むコーティングを有し、対象に移植されたときに該対象における障害を治療または予防する移植可能な医療用デバイスを備えた、デバイス。

【請求項 5 3】

コーティングが以下のポリペプチドからなる群より選択される化合物である、請求項52記載のデバイス：

CYFDDSSNVLCKKYRS (SEQ ID NO:45)  
CYFDDSSQVICKKYRS (SEQ ID NO:43)  
CYFDDSSNVICKKYKS (SEQ ID NO:23)  
CYFDDSSNVICKRYRS (SEQ ID NO:24)  
CYFDDSSNVICRKYRS (SEQ ID NO:25)  
CYFDDSSSVLCKKYRS (SEQ ID NO:209)  
CHFDDSSNVLCKKYRS (SEQ ID NO:211)  
CYFDDSSNVLCKKYRN (SEQ ID NO:213)  
CYFNDSSQVLCKKHRS (SEQ ID NO:215)  
CYFDDSSNVLCKKYRS-NH2 (SEQ ID NO:33)  
CYYDDSSNVLCKKYRS (SEQ ID NO:217)  
CYFNDSSQVLCKRYRS (SEQ ID NO:221)  
CYYDDSSNVLCKRYRS-NH2 (SEQ ID NO:222)  
CYYDNSSSVLCKRYRS (SEQ ID NO:333)  
CYYDDSSSVLCKKYRS (SEQ ID NO:131)  
CYYDNSSSVLCKKYRS (SEQ ID NO:335)  
CYYDNSSSVLCKQYRS (SEQ ID NO:340)  
CYFDDSSNV-Nva-CKKYRS (SEQ ID NO:343)。

【請求項 5 4】

以下の工程を含む、デバイスを作製する方法：

- a . 移植可能な医療用デバイス入手する工程；ならびに
- b . SEQ ID NO:1～347からなる群より選択されるアミノ酸配列、およびそれらの変種、類似体、相同意体、もしくは断片を含むコーティングで該医療用デバイスをコートする工程であって、ここでデバイスが対象への移植に適している、工程。

【請求項 5 5】

以下の工程を含む、デバイスを作製する方法：

- a . 移植可能な医療用デバイス入手する工程；ならびに
- b . SEQ ID NO:1～347からなる群より選択されるアミノ酸配列、およびそれらの変種、

類似体、相同体、もしくは断片を含むコーティングで該医療用デバイスをコートする工程であって、ここでデバイスが対象への移植に適している、工程。

【請求項 5 6】

以下の工程を含む、デバイスを使用する方法：

- a . 障害を有する対象を同定する工程；
- b . SEQ ID NO:1 ~ 347からなる群より選択されるアミノ酸配列、およびそれらの変種、類似体、相同体、もしくは断片を含むコーティングをさらに有する移植可能な医療用デバイス入手する工程；ならびに
- c . 対象に該デバイスを移植する工程であって、ここで該デバイスが対象における障害を治療または予防する、工程。

【請求項 5 7】

**CX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CX<sub>12</sub>X<sub>13</sub>X<sub>14</sub>X<sub>15</sub>X<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:289)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX2はTyrまたはPheであり；X3はPheまたはTyrであり；X4はAspまたはAsnであり；X5はAspまたはAsnであり；X6はSerまたはThrであり；X7はSerまたはThrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X12はLysまたはArgであり；X13はLysまたはArgであり；X14はTyrまたはPheであり；X15はArgまたはLysであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

【請求項 5 8】

**CX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>DDSX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>X<sub>14</sub>RX<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:290)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX2はTyrまたはPheであり；X3はPheまたはTyrであり；X7はSerまたはThrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；X14はTyrまたはPheであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

【請求項 5 9】

**CX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>NDSX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>X<sub>14</sub>RX<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:291)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX2はTyrまたはPheであり；X3はPheまたはTyrであり；X7はSerまたはThrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；X14はTyrまたはPheであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

【請求項 6 0】

**CX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>DNSX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>X<sub>14</sub>RX<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:292)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX2はTyrまたはPheであり；X3はPheまたはTyrであり；X7はSerまたはThrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；X14はTyrまたはPheであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

【請求項 6 1】

**CX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>NNSX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>X<sub>14</sub>RX<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:293)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX2はTyrまたはPheであり；X3はPheまたはTyrであり；X7はSerまたはThrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；X14はTyrまたはPheであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

【請求項 6 2】

**CYX<sub>3</sub>DDSX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>YRX<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:294)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX3はPheまたはTyrであり；X7はSerまたはThrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はI

Ie、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

## 【請求項 6 3】

**CYX<sub>3</sub>NDSX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>YRX<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:295)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX3はPheまたはTyrであり；X7はSerまたはThrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

## 【請求項 6 4】

**CYX<sub>3</sub>DNSX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>YRX<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:296)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX3はPheまたはTyrであり；X7はSerまたはThrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

## 【請求項 6 5】

**CYX<sub>3</sub>NNSX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>YRX<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:297)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX3はPheまたはTyrであり；X7はSerまたはThrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

## 【請求項 6 6】

**CX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>DDSSX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>X<sub>14</sub>RX<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:298)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX2はTyrまたはPheであり；X3はPheまたはTyrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；X14はTyrまたはPheであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

## 【請求項 6 7】

**CX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>NDSSX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>X<sub>14</sub>RX<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:299)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX2はTyrまたはPheであり；X3はPheまたはTyrであり；X8はAsn、Gln、SerまたはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；X14はTyrまたはPheであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

## 【請求項 6 8】

**CX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>DNSSX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>X<sub>14</sub>RX<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:300)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX2はTyrまたはPheであり；X3はPheまたはTyrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；X14はTyrまたはPheであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

## 【請求項 6 9】

**CX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>NNSSX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>X<sub>14</sub>RX<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:301)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX2はTyrまたはPheであり；X3はPheまたはTyrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；X14はTyrまたはPheであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

## 【請求項 7 0】

**CYX<sub>3</sub>DDSSX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>YRX<sub>16</sub>**(SEQ ID NO:302)

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX3はPheまたはTyrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

**【請求項 7 1】****CYX<sub>3</sub>NDSSX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>YRX<sub>16</sub>(SEQ ID NO:303)**

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX3はPheまたはTyrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

**【請求項 7 2】****CYX<sub>3</sub>DNSSX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>YRX<sub>16</sub>(SEQ ID NO:304)**

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX3はPheまたはTyrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

**【請求項 7 3】****CYX<sub>3</sub>NNSSX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>CKX<sub>13</sub>YRX<sub>16</sub>(SEQ ID NO:305)**

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX3はPheまたはTyrであり；X8はAsn、Gln、Ser、またはThrであり；X9はVal、Ile、Leu、またはAlaであり；X10はIle、Leu、Ala、またはGlyであり；X13はLysまたはArgであり；およびX16はSer、Thr、Asn、Glnであるか、または存在しない、TDFRP。

**【請求項 7 4】****CYX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>SSX<sub>8</sub>VLCKX<sub>13</sub>YRX<sub>16</sub>(SEQ ID NO:347)**

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX3はTyrまたはPheであり；X4はAsp、Asn、またはGluであり；X5はAspまたはAsnであり；X8はSer、Asn、またはGlnであり；X13はLys、Arg、またはGlnであり；X16はSerであるかまたは欠失しており；およびC末端は天然のヒドロキシル基（-OH）またはアミノ基（-NH<sub>2</sub>）のいずれかでキャップされている、TDFRP。

**【請求項 7 5】****Asp-YX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>SSX<sub>8</sub>VL-Dap-KX<sub>13</sub>YRX<sub>16</sub>(SEQ ID NO:365)**

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX3はTyrまたはPheであり；X4はAsp、Asn、またはGluであり；X5はAspまたはAsnであり；X8はSer、Asn、またはGlnであり；X13はLys、Arg、またはGlnであり；X16はSerであるかまたは欠失しており；およびC末端は天然のヒドロキシル基（-OH）またはアミノ基（-NH<sub>2</sub>）のいずれかでキャップされている、TDFRP。

**【請求項 7 6】****Dap-YX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>SSX<sub>8</sub>VL-Asp-KX<sub>13</sub>YRX<sub>16</sub>(SEQ ID NO:383)**

のアミノ酸のコア配列を含み、ここでX3はTyrまたはPheであり；X4はAsp、Asn、またはGluであり；X5はAspまたはAsnであり；X8はSer、Asn、またはGlnであり；X13はLys、Arg、またはGlnであり；X16はSerであるかまたは欠失しており；およびC末端は天然のヒドロキシル基（-OH）またはアミノ基（-NH<sub>2</sub>）のいずれかでキャップされている、TDFRP。

**【請求項 7 7】**

化合物が以下のポリペプチドからなる群より選択される、請求項45記載の方法：

CYFDDSSNVLCKKYRS (SEQ ID NO:45)  
CYFDDSSQVICKKYRS (SEQ ID NO:43)  
CYFDDSSNVICKKYKS (SEQ ID NO:23)  
CYFDDSSNVICKRYRS (SEQ ID NO:24)  
CYFDDSSNVICRKYRS (SEQ ID NO:25)  
CYFDDSSSVLCKKYRS (SEQ ID NO:209)  
CHFDDSSNVLCKKYRS (SEQ ID NO:211)  
CYFDDSSNVLCKKYRN (SEQ ID NO:213)  
CYFNDSSQVLCKKKHRS (SEQ ID NO:215)  
CYFDDSSNVLCKKYRS-NH2 (SEQ ID NO:33)  
CYYDDSSNVLCKKYRS (SEQ ID NO:217)  
CYFNDSSQVLCKRYRS (SEQ ID NO:221)  
CYYDDSSNVLCKRYRS-NH2 (SEQ ID NO:222)  
CYYDNSSSVLCKRYRS (SEQ ID NO:333)  
CYYDDSSSVLCKKYRS (SEQ ID NO:131)  
CYYDNSSSVLCKKYRS (SEQ ID NO:335)  
CYYDNSSSVLCKQYRS (SEQ ID NO:340)  
CYFDDSSNV-Nva-CKKYRS (SEQ ID NO:343)。

【請求項 7 8】

化合物がSEQ ID NO: 348～364を有するポリペプチドからなる群より選択される、請求項45記載の方法。

【請求項 7 9】

化合物がSEQ ID NO: 366～382を有するポリペプチドからなる群より選択される、請求項45記載の方法。

【請求項 8 0】

コーティングがSEQ ID NO: 348～364を有するポリペプチドからなる群より選択される化合物である、請求項52記載のデバイス。

【請求項 8 1】

コーティングがSEQ ID NO: 366～382を有するポリペプチドからなる群より選択される化合物である、請求項52記載のデバイス。

【請求項 8 2】

SEQ ID NO: 1～224、227～249、255～316、330、333、334～346、およびそれらの変種、類似体、相同体、または断片からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む化合物であって、ここで各システイン残基が、化合物を環状化するために使用可能であるヒドロキシル、チオール、アミン、カルボン酸、またはスルホン酸部分を含む側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられている、化合物。

【請求項 8 3】

2個のシステイン残基がジスルフィド結合によって連結され、それによって環状ペプチドを形成する、請求項82記載の化合物。

【請求項 8 4】

2個のシステイン残基のうちの1個がAspによって置き換えられ、他方がDapによって置き換えられ、それによってペプチドを環状化するラクタム結合を形成する、請求項82記載の化合物。

【請求項 8 5】

請求項82記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項86】

請求項82記載の化合物に免疫特異的に結合する、抗体またはその断片。

【請求項87】

以下の工程を含む、請求項82記載の化合物に結合する化合物を同定する方法：

(a) 請求項82記載の化合物と化合物を接触させる工程；および

(b) 該化合物が請求項82記載の化合物に結合するか否かを決定する工程。

【請求項88】

組織分化因子関連障害または疾患を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防が所望される対象に、対象における組織分化因子関連障害または疾患を治療または予防するのに十分な量の、少なくとも1つの請求項82記載の化合物を投与する工程を含む、方法。

【請求項89】

化合物が経口投与される、請求項88記載の方法。

【請求項90】

化合物が、静脈内、腹腔内、皮下、または局所的経路によって投与される、請求項88記載の方法。

【請求項91】

以下の工程を含む、第1の対象における組織分化因子受容体のレベルの変化に関連する疾患の存在または素因を決定するための方法：

(a) 第1の対象から試験試料を提供する工程；

(b) 請求項82記載の化合物と、第1の対象からの試験試料を接触させる工程；

(c) 化合物/組織分化因子受容体複合体のレベルを検出する工程；

(d) 該第1の対象からの試料中の組織分化因子受容体の発現のレベルを定量する工程；および

(e) 疾患を有しないか、または疾患に対する素因を有しないことが知られている第2の対象からの対照試料中に存在する組織分化因子受容体の量と、工程(a)の試料中の組織分化因子受容体の量とを比較する工程であって、ここで、対照試料と比較した第1の対象における組織分化因子受容体の発現レベルの変化により、疾患の存在または疾患に対する素因が示される、工程。

【請求項92】

以下の工程を含む、請求項82記載のTDFRP化合物に結合する化合物を同定する方法：

a) 候補化合物を提供する工程；

b) 該候補化合物とTDFRP化合物との間で複合体が形成される条件下で、請求項82記載のTDFRP化合物と該候補化合物を接触させる工程；

c) 該複合体の共結晶が形成する条件下で該複合体をインキュベートする工程；

d) X線回折によって複合体の構造的原子配位を決定する工程；および

e) 複合体の構造をモデリングしてTDFRP化合物への候補化合物の結合を決定する工程。

【請求項93】

請求項92記載の方法によって調製される、化合物および試験化合物の結晶調製物。

【請求項94】

以下の工程を含む、請求項82記載のTDFRP化合物に結合する化合物を同定する方法：

a) 候補化合物を提供する工程；

b) 該候補化合物とTDFRP化合物との間で複合体が形成される条件下で、請求項82記載のTDFRP化合物と該候補化合物を接触させる工程；

c) 核磁気共鳴スペクトル分析または質量分析法の方法によって複合体の結合または構造を決定する工程；および任意で、

e) 複合体の構造をモデリングする工程。

【請求項95】

組織分化因子関連障害または疾患を治療または予防する方法であって、そのような治療

または予防が所望される対象に、対象における組織分化因子関連障害または疾患を治療または予防するのに十分な量の、1つまたは複数の治療剤と組み合わせた請求項82記載の少なくとも1つの化合物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 9 6】

請求項82記載の少なくとも1つの化合物と組み合わせて使用される治療剤が、TDF受容体の低分子模倣物、TDFアゴニスト、TDFアンタゴニスト、骨形態形成タンパク質、ACE阻害剤、抗新生物剤、抗生物質、ワクチン、免疫抑制剤、抗高血圧剤、およびヘッジホッグシグナル伝達経路のメディエーターからなる群より選択される、請求項95記載の方法。