

【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】令和6年6月4日(2024.6.4)

【公開番号】特開2024-12470(P2024-12470A)
【公開日】令和6年1月30日(2024.1.30)
【年通号数】公開公報(特許)2024-018
【出願番号】特願2023-187803(P2023-187803)
【国際特許分類】

C 1 2 N 9/50(2006.01)

10

C 0 7 K 14/47(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 37/08(2006.01)

A 6 1 P 17/02(2006.01)

A 6 1 P 11/06(2006.01)

A 6 1 P 31/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 47/60(2017.01)

A 6 1 K 38/43(2006.01)

20

A 6 1 K 9/08(2006.01)

A 6 1 K 9/19(2006.01)

C 0 7 K 14/705(2006.01)

C 1 2 N 15/57(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 9/50 Z N A

C 0 7 K 14/47

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/08

30

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 47/60

A 6 1 K 38/43

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/19

C 0 7 K 14/705

40

C 1 2 N 15/57

【手続補正書】

【提出日】令和6年5月27日(2024.5.27)

【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】

50

【請求項 1】

A D A M 1 0 調節ペプチドがフリンによる切断（任意に、フリンおよびメプリンの両方による切断）に対して感受性が低くなるように、少なくとも 1 つのフリン認識部位に少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる（任意に、配列番号 1 または配列番号 2 およびこれらの組み合わせの少なくとも 1 つのメプリン認識部位に少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む）、A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 2】

（i）前記少なくとも 1 つのフリン認識部位が、配列番号 1 または配列番号 2 のアミノ酸位置 2 6 ～ 2 9 およびアミノ酸位置 5 2 ～ 5 5 からなる群から選択される、および

10

（i i）前記少なくとも 1 つのメプリン認識部位が、

（1）配列番号 1 のアミノ酸位置 3 4 ～ 3 6、アミノ酸位置 6 2 / 6 3、アミノ酸位置 8 8 / 8 9、アミノ酸位置 1 3 6 ～ 1 3 8、アミノ酸位置 1 6 9 / 1 7 0 およびアミノ酸位置 1 7 6 ～ 1 7 8、または

（2）配列番号 2 のアミノ酸位置 3 4 ～ 3 6、アミノ酸位置 6 2 / 6 3、アミノ酸位置 8 8 / 8 9、アミノ酸位置 1 3 6 ～ 1 3 8 およびアミノ酸位置 1 6 9 / 1 7 0

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 3】

配列番号 1 または配列番号 2 のシステイン 1 5 1 が、アラニン、セリン、グリシンまたはスレオニンで置換されているかまたはペグ化されている、請求項 1 または 2 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

20

【請求項 4】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、配列番号 3 および 4 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる、請求項 1 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 5】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、

（i）配列番号 3 または配列番号 4 の位置 2 6、2 8 および 2 9 に 1 またはそれ以上のアラニン、配列番号 3 または配列番号 4 の位置 5 2、5 4 および 5 5 に 1 またはそれ以上のアラニン、またはそれらの任意の組み合わせ、および

30

（i i）配列番号 3 の位置 8 8 および 8 9 の一方または両方にアラニン、位置 1 7 6 ～ 1 7 8 に 1 またはそれ以上のアラニン、またはそれらの任意の組み合わせ、を含むアミノ酸配列を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる（任意に、配列番号 3 または配列番号 4 のシステイン 1 5 1 が、アラニン、セリン、グリシンまたはスレオニンで置換されるか、またはペグ化される）、

請求項 4 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 6】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、配列番号 3 または配列番号 4 の位置 2 6、2 8 または 2 9 の 1 またはそれ以上にアラニン、配列番号 3 または配列番号 4 の位置 5 2、5 4 または 5 5 の 1 またはそれ以上にアラニン、またはそれらの任意の組み合わせを含むアミノ酸配列を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる、請求項 4 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

40

【請求項 7】

配列番号 3 または配列番号 4 において、アミノ酸位置 2 9 および 5 5 の一方または両方が、アラニンおよびリジンからなる群から独立して選択される、請求項 4 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 8】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、さらに、配列番号 3 の位置 8 8、8 9、1 7 7 および 1 7 8 の 1 またはそれ以上に、および / または配列番号 4 の位置 8 8 および 8 9 に、アラニンを含む、またはそれらの任意の組み合わせの、請求項 7 に記載の A D A M 1 0 調節ペ

50

プチド。

【請求項 9】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、さらに、アミノ酸 1 5 1 のシステインに修飾を含み、該修飾が、該システインのセリン、グリシン、アラニンまたはスレオニンによる置換、および該システインのペグ化からなる群から選択される、請求項 7 記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 10】

前記アミノ酸 1 5 1 がセリンである、請求項 9 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 11】

前記システイン 1 5 1 がペグ化されている、請求項 9 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

10

【請求項 12】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、さらに、アミノ酸 1 5 1 のシステインに修飾を含み、該修飾が、該システインのセリン、グリシン、アラニンまたはスレオニンによる置換、および該システインのペグ化からなる群から選択される、請求項 8 記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 13】

前記アミノ酸 1 5 1 がセリンである、請求項 12 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 14】

前記システイン 1 5 1 がペグ化されている、請求項 12 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

20

【請求項 15】

配列番号 3 または配列番号 4 において、アミノ酸位置 2 9 および 5 5 の一方または両方が、セリン、グリシンおよびスレオニンからなる群から独立して選択される、請求項 4 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 16】

配列番号 3 または配列番号 4 のアミノ酸位置 1 5 1 がセリン、グリシン、アラニンまたはスレオニンである、請求項 4 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 17】

配列番号 3 または配列番号 4 のアミノ酸位置 1 5 1 がペグ化されている、請求項 4 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

30

【請求項 18】

N 末端、C 末端またはこれらの両方がペグ化されている、請求項 4 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 19】

配列番号 3 または配列番号 4 において、

(i) アミノ酸位置 2 6 はアルギニンではなく、アミノ酸位置 2 7 はアラニンではなく、アミノ酸位置 2 8 はリジンではなく、および／またはアミノ酸位置 2 9 はアルギニンではない、および／または

(i i) アミノ酸位置 5 2 はアルギニンではなく、アミノ酸位置 5 3 はメチオニンではなく、アミノ酸位置 5 4 はリジンではなく、および／またはアミノ酸位置 5 5 はアルギニンではない、および／または

40

(i i i) アミノ酸位置 3 4 はグルタミン酸ではなく、アミノ酸位置 3 5 はアスパラギン酸ではなく、および／またはアミノ酸位置 3 6 はグルタミンではない、

(i v) アミノ酸位置 6 2 はアスパラギン酸ではなく、および／またはアミノ酸位置 6 3 はグルタミン酸ではない、および／または

(v) アミノ酸位置 8 8 は、アラニン、セリン、グリシン、スレオニンおよびアスパラギンからなる群から選択され、および／またはアミノ酸位置 8 9 は、アラニン、セリン、グリシン、スレオニンおよびアスパラギンからなる群から選択される、および／または

(v i) アミノ酸位置 1 3 6 はグルタミン酸ではなく、アミノ酸位置 1 3 7 はアスパラギン

50

ン酸ではなく、および／またはアミノ酸位置 138 はアスパラギン酸ではない、および／または

(v i i) アミノ酸位置 151 がシステインではない、および／または

(v i i i) アミノ酸位置 169 がグルタミン酸ではなく、および／またはアミノ酸位置 170 がグルタミン酸ではない、および／または

(i x) 配列番号 3 のアミノ酸位置 176～178 は、それぞれ独立して、グルタミン、アラニン、セリン、グリシン、スレオニンおよびアスパラギンからなる群から選択される、ただし、該アミノ酸配列の位置 176～178 がグルタミン／グルタミン酸／グルタミン酸ではない、

請求項 4 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

10

【請求項 20】

位置 151 のアミノ酸がセリン、グリシン、アラニンおよびスレオニンからなる群から選択される、請求項 19 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 21】

N 末端、C 末端、位置 151 のシステイン、またはそれらの任意の組み合わせがペグ化されている、請求項 19 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 22】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、配列番号 1 または 2 のアミノ酸位置 26～28 のフリン認識部位を不活性化する、配列番号 1 または 2 のアミノ酸位置 52～54 のフリン認識部位を不活性化する、またはこれらの両方である、1 またはそれ以上の修飾を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる、請求項 1 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

20

【請求項 23】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、配列番号 1 または 2 のアミノ酸位置 34～36、配列番号 1 または 2 のアミノ酸位置 62 および 63、配列番号 1 または 2 のアミノ酸位置 88 および 89、配列番号 1 または 2 のアミノ酸位置 136～138、配列番号 1 または 2 のアミノ酸位置 169 および 170、配列番号 1 のアミノ酸位置 176～178 のメブリン認識部位、またはこれらの任意の組み合わせ、を不活性化する、1 またはそれ以上の修飾を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる、請求項 1 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

30

【請求項 24】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、配列番号 1 のアミノ酸位置 88 および 89 並びに配列番号 1 のアミノ酸位置 176～178 のメブリン認識部位を不活性化する、少なくとも 2 の修飾を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる、請求項 23 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 25】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、

(i) 配列番号 1 または 2 のアミノ酸位置 26～29 および 52～55 のフリン認識部位、並びに

(i i) 配列番号 1 または 2 のアミノ酸位置 34～36、62／63、88／89、136～138、および 169 および 170 のメブリン認識部位を不活性化する、並びに、任意に

40

(i i i) 配列番号 1 のアミノ酸位置 176～178 のメブリン認識部位を不活性化する、
複数の修飾を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる、請求項 1 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 26】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、

(i) 配列番号 1 または 2 のアミノ酸位置 26～28 および 52～54 のフリン認識部位、並びに

50

(i i) 配列番号 1 のアミノ酸位置 8 8 / 8 9 および 1 7 6 ~ 1 7 8 のメブリン認識部位を不活性化する、複数の修飾を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる、請求項 1 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 2 7】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、配列番号 1 に関して、下記の位置において配列番号 3 で定義されるアミノ酸置換を含むアミノ酸配列を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる、請求項 1 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

(i) アミノ酸位置 2 6 ~ 2 9 の 1 またはそれ以上、および

(i i) アミノ酸位置 5 2 ~ 5 5 の 1 またはそれ以上、および

(i i i) アミノ酸位置 8 8 / 8 9、および

(i v) アミノ酸位置 1 7 6 ~ 1 7 8

10

【請求項 2 8】

アミノ酸位置 1 5 1 がセリン、グリシン、アラニンおよびスレオニンからなる群から選択されるまたはアミノ酸位置 1 5 1 のシステインがペグ化されている、請求項 2 7 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 2 9】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、さらに、N 末端、C 末端、アミノ酸位置 1 5 1 またはそれらの任意の組み合わせにおいて、P E G 部分を含む、請求項 2 7 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 3 0】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、さらに、N 末端、C 末端、アミノ酸位置 1 5 1 またはそれらの任意の組み合わせにおいて、P E G 部分を含む、請求項 2 8 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

20

【請求項 3 1】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、さらに、配列番号 1 または 2 のアミノ酸位置 3 4 ~ 3 6、6 2 / 6 3、1 3 6 ~ 1 3 8 および 1 6 9 / 1 7 0 (および任意に配列番号 1 のアミノ酸位置 1 7 6 ~ 1 7 8) のメブリン認識部位の 1 またはそれ以上において、配列番号 3 で定義されるアミノ酸置換を 1 またはそれ以上含む、請求項 2 7 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 3 2】

前記アミノ酸置換の少なくとも 1 つがアラニン置換である、請求項 3 1 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

30

【請求項 3 3】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、さらに、N 末端、C 末端、アミノ酸位置 1 5 1 またはそれらの任意の組み合わせにおいて P E G 部分を含む、請求項 3 1 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 3 4】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、さらに、N 末端、C 末端、アミノ酸位置 1 5 1 またはそれらの任意の組み合わせにおいて P E G 部分を含む、請求項 3 2 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

40

【請求項 3 5】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、配列番号 5 ~ 7 1、8 1 4 のいずれかに示されるアミノ酸配列を含む、請求項 4 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 3 6】

配列番号 1 において、

(i) アミノ酸位置 2 9 および 5 5 のそれぞれが、セリン、グリシン、スレオニンまたはセリンの保存的アミノ酸変化で置換されている、

(i i) アミノ酸位置 3 4 ~ 3 6 の少なくとも 1 つが、アスパラギン、セリン、グリシン、スレオニンまたはセリンの保存的アミノ酸変化で置換されている、

(i i i) アミノ酸位置 6 2 および 6 3 の少なくとも 1 つが、アスパラギン、セリン、グ

50

リシン、スレオニンまたはセリンの保存的アミノ酸変化で置換されている、

(i v) アミノ酸位置 8 8 および 8 9 の少なくとも 1 つが、アスパラギン、セリン、グリシン、スレオニンまたはセリンの保存的アミノ酸変化で置換されている、

(v) アミノ酸位置 1 3 6 ～ 1 3 8 の少なくとも 1 つが、アスパラギン、セリン、グリシン、スレオニンまたはセリンの保存的アミノ酸変化で置換されている、

(v i) アミノ酸位置 1 6 9 および 1 7 0 の少なくとも 1 つが、アスパラギン、セリン、グリシン、スレオニンまたはセリンの保存的アミノ酸変化で置換されている、

(v i i) アミノ酸位置 1 7 6 ～ 1 7 8 の少なくとも 1 つが、アスパラギン、セリン、グリシン、スレオニンまたはセリンの保存的アミノ酸変化で置換されている、

請求項 3 5 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

10

【請求項 3 7】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、さらに、配列番号 1 の N 末端、C 末端、アミノ酸位置 1 5 1 またはそれらの任意の組み合わせにおいて P E G 部分を含む、請求項 3 6 記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 3 8】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、配列番号 5 ～ 7 1 , 8 1 4 のいずれかと少なくとも 8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % 同一であるアミノ酸配列を含む、請求項 3 5 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 3 9】

配列番号 5 ～ 6 , 2 8 1 のアミノ酸配列について、配列番号 3 で定義されるアミノ酸位置 2 6、2 8、2 9、3 4 ～ 3 6、5 2、5 4、5 5、6 2、6 3、8 8、8 9、1 3 6 ～ 1 3 8、1 5 1、1 6 9 ～ 1 7 8、1 8 2 および 1 8 3 において 1 またはそれ以上のアミノ酸置換を含む、請求項 3 5 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

20

【請求項 4 0】

アミノ酸位置 1 5 1 がセリン、グリシン、アラニンおよびスレオニンからなる群から選択される、またはアミノ酸位置 1 5 1 のシステインがペグ化されている、請求項 3 9 記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 4 1】

配列番号 1 において、

30

(i) アミノ酸 2 6、2 8 および 2 9 の少なくとも 1 つおよび / またはアミノ酸 5 2、5 4 および 5 5 の少なくとも 1 つが、セリン、グリシン、スレオニンまたはセリンの保存的アミノ酸変化で置換される、および

(i i) 位置 8 8 / 8 9 および / または 1 7 6 ～ 1 7 8 の少なくとも 1 つのアミノ酸が、アスパラギン、セリン、グリシン、スレオニンまたはセリンの保存的アミノ酸変化で置換される、

請求項 3 8 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 4 2】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、さらに、配列番号 1 の N 末端、C 末端、アミノ酸位置 1 5 1 またはそれらの任意の組み合わせにおいて P E G 部分を含む、請求項 4 1 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

40

【請求項 4 3】

P E G 部分に接合された配列番号 1 または配列番号 2 を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる、A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 4 4】

前記 P E G 部分が、配列番号 1 または配列番号 2 のアミノ酸位置 1 5 1 でシステインに接合されている、請求項 4 3 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 4 5】

配列番号 5、6、9、3 4、3 6 および 6 2 ～ 7 1 のいずれか 1 つに記載のアミノ酸配列を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる、A D A M 1 0 調節ペプチド。

50

【請求項 46】

前記ペプチドが、配列番号 62 または配列番号 63 に記載のアミノ酸配列を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる、請求項 45 に記載の ADAM10 調節ペプチド。

【請求項 47】

配列番号 5、6、9、34、36 および 62～71 のいずれか 1 つと少なくとも 87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% 同一であるアミノ酸配列を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる、ADAM10 調節ペプチド。

【請求項 48】

前記アミノ酸配列が、配列番号 62 または 63 と少なくとも 87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% 同一である、請求項 47 に記載の ADAM10 調節ペプチド。

【請求項 49】

(i) 配列番号 3 または配列番号 4 と少なくとも 87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% 同一であるアミノ酸配列、

(ii) 配列番号 1 または配列番号 2 と少なくとも 87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% 同一であって、配列番号 1 または配列番号 2 のアミノ酸位置 26～29、34～36、52～55、62/63、88/89、136～138 および 169/170、および/または配列番号 1 のアミノ酸位置 176～178 の 1 またはそれ以上において少なくとも 1 つのアミノ酸置換を含む、アミノ酸配列、

(iii) 配列番号 1 または 2 の Cys151 の N 末端もしくはその近傍、C 末端もしくはその近傍またはそれらの任意の組み合わせにおいて、ペグ化されている上記 (i) または (ii) のアミノ酸配列、および

(iv) 配列番号 1 または配列番号 2 に記載のアミノ酸配列であって、該アミノ酸配列が、配列番号 1 または配列番号 2 の Cys151 の N 末端もしくはその近傍、C 末端もしくはその近傍またはそれらの任意の組み合わせにおいて、ペグ化されているアミノ酸配列、からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる、ADAM10 調節ペプチド。

【請求項 50】

前記アミノ酸配列が、配列番号 3 と比較して、配列番号 3 の位置 39、48、73、107、115、126、135、171～175、182 および 183 または配列番号 4 の相当する位置からなる群から選択される 1 またはそれ以上の位置において、1 またはそれ以上の保存的アミノ酸置換を含む、請求項 49 に記載の ADAM10 調節ペプチド。

【請求項 51】

前記アミノ酸配列が、配列番号 3 と比較して、アミノ酸位置 39 におけるロイシン置換、アミノ酸位置 48 におけるアラニン置換、アミノ酸位置 73 におけるプロリン置換、アミノ酸位置 107 におけるリジン置換、アミノ酸位置 115 におけるイソロイシン置換、アミノ酸位置 126 におけるイソロイシン置換またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 49 に記載の ADAM10 調節ペプチド。

【請求項 52】

前記アミノ酸配列が、配列番号 3 と比較して、配列番号 64～66 からなる群から選択される、請求項 51 に記載の ADAM10 調節ペプチド。

【請求項 53】

前記アミノ酸配列が、配列番号 5、6、9、34、36 および 62～71 のいずれか 1 つと少なくとも 87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% または 99% 同一である、請求項 49 に記載の ADAM10 調節ペプチド。

10

20

30

40

50

【請求項 5 4】

前記アミノ酸配列が、その N 末端、C 末端またはこれらの任意の組み合わせにおいて、配列番号 5、6、9、34、36 および 62～71 のいずれか 1 つの内部へ、少なくとも 1 つのシステインの導入を含み、該少なくとも 1 つの導入されたシステインが、配列番号 5、6、9、34、36 および 62～71 の 1 またはそれ以上のアミノ酸の置換、配列番号 5、6、9、34、36 および 62～71 のいずれか 1 つへのシステインの挿入、またはそれらの任意の組み合わせから生じる、請求項 5 3 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 5 5】

前記導入されたシステインがペグ化されている、請求項 5 4 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

10

【請求項 5 6】

前記ペグ化され導入されたシステインが、配列番号 5、6、9、34、36 および 62～71 のいずれか 1 つの最初の 20 のアミノ酸内、または配列番号 5、6、9、34、36 および 62～71 のいずれか 1 つの最後の 20 のアミノ酸内に存在する、請求項 5 5 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 5 7】

前記アミノ酸配列が、その N 末端、C 末端またはこれらの任意の組み合わせにおいて、配列番号 5～6、281 のいずれか 1 つの内部へ、少なくとも 1 つのシステインの導入を含み、該少なくとも 1 つの導入されたシステインが、配列番号 5～6281 の 1 またはそれ以上のアミノ酸の置換またはそれらの任意の組み合わせから生じる、請求項 4 9 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

20

【請求項 5 8】

前記導入されたシステインがペグ化されている、請求項 5 7 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 5 9】

前記ペグ化され導入されたシステインが、配列番号 5～6、281 のいずれか 1 つの最初の 20 のアミノ酸内、または配列番号 5～6281 のいずれか 1 つの最後の 20 のアミノ酸内に存在する、請求項 5 8 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 6 0】

前記アミノ酸配列が、その N 末端、C 末端またはこれらの任意の組み合わせにおいて、配列番号 6、282～71、814 のいずれか 1 つの内部へ、少なくとも 1 つのシステインの導入を含み、該少なくとも 1 つの導入されたシステインが、配列番号 6、282～71、814 の 1 またはそれ以上のアミノ酸の置換またはそれらの任意の組み合わせから生じる、請求項 4 9 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

30

【請求項 6 1】

前記導入されたシステインがペグ化されている、請求項 6 0 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 6 2】

前記ペグ化され導入されたシステインが、配列番号 6、282～71、814 のいずれか 1 つの最初の 20 のアミノ酸内、または配列番号 5～6281 のいずれか 1 つの最後の 20 のアミノ酸内に存在する、請求項 6 1 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

40

【請求項 6 3】

前記アミノ酸配列が、その N 末端、C 末端またはこれらの任意の組み合わせにおいて、配列番号 3 および 4 のいずれか 1 つの内部へ、少なくとも 1 つのシステインの導入を含み、該少なくとも 1 つの導入されたシステインが、配列番号 3 および 4 の 1 またはそれ以上のアミノ酸の置換またはそれらの任意の組み合わせから生じる、請求項 4 9 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 6 4】

前記導入されたシステインがペグ化されている、請求項 6 3 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

50

【請求項 6 5】

前記ペグ化され導入されたシステインが、配列番号 3 および 4 のいずれか 1 つの最初の 20 のアミノ酸内、または配列番号 3 および 4 のいずれか 1 つの最後の 20 のアミノ酸内に存在する、請求項 6 4 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 6 6】

前記アミノ酸配列が、配列番号 6 2 または 6 3 と少なくとも 8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % 同一である、請求項 4 9 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

【請求項 6 7】

前記 A D A M 1 0 調節ペプチドが、保存的アミノ酸置換、非天然アミノ酸置換、アミノ酸置換から形成された D-または D、L-ラセミ混合物異性体、アミノ酸化学的置換、カルボキシまたはアミノ末端修飾、1 またはそれ以上のグリコシル基の付加、および分子（脂肪酸、P E G、糖、蛍光分子、発色団、放射性核種、バイオ接合、A D A M 1 0 調節ペプチドの精製および／または単離に使用できるタグ、および抗体またはそのパラトープ含有フラグメントまたはその誘導体からなる群から選択される）への結合、からなる群から選択される 1 またはそれ以上の修飾を含む、請求項 1 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の A D A M 1 0 調節ペプチド。

10

【請求項 6 8】

請求項 1 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチドを含む組成物。

【請求項 6 9】

請求項 1 に記載の A D A M 1 0 調節ペプチドおよび薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。

20

【請求項 7 0】

前記医薬組成物がヒトにおける使用のために医薬的に許容される、請求項 6 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 1】

配列番号 5 ～ 7 1、8 1 4 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む、本質的にそれからなる、またはそのみからなるポリペプチド（任意に該ポリペプチドがペグ化されている）。

【請求項 7 2】

配列番号 5 ～ 6、2 8 1 のいずれかに記載のアミノ酸配列を含む、本質的にそれからなる、またはそのみからなるポリペプチド（任意に該ポリペプチドがペグ化されている）。

30

【請求項 7 3】

前記ポリペプチドが、さらにタグを含む（任意に、該タグが、該ポリペプチドの精製および／または単離に使用できる、H i s タグまたはその他の任意のペプチドもしくは非ペプチドタグである）請求項 7 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 7 4】

前記タグが、前記ポリペプチドからタンパク質分解的切断により放出可能である、請求項 7 3 に記載のポリペプチド。

【請求項 7 5】

前記ポリペプチドがインビトロの使用に適合する、請求項 7 1 に記載のポリペプチド。

40

【請求項 7 6】

前記ポリペプチドがインビボの使用に適合する、請求項 7 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 7 7】

配列番号 1 または配列番号 2 を含む、本質的にそれからなる、またはそのみからなるポリペプチドであって、少なくとも 1 つのメプリン切断部位および少なくとも 1 つのフリン切断部位が、配列番号 3 または 4 に示されるアミノ酸置換を含み、それにより、該ポリペプチドがメプリンおよびフリンによる切断を受けにくくなる、ポリペプチド。

【請求項 7 8】

前記ポリペプチドがペグ化されている、請求項 7 7 に記載のポリペプチド。

50

【請求項 79】

システイン151が、該ポリペプチドの効力、溶解性または薬物動態特性を、野生型ADAM10ポリペプチドと比べて改善する部分、発色団、フルオロフォア、および放射性ヌクレオチドからなる群から選択される1またはそれ以上の部分に接合し、該1またはそれ以上の部分が、該ポリペプチドの薬物動態学および／または薬力学的特性の研究を容易にする、請求項71に記載のポリペプチド。

【請求項 80】

配列番号6282～71, 814のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなるポリペプチドであって、さらに、そのN末端、C末端またはその両方に追加されたアスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニンおよびリシンからなる群から選択される1またはそれ以上の荷電残基を含むスペーサーを含み、さらに、該追加された1またはそれ以上の荷電残基の存在により、該1またはそれ以上の荷電残基が追加されていないポリペプチドと比較して、該ポリペプチドの溶解性が向上している、ポリペプチド。

10

【請求項 81】

配列番号5～6, 281のいずれか1つに記載のアミノ酸配列を含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなるポリペプチドであって、さらに、そのN末端、C末端またはその両方に追加されたアスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニンおよびリシンからなる群から選択される1またはそれ以上の荷電残基を含むスペーサーを含み、さらに、該追加された1またはそれ以上の荷電残基の存在により、該1またはそれ以上の荷電残基が追加されていないポリペプチドと比較して、該ポリペプチドの溶解性が向上している、ポリペプチド。

20

【請求項 82】

インビトロでADAM10の生物学的活性を調節する方法であって、ADAM10ポリペプチドを含む溶液または細胞を、請求項1～66のいずれか一項に記載のADAM10調節ペプチドまたは請求項68～70のいずれか一項に記載の組成物と接触させる段階を含み、該接触させる段階が、該ADAM10ポリペプチドを、ADAM10ポリペプチドの生物学的活性を調節するのに十分な量のADAM10調節ペプチドと接触させる段階を含む、方法。

30

【請求項 83】

インビボでADAM10の生物学的活性を阻害する方法であって、請求項1～66のいずれか一項に記載のADAM10調節ペプチドを含む、本質的にそれからなる、またはそれのみからなる組成物を、患者におけるADAM10ポリペプチドの生物学的活性を阻害するのに十分な経路および量で、患者に投与する段階を含む、方法。

30

【請求項 84】

前記ADAM10調節ペプチドがペグ化されている、請求項83に記載の方法。

【請求項 85】

患者における疾患、障害または症状に関連するADAM10の生物学的活性を阻害する方法であって、患者に存在するADAM10ポリペプチドを、有効量の請求項1～66のいずれか一項に記載のADAM10調節ペプチドと接触させる段階を含み、該疾患、障害または症状が、癌、炎症、アレルギー反応、狼瘡、喘息、感染症および線維症からなる群から選択され、さらに患者が、該疾患、障害または症状を有するかまたはそこに素因がある、方法。

40

【請求項 86】

前記疾患、障害または症状が、少なくとも部分的に、ADAM10の生物学的活性に関連する過剰な細胞増殖に起因する、請求項85に記載の方法。

【請求項 87】

前記疾患、障害または症状が、少なくとも部分的に、過剰なADAM10の生物学的活性またはタンパク質の存在を特徴とする、請求項85に記載の方法。

【請求項 88】

50

細胞からのADAM10基質の放出を阻害する方法であって、該細胞を、該細胞からのADAM10基質の放出を阻害するのに十分な量の請求項1～66のいずれか一項に記載のADAM10調節ペプチドと接触させる段階を含む方法。

【請求項89】

前記ADAM10基質が、CD23、IL6-R、EGF、Her-2、HB-EGF、ベータセルリン、ジャギド1、Notch受容体1、Notch受容体3、RAGE、フラクタルカイン、MICA A、I-TAC、HGFR、GITR、GM-CSF、IGF可溶性受容体およびTGFベータからなる群から選択される、請求項88に記載の方法

。

【請求項90】

前記細胞が患者に存在するかまたは患者から単離されている、請求項88に記載の方法。

10

20

30

40

50