

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5159311号
(P5159311)

(45) 発行日 平成25年3月6日 (2013.3.6)

(24) 登録日 平成24年12月21日 (2012.12.21)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 K 5/117 (2006.01)

A 6 1 K 8/64 (2006.01)

A 6 1 Q 19/00 (2006.01)

A 6 1 Q 19/08 (2006.01)

C O 7 K 5/117 Z N A

A 6 1 K 8/64

A 6 1 Q 19/00

A 6 1 Q 19/08

請求項の数 4 (全 61 頁)

(21) 出願番号	特願2007-537158 (P2007-537158)	(73) 特許権者	508129850
(86) (22) 出願日	平成17年10月10日 (2005.10.10)		ビーエーエスエフ、ビューティー、ケア、
(65) 公表番号	特表2008-517009 (P2008-517009A)		ソリューションズ、フランス、エスエーエス
(43) 公表日	平成20年5月22日 (2008.5.22)		フランス、F-69007、リヨン、リュ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/010893		ー、サン、ジャンドゥーディユー、32
(87) 国際公開番号	W02006/042661	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成18年4月27日 (2006.4.27)		弁理士 田中 光雄
審査請求日	平成20年10月9日 (2008.10.9)	(74) 代理人	100101454
(31) 優先権主張番号	04292475.3		弁理士 山田 卓二
(32) 優先日	平成16年10月18日 (2004.10.18)	(74) 代理人	100104592
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 森住 憲一
前置審査		(74) 代理人	100172605
			弁理士 岩木 郁子
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 オリゴペプチドおよびそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

R 1 - [A A] - R 2 (I)

[式中、[AA]は、配列番号1の4個の連続するアミノ酸と同一である4個の連続するアミノ酸Pro-Pro-Tyr-Leuであり、

R 1は、[AA]のアミノ末端部分のNH₂基に連結され、

i) -H、

ii) 1～24個の炭素原子を有し、-OH、-SH、-COOHもしくは-CONH₂基により任意に官能基化された、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アシル基、

iii) 二官能性リンカーを介して[AA]のアミノ末端部分に連結されているステロール基もしくはスフィンゴ脂質基

からなる群から選択され、

R 2は、[AA]のカルボキシ末端部分のC=O基に連結され、

a) -OH、

b) -NH₂、

c) 1～24個の炭素原子を有し、-OH、-SH、-COOHもしくは-CONH₂基により任意に官能基化された、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アルコキシ基、または

10

20

d) ステロール基またはスフィンゴ脂質基
からなる群から選択される]
の構造を有するオリゴペプチドを含んでなる化粧品組成物。

【請求項 2】

R 1 が H、または 1 ～ 12 個の炭素原子を有する直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アシル基であることを特徴とする、請求項 1 に記載の化粧品組成物。

【請求項 3】

オリゴペプチドが 0.05 ～ 500 ppm の濃度で使用されることを特徴とする、請求項 1 に記載の化粧品組成物。

【請求項 4】

in-vitro においてヒトケラチノサイトの増殖を刺激することができる、請求項 1 に記載の化粧品組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オリゴペプチドの化粧的使用、このようなオリゴペプチドを含む化粧用調製物、ならびにそれら自体のある種のオリゴペプチド誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

化粧用調製物は、現在、消費者にとっては多数の組合せで利用できる。この点で、これらの化粧品は特定のケア効果を示したり、またはある種の欠点を克服したりすることを期待されるだけでなく、製品に同時にいくつかの特性を具備し、従って性能域の向上を示すことが常に求められる。特に注目されるのは、保存安定性、光安定性および処方性などの化粧品の技術的特性と、同時に例えば皮膚および／または毛髪にケア特性、刺激抑制特性および／または光防護特性を付与する構成有効成分の双方に好ましい影響を及ぼす物質である。また、膚適合性の良さおよび、特に天然物の使用が消費者に望まれている。さらに、環境的老化作用に対する皮膚の有効な防護の必要がある。

【0003】

ヒトの皮膚は、創傷治癒、接触性皮膚炎および乾癬などの皮膚の炎症プロセスの過程で、例えばカテリシジンおよびβ-デフェンシンなどのいくつかの抗菌作用ペプチドを発現する。皮膚におけるこれらのペプチドは、微生物性の病因から内在する皮膚細胞を防護する障壁を構成する(Gallo RL & Huttner KM. J Invest. Dermatol. 1998, 111, 739-43)。このペプチド、カテリシジン PR 39 は、シンデカンの誘導を通じて、ブタの創傷分泌液で初めて確認された(Gallo R.-L., Proc Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 11035-11039)。この先行技術の補足として、PR 39 のフラグメント 1 ～ 15 の場合、ペプチドの抗微生物特性は完全に無傷なままであることが報告されている。フラグメントと脂質二重層との相互作用は完全なペプチドと同一であること、およびそのフラグメントは SH3 含有タンパク質と結合することが示されている(Chan Y.R., Gallo R.L., J. Biol. Chem. 1998, 273, 28978-28985)。同じチームがその後、その N 末端領域がペプチド活性および特異的シンデカン誘導および抗菌活性に重要であること、ならびにその C 末端領域が抗菌特性により重要なものであることを示すことができた(Chan Y.R., Gallo R.L., J. Invest. Dermatol. 2001, 116, 230-235)。

【0004】

WO 01/47540 には、PR-39 のオリゴペプチドを用い、IkBa の分解を選択的に阻害する方法が記載されている。次のような PR-39 のオリゴペプチドが開示されている：15 個のアミノ末端アミノ酸からなるオリゴペプチド、11 個のアミノ末端アミノ酸からなるオリゴペプチド、および 8 個のアミノ末端アミノ酸からなるオリゴペプチド。WO 01/30368 には、WO 01/47540 に記載されているようにオリゴペプチドを用い、PR-39 のオリゴペプチドで脈管形成を刺激する方法が記載されている。Gallo RL et al. PNAS 91, 11035-39 (1994) には、ペプチド PR 39 の抗菌活性およ

10

20

30

40

50

びそのシンデカン誘導能が記載されている。Gaczynska M et al Biochemistry, 2003, 42, 8663-8670には、アロステリック阻害作用をなお示す、PR-39由来の最も短い機能的誘導体が11個のアミノ末端残基からなることを記載している。Zaiou M & Gallo RL J Mol Med 80, 549-61 (2002)は、様々な既知のPR-39活性、例えば、シンデカン発現の誘導、化学誘因物質の活性などの総説を示している。Gudmundsson G. et al PCNAS 92, 7085-89 (1995)には、PR-39の遺伝子が記載されている。

【0005】

米国特許第6,713,605号(WO96/32129)には、PR-39の26、23、19、16、15、14、7および6個のアミノ酸からなる末端切断型類似体および白血球スーパーオキシドアニオンの酸性を阻害するための中間体としてのそれらの使用が記載されている。WO00/43417には、ペプチドH-Arg-Pro-(AA)_n-OHまたはH-Pro-Arg-(AA)_n-OH(式中、n=0~3)が記載されている。WO00/43317には、免疫不全の調節のため、および皮膚炎症におけるこれらのペプチドの使用が記載されている。具体的には次のペプチドが開示される：Arg-Pro-Arg、Arg-Lys-Pro-Arg、Thr-Lys-Pro-Arg、N-パルミトイル-Thr-Lys-Pro-Arg、Gly-Gln-Pro-Arg、N-パルミトイル-Gly-Gln-Pro-Arg、Phe-Tyr-Arg-Pro-Arg、Ala-Arg-Asp-Pro-Arg。

【0006】

例えば、完全なカテリシジンPR-39など、多数のアミノ酸を有するペプチドを含む化粧用調製物は、工業規模でのこの種のペプチドの生産が極めて難しく、極めて高くつくことから、実用的でなく、実現不可能でさえある。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本特許出願の目的は、環境作用、酸化ストレス、有毒物質またはUV照射に対する皮膚、皮膚、頭皮、粘膜および／または毛髪防護、ならびに皮膚および／または毛髪の再生率の刺激をもたらす、従って、局所適用用の化粧品に効果的に使用することができる化粧用調製物を提供することであった。上述の特定の要件プロフィールと同時に可能な限り短いアミノ酸数を有するオリゴペプチドならびに化粧用調製物を提供することも本発明の目的である。

【課題を解決するための手段】

【0008】

驚くことに、今般、ペプチドカテリシジンPR-39のアミノ酸を含んでなるオリゴペプチドが要件を満たすことが判明した。

【0009】

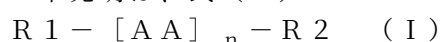
先行技術の文献には本発明のオリゴペプチドやクレームされるオリゴペプチドの化粧的使用を記載したものはない。皮膚および／または毛髪の再生率を刺激するために使用可能なオリゴペプチドまたはこのようなプロフィールを有するオリゴペプチドを含む化粧用組成物を記載した文献もない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

式(I)のオリゴペプチドの化粧的使用

本発明は、式(I)



[式中、[AA]は、配列番号1の4個の連続するアミノ酸と同一である少なくとも4個の連続するアミノ酸を含み、かつ／または[AA]は少なくとも6つのアミノ酸を含み、そのうち4個、好ましくは5個が配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一であり、

n=4~15、好ましくはn=4~10であり、

R1は、[AA]のアミノ末端部分のNH₂基に連結され、

10

20

30

40

50

i) $-H$ 、

ii) 1～24個の炭素原子を有し、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ もしくは $-CONH_2$ 基により任意に官能基化された、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アルキル基、

iii) 二官能性リンカーを介して $[AA]$ のアミノ末端部分に連結されているステロール基もしくはスフィンゴ脂質基

からなる群から選択され、

R_2 は、 $[AA]$ のカルボキシ末端部分の $C=O$ 基に連結され、

a) $-OH$ 、

b) $-NH_2$ 、

c) 1～24個の炭素原子を有する、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アルコキシ基、または

d) ステロール基またはスフィンゴ脂質基
からなる群から選択される]

の構造を有するオリゴペプチドの化粧的使用に関する。

【0011】

「オリゴペプチド」とは、式(I)の単一種、ならびに式(I)の少なくとも2種、少なくとも3種、またはそれを超えるオリゴペプチドの混合物を包含する。

【0012】

オリゴペプチド(I)

本発明のさらなる実施形態は、式(I)

$R_1-[AA]_n-R_2$ (I)

[式中、 $[AA]$ は、配列番号1の4個の連続するアミノ酸と同一である少なくとも4個の連続するアミノ酸を含み、かつ/または $[AA]$ は少なくとも6つのアミノ酸を含み、そのうち4個、好ましくは5個、より好ましくは6個が配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一であり、

$n=4\sim 15$ であり、

R_1 は、 $[AA]$ のアミノ末端部分の NH_2 基に連結され、

i) $-H$ 、

ii) 1～24個の炭素原子を有し、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ もしくは $-CONH_2$ 基により任意に官能基化された、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アルキル基、

iii) 二官能性リンカーを介して $[AA]$ のアミノ末端部分に連結されているステロール基もしくはスフィンゴ脂質基

からなる群から選択され、

R_2 は、 $[AA]$ のカルボキシ末端部分の $C=O$ 基に連結され、

a) $-OH$ 、

b) $-NH_2$ 、

c) 1～24個の炭素原子を有し、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ もしくは $-CONH_2$ 基により任意に官能基化された、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アルコキシ基、または

d) ステロール基またはスフィンゴ脂質基
からなる群から選択され、

ただし、 R_1 が $-H$ である場合、 R_2 は $-OH$ ではなく；または R_2 が $-OH$ である場合、 R_1 は $-H$ ではなく；かつ

R_1 が $-H$ である場合、 R_2 は

b) $-NH_2$ 、

c') 2～24個炭素原子を有する直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アルコキシ基、または

d) ステロール基もしくはスフィンゴ脂質基

10

20

30

40

50

からなる群から選択される]

の構造を有するオリゴペプチドを対象とする。

【0013】

これらのオリゴペプチドは化粧用調製物に特に有用である。

【0014】

このオリゴペプチドのアミノ酸総数(=n)は4~15の間の任意の数であり、従って、nは4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15であり得る。好ましい実施形態では、アミノ酸総数は、多くとも15個、好ましくは多くとも12個、好ましくは多くとも10個、好ましくは多くとも8個、好ましくは多くとも6個、好ましくは多くとも5個である。

10

【0015】

「オリゴペプチド」および「オリゴペプチド」とは、式(I)の単一のオリゴペプチド種、ならびに式(I)の少なくとも2種、少なくとも3種、またはそれを超えるオリゴペプチドの混合物を同義的に包含する。少なくともR1が=Hでないか、またはR2が-OHでない場合、「オリゴペプチド誘導体」とは、より厳密な用語となる。この説明で用いるように、「オリゴペプチド」または「オリゴペプチド」は、オリゴペプチド、ならびにオリゴペプチド誘導体、ならびにオリゴペプチドの塩、ならびにオリゴペプチド誘導体の塩を包含する。

【0016】

本発明のさらなる実施形態では、in-vitroにおいてヒトケラチノサイトの増殖を刺激することができるオリゴペプチドが好ましい。

20

【0017】

この能力は、ヒト皮膚生検のトリプシン処理により得ることができるヒト一次ケラチノサイトを用い、標準的なアッセイにおいて試験することができる。これらのケラチノサイトは、供試オリゴペプチドの培養前に、標準的な培地中、標準的な条件下で培養することができる。供試オリゴペプチドとの通常の培養は、37℃、4または5日間である。

【0018】

増殖の刺激は、供試オリゴペプチドとともに培養されたサンプル中の生細胞数を、対照(=ペプチド無し)と比較して測定することにより決定することができる。生細胞数は例えば、蛍光法によるなど、DNA含量を測定することによって決定することができる。

30

【0019】

対照のDNA含量に比べて5%高いDNA、好ましくは10%多い、さらにより好ましくは15%多い、さらにより好ましくは20%多いDNAが検出されれば、増殖の刺激が好ましく達成されている。

【0020】

化粧的使用

本発明のオリゴペプチドは、しわの形成に対して、ならびに／またはしわの重篤度の軽減のために、ならびに／または皮膚の弾性喪失に対して、ならびに／または皮膚および／もしくは真皮の障壁および／もしくは真皮-上皮接合部(DEJ)の強化のために、ならびに／または皮膚乾燥の軽減のために、ならびに／または皮下組織の「橙色皮」現象の軽減のために有効な調製物を製造するのに特に有用である。式(I)のオリゴペプチドは、皮膚および／または毛髪の再生率の刺激に好ましく使用される。式(I)のオリゴペプチドは好ましくは、ヒト皮膚の細胞数の減少に対する、または毛髪成長の刺激および／または再生のための、ならびに毛髪喪失に対する化粧用調製物において有用である。

40

【0021】

驚くことに、本発明のオリゴペプチドは皮膚障壁の強化および同時に皮膚乾燥の軽減に有用であることが判明した。

【0022】

一実施形態では、本発明のオリゴペプチドは、

a. ヒト皮膚または毛髪の老化、および／または

50

b. しわなどの老化症状に対する予防のため、および／または
c. 上皮層および真皮層の減少、および／または
d. 細胞外マトリックスの変化および／または上皮細胞および真皮細胞の再生の低下、
および／または
e. 真皮上皮接合部の変容、および／または
f. 弾性の喪失、および／または
g. 毛髪ダメージおよび／または毛髪喪失
の化粧的処置に有用である。

【0023】

一実施形態では、本発明のオリゴペプチドは好ましくは、

h. ヒト皮膚および／または毛髪の再生率の刺激
に有用である。

【0024】

好ましい実施形態では、本発明のオリゴペプチドは、

i. mRNAの産生の刺激、および／または
j. コラーゲン、エラスチンまたはプロテオグリカンなどのマトリックスタンパク質の
刺激、および／または
k. シンデカン-1合成の刺激
に有用な化粧用調製物に有用である。

【0025】

驚くことに、本発明のオリゴペプチドは、シンデカン-1合成を刺激するための化粧用
組成物において特に有用であることが判明した。

【0026】

好ましい実施形態では、本発明のオリゴペプチドは、しわの形成に対して、およびしわ
の重篤度の軽減のために、または皮膚の弾性喪失に対して、または皮膚障壁および／もし
くは真皮および／もしくは真皮-上皮接合部（DEJ）の強化のために、または皮下組織
の「橙色皮」現象の軽減のために、または創傷治癒の向上のために、またはヒト皮膚にお
ける細胞数の減少に対して有用である。

【0027】

一実施形態では、本発明のオリゴペプチドは、毛髪成長の刺激および／または再生のた
めに、ならびに毛髪喪失に対して有用である。

【0028】

本発明の好ましい実施形態では、オリゴペプチドは、皮膚の障壁機能を強化するヒト一
次ケラチノサイトの増殖および分化を刺激する化粧用調製物において有用である。好まし
くは、本発明のオリゴペプチドは、エラスチンを分解する酵素であるエラスターゼの阻害
剤として効果的に使用することができる。

【0029】

〔AA〕部分：テトラペプチド

本発明の一実施形態では、〔AA〕は、配列番号1の4個の連続するアミノ酸と同一で
ある少なくとも4個の連続するアミノ酸からなる。

【0030】

表1はこれらのテトラペプチドの一覧である。
配列番号1の4個の連続するアミノ酸の36のテトラペプチド

10

20

30

40

【表 1】

第 I 列	第 I I 列	第 I I I 列
Arg Arg Arg Pro	Arg Pro Pro Pro	Arg Ile Pro Pro
Arg Arg Pro Arg	Pro Pro Pro Phe	Ile Pro Pro Glu
Arg Pro Arg Pro	Pro Pro Phe Phe	Pro Pro Glu Phe
Pro Arg Pro Pro	Pro Phe Phe Pro	Pro Glu Phe Pro
Arg Pro Pro Tyr	Phe Phe Pro Pro	Glu Phe Pro Pro
Pro Pro Tyr Leu	Phe Pro Pro Arg	Phe Pro Pro Arg
Pro Tyr Leu Pro	Pro Pro Arg Leu	Pro Pro Arg Phe
Tyr Leu Pro Arg	Pro Arg Leu Pro	Pro Arg Phe Pro
Leu Pro Arg Pro	Arg Leu Pro Pro	Arg Phe Pro Pro
Pro Arg Pro Arg	Leu Pro Pro Arg	Phe Pro Pro Arg
Arg Pro Arg Pro	Pro Pro Arg Ile	Pro Pro Arg Phe
Pro Arg Pro Pro	Pro Arg Ile Pro	Pro Arg Phe Pro

10

【0031】

好ましい実施形態では、[AA] は、表 1 の第 I 列に明示されているテトラペプチドからなる。

【0032】

20

好ましい実施形態では、[AA] は、

i) Arg Arg Arg Pro; Arg Arg Pro Arg、

ii) Arg Pro Pro Tyr; Pro Pro Tyr Leu、好ましくは、Pro Pro Tyr Leu、

iii) Pro Tyr Leu Pro; Tyr Leu Pro Arg、または

iv) Tyr Leu Pro Arg; Leu Pro Arg Pro

からなる群から選択されるテトラペプチドからなる。

【0033】

さらなる実施形態では、このオリゴペプチドは、多くとも 15 個、好ましくは多くとも 10 個、より好ましくは多くとも 5 個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも 4 個の連続するアミノ酸が配列番号 1 の 4 個の連続するアミノ酸と同一である。よって、本発明の一実施形態では、[AA] は、配列番号 1 の 4 個の連続するアミノ酸と同一である 4 個の連続するアミノ酸を含み、最大 11 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 15 個となる）、好ましくは最大 6 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 10 個となる）、より好ましくは最大 1 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 5 個となる）を有するが、これらのさらなるアミノ酸は配列番号 1 と必ずしも同一でなくともよく、さらには配列番号 1 に存在するものでなくともよい。

30

【0034】

この実施形態では、従って、[AA] は $[X_m - aa - Y_o]$ であり、ここで、aa は表 1 のテトラペプチドであり、X および Y はさらなるアミノ酸であり、m および o は 0 ~ 11 の数である（ただし、 $m + o \leq 11$ ）。好ましい実施形態では、aa は、表 1 の第 I 列に明示されているテトラペプチドから選択される。さらなる好ましい実施形態では、 $m + o$ は ≤ 6 、好ましくは、 $= 1$ である。

40

【0035】

好ましい実施形態では、[AA] は、表 1 の第 I 列に明示されているテトラペプチドを含む。

【0036】

好ましい実施形態では、[AA] は、

i) Arg Arg Arg Pro; Arg Arg Pro Arg、

ii) Arg Pro Pro Tyr; Pro Pro Tyr Leu、好ましくは、Pro Pro Tyr Leu、

iii) Pro Tyr Leu Pro; Tyr Leu Pro Arg、または

50

i v) Tyr Leu Pro Arg ; Leu Pro Arg Pro
 からなる群から選択されるテトラペプチドを含む。

【0037】

さらなるアミノ酸は、セレノシステイン (Sec) および L-ピロリシンを含む既知のタンパク質新生性アミノ酸、タンパク質新生性アミノ酸または非タンパク質新生性アミノ酸の誘導体、例えば、いくつか挙げると、L-シトルリン、L-ホモシステイン、L-ホモセリン、(4R)-4-ヒドロキシ-L-プロリン、L-ホモセリン (Hse)、(4R)-4-ヒドロキシ-L-プロリン (Hyp)、(5R)-5-ヒドロキシ-L-リシン (Hyl)、L-オルニチン (Orn)、サルコシンのいずれかであり得る。これらさらなるアミノ酸の官能基は、例えば、1~24個の炭素原子を有する直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アシル基により、-OH、-SH、-COOHまたは-CONH₂基などの官能基により誘導体化することができる。

10

【0038】

これらのアミノ酸はD型であってもL型であってもよい。

【0039】

本発明のさらなる実施形態では、[AA]は、配列番号1のアミノ酸配列の個々のアミノ酸と同一である、多くとも14個、好ましくは多くとも13個、好ましくは多くとも13個、好ましくは多くとも12個、より好ましくは多くとも10個、好ましくは多くとも9個、好ましくは多くとも8個、好ましくは多くとも7個、好ましくは多くとも6個、好ましくは多くとも5個の連続するアミノ酸を含む。

20

【0040】

本発明の好ましい実施形態では、[AA]は、配列番号1のアミノ酸配列の個々のアミノ酸と同一である、多くとも15個、好ましくは多くとも14個、好ましくは多くとも13個、好ましくは多くとも13個、好ましくは多くとも12個、より好ましくは多くとも10個、好ましくは多くとも9個、好ましくは多くとも8個、好ましくは多くとも7個、好ましくは多くとも6個、好ましくは多くとも5個の連続するアミノ酸からなる。

【0041】

[AA] 部分：ペンタペプチド

本発明のさらなる実施形態では、[AA]は、配列番号1の、個々の番号のアミノ酸と同一である、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個を含むか、または15個の連続するアミノ酸からなる。

30

【0042】

本発明のさらなる実施形態では、[AA]は、配列番号1の、個々の番号のアミノ酸と同一である、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個の連続するアミノ酸からなる。

【0043】

本発明の一実施形態では、[AA]は、配列番号1の5個の連続するアミノ酸と同一である5個の連続するアミノ酸からなる。

40

表2 配列番号1の5個の連続するアミノ酸の35のペンタペプチド

【表 2】

第 I 列	第 I I 列	第 I I I 列
Arg Arg Arg Pro Arg	Pro Arg Pro Pro Pro	Pro Pro Arg Ile Pro
Arg Arg Pro Arg Pro	Arg Pro Pro Pro Phe	Pro Arg Ile Pro Pro
Arg Pro Arg Pro Pro	Pro Pro Pro Phe Phe	Arg Ile Pro Pro Glu
Pro Arg Pro Pro Tyr	Pro Pro Phe Phe Pro	Ile Pro Pro Glu Phe
Arg Pro Pro Tyr Leu	Pro Phe Phe Pro Pro	Pro Pro Glu Phe Pro
Pro Pro Tyr Leu Pro	Phe Phe Pro Pro Arg	Pro Glu Phe Pro Pro
Pro Tyr Leu Pro Arg	Phe Pro Pro Arg Leu	Glu Phe Pro Pro Arg
Tyr Leu Pro Arg Pro	Pro Pro Arg Leu Pro	Phe Pro Pro Arg Phe
Leu Pro Arg Pro Arg	Pro Arg Leu Pro Pro	Pro Pro Arg Phe Pro
Pro Arg Pro Arg Pro	Arg Leu Pro Pro Arg	Pro Arg Phe Pro Pro
Arg Pro Arg Pro Pro	Leu Pro Pro Arg Ile	Arg Phe Pro Pro Arg
		Phe Pro Pro Arg Phe
		Pro Pro Arg Phe Pro

10

【0044】

好ましい実施形態では、[AA] は、表 2 の第 I 列に明示されているペントペプチドからなる。

【0045】

20

好ましい実施形態では、[AA] は、Arg Arg Arg Pro Arg、Arg Pro Pro Tyr Leu、Pro Tyr Leu Pro Arg および Tyr Leu Pro Arg Pro からなる群から選択されるペントペプチドからなる。

【0046】

さらなる実施形態では、このオリゴペプチドは、多くとも 15 個、好ましくは多くとも 10 個、より好ましくは多くとも 7 個のアミノ酸からなり、そのうち 5 個の連続するアミノ酸が配列番号 1 の 5 個の連続するアミノ酸と同一である。従って、本発明の一実施形態では、[AA] は、配列番号 1 の 5 個の連続するアミノ酸と同一である 5 個の連続するアミノ酸を含み、最大 10 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 15 個となる）、好ましくは最大 5 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 10 個となる）、好ましくは最大 2 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 7 個となる）を有するが、これらのさらなるアミノ酸は配列番号 1 と必ずしも同一でなくともよく、さらには配列番号 1 に存在するものでなくともよい。

30

【0047】

この実施形態では、従って、[AA] は $[X_m - aa - Y_o]$ であり、ここで、aa は表 2 のペントペプチドであり、X および Y はさらなるアミノ酸であり、m および o は 0 ～ 10 の数である（ただし、 $m + o \leq 10$ ）。好ましい実施形態では、aa は、表 2 の第 I 列に明示されているペントペプチドから選択される。さらなる好ましい実施形態では、 $m + o$ は ≤ 5 、より好ましくは、 ≤ 2 である。

【0048】

40

好ましい実施形態では、[AA] は、表 2 の第 I 列に明示されているペントペプチドを含む。

【0049】

好ましい実施形態では、[AA] は、Arg Arg Arg Pro Arg、Arg Pro Pro Tyr Leu、Pro Tyr Leu Pro Arg および Tyr Leu Pro Arg Pro からなる群から選択されるペントペプチドを含む。

【0050】

[AA] 部分：ヘキサペプチド

本発明の一実施形態では、[AA] は、配列番号 1 の 6 個の連続するアミノ酸と同一である、6 個の連続するアミノ酸からなる。

50

表3 配列番号1の6個の連続するアミノ酸の34のヘキサペプチド

【表3】

第I列	第II列	第III列
Arg Arg Arg Pro Arg Pro	Arg Pro Arg Pro Pro Pro	Arg Leu Pro Pro Arg Ile
Arg Arg Pro Arg Pro Pro	Pro Arg Pro Pro Pro Phe	Leu Pro Pro Arg Ile Pro
Arg Pro Arg Pro Pro Tyr	Arg Pro Pro Pro Phe Phe	Pro Pro Arg Ile Pro Pro
Pro Arg Pro Pro Tyr Leu	Pro Pro Pro Phe Phe Pro	Pro Arg Ile Pro Pro Glu
Arg Pro Pro Tyr Leu Pro	Pro Pro Phe Phe Pro Pro	Arg Ile Pro Pro Glu Phe
Pro Pro Tyr Leu Pro Arg	Pro Phe Phe Pro Pro Arg	Ile Pro Pro Glu Phe Pro
Pro Tyr Leu Pro Arg Pro	Phe Phe Pro Pro Arg Leu	Pro Pro Glu Phe Pro Pro
Tyr Leu Pro Arg Pro Arg	Phe Pro Pro Arg Leu Pro	Pro Glu Phe Pro Pro Arg
Leu Pro Arg Pro Arg Pro	Pro Pro Arg Leu Pro Pro	Glu Phe Pro Pro Arg Phe
Pro Arg Pro Arg Pro Pro	Pro Arg Leu Pro Pro Arg	Phe Pro Pro Arg Phe Pro
		Pro Pro Arg Phe Pro Pro
		Pro Arg Phe Pro Pro Arg
		Arg Phe Pro Pro Arg Phe
		Phe Pro Pro Arg Phe Pro

10

【0051】

好ましい実施形態では、[AA]は、表3の第I列に明示されているヘキサペプチドからなる。

20

【0052】

さらなる実施形態では、このオリゴペプチドは、多くとも15個、好ましくは多くとも10個、より好ましくは多くとも8個のアミノ酸からなり、そのうち6個の連続するアミノ酸が配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一である。従って、本発明の一実施形態では、[AA]は、配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一である6個の連続するアミノ酸を含み、最大9個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は15個となる）、好ましくは最大4個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は10個となる）、好ましくは最大2個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は8個となる）を有するが、これらのさらなるアミノ酸は配列番号1と必ずしも同一でなくともよく、さらには配列番号1に存在するものでなくともよい。

30

【0053】

この実施形態では、従って、[AA]は $[X_m - aa - Y_o]$ であり、ここで、aaは表3のヘキサペプチドであり、XおよびYはさらなるアミノ酸であり、mおよびoは0～9の数である（ただし、 $m + o \leq 9$ ）。好ましい実施形態では、aaは、表3の第1列に明示されているヘキサペプチドから選択される。さらなる好ましい実施形態では、 $m + o \leq 4$ 、より好ましくは、 ≤ 2 である。

【0054】

[AA]部分：ヘプタペプチド

本発明の一実施形態では、[AA]は、配列番号1の7個の連続するアミノ酸と同一である、7個の連続するアミノ酸からなる。

40

【0055】

表4はこれらのヘプタペプチドの一覧である。
配列番号1の7個の連続するアミノ酸の33のヘプタペプチド

【表 4】

第 I 列	第 I I 列	第 I I I 列
Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro	Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro	Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg
Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr	Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe	Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile
Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu	Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe	Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro
Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro	Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro	Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro
Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg	Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro	Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu
Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro	Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg	Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe
Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg	Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu	Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro
Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro	Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro	Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro
Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro	Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro	Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg
		Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe
		Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro
		Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro
		Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg
		Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe
		Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro

10

【0056】

好ましい実施形態では、[AA] は、表 4 の第 I 列に明示されているヘプタペプチドからなる。

20

【0057】

さらなる実施形態では、このオリゴペプチドは、多くとも 15 個、好ましくは多くとも 10 個、より好ましくは多くとも 9 個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも 7 個の連続するアミノ酸が配列番号 1 の 7 個の連続するアミノ酸と同一である。従って、本発明の一実施形態では、[AA] は、配列番号 1 の 7 個の連続するアミノ酸と同一である、7 個の連続するアミノ酸を含み、最大 8 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 15 個となる）、好ましくは最大 3 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 10 個となる）、より好ましくは最大 2 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 9 個となる）を有するが、これらのさらなるアミノ酸は配列番号 1 と必ずしも同一でなくともよく、さらには配列番号 1 に存在するものでなくともよい。

30

【0058】

この実施形態では、従って、[AA] は $[X_m - aa - Y_o]$ であり、ここで、aa は表 4 のヘプタペプチドであり、X および Y はさらなるアミノ酸であり、m および o は 0 ～ 8 の数である（ただし、 $m + o \leq 8$ ）。好ましい実施形態では、aa は、表 4 の第 1 列に明示されているヘプタペプチドから選択される。さらなる好ましい実施形態では、 $m + o$ は ≤ 3 、好ましくは、 $= 2$ である。

【0059】

[AA] 部分：オクタペプチド

本発明の一実施形態では、[AA] は、配列番号 1 の 8 個の連続するアミノ酸と同一である、8 個の連続するアミノ酸からなる。

40

【0060】

表 5 はこれらのオクタペプチドの一覧である。
配列番号 1 の 8 個の連続するアミノ酸の 32 のオクタペプチド

【表 5】

第 I 列	第 I I 列
Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr	Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro
Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu	Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe
Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro	Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe
Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg	Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro
Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro	Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro
Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg	Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg
Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro	Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu
Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro	Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro
	Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro
	Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg
	Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile
	Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro
	Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro
	Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu
	Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe
	Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro
	Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro
	Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg
	Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe
	Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro
	Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro
	Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg
	Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe
	Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro

10

20

【0061】

好ましい実施形態では、[AA] は、表 5 の第 I 列に明示されているオクタペプチドからなる。

30

【0062】

さらなる実施形態では、このオリゴペプチドは、多くとも 15 個、好ましくは多くとも 10 個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも 8 個の連続するアミノ酸が配列番号 1 の 8 個の連続するアミノ酸と同一である。従って、本発明の一実施形態では、[AA] は、配列番号 1 の 8 個の連続するアミノ酸と同一である、8 個の連続するアミノ酸を含み、最大 7 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 15 個となる）、好ましくは最大 2 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 10 個となる）を有するが、これらのさらなるアミノ酸は配列番号 1 と必ずしも同一でなくともよく、さらには配列番号 1 に存在するものでなくともよい。

40

【0063】

この実施形態では、従って、[AA] は $[X_m - aa - Y_o]$ であり、ここで、aa は表 5 のオクタペプチドであり、X および Y はさらなるアミノ酸であり、m および o は 0 ～ 7 の数である（ただし、 $m + o \leq 7$ ）。好ましい実施形態では、aa は、表 5 の第 I 列に明示されているオクタペプチドから選択される。さらなる好ましい実施形態では、 $m + o$ は ≤ 2 である。

【0064】

[AA] 部分：ノナペプチド

本発明の一実施形態では、[AA] は、配列番号 1 の 9 個の連続するアミノ酸と同一である、9 個の連続するアミノ酸からなる。

50

【0065】

表6はこれらのノナペプチドの一覧である。

配列番号1の9個の連続するアミノ酸の31のノナペプチド

【表6】

第I列	
Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro	
第II列	
Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro	Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro

10

20

【0066】

好ましい実施形態では、[AA]は、表6の第I列に明示されているノナペプチドからなる。

30

【0067】

さらなる実施形態では、このオリゴペプチドは、多くとも15個、好ましくは多くとも10個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも9個の連続するアミノ酸が配列番号1の9個の連続するアミノ酸と同一である。従って、本発明の一実施形態では、[AA]は、配列番号1の9個の連続するアミノ酸と同一である、9個の連続するアミノ酸を含み、最大6個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は15個となる）、好ましくは最大1個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は10個となる）を有するが、これらのさらなるアミノ酸は配列番号1と必ずしも同一でなくともよく、さらには配列番号1に存在するものでなくともよい。

【0068】

この実施形態では、従って、[AA]は $[X_m - aa - Y_o]$ であり、ここで、aaは表9のノナペプチドであり、XおよびYはさらなるアミノ酸であり、mおよびoは0～6の数である（ただし、 $m + o \leq 6$ ）。好ましい実施形態では、aaは、表6の第I列に明示されているノナペプチドから選択される。さらなる好ましい実施形態では、 $m + o = 1$ である。

40

【0069】

[AA]部分：デカペプチド

本発明の一実施形態では、[AA]は、配列番号1の10個の連続するアミノ酸と同一である、10個の連続するアミノ酸からなる。

【0070】

50

表 7 はこれらのデカペプチドの一覧である。
配列番号 1 の 10 個の連続するアミノ酸の 30 のデカペプチド
【表 7】

第 I 列
Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro
Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg
Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro
Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg
Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro
Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro
第 I I 列
Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro
Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe
Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe
Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro
Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro
Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg
Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu
Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro
Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro
Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg
Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile
Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro
Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro
Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu
Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe
Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro
Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro
Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg
Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe
Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro
Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro
Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg
Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe
Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro

10

20

30

【0071】

好ましい実施形態では、[A A] は、表 7 の第 I 列に明示されているデカペプチドからなる。

40

【0072】

さらなる実施形態では、このオリゴペプチドは、多くとも 15 個、好ましくは多くとも 12 個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも 10 個の連続するアミノ酸が配列番号 1 の 10 個の連続するアミノ酸と同一である。従って、本発明の一実施形態では、[A A] は、配列番号 1 の 10 個の連続するアミノ酸と同一である、10 個の連続するアミノ酸を含み、最大 5 さらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 15 個となる）、好ましくは最大 2 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 12 個となる）を有するが、これらのさらなるアミノ酸は配列番号 1 と必ずしも同一でなくともよく、さらには配列番号 1 に存在するものでなくともよい。

【0073】

50

この実施形態では、従って、 $[AA]$ は $[X_m - aa - Y_o]$ であり、ここで、 aa は表 7 のデカペプチドであり、 X および Y はさらなるアミノ酸であり、 m および o は $0 \sim 5$ の数である（ただし、 $m + o \leq 5$ ）。好ましい実施形態では、 aa は、表 7 の第 1 列に明示されているデカペプチドから選択される。さらなる好ましい実施形態では、 $m + o$ は ≤ 2 である。

【0074】

$[AA]$ 部分：ウンデカペプチド

本発明の一実施形態では、 $[AA]$ は、配列番号 1 の 11 個の連続するアミノ酸と同一である、11 個の連続するアミノ酸からなる。

【0075】

表 8 はこれらのウンデカペプチドの一覧である。
配列番号 1 の 11 個の連続するアミノ酸の 29 のウンデカペプチド

【表 8】

第 I 列
Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg
Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro
Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg
Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro
Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro
第 I I 列
Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro
Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe
Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe
Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro
Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro
Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg
Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu
Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro
Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro
Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg
Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile
Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro
Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro
Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu
Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe
Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro
Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro
Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg
Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe
Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro
Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro
Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg
Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe
Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro

【0076】

好ましい実施形態では、 $[AA]$ は、表 8 の第 I 列に明示されているウンデカペプチドからなる。

【0077】

さらなる実施形態では、このオリゴペプチドは、多くとも15個、好ましくは多くとも12個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも11個の連続するアミノ酸が配列番号1の11個の連続するアミノ酸と同一である。従って、本発明の一実施形態では、[AA]は、配列番号1の11個の連続するアミノ酸と同一である、11個の連続するアミノ酸を含み、最大4個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は15個となる）、好ましくは最大1個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は12個となる）を有するが、これらのさらなるアミノ酸は配列番号1と必ずしも同一でなくともよく、さらには配列番号1に存在するものでなくともよい。

【0078】

この実施形態では、従って、[AA]は $[X_m - aa - Y_o]$ であり、ここで、aaは表8のウンデカペプチドであり、XおよびYはさらなるアミノ酸であり、mおよびoは0～4の数である（ただし、 $m + o \leq 4$ ）。好ましい実施形態では、aaは、表8の第I列に明示されているウンデカペプチドから選択される。さらなる好ましい実施形態では、 $m + o = 1$ である。

10

【0079】

[AA] 部分：ドデカペプチド

本発明の一実施形態では、[AA]は、配列番号1の12個の連続するアミノ酸と同一である、12個の連続するアミノ酸からなる。

【0080】

表9はこれらのドデカペプチドの一覧である。
配列番号1の12個の連続するアミノ酸の28のドデカペプチド

20

【表 9】

第 I 列
Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro
第 I I 列
Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro

10

20

30

【0081】

好ましい実施形態では、[AA] は、表 9 の第 I 列に明示されているドデカペプチドからなる。

【0082】

さらなる実施形態では、このオリゴペプチドは、多くとも 15 個からなり、そのうち少なくとも 12 個の連続するアミノ酸が配列番号 1 の 12 個の連続するアミノ酸と同一である。従って、本発明の一実施形態では、[AA] は、配列番号 1 の 12 個の連続するアミノ酸と同一である、12 個の連続するアミノ酸を含み、最大 3 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 15 個となる）、好ましくは最大 2 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 14 個となる）、より好ましくは最大 1 個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は 13 個となる）を有するが、これらのさらなるアミノ酸は配列番号 1 と必ずしも同一でなくともよく、さらには配列番号 1 に存在するものでなくともよい。

40

【0083】

この実施形態では、従って、[AA] は $[X_m - aa - Y_o]$ であり、ここで、aa は表 9 のドデカペプチドであり、X および Y はさらなるアミノ酸であり、m および o は 0 ～ 3 の数である（ただし、 $m + o \leq 3$ ）。好ましい実施形態では、aa は、表 9 の第 I 列に明示されているドデカペプチドから選択される。さらなる好ましい実施形態では、m + o

50

は ≤ 2 、好ましくは、 $= 1$ である。

【0084】

〔AA〕部分：トリデカペプチド

本発明の一実施形態では、〔AA〕は、配列番号1の13個の連続するアミノ酸と同一である、13個の連続するアミノ酸からなる。

【0085】

表10はこれらのトリデカペプチドの一覧である。

配列番号1の13個の連続するアミノ酸の27のトリデカペプチド

【表10】

第I列
Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro
第II列
Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro

10

20

30

40

【0086】

好ましい実施形態では、〔AA〕は、表10の第I列に明示されているトリデカペプチドからなる。

【0087】

さらなる実施形態では、このオリゴペプチドは、多くとも15個、好ましくは多くとも14個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも13個の連続するアミノ酸が配列番号1の13個の連続するアミノ酸と同一である。従って、本発明の一実施形態では、〔AA〕は、配列番号1の13個の連続するアミノ酸と同一である、13個の連続するアミノ酸を含み、最大2個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は15個となる）、好ましくは最大1個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は14個となる）を有するが、これらのさらなるア

50

ミノ酸は配列番号 1 と必ずしも同一でなくともよく、さらには配列番号 1 に存在するものでなくともよい。

【0088】

この実施形態では、従って、 $[AA]$ は $[X_m - aa - Y_o]$ であり、ここで、 aa は表 10 のトリデカペプチドであり、 X および Y はさらなるアミノ酸であり、 m および o は 0 ～ 2 の数である（ただし、 $m + o \leq 2$ ）。好ましい実施形態では、 aa は、表 10 の第 I 列に明示されているトリデカペプチドから選択される。さらなる好ましい実施形態では、 $m + o = 1$ である。

【0089】

$[AA]$ 部分：テトラデカペプチド

本発明の一実施形態では、 $[AA]$ は、配列番号 1 の 14 個の連続するアミノ酸と同一である、14 個の連続するアミノ酸からなる。

【0090】

表 11 はこれらのテトラデカペプチドの一覧である。
配列番号 1 の 14 個の連続するアミノ酸の 26 のテトラデカペプチド

【表 11】

第 I 列
Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro
第 I I 列
Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro

【0091】

好ましい実施形態では、 $[AA]$ は、表 11 の第 I 列に明示されているテトラデカペプチドからなる。

【0092】

さらなる実施形態では、このオリゴペプチドは多くとも 15 個からなり、そのうち少なくとも 14 個の連続するアミノ酸が配列番号 1 の 14 個の連続するアミノ酸と同一である

10

20

30

40

50

。従って、本発明の一実施形態では、〔AA〕は、配列番号1の14個の連続するアミノ酸と同一である、14個の連続するアミノ酸を含み、最大1個のさらなるアミノ酸（アミノ酸総数は15個となる）を有するが、これらのさらなるアミノ酸は配列番号1と必ずしも同一でなくともよく、さらには配列番号1に存在するものでなくともよい。

【0093】

この実施形態では、従って、〔AA〕は〔X_m-aa-Y_o〕であり、ここで、aaは表1のテトラデカペプチドであり、XおよびYはさらなるアミノ酸であり、mおよびoは0～1の数である（ただし、m+o=1）。好ましい実施形態では、aaは、表11の第I列に明示されているテトラデカペプチドから選択される。

【0094】

〔AA〕部分：ペンタデカペプチド

本発明の一実施形態では、〔AA〕は、配列番号1の15個の連続するアミノ酸と同一である、15個の連続するアミノ酸からなる。

【0095】

表12はこれらのペンタデカペプチドの一覧である。
配列番号1の15個の連続するアミノ酸の25のペンタデカペプチド

【表12】

第I列
Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro
第II列
Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro
Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe
Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe
Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro
Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro
Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg
Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu
Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro
Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro
Arg Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg
Pro Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile
Arg Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro
Pro Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro
Pro Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu
Pro Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe
Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro
Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro
Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg
Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe
Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro
Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro
Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg
Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe
Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro

【0096】

好ましい実施形態では、〔AA〕は、表12の第I列に明示されているペンタデカペプチドからなる。

【0097】

〔AA〕部分：ヘキサペプチド

一実施形態では、〔AA〕は少なくとも6個のアミノ酸を含み、そのうち4個、好ましくは5個、より好ましくは6個が配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る6個の連続するアミノ酸が表3に一覧化されている。

【0098】

従って、本発明のこの実施形態では、〔AA〕は少なくとも6個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも66.6%、好ましくは少なくとも83.3%、好ましくは100%が配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一である。

【0099】

好ましい実施形態では、〔AA〕は少なくとも6個のアミノ酸を含み、そのうち4個のアミノ酸、好ましくは5個のアミノ酸がまた配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その4個、個々の5個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の6個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0100】

従って、本発明のこの実施形態では、〔AA〕は少なくとも6個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも66.6%、好ましくは少なくとも83.3%が配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その4個、個々の5個のアミノ酸の位置もまた、配列番号1の6個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0101】

以下のチャートは本発明のこの実施形態を示す。XおよびYはさらなるアミノ酸である。

【表13】

位置番号	1	2	3	4	5	6
配列番号1	Arg	Arg	Arg	Pro	Arg	Pro
〔AA〕	Arg	X	Arg	Y	Arg	Pro
〔AA〕	Arg	Arg	Arg	Y	Arg	Pro

【0102】

好ましい実施形態では、〔AA〕は少なくとも6個のアミノ酸を含み、そのうち4個、好ましくは5個が、表3の第I列の6個の連続するアミノ酸と同一である。

【0103】

さらなる実施形態では、〔AA〕は6個のアミノ酸を含み、そのうち4個、好ましくは5個、より好ましくは6個が、配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る6個の連続するアミノ酸が表3に示されている。

【0104】

従って、本発明のこの実施形態では、〔AA〕は6個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも66.6%、好ましくは少なくとも83.3%、より好ましくは100%が、配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一である。

【0105】

好ましい実施形態では、〔AA〕は6個のアミノ酸からなり、そのうち4個のアミノ酸、好ましくは5個のアミノ酸が、配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その4個、個々の5個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の6個のアミノ酸と比べた場合に同一である。

【0106】

好ましい実施形態では、〔AA〕は少なくとも6個のアミノ酸からなり、そのうち4個、好ましくは5個が、表3の第I列の6個の連続するアミノ酸と同一である。

【0107】

さらなる実施形態では、〔AA〕は多くとも15個、好ましくは多くとも10個、より好ましくは多くとも8個のアミノ酸からなり、そのうち4個のアミノ酸、好ましくは5個

10

20

30

40

50

のアミノ酸、より好ましくは6個が、配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一である。

【0108】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも10個、より好ましくは多くとも8個のアミノ酸からなり、そのうち4個のアミノ酸、好ましくは5個のアミノ酸が、配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その4個、個々の5個のアミノ酸の位置もまた、配列番号1の6個のアミノ酸の個々のアミノ酸の位置と同一である。本発明のこの実施形態では、また、その4個、個々の5個のアミノ酸の位置は、配列番号1の6個の連続するアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0109】

[AA] 部分：ヘプタペプチド

さらなる実施形態では、[AA]は少なくとも7個のアミノ酸を含み、そのうち5個、好ましくは6個、より好ましくは7個が、配列番号1の7個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る7個の連続するアミノ酸が表4に示されている。

【0110】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも7個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも71.4%、好ましくは少なくとも85.7%、好ましくは100%が、配列番号1の7個の連続するアミノ酸と同一である。

【0111】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも7個のアミノ酸を含み、そのうち5個のアミノ酸、好ましくは6個のアミノ酸が、配列番号1の7個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その5個、個々の6個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の7個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0112】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも7個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも71.4%、好ましくは少なくとも85.7%が、配列番号1の7個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その5個、個々の6個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の7個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0113】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも7個のアミノ酸を含み、そのうち5個、好ましくは6個が、表4の第I列の7個の連続するアミノ酸と同一である。

【0114】

さらなる実施形態では、[AA]は7個のアミノ酸からなり、そのうち5個、好ましくは6個、好ましくは7個が、配列番号1の7個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る7個の連続するアミノ酸が表4に示されている。

【0115】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は7個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも71.4%、好ましくは少なくとも85.7%、好ましくは100%が、配列番号1の7個の連続するアミノ酸と同一である。

【0116】

好ましい実施形態では、[AA]は7個のアミノ酸からなり、そのうち5個アミノ酸、好ましくは6個のアミノ酸が、配列番号1の7個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その5個、個々の6個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の7個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0117】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも7個のアミノ酸からなり、そのうち5個、好ましくは6個が、表4の第I列の7個の連続するアミノ酸と同一である。

【0118】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも10個、より好ましくは多くとも8個のアミノ酸からなり、そのうち5個、好ましくは6個、好ましく

10

20

30

40

50

は7個のアミノ酸が、配列番号1の7個の連続するアミノ酸と同一である。

【0119】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも10個、より好ましくは多くとも8個のアミノ酸からなり、そのうち5個のアミノ酸、好ましくは6個のアミノ酸が、配列番号1の7個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その5個、個々の6個のアミノ酸の位置もまた、配列番号1の7個のアミノ酸の個々のアミノ酸位置と同一である。本発明のこの実施形態では、また、その5個、個々の6個のアミノ酸の位置は、配列番号1の7個の連続するアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0120】

[AA]部分：オクタペプチド

10

さらなる実施形態では、[AA]は少なくとも8個のアミノ酸を含み、そのうち6個、好ましくは7個、好ましくは8個が、配列番号1の8個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る8個の連続するアミノ酸が表5に示されている。

【0121】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも8個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも75%、好ましくは少なくとも87.5%、好ましくは100%が、配列番号1の8個の連続するアミノ酸と同一である。

【0122】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも8個のアミノ酸を含み、そのうち6個のアミノ酸、好ましくは7個のアミノ酸が、配列番号1の8個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その6個、個々の7個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の8個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

20

【0123】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも8個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも75%、好ましくは少なくとも87.5%が、配列番号1の8個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その6個、個々の7個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の8個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0124】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも8個のアミノ酸を含み、そのうち6個、好ましくは7個が、表5の第I列の8個の連続するアミノ酸と同一である。

30

【0125】

さらなる実施形態では、[AA]は8個のアミノ酸からなり、そのうち6個、好ましくは7個、好ましくは8個が、配列番号1の8個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る8個の連続するアミノ酸が表5に示されている。

【0126】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は8個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも75%、好ましくは少なくとも87.5%、好ましくは100%が、配列番号1の8個の連続するアミノ酸と同一である。

【0127】

好ましい実施形態では、[AA]は8個のアミノ酸からなり、そのうち6個のアミノ酸、好ましくは7個のアミノ酸が、配列番号1の8個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その6個、個々の7個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の8個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

40

【0128】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも8個のアミノ酸からなり、そのうち6個、好ましくは7個が、表5の第I列の8個の連続するアミノ酸と同一である。

【0129】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも10個、より好ましくは多くとも9個のアミノ酸からなり、そのうち6個、好ましくは7個、好ましくは8個のアミノ酸が、配列番号1の8個の連続するアミノ酸と同一である。

50

【0130】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも10個、より好ましくは多くとも9個のアミノ酸からなり、そのうち6個のアミノ酸、好ましくは7個のアミノ酸が、配列番号1の8個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その6個、個々の7個のアミノ酸の位置が、配列番号1の8個のアミノ酸の個々のアミノ酸の位置と同一である。本発明のこの実施形態では、また、その6個、個々の7個のアミノ酸の位置は、配列番号1の8個の連続するアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0131】

[AA]部分：ノナペプチド

さらなる実施形態では、[AA]は少なくとも9個のアミノ酸を含み、そのうち6個、好ましくは7個、より好ましくは8個、より好ましくは9個のアミノ酸が、配列番号1の9個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る9個の連続するアミノ酸が表6に示されている。

10

【0132】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも9個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも66.6%、好ましくは少なくとも77.7%、より好ましくは少なくとも88.8%、より好ましくは100%が、配列番号1の9個の連続するアミノ酸と同一である。

【0133】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも9個のアミノ酸を含み、そのうち6個のアミノ酸、好ましくは7個のアミノ酸、より好ましくは8個のアミノ酸が、配列番号1の9個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その6個、個々の7個または8個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の9個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

20

【0134】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも9個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも66.6%、好ましくは少なくとも77.7%、より好ましくは少なくとも88.8%が、配列番号1の9個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その6個、個々の7個または8個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の9個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

30

【0135】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも9個のアミノ酸を含み、そのうち6個、好ましくは7個、より好ましくは8個が、表6の第I列の9個の連続するアミノ酸と同一である。

【0136】

さらなる実施形態では、[AA]は9個のアミノ酸からなり、そのうち6個、好ましくは7個、より好ましくは8個、より好ましくは9個が、配列番号1の9個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る9個の連続するアミノ酸が表6に示されている。

【0137】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は9個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも66.6%、好ましくは少なくとも77.7%、より好ましくは少なくとも88.8%、より好ましくは100%が、配列番号1の9個の連続するアミノ酸と同一である。

40

【0138】

好ましい実施形態では、[AA]は9個のアミノ酸からなり、そのうち6個のアミノ酸、好ましくは7個のアミノ酸、より好ましくは8個のアミノ酸が、配列番号1の9個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その6個、個々の7個または8個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の9個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0139】

50

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも9個のアミノ酸からなり、そのうち6個、好ましくは7個、より好ましくは8個が、表6の第I列の9個の連続するアミノ酸と同一である。

【0140】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも12個、より好ましくは多くとも10個のアミノ酸からなり、そのうち6個、好ましくは7個、より好ましくは8個、より好ましくは9個のアミノ酸が、配列番号1の9個の連続するアミノ酸と同一である。

【0141】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも12個、より好ましくは多くとも10個アミノ酸からなり、そのうち6個のアミノ酸、好ましくは7個、より好ましくは8個のアミノ酸が、配列番号1の9個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その6個、個々の7個または8個のアミノ酸の位置が、配列番号1の9個のアミノ酸の個々のアミノ酸の位置と同一である。本発明のこの実施形態では、また、その6個、個々の7個または8個のアミノ酸の位置は、配列番号1の9個の連続するアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0142】

[AA] 部分：デカペプチド

さらなる実施形態では、[AA]は少なくとも10個のアミノ酸を含み、そのうち7個、好ましくは8個、より好ましくは9個、より好ましくは10個のアミノ酸が、配列番号1の10個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る10個の連続するアミノ酸が表7に示されている。

【0143】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも10個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、より好ましくは100%が、配列番号1の10個の連続するアミノ酸と同一である。

【0144】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも10個のアミノ酸を含み、そのうち7個のアミノ酸、好ましくは8個のアミノ酸、より好ましくは9個のアミノ酸が、配列番号1の10個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その7個、個々の8個または9個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の10個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0145】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも10個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%が、配列番号1の10個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その7、個々の8個または9個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の10個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0146】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも10個のアミノ酸を含み、そのうち7個、好ましくは8個、より好ましくは9個が、表7の第I列の10個の連続するアミノ酸と同一である。

【0147】

さらなる実施形態では、[AA]は10個のアミノ酸からなり、そのうち7個、好ましくは8個、より好ましくは9個、より好ましくは10個が、配列番号1の10個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る10個の連続するアミノ酸が表7に示されている。

【0148】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は10個のアミノ酸からなり、そのうち

10

20

30

40

50

少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも90%、より好ましくは100%が、配列番号1の10個の連続するアミノ酸と同一である。

【0149】

好ましい実施形態では、[AA]は10個のアミノ酸からなり、そのうち7個のアミノ酸、好ましくは8個のアミノ酸、より好ましくは9個のアミノ酸が、配列番号1の10個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その7個、個々の8個または9個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の10個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0150】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも10個のアミノ酸からなり、そのうち7、好ましくは8個、より好ましくは9個が、表7の第I列の10個の連続するアミノ酸と同一である。

10

【0151】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも14個、より好ましくは多くとも12個のアミノ酸からなり、そのうち好ましくは8個、より好ましくは9個、より好ましくは10個のアミノ酸が、配列番号1の10個の連続するアミノ酸と同一である。

【0152】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも14個、より好ましくは多くとも12個のアミノ酸からなり、そのうち7個のアミノ酸、好ましくは8個、より好ましくは9個のアミノ酸が、配列番号1の10個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その7個、個々の8個または9個のアミノ酸の位置が、配列番号1の10個のアミノ酸の個々のアミノ酸と同一である。本発明のこの実施形態では、また、その7個、個々の8個または9個のアミノ酸の位置は、配列番号1の10個の連続するアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

20

【0153】

[AA] 部分：ウンデカペプチド

さらなる実施形態では、[AA]は少なくとも11個のアミノ酸を含み、そのうち8個、好ましくは9個、より好ましくは10個、より好ましくは11個のアミノ酸が、配列番号1の11個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る11個の連続するアミノ酸が表8に示されている。

30

【0154】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも11個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも72.7%、好ましくは少なくとも81.8%、より好ましくは少なくとも90.9%、より好ましくは100%が、配列番号1の11個の連続するアミノ酸と同一である。

【0155】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも11個のアミノ酸を含み、そのうち8個のアミノ酸、好ましくは9個のアミノ酸、より好ましくは10個のアミノ酸が、配列番号1の11個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その8個、個々の9個または10個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の11個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

40

【0156】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも11個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも72.7%、好ましくは少なくとも81.8%、より好ましくは少なくとも90.9%が、配列番号1の11個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その8個、個々の9個または10個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の11個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0157】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも11個のアミノ酸を含み、そのうち8個

50

、好ましくは9個、より好ましくは10個が、表8の第1列の11個の連続するアミノ酸と同一である。

【0158】

さらなる実施形態では、[AA]は11個のアミノ酸からなり、そのうち8個、好ましくは9個、より好ましくは10個、より好ましくは11個が、配列番号1の11個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る11個の連続するアミノ酸が表8に示されている。

【0159】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は11個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも72.7%、好ましくは少なくとも81.8%、より好ましくは少なくとも90.9%、より好ましくは100%が、配列番号1の11個の連続するアミノ酸と同一である。

10

【0160】

好ましい実施形態では、[AA]は11個のアミノ酸からなり、そのうち8個のアミノ酸、好ましくは9個のアミノ酸、より好ましくは10個のアミノ酸が、配列番号1の11個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その8個、個々の9個または10個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の11個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0161】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも11個のアミノ酸からなり、そのうち8個、好ましくは9個、より好ましくは10個が、表8の第1列の11個の連続するアミノ酸と同一である。

20

【0162】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも14個、より好ましくは多くとも12個のアミノ酸からなり、そのうち8個、好ましくは9個、より好ましくは10個、より好ましくは11個のアミノ酸が、配列番号1の11個の連続するアミノ酸と同一である。

【0163】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも14個、より好ましくは多くとも12個のアミノ酸からなり、そのうち8個のアミノ酸、好ましくは9個、より好ましくは10個のアミノ酸が、配列番号1の11個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その8個、個々の9個または10個のアミノ酸の位置が、配列番号1の11個のアミノ酸の個々のアミノ酸の位置と同一である。本発明のこの実施形態では、また、その8個、個々の9個または10個のアミノ酸の位置は、配列番号1の11個の連続するアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

30

【0164】

[AA] 部分：ドデカペプチド

さらなる実施形態では、[AA]は少なくとも12個のアミノ酸、そのうち8個、好ましくは9個、より好ましくは10個、最も好ましくは11個、最も好ましくは12個のアミノ酸が、配列番号1の12個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る12個の連続するアミノ酸が表9に示されている。

40

【0165】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも12個のアミノ酸、そのうち少なくとも66.6%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも83.3%、最も好ましくは少なくとも91.6%、最も好ましくは100%が、配列番号1の12個の連続するアミノ酸と同一である。

【0166】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも12個のアミノ酸、そのうち8個のアミノ酸、好ましくは9個のアミノ酸、より好ましくは10個、最も好ましくは11個のアミノ酸が、配列番号1の12個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その8個、個々の

50

9個または10個または11個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の12個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0167】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも12個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも66.6%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも83.3%、最も好ましくは少なくとも91.6%が、配列番号1の12個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その8個、個々の9個または10個または11個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の12個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0168】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも12個のアミノ酸を含み、そのうち8個、好ましくは9個、より好ましくは10個、最も好ましくは11個が、表9の第1列の12個の連続するアミノ酸と同一である。

【0169】

さらなる実施形態では、[AA]は12個のアミノ酸からなり、そのうち8個、好ましくは9個、より好ましくは10個、最も好ましくは11個、最も好ましくは12個が、配列番号1の12個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る12個の連続するアミノ酸が表9に示されている。

【0170】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は12個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも66.6%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも83.3%、最も好ましくは少なくとも91.6%、最も好ましくは100%が、配列番号1の12個の連続するアミノ酸と同一である。

【0171】

好ましい実施形態では、[AA]は12個のアミノ酸からなり、そのうち8個のアミノ酸、好ましくは9個のアミノ酸、より好ましくは10個のアミノ酸、最も好ましくは11個のアミノ酸が、配列番号1の12個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その8個、個々の9個または10個または11個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の12個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0172】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも12個のアミノ酸からなり、そのうち8個、好ましくは9個、より好ましくは10個、最も好ましくは11個が、表9の第1列の12個の連続するアミノ酸と同一である。

【0173】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも14個、より好ましくは多くとも13個のアミノ酸からなり、そのうち8個、好ましくは9個、より好ましくは10個、最も好ましくは11個、最も好ましくは12個のアミノ酸が、配列番号1の12個の連続するアミノ酸と同一である。

【0174】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも14個、より好ましくは多くとも13個のアミノ酸からなり、そのうち8個のアミノ酸、好ましくは9個、より好ましくは10個、最も好ましくは11個のアミノ酸が、配列番号1の12個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その8個、個々の9個または10個または11個のアミノ酸の位置が、配列番号1の12個のアミノ酸の個々のアミノ酸の位置と同一である。本発明のこの実施形態では、また、その8個、個々の9個または10個または11個のアミノ酸の位置は、配列番号1の12個の連続するアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0175】

[AA] 部分：トリデカペプチド

さらなる実施形態では、[AA]は少なくとも13個のアミノ酸を含み、そのうち9個

10

20

30

40

50

、好ましくは10個、より好ましくは11個、最も好ましくは12個、最も好ましくは13個のアミノ酸が、配列番号1の13個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る13個の連続するアミノ酸が表10に示されている。

【0176】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも13個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも69.2%、好ましくは少なくとも76.9%、より好ましくは少なくとも84.6%、最も好ましくは少なくとも92.3%、最も好ましくは100%が、配列番号1の13個の連続するアミノ酸と同一である。

【0177】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも13個のアミノ酸を含み、そのうち9個のアミノ酸、好ましくは10個のアミノ酸、より好ましくは11個、最も好ましくは12個のアミノ酸が、配列番号1の13個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その9個、個々の10個、11個または12個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の13個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

10

【0178】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも13個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも69.2%、好ましくは少なくとも76.9%、より好ましくは少なくとも84.6%、最も好ましくは少なくとも92.3%が、配列番号1の13個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その9個、個々の10個または11個または12個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の13個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

20

【0179】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも13個のアミノ酸を含み、そのうち9個、好ましくは10個、より好ましくは11個、最も好ましくは12個が、表10の第I列の13個の連続するアミノ酸と同一である。

【0180】

さらなる実施形態では、[AA]は13個のアミノ酸からなり、そのうち9個、好ましくは10個、より好ましくは11個、最も好ましくは12個、より好ましくは13個が、配列番号1の13個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る13個の連続するアミノ酸が表10に示されている。

30

【0181】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は13個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも69.2%、好ましくは少なくとも76.9%、より好ましくは少なくとも84.6%、最も好ましくは少なくとも92.3%、最も好ましくは100%が、配列番号1の13個の連続するアミノ酸と同一である。

【0182】

好ましい実施形態では、[AA]は13個のアミノ酸からなり、そのうち9個のアミノ酸、好ましくは10個のアミノ酸、より好ましくは11個のアミノ酸、最も好ましくは12個のアミノ酸が、配列番号1の13個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その9個、個々の10個または11個または12個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の13個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

40

【0183】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも13個のアミノ酸からなり、そのうち9個、好ましくは10個、より好ましくは11個、最も好ましくは12個が、表10の第I列の13個の連続するアミノ酸と同一である。

【0184】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも14個からなり、そのうち9個、好ましくは10個、より好ましくは11個、最も好ましくは12個、最も好ましくは13個のアミノ酸が、配列番号1の13個の連続するアミノ酸と同一である。

50

【0185】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも14個からなり、そのうち9個のアミノ酸、好ましくは10個、より好ましくは11個、最も好ましくは12個のアミノ酸が、配列番号1の13個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その9個、個々の10個または11個または12個のアミノ酸の位置が、配列番号1の13個のアミノ酸の個々のアミノ酸の位置と同一である。本発明のこの実施形態では、また、その9個、個々の10個または11個または12個のアミノ酸の位置は、配列番号1の13個の連続するアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0186】

[AA]部分：テトラデカペプチド

さらなる実施形態では、[AA]は少なくとも14個のアミノ酸を含み、そのうち10個、好ましくは11個、より好ましくは12個、最も好ましくは13個、最も好ましくは14個のアミノ酸が、配列番号1の14個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る14個の連続するアミノ酸が表11に示されている。

【0187】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも14個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも71.4%、好ましくは少なくとも78.6%、より好ましくは少なくとも85.7%、最も好ましくは少なくとも92.9%、最も好ましくは100%が、配列番号1の14個の連続するアミノ酸と同一である。

【0188】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも14個のアミノ酸を含み、そのうち10個のアミノ酸、好ましくは11個のアミノ酸、より好ましくは12個、最も好ましくは13個のアミノ酸が、配列番号1の14個の連続するアミノ酸と同一であり、その10個、個々の11個、12個または13個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の14個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0189】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも14個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも71.4%、好ましくは少なくとも78.6%、より好ましくは少なくとも85.7%、最も好ましくは少なくとも92.9%が、配列番号1の14個の連続するアミノ酸と同一であり、その10個、個々の11個、12個または13個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の14個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0190】

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも14個のアミノ酸を含み、そのうち10個、好ましくは11個、より好ましくは12個、最も好ましくは13個が、表11の第1列の14個の連続するアミノ酸と同一である。

【0191】

さらなる実施形態では、[AA]は14個のアミノ酸からなり、そのうち10個、好ましくは11個、より好ましくは12個、最も好ましくは13個、最も好ましくは14個が、配列番号1の14個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る14個の連続するアミノ酸が表11に示されている。

【0192】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は14個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも71.4%、好ましくは少なくとも78.6%、より好ましくは少なくとも85.7%、最も好ましくは少なくとも92.9%、最も好ましくは100%が、配列番号1の14個の連続するアミノ酸と同一である。

【0193】

好ましい実施形態では、[AA]は14個のアミノ酸からなり、そのうち10個のアミノ酸、好ましくは11個のアミノ酸、より好ましくは12個のアミノ酸、最も好ましくは13個のアミノ酸が、配列番号1の14個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その

10

20

30

40

50

10個、個々の11個または12個または13個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の14個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0194】

好ましい実施形態では、[AA]は14個のアミノ酸からなり、そのうち10個、好ましくは11個、より好ましくは12個、最も好ましくは13個が、表11の第1列の14個の連続するアミノ酸と同一である。

【0195】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも14個からなり、そのうち10個のアミノ酸、好ましくは11個、より好ましくは12個、最も好ましくは13個、最も好ましくは14個のアミノ酸が、配列番号1の14個の連続するアミノ酸と同一である。

10

【0196】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも14個からなり、そのうち10個のアミノ酸、好ましくは11個、より好ましくは12個、最も好ましくは13個のアミノ酸が、配列番号1の14個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その10個、個々の11個、12個または13個のアミノ酸の位置が、配列番号1の14個のアミノ酸の個々のアミノ酸位置と同一である。本発明のこの実施形態では、その109個、個々の11個または12個または123個のアミノ酸の位置は、配列番号1の14個の連続するアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

20

【0197】

[AA] 部分：ペンタデカペプチド

さらなる実施形態では、[AA]は15個のアミノ酸からなり、そのうち10個、好ましくは11個、より好ましくは12個、最も好ましくは13個、最も好ましくは14個、最も好ましくは15個のアミノ酸が、配列番号1の15個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る15個の連続するアミノ酸が表12に示されている。

【0198】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は15個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも66.6%、好ましくは少なくとも73.3%、より好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも86.7%、最も好ましくは少なくとも93.3%、最も好ましくは100%が、配列番号1の15個の連続するアミノ酸と同一である。

30

【0199】

好ましい実施形態では、[AA]は15個のアミノ酸からなり、そのうち10個のアミノ酸、好ましくは11個のアミノ酸、より好ましくは12個、最も好ましくは13個、最も好ましくは14個のアミノ酸が、配列番号1の15個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その10個、個々の11個、12個、13個または14個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の15個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0200】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は15個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも66.6%、好ましくは少なくとも73.3%、より好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも86.7%、最も好ましくは少なくとも93.3%が、配列番号1の15個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その10個、個々の11個、12個、13個または14個の同一アミノ酸位置もまた、配列番号1の15個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

40

【0201】

好ましい実施形態では、[AA]は15個のアミノ酸からなり、そのうち10個、好ましくは11個、より好ましくは12個、最も好ましくは13個、最も好ましくは14個、最も好ましくは15個が、表12の第1列の15個の連続するアミノ酸と同一である。

【0202】

[AA] 部分：ペンタペプチド

好ましい実施形態では、[AA]は少なくとも5個のアミノ酸を含み、そのうち4個の

50

アミノ酸、好ましくは5個のアミノ酸が、配列番号1の5個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その4個、個々の5個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の5個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。配列番号1の、あり得る5個の連続するアミノ酸が表2に示されている。

【0203】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA]は少なくとも5個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも70%、好ましくは100%が、配列番号1の5個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その4個、個々の5個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の5個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に、好ましくは、表2の第1列の5個の連続するアミノ酸と比べた場合に、同一である。

10

【0204】

好ましい実施形態では、[AA]は5個のアミノ酸からなり、そのうち4個のアミノ酸、好ましくは5個のアミノ酸が、配列番号1の5個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その4個、個々の5個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の5個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に、好ましくは、表2の第1列の5個の連続するアミノ酸と比べた場合に、同一である。

【0205】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも10個、より好ましくは多くとも8個のアミノ酸からなり、そのうち4個のアミノ酸、好ましくは5個のアミノ酸が、配列番号1の5個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その4個、個々の5個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の5個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に、好ましくは、表2の第1列の5個の連続するアミノ酸と比べた場合に、同一である。

20

【0206】

さらなる実施形態では、[AA]は多くとも15個、好ましくは多くとも10個、より好ましくは多くとも8個のアミノ酸からなり、そのうち4個のアミノ酸、好ましくは5個のアミノ酸が、配列番号1の5個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その4個、個々の5個のアミノ酸の位置が、配列番号1の5個のアミノ酸の個々のアミノ酸の位置と比べた場合に、好ましくは、表2の第1列の5個の連続するアミノ酸と比べた場合に、同一である。

30

【0207】

R1部分

[AA]のアミノ末端部分はR1を介して連結されている。R1は、

i) -H、

ii) 1~24個の炭素原子を有し、-OH、-SH、-COOHもしくは-CONH₂基により任意に官能基化された、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アシル基、または

iii) 二官能性リンカーを介して[AA]のアミノ末端部分に連結されているステロール基もしくはスフィンゴ脂質基

からなる群から選択される。

40

【0208】

実施形態i)では、アミノ末端は置換されていないが、アミノ基からなる。R1=Hであり、本発明のオリゴペプチドがプロトン化可能であり、かつ、例えば塩化物、臭化物、フッ化物またはヨウ化物などの塩として存在し得る場合が本発明の範囲内にある。

【0209】

本発明の好ましい実施形態では、R1は、1~24個の炭素原子、好ましくは1~6個、好ましくは1~12個、好ましくは10~20個、より好ましくは12~18個の炭素原子を有する、直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基である。

【0210】

R1基は好ましくは、アセチル(CH₃-CO-)、エタノイル(CH₃-CH₂-C

50

Ｏ－）、プロピオニル、ブタノイル（＝ブチリル； $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_2 - \text{CO}-$ ）、デカノイル、パルミトイル（ $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO}-$ ）、ステアロイル（ $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO}-$ ）、オレイル、リポイル、リノレイルまたは共役リノレイルからなる群から選択され、特に好ましい基はアセチルである。

【０２１１】

本発明の一実施形態では、アシル基は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{COOH}$ および $-\text{CONH}_2$ からなる群から選択される１以上の官能基にさらに官能基化することができる。

【０２１２】

本発明の一実施形態では、 $\text{R}1$ はステロール基である。このステロール基は植物ステロールまたは動物起源のステロールから選択することができる。

【０２１３】

本発明に関してステロールは、 $\text{C}-3$ 位にヒドロキシル基を含むだけでなく、他の官能基を含まないステロイドである。従って、形式上、ステロールはアルコールであるが、この化合物群がステロールとも呼ばれることがあるわけである。一般に、ステロールは約２７～約３０個の炭素原子と、５／６位、場合によっては７／８位、８／９位またはその他の位置に１個の二重結合を含む。本発明の目的で使用可能なステロールは、例えば、ダイズ、ナタネ、ヒマワリ、ココヤシ、パーム核およびパーム油などの天然物から得られるものである。好ましいステロールとしては、シグマステロール、キャンペステロール、シトステロール、ブラシカステロール、スチグマステロール、 $\text{D}5$ アベナステロール、 $\text{D}7$ アベナステロール、エルゴステロール、シトロスタジエノール、コレステロール、ラノステロール、スポンゴステロール、真菌ステロール、ステラステロール、チモステロールおよびそれらの混合物、より詳しくは、エルゴステロール、アベナステロール（ $\text{D}5$ および $\text{D}7$ アベナステロール）、キャンペステロール、スチグマステロール、シトステロール、ブラシカステロール、シトロスタンジオール、シグマスタンジオールに基づくフィトステロール、およびそれらの混合物がある。専門家に公知の他のいずれのフィトステロールも使用可能である。

【０２１４】

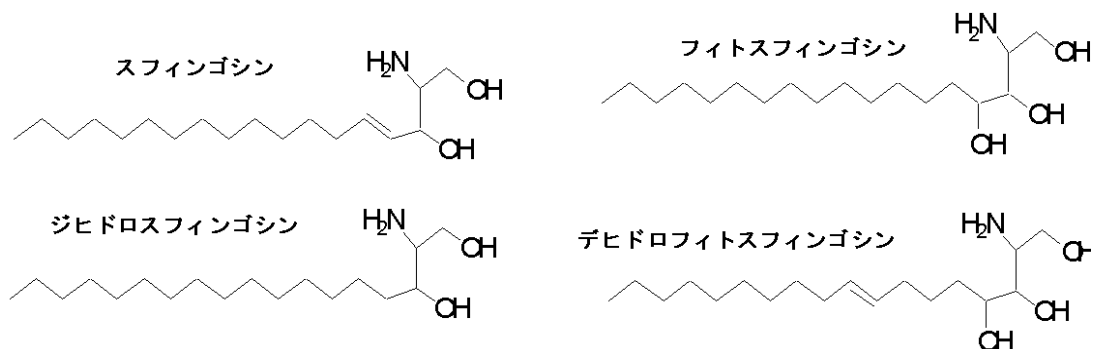
好ましい実施形態では、ステロール基は、コレステロール、スチグマステロール、シトステロール、またはブラシカステロール基からなる群から選択される。

【０２１５】

一実施形態では、 $\text{R}1$ はスフィンゴ脂質であり、好ましくは、スフィンゴ脂質はスフィンゴシン、フィトスフィンゴシン、デヒドロスフィンゴシンまたはデヒドロフィトスフィンゴシン(deshydrophytosphingosin)からなる群から選択される。

【０２１６】

【化１】



このステロールまたはスフィンゴ脂質は、二酸、例えばコハク酸などの二官能性リンカーを用いてオリゴペプチドに連結されている。 $\text{C}-3$ 位のステロールヒドロキシル基は二官能性リンカーへのエステル結合を介して連結することができ、同時に、 $[\text{AA}]$ のアミノ末端部分へのアミド結合を介して連結することができる。 $\text{C}-1$ 位のスフィンゴ脂質アミノ基は二官能性リンカーへのアミド結合を介して連結することができ、これは $[\text{AA}]$ のアミノ末端部分へのアミド結合を介して連結することができる。

【0217】

R2部分

[AA] のカルボキシ末端部分は [AA] のカルボキシ末端アミノ酸の C=O 基を介して連結され、

a) -OH、

b) -NH₂、

c) 1～24 個の炭素原子を有し、-OH、-SH、-COOH もしくは -CONH₂ 基により官能基化されていてもよい、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アルコキシ基、または

d) ステロール基もしくはスフィンゴ脂質基
からなる群から選択される。

10

【0218】

実施形態 a) では、カルボキシ末端は置換されていないが、遊離カルボキシ基からなる。R2=OH であり、本発明のオリゴペプチドのカルボキシ基が脱プロトン化可能であり、かつ、例えばカリウム塩またはナトリウム塩などの塩として存在し得る場合が本発明の範囲内にある。

【0219】

実施形態 b) では、カルボキシ末端はアミノ基に連結されている。R2=NH₂ であり、NH₂ 基がプロトン化可能であり、かつ、例えば塩化物、臭化物、フッ化物またはヨウ化物などの塩として存在し得る場合が本発明の範囲内にある。

20

【0220】

本発明の好ましい実施形態では、R2 は、1～24 個の炭素原子、好ましくは 1～6 個、好ましくは 10～20 個、より好ましくは 12～18 個の炭素原子を有する、直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アルコキシ基である。

【0221】

本発明の一実施形態では、このアルコキシ基は、-OH、-SH、-COOH および -CONH₂ からなる群から選択される 1 以上の官能基によりさらに官能基化することができる。

【0222】

本発明の一実施形態では、R2 はステロールである。好適なステロールは「R1 部分」のところに記載されている。このステロールは、3-ヒドロキシ基を介して [AA] のカルボキシ末端の C=O 基に連結され、エステルとなっている。

30

【0223】

本発明の一実施形態では、R1 はスフィンゴ脂質である。好適なスフィンゴ脂質は「R2 部分」のところに記載されている。このスフィンゴ脂質は、そのアミノ基を介して [AA] のカルボキシ末端の末端 C=O 基に連結され、アミドとなっている。

【0224】

好ましいオリゴペプチド

本発明において好ましいオリゴペプチドは、式 (I) (式中、R1 は、1～24 個、好ましくは 1～12 個、好ましくは 1～6 個、最も好ましくは 2 個の炭素原子 (=アセチル) を有し、-OH、-SH、-COOH または -CONH₂ 基により官能基化されていてもよい直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基である) の構造を有するオリゴペプチドである。

40

【0225】

本発明において好ましいのは、式 (I) (式中、[AA] は、表 1、好ましくは表 1 の第 I 列に明示されているテトラペプチドからなり、R1 は、1～12 個、好ましくは 1～6 個、最も好ましくは 2 個の炭素原子 (=アセチル) を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される) のオリゴペプチドである。

【0226】

特に好ましいのは、式 (I) (式中、[AA] は、

50

- i) Arg Arg Arg Pro; Arg Arg Pro Arg、
- i i) Arg Pro Pro Tyr; Pro Pro Tyr Leu、好ましくは、Pro Pro Tyr Leu、
- i i i) Pro Tyr Leu Pro; Tyr Leu Pro Arg、または
- i v) Tyr Leu Pro Arg; Leu Pro Arg Pro

からなる群から選択されるテトラペプチドからなり、R 1 は、1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子(＝アセチル)を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される)

のオリゴペプチドである。

【0227】

本発明において好ましいのは、式(I)(式中、[AA]は、表1、好ましくは表1の第1列に明示されているテトラペプチドからなり、R 1 は、1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子(＝アセチル)を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択され、R 2 ＝－OHである)のオリゴペプチドである。

10

【0228】

特に好ましいのは、式(I)(式中、[AA]は、

- i) Arg Arg Arg Pro; Arg Arg Pro Arg、
- i i) Arg Pro Pro Tyr; Pro Pro Tyr Leu、好ましくは、Pro Pro Tyr Leu、
- i i i) Pro Tyr Leu Pro; Tyr Leu Pro Arg、または
- i v) Tyr Leu Pro Arg; Leu Pro Arg Pro

20

からなる群から選択されるテトラペプチドからなり、R 1 ＝アセチルであり、R 2 ＝OHである)のオリゴペプチドである。

【0229】

本発明において好ましいのは、式(I)(式中、[AA]は、表2、好ましくは表2の第1列に明示されているペンタペプチドからなり、R 1 は、1～24個、好ましくは1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子(＝アセチル)を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される)のオリゴペプチドである。

【0230】

本発明において好ましいのは、式(I)(式中、[AA]は、Arg Arg Arg Pro Arg、Arg Pro Pro Tyr Leu、Pro Tyr Leu Pro ArgまたはTyr Leu Pro Arg Proからなる群から選択され、R 1 は、1～24個、好ましくは1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子(＝アセチル)を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される)のオリゴペプチドである。

30

【0231】

本発明において好ましいのは、式(I)(式中、[AA]は、表2、好ましくは表2の第1列に明示されているペンタペプチドからなり、R 1 は、1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子(＝アセチル)を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択され、R 2 ＝－OHである)のオリゴペプチドである。

40

【0232】

本発明において好ましいのは、式(I)(式中、[AA]は、Arg Arg Arg Pro Arg、Arg Pro Pro Tyr Leu、Pro Tyr Leu Pro ArgおよびTyr Leu Pro Arg Proからなる群から選択され、R 1 ＝アセチル(acteyl)であり、R 2 ＝OHである)のオリゴペプチドである。

【0233】

本発明において好ましいのは、式(I)(式中、[AA]は、表3、好ましくは表3の第1列に明示されているヘキサペプチドからなり、R 1 は、1～24個、好ましくは1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子(＝アセチル)を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される)のオリゴペプチドである。

50

【0234】

本発明において好ましいのは、式（I）（式中、[AA]は、表3、好ましくは表3の第1列に明示されているヘキサペプチドからなり、R1は、1～24個、好ましくは1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子＝アセチル）を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択され、R2＝－OHである）のオリゴペプチドである。

【0235】

本発明において好ましいのは、式（I）（式中、[AA]は、表4、好ましくは表4の第1列に明示されているヘプタペプチドからなり、R1は、1～24個、好ましくは1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子（＝アセチル）を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される）のオリゴペプチドである。

10

【0236】

本発明において好ましいのは、式（I）（式中、[AA]は、表4、好ましくは表4の第1列に明示されているヘプタペプチドからなり、R1は、1～24個、好ましくは1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子（＝アセチル）を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択され、R2＝－OHである）のオリゴペプチドである。

【0237】

本発明において好ましいのは、式（I）（式中、[AA]は、表5、好ましくは表5の第1列に明示されているオクタペプチドからなり、R1は、1～24個、好ましくは1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子（＝アセチル）を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される）のオリゴペプチドである。

20

【0238】

本発明において好ましいのは、式（I）（式中、[AA]は、表5、好ましくは表5の第1列に明示されているオクタペプチドからなり、R1は、1～24個、好ましくは1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子（＝アセチル）を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択され、R2＝－OHである）のオリゴペプチドである。

30

【0239】

本発明において好ましいのは、式（I）（式中、[AA]は、表6、好ましくは表6の第1列に明示されているノナペプチドからなり、R1は、1～24個、好ましくは1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子（＝アセチル）を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される）のオリゴペプチドである。

【0240】

本発明において好ましいのは、式（I）（式中、[AA]は、表6、好ましくは表6の第1列に明示されているノナペプチドからなり、R1は、1～24個、好ましくは1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子（＝アセチル）を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択され、R2＝－OHである）のオリゴペプチドである。

40

【0241】

本発明において好ましいのは、式（I）（式中、[AA]は、表7、好ましくは表7の第1列に明示されているデカペプチドからなり、R1は、1～24個、好ましくは1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子（＝アセチル）を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される）のオリゴペプチドである。

【0242】

本発明において好ましいのは、式（I）（式中、[AA]は、表7、好ましくは表7の

50

第 I 列に明示されているデカペプチドからなり、R 1 は、1 ～ 2 4 個、好ましくは 1 ～ 1 2 個、好ましくは 1 ～ 6 個、最も好ましくは 2 個の炭素原子 (= アセチル) を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択され、R 2 = -OH である) のオリゴペプチドである。

【0 2 4 3】

本発明において好ましいのは、式 (I) (式中、[AA] は、表 8、好ましくは表 8 の第 I 列に明示されているウンデカペプチドからなり、R 1 は、1 ～ 2 4 個、好ましくは 1 ～ 1 2 個、好ましくは 1 ～ 6 個、最も好ましくは 2 個の炭素原子 (= アセチル) を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される) のオリゴペプチドである。

10

【0 2 4 4】

本発明において好ましいのは、式 (I) (式中、[AA] は、表 8、好ましくは表 8 の第 I 列に明示されているウンデカペプチドからなり、R 1 は、1 ～ 2 4 個、好ましくは 1 ～ 1 2 個、好ましくは 1 ～ 6 個、最も好ましくは 2 個の炭素原子 (= アセチル) を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択され、R 2 = -OH である) のオリゴペプチドである。

【0 2 4 5】

本発明において好ましいのは、式 (I) (式中、[AA] は、表 9、好ましくは表 9 の第 I 列に明示されているドデカペプチドからなり、R 1 は、1 ～ 2 4 個、好ましくは 1 ～ 1 2 個、好ましくは 1 ～ 6 個、最も好ましくは 2 個の炭素原子 (= アセチル) を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される) のオリゴペプチドである。

20

【0 2 4 6】

本発明において好ましいのは、式 (I) (式中、[AA] は、表 9、好ましくは表 9 の第 I 列に明示されているドデカペプチドからなり、R 1 は、1 ～ 2 4 個、好ましくは 1 ～ 1 2 個、好ましくは 1 ～ 6 個、最も好ましくは 2 個の炭素原子 (= アセチル) を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択され、R 2 = -OH である) のオリゴペプチドである。

【0 2 4 7】

本発明において好ましいのは、式 (I) (式中、[AA] は、表 10、好ましくは表 10 の第 I 列に明示されているトリデカペプチドからなり、R 1 は、1 ～ 2 4 個、好ましくは 1 ～ 1 2 個、好ましくは 1 ～ 6 個、最も好ましくは 2 個の炭素原子 (= アセチル) を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される) のオリゴペプチドである。

30

【0 2 4 8】

本発明において好ましいのは、式 (I) (式中、[AA] は、表 10、好ましくは表 10 の第 I 列に明示されているトリデカペプチドからなり、R 1 は、1 ～ 2 4 個、好ましくは 1 ～ 1 2 個、好ましくは 1 ～ 6 個、最も好ましくは 2 個の炭素原子 (= アセチル) を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択され、R 2 = -OH である) のオリゴペプチドである。

40

【0 2 4 9】

本発明において好ましいのは、式 (I) (式中、[AA] は、表 11、好ましくは表 11 の第 I 列に明示されているテトラデカペプチドからなり、R 1 は、1 ～ 2 4 個、好ましくは 1 ～ 1 2 個、好ましくは 1 ～ 6 個、最も好ましくは 2 個の炭素原子 (= アセチル) を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される) のオリゴペプチドである。

【0 2 5 0】

本発明において好ましいのは、式 (I) (式中、[AA] は、表 11、好ましくは表 11 の第 I 列に明示されているテトラデカペプチドからなり、R 1 は、1 ～ 2 4 個、好ましくは 1 ～ 1 2 個、好ましくは 1 ～ 6 個、最も好ましくは 2 個の炭素原子 (= アセチル) を

50

有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択され、 $R_2 = -OH$ である）のオリゴペプチドである。

【0251】

本発明において好ましいのは、式（I）（式中、 $[AA]$ は、表12、好ましくは表12の第1列に明示されているペンタデカペプチドからなり、 R_1 は、1～24個、好ましくは1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子（＝アセチル）を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択される）のオリゴペプチドである。

【0252】

本発明において好ましいのは、式（I）（式中、 $[AA]$ は、表12、好ましくは表12の第1列に明示されているペンタデカペプチドからなり、 R_1 は、1～24個、好ましくは1～12個、好ましくは1～6個、最も好ましくは2個の炭素原子（＝アセチル）を有する直鎖飽和または不飽和または分枝飽和または不飽和アシル基から選択され、 $R_2 = -OH$ である）のオリゴペプチドである。

【0253】

本発明の好ましい実施形態では、 n は少なくとも4、好ましくは少なくとも5であり； $[AA]$ は、配列番号1の1～15番のアミノ酸から、好ましくは配列番号1の1～5番のアミノ酸から、好ましくは5～9番のアミノ酸から、より好ましくは6～9番のアミノ酸から、好ましくは7～11番のアミノ酸から、より好ましくは8～12番のアミノ酸から選択される。

【0254】

式（II）のオリゴペプチド

本発明の一実施形態は、皮膚および／または毛髪の再生率を刺激するための構造（II）のオリゴペプチドの化粧的使用を対象とする。これらのオリゴペプチドは好ましくは、ヒト皮膚の細胞数の減少に対して、または毛髪成長を促進および／または再生するために、ならびに毛髪喪失に対して有用な化粧用調製物である。

【0255】

一実施形態では、式（II）のオリゴペプチドは、

l. ヒト皮膚または毛髪の老化、および／または

m. しわなどの老化症状に対する予防のため、および／または

n. 上皮層および真皮層の減少、および／または

o. 細胞外マトリックスの変化および／または上皮細胞および真皮細胞の再生の低下、および／または

p. 真皮上皮接合部の変容、および／または

q. 弾性の喪失、および／または

r. 毛髪ダメージおよび／または毛髪喪失

の化粧的処置に特に有用である。

【0256】

一実施形態では、これらのオリゴペプチドは好ましくは、

s. ヒト皮膚および／または毛髪の再生率の刺激

に有用である。

【0257】

好ましい実施形態では、これらのオリゴペプチドは、

t. mRNAの産生を刺激するのに有効な化粧用調製物の製造、および／または

u. コラーゲン、エラスチンまたはプロテオグリカンなどのマトリックスタンパク質の刺激、および／または

v. シンデカン-1合成の刺激

に用いられる。

【0258】

式（II）のオリゴペプチド：

$R1 - [AA]_n - R2 \quad (I I)$

[式中、

[AA] は少なくとも4個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも3個が、配列番号1の4個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ／または [AA] は少なくとも5個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも4個が、配列番号1の5個の連続するアミノ酸と同一であり、

$n = 4 \sim 15$ であり、

R1 は、[AA] のアミノ末端部分の NH_2 基に連結され、

a) $-H$ 、

b) 1～24個の炭素原子を有し、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ もしくは $-CONH_2$ 基により官能基化されていてもよい、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アシル基、

c) 二官能性リンカーを介して [AA] のアミノ末端部分に連結されているステロール基もしくはスフィンゴ脂質基

からなる群から選択され、

R2 は、[AA] のカルボキシ末端部分の $C=O$ 基に連結され、

a) $-OH$ 、

b) $-NH_2$ 、

c) 1～24個の炭素原子を有する、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アルコキシ基、または

d) ステロール基またはスフィンゴ脂質基

からなる群から選択される]

のオリゴペプチド。

【0259】

この実施形態では、[AA] は少なくとも4個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも3個が配列番号1の4個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号1の、あり得る4個の連続するアミノ酸が表1に示されている。

【0260】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA] は少なくとも4個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも75%、好ましくは100%が、配列番号1の4個の連続するアミノ酸と同一である。

【0261】

好ましい実施形態では、[AA] は少なくとも4個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも3個のアミノ酸が、配列番号1の4個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その3個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の4個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0262】

従って、本発明のこの実施形態では、[AA] は少なくとも4個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも75%が、配列番号1の4個の連続するアミノ酸と同一であり、その3個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の4個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0263】

以下のチャートは本発明のこの実施形態を示す。XおよびYはさらなるアミノ酸である。

10

20

30

40

【表 1 4】

位置番号	1	2	3	4
配列番号 1	Arg	Arg	Arg	Pro
[AA]	Arg	X	Arg	Pro
[AA]	Arg	Arg	Arg	Y

【0 2 6 4】

好ましい実施形態では、[A A] は少なくとも 4 個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも 3 個が、表 1 の第 1 列の 4 個の連続するアミノ酸と同一である。

10

【0 2 6 5】

さらなる実施形態では、[A A] は 4 個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも 3 個が、配列番号 1 の 4 個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号 1 の、あり得る 4 個の連続するアミノ酸が表 1 に示されている。

【0 2 6 6】

従って、本発明のこの実施形態では、[A A] は 4 個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも 75 %、好ましくは 100 % が、配列番号 1 の 4 個の連続するアミノ酸と同一である。

【0 2 6 7】

好ましい実施形態では、[A A] は 4 個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも 3 個のアミノ酸が、配列番号 1 の 4 個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その 3 個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号 1 の 4 個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

20

【0 2 6 8】

この実施形態では、[A A] は少なくとも 5 個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも 4 個が、配列番号 1 の 5 個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号 1 の、あり得る 5 個の連続するアミノ酸が表 2 に示されている。

【0 2 6 9】

従って、本発明のこの実施形態では、[A A] は少なくとも 5 個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも 80 %、好ましくは 100 % が、配列番号 1 の 5 個の連続するアミノ酸と同一である。

30

【0 2 7 0】

好ましい実施形態では、[A A] は少なくとも 5 個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも 4 個のアミノ酸が、配列番号 1 の 5 個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その 4 個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号 1 の 5 個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0 2 7 1】

従って、本発明のこの実施形態では、[A A] は少なくとも 5 個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも 80 % が、配列番号 1 の 5 個の連続するアミノ酸と同一であり、その 4 個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号 1 の 5 個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

40

【0 2 7 2】

好ましい実施形態では、[A A] は少なくとも 5 個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも 4 個が、表 2 の第 1 列の 5 個の連続するアミノ酸と同一である。

【0 2 7 3】

さらなる実施形態では、[A A] は 5 個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも 4 個が、配列番号 1 の 5 個の連続するアミノ酸と同一である。配列番号 1 の、あり得る 5 個の連続するアミノ酸が表 2 に示されている。

【0 2 7 4】

従って、本発明のこの実施形態では、[A A] は 5 個のアミノ酸からなり、そのうち少

50

なくとも80%、好ましくは100%が、配列番号1の5個の連続するアミノ酸と同一である。

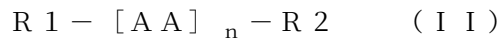
【0275】

好ましい実施形態では、[AA]は5個のアミノ酸からなり、そのうち少なくとも4個のアミノ酸が、配列番号1の5個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ、その4個の同一アミノ酸の位置もまた、配列番号1の5個のアミノ酸の個々の位置と比べた場合に同一である。

【0276】

オリゴペプチド

本発明のさらなる実施形態は、式 (II)



[式中、

[AA]は、少なくとも4個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも3個が、配列番号1の4個の連続するアミノ酸と同一であり、かつ/または[AA]は、少なくとも5個のアミノ酸を含み、そのうち少なくとも4個が、配列番号1の5個の連続するアミノ酸と同一であり、

n = 4 ~ 15、好ましくは、n = 4、n = 5であり、

R1は、[AA]のアミノ末端部分のNH₂基に連結され、

a) -H、

b) 1 ~ 24個の炭素原子を有し、-OH、-SH、-COOHもしくは-CONH₂基により官能基化されていてもよい、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アシル基、

c) 二官能性リンカーを介して[AA]のアミノ末端部分に連結されているステロール基もしくはスフィンゴ脂質基

からなる群から選択され、

R2は、[AA]のカルボキシ末端部分のC=O基に連結され、

a) -OH、

b) -NH₂、

c) 1 ~ 24個の炭素原子を有する、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アルコキシ基、または

d) ステロール基またはスフィンゴ脂質基

からなる群から選択され、

ただし、R1が-Hである場合、R2は-OHではなく；またはR2が-OHである場合、R1は-Hではなく；かつ

[AA]はArg Lys Pro Arg、Phe-Tyr-Arg-Pro-Arg、Ala-Arg-Asp-Pro-Argではない]のオリゴペプチドに関する。

【0277】

驚くことに、これらのオリゴペプチドは、好ましくは、皮膚および/または毛髪の再生率のために化粧用組成物において使用可能であることが判明した。

【0278】

オリゴペプチドの合成

本発明のオリゴペプチドは、化学的合成もしくは酵素的合成により、または配列番号1のような配列を含む微生物、植物または動物の天然タンパク質の制御された加水分解により得ることができる。配列番号1のような配列または配列番号1の少なくとも4個のアミノ酸からなる少なくとも1つのフラグメント、または天然タンパク質の加水分解により得られる配列番号1の1 ~ 15番または1 ~ 5番、または5 ~ 9番、または6 ~ 9番、または7 ~ 11番、または8 ~ 12番を含む加水分解物は、膜濾過、クロマトグラフィーまたは免疫沈降などの公知の技術によって精製することができる。これらのオリゴペプチドはまた、それらのオリゴペプチドを天然に形成するか、または本発明のオリゴペプチドを形成するように遺伝的に改変することができたか、または発酵中に発酵条件による何らかの

10

20

30

40

50

他の方法で操作される微生物によって産生させることができる。これらのアミノ酸はそのペプチドフラグメントにおいてL型、D型またはDL型のいずれかで生じ得る。

【0279】

化粧用組成物

本発明の一実施形態は、式(I)の構造の少なくとも1つのオリゴペプチドを含む化粧用組成物を対象とする。

【0280】

このオリゴペプチドは好ましくは、0.05～500 ppm、好ましくは0.5～100 ppmの濃度で用いられる。

【0281】

これらのオリゴペプチドは好ましくは、例えば、水、グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、エトキシ化またはプロポキシ化ジグリコール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールまたは前記溶媒の混合物などの化粧用調製物に認可された1以上の溶媒に溶解される。さらに、リポソーム中で可溶化された、または有機ポリマーに吸着されたオリゴペプチド、または局所適用に許容される同様の材料を使用することができる。

【0282】

これらの溶媒の他、さらなる補助剤および添加剤も、本発明に従って使用される調製物中に存在してもよい。

【0283】

化粧用調製物および／または皮膚科調製物

本発明におけるオリゴペプチドおよび化粧的使用は、例えば、ヘアシャンプー、ヘアローション、入浴フォーム、シャワー用入浴剤、クリーム、ゲル、ローション、アルコール性／水性／アルコール性溶液、エマルジョン、ワックス／脂塊、スティック調製物、粉末または軟膏などの化粧用調製物を製造するために役立ち得る。これらの調製物はまた、さらなる補助剤および添加剤として、弱い界面活性剤、油体、乳化剤、パール化ワックス、粘稠度調節剤、増粘剤、過脂肪剤、安定剤、ポリマー、シリコン化合物、脂、ワックス、レシチン、リン脂質、UV光防護因子、生活性成分、抗酸化剤、脱臭剤、制汗剤、ふけ防止剤、膜形成剤、膨潤剤、駆虫剤、セルフトニンゲル剤、チロシン阻害剤（脱色素剤）、屈水性誘発剤、可溶化剤、保存剤、香油、染料などを含み得る。

【0284】

界面活性剤

存在してもよい界面活性物質としては、陰イオン性、非イオン性、陽イオン性、および／または両性もしくは双極性界面活性剤があり、その組成物中の含量は通常、約1～70重量%、好ましくは5～50重量%、特に10～30重量%である。陰イオン性界面活性剤の典型例としては、石鹼、アルキルベンゼンスルホネート、アルカンスルホネート、オレフィンスルホネート、アルキルエーテルスルホネート、グリセロールエーテルスルホネート、 α -メチルエステルスルホネート、スルホ脂肪酸、アルキルスルフェート、アルキルエーテルスルフェート、グリセロールエーテルスルフェート、脂肪酸エーテルスルフェート、ヒドロキシ混合エーテルスルフェート、モノグリセリド（エーテル）スルフェート、脂肪酸アミド（エーテル）スルフェート、モノおよびジアルキルスルホスクシネート、モノおよびジアルキルスルホスクシナメート(sulphosuccinamates)、スルホトリグリセリド、アミド石鹼、エーテルカルボン酸およびその塩、脂肪酸イセチオネート、脂肪酸サルコシネート、脂肪酸タウリド、N-アシルアミノ酸（例えば、アシルラクチレート、アシルタルトレート、アシルグルタメートおよびアシルアスパルテートなど）、アルキルオリゴグルコシドスルフェート、タンパク質脂肪酸縮合物（特に、コムギに基づく植物生成物）ならびにアルキル（エーテル）ホスフェートがある。陰イオン性界面活性剤がポリグリコールエーテル鎖を含む場合、これらは通常の均一な分布を持つこともできるが、狭い均一分布を持つのが好ましい。非イオン性界面活性剤の典型例としては、脂肪アルコールポリグリコールエーテル、アルキルフェノールポリグリコールエーテル、脂肪酸ポリグリコ

10

20

30

40

50

ールエステル、脂肪酸アミドポリグリコールエーテル、脂肪アミンポリグリコールエーテル、アルコキシ化トリグリセリド、混合エーテルおよび混合ホルマール、所望により部分的に酸化されたアルク（エン）イルオリゴグリコシドおよびグルコロン酸誘導体、脂肪酸N-アルキルグルカミド、タンパク質加水分解物（特に、コムギに基づく植物生成物）、ポリオール脂肪酸エステル、糖エステル、ソルビタンエステル、ポリソルベートならびにアミノオキシドがある。非イオン性界面活性剤がポリグリコールエーテル鎖を含む場合、これらは通常の均一な分布を持つこともできるが、狭い均一分布を持つのが好ましい。陽イオン性界面活性剤の典型例としては、第四級アンモニウム化合物（例えば、ジメチルジステアリルアンモニウムクロリドなど）、および第四級エステル、特に、第四級化脂肪酸トリアルカノールアミンエステル塩がある。両性および双極性界面活性剤の典型例としては、アルキルベタイン、アルキルアミドベタイン、アミノプロピオネート、アミノグリシネート、イミダゾリニウムベタインおよびスルホベタインがある。具体的な界面活性剤はもっぱら公知の化合物である。特に好適な弱性、すなわち特に皮膚適合性の、界面活性剤の典型例としては、脂肪アルコールポリグリコールエーテルスルフェート、モノグリセリドスルフェート、モノおよび／またはジアルキルスルホスクシネート、脂肪酸イセチオネート、脂肪酸サルコシネート、脂肪酸タウリド、脂肪酸グルタメート、 α -オレフィンスルホネート、エーテルカルボン酸、アルキルオリゴグリコシド、脂肪酸グルカミド、アルキルアミドベタイン、アンホアセタールおよび／またはタンパク質脂肪酸縮合物（コムギタンパク質に基づくものが好ましい）がある。

【0285】

油体

好適な油体としては、例えば、6～18個、好ましくは8～10個の炭素原子を有する脂肪アルコールに基づくGuerbetalアルコール、直鎖 C_6-C_{22} -脂肪酸の、直鎖もしくは分枝 C_6-C_{22} -脂肪アルコールとのエステル、および／または分枝 C_6-C_{13} -カルボン酸の、直鎖もしくは分枝 C_6-C_{22} -脂肪アルコールとのエステル、例えば、ミリスチン酸ミリスチル、パルミチン酸ミリスチル、ステアリン酸ミリスチル、イソステアリン酸ミリスチル、オレイン酸ミリスチル、ベヘン酸ミリスチル、エルカ酸ミリスチル、ミリスチン酸セチル、パルミチン酸セチル、ステアリン酸セチル、イソステアリン酸セチル、オレイン酸セチル、ベヘン酸セチル、エルカ酸セチル、ミリスチン酸ステアリル、パルミチン酸ステアリル、ステアリン酸ステアリル、イソステアリン酸ステアリル、オレイン酸ステアリル、ベヘン酸ステアリル、エルカ酸ステアリル、ミリスチン酸イソステアリル、パルミチン酸イソステアリル、ステアリン酸イソステアリル、イソステアリン酸イソステアリル、オレイン酸イソステアリル、ベヘン酸イソステアリル、オレイン酸イソステアリル、ミリスチン酸オレイル、パルミチン酸オレイル、ステアリン酸オレイル、イソステアリン酸オレイル、オレイン酸オレイル、ベヘン酸オレイル、エルカ酸オレイル、ミリスチン酸ベヘニル、パルミチン酸ベヘニル、ステアリン酸ベヘニル、イソステアリン酸ベヘニル、オレイン酸ベヘニル、ベヘン酸ベヘニル、エルカ酸ベヘニル、ミリスチン酸エルシル、パルミチン酸エルシル、ステアリン酸エルシル、イソステアリン酸エルシル、オレイン酸エルシル、ベヘン酸エルシルおよびエルカ酸エルシルがある。また、直鎖 C_6-C_{22} -脂肪酸の、分枝アルコール、特に、2-エチルヘキサノールとのエステル； $C_{18}-C_{38}$ -アルキルヒドロキシカルボン酸の、直鎖もしくは分枝 C_6-C_{22} -脂肪アルコール（ドイツ特許第19756377 A1号参照）、特に、リンゴ酸ジオクチルとのエステル；直鎖および／または分枝脂肪酸の、多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、ジメチルジオールまたはトリメルトリオールなど）および／またはGuerbetalアルコールとのエステル； C_6-C_{10} -脂肪酸に基づくトリグリセリド； C_6-C_{18} -脂肪酸に基づく液体モノ／ジ／トリグリセリド混合物； C_6-C_{22} -脂肪アルコールおよび／またはGuerbetalアルコールの、芳香族カルボン酸、特に、安息香酸とのエステル； C_2-C_{12} -ジカルボン酸の、1～22個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコール、または2～10個の炭素原子と2～6個のヒドロキシル基を有するポリオール、植物油、分枝第一級アルコール、置換シクロヘキサン、直鎖および分

枝 C_6-C_{22} -脂肪アルコールカーボネート、例えば、ジカプリリルカーボネート（Cetiol（登録商標）CC）、6～18個、好ましくは8～10個の炭素原子を有する脂肪アルコールに基づくGuerbetカーボネートとのエステル；安息香酸の、直鎖および／または分枝 C_6-C_{22} -アルコール（例えば、Finsolv（登録商標）TN）、アルキル基1個当たり6～22個の炭素原子を有する、直鎖もしくは分枝、対称もしくは不斉ジアルキルエーテル（例えば、ジカプリリルエーテル（Cetiol（登録商標）OE）とのエステル；ポリオール、シリコン油（とりわけ、シクロメチコン、シリコンメチコン種）および／または脂肪族もしくはナフタレン炭化水素、例えば、スクアラン、スクアレンまたはジアルキルシクロヘキサンとのエポキシド化脂肪酸エステルの開環生成物が好適である。

10

【0286】

乳化剤

好適な乳化剤としては、例えば、以下の群の少なくとも1つに由来する非イオン性界面活性剤が挙げられる。

- ・ 8～22個の炭素原子を有する直鎖脂肪アルコール、12～22個の炭素原子を有する脂肪酸、アルキル基に8～15個の炭素原子を有するアルキルフェノール、およびアルキル基に8～22個の炭素原子を有するアルキルアミンに対する、エチレンオキシド2～30molおよび／またはプロピレンオキシド0～5molの付加生成物；
- ・ アルク（エン）イル基に8～22個の炭素原子を有するアルキルおよび／またはアルケニルオリゴグリコシド、ならびにそのエトキシ化類似体；
- ・ ヒマシ油および／または硬化ヒマシ油に対する、エチレンオキシド1～15molの付加生成物；
- ・ ヒマシ油および／または硬化ヒマシ油に対する、エチレンオキシド15～60molの付加生成物；
- ・ グリセロールおよび／またはソルビタンの、12～22個の炭素原子を有する不飽和、直鎖または飽和、分枝脂肪酸、および／または3～18個の炭素原子を有するヒドロキシカルボン酸との部分エステル、ならびにそのエチレンオキシド1～30molの付加生成物；
- ・ ポリグリセロール（平均自己縮合度2～8）、ポリエチレングリコール（分子量400～5000）、トリメチロールプロパン、ペンタエリトリール、糖アルコール（例えば、ソルビトール）、アルキルグルコシド（例えば、メチルグルコシド、ブチルグルコシド、ラウリルグルコシド）、およびポリグルコシド（例えば、セルロース）の、12～22個の炭素原子を有する飽和および／もしくは不飽和、直鎖もしくは分枝脂肪酸、ならびに／または3～18個の炭素原子を有するヒドロキシカルボン酸との部分エステル、ならびにそのエチレンオキシド1～30molの付加生成物；
- ・ ペンタエリトリール、脂肪酸、クエン酸および脂肪アルコールの混合エステル、ならびに／または6～22個の炭素原子を有する脂肪酸、メチルグルコースおよびポリオール、好ましくは、グリセロールもしくはポリグリセロールの混合エステル；
- ・ モノー、ジーおよびトリアルキルホスフェート、ならびにモノー、ジーおよび／またはトリーPEGアルキルホスフェート、ならびにその塩；
- ・ 羊毛脂アルコール；
- ・ ポリシロキサンーポリアルキルーポリエーテルコポリマーおよび対応する誘導体；
- ・ ブロックコポリマー、例えば、ポリエチレングリコールー30ジポリヒドロキシステアレート；
- ・ ポリマー乳化剤、例えば、Goodrich製のPemulen級（TR-1、TR-2）；
- ・ ポリアルキレングリコール、および
- ・ グリセロールカーボネート。

20

30

40

【0287】

エチレンオキシド付加生成物

50

脂肪アルコール、脂肪酸、アルキルフェノールまたはヒマシ油に対するエチレンオキシドおよび／またはプロピレンオキシドの付加生成物は公知の市販品である。これらは均一な混合物であり、その平均アルコキシル化度は、エチレンオキシドおよび／またはプロピレンオキシドと、その付加反応が行われる基質の物質量の比に対応する。グリセロールに対するエチレンオキシドの付加生成物の C_{12} / C_{18} -脂肪酸モノーおよびジエステルは、化粧用調製物用のリファッティング剤として知られている。

【0288】

アルキルおよび／またはアルケニルオリゴグリコシド

アルキルおよび／またはアルケニルオリゴグリコシド、それらの調製およびそれらの使用は先行技術から既知である。これらは特に、グルコースまたはオリゴ糖を、8～18個の炭素原子を有する第一級アルコールと反応させることにより調製される。このグリコシド基に関して、両モノグリコシドとも、環状糖基が脂肪アルコールに、さらにまた、好ましくは約8までのオリゴマー化度を有するオリゴマーグリコシドにグリコシド結合している場合が好適である。ここでオリゴマー化度は、このような工業級製品に慣例の均一分布に基づく統計学的平均値である。

【0289】

部分グリセリド

好適な部分グリセリドの典型例としては、ヒドロキシステアリン酸モノグリセリド、ヒドロキシステアリン酸ジグリセリド、イソステアリン酸モノグリセリド、イソステアリン酸ジグリセリド、オレイン酸モノグリセリド、オレイン酸ジグリセリド、リシンオレイン酸モノグリセリド、リシンオレイン酸ジグリセリド、リノール酸モノグリセリド、リノール酸ジグリセリド、リノレン酸モノグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、エルシン酸モノグリセリド、エルシン酸ジグリセリド、酒石酸モノグリセリド、酒石酸ジグリセリド、クエン酸モノグリセリド、クエン酸ジグリセリド、リンゴ酸モノグリセリド、リンゴ酸ジグリセリド、およびその製造工程の副生成物としての少量のトリグリセリドも含み得る、その工業級混合物が挙げられる。同様に、前記部分グリセリドに対するエチレンオキシド 1～30 mol、好ましくは 5～10 mol の付加生成物も好適である。

【0290】

ソルビタンエステル

好適なソルビタンエステルとしては、モノイソステアリン酸ソルビタン、セスキイソステアリン酸ソルビタン、ジイソステアリン酸ソルビタン、トリイソステアリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、ジオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノエルカ酸ソルビタン、セスキエルカ酸ソルビタン、ジエルカ酸ソルビタン、トリエルカ酸ソルビタン、モノリシンオレイン酸ソルビタン、セスキリシンオレイン酸ソルビタン、ジリシンオレイン酸ソルビタン、トリリシンオレイン酸ソルビタン、モノヒドロキシステアリン酸ソルビタン、セスキヒドロキシステアリン酸ソルビタン、ジヒドロキシステアリン酸ソルビタン、トリヒドロキシステアリン酸ソルビタン、モノ酒石酸ソルビタン、セスキ酒石酸ソルビタン、ジ酒石酸ソルビタン、トリ酒石酸ソルビタン、モノクエン酸ソルビタン、セスキクエン酸ソルビタン、ジクエン酸ソルビタン、トリクエン酸ソルビタン、モノマレイン酸ソルビタン、セスキマレイン酸ソルビタン、ジマレイン酸ソルビタン、トリマレイン酸ソルビタン、およびその工業級混合物が挙げられる。同様に、前記ソルビタンエステルに対するエチレンオキシド 1～30 mol、好ましくは 5～10 mol の付加生成物も好適である。

【0291】

ポリグリセロールエステル

好適なポリグリセロールエステルの典型例としては、ポリグリセリル-2 ジポリヒドロキシステアリン酸エステル (Dehymuls (登録商標) PGPH)、ポリグリセリル-3 ジイソステアリン酸エステル (Lameform (登録商標) TGI)、ポリグリセリル-4 イソステアリン酸エステル (Isolan (登録商標) GI 34)、ポリグリセリル-3 オレイン酸エステル、ジイソステアロイルポリグリセリル-3 ジイソステア

10

20

30

40

50

リン酸エステル (Isolan (登録商標) PDI)、ポリグリセリル-3メチルグルコースジステアリン酸エステル (Tego Care (登録商標) 450)、ポリグリセリル-3蜜蝋 (Cera Bellina (登録商標))、ポリグリセリル-4カプリン酸エステル (ポリグリセロールカプリン酸エステル T2010/90)、ポリグリセリル-3セチルエーテル (Chimexane (登録商標) NL)、ポリグリセリル-3ジステアリン酸エステル (Cremophor (登録商標) GS 32) およびポリグリセリルポリリシンオレイン酸エステル (Admul (登録商標) WOL 1403)、ポリグリセリルジメレートイソステアリン酸エステル、およびそれらの混合物が挙げられる。さらなる好適なポリオールエステルの例としては、トリメチロールプロパンまたはペンタエリトリトールの、ラウリン酸、ココヤシ脂肪酸、牛脂脂肪酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ベヘン酸などとのモノー、ジーおよびトリエステル (所望により、1~30 molのエチレンオキシドと反応させてもよい) が挙げられる。

10

【0292】

陰イオン性乳化剤

典型的な陰イオン性乳化剤としては、12~22個の炭素原子を有する脂肪族脂肪酸 (例えば、パルミチン酸、ステアリン酸またはベヘン酸)、および12~22個の炭素原子を有するジカルボン酸 (例えば、アゼライン酸またはセバシン酸) が挙げられる。

【0293】

両性および陽イオン性乳化剤

さらに、双極性界面活性剤も乳化剤として使用可能である。「双極性界面活性剤」とは、分子内に少なくとも1つの第四級アンモニウム基と少なくとも1つのカルボン酸基と1つのスルホン酸基を有する界面活性化合物を指す。特に好適な双極性界面活性剤としては、いわゆるベタイン、例えば、N-アルキル-N,N-ジメチルアンモニウムグリシネート、例えば、ココアルキルジメチルアンモニウムグリシネート、N-アシルアミノプロピル-N,N-ジメチルアンモニウムグリシネート、例えば、ココアシルアミノプロピルジメチルアンモニウムグリシネート、および2-アルキル-3-カルボキシメチル-3-ヒドロキシエチルイミダゾリン (各場合においてアルキル基またはアシル基に8~18個の炭素原子を有する)、ならびにココアシルアミノエチルヒドロキシエチルカルボキシメチルグリシネートが挙げられる。特に好ましいものとしては、CTFA名コカミドプロピルベタインとして知られている脂肪酸アミド誘導体が挙げられる。同様に、好適な乳化剤として、両性界面活性剤がある。「両性界面活性剤」とは、C₈~C₁₈-アルキル基またはアシル基とは別に、分子内に少なくとも1つの遊離アミノ基と少なくとも1つの-COOH基または-SO₃H基を含み、分子内塩を形成することができる界面活性化合物を意味する。好適な両性界面活性剤の例としては、N-アルキルグリシン、N-アルキルアミノプロピオン酸、N-アルキルアミノ酪酸、N-アルキルイミノジプロピオン酸、N-ヒドロキシエチル-N-アルキルアミドプロピルグリシン、N-アルキルタウリン、N-アルキルサルコシン、2-アルキルアミノプロピオン酸およびアルキルアミノ酢酸 (各場合においてアルキル基またはアシル基に8~18個の炭素原子を有する) が挙げられる。特に好ましい両性界面活性剤は、N-ココアルキルアミノプロピオネート、ココアシルアミノエチルアミノプロピオネートおよびC₁₂~C₁₈-アシルサルコシンである。最後に、陽イオン性界面活性剤も乳化剤として好適であり、第四級エステル種、好ましくは、メチル第四級化ジ脂肪酸トリエタノールアミンエステル塩が特に好ましい。

20

30

40

【0294】

脂およびワックス

脂の典型例としては、グリセリド、すなわち、高級脂肪酸の混合グリセロールエステルから本質的になる固体または液体の植物または動物生成物があり、好適なワックスとしては、とりわけ、例えば、カンデリラ蠟、カルナウバ蠟、木蠟、エスパルト蠟、コルク蠟、グアルマ蠟、米は胚芽油蠟、サトウキビ蠟、オーリキュリー蠟、モンタン蠟、蜜蠟、セラックワックス、鯨蠟、ラノリン (羊毛脂)、尾脂、セレシン、オゾケライト (地蠟)、ワセリン、パラフィン蠟、微晶質蠟などの天然蠟; 例えば、モンタンエステル蠟、サソール

50

蠟、硬化ホホバ蠟などの化学修ワックス（ハードワックス）、ならびに例えば、ポリアルキレンワックスおよびポリエチレングリコールワックスなどの合成ワックスがある。脂の他、好適な添加剤として、レシチンおよびリン脂質などの脂様物質もある。レシチンとは、当業者には、脂肪酸、グリセロール、リン酸およびコリンからエステル化により形成されたグリセロリン脂質を意味するものと理解されている。よって、レシチンは、専門家の間ではホスファチジルコリン（PC）と呼ばれる場合も多い。挙げられる天然レシチンの例としては、ホスファチジン酸とも呼ばれ、1, 2-ジアシル-sn-グリセロール-3-リン酸の誘導体を構成するケファリンがある。これに対し、リン脂質は通常、リン酸の、グリセロール（リン酸グリセロール）とのモノエステル、好ましくは、ジエステルを意味するものと理解され、一般に脂に分類されている。さらに、スフィンゴシンまたはスフィンゴ脂質も好適である。

10

【0295】

パール化ワックス

好適なパール化ワックスの例としては、アルキレングリコールエステル、具体的には、エチレングリコールジステアリン酸エステル；脂肪酸アルカノールアミド、具体的には、ココヤシ脂肪酸ジエタノールアミド；部分グリセリド、具体的には、ステアリン酸モノグリセリド；所望によりヒドロキシ置換されたポリ塩基性カルボン酸の、6～22個の炭素原子を有する脂肪アルコールとのエステル、具体的には、酒石酸の長鎖エステル；脂肪物質、例えば、総炭素原子が少なくとも24個である、脂肪アルコール、脂肪ケトン、脂肪アルデヒド、脂肪エーテルおよび脂肪カーボネートなど、具体的には、ラウロンおよびジステアリルエーテル；ステアリン酸、ヒドロキシステアリン酸またはベヘン酸などの脂肪酸；12～22個の炭素原子を有するオレフィンエポキシドの、12～22個の炭素原子を有する脂肪アルコールおよび／または2～15個の炭素原子と2～10個のヒドロキシル基を有するポリオールとの開環生成物、およびそれらの混合物が挙げられる。

20

【0296】

粘稠度調節剤および増粘剤

好適な粘稠度調節剤は、主として、12～22個、好ましくは16～18個の炭素原子を有する脂肪アルコールまたはヒドロキシ脂肪アルコール、および部分グリセリド、脂肪酸またはヒドロキシ脂肪酸である。好ましいものとして、これらの物質と、アルキルオリゴグルコシドおよび／または同一鎖長の脂肪酸N-メチルグルカミドおよび／またはポリグリセロールポリ-1,2-ヒドロキシステアレートとの組合せが挙げられる。好適な増粘剤としては、例えば、Aerosil級（親水性シリカ）、多糖類、特に、キサンタンガム、グアーガム、寒天、アルギン酸塩およびチロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロース、ならびに脂肪酸の、比較的高分子量のポリエチレングリコールモノおよびジエステル、ポリアクリレート（例えば、Goodrich製のCarbopols（登録商標）およびPemulen級；Sigma製のSynthalens（登録商標）；Kelco製のKeltrol級；Seppic製のSepigel級；Allied Colloids製のSalcare級）、ポリアクリルアミド、ポリマー、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンが挙げられる。ベントナイト、例えば、シクロペンタシロキサン、ジステアルジモニウムヘクトライトおよび炭酸プロピレンの混合物である、Bentone（登録商標）Gel VS 5PC（Rheox）も特に効果的であることが証明されている。また、例えば、エトキシ化脂肪酸グリセリド、脂肪酸の、ポリオール（例えば、ペンタエリトリールまたはトリメチロールプロパンなど）とのエステル、狭い均一分布を有する脂肪アルコールエトキシレートまたはアルキルオリゴグルコシド、ならびに塩化ナトリウムおよび塩化アンモニウムなどの電解質といった界面活性剤も好適である。

30

40

【0297】

過脂肪剤

使用可能な過脂肪剤としては、例えば、ラノリンおよびレシチン、ならびにポリエトキシ化またはアシル化ラノリンおよびレシチン誘導体、ポリオール脂肪酸エステル、モノ

50

グリセリドおよび脂肪酸アルカノールアミド（気泡安定剤としても役立つ）などの物質が挙げられる。

【0298】

安定剤

使用可能な安定剤としては、例えば、ステアリン酸またはリシノール酸マグネシウム、アルミニウムおよび／または亜鉛などの脂肪酸の金属塩が挙げられる。

【0299】

ポリマー

好適な陽イオン性ポリマーとしては、例えば、陽イオン性セルロース誘導体（例えば、AmercholからPolymer JR 400（登録商標）の名称で得られる第四級化ヒドロキシエチルセルロースなど）、陽イオン性デンプン、ジアリルアンモニウム塩とアクリルアミドのコポリマー、第四級化ビニルピロリドンービニルイミダゾールポリマー（例えば、Luviquat（登録商標）（BASF）など）、ポリグリコールとアミンの縮合生成物、第四級化コラーゲンポリペプチド（例えば、ラウリルジモニウムヒドロキシプロピル加水分解コラーゲン（Lamequat（登録商標）L/Gruenau）など）、第四級化コムギポリペプチド、ポリエチレンイミン、陽イオン性シリコーンポリマー（例えば、アモジメチコンなど）、アジピン酸とジメチルアミノヒドロキシプロピルジエチレントリアミンのコポリマー（Cartaretins（登録商標）/Sandoz）、アクリル酸とジメチルジアリルアンモニウムクロリドのコポリマー（Merquat（登録商標）550/Chemviron）、ポリアミノポリアミド（例えば、仏国特許第2252840 A号に記載されているもの）、およびその架橋水溶性ポリマー、陽イオン性キチン誘導体（例えば、第四級化キトサンなど、場合によっては微晶質分散物）、ジハロアルキル由来の縮合生成物（例えば、ビスージメチルアミノー1, 3-プロパンなどのビスジアルキルアミンなどを伴うジブロモブタンなど）、陽イオン性グアーガム（例えば、Celanese製のJaguar（登録商標）CBS、Jaguar（登録商標）C-17、Jaguar（登録商標）C-16など）、第四級化アンモニウム塩ポリマー（例えば、Miranol製のMirapol（登録商標）A-15、Mirapol（登録商標）AD-1、Mirapol（登録商標）AZ-1など）が挙げられる。

【0300】

好適な陰イオン性、双極性、両性および非イオン性ポリマーとしては、例えば、酢酸ビニルクロトン酸コポリマー、ビニルピロリドンー酢酸ビニルコポリマー、酢酸ビニルマレイン酸ブチルアクリル酸イソボルニルコポリマー、メチルビニルエーテルー無水マレイン酸コポリマーおよびそのエステル、非架橋ポリアクリル酸およびポリオール架橋ポリアクリル酸、アクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロリドーアクリル酸コポリマー、オクチルアクリルアミドーメタクリル酸メチルーメタクリル酸tert-ブチルアミノエチルーメタクリル酸2-ヒドロキシプロピルコポリマー、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドンー酢酸ビニルコポリマー、ビニルピロリドンーメタクリル酸ジメチルアミノエチルービニルカプロラクタム三元コポリマー、および所望により誘導体化されていてもよいセルロースエーテルおよびシリコーンが挙げられる。

【0301】

シリコーン化合物

好適なシリコーン化合物としては、例えば、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、環状シリコーン、およびアミノー、脂肪酸ー、アルコールー、ポリエーテルー、エポキシー、フッ素ー、グリコシドーおよび／またはアルキルー修飾シリコーン化合物が挙げられ、これらは室温で液体または樹脂の形態であり得る。また、200～300ジメチルシロキサン単位の平均鎖長を有するジメチコンと水素化シロケートの混合物であるシメチコンも好適である。

【0302】

UV光防護フィルター

UV光防護因子は、例えば、室温で液体または結晶であり、紫外線を吸収することがで

き、吸収したエネルギーを長波長放射線（例えば、熱）の形で再び放出することができる有機物質（光防護フィルター）を意味するものとして理解される。UVBフィルターは油溶性とすることも水溶性とすることもできる。油溶性物質の例としては、

- ・ 3-ベンジリデンカンファーまたは3-ベンジリデンノルカンファーおよびその誘導体、例えば、3-（4-メチルベンジリデン）カンファー；
- ・ 4-アミノ安息香酸誘導体、好ましくは、4-（ジメチルアミノ）安息香酸2-エチルヘキシル、4-（ジメチルアミノ）安息香酸2-オクチルおよび4-（ジメチルアミノ）安息香酸アミル；
- ・ 桂皮酸エステル、好ましくは、2-エチルヘキシル4-メトキシ桂皮酸エステル、プロピル4-メトキシ桂皮酸エステル、イソアミル4-メトキシ桂皮酸エステル、2-エチルヘキシル2-シアノ-3, 3-フェニル桂皮酸エステル（オクトクリレン）；
- ・ サリチル酸エステル、好ましくは、2-エチルヘキシルサリチル酸エステル、4-イソプロピルベンジルサリチル酸エステル、ホモメンチルサリチル酸エステル；
- ・ ベンゾフェノン誘導体、好ましくは、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-メチルベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン；
- ・ ベンザルマロン酸エステル、好ましくは、ジ-2-エチルヘキシル4-メトキシベンザルマロン酸エステル；
- ・ トリアジン誘導体、例えば、2, 4, 6-トリアニリノ（p-カルボ-2'-エチル-1'-ヘキシルオキシ）-1, 3, 5-トリアジンおよびオクチルトリアゾンまたはジオクチルブタミドトリアゾン（Uvasorb（登録商標）HEB）など；
- ・ プロパン-1, 3-ジオン、例えば、1-（4-tert-ブチルフェニル）-3-（4'-メトキシフェニル）プロパン-1, 3-ジオンなど；
- ・ ケトトリシクロ（5. 2. 1. 0）デカン誘導体

が挙げられる。

【0303】

好適な水溶性物質としては、

- ・ 2-フェニルベンズイミダゾール-5-スルホン酸、ならびにそのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、アルカノールアンモニウム塩およびグルクアンモニウム塩；
- ・ ベンゾフェノンのスルホン酸誘導体、好ましくは、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸およびその塩；
- ・ 3-ベンジリデンカンファーのスルホン酸誘導体、例えば、4-（2-オキソ-3-ボルノリデンメチル）ベンゼンスルホン酸および2-メチル-5-（2-オキソ-3-ボルニリデン）スルホ酸、ならびにその塩

が挙げられる。

【0304】

好適な典型的なUV-Aフィルターとしては、特に、ベンゾイルメタン誘導体、例えば、1-（4'-tert-ブチルフェニル）-3-（4'-メトキシフェニル）プロパン-1, 3-ジオン、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン（Parsol（登録商標）1789）、1-フェニル-3-（4'-イソプロピルフェニル）プロパン-1, 3-ジオンなど、およびエナミン化合物がある。UV-AフィルターとUV-Bフィルターは、もちろん混合物として使用することもできる。特に好ましい組合せとしては、ベンゾイルメタン誘導体、例えば、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン（Parsol（登録商標）1789）および2-エチルヘキシル2-シアノ-3, 3-フェニル桂皮酸エステル（オクトクリレン）と、桂皮酸エステル、好ましくは、2-エチルヘキシル4-メトキシ桂皮酸エステルおよび／またはプロピル4-メトキシ桂皮酸エステルおよび／またはイソアミル4-メトキシ桂皮酸エステルとの組合せからなる。このような組合せを、例えば、2-フェニルベンズイミダゾール-5-スルホン酸などの水溶性フィルター、ならびにそれらのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニ

ウム塩、アルキルアンモニウム塩、アルカノールアンモニウム塩およびグルクアンモニウム塩と組み合わせるのが有利である。

【0305】

前記の可溶性物質同様、不溶性光防護顔料、すなわち、微分散金属酸化物または金属塩もまたこの目的で好適である。好適な金属酸化物の例としては、特に、酸化亜鉛および二酸化チタン、ならびに鉄、ジルコニウム、ケイ素、マンガ、アルミニウムおよびセリウムの酸化物、およびそれらの混合物が挙げられる。使用可能な塩としては、ケイ酸塩（タルク）、硫酸バリウムまたはステアリン酸亜鉛が挙げられる。これらの酸化物および塩はスキンケアおよび皮膚防護エマルジョンおよび装飾用化粧品に対して顔料の形態で用いられる。この場合の粒子の平均径は100nm未満、好ましくは5～50nmの間、特に15～30nmの間でなければならない。これらの粒子は球形とすることもできるが、楕円形、または球形からその他の方法で偏った形状を有する粒子を使用することもできる。また、顔料は表面処理、すなわち、親水化または疎水化することができる。典型的な例としては、コーティングされた二酸化チタン、例えば、二酸化チタンT 805 (Degussa) またはEusolex (登録商標) T2000 (Merck) などが挙げられる。好適な疎水性コーティング剤としては、ここでは、主としてシリコン、この場合において具体的には、トリアルコキシオクチルシランまたはシメチコンである。サンスクリーンでは、いわゆるマイクロ顔料またはナノ顔料を用いるのが好ましい。微粉酸化亜鉛を用いるのが好ましい。

10

【0306】

生活性成分および抗酸化剤

生活性成分は、例えば、トコフェロール、酢酸トコフェロール、パルミチン酸トコフェロール、アスコルビン酸、(デオキシ)リボ核酸およびそのフラグメンテーション産物、β-グルカン、レチノール、ビスアボロール、アラントイン、フィタントリオール、パンテノール、AHA酸、アミノ酸、セラミド、シュードセラミド、精油、植物抽出物(例えば、サクラ抽出物、バンバラナッツ抽出物およびビタミン複合体など)を意味するものと理解される。

20

【0307】

抗酸化剤は、紫外線が皮膚を透過した際に誘発される光化学反応を妨げる。その典型例としては、アミノ酸(例えば、グリシン、ヒスチジン、チロシン、トリプトファン)およびその誘導体、イミダゾール(例えば、ウロカニン酸)およびその誘導体、ペプチド、例えば、D、L-カルノシン、D-カルノシン、L-カルノシンおよびその誘導体(例えば、アンセリン)、カロテノイド、カロテン(例えば、α-カロテン、β-カロテン、リコピン)およびその誘導体、クロロゲン酸およびその誘導体、リボ酸およびその誘導体(例えば、ジヒドロリボ酸)、金チオグルコース、プロピルチオウラシルおよびその他のチオール(例えば、そのチオレドキシニンエステル、グルタチオンエステル、システインエステル、シスチンエステル、シスタミンエステルおよびグリコシルエステル、N-アセチルエステル、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、アミルエステル、ブチルエステルおよびラウリルエステル、パルミトイルエステル、オレイルエステル、γ-リノレイルエステル、コレステリルエステルおよびグリセリルエステル)およびその塩、チオジプロピオン酸ジラウリル、チオジプロピオン酸ジステアリル、チオジプロピオン酸およびその誘導体(エステル、エーテル、ペプチド、脂質、ヌクレオチド、ヌクレオシドおよび塩)、およびスルホキシイミン化合物(例えば、ブチオニンスルホキシイミン、ホモシステインスルホキシイミン、ブチオニンスルホン、ペンター、ヘキサ-、ヘプタチオチオニンスルホキシイミン)(極めて低許容量(例えば、pmol~μmol/kg)、ならびに(金属)キレート剤(例えば、α-ヒドロキシ脂肪酸、パルミチン酸、フィチン酸、ラクトフェリン)、α-ヒドロキシ酸(例えば、クエン酸、乳酸、リンゴ酸)、フミン酸、胆汁酸、胆汁抽出物、ビリルビン、ビリルビン、EDTA、EGTAおよびその誘導体、不飽和脂肪酸およびその誘導体(例えば、γ-リノレン酸、リノール酸、オレイン酸)、葉酸およびその誘導体、ユビキノールおよびユビキノールおよびその誘導体、ビタミンC

30

40

50

および誘導体（例えば、パルミチン酸アスコルビルMg、酢酸アスコルビル）、トコフェロールおよび誘導体（例えば、酢酸ビタミンE）、ビタミンAおよび誘導体（パルミチン酸ビタミンA）、およびベンゾインガムの安息香酸コニフェリル、ルチン酸およびその誘導体、 α -グリコシルルチン、フェルル酸、フルフリリデングルシトール、カルノシン、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、ノルジヒドログアイアック酸、ノルジヒドログアイアレチン酸、トリヒドロキシブチロフェノン、尿酸およびその誘導体、マンノースおよびその誘導体、スーパーオキシドジスムターゼ、亜鉛およびその誘導体（例えば、 ZnO 、 $ZnSO_4$ ）、セレンおよびその誘導体（例えば、セレノメチオニン）、スチルベンおよびその誘導体（例えば、酸化スチルベン、トランス-酸化スチルベン）、ならびに本発明において好適な、前記有効成分の誘導体（塩、エステル、エーテル、糖、ヌクレオチド、ヌクレオシド、ペプチドおよび脂質）が挙げられる。

10

【0308】

脱臭剤および抗菌薬

化粧用脱臭剤は、体臭を打ち消す、マスクする、または除去する。体臭は、不快な臭いを有する分解産物の形成を伴う、アポクリン発汗部に対する皮膚細菌の作用の結果として生じる。よって、脱臭剤は、抗菌剤、酵素阻害剤、臭気吸収剤または臭気マスキング剤として働く有効成分を含む。

【0309】

抗菌薬

好適な抗菌薬は、基本的に、グラム陽性菌に対して有効なあらゆる物質であり、例えば、4-ヒドロキシ安息香酸およびその塩およびエステル、N-(4-クロロフェニル)-N'-(3,4-ジクロロフェニル)尿素、2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル（トリクロサン）、4-クロロ-3,5-ジメチルフェノール、2,2'-メチレンビス(6-ブromo-4-クロロフェノール)、3-メチル-4-(1-メチルエチル)フェノール、2-ベンジル-4-クロロフェノール、3-(4-クロロフェノキシ)-1,2-プロパンジオール、3-ヨード-2-プロピニルブチルカルバメート、クロルヘキシジン、3,4,4'-トリクロロカルバニリド（TTC）、抗菌フラグランス、チモール、タイム油、オイゲノール、チョウジ油、メントール、ハッカ油、ファルネソール、フェノキシエタノール、モノカプリン酸グリセロール、モノカプリル酸グリセロール、モノラウリン酸グリセロール（GML）、モノカプリン酸ジグリセロール（DMC）、サリチル酸N-アルキルアミド、例えば、N-オクチルサリチルアミドまたはN-デシルサリチルアミドがある。

20

30

【0310】

酵素阻害剤

好適な酵素阻害剤としては、例えば、エステラーゼ阻害剤がある。これらは好ましくは、クエン酸トリメチル、クエン酸トリプロピル、クエン酸トリイソプロピル、クエン酸トリブチルおよび、特に、クエン酸トリエチル（Hydagen（登録商標）CAT）などのトリアルキルクエン酸である。これらの物質は酵素活性を阻害することで、臭気の生成を軽減する。好適なエステラーゼ阻害剤である他の物質としては、硫酸ステロールまたはリン酸ステロール（例えば、硫酸またはリン酸ラノステロール、コレステロール、キャンペステロール、スチグマステロールおよびシトステロールなど）、そのジカルボン酸およびエステル（例えば、グルタル酸、グルタル酸モノエチル、グルタル酸ジエチル、アジピン酸、アジピン酸モノエチル、アジピン酸ジエチル、マロン酸およびマロン酸ジエチルなど）、そのヒドロキシカルボン酸およびエステル（例えば、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸または酒石酸ジエチルなど）、ならびにグリシン酸亜鉛が挙げられる。

40

【0311】

臭気吸収剤

好適な臭気吸収剤は、臭気生成化合物を吸収し、主として保持することができる物質である。臭気吸収剤は、個々の化合物の分圧を引き下げ、従って、それらの拡散速度を低下させる。この過程で香料が無傷なままでなければならないことが重要である。臭気吸収剤

50

は細菌に対しては有効でない。臭気吸収剤は、例えば、主成分として、レシノール酸の複合亜鉛塩、または例えば、ラブダナム(labdanum)またはエゴノキ(styrax)の抽出物、またはある種のアビエチン酸誘導体など、当業者に「固定剤」として知られている特殊な、主として臭気中和フラグランスを含む。臭気マスキング剤は、臭気マスキング剤としての機能に加えて、脱臭剤にそれらの個々のフラグランスノートを与える、フラグランスまたは香油である。挙げられる香油としては、例えば、天然フラグランスと合成フラグランスの混合物がある。天然フラグランスは、花、茎葉、果実、果皮、根、木材、ハーブおよび草類、針葉および枝、ならびに樹脂およびバルサムからの抽出物である。また、例えば麝香および海狸香などの動物性原料も好適である。典型的な合成フラグランス化合物としては、エステル、エーテル、アルデヒド、ケトン、アルコールおよび炭化水素型の生成物がある。エステル型のフラグランス化合物としては、例えば、ベンジル酢酸エステル、p-tert-ブチルシクロヘキシル酢酸エステル、リナリル酢酸エステル、フェニルエチル酢酸エステル、リナリル安息香酸エステル、ベンジルギ酸エステル、アリルシクロヘキシルプロピオン酸エステル、スチルアリルプロピオン酸エステルおよびベンジルサリチル酸エステルがある。エーテルとしては、例えば、ベンジルエチルエーテルが挙げられ；アルデヒドとしては、例えば、8～18個の炭素原子を有する直鎖アルカナール、シトラール、シトロネラール、シトロネリルオキシアセトアルデヒド、シクラメンアルデヒド、ヒドロキシシトロネラール、リリアールおよびボルゲオナールが挙げられ；ケトンとしては、例えば、イオノンおよびメチルセドリルケトンが挙げられ；アルコールとしては、アネトール、シトロネロール、オイゲノール、イソオイゲノール、ゲラニオール、リナロール、フェニルエチルアルコールおよびテルピネオールが挙げられ；ならびに炭化水素としては、主として、テルペンおよびバルサムが挙げられる。しかしながら、一緒になって快適なフラグランスノートをもたらす異なるフラグランスの混合物を用いるのが好ましい。また、主としてアロマ成分として用いられる、揮発性の比較的小さい精油も香油として好適であり、例えば、セージ油、カミツレ油、チョウジ油、メリッサ油、ハッカ油、シナモンリーフ油、ライム花油、牡松子油、ベチベル油、オリバナム油、ガルバヌム油、ラブダナム油およびラバジン油がある。ベルガモット油、ジヒドロミルセノール、リリアール、リラール、シトロネロール、フェニルエチルアルコール、 α -ヘキシルシンナムアルデヒド、ゲラニオール、ベンジルアセトン、シクラメンアルデヒド、リナロール、ボイスサムブレン・フォルテ(boisambrene forte)、アンブロキササン、インドール、ヘジオン、サンデリス、レモン油、マンダリン油、オレンジ油、グリコール酸アリルアミル、シクロベルタール(cyclovertal)、ラバンジン油、クラリセージ油、 β -ダマスコン、ゼラニウム油バーボン、サリチル酸シクロヘキシル、パートフィックス・クール(Vertofix coeur)、イソ-E-スーパ、フィクソリド(Fixolide)NP、エベルニル、イラルデインガンマ(iraldein gamma)、フェニル酢酸、酢酸ゲラニル、酢酸ベンジル、ローズオキシド、ロミラート(romilat)、イロチル(irotyl)およびフローラマット(florammat)を単独または混合物として用いるのが好ましい。

【0312】

制汗剤

制汗剤は、エクリン汗腺の活動に影響することにより発汗を減少させ、わきの下の湿りおよび体臭を打ち消す。水性または無水制汗配合物は、一般に以下の成分を含む。

- ・収斂活性成分、
- ・オイル成分、
- ・非イオン性乳化剤、
- ・共乳化剤、
- ・粘稠度調節剤、
- ・例えば、増粘剤または錯形成などの助剤、および／または
- ・非水溶媒、例えば、エタノール、プロピレングリコールおよび／またはグリセロール

【0313】

好適な収斂制汗活性成分は、主として、アルミニウム、ジルコニウムまたは亜鉛の塩で

ある。このような好適なアンチハイドロチック(antihydrotic)剤としては、例えば、塩化アルミニウム、アルミニウムクロロヒドレート、アルミニウムジクロロヒドレート、アルミニウムセスキクロロヒドレート、およびそれらと例えば、1,2-プロピレングリコールとの錯化合物、アルミニウムヒドロキシアラントイネート、塩化酒石酸アルミニウム、アルミニウムジルコニウムトリクロロヒドレート、アルミニウムジルコニウムテトラクロロヒドレート、アルミニウムジルコニウムペンタクロロヒドレート、およびそれらと例えばグリシンなどのアミノ酸との錯化合物がある。さらに、通常の油溶性および水溶性補助剤も比較的少量で制汗剤中に存在してもよい。このような油溶性補助剤としては、例えば、

- ・ 抗炎症性、皮膚防護または芳香性心地よい香りの精油、
- ・ 合成皮膚防護活性成分、および／または
- ・ 油溶性香油

10

であり得る。

【0314】

通常の水溶性添加剤としては、例えば、保存料、水溶性フラグランス、pH調整剤、例えば、緩衝混合物、水溶性増粘剤、例えば、水溶性の天然または合成ポリマー、例えば、キサンタンガム、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたは高分子量ポリエチレンオキシドがある。

【0315】

膜形成剤

通常の前形成剤としては、例えば、キトサン、微結晶キトサン、第四級キトサン、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー、アクリル酸系ポリマー、第四級セルロース誘導体、コラーゲン、ヒアルロン酸およびその塩、ならびに類似の化合物がある。

20

【0316】

ふけ防止有効成分

好適なふけ防止有効成分は、ピロクトンオラミン(piroctone olamine) (1-ヒドロキシ-4-メチル-6-(2,4,4-トリメチルペンチル)-2-(1H)-ピリジノンモノエタノールアミン塩)、Baypival (登録商標) (クリムバゾール)、Ketocazole (登録商標) (4-アセチル-1-{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)]-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)}-1,3-ジオキシラン-4-イルメトキシフェニル}-ピペラジン)、ケトコナゾール、エルビオール、二硫化セレン、硫黄コロイド、硫黄ポリエチレングリコールソルビタンモノオレエート、硫黄リシノールポリエトキシレート、硫黄タール留分、サリチル酸 (またはヘキサクロロフェンとの組合せ)、ウンデシレン酸、モノエタノールアミドスルホコハク酸Na塩、Lamepon (登録商標) UD (タンパク質ウンデシレン酸縮合物)、亜鉛ピリチオン、アルミニウムピリチオンおよびマグネシウムピリチオン／ジピリチオンマグネシウムスルフェートがある。

30

【0317】

膨潤剤

水相用の膨潤剤としては、モンモリロナイト、粘土鉱物、Pemulen、およびアルキル修飾カルボポール級 (Goodrich) が挙げられる。他の好適なポリマーおよび膨潤剤は、R. Lochhead, Cosm. Toil. 108, 95 (1993) による総説に示されている。

40

【0318】

駆虫剤

好適な駆虫剤としては、N,Nジエチル-m-トルアミド、1,2-ペンタンジオールまたはブチルアセチルアミノプロピオン酸エチルがある。

【0319】

セルフトニング剤および脱色素剤

好適なセルフトニング剤はジヒドロキシアセトンである。メラニンの形成を妨げ、脱色素剤中で使用される好適なチロシン阻害剤はとして、例えば、アルブチン、フェルラ酸

50

、コウジ酸、クマリン酸およびアスコルビン酸（ビタミンC）がある。

【0320】

屈水性誘発剤

流動挙動を向上させるためには、屈水性誘発剤、例えば、エタノール、イソプロピルアルコールまたはポリオールを使用することもできる。ここで好適なポリオールは、好ましくは2～15個の炭素原子と少なくとも2個のヒドロキシル基を有する。これらのポリオールは、さらなる官能基、特に、アミノ基を含むことができるか、または窒素を用いて変性させることができる。典型例としては、以下のものがある。

- ・グリセロール、
- ・アルキレングリコール、例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ヘキシレングリコールおよび100～1,000ダルトンの平均分子量を有するポリエチレングリコール、
- ・自己縮合度1.5～10を有する工業級オリゴグリセロール混合物、例えば、ジグリセロール含量40～50質量%を有する工業級ジグリセロール混合物、
- ・メチロール化合物、例えば、特にトリメチロールエタン、トリメチロールプロパン、トリメチロールブタン、ペンタエリトリールおよびジペンタエリトリール、
- ・低級アルキルグリコシド、特に、アルキル基中に1～8個の炭素原子を有するもの、例えば、メチルグリコシドおよびブチルグリコシド、
- ・5～12個の炭素原子を有する糖アルコール、例えば、ソルビトールまたはマンニトール、
- ・5～12個の炭素原子を有する糖、例えば、グルコースまたはスクロース、
- ・アミノ糖、例えば、グルカミン、
- ・ジアルコールアミン、例えば、ジエタノールアミンまたは2-アミノプロパン-1,3-ジオール。

【0321】

保存剤

好適な保存剤としては、例えば、フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド溶液、パラベン、ペンタンジオールまたはソルビン酸、およびSurfacine（登録商標）の名称で知られている銀錯体、ならびにCosmetics Directiveの付録6のパートAおよびBに示されている他種の物質がある。

【0322】

香油およびアロマ

挙げられる香油としては、天然および合成フラグランスの混合物がある。天然フラグランスは、花（ユリ、ラベンダー、バラ、ジャスミン、ネロリ、イランイランノキ）、莖葉（ゼラニウム、パチュリ、プチグレン）、果実（アニス、コエンドロ、ヒメウイキョウ、ビャクシン）、果皮（ベルガモット、レモン、オレンジ）、根（ナツメグ、アンゼリカ、セロリ、カルダモン、コスタス、イリス、カルムス）、木材（松材、ビャクダン、グアヤク材、セダー材、シタン）、ハーブおよび草類（タラゴン、レモングラス、セージ、タイム）、針葉および枝（トウヒ、モミ、松、ハイマツ）、樹脂およびバルサム（ガルバナム、エレミ、ベンゾイン、ミルラ、オリバナム、オポパナックス）の抽出物がある。また、例えば麝香および海狸香などの動物性原料も好適である。典型的な合成フラグランス化合物としては、エステル、エーテル、アルデヒド、ケトン、アルコールおよび炭化水素型の生成物がある。エステル型のフラグランス化合物としては、例えば、ベンジル酢酸エステル、フェノキシエチルイソ酪酸エステル、p-tert-ブチルシクロヘキシル酢酸エステル、リナリル酢酸エステル、ジメチルベンジルカルビニル酢酸エステル、フェニルエチル酢酸エステル、リナリル安息香酸エステル、ベンジルギ酸エステル、エチルメチルフェニルグリシン酸エステル、アリルシクロヘキシルプロピオン酸エステル、スチルアリルプロピオン酸エステルおよびベンジルサリチル酸エステルがある。エーテルとしては、例えば、ベンジルエチルエーテルが挙げられ；アルデヒドとしては、例えば、8～18個の炭素原子を有する直鎖アルカナル、シトラール、シトロネラール、シトロネリルオキシ-

アセトアルデヒド、シクラメンアルデヒド、ヒドロキシシトロネラル、リリアールおよびボルゲノナルが挙げられ；ケトンとしては、例えば、イオノン、 α -イソメチルイオノンおよびメチルセドリルケトンが挙げられ；アルコールとしては、アネトール、シトロネロール、オイゲノール、イソオイゲノール、ゲラニオール、リナロール、フェニルエチルアルコールおよびテルピネオールが挙げられ；ならびに炭化水素としては、主として、テルペンおよびバルサムが挙げられる。しかしながら、一緒になって快適なフラグランスノートをもたらす異なるフラグランスの混合物を用いるのが好ましい。また、主としてアロマ成分として用いられる、揮発性の比較的小さい精油も香油として好適であり、例えば、セージ油、カミツレ油、チョウジ油、メリッサ油、ハッカ油、シナモンリーフ油、ライム花油、牡松子油、ベチベル油、オリバナム油、ガルバナム油、ラブダナム油およびラバジン油がある。ベルガモット油、ジヒドロミルセノール、リリアール、リラル、シトロネロール、フェニルエチルアルコール、 α -ヘキシルシンナムアルデヒド、ゲラニオール、ベンジルアセトン、シクラメンアルデヒド、リナロール、ボイスামブレネ・フォルテ(boisambrene forte)、アンブロキサン、インドール、ヘジオン、サンデルイス、レモン油、マンダリン油、オレンジ油、グリコール酸アシルアミル、シクロベルタル(cyclovertal)、ラバンジン油、クラリセージ油、 β -ダマスコン、ゼラニウム油バーボン、サリチル酸シクロヘキシル、バートフィックス・クール(Vertofix coeur)、イソーE-スーパー、フィクソリド(Fixolide)NP、エベルニル、イラルデインガンマ(iraldein gamma)、フェニル酢酸、酢酸ゲラニル、酢酸ベンジル、ローズオキシド、ロミラート(romilat)、イロチル(irotyl)およびフローラマット(floramat)を単独または混合物として用いるのが好ましい。

10

20

【0323】

好適なアロマとしては、例えば、ペパーミント油、スペアミント油、アニス油、スターアニス油、カラウェー油、ユーカリ油、ウイキョウ油、レモン油、ウィンターグリーン油、チョウジ油、メントールなどがある。

【0324】

染料

使用可能な染料は、例えば、Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft [Dyes Commission of the German Research Council], Verlag Chemie, Weinheim, 1984, pp. 81-106から発行されている刊行物"Kosmetische Färbemittel" [Cosmetic Colorants]にまとめられているように、化粧品用として認可され、好適である物質である。例としては、コチニールレッドA (C. I. 16255)、パテントブルーV (C. I. 42051)、インジゴチン (C. I. 73015)、クロロフィリン (C. I. 75810)、キノリンイエロー (C. I. 47005)、二酸化チタン (C. I. 77891)、インダンスレンブルーRS (C. I. 69800) およびマッダーレーキ (C. I. 58000) を含む。発光染料としてルミノールも存在し得る。これらの染料は、全混合物に対して通常、0.001~0.1重量%の濃度で使用される。

30

【0325】

補助剤および添加剤の総含量は、組成物に対して1~50重量%、好ましくは5~40重量%であり得る。組成物は、標準的なコールドプロセスまたはホットプロセスにより製造することができ、転相温度法を使用するのが好ましい。

40

【実施例】

【0326】

ヒト一次ケラチノサイトの増殖に対する効果

本試験の目的は、in vitroにおいてヒトケラチノサイト培養物に対し、本発明のオリゴペプチドの回復および再生活性を分析することであった。

【0327】

ヒトケラチノサイトは、皮膚生検のトリプシン処理により得た。これらのケラチノサイトを、ウシ胎児血清 (FCS) および増殖因子 (EGF 10 ng/ml) を含む細胞培養用の標準培地でインキュベートした。37℃、CO₂ 含率5%で2日間培養した後、培地

50

を、様々な濃度のペプチドを含む標準培地に置き換えた。37℃、CO₂含率5%で4日または5日間さらにインキュベートした後、臭化エチジウム蛍光サンプルを用いて細胞のDNA含量を決定することにより、生細胞数を測定した。蛍光は蛍光計（励起538nm、発光590nm）を用いて測定した。ウシ胎児血清は、例えば、IGF（インスリン様増殖因子）およびPDGF（血小板由来増殖因子）などの多くの増殖因子を含むので、陽性対照となる。

【0328】

結果は表1および2に、標準培地に添加物を含まない対照に対する%を、3反復の3回のアッセイからの平均値として示す。

【0329】

【表15】

表1：

オリゴペプチド	濃度% (w/v)	4~5日間培養後のDNA
対照	-	100
ウシ胎児血清	1	117 +/- 13
例1 Arg-Arg-Arg-Pro-Arg-Pro-Pro-Tyr-Leu-Pro-Arg-Pro-Arg-Pro-Pro	0.001	124 +/- 15
	0.003	131 +/- 11
例2 Arg-Arg-Arg-Pro-Arg	0.001	119 +/- 6
	0.003	126 +/- 8
例3 Arg-Pro-Pro-Tyr-Leu	0.001	97 +/- 1
	0.003	118 +/- 10
例4 Pro-Pro-Tyr-Leu	0.001	150 +/- 26
	0.003	166 +/- 7
例5 Pro-Tyr-Leu-Pro-Arg	0.001	118 +/- 3
	0.003	112 +/- 5
例6 Tyr-Leu-Pro-Arg-Pro	0.001	110 +/- 6
	0.003	146 +/- 24

【表16】

表2：

ペプチド	濃度% (w/v)	3日間培養後のDNA
対照	-	100
ウシ胎児血清	1	126 +/- 17
例7 N-パルミトイル-Pro-Pro-Tyr-Leu	0.00005	136 +/- 13
	0.00015	135 +/- 8

【0330】

配列番号1の15個の連続するアミノ酸からなるオリゴペプチド（例1、R1=H、R2=OH）、ならびに配列番号1の5個の連続するアミノ酸と同一である5個の連続するアミノ酸からなるオリゴペプチド（例2、3、5および6、R1=H、R2=OH）、ならびに配列番号1の4個の連続するアミノ酸と同一である4個の連続するアミノ酸からなるオリゴペプチド（例4、R1=H、R2=OH）は、成人被験者の生検から培養したヒトケラチノサイトの増殖を刺激する。この活性は、細胞培養培地を交換せずに5日後であってもなお検出することができる。

【0331】

同じことが、式（I）（式中、[AA]はPro-Pro-Tyr-Leuであり、R

10

20

30

40

50

1 はパルミトイルであり、R 2 はOHである）（＝例 7）のオリゴペプチドについても言える。

【0332】

ヒトケラチノサイトに対するシンデカン-1 の合成の刺激

モノクローナル抗体抗シンデカン-1 および二次抗体 FITC コンジュゲートを、TEBU, Le Perray en Yvelines および BIO-RAD, Marnes-la-Coquette から入手し、KGF（ケラチノサイト増殖因子）（陽性対照）を SIGMA, L'Isle d'Abeau Chesnes から入手した。

【0333】

ヒトケラチノサイトを、37℃、CO₂ 5% で 2 日間、DMEM 標準培地に播種した。その後、N-アセチル-Pro-Pro-Tyr-Leu または陽性対照 KGF を導入し、37℃、CO₂ 5% で 5 日間インキュベートし、スライドガラス上で、免疫細胞化学法によりシンデカン-1 の合成を評価した。染色の定量は画像解析により行った。

【0334】

結果は表 3 に、画素数×緑色検出値の積の合計平均値±SEM（任意の単位）として示す。

【表 17】

表 3

	無処理対照 (DMEM)	KGF 10ng/ml で処理 (陽性対照)	N-アセチル-Pro-Pro-Tyr-Leu で処理	
			1 µg/ml	3 µg/ml
シンデカン-1 に関する 画素数×緑色検出値の積 の合計（任意の単位）	1 545 10 ³ ± 374 10 ³	2 408 10 ³ ± 549 10 ³	2 791 10 ³ ± 573 10 ³	3 344 10 ³ ± 359 10 ³ (*)

統計学：

フィッシャーの PLSD 検定

(*) / 対照, $p < 0.01$

【0335】

無処理の場合、培養ヒトケラチノサイトは、少量のシンデカン-1 しか発現しなかった。陽性対照 KGF で処理すると、培養ケラチノサイトにおいてシンデカン-1 の発現の増強が誘導された。

【0336】

式 (I)（式中、[AA] は Pro-Pro-Tyr-Leu であり、R1 はアセチルであり、R2 は OH である）のオリゴペプチドは、成人被験者の生検から培養したヒトケラチノサイトにおいてシンデカン-1 の合成を刺激する。

【0337】

化粧用エマルション

商標	重量%	
[INCI]		
Emulgade SE-PF (2)	6.00	
[ステアリン酸グリセリル (および) Ceteareth-20 (および) Ceteareth-12 (および) Cethaeryl アルコール (および) パルミチン酸セチル]		
Lanette O (2)	2.50	10
[セテアリアルアルコール]		
Cegesoft C24 (2)	6.00	
[パルミチン酸エチルヘキシル]		
Cetiol PGL (2)	5.00	
[ヘキシルデカノール (および) ラウリン酸ヘキシルデシル]		
Myritol 312 (2)	3.00	
[カプリル/カプリントリグリセリド]		
DC 200-50cts (3)	1.00	
[ジメチコン]		
脱イオン水	加えて100とする	20
Keltrol T (4)	0.20	
[キサンタンガム]		
Elestab 50J (1)	0.40	
[クロルフェネシン (および) メチルパラベン]		
グリセリン	4.00	
Carbopol 980 (5) 2%	15.00	
[カルボマー]		
NaOH 10%	0.60	
香料 Champaline G10415611 (6)	0.10	
N-アセチル-Pro-Pro-Tyr-Leu-OH	0.0003	30

【0338】

化粧症漿液

商標	重量%	
脱イオン水	加えて100とする	
Elestab 50J (1)	0.35	
[クロルフェネシン (および) メチルパラベン]		
H-Tyr-Leu-Pro-Arg-Pro-OH	0.001	
Keltrol CGT (4)	0.10	40
[キサンタンガム]		
Gosmedia SP (2)	0.25	
[ポリアクリル酸ナトリウム]		

【0339】

供給者

(1) Laboratoires Serobiologiques

(2) Cognis

(3) Dow Corning

50

- (4)Kelco
(5)Noveon
(6)Robertet

【0340】

39個のアミノ酸からなる配列番号1:

(=1)Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro
Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Glu Phe Pro Pro
Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro (=39)

本発明の好ましい態様は、以下を包含する。

〔1〕 式 (I)

$R1 - [AA]_n - R2$ (I)

〔式中、[AA] は、配列番号1の4個の連続するアミノ酸と同一である少なくとも4個の連続するアミノ酸を含み、かつ／または [AA] は少なくとも6つのアミノ酸を含み、そのうち4個、好ましくは5個、より好ましくは6個が配列番号1の6個の連続するアミノ酸と同一であり、

$n = 4 \sim 15$ 、

R1 は、[AA] のアミノ末端部分の NH_2 基に連結され、

d) $-H$ 、

e) 1～24個の炭素原子を有し、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ もしくは $-CONH_2$ 基により官能基化されていてもよい、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アシル基、

f) 二官能性リンカーを介して [AA] のアミノ末端部分に連結されているステロール基もしくはスフィンゴ脂質基からなる群から選択され、

R2 は、[AA] のカルボキシ末端部分の $C=O$ 基に連結され、

a) $-OH$ 、

b) $-NH_2$ 、

c) 1～24個の炭素原子を有し、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ もしくは $-CONH_2$ 基により官能基化されていてもよい、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アルコキシ基、または

d) ステロール基またはスフィンゴ脂質基からなる群から選択される]

の構造を有するオリゴペプチドの化粧的使用。

〔2〕 ヒト皮膚または毛髪老化の化粧的処置のための、および／またはしわなどの老化症状、および／または上皮層および真皮層の減少、および／または細胞外マトリックスの変化、および／または上皮細胞および真皮細胞の再生の低下、および／または真皮上皮接合部の変容、および／または弾性の喪失、および／または毛髪ダメージ、および／または毛髪喪失に対する予防のための、〔1〕に記載の使用。

〔3〕 ヒトの皮膚および／または毛髪の再生率の刺激のため、および／または皮膚障壁の強化のための、〔1〕または〔2〕に記載の使用。

〔4〕 [AA] が、配列番号1のアミノ酸配列の個々のアミノ酸と、好ましくは配列番号1の1～15番のアミノ酸と同一の、多くとも14個、好ましくは多くとも10個、より好ましくは多くとも8個、好ましくは多くとも7個、好ましくは多くとも6個、好ましくは多くとも5個の連続するアミノ酸を含む、〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の使用。

〔5〕 [AA] が、配列番号1のアミノ酸配列の個々のアミノ酸と、好ましくは配列番号1の1～15番のアミノ酸と同一の、多くとも15個、好ましくは多くとも10個、より好ましくは多くとも8個、好ましくは多くとも7個、好ましくは多くとも6個、好ましくは多くとも5個の連続するアミノ酸からなる、〔1〕～〔4〕のいずれか一項に記載の使用。

10

20

30

40

50

〔6〕 [AA] が、配列番号 1 の 1～15 番のアミノ酸配列と同一の少なくとも 4 個の連続するアミノ酸を含み、かつ／または [AA] が少なくとも 6 個のアミノ酸を含み、そのうち 4 個、好ましくは 5 個、好ましくは 6 個が配列番号 1 の 1～15 番のアミノ酸の 6 個の連続するアミノ酸と、好ましくは配列番号 1 の 1～15 番のアミノ酸と同一である、〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の使用。

〔7〕 R1 が H、または 1～12 個の炭素原子を有する直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アシル基、好ましくはアセチルであることを特徴とする、〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の使用。

〔8〕 オリゴペプチドが 0.05～500 ppm の濃度で使用されることを特徴とする、〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の使用。

10

〔9〕 式 (I)

$R1 - [AA]_n - R2 \quad (I)$

〔式中、[AA] は、配列番号 1 の 4 個の連続するアミノ酸と同一である少なくとも 4 個の連続するアミノ酸を含み、かつ／または [AA] は少なくとも 6 つのアミノ酸を含み、そのうち 4 個、好ましくは 5 個、より好ましくは 6 個が配列番号 1 の 6 個の連続するアミノ酸と同一であり、

$n = 4 \sim 15$ であり、

R1 は、[AA] のアミノ末端部分の NH_2 基に連結され、

i. $-H$ 、

ii. 1～24 個の炭素原子を有し、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ もしくは $-CONH_2$ 基により官能基化されていてもよい、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アシル基、

20

iii. 二官能性リンカーを介して [AA] のアミノ末端部分に連結されているステロール基もしくはスフィンゴ脂質基からなる群から選択され、

R2 は、[AA] のカルボキシ末端部分の $C=O$ 基に連結され、

a) $-OH$ 、

b) $-NH_2$ 、

c) 1～24 個の炭素原子を有し、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ もしくは $-CONH_2$ 基により官能基化されていてもよい、直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アルコキシ基、または

30

d) ステロール基またはスフィンゴ脂質基からなる群から選択され、

ただし、R1 が $-H$ である場合、R2 は $-OH$ ではなく；または R2 が $-OH$ である場合、R1 は $-H$ ではなく；かつ

R1 が $-H$ である場合、R2 は

b) $-NH_2$ 、

c) 2～24 個の炭素原子を有する直鎖飽和もしくは不飽和もしくは分枝飽和もしくは不飽和アルコキシ基、または

40

d) ステロール基もしくはスフィンゴ脂質基からなる群から選択される]

の構造を有するオリゴペプチド。

〔10〕 in-vitro においてヒトケラチノサイトの増殖を刺激することができる、〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載のオリゴペプチド。

【配列表】

0005159311000001.app

フロントページの続き

- (72)発明者 フィリップ・モゼ
フランス、エフー５４５１０トンプレーヌ、アレ・ジャンーバプティスト・クレマン６番
- (72)発明者 ルイ・ダノー
フランス、エフー５４４２０ソルジュール・レ・ナンシー、リュ・ドゥ・ブルターニュ１２番
- (72)発明者 ジル・ポーリー
フランス、エフー５４０００ナンシー、リュ・ドゥ・ベゴニア５番
- (72)発明者 ジャンーリュック・コンテーオドノー
フランス、エフー５４１３０サンーマックス、リュ・デ・フクシア３番

審査官 鈴木 崇之

- (56)参考文献 特開２００３－２３８３８７（ＪＰ，Ａ）
国際公開第０３／０３７９３３（ＷＯ，Ａ１）
国際公開第０３／０４２３８７（ＷＯ，Ａ１）
国際公開第０１／０３０３６８（ＷＯ，Ａ１）
Biochemistry, ２００３年, Vol.42, No.29, P.8663-8670
J. Invest. Dermatol., ２００１年, Vol.116, No.2, P.230-235

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 5/00-117
C07K 7/00-08
C07K 11/00
C07K 14/47
CA/REGISTRY(STN)
PubMed
WPI