

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 1 年 11 月 28 日 (2019.11.28)

【公表番号】特表 2019-504057 (P2019-504057A)

【公表日】平成 31 年 2 月 14 日 (2019.2.14)

【年通号数】公開・登録公報 2019-006

【出願番号】特願 2018-534682 (P2018-534682)

【国際特許分類】

C 07K 14/605 (2006.01)

C 12N 15/16 (2006.01)

A 61P 3/00 (2006.01)

A 61P 3/10 (2006.01)

A 61P 3/06 (2006.01)

A 61P 3/04 (2006.01)

A 61P 9/10 (2006.01)

A 61P 9/00 (2006.01)

A 61P 9/12 (2006.01)

A 61K 38/26 (2006.01)

A 61K 38/22 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

C 12N 15/63 (2006.01)

【FI】

C 07K 14/605

C 12N 15/16

C 12N 15/16 Z N A

A 61P 3/00

A 61P 3/10

A 61P 3/06

A 61P 3/04

A 61P 9/10 1 0 1

A 61P 9/00

A 61P 9/12

A 61K 38/26

A 61K 38/22

A 61P 43/00 1 2 1

C 12N 15/63 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 10 月 16 日 (2019.10.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

グルカゴン受容体、G L P - 1 (Glucagon-like peptide-1) 受容体、及び G I P (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide) 受容体に対して活性を有する、分離されたペプチドであって、

下記一般式 1 で示されるアミノ酸配列を含む、分離されたペプチド：

X a a 1 - X a a 2 - X a a 3 - G l y - T h r - P h e - X a a 7 - S e r - A s p
- X a a 1 0 - S e r - X a a 1 2 - X a a 1 3 - X a a 1 4 - X a a 1 5 - X a a 1 6
- X a a 1 7 - X a a 1 8 - X a a 1 9 - X a a 2 0 - X a a 2 1 - P h e - X a a 2 3
- X a a 2 4 - T r p - L e u - X a a 2 7 - X a a 2 8 - X a a 2 9 - X a a 3 0 - R
1 (一般式 1、配列番号 1 0 3)

前記一般式 1 において、

X a a 1 は H i s、4 - イミダゾアセチル (C A)、または T y r であり、

X a a 2 はアルファ - メチル - グルタミン酸、または A i b (aminoisobutyric acid)
であり、

X a a 3 は G l n であり、

X a a 7 は T h r であり、

X a a 1 0 は T y r であり、

X a a 1 2 は L y s であり、

X a a 1 3 は T y r、A l a、または C y s であり、

X a a 1 4 は L e u または M e t であり、

X a a 1 5 は C y s、A s p、または G l u であり、

X a a 1 6 は G l y または G l u であり、

X a a 1 7 は G l n、A r g、I l e、G l u、C y s、または L y s であり、

X a a 1 8 は A l a、A r g、または H i s であり、

X a a 1 9 は A l a、G l n、または C y s であり、

X a a 2 0 は L y s であり、

X a a 2 1 は G l u、G l n、C y s、または A s p であり、

X a a 2 3 は I l e または V a l であり、

X a a 2 4 は A l a、G l n、C y s、または A s n であり、

X a a 2 7 は L e u または L y s であり、

X a a 2 8 は C y s、A l a、または A s p であり、

X a a 2 9 は C y s、G l y、G l n、T h r、G l u、または H i s であり、

X a a 3 0 は C y s、G l y、L y s、または H i s であるか、不存在であり、

R 1 は C y s、G K K N D W K H N I T (配列番号 1 0 6)、m - S S G A P P P S -
n (配列番号 1 0 7)、または m - S S G Q P P P S - n (配列番号 1 0 8) であるか、
不存在であり、

ここで、

m は - C y s -、- P r o -、または - G l y - P r o - であり、

n は - C y s -、- G l y -、- S e r -、または - H i s - G l y - であるか、不存
在である。

【請求項 2】

前記 R 1 は C y s、G K K N D W K H N I T (配列番号 1 0 6)、C S S G Q P P P S
(配列番号 1 0 9)、G P S S G A P P P S (配列番号 1 1 0)、G P S S G A P P P S
C (配列番号 1 1 1)、P S S G A P P P S (配列番号 1 1 2)、P S S G A P P P S G
(配列番号 1 1 3)、P S S G A P P P S H G (配列番号 1 1 4)、P S S G A P P P S
S (配列番号 1 1 5)、P S S G Q P P P S (配列番号 1 1 6)、または P S S G Q P P
P S C (配列番号 1 1 7) であるか、不存在である、請求項 1 に記載の分離されたペプチ
ド。

【請求項 3】

前記分離されたペプチドは、配列番号：2 1 ~ 2 3、3 0 ~ 3 2、3 4、4 2、4 3、
5 0 ~ 5 2、5 6、5 8、6 4 ~ 7 1、7 3 ~ 7 8、8 2、8 6、8 9、9 3、及び 9 5
~ 1 0 2 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の分離されたペプチド。

【請求項 4】

前記分離されたペプチドは、配列番号：2 1、2 2、2 3、3 1、3 2、4 2、4 3、

50、64～71、73～77、及び96～102からなる群から選択される、請求項3に記載の分離されたペプチド。

【請求項5】

前記一般式1において、

Xaa13はAla、Tyr、またはCysであり、

Xaa15はAspまたはGluであり、

Xaa17はGln、Arg、Cys、またはLysであり、

Xaa18はAla、Arg、またはHisであり、

Xaa21はCys、Glu、Gln、またはAspであり、

Xaa23はIleまたはValであり、

Xaa24はCys、Gln、またはAsnであり、

Xaa28はCysまたはAspであり、

Xaa29はGln、Cys、またはHisであり、

Xaa30はCys、Lys、またはHisである、請求項1に記載の分離されたペプチド。

【請求項6】

前記一般式1において、

Xaa1はHisまたは4-イミダゾアセチルであり、

Xaa13はAlaまたはCysであり、

Xaa14はMetであり、

Xaa15はAspであり、

Xaa16はGluであり、

Xaa17はIleまたはLysであり、

Xaa18はAlaまたはHisであり、

Xaa19はGlnまたはCysであり、

Xaa20はLysであり、

Xaa21はAspであり、

Xaa23はValであり、

Xaa24はAsnであり、

Xaa28はAlaであり、

Xaa29はGlnまたはThrであり、

Xaa30はCysまたはLysであるか、不存在である、請求項1に記載の分離されたペプチド。

【請求項7】

請求項1に記載の分離されたペプチドを含む薬学的組成物。

【請求項8】

請求項1に記載の分離されたペプチドを含む、メタボリックシンドロームの治療用薬学的組成物であって、

前記メタボリックシンドロームは、耐糖能障害、高コレステロール血症、脂質異常症、肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症による動脈硬化、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、または冠動脈心疾患（冠動脈性心臓病）を含む、薬学的組成物。

【請求項9】

前記分離されたペプチドは、下記一般式3のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の分離されたペプチド：

Xaa1 - Xaa2 - Gln - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Asp - Tyr - Ser - Lys - Xaa13 - Leu - Asp - Glu - Xaa17 - Xaa18 - Xaa19 - Lys - Xaa21 - Phe - Val - Xaa24 - Trp - Leu - Leu - Xaa28 - Xaa29 - Xaa30 - Xaa31 - Ser - Ser - Gly - Gln - Pro - Pro - Pro - Ser - Xaa40（一般式3、配列番号105）、

前記一般式3において、

X a a 1 は H i s または T y r であり、
X a a 2 は アルファ - メチル - グルタミン酸 または A i b であり、
X a a 1 3 は A l a 、 T y r または C y s であり、
X a a 1 7 は A r g 、 C y s 、 または L y s であり、
X a a 1 8 は A l a または A r g であり、
X a a 1 9 は A l a または C y s であり、
X a a 2 1 は G l u または A s p であり、
X a a 2 4 は G l n または A s n であり、
X a a 2 8 は C y s または A s p であり、
X a a 2 9 は C y s 、 H i s 、 または G l n であり、
X a a 3 0 は C y s または H i s であり、
X a a 3 1 は P r o または C y s であり、
X a a 4 0 は C y s または 不存在 である。

【請求項 1 0】

前記分離されたペプチドは、配列番号：21、22、42、43、50、64、66、67、70、71、76、77、96、97、及び100からなる群から選択される、請求項9に記載の分離されたペプチド。

【請求項 1 1】

前記一般式3において、N末端から16番目のアミノ酸と20番目のアミノ酸は、互いに環を形成する、請求項9に記載の分離されたペプチド。

【請求項 1 2】

X a a 1 は T y r である、請求項9に記載の分離されたペプチド。

【請求項 1 3】

請求項9に記載の分離されたペプチドを含む薬学的組成物。

【請求項 1 4】

請求項9に記載の分離されたペプチドを含む、メタボリックシンドロームの治療用薬学的組成物であって、

前記メタボリックシンドロームは、耐糖能障害、高コレステロール血症、脂質異常症、肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症による動脈硬化、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、または冠動脈心疾患（冠動脈性心臓病）を含む、薬学的組成物。

【請求項 1 5】

配列番号：24、27～29、36、37、39、53、55、72、79、81、及び88からなる群から選択される分離されたペプチド。

【請求項 1 6】

前記分離されたペプチドは、配列番号：24、29、36、37、81、及び88からなる群から選択される、請求項15に記載の分離されたペプチド。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0176

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0176】

以上の説明から、本発明が属する技術分野の当業者であれば、本発明がその技術的思想や必須の特徴を変更することなく、他の具体的な形態で実施されることを理解できるだろう。これに関連し、以上で記述した実施例はあくまで例示的なものであり、限定的なものでないことを理解すべきである。本発明の範囲は前記詳細な説明よりは、後述する特許請求の範囲の意味及び範囲、そしてその等価概念から導かれるあらゆる変更または変形された形態が本発明の範囲に含まれるものと解釈すべきである。

次に、本発明の好ましい態様を示す。

1. グルカゴン受容体、G L P - 1 (Glucagon-like peptide-1) 受容体、及び G I P

(Glucose-dependent insulintropic polypeptide) 受容体に対して活性を有する、分離されたペプチド。

2. 前記ペプチドは、天然型グルカゴン配列で少なくとも1つ以上のアミノ酸に置換 (substitution)、追加 (addition)、除去 (deletion)、修飾 (modification)、及びこれらの組み合わせからなる群から選択された変形が起こった、天然型グルカゴンのアナログである、上記1に記載の分離されたペプチド。

3. 追加されるアミノ酸配列は、天然型 GLP-1、天然型 GIP、または天然型エキセジン-4アミノ酸配列に由来する、上記2に記載の分離されたペプチド。

4. 前記ペプチドは、下記一般式1で示されるアミノ酸配列を含む、上記1に記載の分離されたペプチド：

X a a 1 - X a a 2 - X a a 3 - G l y - T h r - P h e - X a a 7 - S e r - A s p
- X a a 1 0 - S e r - X a a 1 2 - X a a 1 3 - X a a 1 4 - X a a 1 5 - X a a 1 6
- X a a 1 7 - X a a 1 8 - X a a 1 9 - X a a 2 0 - X a a 2 1 - P h e - X a a 2 3
- X a a 2 4 - T r p - L e u - X a a 2 7 - X a a 2 8 - X a a 2 9 - X a a 3 0 - R
1 (一般式1、配列番号103)

前記一般式1において、

X a a 1 はヒスチジン (H i s、H)、4-イミダゾアセチル (C A)、またはチロシン (T y r、Y) であり、

X a a 2 はグリシン (G l y、G)、アルファ-メチル-グルタミン酸、または A i b (aminoisobutyric acid) であり、

X a a 3 はグルタミン酸 (G l u、E) またはグルタミン (G l n、Q) であり、

X a a 7 はトレオニン (T h r、T) またはイソロイシン (I l e、I) であり、

X a a 1 0 はロイシン (L e u、L)、チロシン (T y r、Y)、リジン (L y s、K)、システイン (C y s、C)、またはバリン (V a l、V) であり、

X a a 1 2 はリジン (L y s、K)、セリン (S e r、S)、またはイソロイシン (I l e、I) であり、

X a a 1 3 はグルタミン (G l n、Q)、チロシン (T y r、Y)、アラニン (A l a、A)、またはシステイン (C y s、C) であり、

X a a 1 4 はロイシン (L e u、L)、メチオニン (M e t、M)、またはチロシン (T y r、Y) であり、

X a a 1 5 はシステイン (C y s、C)、アスパラギン酸 (A s p、D)、グルタミン酸 (G l u、E)、またはロイシン (L e u、L) であり、

X a a 1 6 はグリシン (G l y、G)、グルタミン酸 (G l u、E)、またはセリン (S e r、S) であり、

X a a 1 7 はグルタミン (G l n、Q)、アルギニン (A r g、R)、イソロイシン (I l e、I)、グルタミン酸 (G l u、E)、システイン (C y s、C)、またはリジン (L y s、K) であり、

X a a 1 8 はアラニン (A l a、A)、グルタミン (G l n、Q)、アルギニン (A r g、R)、またはヒスチジン (H i s、H) であり、

X a a 1 9 はアラニン (A l a、A)、グルタミン (G l n、Q)、システイン (C y s、C)、またはバリン (V a l、V) であり、

X a a 2 0 はリジン (L y s、K)、グルタミン (G l n、Q)、またはアルギニン (A r g、R) であり、

X a a 2 1 はグルタミン酸 (G l u、E)、グルタミン (G l n、Q)、ロイシン (L e u、L)、システイン (C y s、C)、またはアスパラギン酸 (A s p、D) であり、

X a a 2 3 はイソロイシン (I l e、I) またはバリン (V a l、V) であり、

X a a 2 4 はアラニン (A l a、A)、グルタミン (G l n、Q)、システイン (C y s、C)、アスパラギン (A s n、N)、アスパラギン酸 (A s p、D)、またはグルタミン酸 (G l u、E) であり、

X a a 2 7 はバリン (V a l、V)、ロイシン (L e u、L)、リジン (L y s、K)

、またはメチオニン (Met、M) であり、

Xaa28 はシステイン (Cys、C)、リジン (Lys、K)、アラニン (Ala、A)、アスパラギン (Asn、N)、またはアスパラギン酸 (Asp、D) であり、

Xaa29 はシステイン (Cys、C)、グリシン (Gly、G)、グルタミン (Gln、Q)、トレオニン (Thr、T)、グルタミン酸 (Glu、E)、またはヒスチジン (His、H) であり、

Xaa30 はシステイン (Cys、C)、グリシン (Gly、G)、リジン (Lys、K)、またはヒスチジン (His、H) であるか、不存在であり、

R1 はシステイン (Cys、C)、GKKNDWKHNIT (配列番号 106)、m-SSGAPPPS-n (配列番号 107)、または m-SSGQPPPS-n (配列番号 108) であるか、不存在であり、

ここで、

m は -Cys-、-Pro-、または -Gly-Pro- であり、

n は -Cys-、-Gly-、-Ser-、または -His-Gly- であるか、不存在である。

5. Xaa14 はロイシンまたはメチオニンであり、

Xaa15 はシステイン、アスパラギン酸、またはロイシンである、上記 4 に記載の分離されたペプチド。

6. 前記一般式 1 において、

Xaa2 はグリシン、アルファ - メチル - グルタミン酸、または Aib であり、

Xaa7 はトレオニンであり、

Xaa10 はチロシン、システイン、またはバリンであり、

Xaa12 はリジンまたはイソロイシンであり、

Xaa13 はチロシン、アラニン、グルタミン、またはシステインであり、

Xaa14 はロイシン、システイン、またはメチオニンであり、

Xaa15 はシステイン、ロイシン、グルタミン酸、またはアスパラギン酸であり、

Xaa17 はグルタミン、アルギニン、イソロイシン、システイン、グルタミン酸、またはリジンであり、

Xaa18 はアラニン、グルタミン、アルギニン、またはヒスチジンであり、

Xaa19 はアラニン、グルタミン、バリン、またはシステインであり、

Xaa20 はリジン、アルギニン、またはグルタミンであり、

Xaa21 はグルタミン酸、グルタミン、ロイシン、システイン、またはアスパラギン酸であり、

Xaa23 はイソロイシンまたはバリンであり、

Xaa24 はシステイン、アラニン、グルタミン、アスパラギン、グルタミン酸、またはアスパラギン酸であり、

Xaa27 はロイシンまたはリジンである、上記 4 に記載の分離されたペプチド。

7. 前記ペプチドは、下記一般式 2 で示されるアミノ酸配列を含む、上記 4 に記載の分離

されたペプチド：

Xaa1 - Xaa2 - Gln - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Asp - Xaa10 - Ser - Lys - Xaa13 - Xaa14 - Xaa15 - Xaa16 - Xaa17 - Xaa18 - Xaa19 - Xaa20 - Xaa21 - Phe - Xaa23 - Xaa24 - Trp - Leu - Leu - Xaa28 - Xaa29 - Xaa30 - Xaa31 - Ser - Ser - Gly - Gln - Pro - Pro - Pro - Ser - Xaa40 (一般式 2、配列番号 104)

前記式において、

Xaa1 は 4 - イミダゾアセチル、ヒスチジン、またはチロシンであり、

Xaa2 はグリシン、アルファ - メチル - グルタミン酸、または Aib であり、

Xaa10 はチロシン、またはシステインであり、

- X a a 1 3 はアラニン、グルタミン、チロシン、またはシステインであり、
X a a 1 4 はロイシン、メチオニン、またはチロシンであり、
X a a 1 5 はアスパラギン酸、グルタミン酸、またはロイシンであり、
X a a 1 6 はグリシン、グルタミン酸、またはセリンであり、
X a a 1 7 はグルタミン、アルギニン、イソロイシン、グルタミン酸、システイン、またはリジンであり、
X a a 1 8 はアラニン、グルタミン、アルギニン、またはヒスチジンであり、
X a a 1 9 はアラニン、グルタミン、システイン、またはバリンであり、
X a a 2 0 はリジン、グルタミン、またはアルギニンであり、
X a a 2 1 はシステイン、グルタミン酸、グルタミン、ロイシン、またはアスパラギン酸であり、
X a a 2 3 はイソロイシンまたはバリンであり、
X a a 2 4 はシステイン、アラニン、グルタミン、アスパラギン、またはグルタミン酸であり、
X a a 2 8 はリジン、システイン、アスパラギン、またはアスパラギン酸であり、
X a a 2 9 はグリシン、グルタミン、システイン、またはヒスチジンであり、
X a a 3 0 はシステイン、グリシン、リジン、またはヒスチジンであり、
X a a 3 1 はプロリンまたはシステインであり、
X a a 4 0 はシステインであるか、不存在である。
- 8 . 前記一般式 1 において、
X a a 2 はグリシン、アルファ - メチル - グルタミン酸、または A i b であり、
X a a 7 はトレオニンであり、
X a a 1 0 はチロシン、システイン、またはバリンであり、
X a a 1 2 はリジンまたはイソロイシンであり、
X a a 1 3 はチロシン、アラニン、またはシステインであり、
X a a 1 4 はロイシンまたはメチオニンであり、
X a a 1 5 はシステインまたはアスパラギン酸であり、
X a a 1 7 はグルタミン、アルギニン、イソロイシン、システイン、またはリジンであり、
X a a 1 8 はアラニン、アルギニン、またはヒスチジンであり、
X a a 1 9 はアラニン、グルタミン、またはシステインであり、
X a a 2 0 はリジンまたはグルタミンであり、
X a a 2 1 はグルタミン酸、システイン、またはアスパラギン酸であり、
X a a 2 3 はバリンであり、
X a a 2 4 はアラニン、グルタミン、システイン、アスパラギン、またはアスパラギン酸であり、
X a a 2 7 はロイシンまたはリジンである、上記 4 に記載の分離されたペプチド。
- 9 . 前記一般式 2 において、
X a a 1 3 はアラニン、チロシン、またはシステインであり、
X a a 1 5 はアスパラギン酸またはグルタミン酸であり、
X a a 1 7 はグルタミン、アルギニン、システイン、またはリジンであり、
X a a 1 8 はアラニン、アルギニン、またはヒスチジンであり、
X a a 2 1 はシステイン、グルタミン酸、グルタミン、またはアスパラギン酸であり、
X a a 2 3 はイソロイシンまたはバリンであり、
X a a 2 4 はシステイン、グルタミン、またはアスパラギンであり、
X a a 2 8 はシステイン、アスパラギン、またはアスパラギン酸であり、
X a a 2 9 はグルタミン、システイン、またはヒスチジンであり、
X a a 3 0 はシステイン、リジン、またはヒスチジンである、上記 7 に記載の分離されたペプチド。
- 10 . 前記一般式 1 において、

X a a 2 はアルファ - メチル - グルタミン酸または A i b であり、
X a a 7 はトレオニンであり、
X a a 1 0 は、チロシンまたはシステインであり、
X a a 1 2 はリジンまたはイソロイシンであり、
X a a 1 3 はチロシン、アラニン、またはシステインであり、
X a a 1 4 はロイシンまたはメチオニンであり、
X a a 1 5 はシステインまたはアスパラギン酸であり、
X a a 1 6 はグルタミン酸であり、
X a a 1 7 はアルギニン、イソロイシン、システイン、またはリジンであり、
X a a 1 8 はアラニン、アルギニン、またはヒスチジンであり、
X a a 1 9 はアラニン、グルタミン、またはシステインであり、
X a a 2 0 はリジンまたはグルタミンであり、
X a a 2 1 はグルタミン酸またはアスパラギン酸であり、
X a a 2 3 はバリンであり、
X a a 2 4 はグルタミン、アスパラギン、またはアスパラギン酸であり、
X a a 2 7 はロイシンであり、
X a a 2 8 はシステイン、アラニン、アスパラギン、またはアスパラギン酸である、請
求項 4 に記載の分離されたペプチド。

1 1 . 前記一般式 1 において、
X a a 1 はヒスチジンまたは 4 - イミダゾアセチルであり、
X a a 2 はアルファ - メチル - グルタミン酸または A i b であり、
X a a 3 はグルタミンであり、
X a a 7 はトレオニンであり、
X a a 1 0 はチロシンであり、
X a a 1 2 はイソロイシンであり、
X a a 1 3 はアラニンまたはシステインであり、
X a a 1 4 はメチオニンであり、
X a a 1 5 はアスパラギン酸であり、
X a a 1 6 はグルタミン酸であり、
X a a 1 7 はイソロイシンまたはリジンであり、
X a a 1 8 はアラニンまたはヒスチジンであり、
X a a 1 9 はグルタミンまたはシステインであり、
X a a 2 0 はリジンであり、
X a a 2 1 はアスパラギン酸であり、
X a a 2 3 はバリンであり、
X a a 2 4 はアスパラギンであり、
X a a 2 7 はロイシンであり、
X a a 2 8 はアラニンまたはアスパラギンであり、
X a a 2 9 はグルタミンまたはトレオニンであり、
X a a 3 0 はシステインまたはリジンであるか、不存在である、上記 4 に記載の分離さ
れたペプチド。

1 2 . 前記ペプチドは、下記一般式 3 のアミノ酸配列を含む、上記 4 に記載のペプチド
 :
X a a 1 - X a a 2 - G l n - G l y - T h r - P h e - T h r - S e r - A s p - T
y r - S e r - L y s - X a a 1 3 - L e u - A s p - G l u - X a a 1 7 - X a a 1 8
- X a a 1 9 - L y s - X a a 2 1 - P h e - V a l - X a a 2 4 - T r p - L e u - L
e u - X a a 2 8 - X a a 2 9 - X a a 3 0 - X a a 3 1 - S e r - S e r - G l y - G
l n - P r o - P r o - P r o - S e r - X a a 4 0 (一般式 3、配列番号 1 0 5)、
 前記一般式 3 において、
X a a 1 はヒスチジンまたはチロシンであり、

X a a 2 はアルファ - メチル - グルタミン酸または A i b であり、

X a a 1 3 はアラニン、チロシンまたはシステインであり、

X a a 1 7 はアルギニン、システイン、またはリジンであり、

X a a 1 8 はアラニンまたはアルギニンであり、

X a a 1 9 はアラニンまたはシステインであり、

X a a 2 1 はグルタミン酸またはアスパラギン酸であり、

X a a 2 4 はグルタミンまたはアスパラギンであり、

X a a 2 8 はシステインまたはアスパラギン酸であり、

X a a 2 9 はシステイン、ヒスチジン、またはグルタミンであり、

X a a 3 0 はシステインまたはヒスチジンであり、

X a a 3 1 はプロリンまたはシステインであり、

X a a 4 0 はシステインまたは不存在である。

1 3 . 前記 R 1 はシステイン、G K K N D W K H N I T (配列番号 1 0 6)、C S S G Q P P P S (配列番号 1 0 9)、G P S S G A P P P S (配列番号 1 1 0)、G P S S G A P P P S C (配列番号 1 1 1)、P S S G A P P P S (配列番号 1 1 2)、P S S G A P P P S G (配列番号 1 1 3)、P S S G A P P P S H G (配列番号 1 1 4)、P S S G A P P P S S (配列番号 1 1 5)、P S S G Q P P P S (配列番号 1 1 6)、または P S S G Q P P P S C (配列番号 1 1 7) であるか、不存在である、上記 4 に記載の分離されたペプチド。

1 4 . 前記一般式において、N 末端から 1 6 番目のアミノ酸と 2 0 番目のアミノ酸は、互いに環を形成する、上記 4 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の分離されたペプチド。

1 5 . 前記ペプチドは、配列番号：1 ~ 1 0 2 からなる群から選択されたアミノ酸配列を含む、上記 1 に記載の分離されたペプチド。

1 6 . 前記ペプチドは、下記 i) ~ i i i) 中の一つ以上の活性を有する、上記 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の分離されたペプチド：

i) G L P - 1 受容体の活性化；

i i) グルカゴン受容体の活性化；及び

i i i) G I P 受容体の活性化。

1 7 . 前記ペプチドは、天然型 G L P - 1、天然型グルカゴン及び天然型 G I P のいずれか一つに比べて体内半減期が増加したものである、上記 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の分離されたペプチド。

1 8 . 前記ペプチドは、その C 末端がアミド化された、上記 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の分離されたペプチド。

1 9 . 上記 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のペプチドをコードする、ポリヌクレオチド。

2 0 . 上記 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のペプチドを含む、メタボリックシンドロームの

予防または治療用薬学的組成物。

2 1 . 前記メタボリックシンドロームは、耐糖能障害、高コレステロール血症、脂質異常症、

肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症による動脈硬化、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、または冠動脈心疾患（冠動脈性心臓病）を含む、上記 2 0 に記載の組成物。