

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-504049
(P2025-504049A)

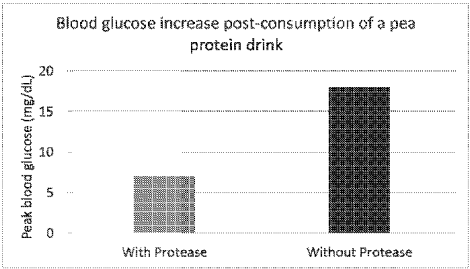
(43)公表日 令和7年2月6日(2025.2.6)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 2 3 L 33/185 (2016.01)	A 2 3 L 33/185	4 B 0 1 8
A 2 3 L 33/18 (2016.01)	A 2 3 L 33/18	Z N A 4 H 0 4 5
C 1 2 N 9/54 (2006.01)	C 1 2 N 9/54	
C 0 7 K 14/415 (2006.01)	C 0 7 K 14/415	
C 1 2 N 15/57 (2006.01)	C 1 2 N 15/57	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全46頁)		

(21)出願番号	特願2024-545047(P2024-545047)	(71)出願人	524281518 ダイジェスティブ・インコーポレイテッド D I G E S T I V A , I N C . アメリカ合衆国 9 5 8 1 7 カリフォルニア州サクラメント、ストックトン・ブルバード 2 7 0 0
(86)(22)出願日	令和5年1月25日(2023.1.25)	(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(85)翻訳文提出日	令和6年8月19日(2024.8.19)	(74)代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(86)国際出願番号	PCT/US2023/061253	(74)代理人	100138911 弁理士 櫻井 陽子
(87)国際公開番号	WO2023/147350	(72)発明者	マク, ワイ シュン アメリカ合衆国 9 5 8 1 7 カリフォルニア州 最終頁に続く
(87)国際公開日	令和5年8月3日(2023.8.3)		
(31)優先権主張番号	63/303,112		
(32)優先日	令和4年1月26日(2022.1.26)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 血糖安定化方法及び組成物

(57)【要約】
本明細書に提供及び記載するのは、血糖を減少させる、血糖の上昇を抑制する、及び／または食品のグリセミックインデックスを低下させるための方法及び組成物である。
【選択図】 図 1



Blood glucose increases after consumption of a pea protein drink with 14 grams of added sugar, with or without the addition of protease.

FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象における血糖を減少させる方法であって、
前記対象に対して、
マメ科タンパク質、及び
S 5 3 ファミリーのプロテアーゼ
を含む組成物を投与することを含み、
前記投与することにより、前記対象における血糖が減少する、前記方法。

【請求項 2】

対象における血糖の上昇を抑制する方法であって、
前記対象に対して、
マメ科タンパク質、及び
S 5 3 ファミリーのプロテアーゼ
を含む組成物を投与することを含み、
前記投与することにより、前記対象における血糖の上昇が抑制される、前記方法。

【請求項 3】

前記 S 5 3 ファミリーのプロテアーゼが、配列番号 1 及び 3 ~ 1 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 S 5 3 ファミリーのプロテアーゼが、配列番号 1 及び 3 ~ 1 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 5 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 S 5 3 ファミリーのプロテアーゼが、配列番号 1 及び 3 ~ 1 1 のいずれか 1 つに対して少なくとも 9 8 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 S 5 3 ファミリーのプロテアーゼが、配列番号 1 及び 3 ~ 1 1 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 S 5 3 ファミリーのプロテアーゼが、配列番号 1 のアミノ酸残基 E 2 6 6、F 2 9 5、S 3 1 6、W 3 1 7、G 3 1 8、A 3 4 9、A 3 5 0、G 3 5 1、D 3 5 2、S 3 5 3、D 3 6 7、G 4 6 2、G 4 6 3、T 4 6 4、S 4 6 5、及び A 4 6 6 を含む活性部位を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記 S 5 3 ファミリーのプロテアーゼが、配列番号 1 の残基 E 2 6 6、F 2 9 5、S 3 1 6、W 3 1 7、G 3 1 8、A 3 4 9、A 3 5 0、G 3 5 1、D 3 5 2、S 3 5 3、D 3 6 7、G 4 6 2、G 4 6 3、T 4 6 4、S 4 6 5、及び A 4 6 6 の 1 つ以上のアミノ酸置換を含む活性部位を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記活性部位が、1 ~ 5 個のアミノ酸置換を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 S 5 3 ファミリーのプロテアーゼが、配列番号 1 の 1 つ以上の切断を含み、前記 1 つ以上の切断が、N 末端の切断、C 末端の切断、または N 末端及び C 末端の両方の切断を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記 S 5 3 ファミリーのプロテアーゼが、約 pH 2 ~ 約 pH 5 の pH 範囲で活性である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記 S 5 3 ファミリーのプロテアーゼが、p H 5 未満の p H で活性である、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記マメ科タンパク質が、エンドウタンパク質である、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記エンドウタンパク質が、エンドウに由来する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記エンドウが、エンドウ全体またはその成分である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記エンドウが、標準的なエンドウ、商品化されたエンドウ、遺伝子組み換えエンドウ、またはそれらの組み合わせである、請求項 1 3 または 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記エンドウが、丸型エンドウ、しわ型エンドウ、またはそれらの組み合わせである、請求項 1 3 または 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記エンドウが、ガーデンピー、シュガーピー、フィールドピー、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 1 3 または 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記投与することが、前記対象が糖を含む食品を摂取した後に行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記血糖の上昇が、前記 S 5 3 ファミリーのプロテアーゼを含まない組成物を投与する場合と比較して抑制される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記対象が、前記組成物を自己投与する、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記対象が、哺乳類である、請求項 1 ～ 2 1 のいずれかに 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記哺乳類が、ヒトである、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記ヒトが、高血糖を有する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記ヒトが、高血糖に関連する及び／または高血糖によって引き起こされる状態を有する、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記状態が、心血管疾患、神経障害、糖尿病性腎症、網膜症、白内障、骨及び関節の障害、歯の感染症、及び歯肉感染症からなる群から選択される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

さらに、低炭水化物食または炭水化物削減食を投与することを含む、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 8】

さらに、炭水化物から得られるカロリー摂取量を低減することを含む、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 9】

量が、炭水化物の総グラム数または炭水化物からのカロリーを含む、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

対象における血糖を減少させるのに使用される組成物であって、マメ科タンパク質及び

10

20

30

40

50

S 5 3 ファミリーのプロテアーゼを含む、前記組成物。

【請求項 3 1】

対象における血糖の上昇を抑制するのに使用される組成物であって、マメ科タンパク質及び S 5 3 ファミリーのプロテアーゼを含む、前記組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2022年1月26日に出願された米国仮出願第63／303,112号の利益を主張する。当該仮出願の全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【背景技術】

【0002】

高血糖は、健康に多大な悪影響を与えることがよく知られている。高血糖による長期にわたる合併症は、心血管疾患、神経障害、腎臓及び血管への損傷から、骨及び関節の障害にまで及ぶ可能性がある。血糖値を制御するために最もよく用いられている方法は、食事性糖質摂取量を制御することによるものである。これは健全かつ実証済みの戦略であるが、毎食の炭水化物の摂取量を理解し計算するために個人が多く注意を払う必要がある。インスリン等の薬剤は広く使用されているが、たくさんの方が、投薬による血糖値の効果的な制御に伴い得る。

20

【発明の概要】

【0003】

高血糖値に関連するまたは高血糖値のために生じる疾患の生物学及び病因学の理解が高まっているにもかかわらず、いかなる介入とも無関係に血糖値を調節できない患者にはそれでもなお多大な負担が課せられている。薬物治療（例えば、インスリンホルモン）及び非薬物治療（例えば、食事監視）の両方に関しては、両方が、高血糖関連疾患の効果的な治療及び管理に対する本質的な障壁を有する実質的な介入と見なされ得る。かかる本質的な障壁としては、例えば、治療の順守（例えば、治療の複雑さに起因する）、経済的負担及びアクセス（例えば、保険契約者及び無保険者の両方に自己負担費用）、ならびにその他の患者関連、処方関連、及び処方者関連の要因が挙げられる。かかる障壁及び結果として生じる高血糖関連疾患の治療への影響は、個人及び健康管理システムに大きな健康上及び経済的負担を課す。

30

【0004】

本明細書に提供及び記載するのは、高血糖を調節すること（例えば、減少させること、安定させること等）に有用な組成物及び方法である。提供する方法及び組成物は、マメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）及び S 5 3 ファミリーのプロテアーゼを個体に与えることによって、高血糖の調節が達成され得るという驚くべき発見に一部分においてに基づく。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 ファミリーのプロテアーゼは、プロクマモリシンである。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は、配列番号 1 及び 3～11 のいずれか 1 つに対して少なくとも 85 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は、配列番号 1 及び 3～11 のいずれか 1 つに対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は、配列番号 1 及び 3～11 のいずれか 1 つに対して少なくとも 98 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼの活性部位は、配列番号 1 のアミノ酸残基 E 266、F 295 または A 295、S 316、W 317、G 318、A 349、A 350 または S 350、G 351、D 352、S 353 または D 353 または A 353 または N 353、D 367 または E 367、G 462、G 463、T 464、S 465、及び A 466 を含む。

40

【0005】

いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 5 未満の pH で活性である

50

(例えば、タンパク質消化によって測定して)。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 4.5 未満の pH で活性である。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 5 未満の pH で活性である。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 4 未満の pH で活性である。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 3.5 未満の pH で活性である。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 3 未満の pH で活性である。

【0006】

いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 2 ~ pH 5 の pH 範囲で活性である。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 2.5 ~ pH 4.5 の pH 範囲で活性である。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 2.5 ~ pH 4.5 の pH 範囲で、少なくとも 50 % 活性である (例えば、その最大活性に対して)。

10

【0007】

場合によっては、タンパク質消化パターンの調節 (例えば、マメ科タンパク質及び S 5 3 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) の投与による) によって、血中のある特定の食品アミノ酸濃度が増加する。かかる場合には、該タンパク質消化パターンの調節により、様々な生理反応、例えば、血糖値の低下の発見が誘導され得る。場合によっては、例えば、マメ科タンパク質及び S 5 3 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) を投与することによって腸内の食品タンパク質を消化することが、抗糖尿病作用 (例えば、血糖値の低下) を含めた強力な生物学的反応を有する生物活性ペプチドを産生する。本明細書に記載され、提供されるように、タンパク質食品 (例えば、マメ科タンパク質) と酸性プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) で構成される食品は、血糖値を低下させることができる (例えば、糖とともに摂取された場合に)。さらに、場合によっては、タンパク質食品 (例えば、マメ科タンパク質) と酸性プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) の添加により、食品 (例えば、糖を含む食品) のグリセミックインデックスが低下する。

20

【0008】

本明細書に提供及び記載するのは、対象における血糖を減少させる方法であり、該方法は、該対象に対して、マメ科タンパク質及び S 5 3 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) を含む組成物を投与することを含む。同様に記載及び提供するのは、対象における血糖の上昇を抑制する方法であり、該方法は、該対象に対して、マメ科タンパク質及び S 5 3 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) を含む組成物を投与することを含む。

30

【0009】

いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) は、配列番号 1 に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) は、配列番号 1 に対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) は、配列番号 1 に対して少なくとも 98 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0010】

いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) は、配列番号 1 のアミノ酸残基 E 266、F 295、S 316、W 317、G 318、A 349、A 350、G 351、D 352、S 353、D 367、G 462、G 463、T 464、S 465、及び A 466 を含む活性部位を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) は、配列番号 1 の残基 E 266、F 295、S 316、W 317、G 318、A 349、A 350、G 351、D 352、S 353、D 367、G 462、G 463、T 464、S 465、及び A 466 の 1 つ以上のアミノ酸置換を含む活性部位を含む。いくつかの実施形態では、該活性部位は、1 ~ 5 個のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) は、配列番号 1 の 1 つ以上の切断を含み、該 1 つ以

40

50

上の切断は、N末端の切断、C末端の切断、またはN末端及びC末端の両方の切断を含む。

【0011】

いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質は、エンドウタンパク質である。いくつかの実施形態では、該エンドウタンパク質は、エンドウに由来する。ある特定の実施形態では、該エンドウは、ガーデンピー、シュガーピー、フィールドピー、またはそれらの任意の組み合わせである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、ガーデンピーである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、シュガーピーである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、フィールドピーである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、ガーデンピー、シュガーピー、及び／またはフィールドピーの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、該エンドウは、標準的なエンドウ、商品化されたエンドウ、遺伝子組み換えエンドウ、またはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、丸型エンドウ、しわ型エンドウ、またはそれらの組み合わせである。

10

【0012】

いくつかの実施形態では、該投与は、該対象が糖を含む食品を摂取した後に行われる。いくつかの実施形態では、該血糖の上昇は、該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を含まない組成物を投与する場合と比較して抑制される。いくつかの実施形態では、該対象は、該組成物を自己投与する。

【0013】

いくつかの実施形態では、該対象は、哺乳類である。いくつかの実施形態では、該哺乳類は、ヒトである。いくつかの実施形態では、該ヒトは、高血糖を有する。いくつかの実施形態では、該ヒトは、高血糖に関連する及び／または高血糖によって引き起こされる状態を有する。いくつかの実施形態では、該状態は、心血管疾患または神経障害または糖尿病性腎症または網膜症または白内障または骨及び関節の障害または歯及び歯肉感染症である。

20

【0014】

同様に提供するのとは、対象における血糖を減少させるのに使用される組成物であり、該組成物は、マメ科タンパク質及びS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を含む。さらに提供するのとは、対象における血糖の上昇を抑制するのに使用される組成物であり、該組成物は、マメ科タンパク質及びS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を含む。

30

【0015】

いくつかの実施形態では、提供するのとは、食品、マメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）、及びS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）（例えば、本明細書に記載のS53プロテアーゼのうちのいずれか1つ（例えば、プロクマモリシン））を含む組成物である。ある特定の実施形態では、該食品、該マメ科タンパク質、及び該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を含む組成物は、該食品のみを含む第二の組成物よりも、摂取後の血糖の上昇が低くなる。

【0016】

本発明の新規な特徴は、添付の特許請求の範囲において、特殊性とともに記載される。本発明の特徴及び長所のさらなる理解は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態に記載する以下の発明を実施するための形態、及び添付の図面を参照することによって得られる。

40

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】マメ科タンパク質及びS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を投与した後の血糖の低下を示す。

【図2】低炭水化物タンパク質飲料及びプロテアーゼを投与した後の血糖の低下を示す。

【図3】タンパク質・果物スムージー及びプロテアーゼを投与した後の血糖の低下を示す。

50

【図 4】 代表的な S 5 3 プロテアーゼの低 pH 範囲でのタンパク質分解活性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

血糖の調節異常及び／または高血糖値の存在は、ヒトの健康及び福祉に影響を与える様々な疾患に関連する、及び／またはその原因となる。かかる疾患（例えば、糖尿病）は、それに関連する厄介な症状を有する複雑な状態である傾向があり、さらにグルコース調節異常を特徴とする。場合によっては、本明細書に提供する方法及び組成物は、個体における血糖値を減少させる及び／または抑制する上で有用である。特に、場合によっては、本明細書に提供する方法及び組成物は、マメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）及び S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を投与することにより、血糖値が低くなる（例えば、減少または抑制される）という発見に基づく。さらに、場合によっては、本明細書に提供する方法及び組成物は、血糖値（例えば、血中のグルコース量）の上昇を阻害、抑制、低減、及び／または防止する上で有用である。

【0019】

マメ科タンパク質

マメ科は、Fabaceae 科の植物である。本明細書で使用される、マメ科とは、一般にマメ科植物の果実または種子を表し、それを指す。ある特定の実施形態では、該組成物及び方法は、マメ科タンパク質を利用した。マメ科タンパク質は、一般に、マメ科植物の果実または種子に由来する（例えば、それから得られる）タンパク質を表す。インタクトなマメ科タンパク質及び加水分解されたマメ科タンパク質源の両方を使用することができる。いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質は、インタクトなマメ科タンパク質である。いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質は、加水分解されたマメ科タンパク質である。いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質は、固体形態で提供される。いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質は、液体形態で提供される。いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質は濃縮物である（例えば、可溶性炭水化物、灰分、及び他の微量成分を除去した後のエンドウから得られるタンパク質材料）。

【0020】

いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質は、エンドウタンパク質である。エンドウは、一般に、Pisum sativum 属に属する植物の種子または外皮の鞘を指し、それを含む。エンドウタンパク質は、一般に、エンドウ植物の果実または種子に由来する（例えば、それから得られる）タンパク質を表す。インタクトなエンドウタンパク質及び加水分解されたエンドウタンパク質源の両方を使用することができる。いくつかの実施形態では、該エンドウタンパク質は、インタクトなマメ科タンパク質である。いくつかの実施形態では、該エンドウタンパク質は、加水分解されたマメ科タンパク質である。いくつかの実施形態では、該エンドウタンパク質は、固体形態で提供される。いくつかの実施形態では、該エンドウタンパク質は、液体形態で提供される。いくつかの実施形態では、該エンドウタンパク質は濃縮物である（例えば、可溶性炭水化物、灰分、及び他の微量成分を除去した後のエンドウから得られるタンパク質材料）。ある特定の実施形態では、該エンドウは、ガーデンピー、シュガーピー、フィールドピー、またはそれらの任意の組み合わせである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、ガーデンピーである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、シュガーピーである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、フィールドピーである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、ガーデンピー、シュガーピー、及び／またはフィールドピーの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、該エンドウは、標準的なエンドウ、商品化されたエンドウ、遺伝子組み換えエンドウ、またはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、丸型エンドウ、しわ型エンドウ、またはそれらの組み合わせである。

【0021】

プロテアーゼ

本明細書に記載の組成物及び方法は、一般に、酸性プロテアーゼを利用する。いくつかの実施形態では、該酸性プロテアーゼは、S 5 3 ファミリーのプロテアーゼである。S 5

10

20

30

40

50

3ファミリーのプロテアーゼは、一般に、原核生物及び真核生物に見出されるセリンプロテアーゼのファミリーを指し、これを含む。いくつかの実施形態では、該S53ファミリーのプロテアーゼは、MEROPSアクセッションMER0000995内の及び／またはそれによって識別されるプロテアーゼ（例えば、特に、sedolisin、sedolisin-b、トリペプチジルペプチダーゼI、クマモリシン、クマモリシン-B、physarolisin、aorsin、physarolisin II、クマモリシン-As、grifolisin、scytalidolisin）を指し、それらを含む。いくつかの実施形態では、該酸性プロテアーゼは、S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）である。プロクマモリシンは、一般に、酸性／好熱性Bacillus（Bacillus novosp. MN-32）由来の熱安定性カルシウム依存性エンドペプチダーゼを指し、これを含む。いくつかの実施形態では、プロクマモリシンは、NCBI遺伝子ID: 18765799（NCBI参照配列XP_007297753.1、XM_007297691.1～XP_007297753、及び／またはNW_006763082.1（137488..139728）を指し、これを含む。
【0022】

10

いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号1に記載のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号1に対して80%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号1に対して85%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号1に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号1に対して95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号1に対して97%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号1に対して98%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号1に対して99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0023】

いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号2に記載のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号2に対して80%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号2に対して85%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号2に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号2に対して95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号2に対して97%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号2に対して98%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号2に対して99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

30

40

【0024】

いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号3に記載のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号3に対して80%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号3に対して85%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号3に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号3に対して95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号3に対して97%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列

50

【 0 0 2 5 】

10

【 0 0 2 6 】

20

【 0 0 2 7 】

30

【 0 0 2 8 】

40

【 0 0 2 9 】

10

20

30

40

【 0 0 3 2 】

50

以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、配列番号 1 1 に対して 9 5 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、配列番号 1 1 に対して 9 7 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、配列番号 1 1 に対して 9 8 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、配列番号 1 1 に対して 9 9 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0033】

いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼの活性部位は、配列番号 1 のアミノ酸残基 E 2 6 6、F 2 9 5 または A 2 9 5、S 3 1 6、W 3 1 7、G 3 1 8、A 3 4 9、A 3 5 0 または S 3 5 0、G 3 5 1、D 3 5 2、S 3 5 3 または D 3 5 3 または A 3 5 3 または N 3 5 3、D 3 6 7 または E 3 6 7、G 4 6 2、G 4 6 3、T 4 6 4、S 4 6 5、及び A 4 6 6 を含む。

【0034】

2 つの配列間の同一性パーセントまたは類似性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成され得る。いくつかの実施形態では、2 つの配列の比較に利用される数学的アルゴリズムの非限定的な例は、Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268 のアルゴリズムであり、Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877 において修正される。かかるアルゴリズムは、Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410 の NBLAST 及び XBLAST プログラムに組み込まれる。別の方法として、いくつかの実施形態では、PSI-Blast を使用して、分子間の距離関係を検出する反復検索を実施することができる (同上)。BLAST、Gapped BLAST、及び PSI-Blast プログラムを利用する場合、それぞれのプログラムのデフォルトパラメータ (例えば、XBLAST 及び NBLAST) が使用され得る。いくつかの実施形態では、配列の比較に利用される数学的アルゴリズムの非限定的な例は、Myers and Miller, CABIOS (1989) のアルゴリズムである。かかるアルゴリズムは、GCG 配列アラインメントソフトウェアパッケージの一部である ALIGN プログラム (バージョン 2.0) に組み込まれている。配列解析のためのさらなるアルゴリズムは、当技術分野で既知であり、Torellis and Robertti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10:3-5 に記載の ADVANCE 及び ADAM、ならびに Pearson and Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444-8 に記載の FASTA を含む。いくつかの実施形態では、配列アラインメントは、Higgins et al., 1996, Methods Enzymol. 266:383-402 に記載の CLUSTAL アルゴリズムを使用して実行される。

【0035】

いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) の活性部位は、配列番号 1 のアミノ酸残基 E 2 6 6、F 2 9 5、S 3 1 6、W 3 1 7、G 3 1 8、A 3 4 9、A 3 5 0、G 3 5 1、D 3 5 2、S 3 5 3、D 3 6 7、G 4 6 2、G 4 6 3、T 4 6 4、S 4 6 5、及び A 4 6 6 を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) は、配列番号 1 の残基 E 2 6 6、F 2 9 5、S 3 1 6、W 3 1 7、G 3 1 8、A 3 4 9、A 3 5 0、G 3 5 1、D 3 5 2、S 3 5 3、D 3 6 7、G 4 6 2、G 4 6 3、T 4 6 4、S 4 6 5、及び A 4 6 6 の 1 つ以上のアミノ酸置換を含む活性部位を含む。いくつかの実施形態では、該活性部位は、1 ~ 5 個のアミノ酸置換を含む。

【0036】

いくつかの実施形態では、該活性部位は、1 つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該活性部位は、2 つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、

、該活性部位は、3つ以上のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該活性部位は、4つ以上のアミノ酸置換を含む。

【0037】

いくつかの実施形態では、該活性部位は、1つのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該活性部位は、2つのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該活性部位は、3つのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該活性部位は、4つのアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該活性部位は、5つのアミノ酸置換を含む。

【0038】

アミノ酸は、一般に、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、天然アミノ酸と同様に機能するアミノ酸アナログ及びアミノ酸ミメティックを指し、及び／またはそれらを含む。アミノ酸は、本明細書では一般に、その名称、広く知られている3文字記号、またはIUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commissionが推奨する1文字記号のいずれかで言及される。本明細書で使用される、天然アミノ酸は、一般に自然界に見られ、人間によって操作されていないアミノ酸を含み、及び／またはそれらを指す。いくつかの実施形態では、天然に存在するものは、20個の従来のアミノ酸：アラニン（AまたはAla）、システイン（CまたはCys）、アスパラギン酸（DまたはAsp）、グルタミン酸（EまたはGlu）、フェニルアラニン（FまたはPhe）、グリシン（GまたはGly）、ヒスチジン（HまたはHis）、イソロイシン（IまたはIle）、リジン（KまたはLys）、ロイシン（LまたはLeu）、メチオニン（MまたはMet）、アスパラギン（NまたはAsn）、プロリン（PまたはPro）、グルタミン（QまたはGln）、アルギニン（RまたはArg）、セリン（SまたはSer）、スレオニン（TまたはThr）、バリン（VまたはVal）、トリプトファン（WまたはTrp）、及びチロシン（YまたはTyr）を含み、及び／またはさらにそれらを指す。

【0039】

いくつかの実施形態では、非極性アミノ酸は、別の非極性アミノ酸と置換及び交換することができ、非極性アミノ酸としては、アラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、グリシン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、及びメチオニンが挙げられる。いくつかの実施形態では、中性荷電極性アミノ酸は、別の中性荷電極性アミノ酸と置換及び交換することができ、中性荷電極性アミノ酸としては、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、及びグルタミンが挙げられる。いくつかの実施形態では、正荷電アミノ酸は、別の正荷電アミノ酸と置換及び交換することができ、正荷電アミノ酸としては、アルギニン、リジン、及びヒスチジンが挙げられる。いくつかの実施形態では、負荷電アミノ酸は、別の負荷電アミノ酸と置換及び交換することができ、負荷電アミノ酸としては、アスパラギン酸及びグルタミン酸が挙げられる。本明細書で使用される、ペプチド結合によって結合された2つ以上のアミノ酸を含む様々な天然または合成化合物のいずれかを含み、及び／またはそれらを指す。同様に本明細書で使用される、アミノ酸は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、天然アミノ酸と同様に機能するアミノ酸アナログ及びアミノ酸ミメティックを指し、及び／またはそれらを含む。アミノ酸は、本明細書では一般に、その名称、広く知られている3文字記号、またはIUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commissionが推奨する1文字記号のいずれかで言及される。

【0040】

いくつかの実施形態では、該活性部位は、1～5個のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は、配列番号1の1つ以上の切断を含み、該1つ以上の切断は、N末端の切断、C末端の切断、またはN末端及びC末端の両方の切断を含む。

【0041】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 5 未満の pH で活性である（例えば、タンパク質消化によって測定して）。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 4.5 未満の pH で活性である。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 5 未満の pH で活性である。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 4 未満の pH で活性である。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 3.5 未満の pH で活性である。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 3 未満の pH で活性である。

【0042】

いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 2 ~ pH 5 の pH 範囲で活性である。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 2.5 ~ pH 4.5 の pH 範囲で活性である。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼは、約 pH 2.5 ~ pH 4.5 の pH 範囲で、少なくとも 50 % 活性である（例えば、その最大活性に対して）。

10

【0043】

該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は、該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を含む組成物の一部として投与され得る。該組成物は、さらにマメ科タンパク質を含み得る。いくつかの実施形態では、提供するものは、該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を含む組成物である。ある特定の実施形態では、該組成物はさらに、マメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）を含む。

【0044】

いくつかの実施形態では、提供するものは、食品、マメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）、及び S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）（例えば、本明細書に記載の S 5 3 プロテアーゼのうちのいずれか 1 つ（例えば、プロクマモリシン））を含む組成物である。ある特定の実施形態では、該食品は、糖を含む。ある特定の実施形態では、該糖は、スクロース、ラクトース、マルトース、または単量体としてグルコースを含む別の二糖、三糖、もしくは多糖を含む。ある特定の実施形態では、該糖は、スクロースを含む。ある特定の実施形態では、該糖は、ラクトースを含む。ある特定の実施形態では、該糖は、マルトースを含む。ある特定の実施形態では、該糖は、単量体としてグルコースを含む二糖、三糖、または多糖を含む。場合によっては、該マメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）及び該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）の添加により、該食品を含む組成物のグリセミックインデックスが低下する。ある特定の実施形態では、該食品、該マメ科タンパク質、及び該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を含む組成物は、該食品のみを含む第二の組成物よりも、摂取後の血糖の上昇が低くなる。

20

30

【0045】

いくつかの実施形態では、組成物は、約 5 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）～約 60 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、約 5 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）～約 10 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）、約 5 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）～約 15 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）、約 5 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）～約 20 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）、約 5 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）～約 25 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）、約 5 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）～約 30 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）、約 5 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）～約 35 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）、約 5 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）～約 40 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）、約 5 グラム（g）のマメ科タンパク質（例えば、エンドウ

40

50

50

50

10

20

30

40

50

40

50

方法

本明細書に記載の通り、場合によっては、マメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）及びS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）プロテアーゼを与えることにより、血糖値が低くなる（例えば、減少または抑制される）。したがって、本明細書に提供するのは、対象における血糖を減少させる方法であり、該方法は、該対象に対して、マメ科タンパク質及びS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を含む組成物を投与することを含む（例えば、該マメ科タンパク質及び該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）が該対象に投与される）。さらに提供するのは、対象における血糖を減少させる方法に使用されるマメ科タンパク質及びS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）である（例えば、該マメ科タンパク質及び該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は該対象に投与される）。 10

【0048】

同様に提供するのは、対象における血糖の上昇を抑制する方法であり、該方法は、該対象に対して、マメ科タンパク質及びS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を含む組成物を投与することを含む。さらに提供するのは、対象における血糖の上昇を抑制する方法におけるマメ科タンパク質及びS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）の使用である（例えば、該マメ科タンパク質及び該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は該対象に投与される）。さらに、同様に提供するのは、対象における血糖の上昇を抑制する方法に使用されるマメ科タンパク質及びS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）である（例えば、該マメ科タンパク質及び該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は該対象に投与される）。 20

【0049】

場合によっては、マメ科タンパク質（例えば、エンドウタンパク質）及びS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を与えることにより、食品の摂取に関連する血糖値が安定する（例えば、変化の範囲または程度が低減または防止される）。いくつかの実施形態では、本明細書に提供するのは、対象における血糖の変化（正または負）を抑制する方法であり、該方法は、該対象に対して、マメ科タンパク質及びS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を含む組成物を投与することを含む（例えば、該マメ科タンパク質及び該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）が該対象に投与される）。 30

【0050】

ある特定の実施形態では、該マメ科タンパク質及び該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を投与することにより、食品摂取後の血糖の上昇の程度または量が抑制される。場合によっては、食品摂取後の血糖の上昇の程度または量の抑制は、該マメ科タンパク質及び該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）の投与の前に、または投与をすることなく食品を摂取した後の血糖の上昇と比較され得る。ある特定の実施形態では、該マメ科タンパク質及びS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を投与することにより、食品摂取後の血糖の減少の程度または量が抑制される。場合によっては、食品摂取後の血糖の減少の程度または量の抑制は、該マメ科タンパク質及び該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）の投与の前に、または投与をすることなく食品を摂取した後の血糖の減少と比較され得る。いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質及び該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を投与することにより、食品摂取後の血糖の変化（例えば、上昇または減少）が抑制される。ある特定の実施形態では、該マメ科タンパク質及び該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）が投与された場合の食品摂取後の血糖の上昇の変化（例えば、上昇または減少）の抑制は、該マメ科タンパク質及び／または該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）の投与の前に、または投与をすることなく食品を摂取した後の血糖の変化と比較される。 40

【0051】

いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号1に記載のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号1に対して80%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロ 50

10

20

30

40

50

50

50

50

10

20

30

40

50

【0059】

いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号9に記載のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号9に対して80%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号9に対して85%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号9に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号9に対して95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号9に対して97%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号9に対して98%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号9に対して99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

10

【0060】

いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号10に記載のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号10に対して80%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号10に対して85%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号10に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号10に対して95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号10に対して97%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号10に対して98%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号10に対して99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

20

【0061】

いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号11に記載のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号11に対して80%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号11に対して85%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号11に対して90%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号11に対して95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号11に対して97%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号11に対して98%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼは、配列番号11に対して99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

30

【0062】

いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼの活性部位は、配列番号1のアミノ酸残基E266、F295またはA295、S316、W317、G318、A349、A350またはS350、G351、D352、S353またはD353またはA353またはN353、D367またはE367、G462、G463、T464、S465、及びA466を含む。

40

【0063】

本明細書に記載のS53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）のいずれも、提供する方法に使用することができる。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は、配列番号1に対して少なくとも85%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼ（例えば、プロ

50

クマモリシン) は、配列番号 1 に対して少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S53 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) は、配列番号 1 に対して少なくとも 98% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0064】

いくつかの実施形態では、該 S53 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) は、配列番号 1 のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、該 S53 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) は、配列番号 1 のアミノ酸残基 E266、F295、S316、W317、G318、A349、A350、G351、D352、S353、D367、G462、G463、T464、S465、及び A466 を含む活性部位を含む。いくつかの実施形態では、該 S53 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) は、配列番号 1 の残基 E266、F295、S316、W317、G318、A349、A350、G351、D352、S353、D367、G462、G463、T464、S465、及び A466 の 1 つ以上のアミノ酸置換を含む活性部位を含む。いくつかの実施形態では、該活性部位は、1~5 個のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 S53 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) は、配列番号 1 の 1 つ以上の切断を含み、該 1 つ以上の切断は、N 末端の切断、C 末端の切断、または N 末端及び C 末端の両方の切断を含む。

【0065】

いくつかの実施形態では、該 S53 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) の投与量は、約 50 ミリグラム (mg) ~ 約 1,500 ミリグラム (mg) を含む。いくつかの実施形態では、該 S53 プロテアーゼ (例えば、プロクマモリシン) の投与量は、約 50 ミリグラム (mg) ~ 約 100 ミリグラム (mg)、約 50 ミリグラム (mg) ~ 約 150 ミリグラム (mg)、約 50 ミリグラム (mg) ~ 約 200 ミリグラム (mg)、約 50 ミリグラム (mg) ~ 約 300 ミリグラム (mg)、約 50 ミリグラム (mg) ~ 約 400 ミリグラム (mg)、約 50 ミリグラム (mg) ~ 約 500 ミリグラム (mg)、約 50 ミリグラム (mg) ~ 約 750 ミリグラム (mg)、約 50 ミリグラム (mg) ~ 約 1,000 ミリグラム (mg)、約 50 ミリグラム (mg) ~ 約 1,500 ミリグラム (mg)、約 100 ミリグラム (mg) ~ 約 150 ミリグラム (mg)、約 100 ミリグラム (mg) ~ 約 200 ミリグラム (mg)、約 100 ミリグラム (mg) ~ 約 300 ミリグラム (mg)、約 100 ミリグラム (mg) ~ 約 400 ミリグラム (mg)、約 100 ミリグラム (mg) ~ 約 500 ミリグラム (mg)、約 100 ミリグラム (mg) ~ 約 750 ミリグラム (mg)、約 100 ミリグラム (mg) ~ 約 1,000 ミリグラム (mg)、約 100 ミリグラム (mg) ~ 約 1,500 ミリグラム (mg)、約 150 ミリグラム (mg) ~ 約 200 ミリグラム (mg)、約 150 ミリグラム (mg) ~ 約 300 ミリグラム (mg)、約 150 ミリグラム (mg) ~ 約 400 ミリグラム (mg)、約 150 ミリグラム (mg) ~ 約 500 ミリグラム (mg)、約 150 ミリグラム (mg) ~ 約 750 ミリグラム (mg)、約 150 ミリグラム (mg) ~ 約 1,000 ミリグラム (mg)、約 150 ミリグラム (mg) ~ 約 1,500 ミリグラム (mg)、約 200 ミリグラム (mg) ~ 約 300 ミリグラム (mg)、約 200 ミリグラム (mg) ~ 約 400 ミリグラム (mg)、約 200 ミリグラム (mg) ~ 約 500 ミリグラム (mg)、約 200 ミリグラム (mg) ~ 約 750 ミリグラム (mg)、約 200 ミリグラム (mg) ~ 約 1,000 ミリグラム (mg)、約 200 ミリグラム (mg) ~ 約 1,500 ミリグラム (mg)、約 300 ミリグラム (mg) ~ 約 400 ミリグラム (mg)、約 300 ミリグラム (mg) ~ 約 500 ミリグラム (mg)、約 300 ミリグラム (mg) ~ 約 750 ミリグラム (mg)、約 300 ミリグラム (mg) ~ 約 1,000 ミリグラム (mg)、約 300 ミリグラム (mg) ~ 約 1,500 ミリグラム (mg)、約 400 ミリグラム (mg) ~ 約 500 ミリグラム (mg)、約 400 ミリグラム (mg) ~ 約 750 ミリグラム (mg)、約 400 ミリグラム (mg) ~ 約 1,000 ミリグラム (mg)、約 400 ミリグラム (mg) ~ 約 1,500 ミリグラム (mg)、約 500 ミリグラム (mg) ~ 約 750 ミリグラム (mg)、約 500 ミリグラム (mg) ~ 約 1,000 ミリグラム (mg)

）、約500ミリグラム（mg）～約1,500ミリグラム（mg）、約750ミリグラム（mg）～約1,000ミリグラム（mg）、約750ミリグラム（mg）～約1,500ミリグラム（mg）、または約1,000ミリグラム（mg）～約1,500ミリグラム（mg）を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）の投与量は、約50ミリグラム（mg）、約100ミリグラム（mg）、約150ミリグラム（mg）、約200ミリグラム（mg）、約300ミリグラム（mg）、約400ミリグラム（mg）、約500ミリグラム（mg）、約750ミリグラム（mg）、約1,000ミリグラム（mg）、または約1,500ミリグラム（mg）を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）の投与量は、少なくとも約50ミリグラム（mg）、約100ミリグラム（mg）、約150ミリグラム（mg）、約200ミリグラム（mg）、約300ミリグラム（mg）、約400ミリグラム（mg）、約500ミリグラム（mg）、約750ミリグラム（mg）、または約1,000ミリグラム（mg）を含む。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）の投与量は、多くとも約100ミリグラム（mg）、約150ミリグラム（mg）、約200ミリグラム（mg）、約300ミリグラム（mg）、約400ミリグラム（mg）、約500ミリグラム（mg）、約750ミリグラム（mg）、約1,000ミリグラム（mg）、または約1,500ミリグラム（mg）を含む。

10

【0066】

いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質の投与量は、約5グラム（g）～約50グラム（g）を含む。いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質の投与量は、約5グラム（g）～約10グラム（g）、約5グラム（g）～約15グラム（g）、約5グラム（g）～約20グラム（g）、約5グラム（g）～約25グラム（g）、約5グラム（g）～約30グラム（g）、約5グラム（g）～約35グラム（g）、約5グラム（g）～約40グラム（g）、約5グラム（g）～約45グラム（g）、約5グラム（g）～約50グラム（g）、約10グラム（g）～約15グラム（g）、約10グラム（g）～約20グラム（g）、約10グラム（g）～約25グラム（g）、約10グラム（g）～約30グラム（g）、約10グラム（g）～約35グラム（g）、約10グラム（g）～約40グラム（g）、約10グラム（g）～約45グラム（g）、約10グラム（g）～約50グラム（g）、約15グラム（g）～約20グラム（g）、約15グラム（g）～約25グラム（g）、約15グラム（g）～約30グラム（g）、約15グラム（g）～約35グラム（g）、約15グラム（g）～約40グラム（g）、約15グラム（g）～約45グラム（g）、約15グラム（g）～約50グラム（g）、約20グラム（g）～約25グラム（g）、約20グラム（g）～約30グラム（g）、約20グラム（g）～約35グラム（g）、約20グラム（g）～約40グラム（g）、約20グラム（g）～約45グラム（g）、約20グラム（g）～約50グラム（g）、約25グラム（g）～約30グラム（g）、約25グラム（g）～約35グラム（g）、約25グラム（g）～約40グラム（g）、約25グラム（g）～約45グラム（g）、約25グラム（g）～約50グラム（g）、約30グラム（g）～約35グラム（g）、約30グラム（g）～約40グラム（g）、約30グラム（g）～約45グラム（g）、約30グラム（g）～約50グラム（g）、約35グラム（g）～約40グラム（g）、約35グラム（g）～約45グラム（g）、約35グラム（g）～約50グラム（g）、約40グラム（g）～約45グラム（g）、約40グラム（g）～約50グラム（g）、または約45グラム（g）～約50グラム（g）を含む。いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質の投与量は、約5グラム（g）、約10グラム（g）、約15グラム（g）、約20グラム（g）、約25グラム（g）、約30グラム（g）、約35グラム（g）、約40グラム（g）、約45グラム（g）、または約50グラム（g）を含む。いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質の投与量は、少なくとも約5グラム（g）、約10グラム（g）、約15グラム（g）、約20グラム（g）、約25グラム（g）、約30グラム（g）、約35グラム（g）、約40グラム（g）、または約45グラム（g）を含む。いくつかの実施

20

30

40

50

形態では、該マメ科タンパク質の投与量は、多くとも約10グラム(g)、約15グラム(g)、約20グラム(g)、約25グラム(g)、約30グラム(g)、約35グラム(g)、約40グラム(g)、約45グラム(g)、または約50グラム(g)を含む。
【0067】

いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質は、エンドウタンパク質である。いくつかの実施形態では、該エンドウは、エンドウ全体またはその成分である。ある特定の実施形態では、該エンドウは、ガーデンピー、シュガーピー、フィールドピー、またはそれらの任意の組み合わせである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、ガーデンピーである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、シュガーピーである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、フィールドピーである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、ガーデンピー、シュガーピー、及び／またはフィールドピーの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、該エンドウは、標準的なエンドウ、商品化されたエンドウ、遺伝子組み換えエンドウ、またはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、丸型エンドウ、しわ型エンドウ、またはそれらの組み合わせである。
【0068】

いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質を含む組成物が投与される。いくつかの実施形態では、該S53プロテアーゼ(例えば、プロクマモリシン)を含む組成物が投与される。いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質及び該S53プロテアーゼ(例えば、プロクマモリシン)を含む組成物が投与される。
【0069】

いくつかの実施形態では、該投与は、該対象が糖を含む食品を摂取した後に行われる。いくつかの実施形態では、該糖は、スクロース、ラクトース、マルトース、または単量体としてグルコースを含む別の二糖、三糖、もしくは多糖を含む。ある特定の実施形態では、該糖は、スクロースを含む。ある特定の実施形態では、該糖は、ラクトースを含む。ある特定の実施形態では、該糖は、マルトースを含む。ある特定の実施形態では、該糖は、単量体としてグルコースを含む二糖、三糖、または多糖を含む。
【0070】

いくつかの実施形態では、該血糖の上昇は、該S53プロテアーゼ(例えば、プロクマモリシン)を含まない組成物を投与する場合と比較して抑制される。いくつかの実施形態では、該対象は、該組成物を自己投与する。いくつかの実施形態では、該対象は、哺乳類である。いくつかの実施形態では、該哺乳類は、ヒトである。いくつかの実施形態では、該ヒトは、高血糖を有する。いくつかの実施形態では、該ヒトは、高血糖に関連する及び／または高血糖によって引き起こされる状態を有する。いくつかの実施形態では、該状態は、心血管疾患または神経障害または糖尿病性腎症または網膜症または白内障または骨及び関節の障害または歯及び歯肉感染症である。ある特定の実施形態では、該状態は、心血管疾患である。ある特定の実施形態では、該状態は、神経障害である。ある特定の実施形態では、該状態は、糖尿病性腎症である。ある特定の実施形態では、該状態は、網膜症である。ある特定の実施形態では、該状態は、白内障である。ある特定の実施形態では、該状態は、骨及び関節障害である。ある特定の実施形態では、該状態は、歯の感染症である。ある特定の実施形態では、該状態は、歯肉感染症である。
【0071】

さらに提供するのは、食品のグリセミックインデックスを低下させる方法であり、該方法は、マメ科タンパク質及びS53プロテアーゼ(例えば、プロクマモリシン)を該食品に供給することを含む。さらに提供するのは、食品のグリセミックインデックスを低下させるためのマメ科タンパク質及びS53プロテアーゼ(例えば、プロクマモリシン)の使用である。さらに同様に提供するのは、食品のグリセミックインデックスを低下させるため使用されるマメ科タンパク質及びS53プロテアーゼ(例えば、プロクマモリシン)である。
【0072】

本明細書に記載のS53プロテアーゼ(例えば、プロクマモリシン)のいずれも、提供

する方法に使用することができる。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は、配列番号 1 及び 3～11 のいずれか 1 つに対して少なくとも 85 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は、配列番号 1 及び 3～11 のいずれか 1 つに対して少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は、配列番号 1 及び 3～11 のいずれか 1 つに対して少なくとも 98 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼの活性部位は、配列番号 1 のアミノ酸残基 E 2 6 6、F 2 9 5 または A 2 9 5、S 3 1 6、W 3 1 7、G 3 1 8、A 3 4 9、A 3 5 0 または S 3 5 0、G 3 5 1、D 3 5 2、S 3 5 3 または D 3 5 3 または A 3 5 3 または N 3 5 3、D 3 6 7 または E 3 6 7、G 4 6 2、G 4 6 3、T 4 6 4、S 4 6 5、及び A 4 6 6 を含む。

10

【0073】

いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は、配列番号 1 のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は、配列番号 1 のアミノ酸残基 E 2 6 6、F 2 9 5、S 3 1 6、W 3 1 7、G 3 1 8、A 3 4 9、A 3 5 0、G 3 5 1、D 3 5 2、S 3 5 3、D 3 6 7、G 4 6 2、G 4 6 3、T 4 6 4、S 4 6 5、及び A 4 6 6 を含む活性部位を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は、配列番号 1 の残基 E 2 6 6、F 2 9 5、S 3 1 6、W 3 1 7、G 3 1 8、A 3 4 9、A 3 5 0、G 3 5 1、D 3 5 2、S 3 5 3、D 3 6 7、G 4 6 2、G 4 6 3、T 4 6 4、S 4 6 5、及び A 4 6 6 の 1 つ以上のアミノ酸置換を含む活性部位を含む。いくつかの実施形態では、該活性部位は、1～5 個のアミノ酸置換を含む。いくつかの実施形態では、該 S 5 3 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）は、配列番号 1 の 1 つ以上の切断を含み、該 1 つ以上の切断は、N 末端の切断、C 末端の切断、または N 末端及び C 末端の両方の切断を含む。

20

【0074】

いくつかの実施形態では、提供するプロクマモリシンの投与量は、約 50 ミリグラム（mg）～約 1,500 ミリグラム（mg）を含む。いくつかの実施形態では、提供するプロクマモリシンの投与量は、約 50 ミリグラム（mg）～約 100 ミリグラム（mg）、約 50 ミリグラム（mg）～約 150 ミリグラム（mg）、約 50 ミリグラム（mg）～約 200 ミリグラム（mg）、約 50 ミリグラム（mg）～約 300 ミリグラム（mg）、約 50 ミリグラム（mg）～約 400 ミリグラム（mg）、約 50 ミリグラム（mg）～約 500 ミリグラム（mg）、約 50 ミリグラム（mg）～約 750 ミリグラム（mg）、約 50 ミリグラム（mg）～約 1,000 ミリグラム（mg）、約 50 ミリグラム（mg）～約 1,500 ミリグラム（mg）、約 100 ミリグラム（mg）～約 150 ミリグラム（mg）、約 100 ミリグラム（mg）～約 200 ミリグラム（mg）、約 100 ミリグラム（mg）～約 300 ミリグラム（mg）、約 100 ミリグラム（mg）～約 400 ミリグラム（mg）、約 100 ミリグラム（mg）～約 500 ミリグラム（mg）、約 100 ミリグラム（mg）～約 750 ミリグラム（mg）、約 100 ミリグラム（mg）～約 1,000 ミリグラム（mg）、約 100 ミリグラム（mg）～約 1,500 ミリグラム（mg）、約 150 ミリグラム（mg）～約 200 ミリグラム（mg）、約 150 ミリグラム（mg）～約 300 ミリグラム（mg）、約 150 ミリグラム（mg）～約 400 ミリグラム（mg）、約 150 ミリグラム（mg）～約 500 ミリグラム（mg）、約 150 ミリグラム（mg）～約 750 ミリグラム（mg）、約 150 ミリグラム（mg）～約 1,000 ミリグラム（mg）、約 150 ミリグラム（mg）～約 1,500 ミリグラム（mg）、約 200 ミリグラム（mg）～約 300 ミリグラム（mg）、約 200 ミリグラム（mg）～約 400 ミリグラム（mg）、約 200 ミリグラム（mg）～約 500 ミリグラム（mg）、約 200 ミリグラム（mg）～約 750 ミリグラム（mg）、約 200 ミリグラム（mg）～約 1,000 ミリグラム（mg）、約 200 ミリグラム（mg）～約 1,500 ミリグラム（mg）、約 300 ミリグラム（mg）～約 400 ミリ

30

40

50

グラム (mg)、約300ミリグラム (mg)～約500ミリグラム (mg)、約300
ミリグラム (mg)～約750ミリグラム (mg)、約300ミリグラム (mg)～約1
、000ミリグラム (mg)、約300ミリグラム (mg)～約1、500ミリグラム (mg)、約400ミリグラム (mg)～約500ミリグラム (mg)、約400ミリグラ
ム (mg)～約750ミリグラム (mg)、約400ミリグラム (mg)～約1、000
ミリグラム (mg)、約400ミリグラム (mg)～約1、500ミリグラム (mg)、
約500ミリグラム (mg)～約750ミリグラム (mg)、約500ミリグラム (mg
)～約1、000ミリグラム (mg)、約500ミリグラム (mg)～約1、500ミリ
グラム (mg)、約750ミリグラム (mg)～約1、000ミリグラム (mg)、約7
50ミリグラム (mg)～約1、500ミリグラム (mg)、または約1、000ミリグ
ラム (mg)～約1、500ミリグラム (mg)を含む。いくつかの実施形態では、提供
するプロクマモリシンの投与量は、約50ミリグラム (mg)、約100ミリグラム (m
g)、約150ミリグラム (mg)、約200ミリグラム (mg)、約300ミリグラム
(mg)、約400ミリグラム (mg)、約500ミリグラム (mg)、約750ミリグ
ラム (mg)、約1、000ミリグラム (mg)、または約1、500ミリグラム (mg
)を含む。いくつかの実施形態では、提供するプロクマモリシンの投与量は、少なくとも
約50ミリグラム (mg)、約100ミリグラム (mg)、約150ミリグラム (mg)
、約200ミリグラム (mg)、約300ミリグラム (mg)、約400ミリグラム (m
g)、約500ミリグラム (mg)、約750ミリグラム (mg)、または約1、000
ミリグラム (mg)を含む。いくつかの実施形態では、提供するプロクマモリシンの投与
量は、多くとも約100ミリグラム (mg)、約150ミリグラム (mg)、約200ミ
リグラム (mg)、約300ミリグラム (mg)、約400ミリグラム (mg)、約50
0ミリグラム (mg)、約750ミリグラム (mg)、約1、000ミリグラム (mg)
、または約1、500ミリグラム (mg)を含む。

10

20

【0075】

いくつかの実施形態では、提供するマメ科タンパク質の投与量は、約5グラム (g)～
約60グラム (g)を含む。いくつかの実施形態では、提供するマメ科タンパク質の投与
量は、約5グラム (g)～約10グラム (g)、約5グラム (g)～約15グラム (g)
、約5グラム (g)～約20グラム (g)、約5グラム (g)～約25グラム (g)、約
5グラム (g)～約30グラム (g)、約5グラム (g)～約35グラム (g)、約5グ
ラム (g)～約40グラム (g)、約5グラム (g)～約45グラム (g)、約5グラム
(g)～約50グラム (g)、約5グラム (g)～約60グラム (g)、約10グラム (g)
～約15グラム (g)、約10グラム (g)～約20グラム (g)、約10グラム (g)
～約25グラム (g)、約10グラム (g)～約30グラム (g)、約10グラム (g)
～約35グラム (g)、約10グラム (g)～約40グラム (g)、約10グラム (g)
～約45グラム (g)、約10グラム (g)～約50グラム (g)、約10グラム (g)
～約60グラム (g)、約15グラム (g)～約20グラム (g)、約15グラム (g)
～約25グラム (g)、約15グラム (g)～約30グラム (g)、約15グラム (g)
～約35グラム (g)、約15グラム (g)～約40グラム (g)、約15グラム (g)
～約45グラム (g)、約15グラム (g)～約50グラム (g)、約15グラム (g)
～約60グラム (g)、約20グラム (g)～約25グラム (g)、約20グラム (g)
～約30グラム (g)、約20グラム (g)～約35グラム (g)、約20グラム (g)
～約40グラム (g)、約20グラム (g)～約45グラム (g)、約20グラム (g)
～約50グラム (g)、約20グラム (g)～約60グラム (g)、約25グラム (g)
～約30グラム (g)、約25グラム (g)～約35グラム (g)、約25グラム (g)
～約40グラム (g)、約25グラム (g)～約45グラム (g)、約25グラム (g)
～約50グラム (g)、約25グラム (g)～約60グラム (g)、約30グラム (g)
～約35グラム (g)、約30グラム (g)～約40グラム (g)、約30グラム (g)
～約45グラム (g)、約30グラム (g)～約50グラム (g)、約30グラム (g)
～約60グラム (g)、約35グラム (g)～約40グラム (g)、約35グラム (g)

30

40

50

g) ~ 約 45 グラム (g)、約 35 グラム (g) ~ 約 50 グラム (g)、約 35 グラム (g) ~ 約 60 グラム (g)、約 40 グラム (g) ~ 約 45 グラム (g)、約 40 グラム (g) ~ 約 50 グラム (g)、約 40 グラム (g) ~ 約 60 グラム (g)、約 45 グラム (g) ~ 約 50 グラム (g)、約 45 グラム (g) ~ 約 60 グラム (g)、または約 50 グラム (g) ~ 約 60 グラム (g) を含む。いくつかの実施形態では、提供するマメ科タンパク質の投与量は、約 5 グラム (g)、約 10 グラム (g)、約 15 グラム (g)、約 20 グラム (g)、約 25 グラム (g)、約 30 グラム (g)、約 35 グラム (g)、約 40 グラム (g)、約 45 グラム (g)、約 50 グラム (g)、または約 60 グラム (g) を含む。いくつかの実施形態では、提供するマメ科タンパク質の投与量は、少なくとも約 5 グラム (g)、約 10 グラム (g)、約 15 グラム (g)、約 20 グラム (g)、約 25 グラム (g)、約 30 グラム (g)、約 35 グラム (g)、約 40 グラム (g)、約 45 グラム (g)、または約 50 グラム (g) を含む。いくつかの実施形態では、提供するマメ科タンパク質の投与量は、多くとも約 10 グラム (g)、約 15 グラム (g)、約 20 グラム (g)、約 25 グラム (g)、約 30 グラム (g)、約 35 グラム (g)、約 40 グラム (g)、約 45 グラム (g)、約 50 グラム (g)、または約 60 グラム (g) を含む。

10

20

30

40

50

【0076】

いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質は、エンドウタンパク質である。いくつかの実施形態では、該エンドウは、エンドウ全体またはその成分である。ある特定の実施形態では、該エンドウは、ガーデンピー、シュガーピー、フィールドピー、またはそれらの任意の組み合わせである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、ガーデンピーである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、シュガーピーである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、フィールドピーである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、ガーデンピー、シュガーピー、及び／またはフィールドピーの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、該エンドウは、標準的なエンドウ、商品化されたエンドウ、遺伝子組み換えエンドウ、またはそれらの組み合わせである。ある特定の実施形態では、該エンドウは、丸型エンドウ、しわ型エンドウ、またはそれらの組み合わせである。

【0077】

いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質を含む組成物が添加される。いくつかの実施形態では、該 S53 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を含む組成物が添加される。いくつかの実施形態では、該マメ科タンパク質及び該 S53 プロテアーゼ（例えば、プロクマモリシン）を含む組成物が添加される。

【0078】

いくつかの実施形態では、該食品は、糖を含む。いくつかの実施形態では、該糖は、スクロース、ラクトース、マルトース、または単量体としてグルコースを含む別の二糖、三糖、もしくは多糖を含む。ある特定の実施形態では、該状態は、心血管疾患である。ある特定の実施形態では、該状態は、神経障害である。ある特定の実施形態では、該状態は、糖尿病性腎症である。ある特定の実施形態では、該状態は、網膜症である。ある特定の実施形態では、該状態は、白内障である。ある特定の実施形態では、該状態は、骨及び関節障害である。ある特定の実施形態では、該状態は、歯の感染症である。ある特定の実施形態では、該状態は、歯肉感染症である。

【0079】

いくつかの実施形態では、該方法はさらに、低炭水化物食を投与することを含む。ある特定の実施形態では、該低炭水化物食は、1日あたりの全エネルギー摂取量（例えば、1日あたりの総カロリー摂取量）の65%未満が炭水化物に由来する食事を含む。ある特定の実施形態では、該低炭水化物食は、1日あたりの全エネルギー摂取量（例えば、1日あたりの総カロリー摂取量）の60%未満が炭水化物に由来する食事を含む。ある特定の実施形態では、該低炭水化物食は、1日あたりの全エネルギー摂取量（例えば、1日あたりの総カロリー摂取量）の50%未満が炭水化物に由来する食事を含む。ある特定の実施形態では、該低炭水化物食は、1日あたりの全エネルギー摂取量（例えば、1日あたりの総

カロリー摂取量)の45%未満が炭水化物に由来する食事を含む。ある特定の実施形態では、該低炭水化物食は、1日あたりの全エネルギー摂取量(例えば、1日あたりの総カロリー摂取量)の40%未満が炭水化物に由来する食事を含む。ある特定の実施形態では、該低炭水化物食は、1日あたりの全エネルギー摂取量(例えば、1日あたりの総カロリー摂取量)の35%未満が炭水化物に由来する食事を含む。ある特定の実施形態では、該低炭水化物食は、1日あたりの全エネルギー摂取量(例えば、1日あたりの総カロリー摂取量)の30%未満が炭水化物に由来する食事を含む。いくつかの実施形態では、該方法はさらに、炭水化物から得られるカロリー摂取量(例えば、1日あたりの総カロリー摂取量)を低減することを含む。ある特定の実施形態では、炭水化物から得られるカロリー摂取量(例えば、1日あたりの総カロリー摂取量)を低減することは、プロテアーゼまたはプロテアーゼを含む組成物を対象に投与する前の炭水化物摂取量によって測定して、またはそれと比較して、炭水化物摂取量(例えば、グラムまたはカロリー)を低減することを含む。

10

【0080】

ある特定の実施形態では、該炭水化物の量(グラムまたはカロリー)は、約10%~約65%低減される。ある特定の実施形態では、該炭水化物の量(グラムまたはカロリー)は、約10%~約20%、約10%~約30%、約10%~約40%、約10%~約50%、約10%~約65%、約20%~約30%、約20%~約40%、約20%~約50%、約20%~約65%、約30%~約40%、約30%~約50%、約30%~約65%、約40%~約50%、約40%~約65%、または約50%~約65%低減される。ある特定の実施形態では、該炭水化物の量(グラムまたはカロリー)は、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、または約60%低減される。ある特定の実施形態では、該炭水化物の量(グラムまたはカロリー)は、少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、50%、60%、または約65%低減される。

20

【0081】

炭水化物は一般に、複数のヒドロキシル基で置換された、一般式 $(CH_2O)_n$ (n は、3~30である)のアルデヒドまたはケトン化合物、ならびにそれらのオリゴマー及びポリマーを指し、それらを含む。炭水化物は、1つ以上の位置で置換または脱酸素化され得る。炭水化物は、単糖、二糖、オリゴ糖、及び多糖を含み、及び/または包含する。炭水化物はさらに、未修飾炭水化物、炭水化物誘導体、置換された炭水化物、及び修飾された炭水化物を含む。該炭水化物誘導体または置換された炭水化物としては、置換された及び非置換の単糖、二糖、オリゴ糖、及び多糖が挙げられる。炭水化物誘導体または置換された炭水化物は、任意の対応するC位置で脱酸素化することができ、及び/または1つ以上の部分、例えば、水素、ハロゲン、ハロアルキル、カルボキシル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、カルボキシル誘導体、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホ、メルカプト、イミノ、スルホニル、スルフェニル、スルフィニル、スルファモイル、カルボアルコキシ、カルボキサミド、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィノ、チオエステル、チオエーテル、オキシイミノ、ヒドラジノ、カルバミル、ホスホ、ホスホナト、または任意の他の実行可能な官能基で置換され得る。

30

40

【0082】

本出願の全体を通して、様々な実施形態は、範囲形式で提示され得る。範囲形式での記載は単に便宜及び簡潔さを目的にしており、本開示の範囲に対する柔軟性のない制限として解釈されるべきではないことを理解されたい。したがって、範囲の記載は、すべての可能な部分範囲、及び、その範囲内の個々の数値を具体的に開示していると思なされるべきである。例えば、1~6等の範囲の記載は、1~3、1~4、1~5、2~4、2~6、3~6等の部分範囲、ならびにその範囲内の個々の数値、例えば、1、2、3、4、5、及び6を具体的に開示されていると思なされるべきである。これは、該範囲の幅に関係なく適用される。

【0083】

50

本明細書及び特許請求の範囲で使用される、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈によりそうでないことが明確に示されない限り、複数の言及を含む。例えば、「サンプル (a sample)」という用語は、それらの混合物を含めた複数のサンプルを含む。

【0084】

「特定すること」、「測定すること」、「評価すること (evaluating)」、「評価すること (assessing)」、「アッセイすること」、及び「分析すること」という用語は、本明細書では多くの場合、測定の形態を指すために同義で使用される。これらの用語は、要素が存在するかどうかを特定すること (例えば、検出) を含む。これらの用語は、定量的、定性的、または定量的及び定性的な特定を含み得る。評価することは、相対的な場合も絶対的な場合もある。「～の存在を検出すること」は、状況次第で、それが存在するか存在しないかを特定することに加えて、存在するものの量を特定することを含み得る。

10

【0085】

「対象」、「個体」、または「患者」という用語は、多くの場合、本明細書では同義で使用される。「対象」は、発現される遺伝物質を含む生物学的実体であり得る。該生物学的実体は、例えば、細菌、ウイルス、真菌、及び原生動物を含めた植物、動物、または微生物であり得る。該対象は、インビボで得られた、またはインビトロで培養された生物学的実体の組織、細胞、及びそれらの後代であり得る。該対象は、哺乳類であり得る。該哺乳類は、ヒトであり得る。該対象は、疾患発症のリスクが高いと診断されている場合もあれば、その疑いがある場合もある。場合によっては、該対象は、必ずしも該疾患発症のリスクが高いと診断されているわけではなく、その疑いがあるわけでもない。

20

【0086】

本明細書で使用される、「約」という用語の数値は、その数値プラスマイナス10%を指す。「約」という用語の範囲は、その最低値マイナス10%～その最大値プラス10%の範囲を指す。

【0087】

本明細書で使用される節の見出しは、構成目的のみのためであり、記載される主題を限定するものと解釈されるべきではない。

【0088】

本明細書で使用される、単語「含む (comprising)」（及び含むの任意の形態、例えば、「含む (comprise)」及び「含む (comprises)」、「有する (having)」（及び有するの任意の形態、例えば、「有する (have)」及び「有する (has)」）、「含む (including)」（及び含むの任意の形態、例えば、「含む (include)」及び「含む (includes)」または「含む (containing)」（及び含むの任意の形態、例えば、「含む (contain)」及び「含む (contains)」）は、包含的またはオープンエンドであり、さらなる列挙されていない要素またはプロセスステップを除外しない。本明細書に記載の任意の例または実施形態において、本明細書で同様に使用される、「含む」は、記載される任意の例または実施形態において、本明細書で使用する「～から本質的になる」及び／または「～からなる」で置き換えられ得る。

30

40

【実施例】

【0089】

実施例1—マメ科タンパク質及びプロクマモリシンを使用した血糖の低下
プロテアーゼ産生

目的の酸性プロテアーゼのDNA配列 (配列番号2) を、E. coliでのプロテアーゼ産生用の発現ベクターpET29b (+) にクローニングした。完成したDNA構築物をE. coliの発現株 (BL21) に形質転換し、バッフル付き振盪フラスコを使用してTerrific Broth中37℃で4～6時間、細胞密度 (OD600を使用して測定) が0.6に達するまで増殖させた。次いで、培養物を、プロテアーゼ発現のため

50

に 0.5 mM の IPTG で誘導した。誘導後、この培養物を 30℃ で 12 時間増殖させた後、回収した。回収した細胞を、超音波処理を使用して溶解し、プロテアーゼを細胞溶解物から IMAC クロマトグラフィーを使用して精製した。

【0090】

エンドウタンパク質飲料へのプロクマモリシンの適用

30 グラムのエンドウタンパク質を 330 mL の水に溶解した。次いで 14 グラムのスクロースに続いて 200 mg の酸性プロテアーゼ（配列番号 1）を溶解した。本試験のタンパク質飲料は、そのまま摂取することも、他の一般に使用されるプロテインシェークに見られる成分とともに製剤化することもできる。図 1 に示すように、プロテアーゼの添加により、摂取後の血糖の急上昇を血糖ピーク時に半分以上低下させることができる。図 1 は、(i) プロクマモリシン及びエンドウタンパク質を含むタンパク質飲料の摂取に起因する摂取後血糖値の、(ii) プロクマモリシン及びエンドウタンパク質を含まないタンパク質飲料に対する比較を示す。

10

【0091】

実施例 2 - 低 pH における S53 プロテアーゼの活性

一般に、本明細書に記載され使用される S53 プロテアーゼは、胃の酸性環境でタンパク質（例えば、マメ科タンパク質）を完全に消化する能力を有するはずである。したがって、本明細書で使用され、記載される S53 プロテアーゼは、胃環境の食後 pH 範囲全体にわたって活性を有するはずである。pH プロファイルデータを、代表的な 10 種の S53 プロテアーゼ（配列番号 1 及び 3～11 を包含する）に関して生成した。代表的な S53 プロテアーゼは、pH 2.5～4.5 の全域にわたって最適活性（例えば、100% または実質的に活性）を示した。図 6 は、S53 プロテアーゼ 1～10（P1～P10）の pH 2～5 にわたるタンパク質分解活性を示す。

20

【0092】

本開示の好ましい実施形態を示し、本明細書に記載してきたが、かかる実施形態は、例示として提供されるにすぎないことは当業者には明らかであろう。ここで、当業者には、多数の変化形、変更、及び置換が本開示から逸脱することなく想定されるであろう。本明細書に記載の実施形態に対する種々の代替手段が、本発明の実施において採用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲が本明細書に開示される実施形態の範囲を定義し、これらの特許請求の範囲に含まれる方法及び構造ならびにそれらの均等物がそれにより包含されることが意図されている。

30

【0093】

40

50

【表 1 - 1】

配列

配列番号	配列	説明
1	MSDMEKPPWKEEEKREVLAGHARRQAPQAVDKGPVTGDQRI SVTVVLRQRGDELEAHVERQAALAPHARVHLEREFAAAS HGASLDDFAEIRKFAEAHGLTLDRHVAAGTAVLSGPVDA VNQAFGVELRHFDPDGSYSYVGDVVRVPASIAPLIEAVL GLDTRPVARPHFRLRRRAEGEFEARSSQAAPTAYTPLDVA QAYQFPEGLDGGQCIATIELGGGYDETSLAQYFASLGVS APQVSVSVSDGATNQPTGDPNGPDGEVELDIEVAGALAPG AKIAVYFAPNTDAGFLNAITTAHVHDPHTHKPSIVSISWGGP EDSWAPASIAAMNRAFLDAAALGVTVLAAAGDSGSTDGEQ DGLYHVDFPAASPYVLACGGTRLVASAGRIERETVWNDGP DGGSTGGGVSRIFFPLPSWQERANVPPSANPGAGSGRGVPD VAGNADPATGYEVVIDGETTVIGGTSAVAPLFAALVARIN QKLGKPVGYLNPTLYQLPPEVFHDIETGNNDIANRARIYQ AGPGWDPCTGLGSPIGIRLLQALLPSASQAQP	タンパク質 クマモリシン 前駆体 [Bacillus sp. MN-32] プロテアーゼ3
2	ATGAGCGATATGGAAAAACCGTGGAAAGAAGAAGAAAAAC GCGAAGTTCTGGCAGGTCATGCACGTCGTCAGGCACCGCA GGCAGTTGATAAAGGTCCGGTTACCGGTGATCAGCGTATT AGCGTTACCGTTGTTCTGCGTCGTCAGCGTGTTGATGAAC TGGAAGCACATGTTGAACGTCAGGCAGCACTGGCACCGCA TGCACGTGTTTCATCTGGAACGTGAAGCATTTCAGCAAGC CATGGTGCAAGCCTGGATGATTTTCAGAAAATTCGTAAAT TTGCCGAAGCGCATGGTCTGACCCTGGATCGTGCCCATGT TGCAGCAGGTACAGCAGTTCTGAGCGGTCCGGTTGATGCA GTTAATCAGGCATTGTTGTTGAACGTCGTCATTTTGATC ATCCTGATGGTAGCTATCGTAGCTATGTTGGTGATGTTTCG TGTTCCGGCAAGCATTGCACCGCTGATTGAAGCAGTTTTA GGTCTGGATAACCGTCCGGTTGCACGTCCGCATTTTCGTC TGCGTCGCCGTGCAGAAGGTGAATTTGAAGCACGTAGCCA GAGCGCAGCACCGACCGCATATACACCGCTGGATGTTGCA CAGGCATATCAGTTTCCGGAAGGCCTGGATGGTCAGGGTC AGTGTATTGCAATTATTGAATTAGGTGGTGGCTATGATGA AACCAGCCTGGCACAGTATTTTGCCAGCCTGGGTGTTAGC GCTCCGCAGGTTGTTAGCGTTAGCGTGGATGGTGCAACCA ATCAGCCGACAGGTGATCCGAATGGTCCGGATGGTGAAGT TGAAGTGGATATTGAAGTTGCCGGTGCGCTGGCACCAGGT GCAAAAATTGCAGTTTATTTTGCACCGAATACCGATGCCG GTTTTCTGAATGCAATTACCACCGCAGTTCATGATCCGAC ACATAAACCGAGCATTGTGAGCATTAGCTGGGGTGGTCCG GAAGATAGCTGGGCACCGAGCCAGCATTCAGCCATGAATC GTGCATTTCTGGATGCAGCCGCACTGGGTGTGACCGTGCT GGCAGCAGCCGGTGATAGCGGTAGCACCGATGGTGAACAG GATGGTCTGTATCATGTTGATTTCCGGCAGCGAGCCCGT ATGTTCTGGCATGTGGTGGCACCCGTCTGGTGGCAAGCGC AGGTCGTATTGAACGTGAAACCGTTTGAATGATGGTCCT GATGGCGGTTCAACCGGTGGTGGTGTAGCCGTATTTTTC CGCTGCCGAGCTGGCAAGAACGTGCAAAATGTTCCGCCTAG CGCAAAATCCTGGTGCAGGTAGCGGTCTGGTGTTCGGAT GTTGCCGGTAAATGCAGATCCGGCAACCGGTATGAAGTTG TTATTGATGGTGAAACACCGTGATTGGTGGTACAAGCGC	DNA クマモリシン 前駆体 [Bacillus sp. MN-32] プロテアーゼ3

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

	AGTGGCACCGCTGTTTGCAGCCCTGGTTGCCCCGTATTAAT CAGAAACTGGGTAAACCGGTTGGTTATCTGAATCCGACAC TGTATCAGCTGCCTCCGGAAGTTTTTCATGATATTACCGA AGGCAACAACGATATTGCCAATCGTGCACGTATTTATCAG GCAGGTCTGGTTGGGATCCGTGTACCGGTCTGGGTAGCC CGATTGGTATTCGTCTGCTGCAGGCACTGCTGCCGAGTGC AAGCCAGGCACAGCCGTGA	
3	MSEPVPAARRTIPGSRPPVDTAAARQAVPADTRVEAT VVLRRRAELPDGPGLLTPAELAERHGADPADVELVTRTLT GLGVEVTAVDAASRRRLRVAGPAGVLAEAFGTSLAQVSTPD PSGAQVTHRYRAGALSVPaelDGVVTAVLGLDDRPQARAR FRVATAAAASAGYTFIELGRVYSFPEGSDGSGQTIAlIEL GGGFAQSELDYFAGLGISGPTVTAVGVDGGSNVAGRDPQ GADGEVLLDIEVAGALAPGADV VYFAPNTDAGFLDAVAQ AAHATPTPAAISISWGGSEDTWTGQARTAFDAALADAAAL GVTTTVAAGDDGSTDRATDGKSHVDFPASSPHALACGGTH LDANATTGAVTSEVVWNNAGKGATGGGVSTVFAQPSWQA SAGVPDGPGGKPGRGVPDVSADVPQTGYRIRVDGQDLVI GGTSAVAPLWAAALVARLVQAGRAKLGLLQPKLYAAPTAFR DITEGDNAYRAGPGWDACTGLGVPVGTALASALS	プロテアーゼ1
4	MADDSSPTTAADRPTLPGSARRPVAAAQAAGPLDDAAPLE VTLVLRRTALPAGTGRPAPMGRAEFAETHGADPADAETV TAALTAEGRLITAVDLPSRRVQVAGDVATFSRVFGVSLSR VESPDVPADRLVPHRQRSGDLAVPAPLAGVVTAVLGLDDR PQARALFRPAAAVDTTFTPLELGRVYRFPSGTDGRGQRLA ILELGGGYTQADLDAYWTTIGLADPPTVTAVGVDGAANAP EGDPNGADGEVLLDIEVAGALAPGADLVVYFAPNTDRGFL DALSTAVHADPTPTAVSISWGQNEDEWTAQARTAMDEALA DAAALGVTVCAAAGDDGSTDNAPDGAHVDFPASSPHALA CGGTTLRADPDTGEVSSETVWFHGTGQGGTGGGVSAVFAV PDWQDGVVRVPGDADTGRHGRGVPDVSADADPSTGYQVRVD GTDAVFGGTSAVSPLWSALTCRLAEALGQRPLQLIYA GLSAGEVAAGFRDVTSGSNGAYDAGPGWDPCTGLGVPDGE ALLVRLRTALG	プロテアーゼ2
5	MANRKMFPNSVIAIPTSGVTAHGLIVSAADPQSRDEKMDV SFSLGIPPALEKELEERVDKGETIPPQELTKYAVDPTAA GTLQTWLKKEGFTITGVTPDRTTIYASAPASQVEASLGVH TVRVTRREGQTYTAASDVPSLPEDIGGAVVNIIGGLQPYRQA RKHLRSYIQTTPHADGEEPAIANAPPYLVPEILKAYDGAR LGLTGKGQEIAILIDTVPLDLDLTSFWTANGVAGSLARIT KINVKGALPTPSGEETLDAEWASTIAPDANVRIYASGTL SFIDLDRLDRIYADALAQPCLRIVSISLGLSEAYMAKGE VDAEEARFVRFAALGVNVFVSTGDAGSNPGPDGHHANGPL AAEWMSTSPHVAVGGTSLRLANNGQVASETGWTGSGGGK SNFQPRPAWQQGHGVPAGNQRMVPDVGAAADPNEGALVIL NGQRLQYGGTSWSAPIWAGLCALINEARQNNHKTPLPYLN SLIYPMIGSNCFRDELTSNGAYSCGPGYDLVTGIGSPDL KQLAAKLA	プロテアーゼ4
6	MAGVNEPYNAREDGIPLKSSARAVVPGVKLHGPTDGASRL EITVVLRRRTELPSAAADGHLTAELASEYGASDDDVRLA TEVFTRLGADVVEDPASRRRLRLSGTVEQLSSI FGTTLED ATSTAPDGATVHYRHRRLGELRIPAE LN GIVIAVLGLDDRP QARAHFRMLPRTTAGTSYSPVELGRVYGFPDGTGSGQTV	プロテアーゼ5

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

	AI IELGGGYAQADLDAYFAGLGLATPQITSIGVDGGANQG GNDPQGADGEVLLDIEVVGALAPKAAIQVYFAPNTDAGFL DAVVAATKAAPCAISISWGQSEDQWTAQARDAFDQALADA AALGITTTVAAGDRGSSDGAADGKAHVDFPASSPHALACG GTRLEADPATGAIRSETVWNEGPDSATGGGYSKVFPSPSW QSPSAGKSGRGVPDVSADVPQTGYRIRVDGKDMVIGGTS AVAPLWAAALIARFAQAGNRRFGLIQPSLYAVSSGFRDVT GDNGSYHAGPGWDACTGLGTPDGAALLAALKG	
7	MSTRAARTTPSALADLRNEPRSPPLPGSEKAALADTPATTA AGIKPLRATAVAKAKPASSRKKITVSVVVPRTKPVTQAAV AGKHLTRAQFKSSHAAAPASVKAVQKFAKAFNLVSKAEP RSTVHLTGTVKMDQDAFGVTLQEHTVGAKTLRIRQGAIYL PDSVLPHVQAVLGLDNRPQAKPHYRVGKARAAASTSFTFP QLAQLYGFPTSAKATGQTIALIELGGGFRQADITAYFKSL GIAAPSVKAVLVDGGKNAPSANGADGEVMLDIEVAAAVA PGANIAVYFAPNTDQGFVDAIATAAHDITNKPTIISISWG GPESWTSQALTALDNACKDAAALGITVTAAAGDDGSDDG VGDGKKHVDFPASSPNVLACGGTKLVASNGAITSEVVWNE TANKEGATGGGISTAFPQPTWQKSIAATKSGRGVPDVAGD ADPTTGYQVRVDGQNMVIGGTSAPAPLWAGLIALSNATNK NAAGLPQAKLYSTTGQKAFRDITSGNNGAFKAAKGWDPC TGLGSPKAASIIITLLATKSSAKKKTSAKA	プロテアーゼ6
8	MESIMPSQPSSIIPVRGSERAALPTAHVVGPAASDERLEV LRVRPRAQLHASASEAQSLRPPGERSYLSREQLASAHGAA PEDIAKVEAFQSHGLQVVLTSAAARCVIVSGTVAALESA FAVKLQQYRFDGGSYRGRVGPVVFVSPEIGDIVEGVFGLDD RPQAI AHFKRSAHAVRAEDGAAPHAGGASFTPPQLAKLYN YPGDDTGTGQCIGIVEFGGAIRAADIRAYFKELGLPAPHV NTVLVDHAHMRSDADADEVMLDIEVAAAIPKAQIVVYFA PNTSQGFIDAFTHAIHDTVHKPSVISVSWGGEKDWSAQI KTQLDQVFQDAAALGVTICAASGDAGSSDENPDALASIGL TPDGLSHADFPASSPFALACGGTKLVASASAITSETVWNE DPVRSATGGGISDFFDVPGYQATANIPVSANPGGRKGRGV PDIAADADPATGYLVRVHGQDAVIGGTSAPAPLMAGLVAL LNHKLGHVPVGLNPLLYRTAGITRDITQGNNGAYAAGKGW DACTGLGVPDGAKLLDALM	プロテアーゼ7
9	MPQSQNRVVVRGSERPMPKAHSQHALPPTERLEVTVRLR PKAALASAAASHAMADVPPSQRTYLSREELAAQCGASED DAQAVADFAHAHGLVVIHTDLARRSVLLAGTAADFGAAFG TQLHQYSSPEGTYRGRTGTVTVPAPLADIVQGVFGLDDRR QAEHPHFQVRPGPTPAPGAIVARAAGQSFPPQLAQLYDFP GGLDGTGQTIAVIELGGGFKPADLKAYFTGLNLPVPTVKV VSVNGGRNQPTNANSADGEVLLDIEVAAAVAPRAHLVVYF APNTSQGFNLNAITTAHVHDKVNNPGIISISWGGPESTWTGQ AMDQFDQAFQEAAMLGVTVCAAGDNGSADGVADGQPHAD FPASSPFALACGGTKLTASGPTISSEVVWNEGPNSATGGG LSAHFPVPAYQQQLKFPTPPAGAKAGRGLEPDVAGDADPNT GYQVRVDGQNLVIGGTSAPAPLWAGLLALLNQKLPKPVGF LNPLLYGSLAGQGVTRDITSGNNGAFAAGPGWDACTGWGS PVGKLLAALQGGAAVA	プロテアーゼ8
10	MSKHPLMGSERAPFDGAQSVGKADPAERLEVTVLVRRGSS DALRTRVSKLVAGNASDGHIQREDFQQFGAAPNDMSAVR NFASQHGSLSVVEEHAARRTVILSGTVAQFNDAFDVDLQQF	プロテアーゼ9

10

20

30

40

【表 1 - 4】

	EHAGGSYRGRTGPFVHLPDELSGVVDAVLGLDNRQPQARPHF RSRPPQGNVHWQSSRTGTTSSSTPLQLASLYDFPAGTGQGGQ CIAIIELGGGYRPADLKAYFSKLGITASPkvTTVSVDHGKN HPTGDANGPDGEVMLDIEIAGAIAPGAHIAVYFAPNTDAG FLDAVTTAIHDTIRKPSVISISWGGPESAWTEQAMTAFDQ AFQAAAALGITVCVASGDNGSGDGVNDGADHVDFPASSPY ALACGGTSVQAGKGAIKETVWNDGANGGASGGGVSSFFA LPAWQEGQLAARAKGGTGALQMRGVDPVAGNADPATGYDV RVDGSDMVIGGTSAPVAPLWAGLVARINAGKNSPAGYLNPK LYKTAAGLTDITQGNNGDFVASAGWDACGLGRPDGNKLA GTFG	
11	MDETNTSTNGSPQYIPVTGSARAIIVPGATHAGHTDDNEV LSVTLQLRRPSADELTAHVEALGTTTPANRKHMTHEFEA SHGASDDDLNLVTAFAEQGLSVERINKAAATVHVSGTAG AFNKAHVQLGNYQHDPFTYRGYDGPVHIPAHLTDIVTGV LGLDNRQPQAKPHFRVYQEA AVRSNALAAPISYTPQTQVAAL YNFPTNVDCSGQCIGIIELGGGYSKSNLDQYFASLGVPTP TITSVSVDDGGQNQPTGSPNGPDGEVDLDIEVAASVAPGAH IAVYFAPNTDAGFLDAITTAHVHDKTNKPSVISISWGGPEM SWTTQAMQAMNNAMQSAALGVITITVAAGDNGSTDGVNDG SFHVD FPASAPYALACGGTHLVGSGSTIESETVWNDGANG GATGGGVSSVFPVPSWQQKANVPPSANPGAGTGRGVDPVS GDADPATGYQVLVDGQQFPIGGTSAPVAPLWAGLVALANQT LGKPVGYINPLLYSIPAQDNFAHDITQGNNDPNQTGQVYP AGPGWDACGLGSPNGTLLIQALGQIG	プロテアーゼ10
	ATGAGCGAACCTGTTCCGGCAGCAGCACGTCGTACCATTC CGGGTAGCGAACGTCCGCTGTGATACCGCAGCAGCAGC CCGTCAGGCAGTTCCTGCAGATACCCGTGTTGAAGCAACC GTTGTTCTGCGTCGTGTCAGAACTGCCGGATGGTCCGG GTCTGCTGACACCGGCAGAACTGGCAGAACGTCATGGTGC AGATCCGGCAGATGTTGAAGTGGTTACCCGTACACTGACC GGTCTGGGTGTTGAAGTTACCGCAGTTGATGCAGCAAGCC GTCGTCTGCGTGTGCGCGTCCGGCAGGCGTTCTGGCAGA AGCATTTGGCACCAGCCTGGCACAGGTTAGCACACCGGAT CCGAGCGGTGCCCAGGTTACCCATCGTTATCGTGCCGGTG CACTGAGCGTTCCAGCCGAAGTGGATGGTGTGTGACCGC AGTTCTGGGTTTAGATGATCGTCCGCAGGCACGTGCGCGT TTTCGTGTTGCAACGGCAGCCGCAGCAAGCGCAGGTTATA CCCCGATTGAACTGGGTGCTGTTTATAGCTTTCCGGAAGG TAGTGATGGTAGCGGTGACACCATGCAATTATTGAATTA GGTGGTGGTTTTGCACAGAGTGAAGTGGATACCTATTTTG CAGGTCTGGGTATTAGCGGTCCGACCGTTACAGCAGTTGG TGTGATGGTGGTAGCAATGTTGCAGGTCGTGATCCGCAG GGTGCAGATGGTGAAGTTCTGCTGGATATTGAAGTTGCGG GTGCACTGGCACCGGGTGCCGATGTTGTTGTTTATTTTGC ACCGAATACCGATGCAGGTTTTCTGGATGCAGTTGCACAG GCAGCACATGCAACCCCGACTCCGGCAGCCATTAGCATT GCTGGGGTGGTAGCGAAGATACCTGGACAGGTGAGGCACG TACCGCTTTGATGCGGCACTGGCAGATGCAGCCGCACTG GGTGTTACCACCACCGTTGCAGCCGGTGATGATGGTAGTA CCGATCGTGCAACCGATGGTAAAAGCCATGTTGATTTTCC GGCAAGCAGTCCGCATGCACTGGCCTGTGGTGGCACCCAT CTGGATGCCAATGCAACCACCGGTGCAGTTACCAGCGAAG	プロテアーゼ1

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

	TTGTTTGGAAATAATGGTGCAGGTAAAGGTGCAACCGGTGG CGGTGTTAGCACCGTTTTTGGCCAGCCGAGCTGGCAGGCA AGTGCCCGGTGTTCCGGATGGCCCTGGTGGTAAACCTGGTC GTGGTGTGCCGGATGTTAGCGCAGTTGCCGATCCGCAGAC CGGTTATCGTATTCGTGTGGATGGTCAGGATCTGGTTATT GGTGGTACAAGCGCAGTGGCACCGCTGTGGGCAGCACTGG TTGCACGTCCTGGTTCAGGCAGGTCGCGCAAAACTGGGCCT GCTGCAGCCGAAACTGTATGCAGCACCGACCGCATTTTCGT GATATTACCGAAGGTGATAATGGCGCATATCGTGCAGGTC CTGGTTGGGATGCATGTACAGGCCTGGGCGTTCCGGTTGG CACCGCACTGGCGAGCGCACTGAGTCTCGAGCACCAACAC CACCACTGA	
	ATGGCCGATGATAGCAGCCCGACCACCGCAGCAGATCGTC CGACACTGCCCTGGTAGCGCACGTCGTCCGGTTGCAGCAGC ACAGGCAGCAGGTCCGCTGGATGATGCAGCACCGCTGGAA GTTACCTGGTTCTGCGTCGTCTACCGCACTGCCAGCAG GCACAGGTCGTCCGGCACCGATGGGTCGTGCAGAAATTTGC AGAAACCCATGGTGCAGATCCGGCAGATGCCGAAACCGTT ACCGCAGCACTGACCGCAGAAGGTCTGCGTATTACCGCAG TTGATCTGCCGAGCCGTGTTTTCAGGTTGCCGGTGATGT TGCAACCTTTAGCCGTGTTTTTGGTGTAGCCTGAGCCGT GTTGAAAGCCCTGATCCGGTTGCCGATCGTCTGGTTCCGC ATCGTCAGCGTAGCGGTGATCTGGCAGTTCCCTGCTCCGCT GGCAGGCGTTGTGACCGCAGTTCTGGGTTTAGATGATCGT CCGCAGGCACGTGCACTGTTTCGTCTGCAGCAGCCGTTG ATACCACCTTTACTCCGCTGGAACCTGGGTCGTGTTTATCG TTTTCCGAGCGGTACAGATGGTCGTGGTCAGCGTCTGGCA ATTCTGGAATTAGGTGGTGGTTATACCCAGGCAGATCTGG ATGCATATTGGACCACCATTGGTCTGGCAGATCCGCCTAC CGTTACAGCAGTTGGTGTGATGGTGCAGCAAATGCACCG GAAGGTGATCCGAATGGTGCCGATGGTGAAGTTCTGCTGG ATATTGAAGTTGCCGGTGCAGTGGCACCGGGTGCCGATCT GGTTGTTTATTTTGCACCGAATACCGATCGTGGTTTTCTG GATGCCCTGAGCACCGCAGTGCATGCCGATCCGACACCGA CCGCAGTGAGCATTAGCTGGGGTCAGAATGAAGATGAATG GACCGCACAGGCACGTACCGCAATGGATGAAGCACTGGCA GATGCAGCCGCACTGGGTGTTACCGTTTGTGCAGCAGCGG GTGATGATGGTAGCACAGATAACGCACCGGATGGTCAGGC ACATGTTGATTTTCCGGCAAGCAGTCCGCATGCGCTGGCA TGTGGTGGTACAACCCTGCGTGCGGATCCGGATACCGGTG AAGTTAGCAGCGAAACCGTGTGGTTTCATGGCACCGGTCA AGGTGGTACTGGTGGTGGTGTGAGCGCAGTTTTTGCAGTT CCGGATTGGCAGGATGGTGTTCGTGTTCCGGGTGATGCAG ATACCGGTCGTCATGGTCGCGGTGTTCCGGATGTTAGCGC AGATGCTGATCCGAGTACCGGTTATCAGGTTTCGTGTGGAT GGTACGGATGCAGTGTTCGTGGCACCGCAGTTCAGTC CGCTGTGGTCTGCACTGACCTGTCGTCTGGCCGAAGCGCT GGGACAGCGTCCGGGTCTGCTGCAGCCGCTGATTTATGCA GGTCTGAGCGCAGGCGAAGTTGCAGCCGGTTTTTCGTGATG TTACAGCGGTAGCAATGGTGCATACGATGCAGGTCCTGG TTGGGATCCGTGCACCGGTCTGGGTGTGCCGGATGGCGAA GCACTGCTGGTTCGTCTGCGTACAGCACTGGGCCTCGAGC ACCACCACCACCACCTGA	プロテアーゼ2

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

	ATGGCCAACCGTAAAATGTTTCCGAATAGCGTTATTGCAA TTCCGACCAGCGGTGTTACCGCACATGGTCTGATTGTTAG CGCAGCAGATCCCGCAGAGCCGTGATGAAAAAATGGATGTT AGCTTTAGCCTGGGTATTCCGCCCTGCACTGGAAAAAGAAC TGGAAGAACGTGTTGATAAAGGCGAAACCATTCCGCCTCA AGAACTGACCACCAAATATGCAGTTGATCCGACCGCAGCA GGCACCCCTGCAGACCTGGCTGAAAAAAGAAGGTTTTACCA TTACCGGTGTGACTCCGGATCGTACCACCATTATGCAAG CGCACCCGCAAGCCAGGTTGAAGCAAGCCTGGGTGTTTCAT ACCGTTTCGTGTTACCCGTGAAGGCCAGACCTATAACCGCAG CAAGTGATGTTCCGAGCCTGCCGGAAGATATTGGTGGTGC CGTTGTTAATATTGGCGGTCTGCAGCCGTATCGTCAGGCA CGTAAACATCTGCGTAGCTATATTAGACCACACCGGAAG CAGATGGTGAAGAACCGGCAATTGCAAATGCACCGCCTTA TCTGGTTCCGGAAATTCTGAAAGCATATGATGGTGCACGT CTGGGTCTGACCGGTAAAGGTCAAGAAATTGCCATTCTGA TTGATACCGTTCCGCTGGATACCGATCTGACCAGCTTTTG GACCGCAAATGGTGTGTCAGGTAGCCTGGCACGTATTACC AAAATCAATGTTAAAGGTGGTGCCTGCCGACACCGAGCG GTGAAGAAACCCCTGGATGCAGAATGGGCAAGCACCATTGC ACCGGATGCAAATGTTTCGTATTTATGCCAGCGGTACACTG AGCTTTATTTGATCTGGATCGTGCCTGGATCGCATTTATG CCGATGCACTGGCACAGCCGAAACTGCGTATTGTGAGCAT TAGTCTGGGCCCTGAGCGAAGCATATATGGCAAAAGGTGAA GTTGATGCAGAAGAAGCACGTTTTGTTTCGTTTTGCAGCAC TGGGTGTTAATGTTTTTGTAGCACCGGTGATGCCGGTAG CAATCCGGGTCTGATGGTCATCATGCAAATGGTCCGCTG GCAGCAGAATGGATGAGCACCAGTCCGCATGTTGTTGCAG TTGGTGGCACCAGCCTGCGTCTGGCAAATAATGGTCAGGT TGCAAGCGAAACCGGTTGGACCGGTAGCGGTGGTGGTAAA AGCAATTTTCAGCCTCGTCCGGCATGGCAGCAAGGTCATG GTGTTCCAGCAGGTAATCAGCGTATGGTGCCGGATGTTGG TGCAGCAGCCGATCCGAATGAAGGTGCACTGGTTATTCTG AATGGTCAGCGTCTGCAAGTATGGCGGTACAAGTTGGAGCG CACCGATTTGGGCAGGTCTGTGTGCACTGATTAATGAAGC ACGTGAGAACAATCATAAACTCCGCTGCCGTATCTGAAC AGCCTGATTTATCCGATGATTGGTAGCAACTGTTTTCTGTG ATGAAGTACCGGTTCAAATGGTGCATATAGCTGTGGTCC GGGTTATGATCTGGTTACCGGTATTGGTAGTCCGGATCTG AAACAGCTGGCAGCCAACTGGCA	プロテアーゼ4
	ATGGCAGGCGTTAATGAACCGTATAATGCACGTGAAGATG GTATTCCGCTGAAAAGCAGCGCACGTGCAGTTGTTCCGGG TGTTAACTGCATGGTCCGACCGATGGTGCAAGCCGTCTG GAAATTACCGTTGTTCTGCGTCGTACCGAACTGCCGA GCGCAGCAGCAGATGGTCATCTGACCGCAGCAGAAGTGGC AAGCGAATATGGTGCATCAGATGATGATGTTTCGTCTGGCA ACCGAAGTTTTTACCCGTCTGGGTGCAGATGTTGTTGAAA GCGATCCGGCAAGTCGTCTGCTGCGTCTGAGCGGCACCGT TGAACAGCTGAGCAGCATTTTTGGTACAACCCCTGGAAGAT GCAACAGCAGCAGCAGCGATGGTGCCACCGTTTATTATC GTCATCGTCTGGGCGAACTGCGTATTCCGGCAGAACTGAA TGGTATTGTTATTGCAGTTCTGGGCTTAGATGATCGTCCG CAGGCACGCGCACATTTTCGTATGCTGCCTCGTACCACCG	プロテアーゼ5

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

CAGGTACAAGCTATAGTCCGGTTGAACTGGGTCGTGTTTA TGGTTTTCCGGATGGCACCGATGGTAGCGGTGAGACCGTT GCAATTATTGAATTAGGTGGTGGTTATGCACAGGCAGATC TGGATGCATATTTTGCAGGTTTAGGTCTGGCCACACCGCA GATTACCAGCATTTGGTGTGATGGTGGTGCAAATCAAGGT GGTAATGATCCGCAGGGTGCCGATGGTGAAGTGCTGCTGG ATATTGAAGTTGTTGGTGCACCTGGCACCGAAAGCAGCAAT TCAGGTTTATTTTGCACCGAATACCGATGCAGGTTTCTG GATGCCGTTGTTGCAGCAACCAAGCAGCACCGTGTGCCA TTAGCATTAGCTGGGGTCAGAGCGAAGATCAGTGGACCGC ACAGGCACGTGATGCATTTGATCAGGCACTGGCAGATGCA GCAGCCCTGGGTATTACCACCACCGTTGCAGCCGGTGATC GTGGTAGCAGTGATGGTGCCGCAGATGGTAAAGCACATGT TGATTTTCCGGCAAGCAGTCCGCATGCACTGGCCTGTGGT GGTACACGTCTGGAAGCAGATCCTGCAACCGGTGCAATTC GTAGCGAAACCGTTTGAATGAAGGTCCGGATAGCGCGAC CGGTGGTGGCTATAGCAAAGTTTTTCCGCGTCCGAGCTGG CAGAGCCCGAGTGCAGGTAAAAGCGGTGCTGGTGTGCCGG ATGTTAGCGCAGTTGCAGATCCGCAGACAGGTTATCGTAT TCGTGTGGATGGCAAAGATATGGTTATTGGTGGCACCTCA GCAGTTGCACCGCTGTGGGCAGCACTGATTGCACGTTTTG CCCAGGCAGGTAATCGTCGTTTTTGGTCTGATTAGCCGAG CCTGTATGCAGTTAGCAGCGGTTTTCTGTGATGTTACCGTT GGTGATAATGGTAGCTATCATGCAGGTCTGGTTGGGATG CATGTACCGGTCTGGGCACCCCTGATGGTGCAGCCCTGCT GGCAGCCCTGAAAGGT		
ATGAGCACCCGTGCAGCACGTACCACACCGAGCGCACTGG CCGATCTGCGTAATGAACCGCGTAGTCCGCTGCCTGGTAG CGAAAAAGCAGCACTGGCAGATACACCGGCAACCACCGCA GCAGGTATCAAACCGCTGCGTGCAACCGCAGTTGCAAAAG CAAAACCGGCAAGCAGCCGCAAAAAATCACCGTTAGCGT TGTTGTTCCGCGTACCAAACCGGTTACACAGGCAGCAGTT GCAGGTAAACATCTGACCCGTGCACAGTTTAAAAGCAGCC ATGCAGCAGCACCGGCAAGTGTTAAAGCAGTTTCAAGAAAT TGCCAAAGCCTTTAACCTGGTTAGCAAAGCCGAACCGGCA CGTAGCACCGTTTCATCTGACCGGCACCGTTAAAGATATGC AGGATGCATTTGGTGTACCCCTGCAAGAACATACCGTTGG TGCAAAAACCCTGCGTATTCGTCAGGGTGCAATTTATCTG CCGGATAGCGTTCTGCCGCATGTTACAGGCAGTTCTGGGTT TAGATAATCGTCCGCAGGCAAAACCGCATTATCGTGTGG TAAAGCACGTGCAGCAGCCAGCACCGCTTTACCCCTCCG CAGCTGGCACAGCTGTATGGTTTTCCGACCAGCGCAAAAG CCACCGGTCAGACCATGCACTGATTGAATTAGGTGGTGG TTTTCTGTCAGGCAGATATTACCGCATATTTCAAAGCCTG GGTATTGCAGCACCGAGCGTTAAAGCCGTTCTGGTTGATG GTGGTAAAAATGCACCGAGCAATGCAAATGGTGCAGATGG TGAAGTTATGCTGGATATTGAAGTTGCAGCGGCAGTTGCA CCGGGTGCCAATATTGCAGTTTATTTTGCACCGAATACCG ATCAGGGTTTTGTTGATGCAATTGCGACCGCAGCACATGA TACCACCAATAAACCAGCATTATTAGCATTAGCTGGGGT GGTCCGGAAAAGCAGCTGGACCAGCCAGGCACTGACCGCAC TGGATAATGCATGTAAAGATGCAGCCGCACTGGGTATTAC CGTTACAGCAGCAGCCGGTGATGATGGTTCAGATGATGGT		プロテアーゼ6

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

	GTTGGTGATGGTAAAAAACATGTTGATTTTCCGGCAAGCT CACCGAATGTTCTGGCATGTGGTGGCACCACAACTGGTTGC AAGCAATGGTGCAATTACCAGCGAAGTTGTTTGAATGAA ACCGCCAATAAAGAAGGTGCAACAGGCGGAGGTATTAGCA CCGCATTTCCGCAGCCGACCTGGCAGAAAAGCATTGCAGC AACCAAAAGCGGTCGTGGTGTTCGGGATGTTGCGGGTGAT GCAGATCCGACCACCGGTTATCAGGTTTCGTGTTGATGGTC AGAATATGGTTATCGGTGGTACAAGCGCAGTTGCTCCGCT GTGGGCAGGTCTGATTGCCCTGAGCAATGCCACCAACAAA AATGCAGCAGGTCTGCCGCAGGCCAAACTGTATAGCACCA CAGGTCAGAAAGCATTTCGTGATATTACCAGTGGCAATAA CGGTGCGTTTTAAAGCAGCAAAAGGTTGGGATCCGTGTACC GGTCTGGGTAGCCCGAAAGCCGCAAGCATTATTACCCTGC TGGCCACCAAAAGCAGCGCCAAAAGAAAACCAGCCGTGC AAAAGCC	
	ATGGAAAGCATTATGCCGAGCCAGCCGAGCAGCATTCCGG TTCGTGGTAGCGAACGTGCAGCACTGCCGACCGCACATGT TGTTGGTCCGGCAGCAAGTGATGAACGTCTGGAAGTTACC CTGCGTGTTTCGTCCGCGTGACAGCTGCATGCAAGCGCAA GCGAAGCACAGAGCCTGCGTCCGCCCTGGTGAACGTAGCTA TCTGAGCCGTGAACAGCTGGCAAGCGCACATGGTGCAGCA CCGGAAGATATTGCAAAAGTTGAAGCATTTCGCCAGAGCC ATGGTCTGCAGGTTGTTCTGACCAGCGCAGCACGTTCGTTG TGTTATTGTTAGCGGCACCGTTGCAGCCCTGGAAGCGCA TTTGCCGTTAAACTGCAGCAGTATCGTTTTGATGGTGGTA GCTATCGTGGTTCGTGTTGGTCCTGTTTTGTTAGTCCGGA AATTGGTGATATTGTGGAAGGTGTTTTTGGTCTGGATGAT CGTCCGCAGGCAATTGCACATTTTAAACGTAGTGCACATG CAGTTCGTGCCGAAGATGGTGCCGCTCCGCATGCCGGTGG TGCAAGCTTTACCCCTCCGCAGCTGGCCAAACTGTATAAC TATCCGGGTGATACCGATGGCACCAGGTCAGTGTATTGGTA TTGTTGAATTTGGTGGTGCCATTTCGTGCAGCAGATATTCTG TGCATATTTCAAAGAACTGGGTCTGCCTGCACCGCATGTT AATACCGTTCTGGTTGATCATGCACATATGCGTAGTGATG ATGCAGATGCAGAAGTTATGCTGGATATTGAAGTTGCAGC AGCCATTGCACCGAAAGCACAGATTGTTGTTTATTTTGCT CCGAATACCAGCCAGGGTTTTATTGATGCATTTACCCATG CAATTTCATGACACCGTTTCATAAACCGAGCGTTATTAGCGT TAGCTGGGGTGGTCCGGAAGAAAGATTGGAGCGCACAGATT AAAACCCAGCTGGATCAGGTTTTTTCAGGATGCAGCAGCAC TGGGTGTTACCATTGTTGCAGCCAGCGGTGATGCAGGTAG CAGTGATGAAAATCCGGATGCACTGGCAAGCATTGGTCTG ACACCGGATGGTCTGAGCCATGCAGATTTTCCGGCAAGCA GCCCCGTTTGCACTGGCCTGTGGTGGCACCAAACTGGTTGC CAGCGCCAGCGCAATTACCAGCGAAACCGTTTGAATGAA GATCCGGTGGTAGCGCAACCGGTGGTGGTATTAGCGATT TTTTTGATGTTCCGGGTTATCAGGCAACCGCAAATATTCC GGTTAGCGCAAATCCTGGTGGTCTGTAAGGTCTGGTGGT CCGGATATTGCAGCCGATGCAGATCCGGCAACCGGTTATC TGTTTCGTGTTTCATGGTCAGGATGCCGTTATTGGTGGTAC AAGCGCAGTTGCACCGCTGATGGCAGGTCTGGTTGCACTG CTGAATCATAACTGGGTTCATCCGGTTGGTTTTCTGAATC CGCTGCTGTATCGTACCGCAGGTATTACCCGTGATATTAC	プロテアーゼ7

10

20

30

40

50

40

50

【表 1 - 1 0】

	GAACATGCCGGTGGTAGCTATCGTGGTCGTACCGGTCCGG TTCATCTGCCGTGATGAACTGAGCGGTGTGTTGATGCAGT TCTGGGTTTATAGATAATCGTCCGCAGGCACGTCCGCATTTT CGTAGCCGTCCGCCTCAGGGTAATGTTTCATTGGCAGAGCA GCCGCACCGGTACAACCAGCAGCACACCGCTGCAGCTGGC AAGCCTGTATGATTTTCCGGCAGGCACCGGTGAGGGTCAG TGTATTGCAATTATTGAATTAGGTGGTGGTTATCGTCCGG CAGATCTGAAAGCATATTTTAGTAACTGGGTATTGCGAG CCCGAAAGTTACCACCGTTAGCGTTGATCATGGTAAAAAT CATCCGACCGGTGATGCAAATGGTCCGGATGGTGAAGTTA TGCTGGATATTGAAATTGCCGGTGCAATTGCCCCCTGGTGC ACATATTGCAGTTTATTTTGCACCGAATACCGATGCAGGT TTTCTGGATGCAGTGACCACCGCAATTCATGATACCATT GTAAACCGAGCGTTATTAGCATTAGCTGGGGTGGTCCGGA AAGCGCATGGACCGAACAGGCAATGACCGCATTTGATCAG GCATTTAGGCAGCAGCAGCCCTGGGTATTACCGTTTGTG TTGCAAGCGGTGATAATGGTAGTGGTGGTGGTGGTAAATGA TGGTGCCGATCATGTTGATTTTCCAGCAAGCAGCCCGTAT GCACTGGCATGTGGTGGCACCAGCGTTCAGGCAGGTAAG GTGCCATTGCAAAAAGAAACCGTTTGGAAATGATGGCGCAA TGGTGGTGCCAGCGGTGGTGGTGGTGGTAGCAGCTTTTTGCA CTGCCTGCATGGCAAGAAGGTCTGCAGGCAGCACGTGCAA AAGGTGGTACAGGTGCACTGCAGATGCGTGGTGTCCGGA TGTGGCAGGCAATGCCGATCCGGCAACCGGTTATGATGTT CGTGTGATGGTAGCGATATGGTTATTGGTGGTACAAGCG CAGTTGCACCGCTGTGGGCAGGTCTGGTTGCACGTATTAA TGCAGGTAAAAATAGTCCGGCAGGTTATCTGAATCCGAAA CTGTATAAAACCGCAGCAGGTCTGACCGATATCACCAGG GTAATAATGGTGATTTTGTGGCCAGCGCAGGTTGGGATGC ATGTACCGGTCTGGGTGCTCCTGATGGTAATAAACTGGCA GGTACATTTGGT		10
	ATGGACGAAACCAATTTTACCAGCACCAATGGTAGTCCGC AGTATATTCCGGTTACCGGTAGCGCACGTGCAATTGTTCC GGGTGCAACCCATGCAGGTATACCGATGATAATGAAGTT CTGAGCGTTACCCCTGCAGCTGCGTCCGAGCGCAGATG AACTGACCGCACATGTTGAAGCACTGGGTACAACCCCTCC GGCAAATCGTAAACATATGACCCATGATGAATTTGAAGCA AGCCATGGTGCAGTGATGATGATCTGAATCTGGTTACCG CATTTGCAACCGAACAGGGTCTGAGCGTGGAACGTATTAA CAAAGCAGCAGCAACCGTTCATGTTAGCGGTACAGCCGGT GCATTCAATAAAGCATTTTCATGTTGAGCTGGGCAATTATC AGCATCCGGATTTTACCTATCGTGGTTATGATGGTCCGGT TCATATTCCGGCACATCTGACCGATATTGTTACCGGTGTT CTGGGTTTATAGATAATCGTCCGCAGGCAAAACCGCATTTTC GTGTTTATCAAGAAGCAGCAGTTCGTAGCAATGCACTGGC AGCACCGATTAGCTATACCCCGACACAGGTTGCAGCACTG TATACTTTCCGACCAATGTTGATTGTAGCGGTGAGTGTA TTGGCATTATTGAATTAGGTGGTGGCTACAGCAAAAGCAA TCTGGATCAGTATTTTGAAGCCTGGGTGTTCCGACACCG ACCATACCAGCGTTAGCGTTGATGGTGGTGCAGATCAGC CGACCGGTAGTCCGAATGGTCCGGATGGTGAAGTTGATCT GGATATTGAAGTTGCAGCAAGCGTTGCACCGGGTGCACAT ATTGCAGTTTATTTTGCACCGAATACCGATGCAGGTTTTT	プロテアーゼ10	20
			30
			40

【表 1 - 1 1】

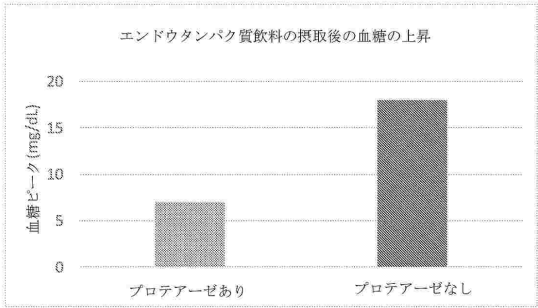
	TGGATGCAATTACCACCGCAGTTCATGACAAAACCAATAA ACCGAGCGTTATTAGCATTAGCTGGGGTGGTCCGGAAATG AGCTGGACCACACAGGCAATGCAGGCCATGAATAATGCAA TGCAGAGCGCAGCCGCACTGGGTGTTACCATTACCGTTGC AGCCGGTGATAATGGTAGCACCGATGGTGTTAATGATGGT AGCTTTCATGTTGATTTTCCGGCAAGCGCACCGTATGCGC TGGCATGTGGTGGCACCCATCTGGTTGGTAGCGGTAGCAC CATTGAAAGCGAAACCGTTTGGGAATGATGGTGCAAATGGT GGTGCGACCGGTGGTGGTGTAGCAGCGTTTTTCCGGTTC CGAGCTGGCAGCAGAAAGCAAATGTTCCGCCTAGCGCAAA TCCTGGTGCAGGCACCGGTCGTGGCGTTCCGGATGTGAGC GGTGATGCAGATCCGGCAACCGGTTATCAGGTTCTGGTTG ATGGTCAGCAGTTTCCGATTGGTGGTACAAGCGCAGTTGC ACCGCTGTGGGCAGGTCTGGTTGCACTGGCCAATCAGACG CTGGGTAAACCGGTGGTTATATCAATCCGCTGCTGTATA GCATTCCCTGCACAGGATAATGCCTTTCATGATATTACCCA GGGCAATAATGATCCGAATCAGACCGGTCAGGTTTATCCG GCAGGTCCAGGTTGGGATGCATGTACCGGTCTGGGTTAC CGAATGGCACCCCTGCTGATTCAGGCACTGGGTCAGATTGG T	
--	---	--

10

20

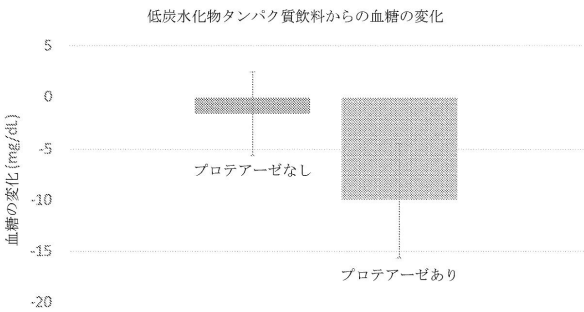
【図面】

【図 1】



14グラムの糖を添加した、プロテアーゼを添加したまたは添加しないエンドウタンパク質飲料の摂取後の血糖の増加

【図 2】



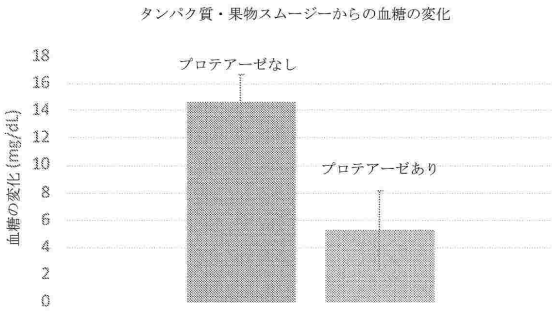
プロテアーゼを添加したまたは添加しない低炭水化物タンパク質飲料の摂取後の血糖の変化

30

40

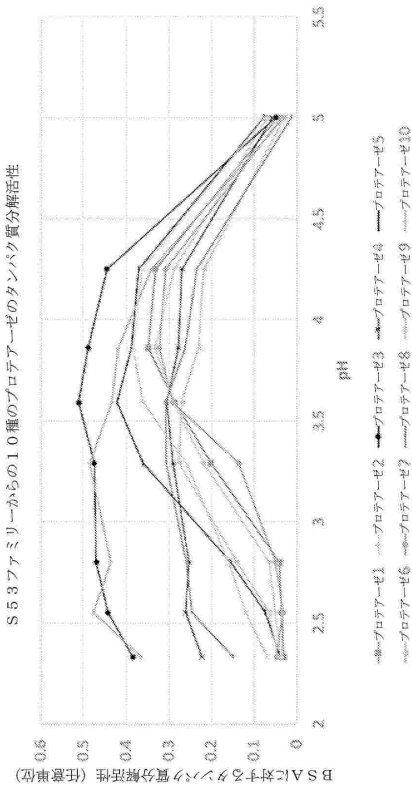
50

【図 3】



果物を含む、プロテアーゼを添加したまたは添加しないタンパク質飲料の摂取後の血糖の上昇

【図 4】



【配列表】

2025504049000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2023/061253
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 38/16 (2006.01) A61K 36/48 (2006.01) A61K 38/48 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01) C12N 9/54 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Electronic databases including including PATENW (WPIAP, EPODOC and all full text databases in English), MEDLINE, CAPLUS, BIOSIS, EMBASE AGRICOLA, FSTA, NAPRALERT and MINTEL were used to search the following keywords: KUMAMOLISIN, S53 PROTEASE, LEGUME PROTEIN, BLOOD GLUCOSE, A61K36/48, A23J3/14 and related terms. A search of the applicant and inventor names using the IP Australia preliminary search tool (databases DOCDB and DWPI) and PubMed was performed.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date "E" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 April 2023		Date of mailing of the international search report 28 April 2023
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au		Authorised officer Jessica Zammit AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 2596

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2023/061253
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2014037438 A1 (NOVOZYMES A/S) 13 March 2014 Example 4; Table 6; Figure 5 and page 81 on lines 20-22	30-31 1-29
X A	WO 2020087017 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 30 April 2020 Abstract; SEQ ID NOs: 4 and 16 on pages 65 and 71, respectively; Table 2; Figure 3 and page 61 at paragraph [0112]	30-31 1-29
A	Li, J., et al., 'Phylogenomic evolutionary surveys of subtilase superfamily genes in fungi', 2017. Scientific Reports, vol. 7, no. 45456 Whole Document	1-31
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2023/061253	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2014037438 A1	13 March 2014	WO 2014037438 A1	13 Mar 2014
		AU 2013311668 A1	26 Feb 2015
		AU 2013311668 B2	28 Feb 2019
		BR 112015004701 A2	21 Nov 2017
		BR 112015004701 B1	14 Jun 2022
		CN 104884615 A	02 Sep 2015
		CN 104884615 B	12 Jul 2019
		CN 110229802 A	13 Sep 2019
		EP 2893012 A1	15 Jul 2015
		EP 2893012 B1	15 Aug 2018
		MX 2015002766 A	15 May 2015
		MX 369726 B	20 Nov 2019
		US 2015259662 A1	17 Sep 2015
		US 9771570 B2	26 Sep 2017
		US 2017342394 A1	30 Nov 2017
		US 10006017 B2	26 Jun 2018
		US 2018273927 A1	27 Sep 2018
		US 10563188 B2	18 Feb 2020
WO 2020087017 A1	30 April 2020	WO 2020087017 A1	30 Apr 2020
		US 2020383351 A1	10 Dec 2020
		US 2021386089 A1	16 Dec 2021
End of Annex			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX
,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ア州サクラメント、ストックトン・ブルーバード 2 7 0 0

F ターム (参考) 4B018 MD20 MD22 MD57 MD90 ME03 MF12
4H045 AA10 AA20 AA30 CA33 EA01 FA16 FA70 FA71